

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta
Katedra antropologie a genetiky člověka

**Deformity skeletu u kostních dysplazií
se sníženou kostní hustotou:
osteogenesis imperfecta**

Dizertační práce

Praha 2007

MUDr. Olga Hudáková
roz. Maříková

Prohlášení

Dizertační práce završuje postgraduální studium na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy v Praze, na Katedře antropologie a genetiky člověka, v letech 1999 – 2007.

Klinicko-antropologická část práce byla řešena v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze 3, pod vedením Doc. MUDr. Ivo Maříka, CSc. Část molekulárně-genetická byla vypracována v Laboratoři molekulární antropologie a forensní genetiky člověka na Katedře antropologie a genetiky člověka pod vedením Doc. RNDr. Ivana Mazury, CSc. (v rámci grantového projektu Ministerstva školství ČR EuroMISE – kardio č. LN00B107).

Prohlašuji, že jsem dizertační práci vypracovala samostatně a použité prameny řádně citovala.

Dále prohlašuji, že obsah práce nebyl předmětem práce jiné k získání stejného či jiného akademického titulu.

V Praze dne 16. 7. 2007

MUDr. Olga Hudáková



Poděkování

Dizertační práce „Deformity skeletu u kostních dysplazií se sníženou kostní hustotou: osteogenesis imperfecta“ vznikla za dobu mého působení na Katedře antropologie a genetiky člověka PřF UK v Praze v letech 1999 až 2004.

Výběr tématu výrazně ovlivnilo mé působení jako volentéra v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze 3, na interním a chirurgickém oddělení v Sedlčanech a Příbrami, na dětském oddělení Nemocnice Pod Petřínem a na Pediatrické klinice FN v Motole, 2.LF UK v Praze.

Svým školitelům doc. RNDr. I. Mazurovi, CSc. a doc. MUDr. I. Maříkovi, CSc., stejně tak svým konzultantům paní RNDr. D. Zemkové, CSc. (antropolog pediatrické kliniky 2.LF UK a FN v Motole) a panu as. MUDr. M. Kuklíkovi, CSc. (klinický genetik Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu) děkuji za jejich odborné vedení a cenné rady po celou dobu postgraduálního studia a jejich kritickou kontrolu při zpracovávání výsledků.

Děkuji svým učitelům z Katedry antropologie a genetiky člověka PřF UK v Praze paní RNDr. B. Vackové, CSc., panu doc. RNDr. P. Bláhovi, CSc., vedoucímu Katedry panu prof. RNDr. Z. Šmahelovi, CSc. a as. RNDr. J. Škvorovi, CSc. za odborné pedagogické vedení a rozšíření obzorů v oboru antropologie a genetiky, ale i za přátelský přístup k mladšímu kolegovi.

Všechny významné klinické a vědecké práce je nezbytné řešit v týmu zainteresovaných odborníků různých profesí. Měla jsem to štěstí, že za své zatím krátké lékařské a vědecké kariéry jsem měla možnost poznat řadu kolegů z různých oborů lékařských, klinických i preklinických, kteří mně byli kamarády, učiteli a někteří i vzorem v přístupu k vědecké práci a pacientům chronicky nemocným či postiženým kostními dysplaziemi a genetickými syndromy.

Neocenitelná podpora, prostor a zázemí pro realizaci dizertační práce z aspektů diagnostiky klinické, radiologické, antropologické a genetické s ohledem na komplexní léčení, které je pacientům s kostními dysplaziemi mi byla poskytována v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze 3, po celou dobu mého doktorského studia. Chtěla bych

tímto srdečně poděkovat za podporu celému jeho týmu (jmenovitě MUDr. E. Hyánkové, as. MUDr. M. Kuklíkovi, CSc., MUDr. A. Maříkové, doc. MUDr. V. Smrčkovi, CSc., RNDr. D. Zemkové, CSc., MUDr. D. Kalinovi, MUDr. R. Myslivcovi, MUDr. P. Holubovi, diplomovaným sestřám J. Pinkasové a M. Stillerové) pod vedením doc. MUDr. I. Maříka, CSc.

Děkuji panu doc. Dr. Med. K. S. Kozlowskimu, M.R.A.C.R. z New Children Hospital v Sydney, který mi byl kritickým spoluautorem několika společných prací, uveřejněných v zahraničním písemnictví i u nás.

Za podrobné statistické hodnocení a analýzu dat souboru pacientů vděčím spolupráci se slečnou Mgr. Michaelou Šedovou (statistická část s molekulárně – genetickou částí práce byla řešena v rámci grantového projektu Ministerstva školství EuroMISE – kardio č. LN00B107).

Všichni zmínění spolupracovníci, kolegové a učitelé svými názory a vědomostmi ovlivnili rozsah, komplexnost a doufám, že i úroveň doktorské dizertační práce předložené k obhajobě.

Poděkování patří všem pacientům, jejich rodičům a rodinným příslušníkům za účast ve studii.

Za podnětné připomínky a za úpravu textu včetně zpracování obrazové dokumentace výpočetní technikou děkuji svému manželovi Štefanovi.

Hluboce si vážím všestranné podpory a pomoci celé své rodiny. Ze srdce děkuji svým rodičům, manželovi, sourozencům a všem nejbližším, jejichž morální podpora, důvěra a porozumění k časovému zatížení v průběhu celých mých studií mi umožnily odborný růst, přípravu a vypracování doktorské práce.

