

Lek. dent. Agnieszka Kozubska

„Ocena stanu jamy ustnej z uwzględnieniem wybranych parametrów odporności nieswoistej oraz potrzeb leczniczych dzieci dotkniętych osteogenesis imperfecta.”

IX. Streszczenie

Osteogenesis imperfecta jest to zespół uwarunkowanych genetycznie chorób tkanki łącznej powstałych najczęściej na skutek mutacji w genach kodujących kolagen typu I lub rzadziej w genach kodujących białka biorące udział w biosyntezie kolagenu typu I. Do charakterystycznych objawów tego zaburzenia zalicza się zmiany w układzie szkieletowym – zmniejszenie gęstości i masy kostnej, deformacje kości, zwiększenie ich łamliwości i co z tym związane – częste złamania kości długich pod wpływem niewielkich urazów. Typowe dla tej jednostki jest niebieskie zabarwienie twardówek, niedosłuch, wiotkość stawów oraz zaburzenia uzębienia. Wśród ostatnich wyróżniamy *dentinogenesis imperfecta*, czyli wrodzony niedorozwój zębiny, charakteryzujący się nieprawidłową barwą zębów, szybką utratą szkliwa oraz znacznym starciem koron.

Próchnica zębów jest spowodowana współistnieniem 4 głównych czynników, ale może być modyfikowana m.in. przez nawyki higieniczne pacjenta, dieta oraz ślina i jej składowe. Elementami odporności nieswoistej o działaniu antybakteryjnym są defensyny hBD-1, hBD-2, katelicydyna LL-37, lizozym oraz odporności swoistej – wydzielnicza immunoglobulina A. Pomimo, iż wrodzona łamliwość kości należy do rzadkich chorób uwarunkowanych genetycznie, charakterystyczne dla tego zespołu zaburzenia ze strony jamy ustnej, skłaniają do zainteresowania się tym problemem również w aspekcie stomatologicznym.

Cele

1. Ocena stanu uzębienia oraz potrzeb leczniczych dzieci z wrodzoną łamliwością kości.

2. Analiza stężeń defensyn hBD1 i hBD2, katelicyny LL-37, lizozymu oraz sIgA, w surowicy krwi i w ślinie dzieci z *osteogenesis imperfecta* oraz w grupie porównawczej u dzieci zdrowych.

Materiały i metody

1. Badaniem objęto 62 pacjentów Kliniki Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości Szpitala Klinicznego nr 4 im. Marii Skłodowskiej-Curie UM w Łodzi, w wieku od 6. miesiąca życia do 18. roku życia. Podziału dokonano zgodnie z klasyfikacją Sillence'a i wsp.
2. Przeprowadzono ankietę z rodzicem/opiekunem prawnym dziecka składającą się z trzech części – wywiadu rodzinnego, ogólnolekarskiego i stomatologicznego.
3. W badaniu przedmiotowym oceniano barwę twardówek, występowanie trójkątnego kształtu twarzy. Badanie stomatologiczne uwzględniało stan uzębienia – analizowano występowanie *dentinogenesis imperfecta*, wad zgryzu, dysfunkcji połykania i oddychania oraz obliczano wskaźnik puw/PUW.
4. Część laboratoryjną wykonano w Zakładzie Mikrobiologii i Laboratoryjnej Immunologii Medycznej UM w Łodzi. Od 30 pacjentów z OI oraz 30 zdrowych pacjentów Zakładu Stomatologii Wieków Rozwojowych CSK w Łodzi pobrano próbkę śliny niestymulowanej. Od 20 pacjentów z wrodzoną łamliwością kości pobrano próbki krwi. Celem dokonania pomiaru poziomu badanych czynników – defensyn hBD1, hBD2, katelicyny LL-37, lizozymu oraz sIgA posłużono się testami immunoezymatycznymi Elisa.
5. Dokonano analizy statystycznej wyników badań laboratoryjnych w programach Excel i GRETL.

