

Osteogenesis imperfectan yhteydessä tavattavat purennan poikkeamat ja näiden hoito

Lasten hammashoito ja oikomisoppi
Hammaslääketieteen laitos
Syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:
HLK Nora-Karolina Lehto

Ohjaaja:
Professori Janna Waltimo-Sirén

14.5.2025
Turku

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Oppiaine: Lasten hammashoito ja oikomisoppi

Tekijä: Nora-Karolina Lehto

Otsikko: Osteogenesis imperfectan yhteydessä tavattavat purennan poikkeamat ja näiden hoito

Ohjaaja: Professori Janna Waltimo-Sirén

Sivumäärä: 24 sivua

Päivämäärä: 14.5.2025

Osteogenesis imperfecta (OI) on ryhmä perinnöllisiä sidekudossairauksia, joiden keskeisenä piirteenä on luuston hauraus ja luiden murtumisherkyys. OI:n taustalla on lukuisten eri geenien patogeeniset variantit, mutta yleisimmin se johtuu tyypin I kollageenin heikentyneestä tai epätäydellisestä tuotannosta johtaen muun muassa luuston ja hampaiston poikkeamiin. Koska tyypin I kollageeni on luun tärkein rakenneproteiini, OI:aan on liitetty useita kallon, kasvojen ja hampaiston rakenteellisia poikkeavuuksia.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli selvittää, millaisia purentavirheitä ja pään alueen rakenteiden poikkeamia osteogenesis imperfectaa sairastavilla henkilöillä esiintyy. Lisäksi työssä selvitettiin näiden purentavirheiden hoitomenetelmiä. Tutkielmalla pyritään lisäämään ymmärrystä OI:n yhteydessä ilmenevistä purentavirheistä, jotta potilaiden kokonaisvaltaista hoitoa ja elämänlaatua voidaan parantaa. Työ toteutettiin kuvailevana kirjallisuuskatsauksena ja se perustuu PubMed- ja Google Scholar -tietokannoista löytyneisiin englanninkielisiin artikkeleihin.

Erityisesti OI:n vaikeampiin muotoihin (III, IV, V) liittyy merkittäviä leukojen kasvun häiriöitä, kuten yläleuan hypoplasiaa ja retrognatiaa. Kallonpohjan basilaariset poikkeamat ovat myös yleisempiä OI:n yhteydessä kuin terveellä väestöllä. Kallonpohjan rakenteelliset poikkeamat voivat johtaa neurologisiin oireisiin ja ne tuovat rajoitteita myös potilaan hoidossa. Purentavirheet osteogenesis imperfectaa sairastavilla ovat yleisiä ja vaikeita. Angle-luokan III purentasuhde OI:aa sairastavilla on 19,69 kertaa yleisempi kuin terveillä verrokeilla. Oikomishoitoa OI:aa sairastaville voidaan toteuttaa, mutta hoidon suunnittelussa tulee huomioida potilaan erityispiirteet, kuten luuston hauraus, mahdollinen dentinogenesis imperfecta sekä basilaariset ja kraniofakiaaliset rakenteelliset poikkeamat.

OI:n vaikutukset purentaan ovat moninaisia ja purentavirheiden hoito edellyttää moniammatillista yhteistyötä. Aiheen tutkiminen jatkossakin on tärkeää, jotta myös harvinaissairauksia sairastaville voidaan kehittää turvallisia ja toimivia hoitokäytäntöjä.

Avainsanat: Osteogenesis imperfecta, purennan poikkeamat, oikomishoito

Sisällysluettelo

1	Johdanto	4
2	Osteogenesis imperfecta	5
2.1	Etiologia	5
2.2	Sairauden luokittelu	6
2.3	Periytyminen	7
2.4	Yleisimmät kliiniset piirteet	8
2.5	Diagnostiikka	9
2.6	Hoito	10
3	Osteogenesis imperfectan vaikutuksen pään ja hampaiston kehitykseen	11
3.1	Kraniofakiaaliset piirteet	11
3.2	Basilaariset poikkeamat	11
3.3	Purennan poikkeamat	13
3.4	Dentoalveolaariset poikkeamat	14
3.5	Bisfosfonaattihoidot ja hampaiston kehitys	15
4	Purentavirheiden hoito osteogenesis imperfectaa sairastavilla	17
5	Pohdinta	20
	Lähteet	21

1 Johdanto

Osteogenesis imperfecta (OI) on heterogeeninen ryhmä perinnöllisiä sidekudossairauksia, joiden taustalla on lukuisia erilaisia patogeenisiä variantteja ja jonka kliininen oirekuva on laaja. OI:lle ominaista on alhainen luustomassa sekä luiden hauraus ja siten alttius toistuville luunmurtumille. Osteogenesis imperfectan kliinisten oireiden vaikeusaste voi vaihdella lievistä oireista aina perinataaliseen letaaliin muotoon.

Yleisimmin osteogenesis imperfectaa aiheuttaa tyypin I kollageenia koodaavien COL1A1- ja COL1A2-geenien vallitsevasti periytyvä mutaatio. Tyypin I kollageeni on luun ja dentiinin tärkeä rakenneproteiini ja sitä koodaavien geenien mutaatiot voivat johtaa kollageenin ja sitä myöten luuston määrällisiin ja laadullisiin poikkeavuuksiin. Tyypin I kollageenin heikentynyt tai epätäydellinen tuotanto vaikuttaa luuston ja hampaiston lisäksi muun muassa silmien kovakalvoihin, kuulo- ja hengityselimiin sekä sydänläppiin. (Jovanovic & Marini, 2024).

OI on yleisin perinnöllinen luustosairaus. Se esiintyvyyden on arvioitu olevan noin yksi 15 000–20 000 elävästä vastasyntyneestä (Jovanovic & Marini, 2024). Sen tarkkaa esiintyvyyttä ei kuitenkaan tiedetä oireiden laajan kirjon ja uusien mutaatioiden yleisyyden vuoksi.

Osteogenesis imperfectaan liittyy useita kallon, kasvojen ja hampaiston poikkeavia piirteitä. Yleisiä suun terveyteen liittyviä ongelmia OI:aa sairastavilla ovat mm. dentinogenesis imperfecta (DI), purennan poikkeamat, leukojen hypoplasia sekä hampaiston kehityksen poikkeamat. Nämä rakenteelliset poikkeamat vaikuttavat potilaiden purentafunktioon, ulkonäköön sekä elämänlaatuun.

Tämän syventävien opintojen kirjallisen työn tarkoituksena on selvittää, millaisia purentavirheitä osteogenesis imperfectaa sairastavilla henkilöillä esiintyy ja millaisia hoitomenetelmiä näiden purentavirheiden korjaamiseksi on käytössä. Tutkielma pyrkii lisäämään ymmärrystä OI:n yhteydessä ilmenevistä purentavirheistä, jotta potilaiden kokonaisvaltaista hoitoa ja elämänlaatua voidaan parantaa.

2 Osteogenesis imperfecta

2.1 Etiologia

Osteogenesis imperfectaa aiheuttavien mutaatioiden tyyppi ja sijainti vaikuttavat sairauden vakavuuteen. Yli 90 %:lla osteogenesis imperfectaa sairastavista on heterotsygoottisia mutaatioita jommassakummassa tyyppin I kollageenia koodaavasta geenistä (COL1A1 ja COL1A2). Nämä geenit sijaitsevat kromosomeissa 7 ja 17. Tyyppin I kollageeni on luun, dentiinin, nivelsiteiden, kovakalvon ja ihon yleisin matriisiproteiini. Mutaatiot näissä geneeissä voivat johtaa kollageenin synteesin vähenemiseen tai rakenteellisesti viallisen kollageenin tuotantoon. (Foster ym., 2014).

