

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

1 Metodologia de busca e avaliação da literatura

Foram realizadas buscas nas bases Medline/Pubmed até 05 de agosto de 2010, sem limites de língua.

Na base Medline/Pubmed, a busca foi realizada com os unitermos "Osteogenesis Imperfecta"[Mesh] AND "therapy"[Subheading], limitada a ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas, o que resultou em 18 artigos. Nove preencheram o delineamento acima definido. O décimo artigo utilizado foi uma revisão sistemática, também encontrada na base da Biblioteca Cochrane. Os demais avaliavam questões ortopédicas ou não apresentavam delineamento adequado (ensaios não controlados, abertos ou com análise retrospectiva).

No Embase, a busca foi realizada com os unitermos 'Osteogenesis imperfecta/exp' AND 'Therapy/exp', limitada a estudos em humanos, sob os tópicos [cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim), o que resultou em 28 artigos. Seis preencheram delineamento adequado, sendo que 5 deles também foram encontrados nas outras bases de busca citadas. Os artigos excluídos avaliavam questões ortopédicas, terapias experimentais com células-tronco, desfechos qualitativos ou não apresentavam delineamento adequado.

Na base Cochrane, a busca foi realizada com a expressão Osteogenesis Imperfecta localizada em uma revisão sistemática, sendo incluída neste Protocolo.

Também foram acrescentados outros artigos não indexados de interesse e consultados o UpToDate versão 18.2 (www.uptodateonline.com) e livros-textos especializados.

Em 20/07/2013 foi feita atualização de busca a partir de 01/08/2010, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo, e foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos Mesh "Osteogenesis Imperfecta"[Mesh] e "Therapeutics" e restringindo-se os limites a "Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial" a busca resultou em 2 artigos. Todos os resumos foram avaliados: um avaliou o alendronato e foi incluído no presente Protocolo e outro avaliou o uso de somatotropina, medicamento não registrado no Brasil para uso em osteogênese imperfeita.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos "Osteogenesis imperfecta e "therapy" utilizando as mesmas restrições e limites da pesquisa no Pubmed. Das 7 publicações encontradas, 2 foram excluídas por não avaliarem osteogênese imperfeita, 1 por ser um estudo de revisão e 1 por não avaliar nenhuma terapia. Foram analisados, então, 3 artigos. 2 dos quais foram os mesmos encontrados na pesquisa do Pubmed. O terceiro artigo encontrado avalia o uso do ácido zoledrônico, medicamento que não possui registro no Brasil para uso em osteogênese imperfeita.

Ao final, a atualização da revisão da literatura resultou em 1 artigo, que foi avaliado na íntegra e incluído na presente versão do Protocolo.

2 Introdução

A definição clássica de osteogênese imperfeita (OI) é ser doença caracterizada por fragilidade óssea causada por defeito qualitativo ou quantitativo do colágeno tipo 1, sintetizado por osteoblastos(1,2). A incidência estimada de OI nos Estados Unidos da América é de 1 caso para cada 20.000 a 25.000 nascidos vivos(2), mas no Brasil esta informação não é conhecida. OI corresponde a um grupo de alterações hereditárias, na sua maioria, autossômicas dominantes, causadas por inúmeras mutações em um dos dois genes que codificam as cadeias alfa - COL1A1 e COL1A2 do colágeno tipo 1(1,2). Em cerca de 80%-90% de seus portadores, mutações em um destes genes podem ser identificadas(3).

A presença de proteína estrutural anormal determina a fragilidade óssea. Nesta doença, há fraturas aos mínimos traumas e deformidades ósseas. A gravidade dos achados é bastante variável, desde formas letais de fraturas intrauterinas até fraturas que só ocorrerão na adolescência e na vida adulta(1,2). Alguns pacientes têm

comprimento da estatura, bem como dentinogênese imperfeita, escleras azuis e frouxidão ligamentar, pois o colágeno tipo I também está presente nos dentes, na pele, nos tendões e na esclera. De acordo com a apresentação clínica, foi proposta por Silience e colaboradores, em 1979, a classificação dos tipos I a IV(4), até hoje a mais aceita. Recentemente foram incluídos os tipos V, VI, VII e VIII (Quadro 1)(2,5) e, embora neles o defeito não esteja no gene do colágeno, também se caracterizam por fragilidade óssea.

