

# Leczenie niedostuchu w *osteogenesis imperfecta* – przegląd piśmiennictwa

## Hearing loss treatment in *osteogenesis imperfecta* – literature review

Kamila Osińska<sup>1ABEF</sup>, Piotr H. Skarżyński<sup>1,2,3EF</sup>

<sup>1</sup> Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Światowe Centrum Słuchu, Klinika Otorynolaryngochirurgii, Warszawa/Kajetany

<sup>2</sup> Warszawski Uniwersytet Medyczny, II Wydział Lekarski, Zakład Niewydolności Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej, Warszawa

<sup>3</sup> Instytut Narządów Zmysłów, Kajetany

### Wkład autorów:

- A Projekt badania
- B Gromadzenie danych
- C Analiza danych
- D Interpretacja danych
- E Przygotowanie pracy
- F Przegląd literatury
- G Gromadzenie funduszy

### Streszczenie

*Osteogenesis imperfecta* jako jedna z chorób tkanki łącznej skutkuje nieprawidłowościami w obrębie układu kostno-stawowego, skóry, oczu i uszu. W przypadku narządu słuchu może objawiać się niedosłuchem, najczęściej jest to niedosłuch przewodzeniowy, ale też odbiorczy i mieszany, co wynika z zajęcia określonych struktur ucha. W niniejszym przeglądzie literatury szczegółowej analizie poddano opracowania dotyczące największych grup badanych z rozpoznaniem *osteogenesis imperfecta*, które zostały dotychczas opublikowane na świecie. Szczególny nacisk położono na wyniki chirurgii strzemiączka, w obrębie którego najczęściej dochodzi do patologii u chorych z wrodzoną łamliwością kości.

**Słowa kluczowe:** osteogenesis imperfecta • niedosłuch • chirurgia strzemiączka • stapidotomia • niedosłuch

### Abstract

*Osteogenesis imperfecta* is one of connective tissue disorder which results in pathologies in osteoarticular system, skin, eyes or ears. Due to different structures involvement it causes hearing loss- conductive, mixed or neurosensory. This review summarises the largest researches on *osteogenesis imperfecta* patients. The emphasis was put on hearing results after stapes surgery which is the most frequent type of surgery among *osteogenesis imperfecta* patients.

**Key words:** osteogenesis imperfecta • hearing loss • stapes surgery • stapotomy • hearing loss

### Wprowadzenie

*Osteogenesis imperfecta* to genetycznie uwarunkowane zaburzenie składu tkanki łącznej. U podłoża choroby leżą nieprawidłowości dotyczące cząsteczek kolagenu. Mutacje skutkują defektem jego ilości bądź struktury. Objawy dotyczą układu kostno-stawowego, skóry, twardówki, zębów, naczyń. Objawami charakterystycznymi są liczne złamania kości oraz niebieskie twardówki, za które odpowiada zmieniona macierz tkanki łącznej, skutkująca zaburzeniem odbicia promieni słonecznych. Ponadto charakterystyczny jest zaburzony rozwój zębów i ich nadmierna podatność na próchnicę, nadmiernie giętkie stawy, znaczna elastyczność skóry oraz zaburzona struktura naczyń krwionośnych, mogąca doprowadzać

niekiedy do rozwarstwień m.in. aorty. Dość często występuje również niedosłuch. Pierwsze wzmianki o tej jednostce chorobowej pochodzą z 1788 roku [1], ale jako pierwszy opisał ją McKusick w 1954 roku [2]. Szacuje się, że występuje u 1: 12 000–15 000 dzieci [3]. Początkowo wyróżniano jedynie *osteogenesis imperfecta congenita* i *tarda*, który to podział opierał się na nasileniu objawów chorobowych. Łagodnie przypadki zaliczano do OI *tarda*, ciężkie, deformujące do OI *congenita*. Pierwsza klasyfikacja *osteogenesis imperfecta* została opracowana w 1979 roku przez Silence [4]. W podstawowych 4 typach wyróżnia się I – łagodny (bez deformacji kostnych, z niebieską twardówką), II – perinatalnie letalny, III – (najcięższy spośród żywo urodzonych) – progresywnie deformujący oraz IV – średnicieżki (zróżnicowany stopień deformacji kostnych, twardówka prawidłowa).

