

*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del D.M. 18 maggio 2001, n. 279*

*Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:*

## **OSTEOGENESI IMPERFETTA**

**(malattia afferente al gruppo Osteodistrofie congenite)**

**Codice di esenzione RNG060**

### **Definizione**

Secondo la classificazione internazionale ICD-9-CM ( *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification* ), l'osteogenesi imperfetta è indicata con il codice 756.5.

L'osteogenesi imperfetta (OI) è il più comune disordine ereditario del tessuto connettivo; l'incidenza è stimata attorno a 1-2 casi ogni 10.000 nati. Questo disordine comprende un'ampia variabilità fenotipica e genetica.

Le caratteristiche principali sono la fragilità ossea determinante fratture multiple ricorrenti che possono avvenire per minimi traumi, e la bassa densità ossea. Altri segni spesso presenti comprendono bassa statura, sclere blu, dentinogenesi imperfetta, iperlassità legamentosa, debolezza muscolare, sordità in età giovane/adulta, impressione basilare, ernie, iperidrosi.

Complicanze possono essere lo sviluppo di cifosi e scoliosi con insufficienza respiratoria, insufficienza cardiaca, sovrappeso da inattività, disturbi della sfera emotiva e relazionale. L'estrema variabilità fenotipica può portare a quadri di morte perinatale per deformità, fratture e insufficienza respiratoria oppure a quadri con una normale aspettativa di vita caratterizzati solo da moderata fragilità ossea e diminuzione della massa ossea.

Comunque nella maggior parte dei casi senza un precoce e immediato intervento, i pazienti possono arrivare a irreversibili deformità e disabilità. Negli anni più recenti le nuove conoscenze di genetica medica hanno portato ad ampliare la classificazione della OI e attualmente se ne distinguono 13 tipi, sebbene questa classificazione sia destinata ad aumentare, non essendo ancora stati identificati tutti i geni responsabili della malattia.

Le prime IV forme, che descrivono circa il 90% delle forme cliniche, sono caratterizzate da mutazioni nei geni COL1A1 e COL1A2 che codificano per le catene alfa1 e alfa2 del collagene di tipo I e sono a eredità prevalentemente autosomica dominante: il tipo I, forma lieve, presenta deficit quantitativi del collagene, che appare strutturalmente normale; il tipo II, letale in epoca perinatale; il tipo III, gravemente deformante con bassa statura e compromissione della deambulazione ed il tipo IV, forma moderata, presentano deficit qualitativi del collagene.

La forma V è anch'essa autosomica dominante, ma il gene causativo non è ancora noto; le forme dalla VII alla X sono autosomiche recessive e sono dovute a mutazioni dei geni per varie proteine coinvolte nelle modificazioni post traduzionali delle catene di collagene (geni LEPRE1, CRTAP, PPIB e SERPINH1). La forma VI è causata da mutazioni nel gene SerpinF1 che codifica per il PEDF ( *Pigment Epithelium Derived Factor* ) importante per angiogenesi ed osteoclasto genesi. Le forme dalla XI alle XIII sono causata da mutazioni in proteine importanti per il processo di maturazione ed il folding del collagene (geni FKBP10, Osterix/Sp7, Bmp1). Le forme autosomiche

recessive presentano quadri clinici gravemente deformanti e a volte letali in epoca perinatale, simili alle forme II e III ma con aspetti fenotipici borderline.

Per affrontare l'ampia variabilità di problematiche sistemiche che questa sindrome comporta, si ritiene doveroso un intervento multidisciplinare. Gli obiettivi principali del trattamento sono: la ricerca della sopravvivenza nelle forme letali, la ricerca di una vita normale per quanto riguarda le forme lievi, la ricerca dell'autonomia nelle forme moderate e severe.

In Appendice I è proposta la tabella riassuntiva delle forme di osteogenesi imperfetta e i correlati quadri radiologico, clinico, genetico.

### ***Popolazione a cui rivolgersi (criteri d' ingresso)***

*Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.*

*Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99*

I seguenti criteri, divisi per fasce di età, costituiscono l'elenco dei dati anamnestici, clinici, radiologici che possono far porre il sospetto di osteogenesi imperfetta e per i quali è indicato indirizzare il paziente a un percorso diagnostico appropriato.

#### Criteri di ingresso prenatali :

- familiarità;
- riscontro ecografico di fratture alle ossa lunghe, vertebre, coste.

#### Criteri di ingresso in età pediatrica

Criteri maggiori (se presenti singolarmente indirizzare il paziente al percorso diagnostico):

- familiarità;
- fratture traumatiche ricorrenti e localizzate sempre nello stesso punto;
- fratture non traumatiche di natura inspiegata;
- deformità marcata e progressiva delle ossa;
- presenza di fratture/schiacciamenti vertebrali;
- deformità a lente biconcava dei somi vertebrali;
- evidenza radiologica di osteoporosi;
- riscontro di densità minerale ossea ridotta per età (Z-score = < -2);
- dentinogenesi imperfetta.

Criteri minori (devono essere presenti in associazione almeno due dei seguenti elementi clinici per indirizzare al percorso diagnostico):

- bassa statura;
- iperlassità articolare;

- sclere blu;
- petto carenato;
- platispondilia.

#### Criteri di ingresso in età adolescenziale

##### *Criteri maggiori:*

- familiarità;
- fratture traumatiche ricorrenti e localizzate sempre nello stesso punto;
- fratture non traumatiche di natura inspiegata;
- deformità marcata e progressiva delle ossa;
- presenza di fratture/schiacciamenti vertebrali;
- deformità a lente biconcava dei somi vertebrali;
- evidenza radiologica di osteoporosi;
- riscontro di densità minerale ossea ridotta per età (Z-score = < -2);
- dentinogenesi imperfetta;
- ipoacusia.

##### *Criteri minori:*

- bassa statura;
- iperlassità articolare;
- sclere blu;
- petto carenato;
- ipercifosi dorsale;
- platispondilia.

#### Criteri di ingresso in età adulta

##### *Criteri maggiori:*

- familiarità di I° grado;
- fratture multiple non causate da traumi rilevanti.

##### *Criteri minori:*

Associazione di due dei seguenti elementi clinici:

- riscontro di una ridotta densità ossea (BMD) (ad esempio, T-score < -2,5 nei giovani adulti e < -3,5 nelle donne post-menopausali e uomini sopra i 50 anni; oppure sproporzionatamente inferiore rispetto all'atteso per l'età), non giustificata dalla presenza di altre patologie metaboliche ossee (ad esempio: iperparatiroidismo, osteoporosi steroidea, ecc.);
- ipoacusia;

- iperlassità legamentosa (specie nelle donne);
- dentinogenesi imperfetta;
- protrusio acetaboli.

### **Criteri diagnostici**

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

La diagnosi di OI è di difficile definizione, sia per l'ampia variabilità fenotipica che per il crescente numero di forme recessive scoperte, con aspetti clinici meno caratteristici rispetto alle prime quattro forme.

La diagnosi può essere posta in presenza di test genetico o biochimico positivi, o quando questi non sono possibili o negativi, attraverso l'evoluzione di criteri clinici e radiologici.

*Criterio genetico:* test genetico positivo.

*Criterio biochimico:* modifiche quali o quantitative all'indagine biochimica del collagene estratto da fibroblasti cutanei.

*Criterio clinico:* in presenza di genetica negativa o in assenza di esame genetico, la diagnosi può essere posta in base all'evoluzione temporale dei criteri clinici associati all'evoluzione del quadro radiologico; il periodo temporale per la valutazione dell'evoluzione degli elementi clinico-radiologici è stimato in 6 mesi nei primi 3 anni di vita e 1 anno per gli anni successivi.

### **ELEMENTI CLINICI**

- Nuove fratture traumatiche ricorrenti e localizzate sempre nello stesso punto;
- nuove fratture non traumatiche di natura inspiegata;
- comparsa di dentinogenesi imperfetta;
- riduzione dell'altezza globale o/e del tronco;
- peggioramento dell'iperlassità articolare;
- persistenza o accentuazione della colorazione blu delle sclere dopo i primi mesi di vita;
- deformità marcata e progressiva delle ossa.

### **DATI LABORATORISTICI**

Non esistono dati di laboratorio essenziali per la diagnosi; sono tuttavia utili nella diagnostica differenziale e per elaborare un profilo del metabolismo osseo. Solo nella forma di OI di tipo VI l'assenza del fattore PEDF (Pigment Epithelium-Derived Factor) è diagnostica. Nella forma di OI di tipo I si riscontra una riduzione del CTX (peptide carbossi terminale del procollagene tipo I). La calciuria è spesso innalzata nelle forme più severe.

La vitamina D è frequentemente ridotta. La fosfatasi alcalina è di solito nei limiti di normalità, diversamente da altre patologie ossee.

### Esami biochimici

La diagnosi biochimica viene eseguita attualmente solo in un laboratorio non convenzionato e si basa sull'analisi di collagene ottenuto da fibroblasti in coltura prelevati tramite biopsia cutanea.

Tale tecnica è moderatamente invasiva, ma garantisce con buona accuratezza la diagnosi finale per tutte le forme, fatta eccezione per le mutazioni a carico del gene OSTERIX.

Il collagene isolato viene analizzato mediante elettroforesi e le sue modificazioni quantitative o qualitative vengono determinate per confronto con collagene estratto da fibroblasti controllo.

## ELEMENTI STRUMENTALI

All'RX progressivo incurvamento delle ossa lunghe, più accentuato in sede di pregressa frattura e aumento del numero di fratture in molteplici siti.

