

Zaburzenia uzębienia u dzieci i młodzieży w przebiegu *osteogenesis imperfecta***

Dental aberrations in children and adolescents with *osteogenesis imperfecta***

¹Doctoral Studies, Department of Paediatric Dentistry, Medical University of Łódź

Head of Department: Professor Joanna Szczepańska, MD, PhD

²Department of Paediatric Dentistry, Medical University of Łódź

Head of Department: Professor Joanna Szczepańska, MD, PhD

SŁOWA KLUCZOWE

dentinogenesis imperfecta, *osteogenesis imperfecta*, zaburzenia uzębienia

STRESZCZENIE

Osteogenesis imperfecta (OI) znana jako wrodzona łamliwość kości, jest dziedziczną chorobą tkanki łącznej i charakteryzuje się także zaburzeniami w uzębieniu, takimi jak: *dentinogenesis imperfecta* (DI), wady zgryzu, agenezja oraz występowaniem zębów zatrzymanych.

Celem tego artykułu było opisanie zaburzeń uzębienia u dzieci z OI.

Osteogenesis imperfecta cechują charakterystyczne objawy ogólne, takie jak: zwiększona łamliwość kości, niski wzrost, niebieskie twardówki, zaburzenia słuchu, wiotkość stawów oraz występowanie zaburzeń w jamie ustnej, np. w postaci *dentinogenesis imperfecta*. Silence wyróżnił cztery typy wrodzonej łamliwości kości.

W 2004 roku klasyfikacja została dodatkowo rozszerzona o typy V, VI i VII OI. U pacjentów dotkniętych tym schorzeniem mogą występować *dentinogenesis imperfecta*, zęby zatrzymane, agenezja, zębiniaki oraz wady zgryzu. Istnieją trzy typy dziedzicznego niedorozwoju zębiny (DI), przy czym z wrodzoną łamliwością kości związany jest typ I. Zęby cechują się nieprawidłową barwą, utratą szkliwa, starciem, krótkimi korzeniami, beczułkowatym kształtem koron z zaznaczonym przewężeniem przyszyjkowym i obliteracją komory miazgi. Uzębienie mleczne wykazuje cięższe zaburzenia w porównaniu z uzębieniem stałym. W związku z powyższym niezwykle istotne jest prawidłowe leczenie zaburzeń uzębienia związanych z występowaniem *dentinogenesis imperfecta*, co poprawi jakość życia pacjentów.

KEYWORDS

dentinogenesis imperfecta, *osteogenesis imperfecta*, dental aberrations

SUMMARY

Osteogenesis imperfecta (OI) known as brittle bone disease is an inherited disorder of connective tissue, and is characterized also by dental manifestations like *dentinogenesis imperfecta* (DI), malocclusion, agenesis and impaction.

**Praca finansowana z projektu badawczego dla młodych naukowców i doktorantów UM w Łodzi 502-03/2-043-02/502-24-060.

The study has been financed under the Research Project Grant for Young Researchers and PhD Students of the Medical University in Łódź, Grant No. 502-03/2-043-02/502-24-060.

The purpose of this article is to describe dental aberrations in children with OI. Osteogenesis imperfecta is characterized by systemic and dental manifestations such as bone fragility, repeated bone fractures, short stature, blue sclerae, hearing loss, joint laxity and dentinogenesis imperfecta. Silence originally classified four types of brittle bone disease, but the classification was extended with three additional types of OI in 2004. Patients with OI may show dental aberrations such as dentinogenesis imperfecta, impaction, agenesis, denticles and malocclusion. DI is a hereditary disorder in dentine formation. There are three types of DI, type I is associated with OI. The teeth are characterized by discolouration, loss of enamel, attrition, short roots, bulbous crowns with marked cervical constriction and pulpal obliterations. Primary dentition is more severely affected than permanent teeth. It is important to restore dental defects associated with DI to improve the patient's quality of life.

WSTĘP

Wrodzona łamliwość kości (ang. *osteogenesis imperfecta* – OI) jest dziedziczną chorobą tkanki łącznej, której częstość występowania wynosi od 1 na 5000 do 1 na 20 000 urodzeń, bez preferencji etnicznych czy rasowych (1, 2). Powstaje na skutek mutacji w genie kodującym kolagen typu I. Ze względu na powszechne występowanie tego białka w ludzkim organizmie, dotkniętych chorobą jest wiele narządów. *Osteogenesis imperfecta* może być również spowodowana mutacjami w innych genach, m.in. *CRTAP*, *LEPRE1*, *PPIB* (3). U pacjentów dochodzi do częstych złamań kości, występują niebieskie zabarwienie twardówek, zaburzenia słuchu, wiotkość stawów, zmianami objęte jest także uzębienie. Do częstych objawów w obrębie uzębienia należą: wrodzony niedorozwój zębiny (ang. *dentinogenesis imperfecta* – DI), zaburzenia zgryzu, ektopowe położenie zębów czy też zęby zatrzymane. DI typu I związana jest z OI, typ II i III występują niezależnie. Zaburzeniem dotknięte jest uzębienie mleczne i stałe, jednakże w uzębieniu mlecznym zmiany są częstsze i bardziej zaawansowane.

Celem pracy było omówienie zaburzeń w uzębieniu u dzieci w przebiegu wrodzonej łamliwości kości.

Na podstawie dostępnego piśmiennictwa opisano możliwe zmiany w uzębieniu pacjentów z wrodzoną łamliwością kości.

OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Osteogenesis imperfecta należy do dziedzicznych chorób tkanki łącznej. Powstaje na skutek mutacji w genach (*COL1A1* i *COL1A2*) kodujących dwa polipeptydy (proalfa-1 i proalfa-2) prokolagenu typu I, co skutkuje ilościowymi lub jakościowymi zmianami w syntezie kolagenu typu I. Aktualnie wiadomo, iż mutacje w innych genach mogą także stanowić przyczynę powstania wrodzonej łamliwości kości. Jak dotąd poznano ponad 250 odmiennych mutacji w genach *COL1A1* i *COL1A2*, co stanowi wyjaśnienie dla różnic w fenotypie OI (1). Typ I włóknistego kolagenu jest najczęstszą jego formą w organizmie i stanowi 95% kolagenu kości, dlatego też najczęstszą cechą OI są zmiany w strukturach kostnych. Wszystkie tkanki bogate w typ I kolagenu, takie jak: więzadła, ścięgna, skóra, twardówki, zęby i ucho wewnętrzne, mogą być objęte zaburzeniem (1). Zwykle u tych pacjentów

INTRODUCTION

Osteogenesis imperfecta (OI) is an inherited disorder of the connective tissue, whose incidence ranges from 1 in 5,000 to 1 in 20,000 live births, with no racial or ethnic predilection (1, 2). The disorder arises from mutations in the genes encoding type I collagen. Many organs are affected due to the widespread presence of this protein in the human body. OI may also be caused by mutations in other genes, including *CRTAP*, *LEPRE 1* and *PPIB* (3). Patients experience bone fractures, blue discoloration of the sclera, hearing disorders, joint laxity and dentine aberrations. The common dental symptoms include: congenital hypoplasia of the dentine (dentinogenesis imperfecta – DI), malocclusion, ectopic position of the teeth, or impacted teeth. Type I DI is associated with OI, whereas types II and III occur independently. Although the disease affects primary and permanent dentition, changes are more frequent and more severe in primary teeth.

The aim of this paper is to describe the anomalies in the dentition of children with osteogenesis imperfecta.

Based on the available literature, the article reviews the state of knowledge concerning the possible dental abnormalities in patients with osteogenesis imperfecta.

OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Osteogenesis imperfecta is a hereditary disorder of the connective tissue. It is caused by mutations in the genes (*COL1A1* and *COL1A2*) encoding two polypeptides (proalfa-1 and proalfa-2) of type I procollagen, which results in quantitative or qualitative changes in the synthesis of collagen type I. So far, more than 250 different mutations of *COL1A1* and *COL1A2* genes have been recognized, possibly accounting for the observed differences in the phenotype of OI (1). Type I fibrillar collagen is the most common form of collagen in the body, and it constitutes 95% of bone collagen. Therefore, the most frequently observed features of OI are changes in the bone structure. However, in all tissues that are rich in type I collagen, such as ligaments, tendons, skin, sclera, teeth and the inner ear, some anomalies may occur (1).

spotyka się zwiększoną łamliwość kości, niebieskie twardówki, zaburzenia wzrostu i słuchu, bóle kości, wiotkość stawów i *dentinogenesis imperfecta*. Powtarzające się złamania kości udowej i kręgosłupa są często spotykane we wczesnym okresie życia (4). Charakterystyczny jest również trójkątny kształt twarzy i szerokie czoło (5). Towarzyszące wrodzonej łamliwości kości zaburzenia funkcji płytek krwi i kruchość naczyń prowadzą do wystąpienia przedłużonego krwawienia. Pacjenci z OI mogą wykazywać również nietolerancję ciepła, podwyższoną temperaturę ciała, przyspieszony oddech i przyspieszone bicie serca (1).

Wrodzona łamliwość kości została sklasyfikowana w 1979 roku przez Van Dijka i Sillence'a na cztery główne typy (3). Oryginalna klasyfikacja, która została stworzona na podstawie objawów klinicznych, radiologicznych oraz sposobu dziedziczenia, nadal jest używana. Ze względu na występowanie *osteogenesis imperfecta* na skutek mutacji w innych genach niż *COL1A1/2*, w 2004 roku Rauch i Glorieux opublikowali rozszerzoną klasyfikację wyróżniającą siedem typów OI (6). W 2007 roku Cabral i wsp. opisali dodatkowo typ VIII, powstały na skutek mutacji w genie *LEPRE1* (7). Najnowsza klasyfikacja wrodzonej łamliwości kości z 2010 roku, wprowadzona przez INCDS, wyróżnia pięć typów OI, pozostawiając cztery główne i dodając piąty (tab. 1) (3). Co więcej, dokonano w niej podziału na podtypy w zależności od rodzaju zachodzącej mutacji (3). Zgodnie z piśmiennictwem OI typu I jest najczęstsza (60-70%), typ III spotyka się u 20% osób dotkniętych wrodzoną łamliwością kości, podczas gdy typ IV jedynie u 10% (8). Typ I jest najłagodniejszą formą OI i jako jedyny spowodowany jest przez zmniejszoną produkcję prawidłowego kolagenu typu I. Pozostałe typy: letalny typ II, któremu towarzyszą złamania w życiu płodowym, typ III i typ IV są skutkiem zarówno zaburzeń jakościowych, jak i ilościowych w produkcji kolagenu typu I (4). Typy I i II OI są dodatkowo podzielone na dwie podgrupy z lub bez *dentinogenesis imperfecta* (9). Według Patersona i wsp. u osób z OI typu I, którym towarzyszy DI, istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia złamań przy narodzinach niż bez DI (10). Ponadto u tych pacjentów częściej dochodzi do złamań kości oraz spotyka się cięższe deformacje szkieletu (3). Typy I i IV OI charakteryzują się podobnymi cechami, np. brakiem przedłużonego krwawienia, bólów kości czy też problemów kardiologicznych (4).