Podsumowanie wyników badania ankietowego i klinicznego

1. Najczęściej spotykanym typem wrodzonej łamliwości kości był typ I, a najrzadziej typ II. Uzyskane wyniki dotyczące objawów ogólnoustrojowych charakterystycznych dla *osteogenesis imperfecta* wskazują, iż najcięższy typ stanowi typ II, następnie III, IV, natomiast najłagodniejszym jest typ I, co jest zgodne z dostępnym piśmiennictwem. Najczęściej rodzinne występowanie *osteogenesis imperfecta* obserwowano u pacjentów z typem IV i I.
2. W przeciwieństwie do danych z literatury w obecnych badaniach w typie IV OI zaobserwowano aż w 75% niebieskie zabarwienie twardówek.
3. *Dentinogenesis imperfecta* występowało najczęściej w typie III, następnie w I. Może być to związane z większą liczebnością tych grup niż pozostałych. DGI częściej dotykało uzębienie mleczne, gdzie przebieg był cięższy niż w uzębieniu stałym, na co wskazuje bursztynowa barwa zębów oraz wyższy stopień starcia. W uzębieniu dzieci z *dentinogenesis imperfecta* nie stwierdzono oznak próchnicy. U pozostałych pacjentów wskaźniki puw/PUW wykazywały także niskie wartości.
4. U większości pacjentów stwierdzono prawidłowe okresy wyrzynania zębów mlecznych i stałych, co jest charakterystyczne dla dzieci z OI. U niewielu pacjentów z *osteogenesis imperfecta* urodzonych przed terminem, bądź z niską masą urodzeniową zauważono implikacje stomatologiczne w postaci przedwczesnego lub opóźnionego wyrzynania zębów, czy też wyższych wartości wskaźnika puw/PUW.

Podsumowanie wyników badania laboratoryjnego

1. Zawartość badanych białek w ślinie nie różniła się istotnie statystycznie w obu badanych grupach.
2. Stwierdzono istotne statystycznie dodatnie korelacje pomiędzy:

- wiekiem, a stężeniem sIgA w ślinie badanych pacjentów;
 - wiekiem, a stężeniem hBD-1 i hBD-2 w ślinie dzieci z grupy porównawczej;
 - wiekiem, a stężeniem sIgA w ślinie pacjentów z grupy badanej i porównawczej.
3. Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy badanymi parametrami, a liczbą złamanych kości.
 4. Dla grupy porównawczej dostrzeżono istotne statystycznie różnice w stężeniu sIgA w ślinie pomiędzy dziewczynkami i chłopcami.
 5. Nie ma możliwości porównania badanych w surowicy parametrów ze względu na brak grupy porównawczej.

Wnioski

1. Pomimo złych nawyków żywieniowych i higienicznych oraz patologicznej budowy uzębienia (nieprawidłowa budowa zębiny, szkliwo ulegające odkruszeniu, co prowadzi do szybkiego starcia korony) pacjentów z wrodzoną łamliwością kości, wskaźniki próchnicy u tych dzieci kształtowały się na niskim poziomie w porównaniu z badaniami populacyjnymi odpowiednich grup wiekowych.
2. Wyniki badań laboratoryjnych śliny i surowicy pod kątem stężeń defensyn hBD1 i hBD2, katelicyny LL-37, lizozymu, sIgA wskazują, że istnieje potrzeba dalszych badań laboratoryjnych, które mogłyby wyjaśnić niskie poziomy próchnicy u dzieci z *osteogenesis imperfecta*, a tym samym przełożyć te spostrzeżenia na ograniczenie wysokich wskaźników próchnicy u dzieci niedotkniętych tą patologią.
3. Wzrost stężenia sIgA w ślinie wraz z wiekiem pacjentów (z *osteogenesis imperfecta* i zdrowych) może świadczyć o dojrzewaniu układu odporności

swoistej w miarę upływu lat lub może odzwierciedlać wpływ środowiska zewnętrznego, m.in. kontakt z takimi patogenami jak np. drobnoustroje próchnicotwórcze.

IX. Summary

Osteogenesis imperfecta is an inherited disorder of the connective tissue, which in most cases is caused by mutations in the genes encoding type I collagen nor less frequently in the genes encoding proteins involved in the biosynthesis of the collagen type I. The main clinical features of this disorder include changes in the skeletal system – the decrease of bone density and bone mass, the deformation of long bones, the increase of bone fragility and what is associated with it – frequent fractures of long bones due to inadequate traumas. Typical for *osteogenesis imperfecta* are blue sclerae, hearing loss, joint laxity and dentin aberrations. The common dental symptoms include *dentinogenesis imperfecta* (congenital hypoplasia of the dentin; DGI), characterized by abnormal teeth color, rapid enamel loss and significant attrition.