### Referti radiologici

Diversi elementi visibili all'indagine radiografica possono essere suggestivi di OI. I quadri radiologici possono variare in base all'età ed alla gravità della forma della patologia.

In età pediatrica, in particolare, vengono riscontrati i seguenti elementi:

- fratture in molteplici segmenti corporei, soprattutto a livello delle ossa lunghe e delle vertebre, saltuariamente a livello costale ed eccezionalmente anche a livello di altre ossa piatte. Sono accompagnate frequentemente da deformazioni ossee. Sono spesso presenti contemporaneamente più fratture in diversi stadi di guarigione.

I femori sono fini ed incurvati; le ossa lunghe in genere sono sottili, caratterizzate da un diametro trasverso relativamente ridotto rispetto alla lunghezza ("overtubulation").

La corticale delle ossa risulta generalmente di spessore ridotto, mentre vi è un'aumentata separazione nella trabecolatura della componente spongiosa dell'osso.

Un ultimo elemento molto suggestivo ma non patognomonico di OI sono le ossa "wormiane". Si tratta di suture delle ossa di dimensioni superiori a 6x4mm, con una tendenza ad assumere un aspetto a mosaico, localizzate prevalentemente al cranio. Le ossa "wormiane" nel soggetto non affetto da OI si localizzano solo alle suture labdoidee.

Alla radiografia della colonna si evidenziano tipicamente vertebre deformate prevalentemente in sede somatica centrale con depressione di entrambe le limitanti somatiche (superiore ed inferiore). La morfologia tipica assume l'aspetto descritto a "lente biconcava" in sede lombare ovvero "codfish" (merluzzo) nella letteratura in lingua inglese, tipica dell'osteoporosi grave e dell'osteomalacia.

### Esame DXA (dual X-ray absorptiometry)

La misurazione della densità ossea (bone mineral density, BMD) mediante DXA eseguita a livello vertebrale e total body nel bambino e a livello vertebrale e femorale nell'adolescente e nell'adulto, può essere un supporto diagnostico nell'OI; bisogna ricordare che in alcune forme il valore di BMD risulta però normale.

Tuttavia, la misurazione della BMD è utile sia nel valutare l'entità della fragilità ossea al momento della diagnosi, sia nello stimare la risposta alle terapie farmacologiche.

L'esame DXA deve essere effettuato su strumenti validati (sistema Hologic, Norland, GeLunar) e deve riportare la variazione rispetto al precedente esame in caso di esami ripetuti.

E' essenziale che in età pediatrica l'esame DXA sia effettuato secondo criteri rigorosi e calcoli lo Z-score su un'adeguata popolazione di riferimento.

## ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

L'identificazione del difetto genetico consente di diagnosticare la specifica forma di OI ed è utile per indirizzare la diagnosi prenatale nei casi di mutazione in uno dei familiari di I° grado, anche se bisogna ricordare che alcune mutazioni sono *ex novo*. Può diagnosticare tutte le forme di OI per le quali il difetto molecolare sia noto; nelle forme per le quali il gene causativo è ancora sconosciuto, la diagnosi biochimica resta per lo più l'unico test diagnostico.

L'analisi genetica consiste nel sequenziare per primi i geni COL1A1 e COL1A2 del collagene di tipo I e successivamente, se il test è risultato negativo per i primi due geni, nel sequenziare i geni SERPINF1, CRTAP, LEPRE1, PPIB, SERPINH1, FKBP10, BMP1 e OSTERIX.

Il numero elevato di geni da sequenziare e, per alcuni, le loro dimensioni (come COL1A1 e COL1A2) rende la metodica lunga e costosa.

In Appendice II sono presentati la modalità di trasmissione (ereditarietà) e i difetti genetici associati alle varie forme di OI.

### NOTA

*Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: ["L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara"](#)*

## ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

I soggetti con OI possono presentare con elevata frequenza i seguenti quadri clinici:

- scoliosi;
- cifosi;
- spondilolistesi;
- impressione basilare;
- protrusio acetaboli;
- facies triangolare;
- iperidrosi;
- facilità all'ecchimosi.

## CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO DA NON CERTIFICARE

Le più frequenti patologie che entrano in diagnosi differenziale con l'OI sono:

- sindrome del bambino maltrattato;
- osteoporosi idiopatica giovanile;
- osteoporosi secondarie (a condizioni cliniche o trattamenti farmacologici);
- rachitismo;
- sindrome di Silver-Russell (codice di esenzione RN1080);
- sindrome di McCune-Albright (codice di esenzione RNG060);

- sindrome di Ehlers-Danlos (codice di esenzione RN0330);
- ipofosfatasia (codice di esenzione RC0160);
- sindrome di Hajdu-Cheney (codice di esenzione RNG060).

## **Criteri Terapeutici**

*Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: " [Percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici](#) ".*

*Si ricorda inoltre che l'utilizzo di farmaci off-label, oltre che nel rispetto delle disposizioni specifiche, potrà avvenire solo nei casi in cui siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:*

- 1) il paziente non può essere trattato utilmente con medicinali già approvati;*
- 2) assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore;*
- 3) acquisizione del consenso informato da parte del paziente o del legale rappresentante.*

## **TERAPIE MEDICHE**

Occorre premettere che la terapia farmacologica non è curativa. In alcune forme permette un aumento della densità ossea. La terapia medica deve comunque essere sempre integrata in un programma terapeutico-riabilitativo-assistenziale che richiede un approccio coordinato e multidisciplinare.

### Terapia medica in età pediatrica (0-18 anni)

Attualmente i bisfosfonati (BPs) sono considerati la terapia "gold standard" nei bambini e negli adolescenti con forme severe e moderate di OI. Infatti questi farmaci hanno dimostrato di essere efficaci nell'aumentare la densità ossea (alla colonna, al collo femorale ed alla tibia), agiscono sulla forma e sulle dimensioni della vertebra in età di sviluppo, riducono il dolore soprattutto a livello della colonna e riducono il numero delle fratture, senza eventi avversi significativi. Riduzione del dolore e del numero di fratture si riscontrano essenzialmente con la somministrazione endovenosa rispetto a quella orale.

Non vi sono invece prove certe nell'utilizzo della terapia con BPs per prevenire la deformazione delle ossa lunghe o per ritardare l'insorgenza di scoliosi.

La risposta alla terapia con BPs nelle forme recessive è in molti pazienti variabile o assente. E' comunque accettabile un loro utilizzo con verifica dell'outcome individuale a 6, 12, 18 mesi dall'inizio del trattamento.

I BPs comunemente utilizzati per via endovenosa sono: neridronato (con indicazione specifica) e pamidronato (senza indicazione); in alcuni studi, ma finora su un numero limitato di pazienti, è impiegato anche lo zoledronato.

Siccome gli effetti scheletrici e generali della terapia a lungo termine con BPs non sono ancora noti, si raccomanda il loro utilizzo con cautela e in ambienti con esperienza nella somministrazione in età pediatrica. Nelle forme lievi di OI (tipo I) la somministrazione di BPs è, in genere, impiegata in presenza di deformità vertebrali tipiche o in fratture ricorrenti.

E' necessario monitorare i livelli ematici di vitamina D e calcio, e dove carenti integrarli opportunamente.

L'ormone della crescita (GH) può avere un ruolo in alcune forme di OI su indicazioni di centri ad alta specializzazione.

La terapia del dolore acuto e cronico richiede l'adozione di farmaci analgesici non steroidei o di oppiacei, da valutare per modalità e tempi in rapporto alla gravità della sintomatologia, sia in ambito ospedaliero che domiciliare.

#### Terapia medica negli adulti (dai 19 anni)

I BPs hanno dimostrato di essere efficaci anche nel trattamento degli adulti affetti da OI.

Anche in questo caso la terapia orale sembra meno efficace.

Particolare attenzione sull'opportunità di iniziare una terapia specifica con BPs deve essere posta nelle donne affette da OI e in menopausa, visto l'aumentato rischio di fratture.

Per il momento ci sono solo pochi dati sull'utilizzo di altri farmaci comunemente impiegati nell'osteoporosi, quali agenti anabolici (come il teriparatide) e nuovi agenti antiriassorbitivi (come il denosumab). Tuttavia questi farmaci potrebbero avere un ruolo nella terapia dell'adulto affetto da OI in considerazione della loro azione sulle cellule ossee.

In tutti i pazienti affetti da OI occorre garantire un adeguato apporto di calcio, variabile in rapporto all'età e da preferirsi attraverso l'alimentazione, tenuto conto anche del rischio di ipercalciuria. Occorre inoltre evitare la carenza di vitamina D.

#### TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

*In casi selezionati lo specialista del Centro di riferimento della RMR può prescrivere l'impiego di trattamenti non farmacologici (dispositivi medici, integratori, prodotti destinati ad una alimentazione particolare) qualora gli stessi siano inclusi nei LEA o, se extra-LEA, nel PDTA condiviso a livello regionale, purché compresi negli appositi elenchi ministeriali disponibili online e periodicamente aggiornati:*

[\*\*Ministero della Salute - Registro degli integratori alimentari.\*\*](#)

[\*\*Ministero della Salute - Elenco dispositivi medici registrati.\*\*](#)

[\*\*Ministero della Salute - Registro nazionale alimenti a fini medici speciali.\*\*](#)

#### INTERVENTI CHIRURGICI

##### Trattamento chirurgico delle ossa lunghe in età dello sviluppo

Una precoce stabilizzazione chirurgica delle ossa deformate è indicata per prevenire un arresto nello sviluppo motorio causato da fratture ripetute, immobilizzazione, osteoporosi e una ridotta attività motoria per paura di fratturarsi.