Tyyppin I kollageenilla on köysimäinen rakenne, joka koostuu kahden COL1A1-alayksikön ja yhden COL1A2-alayksikön muodostamasta trimeeristä eli kolmen molekyylin muodostamasta polymeeristä. Tyyppin I kollageenin muodostavissa kahdessa erilaisessa ketjussa toistuvat glysiini-proliini-hydroksipoliini dekstrokierteiset kolmoisrakenteet. Tämä kolmoisrakenne on tärkeä peptidiketjun oikealle laskostumiselle ja sen mutaatiot aiheuttavat peptidin virheellisen ryhmittymisen johtaen epänormaaliin tyyppin I kollageenin muodostumiseen. Lisäksi tutkimukset ovat osoittaneet CRTAP-proteiinin, P3H1/LEPRE1:n ja CyPB/PPIB:n mutaatioiden estävän proliinin normaalin hydroksyloitumisen, ja siten patologiset geneettiset variantit näissä geneeissä johtavat harvinaisiin, vaikea-asteisiin ja resessiivisesti periytyviin OI:n muotoihin. (Alharbi, 2016).

OI:n lievin muoto (tyyppi I) johtuu useimmiten mutaatioista, jotka muodostavat COL1A1-geenissä ennen aikaisen lopetuskodonin, joka hiljentää yhden alleelin ja näin vähentää muodostuvan normaalin kollageenin määrää. Vakavammissa OI:n fenotyypeissä (II, III, IV) mutaatio COL1A1- tai COL1A2-geeneissä aiheuttaa kolmoisheliksin glysiinin korvautumisen muilla aminohapoilla aiheuttaen muutoksia kierrakerakenteen stabiiliudessa. OI:n vakavuus on riippuvainen siitä, missä kohtaa heliksrakennetta substituutio tapahtuu ja mikä aminohappo korvaa glysiinin. Mutatoituneesta geenistä luettu valmis kollageeni on rakenteeltaan epävakaa ja hajoaa nopeasti. (Huber, 2007).

Osteogenesis imperfectan harvinaisemmat muodot johtuvat tyyppin I kollageenin mineralisaatioon, hydroksylaatioon ja silloittamiseen (cross-linking) osallistuvien proteiinien

virheistä. (Alharbi, 2016). Tyypin V taustalla on yhdenmukaisesti havaittu olevan heterotsygoottinen c.-14C > T variantti IFITM5-geenissä, joka koodaa transmembraaniproteiini BRIL:ää. Variantti luo uuden translaation aloituspaikan ja johtaa viiden aminohapon lisäämiseen BRIL-proteiinin N-päähän. Luiden haurauden ja näiden viiden aminohapon lisäämisen välistä yhteyttä ei tunneta, mutta BRIL-proteiinin tiedetään ilmenevän spesifisti osteoblasteissa. Variantin tutkimista vaikeuttaa hiirimallien kuoleminen synnytyksessä. (Retrouvey ym., 2019).

2.2 Sairauden luokittelu

Vuonna 1979 Silence ym. ehdottivat OI:n jakamista neljään alaluokkaan (I–IV) kliinisten löydösten ja periytymistavan perusteella. Tämä luokittelutapa on yhä laajalti käytössä. Molekyyli-genetiikan kehittyessä on kuitenkin tunnistettu useita uusia syndrooman alatyyppejä, jotka eivät johdu tyypin I kollageenin mutaatioista. Tällä hetkellä tunnistetaan 22 OI:n alatyyppeä, joiden syynä on mutaatio lukuisissa eri geeneissä ja joiden tunnistaminen perustuu näihin patologiin geenivariaatioihin sekä niiden vaikutusmekanismeihin (Jovanovic & Marini, 2024). Nämä uudemmat alatyypit kattavat noin 10 % kaikista OI-tapauksista (Alharbi, 2016).

Tyyppi I on sairauden lievempi muoto, jossa luut murtuvat helposti, mutta potilaat ovat yleensä normaalin pituisia tai heillä esiintyy vain lievää lyhytkasvuisuutta. Luuston epämuodostumia heillä esiintyy vähäisesti tai ei lainkaan. Tyypillisiä ilmentymiä tyypissä I ovat siniset kovakalvot ja kuulon heikkeneminen. Dentinogenesis imperfecta sen sijaan on harvinainen tyypin I yhteydessä. Toisinaan tyyppi I jaetaan alatyyppeihin IA (ei DI:tä) ja IB (DI).

Tyyppi II on vakavin OI:n muoto, sillä se on perinataalisesti letaali. Vastasyntyneet kärsivät laajamittaisesta luuston mineralisaation puutteesta, erityisesti kallossa ja rintakehässä, mikä johtaa vakaviin hengitysongelmiin. Raajat ovat lyhyet ja epämuodostuneet, kylkiluut helminauhamaiset ja nikamat litteät. (Alharbi, 2016).

Tyypissä III potilailla on jo syntyessään merkittäviä epämuodostumia, jotka progressiivisesti pahenevat iän myötä. Lyhytkasvuisuus tyypin III yhteydessä on yleistä, kuten myös skolioosi, pektusdeformiteetti, joka OI:ssa ilmenee linnunrintaisuutena, dentinogenesis imperfecta ja

kuulon heikkeneminen. Kovakalvojen väri voi vaihdella ja se usein vaalenee iän myötä. (Alharbi, 2016).

Tyyppi IV on OI:n muoto, joka johtaa lievästä keskivaikeaan luuston epämuodostumaan. Potilailla voi olla syntyessä sinertävät kovakalvot, jotka vaalenevat iän myötä. DI on yleinen ja lyhytkasvuisuutta sekä skolioosia voi ilmetä. Tyyppiin IV on liitetty kohonnut riski basilaariseen invaginaatioon, jossa toisen kaulanikaman korpuksen yläosa (dens, odontoidi) nousee niska-aukon lävitse sen yläpuolelle. (Alharbi, 2016).

Tyypit V–XV ovat myöhemmin löydettyjä OI:n tyyppisiä, jotka johtuvat muiden kuin COL1A1- tai COL1A2-geenien mutaatioista. Näiden alatyypin taustalla on laaja kirjo eri genejä. (Jovanovic & Marini, 2024). Tyyppi V on näistä alatyypeistä yleisin ja se on oirekvaltaan tyyppiin IV kaltainen, mutta sillä on myös tunnusomaisia piirteitä, kuten voimakas callus-muodostus sekä käsivarren luiden välisen kalvon mineralisoituminen (Retrouvey ym., 2019). Sinisiä kovakalvoja tai DI:tä tyyppiin V yhteydessä ei kuitenkaan esiinny (Alhrabi, 2016; Retrouvey ym., 2019). Tyyppiä V sairastavilla on todettu myös puuttuvia hampaita, hammasjuurien lyhyttä sekä molaarien ektooppista puhkeamista (Retrouvey ym., 2019).

Tyyppi VI puolestaan aiheuttaa keskivaikeaa tai vaikeaa luuston epämuodostumaa eikä siihen liity DI:tä. Tyypit VII–XI aiheuttavat kollageenin modifikaation ja prosessoinnin häiriöitä ja niihin liittyy usein vaikeaa tai letaalia luustodysplasiaa ja muita spesifisiä piirteitä, kuten raajojen proksimaalisten osien lyhyttä. Tyyppi XI aiheuttaa myös epämuodostumia, kyfoskolioosia, nivelsiteiden löysyyttä sekä väriltään harmahtavan valkoiset silmän kovakalvot. (Alharbi, 2016).