**Adres autora:** Kamila Osińska, Światowe Centrum Słuchu, Klinika Otorynolaryngochirurgii, ul. Mokra 17, Kajetany, 05-830 Nadarzyn, e-mail: k.osinska@ifps.org.pl

Klasyfikacja Silence [4] została zmodyfikowana podczas VIII Międzynarodowego Kongresu Osteogenesis Imperfecta w Annecy w 2002 roku. Zróżnicowano typ I i IV na podtypy A i B oraz wyróżniono typ V i VI [5]. Od tego czasu podział ulegał kolejnym modyfikacjom, głównie dzięki badaniom genetycznym, które ujawniają kolejne mutacje odpowiadające za rozwój objawów *osteogenesis imperfecta*. Ostatnia klasyfikacja obejmuje 14 typów wrodzonej łamliwości kości [6]. Niemniej zarówno objawy kliniczne, jak i radiologiczne są zbliżone z podstawowymi 4 typami. W literaturze wyróżnia się ponadto zespół Hoeve-de Kleya, na który składa się triada objawów – złamania kości, niebieska twardówka oraz niedosłuch, charakterystyczne dla typu I OI.

Dotychczasowe badania genetyczne wskazują, że w 95% dziedziczenie w tej jednostce chorobowej jest autosomalnie dominujące [7]. W takich przypadkach za objawy choroby odpowiadają mutacje w zakresie genów COL1A1 lub COL1A2. Geny te decydują o syntezie łańcuchów polipeptydów proalfa-1 i proalfa-2, które tworzą potrójną spiralę kolagenu typu I [7,8]. Dochodzi tutaj do mutacji nonsensownych, zmiany ramki odczytu czy splicingowych, co skutkuje syntezą zmniejszonej ilości miejsc prawidłowego kolagenu typu I, a więc nazywane są zaburzeniem ilościowym i odpowiadają za łagodną formę OI – typ I [7–9]. Mutacje te zaburzają proces translacji, powodują jego przedwczesne zakończenie, a tym samym zmniejszoną ilość kolagenu [10,11]. W 3–5% wszystkich OI [7] dziedziczenie jest recesywne. Aktualnie wskazuje się, że w tych przypadkach wrodzona łamliwość kości związana jest z genami *CRTAP*, *P3H1/LEPRE1*, *PP1B*, białkami chaperonowymi [7], które warunkują obróbkę łańcuchów prokolagenu. Najczęściej spotykane są substytucje (C-terminalne[10]) w obrębie aminokwasu glicyny, ale znane są też mutacje splicingowe, które skutkują powstaniem nieprawidłowej cząsteczki kolagenu I. Cięższe postaci OI – II–IV wiążą się z zaburzeniami jakościowymi cząsteczek kolagenu [9,10].

Literatura podaje, że niedosłuch w OI występuje aż do 58% chorych [9,12]. Niedosłuch rozwija się pod koniec drugiej dekady życia bądź na początku trzeciej. Może być przewodzeniowy, odbiorczy bądź mieszany. Najczęściej ma charakter przewodzeniowy, a z biegiem lat, typowo od 3–4 dekady życia pojawia się niedosłuch odbiorczy i utrata słuchu ma charakter mieszany [8,12]. Jako przyczynę niedosłuchu przewodzeniowego podaje się wady w obrębie ucha środkowego – najczęściej fiksację płytki strzemiączka, złamanie odnóg strzemiączka, obliterację niszy okienka owalnego. Z kolei w przypadku niedosłuchu odbiorczego dochodzi do degeneracji narządu Cortiego, jego demineralizacji i zaniku prążka naczyniowego. Niedosłuch może dotyczyć jednego ucha, ale częściej jest obustronny. Podaje się, że niedosłuch w OI jest zróżnicowany. Może mieć inny typ pośród członków tej samej rodziny, inny stopień, patologia może wreszcie dotyczyć różnych struktur ucha środkowego bądź wewnętrznego.

Z dostępnych opracowań histopatologicznych [13,14] wynika, że w typie I zmiany patologiczne najczęściej były zlokalizowane w obrębie niszy okienka owalnego i okragłego. Ponadto anomalie dotyczyły strzemiączka (m.in. brak połączenia odnóg strzemiączka z płytką), a także

stwierdzano obliterację schodów bębienka z degeneracją narządu Cortiego i prążka naczyniowego. Ponadto dość często wyściółka jamy bębienkowej była pogrubiała. Z kolei w typie III stwierdzono mikrozlamania w kapsule ślimaka, przedniego wyrostka i rękojeści młoteczka raz odnóg strzemiączka [14].