Lo scopo del trattamento chirurgico è aiutare il paziente a raggiungere il massimo grado di autonomia motoria compatibile con la gravità della malattia. La conquista della stazione eretta e della deambulazione può essere considerata un risultato ottimale, ma non è sempre possibile. Per chi non camminerà anche un risultato apparentemente inferiore deve essere considerato soddisfacente: ad esempio l'irrobustimento degli arti inferiori al fine di potersi muovere con il triciclo, oppure la prevenzione delle fratture, specialmente quelle scomposte, così da evitare il dolore fisico e le immobilizzazioni in gesso.

Statisticamente si interviene più frequentemente sugli arti inferiori, a livello di femore e tibia, perché più soggetti al carico, alle fratture e alle deformità.

È possibile scegliere tra diversi tipi di infibulo:

1. l'infibulo classico, non estensibile, comporta una tecnica chirurgica più semplice, tuttavia non segue l'osso nel suo accrescimento e richiede quindi più frequenti sostituzioni, poiché se l'infibulo è corto fratture e deformità possono facilmente colpire il tratto osseo non protetto.

2. l'infibulo telescopico può allungarsi, assecondando l'allungamento osseo, fino circa al doppio della lunghezza iniziale, ed ha pertanto una durata maggiore.

D'altro canto presenta lo svantaggio di una tecnica chirurgica più invasiva e complessa poiché le due parti del chiodo penetrano e sono ancorate alle opposte epifisi: l'accesso chirurgico è pertanto doppio. Necessita spesso di ampio alesaggio del canale (spesso assente) e comporta più complicazioni correlate al dispositivo. E' più adatto per il femore, per questioni di dimensione, mentre nella tibia è di più difficile centrazione nel canale midollare a livello distale.

3. Infibuli classici quali i Rush o i Kirschner possono essere impiantati in coppia con montaggio ad effetto "telescopico". Il primo è ancorato all'epifisi prossimale mediante piegatura ad uncino dell'estremità, il secondo, retrogrado, è analogamente ancorato all'epifisi distale. Con la crescita le epifisi si allontanano trascinando ognuna il proprio chiodo, ma la diafisi rimane a lungo tutelata.

4. i chiodi elastici sono indicati nel trattamento delle fratture o comunque per irrobustire l'osso in casi con canale midollare pervio. Sono attualmente disponibili chiodi elastici con dispositivo di ancoraggio a vite delle estremità, per evitare il rischio di mobilizzazione.

5. di recente introduzione è il chiodo telescopico di Fassier – Duval, utilizzato preferibilmente per il femore. I due elementi del chiodo entrano entrambi per via anterograda dalla stessa epifisi, pertanto l'intervento è meno invasivo.

In soggetti già prossimi al termine dell'accrescimento scheletrico è più indicato l'infibulo classico. L'infibulo telescopico è invece più indicato per il bambino piccolo perché necessiterà di interventi di sostituzione assai meno frequenti.

#### La fissazione esterna nel trattamento delle fratture e nella correzione delle deformità

Nell'OI la fissazione esterna solitamente non viene utilizzata nel trattamento di fratture e deformità, per difficoltà di fissazione e assenza di protezione da nuove fratture dopo che viene rimosso il fissatore. Alcuni autori, tuttavia, suggeriscono di associarla all'inchiodamento endomidollare nelle fasi iniziali della consolidazione delle fratture per compensare la limitata stabilità torsionale dei chiodi.

Le differenze di lunghezza degli arti inferiori e le deformità secondarie alle ripetute fratture possono essere corrette, preferibilmente nelle forme minori e durante l'adolescenza, con fissatori esterni utilizzando la metodica di Ilizarov (osteogenesi distrazionale).

La tecnica di fissazione in questi pazienti deve essere adattata alla morfologia ed alla qualità scheletrica (apparati esterni circolari, fiches metalliche di diametro adeguato, in titanio o rivestite in idrossiapatite, velocità di distrazione più lenta, rimozione ritardata, tutori di protezione per alcuni mesi).

#### Chirurgia ortopedica delle ossa lunghe negli adulti

Le motivazioni per cui si ricorre alla chirurgia ortopedica nei pazienti adulti (cioè in soggetti a fine accrescimento) affetti da OI sono l'evenienza di una nuova frattura, la necessità di correggere una grave

deformità degli arti, la necessità di recuperare la funzionalità articolare in una grave artrosi secondaria alle deformità, la presenza di lesioni tendinee degenerative.

Anche in età adulta sono diversi i problemi che si possono incontrare nella chirurgia: scarsa tenuta dei mezzi sintesi, difficoltà ad adattare mezzi di sintesi preformati per ossa di forma e dimensioni fisiologiche, rischio di fratture all'interfaccia con i mezzi metallici, elevato rischio di mancata consolidazione, elevato rischio di sanguinamento in alcune varianti di OI, rischi anestesilogici in caso di deformità toraciche e difficoltà nell'eseguire anestesi loco-regionali per le deformità spinali.

Questi ostacoli possono essere aggirati con diverse strategie. Per le osteosintesi eseguire un accurato planning preoperatorio, ricorrere a mezzi di sintesi modellabili o pediatrici, se possibile usare sintesi endomidollari con stabilità adeguata e, se manca, associare la fissazione esterna. In caso di grave deficit di stabilità utilizzare, in analogia con l'osteoporosi, un augmentation con cementi. Per la correzione di deformità o qualora la chirurgia aperta comporti rischi elevati, i fissatori sono una risorsa da tenere presente. In caso di artroprotesi preferire impianti modulari o comunque di dimensioni appropriate, ricorrendo, quando necessario, alla stabilizzazione con cemento acrilico o ad innesti di osso omologo di banca ed evitando le protesi monocompartimentali nel ginocchio o le emiartroplastiche per l'anca. Per le riparazioni tendinee utilizzare le tecniche di plastica usuali o con augmentation.

Nessun razionale c'è invece per l'uso delle cellule staminali autologhe e scarso è il razionale per l'impiego di fattori di crescita nei pazienti con OI.

In fase ancora nettamente sperimentale l'uso di staminali non autologhe.

Raccomandazione importante è di evitare di eseguire interventi inutili o la cui utilità sia modesta e la riuscita funzionale incerta, in particolare per le correzioni delle deformità.

Laddove sia possibile è inoltre auspicabile consultarsi con i Centri di riferimento della Rete regionale per le malattie rare.

#### Trattamento ortopedico conservativo delle fratture delle ossa lunghe

Le ossa lunghe si deformano a causa della fragilità del tessuto osseo. Talora la deformazione si instaura conseguentemente a una frattura, che può guarire sotto forma di "consolidazione viziosa", cioè residuando una curvatura. In corrispondenza dell'apice della curvatura, che costituisce un punto di minore resistenza dell'osso, si possono verificare più facilmente nuove fratture.

È opportuno ridurre al minimo l'immobilizzazione gessata, sostituirla ove possibile con trazioni o tutori e riprendere quanto prima il trattamento riabilitativo.

Anche in assenza di fratture, la plasticità del tessuto osseo può da sola essere causa di deformità. Nei confronti di un osso scarsamente resistente il peso corporeo, le tensioni muscolari, le sollecitazioni del movimento e talune posture scorrette o decubiti obbligati mantenuti a lungo, possono gradualmente portare all'incurvamento. La sede più tipica di fratture è il femore a livello prossimale che si rompe o si curva causando significative deformità e fratture ricorrenti. Relativamente meno frequenti sono le fratture diafisarie distali come conseguenza di traumi. La tibia tende a subire una progressiva inclinazione anteriore sotto l'azione muscolare, determinando una maggior predisposizione alle fratture.

### Trattamento chirurgico della colonna vertebrale

L'incidenza della scoliosi nell'OI è compresa fra il 26% e l'80%.

L'incidenza nella forma di OI di tipo I Sillence è del 16% e nella forma di OI di tipo III è del 79%.

L'età di insorgenza è ai 5 anni nel 26% dei casi e > ai 12 anni nell'80% dei casi.

Le tipologie di curve sono: nel 43% doppia curva, nel 28% curva toracica alta, nel 26% curva toraco-lombare e nel 3% cervico-toracica.

Nella patogenesi risultano implicati: la lassità legamentosa, la debolezza dell'osso con conseguenti microfratture e deformazione dei corpi vertebrali (è noto che la presenza di 6 o più vertebre biconcave prima della pubertà porti a sviluppare una scoliosi > di 50°).

Anche la presenza di bassi indici di massa corporea (Body Mass Index - BMI) e di densità minerale ossea (Bone Mineral Density - BMD) e il ritardo nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo neuromotorio, risultano implicati nella patogenesi.

Lo sviluppo di una severa scoliosi interferisce con la mobilità, la cura del sé, il bilanciamento in posizione seduta, le funzioni vitali, e causa dolore rachideo.

Quando la scoliosi è maggiore di 50° la capacità vitale è ridotta del 50%.

La deformazione della colonna è quindi responsabile dell'insorgenza di un quadro disventilatorio restrittivo e quindi influenza la prognosi vitale e funzionale.

Il quadro disventilatorio restrittivo è ulteriormente peggiorato da: debolezza muscolare, ipoplasia polmonare, fratture vertebrali.

La riduzione della capacità vitale e la debolezza dei muscoli respiratori sono causa di una tosse inefficace e di una ipoventilazione che insieme possono favorire l'insorgenza di infezioni polmonari.