2.3 Periytyminen

Osteogenesis imperfectan periytymistavat ovat monimuotoisia ja ne vaihtelevat sekä OI:n tyyppiin että siihen liittyvän geenivirheen mukaan. Tyyppien I–V periytymistapa on pääsääntöisesti autosomaalinen dominantti. (Jovanovic & Marini, 2024), mutta tyyppien III ja IV yhteydessä tavataan myös autosomaalista resessiivistä periytymistapaa. Lisäksi vanhempien mosaikismia on havaittu tyyppien II–IV yhteydessä (van Dijk ym., 2011).

OI:n harvinaisempien muotojen taustalla on usein autosomaalinen resessiivinen periytymistapa. X-kromosomaalinen resessiivinen periytymistapa on harvinainen, mutta sitä on havaittu tyyppin XVIII yhteydessä. (Jovanovic & Marini, 2024). Vaikka geenitestausta on kehitetty, genotyypin ja fenotyypin välinen suhde ei ole aina selvä. OI:n geneettisen taustan ymmärtämiseksi ja tehokkaampien hoitomuotojen kehittämiseksi tarvitaan yhä lisätutkimuksia.

2.4 Yleisimmät kliiniset piirteet

Osteogenesis imperfectan kliiniset piirteet vaihtelevat suuresti yksilöiden välillä, ja samassa perheessäkin voi olla henkilöitä, joiden oireiden vaikeusaste vaihtelee. OI:n vakavuus voi vaihdella lievästä, jossa on vain vähäisiä murtumia, vaikeaan, jossa on useita murtumia ja vakavia luuston epämuodostumia. Yleisimpiä kliinisiä piirteitä ovat luuston hauraudesta johtuvat toistuvat murtumat sekä luuston epämuodostumat, joita ovat mm. raajojen käyristyminen, skolioosi sekä rintakehän ja kallon epämuodostumat. (Biggin & Munns, 2014). Vakava-asteisessa OI:ssa luut voivat murtua jo tavanomaisen rasituksen, kuten aivastuksen, seurauksena. Luuston kivut ovat myös yleinen oire. Lyhytkasvuisuutta tavataan erityisesti vakavammissa OI-tyypeissä (Deguchi ym., 2021).

Koska tyyppin I kollageeni on luun tärkein rakenneproteiini, suurin osa OI:n kliinisistä oireista ilmenee luustossa. Luuston ulkopuolisiakin oireita tavataan, sillä kollageenia esiintyy myös jänteissä, ligamenteissa, ihossa, kovakalvoissa, hampaissa sekä keski- ja sisäkorvassa. OI:n oirekuvaan kuuluvat nivelsiteiden löysyydestä johtuva nivelten yliliikkuvuus (Biggin & Munns, 2014) ja kallon saumaluut (Wormian bones) (Cheung & Glorieux, 2008). Luusto-oireiden lisäksi tyypillisiä kliinisiä ilmentymiä ovat silmän siniset kovakalvot, dentinogenesis imperfecta, kuulon heikentyminen, hengitysvaikeudet sekä sydänlappäviat (Deguchi ym., 2021; Glorieux & Rowe, 2012). Verihiutaleiden toimintahäiriöiden ja pienten verisuonten haurauden vuoksi tavataan myös pitkittynyttä verenvuotoa. Osteogenesis imperfectaa sairastaville tyypillistä on hypermetabolia, jonka seurauksia ovat kohonnut syke- ja hengitystaajuus, kohonnut kehon lämpötila sekä huono lämmönsietokyky. Osteogenesis imperfectaan on yhdistetty myös mm. mitraaliläppien velttoutta sekä mitraali- ja/tai aortaläppien takaisinvirtausta (Huber, 2007).

Kaikissa OI:n alatyypeissä fenotyypinen ilmiö voi vaihdella huomattavasti jopa saman OI-tyyppin sisällä eivätkä genotyyppi-fenotyypisuhteet ole aina yksiselitteisiä. Uusien geenien ja mutaatioiden löytäminen laajentaa jatkuvasti ymmärrystä OI:sta ja sen monimuotoisuudesta.

2.5 Diagnostiikka

Osteogenesis imperfecta voidaan diagnosoida ennen syntymää, syntymän jälkeen tai joskus vasta aikuisuudessa. Diagnoosi perustuu usein kliinisiin löydöksiin ja radiologisiin tutkimuksiin, mutta myös biokemiallisia ja geneettisiä testejä voidaan käyttää diagnoosin varmistamiseen. OI:n diagnostiikka on usein suoraviivaista potilaille, joiden perheessä on jo aiemmin todettu OI:aa tai jos potilaan oirekuvassa on tyypillisiä piirteitä, kuten luiden hauraus, siniset kovakalvot ja dentinogenesis imperfecta. Pelkkä kovakalvojen sinertävä väritys tai dentinogenesis imperfecta ei kuitenkaan riitä diagnoosin varmistamiseksi, ja OI:n diagnostiikka voikin vaatia monialaista arviointia. Mikäli potilaalla havaitaan DI, tulee potilas tutkia myös OI:n varalta, sillä DI voi esiintyä liittyen DSPP-geenin mutaatioihin tai osana OI:n oireistoa. (Huber, 2007).

Vaikea tai letaali OI voidaan yleensä diagnosoida ultraäänitutkimuksella jo ensimmäisen tai toisen raskauskolmanneksen aikana. Tyypillisiä ultraäänilöydöksiä vaikeassa OI:ssa ovat luuston demineralisaatio, pitkien luiden lyhyys, pitkien luiden ja kylkiluiden murtumat, ja pitkien luiden taipuminen. (Deguchi ym., 2021).

Syntymän jälkeen OI diagnosoidaan tyypillisesti kliinisten ja radiologisten löydösten perusteella. Radiologisissa tutkimuksissa nähdään usein OI:lle tyypillisiä uusia ja jo parantuneita murtumia, osteopeniaa, luiden epämuodostumia ja skolioosia (Huber, 2007). DNA-testejä voidaan käyttää diagnosointiin raskauden aikaisissa tutkimuksissa sekä syntymän jälkeisesti kliinisesti epäselvissä tapauksissa. Geenitesteistä voidaan havaita tyypin I kollageeniä koodaavien geenien mutaatioita ja testillä voidaan havaita noin 90 % tyypin I kollageenin mutaatioista. Negatiivinen testitulokset ei kuitenkaan poissulje OI:n mahdollisuutta täysin. (Cheung & Glorieux, 2008).

2.6 Hoito

Osteogenesis imperfectaan ei ole parantavaa hoitoa, vaan hoito on pääasiassa palliatiivista ja sen tavoitteena on edistää normaalia toimintaa ja parantaa elämänlaatua. Fysioterapialla voidaan parantaa motorista kehitystä, lihasvoimaa, toimintakykyä sekä kannustaa itsenäiseen liikkumiseen.

Erilaisia ortopedisiä toimenpiteitä on kokeiltu luuston epämuodostumisen ehkäisemiseksi ja korjaamiseksi sekä liikkuvuuden parantamiseksi. Näiden toimenpiteiden tulokset ovat kuitenkin olleet vaihtelevia ja lopulta monet osteogenesis imperfectaa sairastavat potilaat menettävät liikuntakykynsä. Kirurgista hoitoa suoritetaan luuston epämuodostumien, kuten skolioosin, korjaamiseksi. Jalkojen pitkiä luita voidaan pyrkiä vahvistamaan tukemalla niitä metallitankojen avulla (intramedullary rodding) murtumien ennaltaehkäisemiseksi. Kirurgisesti voidaan myös korjata osteogenesis imperfectaan liittyvää kuulon alenemistä.