Analiza biochemiczna wskazuje ponadto na złą mineralizację strzemiączka w OI, zwiększoną ilość fosforanów, stosunek Ca: P wynosi 2,6: 1, w porównaniu z 2: 1 u osób zdrowych [15].

Dotychczas powstało kilka opracowań, w których skupiono się na korelacji typu mutacji genetycznych i jej wpływu na wystąpienie niedosłuchu. Raportowano brak korelacji bądź niejednoznaczne wyniki między typem OI a wystąpieniem niedosłuchu, jego typem i głębokością [9,10]. Co więcej powstało kilkanaście analiz grup pacjentów z *osteogenesis imperfecta*, które były leczone z powodu niedosłuchu z zastosowaniem chirurgii strzemiączka [5,8,16–22]. W przeszłości grupa zabiegów obejmowała oprócz stapedektomii również fenestrację kanału półkolistego bocznego, mobilizację strzemiączka [23]. W 1960 roku wykonano pierwszą stapedektomię w OI, która zakończyła się sukcesem terapeutycznym [24]. Dalszym etapem były stapedotomie, które obecnie stosuje się jako leczenie z wyboru.

Niniejsza praca ma na celu przedstawienie i analizę zaprezentowanych w opracowaniach światowych wyników leczenia niedosłuchu u pacjentów z *osteogenesis imperfecta* z wykorzystaniem chirurgii strzemiączka.

## Materiał i metody

W opracowaniu uwzględniono badania z udziałem najliczniejszych na świecie grup pacjentów z rozpoznaniem *osteogenesis imperfecta*, począwszy od 1982 roku, kiedy to ukazało się pierwsze i jedno z najliczniejszych opracowań Shea i Postma [16]. Podsumowano najliczniejsze badania pod kątem liczebności, typów OI, typów operacji i wyników audiometrycznych po leczeniu operacyjnym.

## Wyniki

Pierwsze opracowania na ten temat pochodzą z lat 80. i 90. [16,17] i podsumowują 20–30-letnie badania przeprowadzone w grupie pacjentów z rozpoznaniem *osteogenesis imperfecta* i niedosłuchem. Największe grupy pacjentów opisywane dotychczas liczyły 43 [16], 49 [17], 33 [5] i 25 [21] chorych, którzy przeszli zabiegi operacyjne mające na celu leczenie niedosłuchu. Typowo większą grupę chorych stanowiły kobiety. Raportowano, że średni wiek rozwoju niedosłuchu to 18 rok życia, a średni wiek w momencie operacji to 3 dekada życia. Chorzy bardzo często mieli niedosłuch obustronny, a operacje dotyczyły obojga uszu. Największe opisywane w literaturze liczby uszu zoperowanych wynoszą od 15 do 62. Niekiedy wskutek niezadawalającego efektu słuchowego po zabiegu konieczne były operacje rewizyjne, co było dodatkowo uwzględniane w opracowaniach (tabela 1).

Pierwsze opracowania [16,17] opisują stapedektomie jako leczenie z wyboru. Kolejne wskazują na przewagę stapedotomii [5,8,18–21]. Niekiedy wykonywano mobilizację

**Tabela 1.** Analiza najliczniejszych grup pacjentów z *osteogenesis imperfecta* i niedosłuchem leczonych z wykorzystaniem chirurgii strzemiączka prezentowanych w opracowaniach światowych**Table 1.** Analysis of the most numerous osteogenesis imperfecta groups of patients with hearing loss treated with stapes surgery

	Lata	Liczba pacjentów	Przypadki rodzinne: sporadyczne	M: F	Wiek rozwoju niedosłuchu	Średni wiek podczas operacji	Liczba operowanych uszu	Operacja obustronna	Liczba operacji pierwszorazowych	Liczba operacji rewizyjnych
Shea i Postma, 1982 r. [16]	1958–1979	43	20F: 23S	14: 29	n.a.	n.a.	62	n.a.	n.a.	n.a.
Garretsen i Cremers, 1990 r. [17]	1961–1989	49	n.a.	18: 31	18,1	30,6	58	11	58	0
Van Der Rijt, Cremers i wsp., 2003 r. [18]	1991–1995	13	n.a.	06: 07	n.a.	38	15	1	14	1
Kuurila i wsp., 2004 r. [5]	1961–2001	33	19F: 14S	09: 24	n.a.	30,1 [zakres 15–53]	43	10	40	3
Doi i wsp., 2007 r. [19]	1993–2004	11	4F: 7S	03: 08	n.a.	32,6 [zakres 14–53]	15	0	14	1
Swinnen i wsp., 2009 r. [8]	2000–2008	12	n.a.	06: 06	n.a.	40 [zakres 17–71]	15	3	13	2
Swinnen i wsp., 2012 r. [20]	1971–2010	22	n.a.	09: 13	18 [zakres 5–30]	32,7 [zakres 13–69]	34	12	29	6
Vincent i wsp., 2014 r. [21]	1994–2013	25	n.a.	11: 14	n.a.	36y [zakres 18–59]	46	n.a.	32	10

F – przypadek rodzinny; S – przypadek sporadyczny; n.a. – dane niedostępne.