La cifosi accentuata, > di 45°, è presente nel 50% dei casi.

La cifosi viene trattata chirurgicamente quando causa disturbi respiratori e compromissione della postura seduta. Ciò avviene di norma oltre i 70° di curvatura lombare o toracolombare. A questi livelli di deformità la gabbia toracica può impattare sulla pelvi e causare anche ostruzione dei visceri addominali.

L'artrodesi vertebrale è l'unico metodo per correggere e stabilizzare le deformità in OI.

È consigliata in età prepuberale (10-14 anni), per curve di scoliosi > di 45° nelle OI lievi o per curve > 35° nelle OI severe, prima dell'insorgenza di una severa compromissione della funzione respiratoria e prima che la colonna diventi troppo rigida.

Purtroppo la qualità dell'artrodesi non è sempre adeguata, a causa del difetto intrinseco dell'osso. Pertanto, nell'OI è controindicato l'uso di barre di crescita. La colonna può essere allungata pre-operatoriamente attraverso l'halo-trazione progressiva e questo può comportare mobilitazione ed infezione delle pins, sempre a causa del difetto della matrice ossea.

Sarebbe preferibile un'artrodesi definitiva dopo elongazione, senza l'uso di impianti, ma raramente questo permette una sufficiente correzione della deformità. Di conseguenza, l'uso accurato e prudente di strumentari vertebrali come uncini, viti peduncolari e barre metalliche, oltre che a fili sublaminari e cavi, può permettere una correzione sufficiente della deformità cifotica e scoliotica, con miglioramento della postura e della capacità respiratoria. Un possibile effetto collaterale dell'artrodesi spinale può essere il sovraccarico e la degenerazione precoce dell'articolazione sacroiliaca.

Le tecniche chirurgiche prevedono:

- l'artrodesi vertebrale per via posteriore nella maggior parte dei casi
- l'artrodesi vertebrale per via posteriore associata alla via anteriore quando, oltre alla scoliosi, è presente un'importante deformazione in cifosi
- il posizionamento in halo per la fase di trazione pre-operatoria.

L'impressione basilare merita considerazione chirurgica quando causa sintomi di compressione del tronco quali cefalea, vomito, diplopia. Come nel caso delle deformità della colonna, la fusione della giunzione occipito-cervicale è indicata nei casi di patologia avanzata a causa della scarsa tenuta biomeccanica degli impianti a contatto con l'osso dell'OI. La decompressione del forame magno è quindi la procedura di prima scelta a meno che la deformità della giunzione craniocervicale sia talmente avanzata da non permettere al tronco di riguadagnare spazio sufficiente.

La spondilolistesi si localizza di solito nel tratto lombare inferiore ed è poco riportata in quanto spesso asintomatica. Vi sono due cause di questa patologia in OI: la più comune è la lisi della pars interarticularis e la meno comune l'elongazione della stessa pars. La spondilolistesi non viene trattata a meno che si correli con sintomi di compressione neurologica o deformità dell'intera colonna vertebrale (scoliosi olistetica). In caso contrario, il trattamento di scelta è l'artrodesi in situ (senza correzione) con approccio anteriore od anteroposteriore con o senza uso di strumentazione vertebrale. Tuttavia, in casi estremi di deformità e compressione delle strutture neurali, a questi atti si rende necessario un tempo di accurata decompressione neurale associata ad impianto di strumentazione per ri-stabilizzare il segmento di moto.

Nel paziente adulto, in presenza di fratture vertebrali a livello toracico e lombare che necessitino di trattamento chirurgico per deformità acquisita in cifosi, è indicata un'area di ampia artrodesi vertebrale, che comprenda i livelli fratturati con uso di strumentazione prossimale e distale alla frattura (e se possibile anche a livello di frattura).

Il trattamento con vertebro/cifoplastica, ovvero cementazione percutanea, è riservato ai casi di pseudoartrosi del soma vertebrale, con dolore e disabilità persistenti, presenza di segnale positivo all'esame di Risonanza Magnetica Nucleare con sequenza STIR (RMN-STIR) ed assenza di significative deformità acquisite in cifosi.

Nella fase preoperatoria, sulla colonna vertebrale è necessario eseguire un corretto inquadramento della funzionalità respiratoria e cardiologica del paziente.

In caso di riscontro alle valutazioni respiratorie di una ridotta capacità vitale e di una tosse inefficace, è opportuno effettuare il training al ventilatore oppure alla macchina della tosse.

Nel post-operatorio va posta attenzione a:

- monitoraggio della ferita chirurgica;
- gestione del dolore;
- gestione di eventuali problemi temporanei di alimentazione;
- eventuale prosecuzione della trazione halo per 0-3 settimane;
- utilizzo di corsetto dalle 6 alle 12 settimane, per consentire una buona fusione ossea (che generalmente avviene nell'arco di 6 mesi);
- prevenzione dei decubiti e delle infezioni respiratorie;
- istruzioni ergonomiche del paziente e dei caregivers per un'adeguata gestione nei trasferimenti e nei passaggi posturali, al fine di non eseguire mobilizzazioni del tronco e delle anche che potrebbero

compromettere la chirurgia vertebrale.

## PIANO RIABILITATIVO

*Per consentire l'erogazione delle cure, secondo Progetti Riabilitativi ad hoc, ai cittadini affetti da malattie rare esenti contenute nell'apposito elenco ministeriale, il medico specialista del Centro di riferimento della Rete può redigere l'apposita Scheda per la stesura del Progetto Riabilitativo Individuale (anche in deroga alle limitazioni previste sul numero dei trattamenti).*

### Obiettivi della riabilitazione in età pediatrica

La riabilitazione dei soggetti con OI prevede obiettivi diversi a seconda del tipo della patologia e dell'età del soggetto.

Nelle forme di tipo II, letali in epoca peri-natale o nei primi anni di vita, l'attenzione deve essere posta all'assistenza respiratoria, all'adeguato apporto nutrizionale, al corretto posizionamento e alla corretta manipolazione del bambino; a tal fine andranno addestrate tutte le figure professionali che gestiscono il paziente e i suoi genitori.

Nelle forme di tipo III o nelle recessive gravi, gli obiettivi sono il conseguimento delle tappe motorie dello sviluppo, l'acquisizione della postura seduta in autonomia e degli spostamenti, quando possibile, raggiungendo la deambulazione, oppure grazie alla corretta prescrizione di tricicli e carrozzine. In età infantile bisogna educare i care-givers alle corrette tecniche di manipolazione del bambino durante il bagno, il cambio del pannolino e i trasferimenti; possono essere utilizzati cuscini avvolgenti o sistemi di postura modellati per minimizzare i movimenti degli arti, l'ausilio di docce notturne è indicato per il corretto posizionamento e la prevenzione di retrazioni articolari e deformità strutturate. Deve essere promosso lo sviluppo neurosensoriale e il rinforzo dei muscoli antigravitari per acquisire il controllo del capo, del tronco e una buona funzionalità degli arti superiori. In età scolare l'esigenza maggiore per il bambino è diventare autonomo e veloce negli spostamenti in ambiente scolastico, andrà pertanto ottimizzata la prescrizione della carrozzina. In età infantile, fino all'adolescenza, possono essere frequenti le fratture, che richiederanno un periodo di immobilizzazione e un adeguato periodo di riabilitazione. E' opportuno iniziare fin da piccoli attività di riabilitazione in acqua, sia per il rinforzo muscolare in condizioni protette, sia per aumentare la capacità polmonare con esercizi di apnea e respirazione. Deve essere monitorato il corretto introito calorico e di aminoacidi per evitare il sovrappeso e limitare il depauperamento muscolare.

Auspicabile un corretto sostegno psicologico ed educativo per i genitori, ed eventualmente un supporto psicologico per il ragazzo soprattutto in prossimità dell'adolescenza, per affrontare problematiche della sfera emotiva, sessuale e sociale.

Nelle forme di tipo I e di tipo IV moderate, gli obiettivi riguardano un adeguato inserimento nella vita sociale e lavorativa. Possono essere necessari rinforzo di distretti muscolari deboli, gestione dell'iperlassità articolare con ortesi adeguate, gestione delle fratture e della riabilitazione post-frattura, prevenzione dell'osteoporosi, prescrizione di adeguati ausili e monitoraggio dello sviluppo di scoliosi e cifosi, educazione ad una corretta alimentazione e accompagnamento nelle fasi di vita più suscettibili al peggioramento della malattia quali: età puberale, gravidanza, allattamento, post-menopausa.

### Scale di valutazione

Nella valutazione fisiatrica delle componenti muscolo-articolari e per gli aspetti funzionali, si utilizzano alcune delle scale tipiche della riabilitazione in età evolutiva:

- esame delle lunghezze e della forza muscolare;
- esame del range articolare;
- scala di valutazione Gross Motor Function Measure (GMFM);
- scala di valutazione Functional Independence Measure (adulti); WeeFIM (pediatrica).

### Ortesi e ausili

Ortesi anca-ginocchio-caviglia (Knee-Ankle-Foot Orthosis-KAFO) sono talora indicate per le fasi post-chirurgiche, mentre ortesi caviglia-piede (Ankle-Foot Orthosis - AFO) con pannelli anteriori protettivi sono usate per i bambini con incurvamento della tibia.

L'utilizzo di deambulatori canadesi o altri ausili per la marcia, è indispensabile per la sicurezza nel cammino, per il mantenimento della stenia muscolare e del trofismo osseo, per il recupero dopo fratture e, per le forme più complesse, nella normale attività di spostamento.