Kirurgisten hoitomuotojen lisäksi farmakologisia hoitomuotoja on kokeiltu laajasti. Näitä lääkkeellisiä hoitoja ovat mm. kasvuhormonit, bisfosfonaatit, teriparatidit ja geeniterapia. Bisfosfonaatteja käytetään OI:n hoidossa erityisesti lapsilla. Bisfosfonaatit ovat pyrofosfaatin ei-hydrolysoituvia synteettisiä analogeja ja ne hidastavat luun hajoamista. Niiden on osoitettu vähentävät nikamien kompressiota ja pitkien luiden murtumia. Tutkimusten perusteella bisfosfonaatit vaikuttavat vähentävän myös luustoperäistä kipua. (Alhrabi, 2016). Bisfosfonaattien vaikutus perustuu osteoklastien aktiivisuuden vähenemiseen. Koska osteoklastien normaali toiminta osaltaan vaikuttaa mm. kasvojen kasvuun, hampaiden puhkeamiseen ja hampaiden ortodottiseen siirtoon, tieto saadusta hoidosta on oleellista hampaiden hoidon yhteydessä.

3 Osteogenesis imperfectan vaikutuksen pään ja hampaiston kehitykseen

Osteogenesis imperfecta vaikuttaa pään ja hampaiston kasvuun ja kehitykseen ja siten se voi johtaa monitekijäisiin purenna poikkeamiin. OI aiheuttaa luustollisia muutoksia mm. leukojen kasvussa ja kallonpohjan kehityksessä, dentoalveolaarisia poikkeamia mm. hampaiden koossa, asennossa ja puhkeamisessa sekä hammaskudoksen rakenteellisia muutoksia. Näiden seurauksena osteogenesis imperfectaa sairastavien purenta ja kasvojen muoto poikkeavat merkittävästi terveestä väestöstä.

3.1 Kraniofakiaaliset piirteet

Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että osteogenesis imperfectaan, erityisesti sen vaikeisiin muotoihin, liittyy tunnistettavia kasvojen morfologisia piirteitä, kuten kolmiomaiset kasvot, prominentti otsa ja ohimot, sekä suhteellisesti suuri pään ympärysmitta. Luustollisesti tyypillinen piirre on yläleuan hypoplasia ja retruusio, mikä saa alaleuan vaikuttamaan prognaattiselta.

Kefalometriset tutkimukset (Waltimo-Sirén ym., 2005, Chang ym., 2007; Gjørup ym., 2023) ovat osoittaneet ylä- ja alaleuan kasvun olevan heikentyneitä sagittaalisuunnassa, kallonpohjan kulmien olevan poikkeavia ja sella-pisteen sijaitsevan ventraalisemmin kuin normaalissa väestössä. Sella-pisteen sijainnin muutos vaikuttaa merkittävästi kefalometriin suhteisiin, kuten SNA- ja SNB-kulmiin, ja voi siten vääristää kliinistä tulkintaa leukojen keskinäisistä asemista. Edellä mainituissa tutkimuksissa myös kasvokorkeus, erityisesti alaetukasvojen korkeus on osoittautunut tavanomaista pienemmäksi OI:aa sairastavilla potilailla. Lisäksi mandibulan kasvusuunta on usein sulkeutuva ja rotatoitunut eteen ja ylös. Tyypin V OI:ssa on havaittu poikkeava kraniofakiaalinen fenotyyppi, jossa molemmat leuat olivat retrusiivisia ja kasvojen korkeus alentunut (Retrouvey ym., 2019).

3.2 Basilaariset poikkeamat

Osteogenesis imperfectaan on liitetty kallonpohjan rakenteellisia poikkeavuuksia, erityisesti kallonpohjan litteyttä (platybasia) sekä kallonpohjan painumista ja invaginaatiota.

Kallonpohjan poikkeamia OI:aa sairastavilla on havaittu jo varhaislapsuudessa (Arponen ym., 2014). Nämä rakenteelliset poikkeamat voivat aiheuttaa aivorungon puristuksen vuoksi merkittäviä neurologisia riskejä ja johtaa jopa kuolemaan.

Kallonpohjan painumisella (basilar impression) tarkoitetaan tilaa, jossa yläkaularangan rakenteet sijaitsevat poikkeavan ylhäällä kallonpohjaan nähden. Basilaarisessa invaginaatiossa C2-nikaman odontoidi on työntynyt foramen magnumiin. Platybasia eli kallonpohjan litteys on rakenteellinen poikkeama, jossa anteriorisen kallonpohjan kulma (NSB-kulma) on tavanomaista suurempi.

Kovero ym. (2006) tutkivat 54 OI:aa sairastavaa potilasta ja 108 tervettä kontrollia kefalometrisin menetelmin. He havaitsivat, että kallonpohjan invaginaatiota esiintyi 22,2 %:lla OI:aa sairastavista potilaista, mutta ei yhdelläkään kontrollihenkilöllä. Tutkimuksessa esiteltiin myös uusi, kliinisesti käyttökelpoinen D-M-etäisyysmitta. D-M-etäisyysmitalla mitataan pystysuoraa etäisyyttä D-pisteen (odontoidin kärki) ja nasion-sella-linjan kanssa yhdensuuntaisen, M-pisteen (posteriorisen kallonpohjan alin piste) kautta kulkevan, janan välillä. Kallonpohjan painumisen esiintyvyys vaihteli diagnostisten mittarien perusteella 13,2–16,6 %:n välillä. Tutkimuksessa kallonpohjan litteyden raja-arvoksi asetettiin 146°. Tämän kriteerin perusteella platybasiaa havaittiin 11,1 %:lla potilaista. Kallonpohjan painumista ja platybasiaa ei havaittu terveillä kontrolleilla.

OI:n yhteydessä esiintyvien kallonpohjan rakenteellisten poikkeamien taustasyiksi on esitetty kallon ja sen sisällön painojen ylittävän kallonpohjan luiden kantokyvyn, mikä johtaa niiden asteittaiseen epämuodostumiseen ja poikkeamien kehittymiseen. Tätä selitystä tukee havainnot siitä, että basilaariset poikkeamat ovat yleisempiä vaikeissa OI-tyypeissä ja harvinaisempia lievissä muodoissa. Kovero ym. havaitsivat tutkimuksessaan basilaaripoikkeamia 10,3 %:lla tyypin I, 60 %:lla tyypin III ja 36,8 %:lla tyypin IV potilaista, mikä tukee käsitystä basilaaripoikkeaman kehittymisestä progressiivisena, ajan myötä ilmenevänä muutoksena vaikeammissa OI-muodoissa. Toisena teoriana kallonpohjan poikkeamien syntymisen taustalle on esitetty foramen magnumin alueen toistuvia mikromurtumia. Tämä osaltaan voisi selittää, miksi kallonpohjan poikkeamia esiintyy todennäköisemmin OI:n vakavampien muotojen yhteydessä. (Kovero ym., 2006; Ludwig ym., 2022). Lisäksi huomionarvoinen löydös oli, että basilaariset poikkeamat ilmenivät merkittävästi yleisemmin potilailla, joilla oli dentinogenesis imperfecta. Esimerkiksi OI-tyypin IVB potilaista 50 %:lla esiintyi kallonpohjan

poikkeavuuksia, kun taas tyyppien IA ja IVA (ei DI:aa) vastaava esiintyvyys oli 12,5–14,3 % (Kovero ym., 2006).

Myöhemmät tutkimukset ovat vahvistaneet Kovero ym. tutkimuksen löydöksiä. Arponen ym. (2014) tutkivat 47 lapsipotilasta, jotka sairastivat OI:aa ja jotka iältään olivat 1–19-vuotiaita. 26 %:lla potilaista havaittiin kallonpohjan rakenteen poikkeamia. Myös Arponen ym. havaitsivat, että kallonpohjan poikkeamia esiintyy useammin potilailla, joilla OI:n tyyppi oli kohtalainen tai vaikea (tyypit III ja IV). Kallonpohjan ja kaularangan rakenteiden poikkeavuuksia tyyppin V OI:n yhteydessä on havaittu 19 %:lla potilaista (Ludwig ym., 2022).