**Tabela 2.** Podsumowanie typów operacji prezentowanych w opracowaniach dotyczących najliczniejszych grup pacjentów z *osteogenesis imperfecta* i niedosłuchem**Table 2.** Summary of surgery types among osteogenesis imperfecta patients and hearing loss

	Liczba operacji	Typy operacji
Garretsen i Cremers, 1990 r. [17]	62	58 stapedektomii, 2 fenestracji kanału półkolistego bocznego, 2 interpozycji kowadełka
Van Der Rijt, Cremers i wsp., 2003 r. [18]	15	13 stapedotomii, 2 rewizje (1 po operacji w innym ośrodku, 1 następcza w związku z niezadowolającym efektem operacji)
Kuurila i wsp., 2004 r. [5]	43	32 stapedotomii, 6 crurotomii (częściowa stapedektomia), 2 mobilizacje strzemiączka, 2 kolumelle, 1 protezka w wąskiej niszy okienka owalnego
Doi i wsp., 2007 r. [19]	15	13 stapedotomii, 1 częściowa stapedektomia, 1 rewizja
Swinnen i wsp., 2009 r. [8]	15	13 incudostapedotomii, 2 malleostapedotomie (operacje rewizyjne)
Swinnen i wsp., 2012 r. [20]	34	24 incudostapedotomie, 1 częściowa stapedektomia, 4 całkowite stapedektomie, 7 rewizji (po stapedotomii uwzględnionych w badaniu), 1 ucho rewidowane 2x
Vincent i wsp., 2014 r. [21]	46	32 stapedotomie, 10 rewizji, 4 zabiegi na strzemiączku wykluczone z analizy

strzemiączka, crurotomii, częściową stapedektomię bądź ossikuloplastykę z wytworzeniem kolumelli z interpozycją kowadełka (tabela 2).

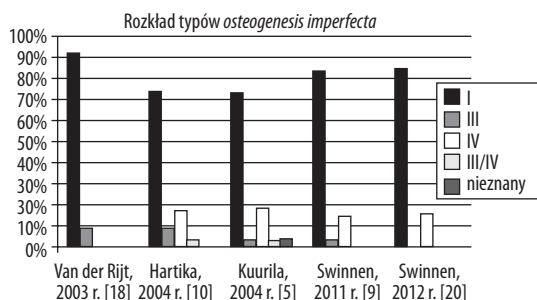
Największe grupy badanych dotyczyły *osteogenesis imperfecta* typu I – od 73% do 92%. Kolejną grupą był typ IV.

Niniejsze rozpoznania typu wrodzonej łamliwości kości były postawione na podstawie objawów klinicznych wg klasyfikacji Silence [4] (tabela 3, rycina 1).

Liczne opracowania opisują zmiany śródoperacyjne stwierdzone podczas zabiegów w obrębie ucha środkowego (tabela 4). Typowo stwierdzano fiksację płytki strzemiączka, pogrubienie i jednocześnie znaczną jej kruchość. Zdarzały się również przypadki obliteracji niszy okienka okrągłego. Kolejne często stwierdzane patologie dotyczyły odnóg strzemiączka – opisywano ich atrofię, a nawet złamania. Rzadko raportowano patologie innych kosteczek słuchowych, jak np. fiksację epitympanalną I i II kosteczki słuchowej. Ponadto charakterystyczne dla tej grupy pacjentów

**Tabela 3.** Podsumowanie typów *osteogenesis imperfecta* prezentowanych w opracowaniach dotyczących najliczniejszych grup pacjentów  
**Table 3.** Summary of types of osteogenesis imperfecta in the most numerous studies

