

e-ISSN: 2345-0592

**Online issue**

Indexed in *Index Copernicus*

**Medical Sciences**

Official website:  
[www.medicosciences.com](http://www.medicosciences.com)



## **Overview of the etiology, classification, clinic, diagnostics, treatment and prognosis of Osteogenesis imperfecta**

**Rugilė Grincevičiūtė<sup>1</sup>, Ieva Karaliūtė<sup>1</sup>, Raimonda Putnaitė<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Faculty of Medicine of the Medical Academy of the Lithuanian University of Health Sciences*

### **Abstract**

*Osteogenesis imperfecta* (OI) is a multisystemic inherent connective tissue disorder, mostly caused by mutations in COL1A1 or COL1A2 gene. According to OI nomenclature, there are 5 types, which differ clinically. Patients suffer from bone fractures, growth deficiency. Extraskkeletal manifestations such as blue sclera, hearing loss, joint hypermobility, teeth and lungs damage can be observed. If OI is suspected, dual-energy X-ray absorptiometry, spine radiography, biochemical tests of blood and urine should be done. OI diagnosis is confirmed by next generation sequencing. The main pharmacological treatment of OI remains bisphosphonates. In this article, we will review the etiology, classification, clinic, diagnostics, treatment options and prognosis of *osteogenesis imperfecta*.

**Keywords:** *osteogenesis imperfecta*, dual-energy X-ray absorptiometry, spine radiography, next generation sequencing, bisphosphonates

# Nebaigtinės osteogenezės etiologijos, klasifikacijos, klinikos, diagnostikos, gydymo ir prognozės apžvalga

Rugilė Grincevičiūtė<sup>1</sup>, Ieva Karaliūtė<sup>1</sup>, Raimonda Putnaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas

## Santrauka

Nebaigtinė osteogenezė (NO) – tai multisisteminė įgimta jungiamojo audinio liga, dažniausiai sukeliama mutacijų COL1A1 ar COL1A2 gene. Pagal NO nomenklatūrą yra išskiriami 5 tipai, kurie tarpusavyje skiriasi pagal kliniką. Pacientai kenčia dėl patiriamų kaulų lūžių, yra žemesnio ūgio. Taip pat būdingi ekstraskelietiniai požymiai tokie kaip melsvos skleros, klausos praradimas, sąnarių hiperomobilumas, gali būti pažeidžiami dantys, plaučiai. Įtarus NO rekomenduojama atlikti dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbcimetriją (DEXA), stuburo rentgenogramą, biocheminius kraujo bei šlapimo tyrimus. NO diagnozę patvirtina naujos kartos sekoskaitos metodas. Pagrindiniu farmakologiniu gydymo metodu išlieka bisfosfonatai. Šiame straipsnyje apžvelgsime NO etiologiją, klasifikaciją, kliniką, diagnostiką, gydymo galimybes ir prognozę.

**Raktiniai žodžiai:** nebaigtinė osteogenezė, dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbcimetrija, stuburo rentgenograma, naujos kartos sekoskaitos metodas, bisfosfonatai.

## Įvadas

Nebaigtinė osteogenezė, dar vadinama trapių kaulų liga, yra genetiškai ir kliniškai heterogeniška paveldimų jungiamąjį audinį pažeidžiančių sindromų grupė, kurios skiriamieji bruožai yra osteopenija ir kaulų trapumas, dėl to didėja kaulų lūžių tikimybė, stebimas ūgio deficitas [1]. NO yra dažniausia pirminės osteoparozės priežastis [2]. Patologijos paplitimas yra apie 1/10 000 gimusiųjų [3]. NO būdingi antriniai požymiai, tokie kaip melsvos akių skleros, dantų pažeidimas, blogas sąkandis, klausos praradimas, sąnarių hiperomobilumas, kaukolės pamato invaginacija, skoliozė, rečiau raumenų silpnumas, plaučių komplikacijos [1]. NO būdingas platus klinikinis spektras: nuo mažo kaulų mineralinio tankio (KMT) ir ankstyvos osteoparozės sergant lengvesnėmis NO formomis iki progresuojančios, deformuojančios ir perinataliai letalios eigos sergant sunkesnėmis NO formomis [4]. Kadangi NO kliniškai gali pasireikšti daugybe simptomų ir komplikacijų, gydyme turi dalyvauti multidisiplininė specialistų komanda [5].