Średni wzrost ciała, dyslokacja głowy kości promieniowej, prawidłowa barwa twardówek oraz tworzenie hiperplastycznej kostniny w procesie gojenia są charakterystyczne dla typu V OI. Typ VI został dodany do klasyfikacji ze względu na charakterystyczne cechy histologiczne oraz brak mutacji w genach *COL1A1/2* (11). Cechuje się występowaniem skoliozy, umiarkowanym wzrostem i białymi twardówkami. Typ VII dziedziczony jest w sposób recesywny, został opisany jedynie w społeczności rodzimych Amerykanów w północnym Quebecu, charakteryzuje się łamliwością kości, rhizomelią, czyli dysproporcją długości proksymalnych części kończyn – ramion i ud, oraz występowaniem *coxa vara*. Jest to zmniejszenie kąta

Patients may present with increased bone fragility, blue sclera, growth deficiency, hearing loss, bone pain, joint laxity and *dentinogenesis imperfecta*. Repeated fractures of the femur and spine occur more frequently in young children (4). A triangular shape of the face with a broad forehead is also typical of the condition (5). Platelet function disorders and small vessel fragility associated with OI result in prolonged bleeding. Patients with *osteogenesis imperfecta* can also demonstrate heat intolerance, increased body temperature, an increased respiratory and resting heart rate (1).

In 1979, *osteogenesis imperfecta* was classified into four main types by Van Dijk and Sillence (3). The initial classification, based on clinical and radiological symptoms as well as inheritance pattern is still used. Due to the occurrence of *osteogenesis imperfecta* resulting from mutations in genes other than *COL1A1/2*, Rauch and Glorieux published in 2014 an extended classification, distinguishing seven OI types (6). In 2007, Cabral et al. additionally described Type VIII, related to a mutation in *LEPRE1* gene (7). The most recent classification of *osteogenesis imperfecta*, introduced by INCDS in 2010, distinguishes five OI types, acknowledging the IV main types and adding a fifth one (tab. 1) (3). It also introduces further disease subtypes depending on the type of the gene mutation involved (3). Type I OI is the most common one (60-70% of all patients with OI), type III is diagnosed in 20% of patients with OI, and type IV – in only in 10% of the patients (8). Type I – the mildest OI form, is caused by reduced production of type I collagen. Other types of OI, the lethal type II accompanied by fractures *in utero*, as well as type III and type IV are the result of both qualitative and quantitative disturbances in the synthesis of type I collagen (4). Types I and III are further divided into subgroups with or without *dentinogenesis imperfecta* (9). According to Paterson et al., patients with type I OI accompanied by DI are at a greater risk of fractures at birth than those without DI (10). They are also more prone to bone fractures and severe skeletal deformations (3). Types I and IV are characterized by similar presentation, including a lack of prolonged bleeding, bone pains or cardiac problems (4).

Medium body height, dislocation of the radial head, white sclera and hyperplastic callus formation are characteristic for OI type V. Type VI is characterized by the presence of scoliosis, moderate growth and white sclera, as well as a lack of *COL1A1/2* gene mutation (11). Type VII is inherited in a recessive manner, and has been described only in the indigenous American population of northern Quebec. It is characterized by bone fragility, disproportions in the length of the proximal limbs – the arms and thighs (*rhizomelia*), and *coxa vara*. The latter is a reduction of the angle between the head and the shaft of the femur to less than 120 degrees, resulting with a shortened lower limb.

Tab. 1. Klasyfikacja OI z 2010 roku

Typ OI	Zaawansowanie choroby	Typowe cechy	DI	Dziedziczenie	Geny ulegające mutacji
I	Łagodny	<ul style="list-style-type: none"> - łamliwość kości - niska masa kostna - rzadko spotykane deformacje kręgosłupa i kości długich - prawidłowy wzrost/nieznacznie poniżej normy - niebieskie zabarwienie twardówek - głuchota 	-/+	AD	COL1A1 COL1A2
II	Ciężki, letalny	<ul style="list-style-type: none"> - liczne złamania - deformacje szkieletu - niska masa urodzeniowa - objawy neuropatologiczne - niewydolność płuc - zastoinowa niewydolność serca - <i>pneumonia</i> 		AD AR	COL1A1 COL1A2 CRTAP LEPRE1 PPIB
III	Z postępującą deformacją	<ul style="list-style-type: none"> - liczne złamania - deformacje szkieletu - niski wzrost - zaawansowana skolioza - szare zabarwienie twardówek 	+	AD AR	COL1A1 COL1A2 BMP1 CRTAP FKBP10 LEPRE1 PLOD2 PPIB SERPINF1 SERPINH1 TMEM38B WNT1 CREB3L1
IV	Umiarkowany	<ul style="list-style-type: none"> - częste złamania - osteoporoza - różne stopnie deformacji kości długich i kręgosłupa - prawidłowy kolor twardówek 	+/-	AD AR XL	COL1A1 COL1A2 WNT1 CRTAP PPIB SP7 PLS3
V	Umiarkowany	<ul style="list-style-type: none"> - dyslokacja głowy kości promieniowej - prawidłowe zabarwienie twardówek - kalcyfikacja błon międzykostnych 	-	AD	IFITM5