	Liczba pacjentów	I	III	IV	III/IV	Nieznany
Van der Rijt i wsp., 2003 r. [18]	n=13	92%	8%	0%		
Hartikka i wsp., 2004 r. [10]	n=49	73,50%	8,20%	16,30%	2,00%	
Kuurila i wsp., 2004 r. [5]	n=33	73%	3%	18%	3%	3%
Swinnen i wsp., 2011 r. [9]	n=184	83,70%	2,20%	14,10%		
Swinnen i wsp., 2012 r. [20]	n=22	85%	0%	15%		



**Rycina 1.** Rozkład typów *osteogenesis imperfecta* prezentowanych w opracowaniach dotyczących najliczniejszych grup pacjentów

**Figure 1.** Distribution of osteogenesis imperfecta types in the most numerous studies

było intensywne krwawienie z wyściółki jamy bębnekowej podczas zabiegu operacyjnego.

Wiele opracowań przedstawia szczegółowe analizy wyników pooperacyjnych chirurgii strzemiączka w obserwacji krótko- i długoterminowej (tabela 5). Typowo jako ocenę skuteczności leczenia przedstawiano wielkość rezerwy ślimakowej (ang. *air bone gap*, ABG) i poprawę w zakresie progów słyszenia (ang. *hearing gain*, HG) po zabiegu operacyjnym. W przypadku rezerwy ślimakowej przedstawiono podział na 3 stopnie wielkości rezerwy, przy czym pierwszy stopień uważany jest za pełny efekt terapeutyczny zabiegu (ang. *ABG closure*). Stopnie uwzględniane w opracowaniach: I ≤10 dB; II >10–≤20 dB; >20 dB [8,20].

Opracowania podają uzyskanie ABG ≤10 dB u od 31% [18] do nawet 94% przypadków [21]. Korzyść słuchowa

**Tabela 4.** Podsumowanie zmian śródoperacyjnych stwierdzanych podczas operacji uszu z powodu niedostuchu w *osteogenesis imperfecta*  
**Table 4.** Summary of intraoperative lesions found during ear surgery due to hearing loss in osteogenesis imperfecta

	Liczba uszu	Płytkę strzemiączka				Odnogi strzemiączka			Wyściółka		
		Fiksacja	Pogrubienie i/lub kruchość	Obliteracja	Cienka płytka	Złamane	Atroficzne	Nadmiernie elastyczne	Fiksacja epitymalna	Przerośnięta	Intensywne krwawienie
Shea i Postma, 1982 r. [16]	n=62	62 [100%]	n.a.			n.a.	13 [21%]				18 [29%]
Pedersen, 1985 r. [22]	n=43	43 [100%]	21 [49%]			5 [12%]	14 [33%]				22 [51%]
Cremers i Garretsen, 1989 r. [25]	n=14	14 [100%]	10 [71%]			3 [21%]	3 [21%]				6 [43%]
Van Der Rijt, Cremers i wsp., 2003 r. [18]	n=13	13 [100%]	7 [54%]			1 [8%]	9 [69%]		1 [8%]	6 [46%]	16 [37%]
Kuurila i wsp., 2004 r. [5]	n=43	n.a.	23 [53,5%]	8 [19%]	4 [9%]	4 [9%]	4 [9%]	7 [16%]		8 [19%]	16 [37%]
Doi i wsp., 2007 r. [19]	n=14	14 [100%]	6 [43%]			9 [64%]	n.a.				8 [57%]
Swinnen i wsp., 2009 r. [8]	n=13	13 [100%]	4 [31%]			1 [8%]	4 [31%]				2 [15%]
Swinnen i wsp., 2012 r. [20]	n=29	29 [100%]	22 [76%]			1 [3%]	13 [10%]				6 [21%]
Swinnen i wsp., 2009 r. + 2012 r. [20]	n=42	42 [100%]	26 [62%]			2 [5%]	17 [40%]				8 [19%]
Vincent R. i wsp., 2014 r. [21]	n=32	32 [100%]	11 [34%]	13 [41%]		0 [0%]	0 [0%]	0 [0%]		n.a.	n.a.

Przypadki rewizji wykluczone; n – liczba uszu; n.a. – dane niedostępne.