## Etiologija

90% europiečių pacientų yra heterozigotai, turintys mutacijas COL1A1 ar COL1A2 gene. Šie genai koduoja  $\alpha 1$  ir  $\alpha 2$  grandines, sudarančias I tipo kolageną, kuris yra svarbus į kaulų, sausgyslių, raiščių, odos ir sklerų sudėtį įeinantis baltymas.

Mutacijos gali būti kiekybinės, kada sumažėja I tipo kolageno kiekis, arba kokybinės, kada įvyksta glicino substitucija ir to pasekoje atsiranda kolageno struktūros defektas. Kiekybinės mutacijos sąlygoja švelnesnės eigos I tipo NO, o kokybinės mutacijos yra priežastis sunkesnių NO formų, tokių kaip 2, 3 tipo NO [6].

## Klasifikacija

2010 metais buvo sukurta nauja NO nomenklatūra, remiantis 1979 metais Sillence pateikta klasifikacija, kurioje pagal klinikinius, radiologinius požymius ir paveldimumo tipą buvo išskirti 5 pagrindiniai NO tipai, besiskiriantys ligos sunkumu [7-9]. 1, 4, 5 tipo NO būdinga švelni arba vidutinio sunkumo ligos eiga. 1 tipo NO būdingos nedidelio laipsnio deformacijos ir melsvos skleros. 4 tipo NO būdingos normalios skleros, o 5 tipo NO būdinga dilbio tarpkaulinės membranos kalcifikacija ir hipertrofinis kaliusas. 2 ir 3 tipo NO yra sunkesnės eigos: sergant 3 tipo NO klinika yra itin progresuojanti ir deformuojanti, o sergantieji 2 tipo NO miršta būdami dar gimdoje arba ankstyvoje kūdikystėje [9].

## Klinika

Skiriamasis NO bruožas yra kaulų lūžiai, kurie įvyksta pradėjus judėti, patyrus mažos kinetinės energijos traumą ar netgi spontaniškai, sergant sunkesnėmis ligos formomis [10-11]. Kaulų lūžių dažnis per metus skiriasi priklausomai nuo ligos sunkumo [12]. Pavyzdžiui, vaikai, sergantys 1 tipo NO, kuri laikoma lengviausia NO forma, patiria mažiau lūžių nei sergantieji kitais tipais, tačiau vis tiek turi 100 kartų didesnę tikimybę patirti kaulų lūžimus nei sveikos populiacijos atstovai [8, 13]. Sergantys NO patiria apie 0,62 ilgųjų kaulų lūžių per metus, dažniausiai tai būna šėivikaulio arba blauzdikaulio spiraliniai lūžiai [13]. NO įtarimą turėtų sukelti alkūnės ar žastikaulio skersiniai ar diafizės lūžimai [14]. Pacientams, sergantiems 2 ir 3 tipo NO, būdingi prenataliniai ir įgimti lūžiai. Vaikai, kurie serga 2 tipo NO, paprastai miršta kūdikystėje dėl daugybinių šonkaulių lūžių ir krūtinės ląstos deformacijų, tokių kaip įduba, atsikišusi ar statinės formos krūtinės ląsta [8, 15-16]. 71% pacientų yra patyrę bent 1 slankstelių lūžį, dažniausiai T7-T8 slankstelių. Paprastai stuburo slankstelių lūžiai įvyksta pradėjus vaikščioti, tačiau, sergant sunkesnėmis ligos formomis, gali būti jau įgimti arba patirti kūdikystėje. Kadangi slankstelių lūžimai yra dažni bei nėra išreikšti kliniškai, sergantiems NO būtina pastoviai atlikti kontrolines stuburo rentgenogramas [13]. Taip pat sergant 2-5 tipo NO dažnai stebimos skeleto deformacijos [8]. Paplitusios kifozė arba skoliozė (apie 30% sergančiųjų) [13, 16]. Dažnos ilgųjų kaulų deformacijos, kurios sergant sunkiomis NO formomis būdingos nuo gimimo. Deformacijos gali atsirasti netaisyklingai suaugus lūžusiam kaului bei dažniau pažeidžia apatines galūnes nei virštutines. Ilgieji kaulai gali sulinkti ir dėl daugybinių mikrolūžių, sąlygotų osteopenijos sergant NO [11, 15]. Kaukolės pamato deformacijos, tokios kaip kaukolės pamato suplokštėjimas, impresija ar invaginacija, yra retos, tačiau letalios komplikacijos, todėl turėtų būti vykdoma sergančiųjų patikra atliekant kaukolės šoninę rentgenogramą, magnetinio rezonanso tomografiją ar cefalometriją. Kaukolės deformacijos būdingesnės sergantiems sunkesnėmis NO formomis bei pacientams, kuriems būdingi žemas ūgis ir dantų pažeidimas [17-18]. Dėl struktūrinių ir funkcinių skeleto deformacijų pacientai dažnai jaučia lėtinį skausmą [5]. Žemas ūgis yra svarbiausias progresyviai deformuojančių ir vidutiniškai sunkių 3 ir 4 NO tipų bruožas, tačiau ir sergantys lengvesnės eigos, pavyzdžiui, 1 tipo, NO yra žemesni nei likusi populiacija [19-20].