poniżej 120 stopni między głową a trzonem kości udowej, co prowadzi do skrócenia kończyny dolnej. O te trzy typy została rozszerzona klasyfikacja, ponieważ demonstrują fenotypy *osteogenesis imperfecta*, takie jak: zwiększona łamliwość kości i niski wzrost, jednakże nie stwierdzono mutacji w genach kodujących kolagen typu I. U mężczyzn po 50. roku życia i u kobiet po menopauzie objawy choroby ulegają zaostrzeniu (4). Według Brustaina i Mautnera współczynnik śmiertelności u dzieci z OI wynosi 70-80%, jednakże w okresie pokwitania ulega zmniejszeniu (12).

W diagnozie OI pomocne są występowanie tej choroby u członków rodziny oraz charakterystyczne dla tej jednostki objawy, np. zwiększona łamliwość kości, niebieskie twardówki czy też *dentinogenesis imperfecta*. Jednakże niebieskie twardówki często występują także u zdrowych

Types V, VI and VII are described as OI-resembling syndromes, since although patients demonstrate phenotypes similar to *osteogenesis imperfecta*, such as increased bone fragility and short stature, no mutations in the genes encoding type I collagen are observed (1). OI symptoms tend to exacerbate in males over 50 years old and postmenopausal women (4). Brunstein and Mautner notes that although the general mortality rate in OI ranges from 70 to 80%, it tends to be lower during puberty (12).

The occurrence of the disease in family members or the presence of characteristic symptoms such as increased bone fragility, blue sclera, or *dentinogenesis imperfecta* can be helpful in diagnosis. However, as blue sclera are also common in healthy children, this feature is not a clear

Tab. 1. 2010 classification of osteogenesis imperfecta

Type	Severity	Characteristics	DI	Inheritance	Genes
I	Mild	<ul style="list-style-type: none"> - bone fragility - low bone mass - rare spinal and long bone deformations - normal stature/stature slightly below average - blue sclerae - deafness 	-/+	AD	COL1A1 COL1A2
II	Severe, lethal	<ul style="list-style-type: none"> - multiple fractures - skeletal deformations - low birth weight - neuropathologies - pulmonary insufficiency - congestive heart failure - pneumonia 		AD AR	COL1A1 COL1A2 CRTAP LEPRE1 PPIB
III	Progressively deforming	<ul style="list-style-type: none"> - multiple fractures - skeletal deformations - short stature - severe scoliosis - grey sclerae 	+	AD AR	COL1A1 COL1A2 BMP1 CRTAP FKBP10 LEPRE1 PLOD2 PPIB SERPINF1 SERPINH1 TMEM38B WNT1 CREB3L1
IV	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> - multiple fractures - osteoporosis - long bone and spinal deformities of various severity - normal sclerae 	+/-	AD AR XL	COL1A1 COL1A2 WNT1 CRTAP PPIB SP7 PLS3
V	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> - dislocation of the radial head - normal sclerae - calcification of interosseous membranes 	-	AD	IFITM5

dzieci, dlatego też cecha ta nie wskazuje jednoznacznie na ten zespół. Podobnie nie należy stawiać diagnozy jedynie na podstawie wystąpienia DI, która może stanowić odosobnione zaburzenie. W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę m.in.: idiopatyczną młodzieńczą osteoporozę, hipofosfatazę, chorobę Pageta, syndrom Brucka, chorobę Cole-Carpentera czy też przemoc nad nieletnim (1, 6). W diagnozie OI pomocne są charakterystyczne markery obrotu kostnego, takie jak kostna alkaliczna fosfataza oraz oznaczane w moczu dezoksyperydynolina (ang. *urinary free-deoxypyridinoline* – uFDPD) i N-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (ang. *urinary cross-linked N-telopeptide of type I collagen* – uNTX) (1).

Aktualnie nie ma lekarstwa na OI, istnieje jedynie leczenie paliatywne prowadzące do zmniejszenia deformacji

indications of OI. Likewise, the diagnosis of OI should not be based entirely on the presence of DI, which may be an isolated disorder. The differential diagnosis should take into account idiopathic juvenile osteoporosis, hypophosphatasia, Paget's disease, Bruck syndrome, Cole-Carpenter disease, injury and physical abuse (1, 6). Specific markers of bone turnover, such as bone alkaline phosphatase and urinary free-deoxypyridinoline (uFDPD) and urinary cross-linked N telopeptides of type I collagen (uNTX) can also be helpful in diagnosing OI (1).

