

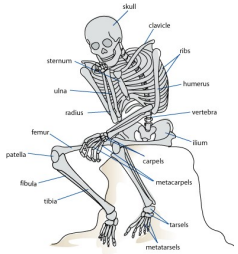
Når skeletsygdom giver tandannelsesforstyrrelser

Osteogenesis imperfecta – fænotype, genotype og behandling

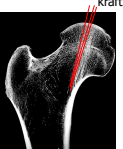
Jannie Dahl Hald, Afdelingslæge PhD
Hormon- og Knoglesygdomme / Center for Sjældne Sygdomme
Aarhus Universitetshospital

1

Struktur og funktion



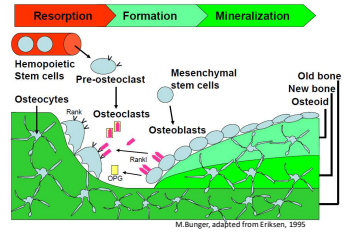
- Mobilitet
- Opbeholder statur
- Værn
- Homeostase
- Produktionssted



• Tilpasses mekanisk belastning

2

Knoglens Remodellering



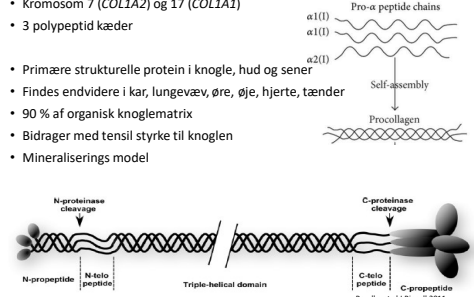
- Osteoblast
- Osteoclasts
- Osteocytes

*Skelettet remodelleres livet igennem

3

Collagen type 1

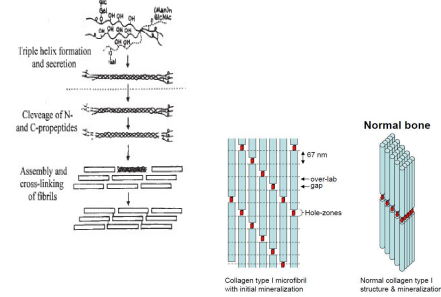
- Kromosom 7 (COL1A2) og 17 (COL1A1)
- 3 polypeptid kæder



- Primære strukturelle protein i knogle, hud og sener
- Findes endvidere i kar, lungevæv, øre, øje, hjerte, tænder
- 90 % af organisk knoglematrix
- Bidrager med tensil styrke til knoglen
- Mineraliserings model

4

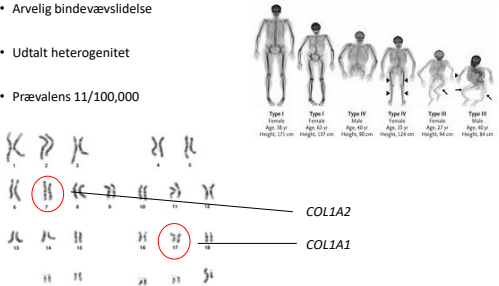
Collagen type 1 og mineralisering



5

Osteogenesis Imperfecta

- Arvelig bindevævslidelse
- Udtalt heterogenitet
- Prævalens 11/100,000



Type	Frequency	Age of onset	Height
Type I	Female	Age 10-12	Height: 175 cm
Type II	Female	Age 10-12	Height: 150 cm
Type III	Male	Age 10-12	Height: 160 cm
Type IV	Female	Age 10-12	Height: 145 cm
Type V	Female	Age 10-12	Height: 145 cm
Type VI	Male	Age 10-12	Height: 145 cm
Type VII	Female	Age 10-12	Height: 145 cm

7

Klassifikation – baseret på fænotype

Type I	Lav frakturhyppighed, normal-lav statur
Type II	Perinatal død
Type III	Høj frakturhyppighed, lav statur, deformitet, DI
Type IV	Lav statur, skoliose, moderat sværhedsgrad ref Silience et al (1979)

Marini et al, 2009, Forlino et al 2011, Marom et al 2019, Dubail et al 2021

8

Skeletale symptomer

- Frakturer
- Påvirket vækst
- Knogle deformitet
- Osteoporose
- Skoliose
- Smerte
- Protusio acetabuli