Kadangi I tipo kolagenas yra sudedamoji ne tik kaulų, bet ir kitų audinių dalis, sergant NO pasireiškia ir ekstraskelietiniai požymiai. Sąnarių hiperomobilumas

dėl raiščių silpnumo būdingas visiems NO sergantiems pacientams nepriklausomai nuo ligos sunkumo [21]. Melsvos akių skleros – skiriamasis 1 tipo NO bruožas, tačiau kartais jas turi ir 2, 3 tipo NO sergantys pacientai. Sergantieji 3 ar 4 tipo NO paprastai turi baltas arba pilkas akių skleras [8]. *Dentinogenesis imperfecta* – tai būklė, kada dantys dėl dentino defekto būna gintaro ar pilkai melsvos spalvos, permatomi, stebima sergant 3 tipo NO, rečiau 1, 4 tipo NO. Taip pat dantys greičiau nudyta, galimi jų lūžiai bei netaisyklingas sąkandis [8, 22]. Dauguma pacientų apie 20-uosius gyvenimo metus netenka klausos. Paprastai tai būna abipusis, iš pradžių kondukcinis, o vėliau mišrus arba neurosensorinis klausos netekimas. Klausos praradimas dažniausiai pasitaiko sergant 1 tipo NO, rečiau pasitaiko esant 3, 4 tipo NO [23]. Kuo pacientai serga sunkesne ligos forma, tuo jaučia didesnę raumenų silpnumą. Be to, sumažėja raumenų masė, jėga bei tolerancija fiziniam krūviui [24-25]. 74% pacientų ant kūno gali atsirasti nežymių mėlynių [26]. Sergant NO padidėja plaučių komplikacijų tikimybė. Ilgą laiką buvo manoma, kad plaučių funkciją, sergant NO, blogina tik išorinės priežastys tokios kaip raumenų silpnumas bei skeleto deformacijos: šonkaulių ir slankstelių lūžiai, kifozė, skoliozė, žemas ūgis [27-29]. Neseniai nustatyta, kad I tipo kolageno defektas plaučiuose yra toks pats kaip kauluose ar odoje. Sergant 3 tipo NO, plaučių funkcija pablogėja stipriausiai [29].