Dental caries is caused by coexistence of four main factors, but can be modified by the patient's hygiene habits, diet, saliva and its components. The elements of non-specific immunity with antibacterial activity are defensins hBD1, hBD2, cathelicidin LL-37, lysozyme and specific immunity – secretory immunoglobulin A. Although the congenital brittle bone disease belongs to rare inherited disorders, but characteristic dental symptoms encourage to become interested in this problem also in the dental aspect.

Aims

1. The assessment of the condition of teeth and therapeutic needs of children with the congenital brittle bone disease.
2. The analysis of the level of hBD1 and hBD2 defensins, cathelicidin LL-37, lysozyme and sIgA in blood serum and children's saliva with the *osteogenesis imperfecta* and in the comparative group of healthy children.

Materials and methods

1. 62 patients of the Department of Pediatric Propaedeutics and Bone Metabolism Diseases of Medical University of Łódź, from the age of 6 months to the age of 18 years were examined. The participants were divided according to the Sillence et al classification.
2. The interviews with patient's parents or legal guardian consisted of three parts – social history, medical history and dental history.
3. The extra-oral examination focused on the color of the sclerae, the presence of the triangular shape of the face. The intra-oral examination included the condition of the dentition - the presence of *dentinogenesis imperfecta*, malocclusion, swallowing and breathing dysfunction and the puw / PUW index was calculated.
4. The laboratory part was performed at the Department of Microbiology and Laboratory Medical Immunology of Medical University of Lodz. A sample of unstimulated saliva was collected from 30 patients with OI and 30 healthy patients of the Department of Paediatric Dentistry of Łódź. Blood samples were collected from 20 patients with the congenital brittle bone disease. ELISA immunoassays tests were used to measure the level of the tested factors - hBD1, hBD2 defensins, cathelicidin LL-37, lysozyme and sIgA.
5. The statistical analysis of the results of laboratory tests was performed in Excel and GRETL programs.

The summary of the results of the questionnaire and clinical examination

1. The most frequent type was the Ist one and the least type was the IInd. Based on the general symptoms of the disease, the patients were ranked according to the increasing severity of the disease in the following order: I < IV < III < II, what is compatible with available literature. The presence of the disease in family members has been reported in most cases among patients with type IV and I of OI.
2. In contrast to literature data, in this study blue sclerae were observed in 75% in type IV.
3. *Dentinogenesis imperfecta* was reported mostly in type III, then in type I of OI. This might be related to the larger number of these groups than the others. DGI was more likely to affect deciduous teeth, where the signs of the disorder were more severe (the amber color of teeth and a higher degree of attrition) than in permanent dentition. In the dentition with *dentinogenesis imperfecta* no active signs of caries were found. In other patients, puw / PUW index was also low.
4. There were normal eruption times of deciduous and permanent teeth reported in the majority of the patients with OI, which is characteristic of children with OI. Dental implications, such as premature or delayed tooth eruption or higher values of the puw index were noticed only in few patients with *ostegenesis imperfecta* who were born early or with low birth weight.

The summary of the results of the laboratory tests

1. The concentration of the investigated proteins in saliva did not differ significantly in both groups.

2. There were statistically significant positive correlations between:
 - the age and sIgA concentration in the saliva of the examined patients;
 - the age and the concentration of hBD-1 and hBD-2 in the children's saliva from the comparison group;
 - the age and sIgA concentration in the patients' saliva from the tested and comparative groups.
3. There was no statistically significant correlation between the examined parameters and the number of broken bones.
4. For the comparison group, statistically significant differences in sIgA concentration in saliva between girls and boys were noticed.
5. There is no possibility to compare the parameters tested in the serum due to the lack of a comparative group.

Conclusions

1. Despite bad eating and hygienic habits as well as pathological structure of dentition (abnormal dentin structure, breakdown of the enamel, leading to rapid attrition) of patients with the congenital brittle bone disease, caries index among these children were low in comparison to the population studies of corresponding age groups.
2. The laboratory results of hBD1 and hBD2 defensins, cathelicidin LL-37, lysozyme and sIgA levels in saliva and blood serum indicate that there is a need for further laboratory tests, which could explain low levels of caries activity among children with *osteogenesis imperfecta*, and what's more could spread those observations to reduce high caries index among children not affected by this pathology.

-
-
3. The increase in sIgA levels in saliva with the age of patients (with *osteogenesis imperfecta* and healthy children) may indicate that the specific immunity system matures with age or may reflect the influence of the external environment, including contact with pathogens such as, for example, carcinogenic microorganisms.