La maggior parte dei bambini con forme di OI da moderata a grave avrà bisogno nei primi anni di vita di una carrozzina o di un triciclo per muoversi sulle lunghe distanze o su un terreno accidentato, mentre è sottoposta alla fisioterapia e agli interventi chirurgici. Ovviamente l'utilizzo di una carrozzina sarà necessario per tutti i pazienti con OI dopo gli inevitabili periodi in cui subiscono una frattura o un intervento chirurgico.

Le sedie a rotelle per i bambini con OI devono essere prescritte da professionisti esperti, poiché l'inusuale tipo corporeo della persona con OI può rendere difficile la scelta del modello, della dimensione e degli accessori corretti.

I tricicli sono un'alternativa interessante per la mobilità autonoma del bambino con OI. Per il bambino piccolo, i tricicli sono meno stigmatizzanti della sedia a rotelle, ma permettono ai bambini di stare al passo con i coetanei e nello stesso tempo di rinforzare i muscoli delle gambe.

### Riabilitazione della funzionalità respiratoria

Le complicanze respiratorie sono frequenti nei portatori di OI di tipo III. La mortalità è maggiore rispetto alla popolazione generale ed è dovuta principalmente all'insufficienza cardiorespiratoria acuta, o acuta su cronica, quale complicanze di infezioni respiratorie (bronchite, bronchiolite, polmonite). L'OI può essere inoltre accompagnata da:

- alterazioni respiratorie secondarie a compressione di strutture nervose centrali da impressione basilare;
- ostruzione delle vie aeree extratoraciche (laringomalacia, stenosi glottica) con possibili apnee ostruttive notturne;
- tracheobroncomalacia;
- ipoplasia polmonare;
- atelectasia.

In letteratura sono rari i lavori riguardanti la compromissione funzionale respiratoria nei pazienti affetti da OI.

Un recente articolo ha analizzato dettagliatamente il pattern respiratorio di pazienti con OI di tipo III e IV, ipotizzando che nei portatori del tipo III la deformità sternale ("pectus carinatum") alteri la normale azione dei

muscoli intercostali, con conseguente maggior carico lavorativo del diaframma quale meccanismo compensatorio. Gli autori segnalano inoltre la presenza di respiro paradossale in posizione supina, determinato da una conservata azione del diaframma accompagnata da rientramento costale inspiratorio. Parte del lavoro diaframmatico viene così speso in una distorsione della gabbia toracica anziché in un incremento volumetrico toracico e polmonare. Viene infine segnalata una significativa asincronia tra diversi compartimenti toracici.

Le suddette alterazioni conducono, nei portatori di OI di tipo III, ad un pattern respiratorio inefficiente, caratterizzato da basso volume corrente ed elevata frequenza respiratoria.

Le deformità del rachide possono ulteriormente contribuire allo sviluppo di un deficit disventilatorio restrittivo.

Tale deficit può causare la riduzione del volume polmonare pre-tussivo e comportare una insufficiente forza di ritorno elastico nella fase espulsiva della tosse e quindi una ridotta clearance tracheobronchiale. Alcuni pazienti portatori di OI sono affetti da tracheobroncomalacia; a tale alterazione può conseguire una compressione dinamica delle vie aeree centrali in corso di espirazione forzata, ulteriore potenziale causa di ridotta efficacia della tosse.

#### Follow-up pneumologico

La letteratura scientifica non offre linee guida in merito. Sulla scorta di quanto viene previsto per i portatori di deficit disventilatorio restrittivo secondario ad alterazioni della gabbia toracica di altra eziologia (cifoscoliosi, malattie neuromuscolari), appare razionale proporre ai portatori di OI di tipo III, o comunque in presenza di significative alterazioni morfologiche della gabbia toracica, valutazioni clinico-funzionali respiratorie con cadenza indicativamente semestrale o perlomeno annuale.

La conoscenza delle condizioni funzionali respiratorie dei pazienti candidati ad interventi chirurgici in narcosi, è indispensabile per valutarne il rischio operatorio; in caso di indicazione alla ventilazione non invasiva, l'adattamento alla stessa dovrà precedere la procedura chirurgica.

Le principali valutazioni clinico-funzionali sono le seguenti:

- anamnesi mirata alla frequenza di episodi flogistici respiratori ed a sintomi suggestivi di ipoventilazione alveolare (cefalea mattutina, sonno di cattiva qualità, incubi, difficoltà di concentrazione, astenia, dispnea);
- esame obiettivo con attenzione circa l'eventuale presenza di respiro paradossale, impiego dei muscoli inspiratori accessori, frequenza respiratoria, cianosi;
- spirometria, con particolare attenzione al valore assoluto di capacità vitale (CV);
- determinazione della massima pressione inspiratoria (MIP) ed espiratoria (MEP);
- determinazione del picco di flusso espiratorio durante tosse (PCF);
- pulso-ossimetria notturna (possibilmente corredata da concomitante determinazione transcutanea della capnia);
- emogasanalisi arteriosa.

In Appendice III sono riportati alcuni valori funzionali suggestivi di rischio elevato per complicanze respiratorie.

Va sottolineato il fatto che l'alterato rapporto tra dimensioni degli arti e del tronco, fa sì che i valori spirometrici teorici siano spesso raggiunti o superati, pertanto esprimere tali indici in percentuale rispetto ai valori predetti per altezza, peso ed età, può portare a sottostimare la presenza di un deficit restrittivo.

L'ipercapnia diurna ( $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ) costituisce indicazione alla ventilazione non invasiva notturna, così come la presenza di desaturazioni notturne indicative di episodi di ipoventilazione alveolare nel corso del sonno.

### Ulteriori indagini strumentali

Nel sospetto di disturbi respiratori notturni (ad esempio: sindrome delle apnee del sonno) è indicato eseguire una polisonnografia o perlomeno un monitoraggio cardiorespiratorio notturno.

E' opportuno eseguire una radiografia del torace all'inizio del follow-up, quale elemento di confronto con eventuali successive che verranno prescritte nel sospetto di atelectasia o in corso di episodi flogistici respiratori. In caso di importanti alterazioni della gabbia toracica in grado di rendere difficoltosa l'interpretazione della radiografia toracica standard, andrà valutato il ricorso a tomografia computerizzata (TC) toracica.

### Riabilitazione respiratoria

Le potenziali problematiche respiratorie da affrontare sono:

1. l'insufficienza respiratoria acuta o cronica;
2. l'inadeguata clearance bronchiale (con predisposizione ad atelectasie);
3. l'inefficacia della tosse;
4. il trattamento riabilitativo respiratorio pre- e post-intervento chirurgico di artrodesi vertebrale.

#### 1. Insufficienza respiratoria

L'insufficienza respiratoria acuta necessita di ventilazione meccanica. Un lavoro recente suggerisce la possibilità di considerare come primo approccio la ventilazione non invasiva.

La stessa va considerata nel trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica, come avviene per i portatori di deformità toraciche di diversa eziologia. E' ipotizzabile che, anche per i portatori di OI, la ventilazione non invasiva a lungo termine comporti miglioramento della qualità di vita e della sopravvivenza. L'attuale disponibilità di molte interfacce nasali e oronasali di diverse fogge e dimensioni consente di ottenere un buon confort. Anche le ridotte dimensioni e la ridotta rumorosità dei ventilatori attualmente disponibili contribuiscono al buon adattamento dei pazienti.

L'ossigenoterapia può essere indicata in corso di acuzie, generalmente impiegata congiuntamente alla ventiloterapia. Va sottolineata la sua potenziale pericolosità come possibile causa di aggravamento dell'ipercapnia. Non costituisce l'intervento di prima scelta nel trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica secondaria a OI.

#### 2. Inadeguata clearance bronchiale

Il rischio di fratture costali e le deformità toraciche rendono problematico l'utilizzo di alcune tecniche/apparecchiature per disostruzione periferica (variazioni posturali, percussioni manuali o meccaniche, sistemi eroganti oscillazioni toraciche ad alta frequenza).

La letteratura non riporta esperienze circa l'utilizzo di maschere PEEP (Positive Expiratory Pressure-Mask/pressione positiva di espirazione) o CPAP (Continuous Positive Airway Pressure/pressione positiva continua delle vie aeree) a scopo disostruttivo. E' ipotizzabile che tali tecniche non comportino rischio di fratture costali.

E' stato descritto un caso clinico di utilizzo con successo della ventilazione polmonare percussiva (Intrapulmonary Percussive Ventilation/IPV) erogata con maschera facciale, su un paziente pediatrico con OI di

tipo III/IV che presentava atelectasie ricorrenti, in assenza di complicanze ed in particolare senza rilievo di fratture costali o facciali. Il paziente è in trattamento domiciliare a lungo termine con IPV, con riduzione della frequenza di episodi flogistici respiratori.

### 3. Tosse inefficace

In relazione alle problematiche esposte nel precedente paragrafo, le tecniche di assistenza manuale alla tosse (compressioni manuali toraciche e/o addominali) non appaiono proponibili.

Non sono disponibili dati relativamente alla sicurezza, nei portatori di OI, dell'utilizzo di apparecchi per assistenza alla tosse riconosciuti efficaci ed ormai correntemente impiegati nei portatori di altre patologie (quali, ad esempio, le malattie neuromuscolari) che si avvalgono della cosiddetta "in-exsufflazione" polmonare.