## Diagnostika

Rekomenduojama pacientą sistemiškai ištirti, jei jis po mažos ar vidutinės energijos traumos, kuri nebuvo tyčinė, patyrė slankstelių lūžį arba 2 ilgųjų kaulų lūžius iki 10 metų ar 3 ilgųjų kaulų lūžius iki 18 metų [30]. Reiktų surinkti šeimos anamnezę, paklausti apie vaiko mitybos ir gyvenimo būdo įpročius, atvesti antrinės osteoparozės priežastis, atlikti DEXA, stuburo rentgenogramą, biocheminį kraujo tyrimą, ištiriant kalcio, vitamino D, šarminės fosfatazės koncentracijas, bei įvertinti kalcio ir fosforo koncentracijas šlapime [31]. Aprašyti anksčiau minėti lūžiai ir Z lygmuo -2,0 ir mažiau esant ilgųjų kaulų lūžiams rodo, kad vaikas serga pirmine osteoparozė, kuri yra indikacija pradėti gydymą bisfosfonatais [30]. Nėra taisyklės, kada reiktų pacientą nukreipti genetiko konsultacijai, tačiau tai rekomenduojama padaryti atmetus antrinę osteoparozę vaikui, kuris patyrė minėtuosius kaulų lūžius. NO diagnostika, jei leidžia finansinės galimybės, turėtų būti pradama nuo molekulinės diagnostikos naudojant naujos kartos sekoskaitos metodą. Šis būdas yra greitesnis, didesnės vertės nei tradicinis, kada atliekama odos biopsija bei elektroforezė. Be to, naujos kartos sekoskaitos metodas suteikia galimybę identifikuoti naujas NO genetines priežastis [6].

## Gydymas

Gydymo strategija priklauso nuo NO tipo ir sunkumo. Pacientai, sergantys 1 tipo NO, yra tokio paties fiziškumo aktyvumo kaip jų bendraamžiai, nors kartais reikia ortopedinio kaulų lūžių gydymo ir patikros dėl komplikacijų [5, 32]. Tuo tarpu, gydant vaikus, sergančius sunkesniais NO tipais, turi dalyvauti multidisciplininė komanda, kurią sudaro vaikų endokrinologas, pediatras, ortopedas, traumatologas, genetikas, reabilitologas, dantistas, socialinis darbuotojas, psichologas, kineziterapeutas ir ergoterapeutas [5, 33]. Standartinį gydymą, siekiant optimizuoti kaulų būklę, sudaro adekvati mityba, fizinis aktyvumas ir antirezorbcinė terapija [34]. Patariama kasdien vartoti kalcio ir vitamino D preparatus [15, 35-36]. Rekomenduojama minimali vitamino D dozė yra 600 IU per dieną, siekiant palaikyti 25-hidroksivitamino D koncentraciją kraujyje 50 nmol/L ir daugiau. Rekomenduojama kalcio paros dozė vaikui yra 1300 mg per dieną [36-37]. Svarbu pritaikyti optimalias papildų dozes tam, kad būtų išvengta bisfosfonatų šalutinių reiškinių ir hiperkalciurijos [38].

Antirezorbcinė terapija bisfosfonatais, kurie inhibuoja osteoklastus ir kaulų rezorbciją, yra pagrindinis farmakologinis NO gydymo būdas. Dažniausiai naudojami bisfosfonatai yra pamidronatas, alendronatas, rizedronatas ir zoledroninė rūgštis [5]. Gydymas bisfosfonatais taikomas siekiant sumažinti pacientų skausmus ir taip padidinti mobilumą, kaulų mineralinį tankį (KMT), sumažinti kaulų lūžių ir skoliozės tikimybę [39-41]. Vartojant bisfosfonatus gali būti sumažintos stuburo deformacijos po įvykusių slankstelių kompresinių lūžių [42]. Dažniausiai skiriama trijų dienų ciklinė intraveninė pamidronato terapija, kuri kartojama kas 3 mėnesius. Bisfosfonatas skiedžiamas su 250 mililitrų fiziologinio tirpalo ir sulašinamas per 4 valandas. Prieš kiekvieną gydymo ciklą ir jo metu reikia monitoruoti kalcio, fosforo ir šarminės fosfatazės kiekius kraujyje. Jeigu kalcio koncentracija kraujyje yra mažiau nei 2,1 mmol/l, reikia skirti kalcio preparatus. Po keturių gydymo ciklų reikia kartoti DEXA ir spręsti dėl gydymo pratęsimo. Dažnas nepageidaujamas poveikis yra ūmios fazės reakcija, kada pasireiškia į gripą panašūs simptomai, lydimi karščiavimo ir nugaros ar galūnių skausmo. Paprastai jie prasideda per 24-28 valandas po pirmos infuzijos, o vėliau pasikartoja retai. Simptomai paprastai yra slopinami paracetamoliu ar ibuprofenu [2, 5, 43]. Retesnis šalutinis poveikis yra hipokalcemija, kuri paprastai yra asimptotinė ir praeinanti. Siekiant jos išvengti reikia užtikrinti 25-hidroksivitamino D koncentraciją kraujyje didesnę nei 50 nmol/L prieš pirmą infuziją ir normalų kalcio kiekį kraujyje po infuzijos skiriant kalcio preparatus. Trečias pagal dažnį nepageidaujamas poveikis, kuris gali pasireikšti vartojant bisfosfonatus, yra saiki hipofosfatemija [34].