Quadro 1 - Classificação da Osteogênese Imperfeita

TIPO	EXPRESSIONO CLÍNICA	ASPECTOS CLÍNICOS TÍPICOS
I	Leve	Altura normal ou baixa estatura leve, esclera azulada, sem alterações dentárias.
II	Letal	Múltiplas e graves fraturas em costelas e ossos longos ao nascer, deformidades graves. Ossos achatados e hipodensos, esclera escura.
III	Grave	Baixa estatura acentuada, face triangular, escoliose grave, esclera acinzentada, DI.
IV	Moderada	Baixa estatura moderada, escoliose leve a moderada, esclera branca ou acinzentada, DI.
V	Moderada	Baixa estatura leve a moderada, esclera normal, sem DI, deslocamento da cabeça do rádio, membrana interóssea mineralizada, calo ósseo hiperplásico.
VI	Moderada a grave	Baixa estatura moderada, escoliose, esclera normal, sem DI, excesso de osteoide e lamelas ósseas como escamas de peixe.
VII	Moderada	Baixa estatura leve, úmeros e fêmures curtos, coxa vara, esclera e dentes normais.
VIII	Grave/Letal	Baixa estatura grave, fragilidade óssea extrema, muito semelhante aos tipos II e III, mas com causa genética diversa.

DI: dentinogênese imperfeita

3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10)

- Q78.0 Osteogênese imperfeita

4 Diagnóstico

O diagnóstico de OI deve ser considerado em qualquer criança com fraturas de repetição aos mínimos traumas(1,2,6). História familiar, exame clínico e achados radiológicos são importantes para a confirmação diagnóstica.

Outras doenças com fragilidades ósseas, hereditárias ou não, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da OI, especialmente osteoporose idiopática juvenil(6). A doença causa dor lombar e nas extremidades, deformidades pelas fraturas de coluna, acomete crianças maiores, em média as com mais de 7 anos, e tende a melhorar após a puberdade. Outra situação de difícil diferenciação das formas leves de OI pode ser a ocorrência de maus-tratos, razão pela qual uma criteriosa avaliação clínica, radiológica e social é fundamental(2).

4.1 Diagnóstico clínico

O diagnóstico de OI é predominantemente clínico e baseia-se nos sinais e aspectos clínicos descritos na Tabela 1. Baixa estatura, escoliose, deformidade basilar do crânio, esclera azul, _éficit auditivo, dentes opalescentes ou de rápido desgaste (dentinogênese imperfeita) e aumento da frouxidão ligamentar também sugerem o diagnóstico(6).

4.2 Exames de imagem

São auxiliares no diagnóstico:

- radiografia simples dos ossos longos nas incidências anteroposteriores (AP) e perfil para evidenciar fraturas, calos ósseos ou deformidades;

- radiografia panorâmica da coluna em AP e perfil para evidenciar fraturas, calos ósseos ou deformidades (escoliose);

- radiografia simples do crânio em perfil para demonstrar a presença de ossos wormianos.

4.3 Diagnóstico laboratorial

A avaliação do metabolismo do cálcio (dosagens de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e PTH-paratormônio) é útil para afastar hipocalcemia ou hiperparatireoidismo pré-existent.

5 Critérios de inclusão

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico de OI que preencherem os seguintes critérios para a respectiva terapia medicamentosa.

Alendronato

Para os pacientes com mais de 18 anos, os critérios são os seguintes:

- diagnóstico de formas moderadas a graves, tipos III ou IV;

- mais de 3 fraturas/ano, fraturas de vértebras ou deformidade óssea, com comprovação radiológica; e

- exames do metabolismo do cálcio (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, PTH).

Pamidronato

Para a indicação de pamidronato em pacientes com menos de 18 anos, os critérios são os seguintes:

- portadores de fenótipos moderados a graves, tipos III ou IV(2), ou de fenótipo tipo I com dor crônica;

- mais de 3 fraturas/ano, sem trauma significativo nos últimos 2 anos, fraturas de vértebras ou com deformidades dos membros com necessidade cirúrgica(2); e

- radiografia simples de crânio, coluna e ossos longos, evidenciando fraturas ou escoliose ou ossos wormianos.