Tali apparecchiature sono in grado di somministrare consecutivamente, mediante maschera facciale o boccaglio, delle pressioni positive (in genere attorno ai 35/45 cmH<sub>2</sub>O) seguite da pressioni negative (-35/45 cmH<sub>2</sub>O), imitando il fisiologico meccanismo della tosse (inspirazione massimale, seguita dalla generazione di elevati flussi espiratori).

L'eventuale utilizzo di tale tecnica dovrà essere cauto, preceduto da attenta valutazione costo/beneficio e da consenso informato del paziente.

#### Aspetti preventivi

In analogia a quanto previsto per portatori di insufficienza respiratoria cronica di diversa eziologia, appare razionale valutare il ricorso alla vaccinazione anti-influenzale annuale ed a quella antipneumococcica (da ripetere con frequenza quinquennale).

#### Riabilitazione dell'adulto con osteogenesi imperfetta

Le aree di intervento riabilitativo nei pazienti con OI nell'età adulta riguardano:

- prevenire l'osteoporosi in età adulta, soprattutto nelle donne nel periodo post-menopausa, o secondaria a periodi di immobilizzazione per eventuali fratture;
- mantenere le indipendenze funzionali raggiunte;
- monitorare e trattare la scoliosi;
- monitorare l'insorgenza di problemi artrosici e di lombalgia.

Potremmo pertanto identificare due diverse situazioni in cui può inserirsi l'intervento riabilitativo:

#### 1. Adulto in condizioni di malattia stabili

E' utile un corretto approccio nutrizionale e l'astensione dal fumo, al fine di mantenere un adeguato introito calorico evitando il sovrappeso, introdurre un corretto apporto di calcio e vitamina D, prevenire il peggioramento della funzionalità respiratoria e l'osteoporosi.

Per quanto riguarda gli esercizi riabilitativi, gli obiettivi sono:

- mantenimento della forza muscolare e dell'articolarietà;
- controllo posturale;

- mantenimento di una buona capacità respiratoria;
- mantenimento della deambulazione o dell'autonomia di spostamento raggiunta.

Sulla base di questi obiettivi, si consigliano:

- per i pazienti deambulanti e senza problematiche articolari maggiori: cammino di almeno mezz'ora al giorno per almeno tre giorni la settimana, al fine di garantire un adeguato stimolo osteoblastico e cardiocircolatorio.
- per i pazienti non deambulanti o con problemi articolari:
  - esercizi in palestra con rachide in scarico e con bende elastiche per mantenere articolarietà e forza muscolare senza sovraccaricare le articolazioni; sconsigliato l'uso di pesi e/o bilancieri
  - esercizi di tonificazione, allungamento e distensione dei muscoli della colonna vertebrale
  - nuoto o esercizi in acqua, utilizzo di corsetti leggeri per alleviare il carico sulla colonna lombare in caso di lombalgie, da applicarsi per circa 6 ore al giorno

## 2. Riabilitazione post-frattura

In caso di fratture vertebrali si consiglia, nella fase acuta, il posizionamento di corsetto rigido CAMP C35 da tenere per 24 ore nelle prime due settimane post-frattura e per 12 ore fino al terzo mese post-frattura. Successivamente è indicata la ripresa di una graduale fisioterapia per i muscoli estensori della colonna.

In caso di fratture agli arti, dopo il periodo di immobilizzazione è necessario un trattamento riabilitativo per il recupero di tono, forza e articolarietà della zona immobilizzata e l'eventuale ripresa graduale del carico e della deambulazione. Il trattamento in acqua facilita la graduale ripresa del carico.

### Ausili

Anche in età adulta va valutata l'appropriatezza e la necessità di ausili.

Possono essere necessarie prescrizioni di ausili per la deambulazione: bastoni canadesi, deambulatori, spesso necessari per la ripresa graduale del carico post-frattura, generalmente è necessaria la prescrizione di carrozzina anche per gli adulti deambulanti, essendo il cammino in ambiente esterno troppo difficoltoso o faticoso.

Altri ausili spesso utili sono plantari per il sostegno della volta del piede, tutori articolari per il contenimento di articolazioni ipermobili e lasse, tutori di stabilizzazione delle ossa lunghe post-frattura. Attenzione particolare va anche posta alla prescrizione di eventuale corsetto per contenimento della scoliosi, valutando le conseguenze sull'apparato respiratorio.

### Attività in acqua

E' indispensabile nell'Ol in quanto tale approccio terapeutico consente movimenti che, nelle forme più gravi della malattia, sarebbero altrimenti preclusi.

Viene effettuata in Centri di Riabilitazione dotati di vasche di diverse dimensioni per attività terapeutica, dotate degli ausili necessari per l'entrata in acqua dei disabili.

L'acqua facilita il legame tra terapeuta e paziente, permette un rinforzo muscolare evitando la comparsa di traumi da contatto. Nei bambini è essenziale iniziare con un approccio progressivo, attuato attraverso il gioco: il bambino nell'acqua può sperimentare la sensazione di sentirsi libero di muoversi, senza l'assillo pressante da parte dell'adulto a "stare attento" a non cadere. In questa ottica sono di fondamentale importanza gli ausili

(ciambelle, braccioli, tappetini) che consentono al terapeuta di poter svolgere l'attività di sorveglianza a distanza. Il piccolo paziente acquista pian piano coscienza e fiducia nelle sue capacità; si rende conto delle sue potenzialità nascoste, accrescendo la propria autostima e offrendo così al terapeuta la possibilità di lavorare con una persona motivata a farlo.

Si è rivelato maggiormente efficace iniziare a lavorare nell'acqua alta, dove c'è una notevole riduzione della forza di gravità. Superata la prima fase, nella quale il bambino ha acquisito consapevolezza delle proprie capacità, si può accedere alla seconda fase del trattamento: quella cioè propriamente riabilitativa, che si svolge nell'acqua bassa.

L'attività nell'acqua bassa infatti, rappresenta una situazione più vicina alla realtà (= maggiore forza di gravità) in cui far svolgere al bambino esercizi di deambulazione, coordinazione ed equilibrio, secondo uno schema crescente di difficoltà.

Ultimata questa tappa, si passa agli esercizi respiratori sotto forma di semplici apnee e respirazioni associate al nuoto.

Molteplici sono i risultati già riscontrati con l'idrokinesiterapia, legati soprattutto all'aumento delle autonomie e del benessere psicologico, che hanno portato questi pazienti a effettuare movimenti che prima erano preclusi, certamente migliorandone la qualità di vita globale.

#### Sport raccomandati

L'attività sportiva rappresenta, accanto all'incremento positivo sulla massa muscolare ed ossea, un elemento fondamentale di socializzazione e di superamento dell'handicap.

Le attività all'aria aperta sono da preferire, quando attuabili, per l'apporto indiretto di luce solare, specie in età evolutiva.

Le indicazioni tratte dalla letteratura vanno rivalutate alla luce delle caratteristiche cliniche e di predisposizione del singolo paziente.

In Appendice IV è riportato l'elenco degli sport raccomandati, individualizzati e controindicati per i pazienti affetti da OI.

### **Aspetti assistenziali**

A causa della notevole variabilità delle forme/mutazioni genetiche dell'OI finora note, i pazienti affetti possono avere un quadro clinico con differenti gravità e conseguenti differenti gradi di disabilità, che dovranno essere riconosciute e valutate dallo specialista e segnalate alla commissione medica di competenza. La valutazione dell'invalidità deve tenere conto, oltre alle condizioni fisiche /cliniche esistenti, anche dell'altissimo rischio di fratture e dei conseguenti gravi danni secondari.

Il medico specialista dovrà segnalare alla commissione l'impossibilità di svolgere alcune attività della vita quotidiana poiché a causa della elevata fragilità ossea, il paziente con OI non può esporsi ad elevati sforzi fisici intensi e/o prolungati e/o ripetuti, per l'elevato rischio di fratture che comporterebbero un altissimo rischio di danni secondari. Ad esempio la deambulazione prolungata potrebbe creare rischi per perdita di equilibrio e/o eccessive sollecitazioni articolari, che comporterebbero un altissimo rischio di fratture e conseguenti danni ulteriori. Pertanto un cammino funzionale non può essere considerato dalla commissione ai fini della valutazione

dell'invalidità.

Considerando le diverse forme OI e l'eterogeneità del quadro clinico del paziente, è indispensabile che gli aspetti assistenziali siano valutati individualmente per ogni paziente, tenendo conto degli aspetti clinici all'interno del contesto personale, familiare, sociale, lavorativo e scolastico.

Per la creazione di un progetto assistenziale globale è indispensabile una presa in carico olistica da parte di un team pluridisciplinare.