Naujos gydymo alternatyvos yra vis dar tyrinėjamos. Šiuo metu trūksta duomenų apie denozumabo, anti-RANKL antikūnio, panaudojimą NO gydymui. Keletoje studijų vartojant denozumabą buvo pastebėtas KMT padidėjimas. Teriparatidas, parathormono analogas, suaugusiems, sergantiems 1 tipo NO, ženkliai padidino KMT, tačiau buvo mažiau efektyvus gydant vidutinio ir didelio sunkumo NO formas. Teriparatidą leidžiama vartoti tik 24 mėnesius, nes atlikus preklinines studijas su žiurkėmis pastebėta, kad vartojant šį vaistą didėja osteosarkomos tikimybė. Šiuo metu atliekami klinikiniai bandymai siekiant įvertinti sklerostino inhibicijos ir TGF- $\beta$  antikūnių efektyvumą ir saugumą gydant suaugusiuosius, sergančius NO [5, 44]. Dar vienas inovatyvus gydymo būdas yra siūlomas panaudojant pirmtakinių ląstelių transplantaciją norint pakeisti įgimtą kaulų trapumą [5].

## Prognozė

Pacientai, sergantys sunkesnėmis NO formomis, miršta apie 6,2 metų [45]. Lengvesnėmis formomis sergantieji vyrai išgyvena 72,44 metus, moterys – 74,44 metus. Dažniausia mirties priežastis – respiracinės infekcijos, antroje, trečioje vietoje – virškinamojo trakto ligos ir traumos [45-46].

## Apibendrinimas

NO – tai genetiškai heterogeniška paveldima skeleto displazija, kurią dažniausiai sukelia kiekybinės arba kokybinės mutacijos COL1A1 ar COL1A2 gene. Pagal NO nomenklatūrą yra išskiriami 5 pagrindiniai tipai, kurie tarpusavyje skiriasi klinika bei ligos sunkumu. Dėl įgimos osteopenijos ir kaulų trapumo sergantieji NO patiria kaulų lūžius dažniau nei sveikoji populiacijos dalis, yra žemesnio ūgio. Pacientams, sergantiems NO, būdingi ekstraskelietiniai požymiai tokie kaip melsvos skleros, sąnarių hipermobilumas, klausos praradimas, *dentinogenesis imperfecta* ir kiti. Reiktų įtarti NO ir pacientą sistemiškai ištirti, jeigu jis po mažos ar vidutinės energijos traumos, kuri nebuvo tyčinė, patyrė slankstelio lūžį arba 2 ilgųjų kaulų lūžius iki 10 metų ar 3 ilgųjų kaulų lūžius iki 18 metų. NO gydymą sudaro adekvati mityba, fizinis aktyvumas bei antirezorbcinė terapija. Dažniausia mirties priežastis sergant NO yra respiracinės infekcijos.