Kallonpohjan poikkeamia havaittiin potilailla riippumatta siitä, olivatko he saaneet bisfosfonaattihoitoa (Arponen ym., 2014). Tätä havaintoa vahvistivat myös Arponen ym. (2015) tutkimus, jossa ei havaittu korrelaatiota kallonpohjan poikkeamien ja potilaan iän, pituuden tai kumulatiivisen bisfosfonaattiannoksen välillä.

Vaikka suurin osa basilaarisista poikkeavuuksista on kliinisesti oireettomia, ne voivat joissain tapauksissa johtaa neurologisiin oireisiin, kuten päänsärkyyn tai aivorungon kompressioon. Tämän vuoksi potilaat, jotka sairastavat osteogenesis imperfectaa ja joilla havaitaan epätyypillisiä kefalometrisia mitta-arvoja tai neurologisia oireita, tulee ohjata jatkotutkimuksiin. Koska kallonpohjan kehitys vaikuttaa myös kasvojen ja leukojen kehityssuuntiin, nämä basilaariset poikkeamat voivat myös näkyä kasvojen mittasuhteissa. Lisäksi kallonpohjan painuminen siirtää kallon rakenteita suhteessa kasvoihin, mikä edelleen korostaa yläleuan hypoplasiaa ja leuan kärkeä korostavaa profiilia.

3.3 Purennan poikkeamat

Purentavirheet ovat huomattavasti yleisempiä OI-potilailla verrattuna terveeseen populaatioon ja parentavirheet ovat OI-potilailla vakava-asteisempia (Rizkallah ym., 2013). Erityisesti tyyppin III ja IV OI:aa sairastavilla parentavirheet ovat yleisiä ja vaikeita (Ventura ym., 2024). Parentavirheiden vakavuuden on myös todettu olevan yhteydessä OI:n vaikeusasteeseen, ja niiden on havaittu etenevän iän myötä (Jabbour ym., 2018, Jensen ym., 1997).

Yleisin purennan poikkeama on Angle-luokittelun luokan III parentasuhde, jonka esiintyvyys Ventura ym. 2024 meta-analyysissä oli OI-potilailla jopa 84 %. Luokan III parentasuhde on

19,69 kertaa yleisempi OI-potilailla kuin terveillä verrokeilla (Prado ym., 2022). Maailmanlaajuisesti normaalilla väestöllä luokan III purentasuhteen esiintyvyyden on arvioitu olevan vain 4–5,9 %, kun taas OI-potilaiden keskuudessa se on useimmin raportoitu purentasuhte (Ventura ym., 2024).

Luokan III purentasuhteen lisäksi sivualueen avopurentaa, joka on harvinaista terveillä henkilöillä, esiintyy OI-potilailla merkittävästi (Rizkallah ym., 2013). Muita OI:n yhteydessä usein tavattavia purentavirheitä ovat ristipurenta, anteriorinen avopurenta ja negatiivinen horisontaalinen ylipurenta (Ventura ym., 2024). Purentavirheiden taustalla ovat useimmiten OI-potilaiden luustolliset poikkeamat, kuten alaleuan suhteellinen prognatia, jonka taustalla on todennäköisesti yläleuan alikehittyneisyys ja/tai alaleuan liikakasvu (Ventura ym., 2024).

3.4 Dentoalveolaariset poikkeamat

Purentaan poikkeamien lisäksi osteogenesis imperfectaan on liitetty useita hampaiston poikkeamia. Näitä ovat mm. hampaiden morfologiset poikkeamat, kiilteen häiriöt, lyhyet juuret, pulpan obliteroituminen sekä attritio. Myös hampaiden puhkeamishäiriöitä esiintyy. (Ventura ym., 2024).

Dentinogenesis imperfecta on OI:n yhteydessä yleinen hammasluun kehityshäiriö ja sen esiintyvyys vaihtelee 20–48 %:n välillä (Ventura ym., 2024). DI aiheuttaa hampaisiin väri vaihteluita, dentiinin rakenteellisia puutteita sekä hampaiden lohkeilua ja attritiota. Hampaiden väri voi vaihdella rusehtavasta siniharmaaseen. DI:n yhteydessä tyypillisiä radiologisia löydöksiä ovat mm. hampaan kaula-alueen kurouma, hampaiden lyhyet juuret, pulpan obliteroituminen sekä periradikulaarinen lusenttisuus (Huber, 2007).

OI:aa sairastavilla on havaittu hampaiden pienikokoisuutta mesio-distaalisuunnassa. Waltimo-Sirén ym. 2021 tutkimuksessaan havaitsivat OI-potilaiden ja kontrolliryhmän hampaiden koon eron olevan 0,1–0,8 mm (1,4–7,3 %). Staun Larsen ym. raportoivat vastaavanlaisia tuloksia tutkimuksessaan, jossa OI:aa sairastavien hampaiden koon havaittiin olevan mesio-distaalisuunnassa keskimäärin 0,17 mm pienempi kuin kontrolleilla. Hampaan pienuutta esiintyi erityisesti inkisiiveissä ja premolaareissa, kun taas molaareissa kokoerot olivat pienempiä. Waltimo-Sirén ym. 2021 tutkimuksessa todettiin OI:n yhteydessä hampaiden pienikokoisuuden lisäksi normaalia matalampi suulakikaaren korkeus sekä matala alveoliluun

korkeus kontrolliryhmään verrattuna. Näiden vertikaalisten korkeuksien madaltumisen vuoksi normaalin kokoisella kielellä on vähemmän tilaa, jolloin kieli aiheuttaa painetta sekä ylä- että alaleuan taka-alueiden alveoliseinämiin aiheuttaen hammaskaarien levenemistä ja hampaiden kallistumista bukkaalisesti ja labiaalisesti johtaen lopulta etu- tai sivualueiden avopurentaan.

Useissa tutkimuksissa on havaittu OI:aa sairastavilla esiintyvän terveisiin kontrolleihin verrattuna enemmän retinoituneita, kiilautuneita ja ektooppisia hampaita. Keskimäärin OI:aa sairastavilla on 2,4 puuttuvaa hammasta ja 0,8 puhkeamatonta hammasta (Taqi ym., 2021). Yleisin puuttuva hammas on premolaari ja yleisin puhkeamaton hammas on yläleuan toinen molaari. Puhkeamattomien ja puuttuvien hampaiden esiintyvyys on erityisen korkea alatyypeissä III ja IV. Varhaisessa iässä aloitettu bifosfonaattilääkitys on yhdistetty puhkeamattomien hampaiden kohonneeseen riskiin OI:n tyypeissä III ja IV. (Taqi ym., 2021). Molaarien ektooppista puhkeamista tyyppien III ja IV OI:n yhteydessä on todettu 32,5 %:lla (O'Connell & Marini, 1999). Tyypin V yhteydessä vastaava luku on 12,5 % (Kim ym., 2013).

Hampaiston kehityksen ajoittumisesta tutkimustulokset ovat osin ristiriitaisia. Nguyen ym. (2021) raportoivat suurimmalla osalla OI:aa sairastavilla hampaiden puhkeamisen tapahtuvan ikään nähden normaalissa aikataulussa. Vuorimiehen ym. (2016) löydöksissä OI:aa sairastavilla yksilöillä, jotka eivät ole saaneet bisfosfonaattilääkitystä, hampaiston kehitys oli ikään nähden keskimäärin pidemmällä terveisiin verrokkeihin nähden. OI:aa sairastavilla hampaiston ikä oli keskimäärin 0,63 vuotta kronologista ikää edellä ja puhjenneiden pysyvien hampaiden lukumäärä keskimäärin 0,31 suurempi verrattuna suomalaisiin terveisiin verrokkeihin (Vuorimies ym., 2017).