**Tabela 5.** Podsumowanie wyników audiometrycznych przed- i pooperacyjnych uzyskiwanych u pacjentów z *osteogenesis imperfecta* leczonych z wykorzystaniem chirurgii strzemiączka**Table 5.** Summary of pre- and postoperative audiometric results among osteogenesis imperfecta groups of patients treated with stapes surgery

	Liczba uszu operowanych	Follow-up, short term	Liczba uszu	ABG			HG		
				≤10 dB	>10 dB i ≤20 dB	>20 dB	≥10 dB	>0 i <10 dB	≤0 dB
Shea i Postma, 1982 r. [16]	51	12 mies.	51	38 [75%]	n.a.	n.a.	43 [84%]	6 [12%]	2 [4%]
Pedersen, 1985 r. [22]	42	3 mies.	42	26 [62%]	9 [21%]	7 [17%]	37 [88%]	n.a.	n.a.
Garretsen i Cremers, 1990 r. [17]	52	3 mies.	52	37 [71%]	11 [21%]	4 [8%]	49 [85%]	5 [9%]	4 [7%]
Van Der Rijt, Cremers i wsp., 2003 r. [18]	13	Postop [n.a.]	13	4 [31%]	7 [54%]	2 [15%]	n.a.	n.a.	n.a.
Kuurila i wsp., 2004 r. [5]	43	6–12 mies.	43	18 [42%]	13 [30%]	12 [28%]	30 [70%]	4 [9%]	9 [21%]
Doi i wsp., 2007 r. [19]	14	Postop [n.a.]	14	13 [93%]	1 [7%]	0 [0%]	n.a.	n.a.	n.a.
Swinnen i wsp., 2009 r. [8]	12	1,5 mies.	12	8 [67%]	4 [33%]	0 [0%]	12 [92%]	1 [8%]	0 [0%]
Swinnen i wsp., 2012 r. [20]	29	1–9 mies.	28	17 [61%]	10 [36%]	n.a.	26 [93%]	n.a.	n.a.
Vincent i wsp., 2014 r. [21]	25	4 mies.	18	17 [94%]	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

	Liczba uszu operowanych	Follow-up, long term	Liczba uszu	ABG			HG			
				≤10 dB	>10 dB i ≤20 dB	>20 dB	liczba uszu	≥10 dB	>0 i <10 dB	≤0 dB
Shea i Postma, 1982 r. [16]	51	84 mies.	24	n.a.	n.a.	n.a.	24	16 [67%]	2 [8%]	6 [25%]
Pedersen, 1985 r. [22]	42	115 mies.	37	26 [70%]	7 [19%]	4 [11%]	40	27 [68%]	5 [13%]	8 [20%]
Garretsen i Cremers, 1990 r. [17]	52	12 mies.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Van Der Rijt, Cremers i wsp., 2003 r. [18]	13	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kuurila i wsp., 2004 r. [5]	43	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Doi i wsp., 2007 r. [19]	14	42 mies.	8	6 [75%]	1 [13%]	1 [13%]	9	8 [89%]	1 [8%]	n.a.
Swinnen i wsp., 2009 r. [8]	12	po 12 mies.	19	18 [95%]	n.a.	n.a.	n.a.	17 [90%]	1 [5%]	n.a.
Swinnen i wsp., 2012 r. [20]	29	26 mies.	18	13 [72%]	n.a.	n.a.	18	n.a.	n.a.	n.a.
Vincent i wsp., 2014 r. [21]	25	90 mies.	22	5 [23%]	n.a.	n.a.	34	n.a.	n.a.	n.a.

≥10 dB notowana była od 70% do 93% przypadków. Raporty dotyczące długoterminowych obserwacji tworzone na podstawie mniej licznych grup są bardziej wybiórcze i zróżnicowane (tabela 5).

## Dyskusja

Omawiane opracowania przedstawiają zbiorcze wyniki grup pacjentów z *osteogenesis imperfecta*. Największe z nich były tworzone przez kilkanaście lub kilkadziesiąt lat, często w ramach badań wielośrodkowych, co wskazuje na rzadkość tego schorzenia. W analizowanym materiale przeważa płeć żeńska, a 3 dekada życia wskazywana jest najczęściej

jako moment wykonywania zabiegu operacyjnego w obrębie ucha środkowego. Aktualnie leczeniem z wyboru pozostaje stapedotomia. W przypadku pacjentów z *osteogenesis imperfecta* zabieg ten powinien być wykonywany w ośrodkach 3 stopnia referencyjności z uwagi na wysokie ryzyko istnienia anomalii w obrębie ucha środkowego – znaczne pogrubienie płytki strzemiączka, jej obliterację, ryzyko krwawienia z pogrubiałej wyściółki jamy bębnekowej. Typowo u pacjentów z niedosłuchem i *osteogenesis imperfecta* rozpoznawano typ I choroby.