Currently, no cure for OI is available, with palliative treatment used to reduce skeletal deformities and improve the patient's functioning and quality of life. It is essential to inform the patient's family properly.

układu kostnego, polepszenia funkcjonowania i poprawy jakości życia. Bardzo istotna jest odpowiednia edukacja najbliższej rodziny. Stosowana rehabilitacja ma na celu polepszenie rozwoju motorycznego pacjenta i zwiększenie jego siły mięśniowej, jak również niekiedy konieczne są zabiegi ortopedyczne. Udowodniono, że przyjmowanie kalcytoniny, fluorku sodu, hormonów wzrostu, kortyzonu, witamin C i D jest nieskuteczne. Obecnie wdrożono terapię bisfosfonianami, która zmniejsza ryzyko złamań i bolesność kości (1). Główną przyczyną stosowania dożylnie pamidronianu, który zmniejsza stężenie wapnia w surowicy, jest jego działanie hamujące na aktywność osteoklastów, co prowadzi do zwiększenia masy kostnej i poprawy mineralizacji (13). Jednakże hamowanie depozycji osteoklastów na świeżo powstałych powierzchniach kostnych ma wpływ na procesy remodelingu kości i jej gojenia, w związku z tym przyjmowanie bisfosfonianów może prowadzić do osteonekrozy szczęk (14). Zaburzenie to zapoczątkowane jest najczęściej ekstrakcją zęba bądź powtarzającymi się infekcjami bakteryjnymi i cechuje się dużą bolesnością (15, 16). Według badań Mavrokokkiego i wsp. (17) znane przypadki osteonekrozy szczęk związane z przyjmowaniem bisfosfonianów dotyczą głównie pacjentów z nowotworem w wywiadzie (73%). Nie stwierdzono dotychczas osteonekrozy szczęk u młodych pacjentów z wrodzoną łamliwością kości. Zgodnie z badaniami Kamoun-Goldrat i wsp. (18) terapia bisfosfonianami powoduje opóźnione wyrzynanie zębów u pacjentów z OI.

ZABURZENIA UZĘBIENIA

Dentinogenesis imperfecta została pierwszy raz opisana pod koniec XIX wieku, dziedziczona jest w sposób autosomalny dominujący z niewielkim współczynnikiem mutacji (19). Wyróżnia się 3 typy *dentinogenesis imperfecta* (20). Typ I DI jest związany z wrodzoną łamliwością kości. Zaburzenie to występuje zarówno w mlecznym, jak i stałym uzębieniu, typowe jest bursztynowe zabarwienie zębów i ich starcie. Na zdjęciu radiograficznym widoczne są krótkie, wąskie korzenie oraz szybko postępująca wraz z wiekiem obliteracja miazgi. Objawy występujące w DI typu II są podobne jak w typie I, jednakże w przeciwieństwie do typu I nigdy nie spotyka się zębów niedotkniętych tym zaburzeniem. Typ III wykryto jedynie w populacji z Maryland i Waszyngtonu DC, znany jako „Brandywine isolate”. Zakładano, iż typy II i III DI powstają na skutek różnej ekspresji tego samego genu (2, 19). Cechy w typie III DI są podobne jak w typach I i II, jednakże do różnic należą wielokrotne obnażenia miazgi w uzębieniu mlecznym, które na zdjęciach radiograficznych często widoczne są jako tzw. zęby „muszelnikowe” (2).

Zębina składa się w 70% z hydroksyapatytu, 20% substancji organicznych i 10% wody. Fazę organiczną zębiny w 85% stanowi kolagen typu I (20). *Dentinogenesis imperfecta* typu I, występująca łącznie z OI, powstaje na skutek mutacji w genach kodujących kolagen typu I – *COL1A1* i *COL1A2*. Pozostałe typy DI powstają w wyniku mutacji w genie

Rehabilitation is employed in order to improve motor development and increase muscle strength, and sometimes orthopaedic surgery is needed. The use of calcitonin, sodium fluoride, growth hormones, cortisol and vitamins C and D has been proved ineffective. Currently, bisphosphonate therapy is applied to reduce the risk of fractures and bone pain (1). Pamidronate can be administered intravenously to reduce the concentration of calcium in the blood, and its inhibitory effect on osteoclast activity results in increased bone mass and improved mineralization (13). However, as the inhibition of osteoclast deposition on newly-formed bone surfaces affects both bone remodelling and the healing process, bisphosphonate use may cause osteonecrosis of the jaw (14). This disorder in many cases is initiated by tooth extraction or recurrent bacterial infections, and is characterized by severe pain (15, 16). Mavrokokki et al. (17) found the known cases of osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates to have occurred predominantly (73%) in patients with a history of cancer. So far, no cases of osteonecrosis of the jaw have been reported in young patients with congenital bone fragility. According to Goldrat-Kamoun et al. (18), bisphosphonate therapy causes delayed tooth eruption in patients with OI.

DENTAL ABERRATIONS

Dentinogenesis imperfecta was first described in the late nineteenth century. It is inherited in an autosomal dominant way, with a small mutation factor (19). There are 3 types of dentinogenesis imperfecta (20). DI type I is associated with osteogenesis imperfecta. This disorder occurs in both primary and permanent dentition, and is characterized by amber colour of teeth and attrition. Radiographs show short, narrow roots and obliteration of the pulp, which rapidly progresses with age. The symptoms in type II are similar to those in type I but, in contrast to type I, the teeth are not affected. Type III known as “Brandywine isolate” has only been identified in the populations of Maryland and Washington DC. It was assumed that DI types II and III are formed by a different expression of the same gene (2, 19). The features of type III are similar to those of types I and II, but radiographic images show more prevalent multiple pulp exposure manifesting as “shell teeth” in primary dentition (2).