3.5 Bisfosfonaattihoidot ja hampaiston kehitys

Lapsuudessa OI:n hoitoon käytetty bisfosfonaattihoidolla on todettu olevan vaikutusta hampaiston kehitykseen. Hampaiden puuttuminen on merkittävästi yleisempää lapsilla, jotka ovat aloittaneet bisfosfonaattihoidon ennen 2 vuoden ikää kuin lapsilla, jotka eivät ole saaneet bisfosfonaattihoidoa lainkaan, tai lapsilla, jotka ovat aloittaneet lääkityksen myöhemmin. Erityisesti oligodontia eli yli kuuden hampaan puuttuminen korostui tässä ryhmässä. Alle 2-vuotiaana bisfosfonaattihoidon aloittaneilla todettiin myös erilaisia kiilteen muodostumisen häiriöitä sekä premolaarien muoto- ja rakennepoikkeavuuksia. Yli 2-vuotiaana lääkityksen aloittaneiden ja kontrolliryhmän välillä ei havaittu merkittäviä eroja hampaiston kehityksessä.

Lääkityksen aloittamisen ennen 2 vuoden ikää arvellaan lisäävän riskiä hampaiden kehityshäiriöille. Dentinogenesis imperfectan esiintyvyydellä ja bisfosfonaattilääkityksen välillä ei ole todettu yhteyttä. (Malmgren ym., 2021).

Eläinkokeissa bisfosfonaattien on todettu viivästyttävän hampaiston kehitystä. Vuorimies ym. (2017) tutkimuksessaan vahvistivat tämän hypoteesin myös ihmisille. Tulokset osoittivat, että bisfosfonaatit hidastavat hampaiston kehitystä ihmisillä. Kun otetaan huomioon OI:aan liitetty hampaiston kehityksen aikaistuminen, bisfosfonaattien aiheuttama kehityksen hidastuminen vaikuttaa palauttavan OI:aa sairastavien hampaiston kehitys- ja puhkeamisnopeuden terveiden verrokkien tasolle. Lisäksi tutkimuksessa todettiin maitohampaiden juurten resorboitumisen olevan merkittävästi hitaampaa potilailla, jotka ovat saaneet bisfosfonaattihoitoa, verrattuna potilaisiin, jotka eivät ole saaneet bisfosfonaattihoitoa. Maitohampaiden viivästynyt resorptio voi viivästyttää pysyvän hampaiston kehitystä sekä lisätä maitohampaiden poistojen tarvetta. Kumulatiivisen bisfosfonaattiannoksen tai hoidon keston ja hampaiston kehitysnopeuden, maitohammasjuurten resorboitumisen tai pysyvien hampaiden puhkeamisen välillä ei havaittu korrelaatiota. (Vuorimies ym., 2017).

4 Purentavirheiden hoito osteogenesis imperfectaa sairastavilla

Osteogenesis imperfectaa sairastavien potilaiden purennan hoito edellyttää yksilöllistä ja moniammatillista lähestymistapaa. Hoitosuunnittelussa tulee huomioida paitsi purentavirheiden tyyppi ja vakavuus, myös potilaan OI:n alatyypin ja yleinen terveydentila.

Tutkimusten perusteella purentavirheen vakavuus korreloi OI:n kliiniseen vaikeusasteeseen, ja purentavirheet voivat edetä ajan myötä (Jabbour ym., 2018, Jensen ym., 1997). Tästä syystä osteogenesis imperfectan sekä mahdollisten purentavirheiden varhainen diagnostiikka ja lapsipotilaiden säännöllinen ortodonttinen seuranta ovat tärkeitä. Ensimmäinen arvio olisi suositeltavaa tehdä jo maitohammasvaiheessa, sillä varhaiset löydökset, kuten yläleuan hypoplasia tai luokan III purenta, voivat ennakoita vaikeampaa purennan kehitystä myöhemmin (Chang ym., 2007; De Nova-García ym., 2022). OI:lle tyypilliset hammaskudoksen poikkeavuudet, kuten dentinogenesis imperfecta (DI), altistavat hampaat kulumiselle ja murtumille. DI:n yhteydessä protetiikan tarve voikin korostua hampaiden puuttumisen tai enneaikaisen menetyksen vuoksi (Retrouvey ym., 2019).

Hampaiden ektooppinen puhkeaminen, erityisesti pysyvien poskihampaiden osalta, voi johtaa purentavirheisiin, ahtauteen sekä viereisten hampaiden juurten resorptioon. Näistä syistä ektooppisesti puhkeaviin hampaisiin tulee puuttua varhaisessa vaiheessa. Mikäli ektooppinen hammas havaitaan ennen kyseisen hampaan puhkeamista, tulee tilannetta seurata tiheästi. Useimpien ektooppisten hampaiden asento korjautuu itsestään puhkeamisen aikana. Mikäli ektooppisesti puhkeavien poskihampaiden asento ei kuitenkaan korjaannu itsestään, suositellaan oikomishoidon aloittamista noin 7-vuotiaana. (Yaseen ym., 2011). Ektooppisten hampaiden puhkeamissuunnan korjaamiseksi voidaan tehdä myös maitohampaiden ennakoivia poistoja. Maitohampaiden ennakoivat poistot saattavat tulla kyseeseen myös bisfosfonaattilääkitykseen yhdistetyn maitohammasjuurten hidastuneen resorboitumisen (Vuorimies ym., 2017) vuoksi.

OI:aa sairastavilla oikomishoitoa sekä ortognaattista kirurgiaa voidaan toteuttaa onnistuneesti (Prado ym., 2022) eikä DI ole este kiinteäkojehoidolle, sillä hampaiston kiilteen rakenne on normaalia ja näin ollen braketit kiinnittyvät hampaaseen normaalisti. Myös ortodonttisia renkaita voidaan käyttää tavanomaisesti. Oikomishoitoa suunniteltaessa tulee ottaa huomioon potilaan mahdollinen bisfosfonaattilääkitys, sillä eläinkokeissa on bisfosfonaatin on havaittu

hidastavan hampaiden siirtymistä oikomishoidon aikana (Mehta, 2023). Oikomishoidossa suositellaan käytettäväksi tavanomaista kevyempiä voimia ja voimakasta mekaanista kuormitusta tulee välttää (Budsamongkol ym., 2019; Arantes ym., 2021). Kaularangan ja basilaarialueen poikkeavuuksien vuoksi (Kovero ym., 2006) niskavedon käyttö OI:aa sairastavilla on kuitenkin ehdottoman vasta-aiheista. Samasta syystä hoidon aikana tulisi välttää potilaan voimakasta pään taivuttamista taaksepäin, sillä kallonpohjan basilaarinen ahtaautuminen voi aiheuttaa aivorungon puristusta.

OI-potilaille ominaiset leukojen skeletaaliset muutokset, kuten yläleuan retruusio ja kasvojen vertikaalinen kasvun häiriö, voivat vaatia ortognaattista kirurgiaa. Luuston haurautta ja hitaampaa paranemista silmällä pitäen kirurgiset toimenpiteet tulee suunnitella kokeneessa erikoissairaanhoidoyksikössä huolellisen riskien arvioinnin pohjalta (Chang ym., 2007; Gjørup ym., 2023).