Nos pacientes com mais de 18 anos, os critérios são os seguintes:

- diagnóstico de formas moderadas a graves, tipos III ou IV;

- mais de 3 fraturas/ano, fraturas de vértebras ou deformidade óssea, com comprovação radiológica;

- exames do metabolismo do cálcio (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, PTH); e

- laudo médico ou exames demonstrando intolerância ao bisfosfonado oral (dispepsia, refluxo gastroesofágico, hérnia de hiato) ou impossibilidade de manter ortostatismo após uso do medicamento.

6 Critérios de exclusão

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento indivíduos portadores de outras doenças ósseas ou com lesões caudadas por maus-tratos; pacientes com formas leves da doença, que não preencham os critérios anteriores (tanto crianças quanto adultos); e pacientes com hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos preconizados neste Protocolo.

7 Tratamento

7.1 Tratamento não medicamentoso

Tratamento ortopédico e fisioterapia são parte importante do cuidado destes pacientes. Os objetivos do tratamento para pacientes com OI são redução do número de fraturas, prevenção de deformidades de membros e escoliose, diminuição da dor crônica e melhora da mobilidade e da capacidade funcional(2). Por isso, o tratamento deve ser realizado principalmente em centros de atendimento ortopédico e fisioterápico especializados.

7.2 Tratamento medicamentoso

O uso dos bisfosfonados baseou-se na experiência desta classe de medicamentos em adultos com osteoporose para diminuição do risco de fraturas associado. O pamidronato, de uso intravenoso (IV), foi o fármaco pioneiro e ainda é o mais utilizado em pacientes pediátricos, uma vez que as crianças menores têm dificuldade de deglutir as formas orais, frequentemente associadas a refluxo gastroesofágico, esofagite e dispepsia. Pamidronato é um fármaco pertencente ao grupo dos bisfosfonados de segunda geração, com estrutura química básica dos pirofosfatos, único inibidor natural da reabsorção óssea. Seu uso, sob diferentes regimes de administração, fundamentou-se em estudos não controlados em formas moderadas a graves da OI(2,7-12). Os escassos ensaios clínicos randomizados(13,14) têm demonstrado benefício do pamidronato em aumentar a densidade mineral óssea (DMO), nem sempre associada à redução do número de fraturas(7,15-18).

Os estudos que compararam pamidronato intravenoso (IV) a alendronato por via oral (VO) não demonstraram superioridade de um fármaco em relação ao outro. Houve apenas uma tendência, não significativa, de diminuição das fraturas em ambos os grupos(15,16). Estes estudos avaliaram o uso de alendronato em crianças já a partir de 3 anos, com baixa incidência de efeitos adversos. Entretanto, foram realizados com pequeno número de pacientes (apenas 6 em cada grupo) e parecem ser publicações complementares. Estudo mais recente, de 2011, avaliou crianças entre 4 e 19 anos em ensaio clínico randomizado comparando alendronato (n = 109) a placebo (n = 30). Demonstrou melhora da densitometria óssea e dos marcadores de resorção óssea, embora não tenha demonstrado benefício em fraturas, no seguimento de 2 anos do estudo(19). Outro estudo, em adultos, também falhou em demonstrar diminuição da taxa de fraturas, e o grupo do alendronato apresentou mais efeitos adversos leves do trato gastrointestinal superior em relação ao grupo placebo(17). O único achado positivo neste último estudo foi o aumento da DMO, também evidenciado em trabalhos anteriores.

Outros bisfosfonados de segunda e terceira gerações também têm sido avaliados no tratamento da OI. O risedronato, bisfosfonado VO de terceira geração, em estudo randomizado, controlado com placebo(18), falhou em demonstrar melhora da taxa de fraturas e de dor óssea, com algum ganho de DMO em pacientes com forma leve da doença. O olpandronato, também um bisfosfonado oral, em um único estudo(20) apenas e com pequeno número de pacientes, registrou menor índice de fraturas e melhora da DMO em relação ao grupo placebo, mas falhou em demonstrar melhora funcional. Todavia, nesse estudo, havia um número expressivo de pacientes com formas leves e os grupos eram heterogêneos, dificultando sua validade externa. O neridronato, uma forma IV de bisfosfonado, igualmente num estudo único(21), com delineamento não cego, evidenciou melhora da DMO e diminuição das fraturas totais ao final de 1 ano contra placebo, mas não houve diferença entre os grupos para fraturas vertebrais. Inexistem estudos que indiquem superioridade destes últimos dois fármacos em relação a outros bisfosfonados.