## Literatūra

1. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe A. et al. Osteogenesis

- imperfecta. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Aug 18;3:17052.
2. Butler G, Kirk J. Calcium, vitamin D, and bone disorders. *OSH Paediatric Endocrinology and Diabetes* 2011; 271-287.
  3. Stevenson DA, Carey JC, Byrne JLB, Srisukhumbowornchai S, Feldkamp ML. Analysis of skeletal dysplasias in the Utah population. *Am J Med Genet Part A*. 2012;158 A(5):1046–54.
  4. Robinson ME, Rauch F. Mendelian bone fragility disorders. *Bone* 2019; 126:11–17.
  5. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. *Eur J Endocrinol*. 2020 Oct;183(4):R95-106.
  6. Van Dijk FS, Byers PH, Dagleish R, Malfait F, Maugeri A, Rohrbach M, et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta [Internet]. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(1):11–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2011.141>
  7. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet Part A*. 2014;164(6):1470–81.
  8. Van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels PGJ, Van Rijn RR, et al. Osteogenesis imperfecta: A review with clinical examples. *Mol Syndromol*. 2011;2(1):1–20.
  9. Bregou Bourgeois A, Aubry-Rozier B, Bonafé L, Laurent-Applegate L, Pioletti DP, Zambelli PY. Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *Swiss Med Wkly*. 2016;146(June):w14322.
  10. Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: Advancements in genetics and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(6):708–15.
  11. Allgrove J, Shaw NJ. Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents. 2nd, revised edition. *Endocr Dev*. Basel, Karger. 2015; vol 28:56-71.
  12. Tournis S, Dede AD. Osteogenesis imperfecta – A clinical update [Internet]. *Metabolism*. 2018;80:27–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2017.06.001>
  13. Ben Amor IM, Roughley P, Glorieux FH, Rauch F. Skeletal clinical characteristics of osteogenesis imperfecta caused by haploinsufficiency mutations in COL1A1. *J Bone Miner Res*. 2013;28(9):2001–7.
  14. Peddada K V., Sullivan BT, Margalit A, Sponseller PD. Fracture Patterns Differ between Osteogenesis Imperfecta and Routine Pediatric Fractures. *J Pediatr Orthop*. 2018;38(4):e207–12.
  15. Thomas IH, DiMeglio LA. Advances in the Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(1):1–9.
  16. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10028):1657–71. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00728-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00728-X)
  17. Cheung MS, Arponen H, Roughley P, Azouz ME, Glorieux FH, Waltimo-Sirén J. et al. Cranial base abnormalities in osteogenesis imperfecta: Phenotypic and genotypic determinants. *J Bone Miner Res*. 2011;26(2):405–13.
  18. Arponen H, Mäkitie O, Haukka J, Ranta H, Ekholm M, Mäyränpää MK. et al. Prevalence and natural course of craniocervical junction anomalies during growth in patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2012;27(5):1142–9.
  19. Jain M, Tam A, Shapiro JR, Steiner RD, Smith PA, Bober MB. et al. Growth characteristics in individuals with osteogenesis imperfecta in North America: results from a multicenter study. *Genet Med*. 2019;21(2):275–83.
  20. Barber LA, Abbott C, Nakhate V, Do AND, Blissett AR, Marini JC. Longitudinal growth curves for children with classical osteogenesis imperfecta (types III and IV) caused by structural pathogenic variants in type I collagen [Internet]. *Genet Med*. 2019;21(5):1233–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-018-0307-y>
  21. Arponen H, Mäkitie O, Waltimo-Sirén J. Association between joint hypermobility, scoliosis, and cranial base anomalies in paediatric Osteogenesis imperfecta patients: A retrospective cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15(1):1–6.
  22. Andersson K, Dahllöf G, Lindahl K, Kindmark A, Grigelioniene G, Åström E. et al. Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta - A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2017;12(5):1–16.
  23. Carré F, Achard S, Rouillon I, Parodi M, Loundon N. Hearing impairment and osteogenesis imperfecta: Literature review [Internet]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2019;136(5):379–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2019.05.004>