Dentine consists of 70% hydroxyapatite, 20% organic matter and 10% water. The organic phase in dentine is 85% type I collagen (20). Dentinogenesis imperfecta type I, associated with OI, is caused by mutations in the genes encoding type I collagen, namely *COL1A1* and *COL1A2*. Other types of DI result from mutations in the gene encoding dentine sialophosphoprotein (*DSPP*). *DSPP* encodes two major proteins of the dentine matrix: dentine sialoprotein (DSP) and dentine phosphoprotein (DPP), which

kodującym sialofosfoproteinę zębiny *DSPP* (ang. *dentin sialophosphoprotein*). *DSPP* koduje dwa główne białka matrycy zębiny: sialoproteinę zębiny (ang. *dentin sialoprotein* – DSP) i fosfoproteinę zębiny (ang. *dentin phosphoprotein* – DPP), które biorą udział w procesie mineralizacji (21). Według piśmiennictwa DI typu I występuje u 28-73% osobników z OI i najczęściej wrodzony niedorozwój zębiny spotyka się w typie III i IV *osteogenesis imperfecta* (22, 23).

OI jest jednostką związaną z zaburzeniem w budowie tkanek mezenchymalnych. Szklivo powstaje z ektodermy, jednak w trakcie odontogenezy zachodzi wiele interakcji między tymi listkami zarodkowymi. Istnieje przypuszczenie, iż zaburzenia mezenchymy oddziałują na rozwój ektodermalnego szkliva. W przebiegu OI spotykane jest zarówno prawidłowe szklivo (w większości przypadków), jak i z morfologicznymi zaburzeniami (24). U pacjentów z *osteogenesis imperfecta* hipoplazja szkliva występuje razem z *dentinogenesis imperfecta* jako wtórny efekt nieprawidłowej budowy zębiny. Natomiast u pacjentów bez OI niedorozwój szkliva ma inną etiologię, powstaje na skutek odchyień w przebiegu amelogenezy (24). W badaniach Lindau i wsp. (24) nie wykazali zależności pomiędzy morfologią szkliva a typem OI.

Dentinogenesis imperfecta charakteryzuje się nieprawidłową budową zębiny, jak również prawidłowym na grubość i gęstość szklivem, które szybko ulega odkruszeniu. Nieprawidłowe połączenie szklivo-zębinowe nie stanowi przyczyny utraty szkliva. Prowadzi do tego osłabiona budowa zębiny, która pozbawiona szkliva szybko ulega starciu (5). Natomiast w badaniach Sunderlanda i Smitha (25) we wszystkich przypadkach wykazano nieprawidłowe połączenie szklivo-zębinowe. Stwierdzili jednak, że nie stanowi to przyczyny odłamania szkliva. W 1/3 przypadków szklivo może wykazywać zmiany hipoplastyczne bądź hipomineralizacyjne (19). Pacjenci z DI rzadko skarżą się na nadwrażliwość, ponieważ dochodzi u nich do obliteracji odsłoniętych, na skutek utraty szkliva, kanałików zębinowych (2).

Kolejną charakterystyczną cechą w przebiegu DI są zaburzenia barwy zębów, począwszy od szarej bądź brązowej do opalescencyjnej niebieskiej. Radiograficznie można stwierdzić krótkie korzenie, beczułkowate korony z wyraźnym zaznaczonym przewężeniem przyszyjkowym, widoczna jest również obliteracja jamy zęba. DI dotyka zarówno uzębienia mlecznego, jak i stałego, zmiany są jednak cięższe i częstsze w uzębieniu mlecznym. Żółta/brązowa barwa zębów połączona z brakiem szkliva wskazuje na cięższy stan niż szare zmiany opalescencyjne (5). W badaniu O'Connell i Marini (5) znaczne starcia zębów i złamanie szkliva wykryto prawie wyłącznie w przebarwionym uzębieniu mlecznym. Natomiast zaburzenia te w uzębieniu stałym nie były związane ze zmianą barwy zębów.

Zgodnie z obecną wiedzą klasyfikacja *dentinogenesis imperfecta* według Shieldsa jest nieaktualna, jednakże nie jest możliwe stworzenie nowego wyczerpującego podziału tego zaburzenia ze względu na niewystarczające dane.

are involved in the process of dentine mineralization (21). According to the literature, type I occurs in 28-73% of patients with OI, and is most common in types III and IV of osteogenesis imperfecta (22, 23).

OI is a disease associated with abnormalities in the structure of the mesenchymal tissue. The enamel is formed from the ectoderm, but many interactions occur between the embryonic leafs during odontogenesis. There is a hypothesis that mesenchymal defects affect the development of ectodermal enamel. In osteogenesis imperfecta, enamel is normal in most teeth, yet enamel with morphological abnormalities can also occur (24). Enamel hypoplasia occurs in OI patients with dentinogenesis imperfecta as a secondary result of an improper dentine structure. In contrast, in patients without OI, enamel hypoplasia has a different aetiology, arising from deviations in amelogenesis (24). Lindau et al. (24) showed no relationship between the morphology of the enamel and the type of OI.

Dentinogenesis imperfecta is characterized by an abnormal structure of the dentine, as well as proper thickness and density of the enamel, which nonetheless breaks up and chips off rapidly. The abnormal enamel-dentine junction does not cause the loss of enamel, which is the result of the abnormal dentine structure, undergoing attrition easily without the enamel (5). According to Sunderland and Smith (25), all the cases in their study demonstrated an abnormal enamel-dentine junction. However, it did not result in breaking up the enamel. In 1/3 of cases, the enamel showed hypoplastic or hypomineralization changes (19). Patients with DI rarely complain of hypersensitivity, since dentine tubules exposed due to the loss of the enamel become sclerotic (2).