Embora na grande maioria dos trabalhos analisados houvesse melhora da DMO com os bisfosfonados, mais pesquisas são necessárias para avaliar se tal resultado se traduz em diminuição do número de fraturas e em melhora da dor óssea, do crescimento e da qualidade de vida do paciente, sendo estes os reais objetivos do tratamento(2,7,22). Além disto, algumas questões ainda deverão ser esclarecidas sobre a terapêutica com bisfosfonados, como o tempo de tratamento e seus efeitos sobre o osso a longo prazo(2,7,22), razão pela qual a indicação deve ficar restrita às formas mais graves descritas nos critérios de inclusão deste Protocolo(23).

7.3 Fármacos

- Alendronato: comprimidos de 10 e 70 mg.

- Pamidronato: frasco-ampola de 30, 60 e 90 mg.

- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimido de 500 mg + 400 UI ou comprimido de 500 mg + 200 UI.

O uso de pamidronato é compatível com o procedimento 03.03.04.002-5 Internação para o tratamento medicamentoso da osteogenesis imperfeita ou administrado em hospital-dia.

7.4 Esquemas de administração

Alendronato

Recomenda-se avaliar a necessidade de jejum e ortostatismo por 30 minutos. A dose recomendada é de 70 mg/dose única/semana em pacientes adultos(7).

Pamidronato

As infusões intravenosas devem ser feitas em ciclos de 3 dias com intervalos de 2-4 meses, conforme a faixa etária. As doses e os intervalos de administração constam da Quadro 2. Para diminuir os efeitos de fase aguda na primeira administração (primeiro ciclo), a dose deve ser a metade do recomendado(2, 12).

Quadro 2 - Esquema de Administração do Pamidronato

Idade (anos)	Doses	Frequência
Abaixo de 2	0,5 mg/kg/dia por 3 dias	a cada 2 meses
2-3	0,75 mg/kg/dia por 3 dias	a cada 3 meses
Acima de 3	1,0 mg/kg/dia por 3 dias	a cada 4 meses

A dose máxima do pamidronato é de 60 mg/dia, a concentração máxima recomendada é de 0,1 mg/ml, e deve ser infundido por 3 a 4 horas. A diluição do pamidronato deve ser feita em solução salina de acordo com a Quadro 3.

Quadro 3 - Diluição Salina de Pamidronato

Pamidronato (mg)	Soro (ml)	ml/h
0-5	50	15
5,1 - 10	100	30
10,1 - 17	170	50
17,1 - 30	300	80
30,1 - 60	600	150

Carbonato de Cálcio

Durante o uso do pamidronato, recomendam-se dieta rica em cálcio (leite e derivados, vegetais verdes escuros, alimentos preparados com soja, suco de laranja), administração de 1.000 mg de carbonato de cálcio 2 vezes ao dia (800 mg de cálcio elementar) e 400 a 800 UI de colecalciferol (vitamina D).

7.5 Tempo de tratamento - critérios de interrupção
Recomenda-se que os pacientes sejam tratados por 2 anos após o período em que não apresentarem mais fraturas.

7.6 Benefícios esperados

- Redução do número de fraturas.

- Redução da dor crônica.

- Redução global do nível de incapacidade física.

- Melhora do crescimento e da mobilidade.

8 Monitorização

A periodicidade da monitorização clínica deve ser feita de acordo com a faixa etária:

- Crianças até 2 anos de idade: a cada 2 meses

- Crianças de 2-3 anos: a cada 3 meses.

- Crianças com mais de 3 anos: a cada 4 meses.

- Adultos: a cada 6 meses

Os resultados obtidos com o tratamento serão analisados pelos seguintes parâmetros:

- número de fraturas e dor óssea, registrados pelo paciente ou familiar no período e informado à equipe assistente; e

- exames radiológicos para confirmação de novas fraturas e deformidades ósseas realizados a critério clínico.

Em pacientes com mais de 18 anos também devem ser avaliados os parâmetros bioquímicos (cálcio, fósforo e fosfatase alcalina), preferencialmente a cada ciclo de pamidronato ou a cada 4-6 meses, quando administrado alendronato.