Radiologinen diagnostiikka on olennainen osa hoidon suunnittelua ja erilaisia kuvantamismenetelmiä, kuten PTG-kuvausta ja kartiokeilatietokonetomografiaa, tarvitaankin mm. pulpaonteloiden obliteraatioiden ja hampaiden morfologisten poikkeavuuksien sekä muiden anatomisten erityispiirteiden tunnistamiseksi (Arantes ym., 2021). Hoidon suunnittelussa voidaan hyödyntää indeksejä, kuten Discrepancy Index (DI) ja Peer Assessment Rating (PAR), joiden avulla voidaan arvioida purennan poikkeamien vakavuutta ja seurata niiden kehitystä pitkittäistutkimuksissa (Rizkallah ym., 2013).

OI:n kanssa elävien potilaiden hoito edellyttää laajaa yhteistyötä eri terveydenhuollon ammattiryhmien kesken. Hoidon tavoitteena ei ole ainoastaan esteettinen ja toiminnallinen purennan korjaus, vaan myös potilaan elämänlaadun tukeminen ja komplikaatioiden ennaltaehkäisy (Taulukko 1). Tiedon jakaminen potilaille ja heidän perheilleen sekä realististen hoitotavoitteiden asettaminen ovat osa hyvää hoitokäytäntöä (Ventura ym., 2024).

Taulukko 1. OI:n kliiniset erityispiirteet ja niiden vaikutukset hoitoon

OI:N PIIRRE	ONGELMA	HOITOSUOSITUS
Yläleuan hypoplasia ja retrognatia	Luokan III purenta, ristipurennat	Varhainen ortodonttinen arvio, kasvun ohjaus
Dentinogenesis imperfecta	Kasvanut riski hampaan fraktuuroille ja kulumiselle	Kevyet voimat oikomishoidossa, suojakiskot, maitomolaarien teräskruunut, varovaisuus irrottaessa kiinteitä kojeita
Luun hauraus	Kohonnut murtumariski leukojen ja kasvojen alueella	Vältettävä voimakasta mekaanista kuormitusta ja traumaattisia toimenpiteitä
Basilaarinen painuminen ja invaginaatio	Kallonpohjan poikkeava rakenne, joka saattaa aiheuttaa neurologisia ongelmia	Pään voimakasta taaksepäin kallistamista hoidon aikana tulee välttää
OI:n erityispiirteet eivät estä oikomishoitoa		Oikomishoito voidaan toteuttaa yksilöllisen arvion pohjalta. Niskavedon käyttö on ehdottomasti vasta-aiheista.

5 Pohdinta

Osteogenesis imperfectan yhteydessä esiintyy usein erilaisia purentaan ja kraniofakiaalialueeseen liittyviä poikkeamia. OI:lle tyypilliset kasvojen rakenteelliset muutokset voivat johtaa purentavirheisiin, kuten ristipurentoihin ja Angle-luokan III purentasuhteeseen. Erityisesti OI:n vaikeammissa muodoissa (tyypit III–V) yläleuan hypoplasia ja kasvojen alaosan mataluus ovat usein nähtäviä piirteitä. Myös kallonpohjan rakenteelliset poikkeamat voivat vaikuttaa kallon ja leukojen kasvuun ja sitä kautta purennan kehittymiseen. Osteogenesis imperfectaa sairastavat tarvitsevatkin terveeseen väestöön verrattuna useammin oikomishoitoa ja purentavirheet ovat keskimäärin vaikeampia kuin normaalilla populaatiolla. Lisäksi kallonpohjan rakenteisiin liittyvät poikkeamat tulee huomioida hoidon suunnittelussa.

Hoidon suunnittelussa korostuu yksilöllisyys osteogenesis imperfectan erityispiirteen huomioiden sekä moniammatillinen yhteistyö. Oikomishoidossa haasteita saattaa ilmetä mm. luun heikon laadun vuoksi, mikä rajoittaa oikomisessa käytettäviä voimia. Oikomishoito ja ortognaattinen kirurgia vaativat huolellista harkintaa ja suunnittelua, mutta niitä on kuitenkin mahdollista toteuttaa onnistuneesti ja turvallisesti. Kiinteäkojehoidon vaihtoehtona OI:aa sairastavat saattavat hyötyä kalvo-oikomisesta lievempien purentavirheiden hoidossa, etenkin jos potilaalla on dentinogenesis imperfecta. Tutkimusnäyttöä kalvo-oikomisesta OI:aa sairastavilla ei kuitenkaan vielä ole.

Tämän tutkielman kirjoitustyössä hyödynnettiin useita vertaisarvioituja, kansainvälisiä tutkimuksia ja lähteet ovat pääosin viimeisen kahdenkymmenen vuoden ajalta. OI:n alhaisen esiintyvyyden vuoksi tutkimuksissa kohortit ovat usein pieniä ja aineistot hajanaisia. Erityisesti OI:n alatyypin ja tiettyjen kliinisten ilmentymien yhteyttä on haasteellista luotettavasti osoittaa. Lisäksi suurin osa aihepiirin tutkimusaineistosta on retrospektiivisiä tai tapauselostuksia. Tieteellisen näytön tasoa rajoittaa myös se, että useissa lähteissä keskeisiä mittareita ei ollut systemaattisesti raportoitu ja mm. kefalometrisissä tutkimuksissa käytettävät raja-arvot poikkeavat toisistaan. Jatkotutkimuksissa olisi hyödyllistä tarkastella systemaattisemmin oikomishoidon pitkäaikaisia tuloksia OI-potilailla ja vertailla eri hoitomenetelmien tehokkuutta. Näin voitaisiin luotettavasti kehittää kliinisiä hoitosuosituksia purentavirheiden hoidon toteutukseen OI:aa sairastavilla.

Lähteet

- Alharbi S. (2015). A systematic overview of osteogenesis imperfecta. *Molecular Biology*, 5: 150.
- Arantes, C., Sica, I., Bezerra, M., Amaral, C., Bellato, C., & Logar, G. (2021). Osteogenesis imperfecta type III: Oral, craniofacial characteristics and atypical radiographic findings oral. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 13(10), e1053–e1056.
- Arponen, H., Mäkitie, O., & Waltimo-Sirén, J. (2014). Association between joint hypermobility, scoliosis, and cranial base anomalies in paediatric osteogenesis imperfecta patients: a retrospective cross-sectional study. *BMC musculoskeletal disorders*, 15, 428.
- Arponen, H., Vuorimies, I., Haukka, J., Valta, H., Waltimo-Sirén, J., & Mäkitie, O. (2015). Cranial base pathology in pediatric osteogenesis imperfecta patients treated with bisphosphonates. *Journal of neurosurgery. Pediatrics*, 15(3), 313–320.
- Biggin, A., & Munns, C. F. (2014). Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Current osteoporosis reports*, 12(3), 279–288.
- Budsamongkol, T., Intarak, N., Theerapanon, T., Yodsanga, S., Pornaveetus, T., & Shotelersuk, V. (2019). A novel mutation in COL1A2 leads to osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos overlap syndrome with brachydactyly. *Genes & diseases*, 6(2), 138–146.
- Chang, P. C., Lin, S. Y., & Hsu, K. H. (2007). The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients. *European journal of orthodontics*, 29(3), 232–237.
- Cheung, M. S., & Glorieux, F. H. (2008). Osteogenesis imperfecta: update on presentation and management. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 9(2), 153–160.
- Deguchi, M., Tsuji, S., Katsura, D., Kasahara, K., Kimura, F., & Murakami, T. (2021). Current overview of osteogenesis imperfecta. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(5), 464.
- De Nova-García, M. J., Bernal-Barroso, F., Mourelle-Martínez, M. R., Gallardo-López, N. E., Diéguez-Pérez, M., Feijoo-García, G., & Burgueño-Torres, L. (2022). Evaluation of the severity of malocclusion in children with osteogenesis imperfecta. *Journal of clinical medicine*, 11(16), 4862.