Another characteristic feature of DI is the colour of the teeth, ranging from grey or brown to opalescent blue. Radiographic images reveal short roots, a barrelled crown with a pronounced cervical constriction, and pulp obliteration. Although DI affects both primary and permanent dentition, the symptoms are more severe and frequent in primary dentition. Yellow/brown teeth combined with the lack of enamel indicate a more severe condition than opalescent gray teeth (5). In the study by O'Connell and Marini (5), the attrition of teeth and breakage of the enamel were detected almost exclusively in the discoloured primary dentition, whilst the anomalies were not connected with discolouration in permanent teeth.

Although the current state of knowledge has proved the Shields classification of dentinogenesis imperfecta to be out of date, there is insufficient data to create a new, more comprehensive one. Histologically, the condition is characterized by a normal dentine mantle and abnormal structure of the circumpulpal dentine, with abnormal tubule zones, and atubular dentine (4).

W badaniu histologicznym można stwierdzić prawidłową zębinę płaszczową, nietypową budowę zębiny okołomia-zgowej z nieprawidłowymi kanalikami oraz strefami zębiny bezkanalikowej (4). Spotyka się przypadki bez widocznych zmian klinicznych i radiologicznych w uzębieniu, jednakże nie jest to jednoznaczne z brakiem zmian histologicznych w obrębie zębiny. Badania histologiczne najczęściej uwidaczniają zębiniaki w miążdże zęba (5). Według Lindau i wsp. (26) zębiniaki spotyka się częściej w dojrzałych zębach stałych niż w niedojrzałych. Podobnie zdjęcia radiograficzne w zębach bez klinicznych zmian mogą w różnym stopniu uwidoczniać występowanie DI, najczęściej spotyka się obliterację jam zębów. DI jest także opisywana w przebiegu choroby Ehlersa-Danlosa typu II, Goldblatta, dysplazji Schimke (1).

Anomalie budowy i masy ciała oraz rozmiaru głowy u chorych z OI mogą wpływać na rozwój zaburzeń zgryzu. Zaburzenie zgryzu w postaci III klasy według Angle'a stwierdzono u 67-80% osób z OI. Spotykana u tych osobników relatywna makrocefalia jako skutek niskiej i wątplwej budowy ciała oraz hipoplazja środkowego piętra twarzy sprawiają, iż mimo prawidłowej długości żuchwy, występują wady zgryzu (5, 27). Schwartz i Tsipouras (28) podają, że zaburzenia zgryzu w postaci klasy III według Angle'a występuje w 75% przypadków, wady krzyżowe w 65%, zaś zęby zatrzymane w 25%. Ektopowe wyrzynanie pierwszych i drugich stałych zębów trzonowych jest częstsze niż w populacji niedotkniętej tym zaburzeniem. Ponadto u 10-22% z OI stwierdzono wrodzone braki stałych zębów (8). Mimo licznych anomalii w budowie i położeniu zębów u pacjentów z wrodzoną łamliwością kości nie odnotowano opóźnionego bądź przedwczesnego wyrzynania zębów (4).

Badania Malmgren i Norgren (29) wykazały, że urazy zębów występują bardzo rzadko u pacjentów z OI. Ponadto u 9 pacjentów na 81 badanych występowały zatrzymane zęby trzonowe (29). Częstość występowania zatrzymanych zębów może być wyższa u starszych dzieci z tym zaburzeniem. Przyczyniać się do tego mogą dotylnie położenie szczęki oraz beczułkowaty kształt koron (29).

PODSUMOWANIE

Pacjentom z wrodzoną łamliwością kości często towarzyszy genetycznie uwarunkowany niedorozwój zębiny – *dentinogenesis imperfecta*, jak również wady zgryzu czy też inne zaburzenia rozwojowe uzębienia. Wpływa to niekorzystnie na komfort życia pacjenta, dlatego istotne jest takie zaplanowanie odpowiedniego kompleksowego leczenia, aby poprawić zarówno aspekty funkcjonalne, jak i estetyczne zębów u pacjentów dotkniętych *osteogenesis imperfecta*. W tym celu zaleca się ścisłą współpracę lekarza pediatri, ortopedy, pedodonty i ortodonty.

The absence of clinical and radiological abnormalities in dentition is not equivalent to a lack of histological dentine aberrations. Histological examination shows denticles in the pulp of the tooth in most cases (5). According to Lindau et al. (26), denticles are more frequent in mature permanent teeth than immature ones. Similarly, a radiographic examination of teeth without clinical changes may show varying degrees of DI, usually with obliteration of the pulp. DI is also described in Ehlers-Danlos syndrome, type II Goldblatt syndrome and Schimke dysplasia (1).

Skeletal and weight anomalies, as well as an abnormal size of the head in OI patients can result in malocclusion. Angle class III malocclusion was found in 67-80% of patients with OI. Relative macrocephaly was observed in those patients, as a result of short growth and middle-face hypoplasia causing malocclusion in spite of a normal mandible length (5, 27). Schwartz and Tsipouras (28) indicate Angle class III malocclusion is present in 75%, cross bite in 65% and impacted teeth in 25% of OI cases. Ectopic eruptions of the first and second permanent molars are also more frequent in OI patients than in the population not affected by the disorder. Furthermore, 10-22% of OI patients showed congenital partial absence of permanent teeth (8). Despite numerous anomalies in the structure and position of teeth in patients with *osteogenesis imperfecta*, delayed or premature eruption of teeth was not noticed (4).