11

Skeletale studier

- Kvantitativt reduceret collagen type 1 protein
- mindre extensivt protein netværk hvor mineraliseringen kan finde sted
- Kvalitativt reduceret type I collagen
- Ustabil protein netværk

12

Adult Osteogenesis Imperfecta - Phenotype, Genotype and Quality of Life

- 85 voksne danske patienter med OI rekrutteret fra hele landet
- 73 personer gennemgik omfattende undersøgelse på tandlægeskolen, AU

- Klinisk undersøgelse
- Røntgen
- Klinisk foto
- Spørgeskema

13

Adult Osteogenesis Imperfecta - Phenotype, Genotype and Quality of Life

Osteogenesis imperfecta and the teeth, eyes, and ears-a study of non-skeletal phenotypes in adults.
Hald JD, Folkestad L, Swan CZ, Wanscher J, Schmidt M, Gjerup H, Haubek D, Leonhard CH, Larsen DA, Hjørtdal JØ, Harsløf T, Duno M, Lund AM, Jensen JB, Brixen K, Langdahl B.

Temporomandibular disorders and psychosocial status in osteogenesis imperfecta - a cross-sectional study.
Bendixen KH, Gjerup H, Baad-Hansen L, Dahl Hald J, Harsløf T, Schmidt MH, Langdahl BL, Haubek D.

The dental perspective on osteogenesis imperfecta in a Danish adult population.
Thuesen KJ, Gjerup H, Hald JD, Schmidt M, Harsløf T, Langdahl B, Haubek D.

Reduced mesiodistal tooth dimension in individuals with osteogenesis imperfecta: a cross-sectional study.
Staub Larsen L, Thuesen KJ, Gjerup H, Hald JD, Væth M, Dalstra M, Haubek D.

Oral health-related quality of life in X-linked hypophosphataemia and osteogenesis imperfecta.
Gjerup H, Beck-Nielsen SS, Hald JD, Haubek D.

Craniofacial morphology in adults with osteogenesis imperfecta-A cross-sectional study.
Gjerup H, Jacobsen PE, Hald JD, Haubek D.

14

16

Svær fænotype

Aarhus Universitetshospital
Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Afdeling

Diagnose:
OI type IV, mutation i COL1A2

17

Case

5 årig dreng henvises ifm 3. underkæbetsfraktur

Fænotype uden tegn på OI eller anden komorbiditet

Undersøges NAI

20

Farmor diagnosticeres med osteoporose

Far havde mindre frakturer i barndom/teenageår - sportsskader

22

OI panel viser mutation i COL1A2 associeret til Ehlers Danlos og mild OI

23

Hvordan behandles OI?

24

Anti-resorptive lægemidler

- Standard care
- Effekt på knogleresorptionen
- Effekt på aBMD, vBMD hos børn
- Livskvalitet
- Modvirke skoliose progression
- Inkonsistente resultater hos voksne
- Inkonsistente resultater på frakturforebyggelse

Alendronate Sandoz® 70 mg

Pi Zoledronic Acid Injection 5 mg/100 mL

25

Anti-resorptive lægemidler

- Standard care
- Effekt på knogleresorptionen
- Effect på aBMD, vBMD hos børn
- Livskvalitet
- Modvirke skoliose progression
- Inkonsistente resultater hos voksne
- Inkonsistente resultater på frakturforebyggelse

ORIGINAL ARTICLE

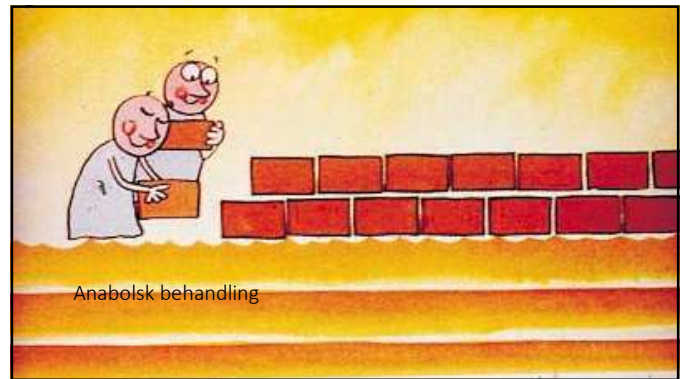
Bisphosphonates for the Prevention of Fractures in Osteogenesis Imperfecta: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials

Jannie D Hald,¹ Evangelos Evangelou,^{2,3} Bente L Langdahl,¹ and Stuart H Rakton⁴

¹Department of Endocrinology and Internal Medicine, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark
²Department of Hygiene and Epidemiology, University of Ioannina Medical School, Ioannina, Greece
³Department of Epidemiology and Biostatistics, Imperial College London, London, UK
⁴Rheumatology and Bone Disease Research Group, Centre for Genomic and Experimental Medicine, Institute of Genetics and Molecular Medicine, Edinburgh University, Western General Hospital, Edinburgh, UK

JBMR

26



27

Teriparatide til voksne med OI

- 77 voksne (33 mænd, 44 kvinder)
- 41 år (18-75)
- OI type I (51), OI type III (14), OI type IV (12)
- **Doubleblinded randomiseret studie**
- 18 måneder
 - Teriparatide 20 µg /dg
 - Placebo
- Calcium og vit D

Orwoll E et al. J Clin Invest 2014; 124:491-98

28

The TOPaz trial

25 centre
England, Skotland, Irl

2 års teriparatid efterfulgt af 1 c med standard behandling

Primære endepunkt frakurer

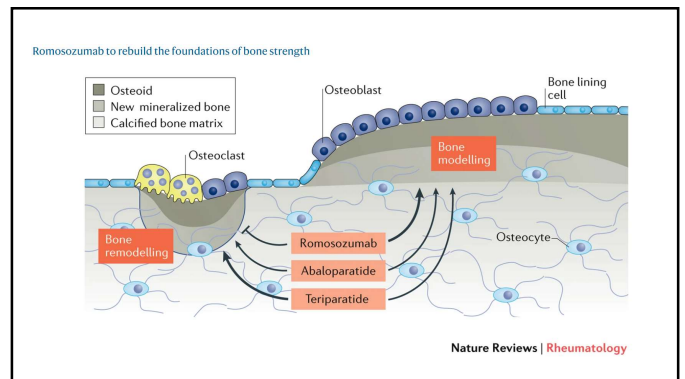
Trial	Recruits	Remaining
Salkers (Oxandrolone)	~20	~20
Chevrel (Alendronate)	~60	~60
Letocha (Teriparatide)	~10	~10
Rauch (Roaccutane)	~20	~20
Ward (Alendronate)	~140	~140
Bishop (Alendronate)	~140	~140
Orwoll (TPFD)	~80	~80
TOPaz (TPFD+2a)	40	310

29

Sclerostin

- Proteinet dårligt for knogler
- Mangel tilstande associeret til høj BMD
- To tilstande:
 - Van Buchem's Disease
 - Sclerosteosis
- AR arvegang

30



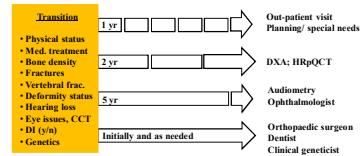
31

Perspektiver

- OI – en klinisk diagnose udfordrer! Er en klinisk diagnose sufficient?
 - Studier antyder, at trods den kliniske diagnose, kan yderligere undersøgelser og forståelse for den underliggende genetik optimere håndteringen af den enkelte med OI
- Komorbiditet: Hjerterundersøgelse, Lungeundersøgelse, smerte, led
- Optimering af opfølgning og behandling
- Samarbejde på tværs af specialer bedre forløbet for den enkelte og inspirerer til ny viden og initiativer

35

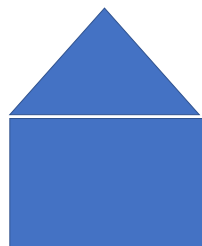
Follow up in adulthood



36

Multidisciplinær tilgang

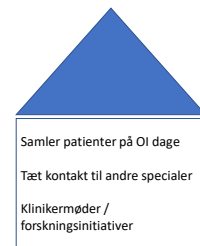
- **Genetiker**
- **Pædiater**
- **Ortopædkirurg**
- Otolog
- **Endokrinolog**
- Scanningsfaciliteter
- **Odontolog**
- Fysioterapi
- Bandagist
- Socialrådgiver
- Psykolog



37

Multidisciplinær tilgang

- **Genetiker**
- **Pædiater**
- **Ortopædkirurg**
- Otolog
- **Endokrinolog**
- Scanningsfaciliteter
- **Odontolog**



38