#### NOTA

*Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta:*

- Sito web Regione Lombardia - sezione dedicata alle **Disabilità**
- Sito web Agenzia delle Entrate - **Agevolazioni per le persone con disabilità**

*Per conoscere le Associazioni di pazienti e famiglie attive sul territorio nazionale, consulta la pagina dedicata nel sito web del Centro di Coordinamento della Rete Regionale Malattie Rare:*

[malattierare.marionegri.it/database/associazioni](http://malattierare.marionegri.it/database/associazioni)

### **Monitoraggio**

#### ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

*L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.*

<b>Esame/Procedura</b>	<b>Indicazioni</b>
RX colonna 2 proiezioni - colonna in toto in carico	Alla diagnosi. Follow-up annuale nei primi 3 anni di vita; in seguito a discrezione dello specialista.
RX ossa lunghe	Su indicazione specialistica.
Esame DXA	A partire dai 3 anni di età ogni 12-18 mesi.
Dosaggio vitamina D-25OH	Alla diagnosi. Durante il follow-up su indicazione specialistica.
Calcemia Creatinina Fosforemia (fosfati inorganici) Calciuria Creatininuria	Alla diagnosi e nel follow-up.
Marker di turnover osseo (C-telopeptide/CTX, fosfatasi alcalina...)	A discrezione dello specialista.
RX della colonna AP e LL	Su indicazione specialistica. Annuale dai 10 anni in caso di scoliosi.
RMN colonna vertebrale in toto	Su indicazione specialistica in caso di segni neurologici. In preparazione ad un'artrodesi vertebrale. Frequenza a discrezione del chirurgo vertebrale.
Ortopanoramica	In preparazione ad un'artrodesi vertebrale.
ABR (Auditory Brainstem Responses) Potenziali evocati	Alla diagnosi e nel follow-up. Controllo annuale se referti patologici.
Esame audiometrico	Alla diagnosi e nel follow-up. A partire dai 10 anni di età, controllo ogni 2 anni.

<b>Esame/Procedura</b>	<b>Indicazioni</b>
Saturimetria notturna	Alla diagnosi e nel follow-up. Controllo annuale se patologico.
Spirometria	Alla diagnosi e nel follow-up. Controllo annuale se patologico; in alternativa, ogni 3 anni.
Emogasanalisi	Alla diagnosi e nel follow-up. Controllo annuale se patologico.

## ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

<b>Visita specialistica</b>	<b>Indicazioni</b>
Medico genetista	Alla diagnosi e su richiesta.
Pediatra	Valutazione semestrale/annuale.
Reumatologo/internista	Valutazione annuale.
Ortopedico	Valutazione semestrale/annuale.
Fisiatra	Valutazione semestrale/annuale.
Pneumologo Cardiologo	Valutazioni ogni 2 anni.
Dentista	Valutazione annuale o prima di interventi di chirurgia maggiore.
Audiologo e otorinolaringoiatra	Valutazione ogni 2 anni.
Neurologo Neurochirurgo Anestesista Psicologo	Su richiesta.
Ginecologo	Gravidanza e parto.

### **Sviluppo di dataset minimo di dati**

*Vengono indicati i parametri essenziali da raccogliere nella fase di certificazione dell'esenzione (dati anamnestici o comunque collegabili alla diagnosi della malattia) e durante il follow-up*

#### **Dati anamnestici e di base**

Diagnosi, familiarità, albero genealogico, consanguineità, gravidanza, ecografie, parto, numero e frequenza di fratture, parametri auxologici alla nascita, anomalie radiologiche, epoca, sede e numero fratture, dentizione, sclere, acquisizione di specifiche tappe di sviluppo motorio, biochimica, biologia molecolare, terapie praticate, infibulazione, valutazione autonomia.

#### **Dati legati al singolo controllo clinico**

Anamnesi fratturativa, deformità ossee delle ossa lunghe, cifosi, scoliosi, parametri auxologici, lassità cutanea ed articolare, facies, denti, occhi, capo, orecchi, ipoacusia, obiettività cardiaca, respiratoria ed addominale, dolore spontaneo od evocato, affaticabilità, uso di tutori od ausili per spostamento e trasferimento, indicazioni farmacologiche, riabilitative, chirurgiche, valutazione autonomie.

## INDICI DI OUTCOME PROPOSTI

RX colonna vertebrale LL.

DXA.

Gross motor function measure (G.M.F.M.).

WeeFIM e FIM.

## PARAMETRI

Morfologia vertebrale.

Densità ossea.

Acquisizioni motorie.

Livelli di autonomia.

## INDICI

Spessore della corticale, affondamento centrale, cuneizzazione.

Z/score/lombare, femorale, polso, total body.

Supino e rotolamento, seduto, strisciamento e quadrupedica, stazione eretta, cammino e corsa.

Cura della persona, motricità, aspetti cognitivo-relazionali.

## **Caratteristiche della Rete Regionale**

*Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" ha dato l'avvio in Italia alle azioni programmatiche orientate alla tutela delle persone con malattie rare.*

*Il Decreto del 2001 ha individuato inizialmente 284 singole malattie e 47 gruppi comprendenti più malattie rare afferenti, a cui applicare la normativa. Nel gennaio 2017 l'elenco è stato ampliato a 339 malattie e 114 gruppi, per un totale di 453 codici di esenzione.*

*Sin dall'inizio delle attività della Rete nazionale delle malattie rare, l'individuazione dei Centri di riferimento per le diverse malattie rare è stata affidata alle Regioni e Province Autonome. Tali Centri devono essere in possesso di documentata esperienza specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedano, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.*

*Successivamente, in attuazione dell'art. 9 della Legge 175/2021, il documento di Riordino della Rete Nazionale delle Malattie Rare ha disciplinato i compiti e le funzioni dei Centri di Coordinamento, dei Centri di Riferimento e dei Centri di Eccellenza che partecipano allo sviluppo delle Reti di Riferimento Europee*



*Le informazioni relative alle caratteristiche dei diversi Centri di riferimento sono a disposizione in un Database costantemente aggiornato sul sito della [Rete regionale malattie rare](#).*

*Le Disposizioni Nazionali e Regionali per l'organizzazione, il monitoraggio e l'aggiornamento della Rete per le malattie rare, sono consultabili attraverso l'area dedicata alle Norme di Riferimento.*

## Appendice I

### CORRELAZIONI TRA LE FORME DI OSTEOGENESI IMPERFETTA E I QUADRI RADIOLOGICO, CLINICO E GENETICO

<b>Classificazione</b>	<b>Ereditarietà</b>	<b>Genetica</b>	<b>Fratture, aspetti ossei</b>	<b>Statura/dentina /sclere/udito</b>	<b>Altro</b>
OI di tipo I.	Autosomico dominante.	COL1A1.	Da lieve a severa fragilità ossea, multiple fratture delle ossa lunghe, fratture da compressione vertebrale.	Statura: simile al normale o lievemente più bassa. Dentina: IA senza dentinogenesi imperfetta; IB con dentinogenesi imperfetta. Sclere: blu. Udito: perdita di udito. Deambulazione: cammino senza ausili.	50% di tutte le OI.
OI di tipo II.	Autosomico dominante.	COL1A1 e COL1A2.	Estrema fragilità ossea, compressione dei corpi vertebrali, deformazione delle ossa lunghe, coste a rosario.	Statura: altezza molto bassa. Sclere: normali per OI di tipo IIA e IIB. Blu per OI DI TIPO IIC. Deambulazione: i pazienti non acquisiscono il cammino.	Forma letale. Bambini con basso peso alla nascita. Molti hanno problemi respiratori. Alcuni possono avere problemi cardiaci.
OI di tipo III.	Autosomica dominante (la maggior parte). Autosomica recessiva (rara).	COL1A1 e COL1A2	Fragilità ossea variabile, spesso severa. Progressiva deformità ossea, aspetto a "pop corn" delle metafisi delle ossa lunghe.	Statura: altezza molto bassa. Dentina: variabile, anormalità. Sclere: variabile, blu alla nascita. Udito: perdita di udito. Deambulazione: non deambulanti o minimamente deambulanti con ausili, possibili passaggi posturali e transfert.	Fratture delle coste in età infantile che possono creare disturbi respiratori, aumento della scoliosi con l'età, faccia triangolare, iperlassità articolare.

<b>Classificazione</b>	<b>Ereditarietà</b>	<b>Genetica</b>	<b>Fratture, aspetti ossei</b>	<b>Statura/dentina /sclere/udito</b>	<b>Altro</b>
Ol di tipo IV.	Autosomica dominante.	COL1A1 e COL1A2.	Fragilità ossea, deformità variabili.	Statura: altezza ridotta. Dentina: normale o dentinogenesi imperfetta. Sclere: normali. Deambulazione: deambulanti, possono aver bisogno di ausili.	Aumento della scoliosi con l'età, faccia triangolare, molte fratture prima della pubertà.
Ol di tipo V.	Autosomica dominante.	Non difetti del collagene di tipo I.	Fragilità ossea da moderata a severa, le lamelle dell'osso appaiono strutturalmente a rete, ridotti lo spessore della corticale e dell'osso spongioso; formazione di calli ossei ipertrofici, calcificazione della membrana interossea tra radio e ulna.	Statura: bassa statura. Dentina: normale. Sclere: normali. Deambulazione: deambulanti, possono aver bisogno di ausili.	Costituisce il 5% delle forme di Ol moderate-severe; clinicamente simile al tipo IV.
Ol di tipo VI.	Autosomica recessiva.	Mutazione del gene FKBP10.	Fragilità ossea, moderata severità. Le lamelle dell'osso appaiono a lisca di pesce; deformità variabili, fratture da compressione a livello delle vertebre.	Statura: bassa statura. Dentina: normale. Sclere: normali. Udito: variabile. Deambulazione: deambulanti, possono avere bisogno di ausili.	Estremamente rara; clinicamente simile alla forma tipo IV.
Ol di tipo VII.	Autosomica recessiva.	Mutazione nel gene per una proteina associata alla cartilagine (CRTAP) sul cromosoma 3.	Fragilità ossea, deformità variabile, omero e femore corti, coxa vara.	Statura: bassa statura. Dentina: normale/dentinogenesi imperfetta. Sclere: normali. Udito: variabile. Deambulazione: deambulanti nella forma lieve; non deambulanti nella forma severa.	I casi lievi sono clinicamente simili alla forma IV; i casi severi sono simili alla forma II e sono letali nell'infanzia.