Malmgren and Norgren (29) found that dental injuries were rare in patients with OI. In addition, 9 of the 81 studied patients had impacted molars (29). The incidence of impacted teeth can be higher in older children with OI. The retruded position of the jaw and the rotund shape of the crowns may contribute to this disorder (29).

CONCLUSIONS

Osteogenesis imperfecta is often accompanied by a genetically determined hypoplasia of the dentine – *dentinogenesis imperfecta*, as well as malocclusion or other developmental disorders of the teeth. As these conditions affect the quality of the patient's life, it is important to plan appropriate comprehensive treatment to improve both the functional and aesthetic aspects of dentition in patients with *osteogenesis imperfecta*. Hence, a close interdisciplinary cooperation between the paediatrician, orthopaedic specialist, paediatric dentist and orthodontist is recommended in all such cases.

**KONFLIKT INTERESÓW
CONFLICT OF INTEREST**

Brak konfliktu interesów
None

**ADRES DO KORESPONDENCJI
CORRESPONDENCE**

*Joanna Szczepańska
Zakład Stomatologii Wieków Rozwojowego
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź
tel. +48 (42) 675-75-16
joanna.szczepanska@umed.lodz.pl

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

1. Huber MA: Osteogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 314-320.
2. Barron MJ, McDonnell ST, MacKie I, Dixon MJ: Hereditary dentine disorders: dentinogenesis imperfecta and dentine dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 31.
3. Van Dijk FS, Sillence DO: Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A* 2014; 164: 1470-1481.
4. Biria M, Abbas FM, Mozaffar S, Ahmadi R: Dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta. *Dent Res J* 2012; 9: 489-494.
5. O'Connell AC, Marini JC: Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 87: 189-196.
6. Rauch F, Glorieux FH: Osteogenesis imperfecta. *The Lancet* 2004; 363: 1377-1385.
7. Cabral W, Chang W, Barnes A et al.: Propyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet* 2007; 39: 359-365.
8. Saeves R, Wekre LL, Ambjornsen E et al.: Oral findings in adults with osteogenesis imperfecta. *Spec Care Dentist* 2009; 29: 102-108.
9. Majorana A, Bardellini E, Brunelli PC et al.: Dentinogenesis imperfecta in children with osteogenesis imperfecta: a clinical and ultrastructural study. *Int J Pediatr Dentist* 2010; 20: 112-118.
10. Paterson CR, McAllion S, Miller R: Heterogeneity of osteogenesis imperfecta type I. *J Med. Genet* 1983; 20: 203-205.
11. Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR et al.: Classification of osteogenesis imperfecta revisited. *Eur J Med Genet* 2010; 53: 1-5.
12. Brusteine HC, Mautner RL: Osteogenesis imperfecta: review of the medical and dental literature and report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1976; 42: 42-52.
13. Malmgren B, Astrom E, Soderhall S: No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 196-200.
14. Schwartz S, Joseph C, Iera D, Vu DD: Bisphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions: a case series. *J Can Dent Assoc* 2008; 74: 537-542.
15. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005; 104: 83-93.
16. Lam DK, Sandor GKB, Holmes HI et al.: A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *J Can Dent Assoc* 2007; 73: 171-176.
17. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A: Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 415-423.
18. Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Le Merrer M: Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci* 2008; 116: 195-198.
19. Sapir S, Shapira J: Dentinogenesis imperfecta: an early treatment strategy. *Pediatr Dent* 2001; 23: 232-237.
20. Kim JW, Simmer JP: Hereditary dentin defects. *J Dent Res* 2007; 86: 392-399.
21. Malmgren B, Lindskog S: Assessment of dysplastic dentin in osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand* 2003; 61: 72-80.
22. Lund AM, Jensen BL, Nielsen LA, Skovby F: Dental manifestations of osteogenesis imperfecta and abnormalities of collagen I metabolism. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1998; 18: 30-37.
23. Lukinmaa PL, Ranta H, Ranta K, Kaitila I: Dental findings in osteogenesis imperfecta, part I: occurrence and expression of type I dentinogenesis imperfecta. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1987; 7: 115-125.
24. Lindau BM, Dietz W, Hoyer I et al.: Morphology of dental enamel and dentine-enamel junction in osteogenesis imperfecta. *Int J Pediatr Dent* 1999; 9: 13-21.
25. Sunderland EP, Smith CJ: The teeth in osteogenesis and dentinogenesis imperfecta. *Br Dent J* 1980; 149: 287-289.
26. Lindau B, Dietz W, Lundgren T et al.: Discrimination of morphological findings in dentine from osteogenesis imperfecta patients using combinations of polarized li-

nadesłano/submitted:

12.10.2017

zaakceptowano do druku/accepted:

30.10.2017

- ght microscopy, microradiography and scanning electron microscopy. *Int J Paediatr Dent* 1999; 9: 253-261.
27. Jensen BL, Lund AM: Osteogenesis imperfecta: clinical, cephalometric, and biochemical investigations of OI types I, III and IV. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1997; 17: 121-132.
 28. Schwartz S, Tsipouras P: Oral findings in osteogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1984; 57: 161-167.
 29. Malmgren B, Norgren S: Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand* 2002; 60: 65-71.