24. Veilleux LN, Trejo P, Rauch F. Muscle abnormalities in osteogenesis imperfecta. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2017;17(2):1–7.
25. Phillips CL, Jeong Y. Osteogenesis Imperfecta: Muscle–Bone Interactions when Bi-directionally Compromised. *Curr Osteoporos Rep.* 2018;16(4):478–89.
26. Gooijer K, Rondeel JMM, van Dijk FS, Harsevoort AGJ, Janus GJM, Franken AAM. Bleeding and bruising in Osteogenesis Imperfecta: International Society on Thrombosis and Haemostasis bleeding assessment tool and haemostasis laboratory assessment in 22 individuals. *Br J Haematol.* 2019;187(4):509–17.
27. Sandhaus, Robert A. Pulmonary Function in Osteogenesis Imperfecta. *Osteogenesis Imperfecta.* Academic Press. 2014. pp 335–342.
28. Ed J Shapiro. In *Osteogenesis Imperfecta: a Translational Approach to Brittle Bone Disease.* Elsevier; 2013. pp 335–341.
29. Tam A, Chen S, Schauer E, Grafe I, Bandi V, Shapiro JR. et al. A multicenter study to evaluate pulmonary function in osteogenesis imperfecta. *Clin Genet.* 2018;94(6):502–11.
30. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int.* 2016;27(7):2147–79.
31. Mäyränpää MK, Viljakainen HT, Toiviainen-Salo S, Kallio PE, Mäkitie O. Impaired bone health and asymptomatic vertebral compressions in fracture-prone children: A case-control study. *J Bone Miner Res.* 2012;27(6):1413–24.
32. Pouliot-Laforte A, Veilleux LN, Rauch F, Lemay M. Physical activity in youth with osteogenesis imperfecta type I. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2015;15(2):171–6.
33. Biggin A, Munns CF. Osteogenesis imperfecta: Diagnosis and treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(3):279–88.
34. George S, Weber DR, Kaplan P, Hummel K, Monk HM, Levine MA. Short-term safety of zoledronic acid in young patients with bone disorders: An extensive institutional experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4163–71.
35. Tauer JT, Robinson M-E, Rauch F. Osteogenesis Imperfecta: New Perspectives From Clinical and Translational Research. *JBMR Plus.* 2019;3(8):e10174.
36. Tournis S, Dede AD. Osteogenesis imperfecta – A clinical update. *Metabolism.* 2018;80:27–37.
37. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL. et al. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet].* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/> doi: 10.17226/13050
38. Marom R, Lee YC, Grafe I, Lee B. Pharmacological and biological therapeutic strategies for osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2016;172(4):367–83.
39. Garganta MD, Jaser SS, Lazow MA, Schoenecker JG, Cobry E, Hays SR. et al. Cyclic bisphosphonate therapy reduces pain and improves physical functioning in children with osteogenesis imperfecta. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):1–7.
40. Shi CG, Zhang Y, Yuan W. Efficacy of bisphosphonates on bone mineral density and fracture rate in patients with osteogenesis imperfecta: A systematic review and meta-analysis. *Am J Ther.* 2016;23(3):e894–904.
41. Bains JS, Carter EM, Citron KP, Boskey AL, Shapiro JR, Steiner RD. et al. A Multicenter Observational Cohort Study to Evaluate the Effects of Bisphosphonate Exposure on Bone Mineral Density and Other Health Outcomes in Osteogenesis Imperfecta. *JBMR Plus.* 2019;3(5):e10118.
42. Li L jiao, Zheng W bin, Zhao D chen, Yu W, Wang O, Jiang Y. et al. Effects of zoledronic acid on vertebral shape of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2019;127(1):164–71.
43. Bachrach LK, Ward LM. Clinical review: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):400–9.
44. Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: Advancements in genetics and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(6):708–15.
45. Rafferty GC. Causes of death in cattle. *Vet Rec.* 1996;138(3):72.
46. Folkestad L, Hald JD, Canudas-Romo V, Gram J, Hermann AP, Langdahl B. et al. Mortality and Causes of Death in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Register-Based Nationwide Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2016;31(12):2159–66.