<b>Classificazione</b>	<b>Ereditarietà</b>	<b>Genetica</b>	<b>Fratture, aspetti ossei</b>	<b>Statura/dentina / sclere/udito</b>	<b>Altro</b>
OI di tipo VIII.	Autosomica recessiva.	Assenza o severo deficit di prolina-3 idrossilasi, dovuta a mutazioni del gene LEPRE1.	Fragilità ossea variabile, spesso severa.	Statura: progressiva deformità scheletrica; si possono avere calcificazioni a "pop-corn" nelle ossa lunghe. Statura molto bassa. Sclere: normali.	Simile alla forma letale di tipo II o alla forma di tipo III.
OI di tipo IX.	Autosomica recessiva.	Mutazione del gene PPIB sul cromosoma 15.	Fragilità ossea spesso severa.	/	/

## **Appendice II**

### OSTEOGENESI IMPERFETTA, EREDITARIETA' E DIFETTO GENETICO

<b>TIPO</b>	<b>EREDITARIETA'</b>	<b>GENE COINVOLTO</b>
OI tipo I	Autosomica dominante	COL1A1
OI tipo IIA	Autosomica dominante	COL1A1 e COL1A2
OI tipo IIB	Autosomica recessiva	CRTAP o P3H1
OI tipo III	Autosomica dominante	COL1A1
OI tipo IV	Autosomica dominante	COL1A1 e COL1A2
OI tipo V	Autosomica dominante	Non noto
OI tipo VI	Autosomica recessiva	SERPINF1
OI tipo VII	Autosomica recessiva	CRTAP
OI tipo VIII	Autosomica recessiva	LEPRE1
OI tipo IX	Autosomica recessiva	PP1B
OI tipo X	Autosomica recessiva	SERPINH1
OI tipo XI	Autosomica recessiva	FKBP10
OI tipo XII	Autosomica recessiva	OSTERIX/SP7

### ***Appendice III***

---

ALCUNI PARAMETRI FUNZIONALI RESPIRATORI INDICATIVI DI ELEVATO RISCHIO PER COMPLICANZE RESPIRATORIE

Capacità vitale < 1.5LMIP e MEP < 60 CM H<sub>2</sub>O180 < PCF < 270 L/min (valori indicativi di tosse inefficace in corso di acuzie)PCF < 180 L/min (valore indicativo di tosse inefficace)

## **Appendice IV**

### ATTIVITA' SPORTIVE PER I PAZIENTI AFFETTI DA OSTEOPENESI IMPERFETTA

<b>SPORT RACCOMANDATI</b>	<b>SPORT INDIVIDUALIZZATI</b>	<b>SPORT CONTROINDICATI</b>
Pesca	Bicicletta	
Tiro a segno	Hockey in carrozzina	
Tiro con l'arco	Ippica (non salto)	Hockey tradizionale
Scherma	Calcio da fermo	
Canoa	Pattinaggio su ghiaccio	Sport di contrasto in genere
Handbiking	Pattinaggio a rotelle	Calcio di squadra
Vela	Sub	
Sci di fondo	Golf	
Ping-pong	Sci da discesa	
Tennis in carrozzina	Sollevamento pesi	
Basket in carrozzina	Basket	
Bowling	Baseball	
Atletica leggera in carrozzina	Calcio in carrozzina	

## ***Bibliografia essenziale***

---

Venturi G, Monti E, Dalle Carbonare L, Corradi M, Gandini A, Valenti MT, et al.

A novel splicing mutation in FKBP10 causing osteogenesis imperfecta with a possible mineralization defect.  
Bone. 2012 Jan;50(1):343-9.

Rauch F, Hussein A, Roughley P, Glorieux FH, Moffatt P.

Lack of Circulating Pigment Epithelium-Derived Factor Is a Marker of Osteogenesis Imperfecta Type VI.  
J Clin Endocrinol Metab. 2012 Aug;97(8):E1550-6.

Kim RH, Scuderi GR, Dennis DA, Nakano SW.

Technical challenges of total knee arthroplasty in skeletal dysplasia.  
Clin Orthop Relat Res. 2011 Jan;469(1):69-75.

Fürstenberg CH, Grieser T, Wiedenhöfer B, Gerner HJ, Putz CM.

The role of kyphoplasty in the management of osteogenesis imperfecta: risk or benefit?  
Eur Spine J. 2010 Jul;19 Suppl 2:S144-8.

Monti E, Mottes M, Frascini P, Brunelli P, Forlino A, Venturi G, et al.

Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta.  
Ther Clin Risk Manag. 2010 Sep 7;6:367-81.

Enright WJ, Noonan KJ.

Bone plating in patients with type III osteogenesis imperfecta: results and complications.  
Iowa Orthop J. 2006;26:37-40.

Chen CC, Bode RK, Granger CV, Heinemann AW.

Psychometric properties and developmental differences in children's ADL item hierarchy: a study of the WeeFIM instrument.

Am J Phys Med Rehabil. 2005 Sep;84(9):671-9.

Seikaly MG, Kopanati S, Salhab N, Waber P, Patterson D, Browne R, et al.

Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta.  
J Pediatr Orthop. 2005 Nov-Dec;25(6):786-91.

Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH.

Modern approach to children with osteogenesis imperfecta.  
J Pediatr Orthop B. 2003 Mar;12(2):77-87.

Violas P, Fassier F, Hamdy R, Duhaime M, Glorieux FH.

Acetabular protrusion in osteogenesis imperfecta.

J Pediatr Orthop. 2002 Sep-Oct;22(5):622-5.

Engelbert RH, Gulmans VA, Uiterwaal CS, Helders PJ.

Osteogenesis imperfecta in childhood: perceived competence in relation to impairment and disability.

Arch Phys Med Rehabil. 2001 Jul;82(7):943-8.

Kuurila K, Grénman R, Johansson R, Kaitila I.

Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta.

Eur J Pediatr. 2000 Jul;159(7):515-9.

Glorieux FH.

Bisphosphonate therapy for severe osteogenesis imperfecta.

J Pediatr Endocrinol Metab. 2000 Sep;13 Suppl 2:989-92.

Ries L, Frydman M, Barkai G, Goldman B, Friedman E.

Prenatal diagnosis of a novel COL1A1 mutation in osteogenesis imperfecta type I carried through full term pregnancy.

Prenat Diagn. 2000 Nov;20(11):876-80.

Janus GJ, Finidori G, Engelbert RH, Pouliquen M, Pruijs JE.

Operative treatment of severe scoliosis in osteogenesis imperfecta: results of 20 patients after halo traction and posterior spondylodesis with instrumentation.

Eur Spine J. 2000 Dec;9(6):486-91.

O'Connell AC, Marini JC.

Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1999 Feb;87(2):189-96.

Kocher MS, Shapiro F.

Osteogenesis imperfecta.

J Am Acad Orthop Surg. 1998 Jul-Aug;6(4):225-36.

Sawin PD, Menezes AH.

Basilar invagination in osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias: medical and surgical management.

J Neurosurg. 1997 Jun;86(6):950-60.

McAllion SJ, Paterson CR.

Causes of death in osteogenesis imperfecta.

J Clin Pathol. 1996 Aug;49(8):627-30.

Engelbert RH, Helders PJ, Keessen W, Pruijs HE, Gooskens RH.

Intramedullary rodding in type III osteogenesis imperfecta. Effects on neuromotor development in 10 children.

Acta Orthop Scand. 1995 Aug;66(4):361-4.

Binder H, Conway A, Hason S, Gerber LH, Marini J, Berry R, et al.

Comprehensive rehabilitation of the child with osteogenesis imperfecta.

Am J Med Genet. 1993 Jan 15;45(2):265-9.

Hanscom DA, Winter RB, Lutter L, Lonstein JE, Bloom BA, Bradford DS.

Osteogenesis imperfecta. Radiographic classification, natural history, and treatment of spinal deformities.

J Bone Joint Surg Am. 1992 Apr;74(4):598-616.

Ablin DS, Greenspan A, Reinhart M, Grix A.

Differentiation of child abuse from osteogenesis imperfecta.

AJR Am J Roentgenol. 1990 May;154(5):1035-46.

Brunelli PC, Frediani P.

Surgical treatment of the deformities of the long bones in severe osteogenesis imperfecta.

Ann N Y Acad Sci. 1988;543:170-9.

Sillence DO, Senn A, Danks DM.

Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta.

J Med Genet. 1979 Apr;16(2):101-16.

Russel DJ, Rosenbraun P, Gowland C, et al.

Gross motor function measure manual.

ed. Hamilton (Ont): McMaster University, 1993.

**Redazione a cura degli specialisti dei Centri di Riferimento  
della Rete Regionale Malattie Rare - Lombardia  
Data prima edizione giugno 2012**

**Ulteriori revisioni:**

**03-2018**

*Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento*

**" Composizione Gruppo di lavoro "**

*Per ulteriori informazioni:*

*Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: [raredis@marionegri.it](mailto:raredis@marionegri.it)*

*Telefono: 035-4535304*

*Riferimenti bibliografici*

***I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:***

***Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:***

***OSTEOGENESI IMPERFETTA - RNG060***

***A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia***

***Data prima edizione giugno 2012***

***Ulteriori revisioni:***

***03-2018***

***<https://malattierare.marionegri.it/pdta-schede>***

Stampato il: 20/10/2025



Regione  
Lombardia

*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle  
malattie rare ai sensi del D.M 18 maggio 2001, n. 279*