Os efeitos adversos do tratamento incluem síndrome influenza-like (febre, mialgia, mal-estar, rash cutâneo e vômitos) geralmente após a primeira infusão, uveíte e insuficiência respiratória em pacientes com menos de 2 anos(2,24). Outros efeitos adversos relatados são hipocalcemia e leucopenia moderadas, aumento transitório da dor óssea e diminuição transitória da mineralização óssea. Os efeitos em longo prazo são desconhecidos e sugere-se que o uso em excesso possa prejudicar o reparo de microdanos ósseos e de fraturas(2).

Pacientes sem indicação de tratamento medicamentoso devem ser monitorizados clinicamente, ao menos anualmente.

9 Acompanhamento pós-tratamento

Após o término do tratamento, os pacientes devem ser acompanhados com monitorização clínica ao menos anualmente. Pacientes que voltarem a apresentar fraturas ou dor óssea devem ser reavaliados clínica e radiologicamente e, se preencherem novamente os critérios, devem retornar ao tratamento.

10 Regulação/controle/avaliação pelo gestor

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, da adequação de uso dos medicamentos e o acompanhamento pós-tratamento.

Pacientes com diagnóstico de OI, devem ser atendidos em serviços especializados com capacidade de atendimento médico, inclusive ortopédico e fisioterápico. Tais serviços serão responsáveis pela indicação do tratamento, inclusive com bisfosfonado oral (alendronato). Os ciclos de pamidronato requerem internação hospitalar por 3 dias e acompanhamento médico.

A regulação do SUS deve organizar os fluxos de internações e acompanhamentos ambulatoriais.

11 Informações ao paciente

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo.

12 Referências bibliográficas

1.M.P W. Osteogenesis Imperfecta. In: Favus MJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 1999. p. 386-89.

2.Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet. 2004;363(9418):1377-85.

3.Byers PH, Wallis GA, Willing MC. Osteogenesis imperfecta: translation of mutation to phenotype. J Med Genet. 1991;28(7):433-42.

4.Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet. 1979;16(2):101-16.

5.Cabral WA, Chang W, Barnes AM, Weis M, Scott MA, Leikin S, et al. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet.* 2007;39(3):359-65.

6.Heath DA, NJ S. Disorders of calcium and bone metabolism. *Clinical pediatric endocrinology.* 2001:390-410.

7.Phillipi Carrie A, Remington Tracey, D SR. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* The Cochrane Library. (7).

8.Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res.* 2005;20(7):1235-43.

9.Lindsay R. Modeling the benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest.* 2002;110(9):1239-41.

10.Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 1998;339(14):947-52.

11.Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):986-92.

12.Andiran N, Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon A, Kandemir N, Yordam N. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta: results of treatment and follow-up after discontinuation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(1):63-72.

13.Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res.* 2005;20(6):977-86.

14.Senthilnathan S, Walker E, Bishop NJ. Two doses of pamidronate in infants with osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child.* 2008;93(5):398-400.

15.Dimeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. A comparison of oral and intravenous bisphosphonate therapy for children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(1):43-53.

16.DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):132-40.

17.Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, Charrin JE, Lina-Granade G, Duboeuf F, et al. Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta: a 3-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2006;21(2):300-6.

18.Rauch F, Munns CF, Land C, Cheung M, Glorieux FH. Risedronate in the treatment of mild pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2009;24(7):1282-9.

19.Ward LM, Rauch F, Whyte MP, D'Astous J, Gates PE, Grogan D, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):355-64.

20.Sakkers R, Kok D, Engelbert R, van Dongen A, Jansen M, Pruijs H, et al. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2004;363(9419):1427-31.

21.Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tatò L, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(5):758-63.

22.Castillo H, Samson-Fang L, Panel AAfCPaDMTOCR. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDm systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(1):17-29.

23.Alharbi M., Pinto G., Gaubicher S., Polak M., Finidori G., Le Merrer M., Souberbielle J.C., Guillou F., Polak M. Pamidronate treatment of children with moderate-to-severe osteogenesis imperfecta: A note of caution. *Hormone Research* 2009; 71(1): 38-44.

24.Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2004;35(1):231-4.