- Foster, B. L., Ramnitz, M. S., Gafni, R. I., Burke, A. B., Boyce, A. M., Lee, J. S., Wright, J. T., Akintoye, S. O., Somerman, M. J., & Collins, M. T. (2014). Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. *Journal of dental research*, 93(7 Suppl), 7S–19S.
- Gjørup, H., Jacobsen, P. E., Hald, J. D., & Haubek, D. (2023). Craniofacial morphology in adults with osteogenesis imperfecta-A cross-sectional study. *Orthodontics & craniofacial research*, 26(2), 248–255.
- Glorieux F. & Rowe D. *Osteogenesis Imperfecta*. Kirjassa: Francis H. Glorieux, John M. Pettifor, Harald Jüppner (toim.): *Pediatric Bone*. Academic Press, 2012, 2. painos, ss. 511-539.
- Huber M. A. (2007). Osteogenesis imperfecta. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 103(3), 314–320.
- Jabbour, Z., Al-Khateeb, A., Eimar, H., Retrouvey, J. M., Rizkallah, J., Glorieux, F. H., Rauch, F., & Tamimi, F. (2018). Genotype and malocclusion in patients with osteogenesis imperfecta. *Orthodontics & craniofacial research*, 21(2), 71–77.
- Jensen, B. L., & Lund, A. M. (1997). Osteogenesis imperfecta: clinical, cephalometric, and biochemical investigations of OI types I, III, and IV. *Journal of craniofacial genetics and developmental biology*, 17(3), 121–132.
- Jovanovic, M., & Marini, J. C. (2024). Update on the genetics of osteogenesis imperfecta. *Calcified tissue international*, 115(6), 891–914.
- Kim, O. H., Jin, D. K., Kosaki, K., Kim, J. W., Cho, S. Y., Yoo, W. J., Choi, I. H., Nishimura, G., Ikegawa, S., & Cho, T. J. (2013). Osteogenesis imperfecta type V: clinical and radiographic manifestations in mutation confirmed patients. *American journal of medical genetics. Part A*, 161A(8), 1972–1979.
- Kovero, O., Pynnönen, S., Kuurila-Svahn, K., Kaitila, I., & Waltimo-Sirén, J. (2006). Skull base abnormalities in osteogenesis imperfecta: a cephalometric evaluation of 54 patients and 108 control volunteers. *Journal of neurosurgery*, 105(3), 361–370.
- Lim, J., Grafe, I., Alexander, S., & Lee, B. (2017). Genetic causes and mechanisms of osteogenesis imperfecta. *Bone*, 102, 40–49.

- Ludwig, K., Seiltgens, C., Iba, A., Saran, N., Ouellet, J. A., Glorieux, F., & Rauch, F. (2022). Craniocervical abnormalities in osteogenesis imperfecta type V. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 33(1), 177–183.
- Malmgren, B., Thesleff, I., Dahllöf, G., Åström, E., & Tsilingaridis, G. (2021). Abnormalities in tooth formation after early bisphosphonate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Calcified tissue international*, 109(2), 121–131.
- Mehta, S., Wang, K., Chen, P. J., Zhichao, F., Ahmida, A., Kalajzic, Z., & Yadav, S. (2023). How does alendronate affect orthodontic tooth movement in osteogenesis imperfecta: an in vivo study on a mice model. *European journal of orthodontics*, 45(2), 217–223.
- Nguyen, H. T. T., Vu, D. C., Nguyen, D. M., Dang, Q. D., Tran, V. K., Le, H., & Tong, S. M. (2021). Dentinogenesis imperfecta and caries in osteogenesis imperfecta among Vietnamese children. *Dentistry journal*, 9(5), 49.
- Nguyen, M. S., Binh, H. D., Nguyen, K. M., Maasalu, K., Köks, S., Märtson, A., Saag, M., & Jagomägi, T. (2017). Occlusal features and need for orthodontic treatment in persons with osteogenesis imperfecta. *Clinical and experimental dental research*, 3(1), 19–24.
- O'Connell, A. C., & Marini, J. C. (1999). Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 87(2), 189–196.
- Prado H.V., Rabello F., Carneiro N., Debossan S., Guimarães Abreu L., Borges-Oliveira A.C. (2022). Correction of malocclusion in individuals with osteogenesis imperfecta: a systematic review. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 13.
- Prado, H. V., Teixeira, S. A., Rabello, F., Vargas-Ferreira, F., Borges-Oliveira, A. C., & Abreu, L. G. (2022). Malocclusion in individuals with osteogenesis imperfecta: a systematic review and meta-analysis. *Oral diseases*, 28(2), 314–325.
- Retrouvey, J. M., Taqi, D., Tamimi, F., Dagdeviren, D., Glorieux, F. H., Lee, B., Hazboun, R., Krakow, D., Sutton, V. R., & Members of the BBD Consortium (2019). Oro-dental and cranio-facial characteristics of osteogenesis imperfecta type V. *European journal of medical genetics*, 62(12), 103606.

- Rizkallah, J., Schwartz, S., Rauch, F., Glorieux, F., Vu, D. D., Muller, K., & Retrouvey, J. M. (2013). Evaluation of the severity of malocclusions in children affected by osteogenesis imperfecta with the peer assessment rating and discrepancy indexes. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics: official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 143(3), 336–341.
- Staun Larsen, L., Thuesen, K. J., Gjørup, H., Hald, J. D., Væth, M., Dalstra, M., & Haubek, D. (2021). Reduced mesiodistal tooth dimension in individuals with osteogenesis imperfecta: a cross-sectional study. *Acta odontologica Scandinavica*, 79(4), 262–267.
- Taqi, D., Moussa, H., Schwinghamer, T., Vieira, A. R., Dagdeviren, D., Retrouvey, J. M., Rauch, F., Tamimi, F., & Members of the BBDC (2021). Missing and unerupted teeth in osteogenesis imperfecta. *Bone*, 150, 116011.
- van Dijk, F. S., Cobben, J. M., Kariminejad, A., Maugeri, A., Nikkels, P. G., van Rijn, R. R., & Pals, G. (2011). Osteogenesis imperfecta: A review with clinical examples. *Molecular syndromology*, 2(1), 1–20.
- Ventura, L., Verdonk, S. J. E., Zhytnik, L., Ridwan-Pramana, A., Gilijamse, M., Schreuder, W. H., van Gelderen-Ziesemer, K. A., Schoenmaker, T., Micha, D., & Eekhoff, E. M. W. (2024). Dental abnormalities in osteogenesis imperfecta: a systematic review. *Calcified tissue international*, 115(5), 461–479.
- Vuorimies, I., Arponen, H., Valta, H., Tiesalo, O., Ekholm, M., Ranta, H., Evälahti, M., Mäkitie, O., & Waltimo-Sirén, J. (2017). Timing of dental development in osteogenesis imperfecta patients with and without bisphosphonate treatment. *Bone*, 94, 29–33.
- Waltimo-Sirén, J., Kolkka, M., Pynnönen, S., Kuurila, K., Kaitila, I., & Kovero, O. (2005). Craniofacial features in osteogenesis imperfecta: a cephalometric study. *American journal of medical genetics. Part A*, 133A(2), 142–150.
- Waltimo-Sirén, J., Tuurala, H., Säämäki, E., Holst, P., Evälahti, M., & Arponen, H. (2021). Dental and dentoalveolar dimensions in individuals with osteogenesis imperfecta. *Acta odontologica Scandinavica*, 79(5), 390–395.
- Yaseen, S. M., Naik, S., & Uloopi, K. S. (2011). Ectopic eruption - a review and case report. *Contemporary clinical dentistry*, 2(1), 3–7.