W dotychczasowych opracowaniach wiązano pojedyncze cechy *osteogenesis imperfecta* z wykrytą mutacją.

W opracowaniu Sykes i wsp. [26] raportowano, iż mutacja *COLIA1* skutkuje niebieskimi twardówkami, a *COLIA2* niskim wzrostem. Ponadto niedosłuch był częściej związany z mutacjami w obrębie *COLIA1* niż *COLIA2* i był częstszy w typie I niż w IV. Wskazywano ponadto, że mutacje w obrębie *COLIA1* skutkują łagodniejszymi formami OI (typ I).

W opracowaniu Hartikka i wsp. [10] podkreślano, iż mutacje nonsensowne i zmiany ramki odczytu skutkowały powstaniem OI typu I. Natomiast substytucja glicyny w obrębie łańcucha proalfa2 (I) związana była z OI typ I i IV [10]. Z kolei mutacje w obrębie *COLIA1* są częstsze w typie I i III, a *COLIA2* są częstsze w typie IV [10].

Wyniki chirurgii strzemiączka u pacjentów z *osteogenesis imperfecta* są niezwykle zróżnicowane. Zauważalny jest znaczny rozrzut wyników zmniejszenia rezerwy ślimakowej <10 dB w analizach (31–94% pacjentów), niemniej mediana wynosi 67%. Z kolei spośród pacjentów z otosklerozą pełny efekt terapeutyczny stwierdza się nawet w 90–95% przypadków [27]. W opracowaniach podaje się znaczny odsetek poprawy progów słyszenia >10 dB – uzyskiwany w przypadku od 70% do 93% pacjentów.

Raportowane są przypadki zastosowania w *osteogenesis imperfecta* implantu ucha środkowego typu Vibrant Soundbridge, tzw. *power stapes*. Metoda ta była stosowana w kompensowaniu niedosłuchu mieszanego stopnia głębokiego i znacznego [28]. Dostępne są również opisy przypadków wszczepienia implantu ślimakowego w przypadku głębokiego niedosłuchu odbiorczego u pacjentów z *Osteogenesis imperfecta* [29]. Wskazuje się jednak na trudne warunki anatomiczne podczas zabiegu. Dostępne są również opisy przypadków, w których doszło do stymulacji nerwu twarzowego przez prawidłowo usytuowaną elektrodę implantu wskutek demineralizacji błędniaka kostnego.

## Wnioski

Podkreśla się, że przyczyna niedosłuchu w OI jest wieloczynnikowa. Rozpoznanych jest ponad 120 genów odpowiedzialnych za niedosłuch [30]. Uważa się, że dodatkowa mutacja w obrębie tych genów u pacjentów z OI wpływa na wystąpienie niedosłuchu u pacjenta, jego charakter i progresję. Chirurgia strzemiączka jako leczenie niedosłuchu u pacjentów z *osteogenesis imperfecta* pozwala uzyskać pełny efekt słuchowy, ale istotne jest, aby zabiegi te były przeprowadzane – z uwagi na znacznie zmienione warunki anatomiczne – przez najbardziej doświadczonych otolaryngologów.

## Piśmiennictwo:

- Peltier LF. A brief historical note on the use of electricity in the treatment of fractures. *Clin Orthop Relat Res*, 1981; 161: 4–7.
- McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue. V. Osteogenesis imperfect. *J Chronic Dis*, 1956; 3(2): 180–202.
- Harrington J, Sochett E, Howard A. Update on the evaluation and treatment of osteogenesis imperfecta. *Pediatr Clin North Am*, 2014; 61(6): 1243–57.
- Sillence D, Senn A, Danks D. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*, 1979; 16: 101–16.
- Kuurila K, Pynnönen S, Grénman R. Stapes surgery in *Osteogenesis imperfecta* in Finland. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2004; 113(3 Pt 1): 187–93.
- Van Dijk F, Sillence D. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet Part A*, 2014; 164A: 1470–81.
- Pillion J, Vernick D, Shapiro J. Hearing loss in osteogenesis imperfecta: Characteristics and treatment considerations. *Genet Res Int*, 2011; 2011: 983942.
- Swinnen FK, De Leenheer EM, Coucke PJ, Cremers CW, Dhooge IJ. Audiometric, surgical, and genetic findings in 15 ears of patients with osteogenesis imperfecta. *Laryngoscope*, 2009; 119(6): 1171–79.
- Swinnen FKR, Coucke PJ, M De Paepe A, Symoens S, Malfait F, Gentile FV i wsp. Osteogenesis imperfecta: The audiological phenotype lacks correlation with the genotype. *Orphanet J Rare Dis*, 2011; 6: 88.
- Hartikka H, Kuurila K, Körkkö J, Kaitila I, Grénman R, Pynnönen S i wsp. Lack of correlation between the type of *COLIA1* or *COLIA2* mutation and hearing loss in osteogenesis imperfecta patients. *Hum Mutat*, 2004; 24(2): 147–54.
- Willing MC, Deschenes SP, Slayton RL, Roberts EJ. Premature chain termination is a unifying mechanism for *COLIA1* null alleles in osteogenesis imperfecta type I cell strains. *Am J Hum Genet*, 1996; 59(4): 799–809.
- Kuurila K, Kaitila I, Johansson R, Grénman R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: A nationwide survey. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2002; 111(10): 939–46.
- Santos F, McCall A, Chien W, Merchant SN. Otopathology in osteogenesis imperfect. *Otol Neurotol*, 2012; 33(9): 1562–66.
- Berger G, Hawke M, Johnson A, Proops D. Histopathology of the temporal bone in osteogenesis imperfecta congenita: A report of 5 cases. *Laryngoscope*, 1985; 95(2): 193–99.
- Valdezate LAV, Gil J Martin, Jose-Yacamán M, Gill FJM, Gil-Carcedo LM, Laso JLH. Otosclerosis and van der Hoeven's syndrome: A contribution. *Acta Otorrhinolaringol Esp*, 2001; 52(2): 85–93.
- Shea JJ, Postma DS. Findings and long-term surgical results in the hearing loss of osteogenesis imperfect. *Arch Otolaryngol*, 1982; 108(8): 467–70.
- Garretsen AJTM, Cremers CWRJ. Osteogenesis imperfecta type I: Otological and clinical genetic aspects. *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*, 1990; 116: 31.
- Van der Rijt AJ, Cremers CW. Stapes surgery in osteogenesis imperfecta: Results of a new series. *Otol Neurotol*, 2003; 24(5): 717–22.
- Doi K, Nishimura H, Ohta Y, Kubo T. Stapes surgery in Japanese patients with osteogenesis imperfect. *Adv Otorhinolaryngol*, 2007; 65: 226–30.
- Swinnen FKR, De Leenheer EMR, Coucke PJ, Cremers CWRJ, Dhooge IJM. Stapes surgery in osteogenesis imperfecta: retrospective analysis of 34 operated ears. *Audiology Neurootol*, 2012; 17(3): 198–206.

21. Vincent R, Wegner I, Stegeman I, Grolman W. Stapedotomy in osteogenesis imperfecta: A prospective study of 32 consecutive cases. *Otol Neurotol*, 2014; 35(10): 1785–89
22. Pedersen U, Elbrønd O. Surgical findings and results of stapedectomy in patients with osteogenesis imperfecta. *J Laryngol Otol*, 1979; 93(12): 1229–33.
23. Garretsen AJTM, Cremers CWRJ. Stapes surgery in osteogenesis imperfecta. Analysis of postoperative hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1991; 100: 120–30.
24. Sooy FA. The management of middle ear lesions simulating otosclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1960; 69: 500–2.
25. Cremers C, Garretsen T. Stapes surgery in osteogenesis imperfecta. *Am J Otol*, 1989; 10: 474–76.
26. Sykes B, Ogilvie D, Wordsworth P, Wallis G, Mathew C, Beighton P i wsp. Consistent linkage of dominantly inherited *Osteogenesis imperfecta* to the type I collagen loci: COL1A1 and COL1A2. *Am J Hum Genet*, 1990; 46(2): 293–307.
27. Vincent R, Gratacap B, Oates J, Sperling NM. Stapedotomy in osteogenesis imperfecta: A prospective study of 23 consecutive cases. *Otol Neurotol*, 2005; 26(5): 859–65.
28. Kontorinis G, Lenarz T, Mojallal H, Hinze AL, Schwab B. Power stapes: An alternative method for treating hearing loss in osteogenesis imperfecta? *Otol Neurotol*, 2011; 32(4): 589–95.
29. Makizumi Y, Kashio A, Sakamoto T, Karino S, Kakigi A, Iwasaki S i wsp. Cochlear implantation in a patient with osteogenesis imperfecta. *Auris Nasus Larynx*, 2013; 40(5): 510–13.
30. Nance WE. The genetics of deafness. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2003; 9(2): 109–19.