Dále se omlouvám svému 1,5letému synovi Míšovi za čas, který jsme spolu kvůli pracovnímu vytížení v posledních měsících nemohli strávit a slibuji, že se vynasnažím mu ho vynahradit. V neposlední řadě nesmím opomenout neocenitelnou pomoc starostlivých „hlídacích“ babiček a dědy Štefana, kteří mi byli oporou při dokončování dizertace.

obsah

1. úvod.....	6
1.1. kostní dysplazie.....	6
1.1.1. dědičnost u kostních dysplazií.....	6
1.1.2. patobiomechanické příčiny postižení skeletu u KD.....	6
1.1.3. diagnostika KD.....	10
1.1.3.1. radiologická diagnostika.....	11
1.1.3.2. densitometrické vyšetření.....	12
1.1.3.3. antropologické vyšetření.....	13
1.1.3.4. genetické a genealogické vyšetření.....	14
1.1.4. mezinárodní nomenklatura.....	15
1.1.5. léčení.....	16
1.2. kostní dysplazie se sníženou kostní hustotou.....	16
1.3. osteogenesis imperfecta.....	16
1.3.1. incidence a prevalence OI.....	17
1.3.2. historie onemocnění, vývoj terminologie a klasifikace OI.....	18
1.3.3. etiologie a patogeneze.....	19
1.3.4. molekulární genetika.....	22
1.3.5. patobiomechanika OI.....	25
1.3.6. dědičnost OI typů.....	27
1.3.6.1. genetické poradenství a prenatální diagnostika.....	28
1.3.6.2. korelace genotypu a fenotypu.....	28
1.3.7. klinicko-radiologický obraz onemocnění.....	29
1.3.7.1. postižení některých systémů, orgánů, zvláštnosti a komplikace.....	30
1.3.7.2. faktory ovlivňující životní prognózu.....	32
1.3.8. klasifikace typů OI.....	33
1.3.9. diferenciální diagnostika.....	37
1.3.10. léčení.....	37
1.3.10.1. medikamentózní léčení.....	38
1.3.10.2. rehabilitační léčení.....	41
1.3.10.3. ortoticko-protetické léčení.....	41
1.3.10.4. operační metody.....	43
2. cíl práce.....	45
3. pacienti a metody.....	46
3.1. charakteristika souboru.....	46
3.2. diagnostické metody vyšetření.....	46
3.3. molekulárně genetické vyšetření.....	47
3.3.1. izolace DNA z krevních vzorků.....	47
3.3.2. amplifikace.....	47
3.3.3. sekvenační analýza.....	48
3.4. antropometrické vyšetření.....	49
3.4.1. normalizace antropometrických dat.....	52
3.4.2. úskalí měření.....	53
3.5. biochemická vyšetření, vyšetření kostního metabolismu.....	53
3.6. statistické zpracování dat.....	54
4. výsledky.....	55
4.1. klinicko-radiologická diagnostika.....	55
4.2. genetika.....	55
4.2.1. genealogie.....	55

4.2.2.	molekulární genetika	57
4.3.	klinicko-antropologická charakteristika jednotlivých typů	59
4.4.	kostní věk	72
4.5.	biochemické vyšetření včetně markerů kostního metabolismu	74
4.6.	denzitometrické vyšetření	75
4.7.	rozdíly mezi jednotlivými typy	78
4.8.	vztahy mezi klinickými, antropometrickými a biochemickými parametry	82
4.9.	léčba	96
4.10.	kazuistiky	101
4.10.1.	OI typ IA	101
4.10.2.	OI typ IA	108
4.10.3.	OI typ III/IIB	117
4.10.4.	OI typ III	124
4.10.5.	OI typ IVB	132
4.10.6.	OI typ IVB	142
4.10.7.	OI typ VII	152
5.	diskuze	161
6.	závěry – shrnutí výsledků a nových poznatků	166
7.	přílohy	169
7.1.	literatura	169
7.2.	seznam použitých zkratk	176
7.3.	obrázky, tabulky a grafy	178
7.3.1.	obrázky	178
7.3.2.	tabulky	178
7.3.3.	grafy	179
7.4.	datový model ke statistickému zpracování	181
7.5.	informovaný souhlas – formulář	187

1. úvod

1.1. kostní dysplazie

Kostní dysplazie - osteochondrodysplazie (OCHD), představují podstatnou část konstitučních (systémových) chorob kostry, v písemnictví jsou uváděny také pod názvem kostní (skeletální) dysplazie (KD). *OCHD jsou dědičné poruchy metabolismu chrupavčité, kostní a vazivové tkáně, které vznikají na základě endogenních faktorů (monogenní a polygenní dědičnost) v době koncepce za spoluúčasti teratogenních vlivů.* OCHD se vyznačují zpravidla krátkou nesouměrnou postavou, abnormalitami tvaru lebky, hrudníku, pánve, obratlů a disproporcionálními většinou deformovanými dlouhými kostmi končetin s různě závažnou poruchou funkce kloubů končetin i páteře. Kostní dysplazie jsou vývojové choroby růstových epifýz (plotének, chrupavek) dlouhých kostí i obratlů. Termín *dysplazie* je odvozen od „disordered growth“ a vyjadřuje symetrickou poruchu vývoje a růstu celé kostry. Dysplazie se objevují ve fetální periodě, postihují větší kosterní oddíly generalizovaně a mají tendenci se vyvíjet v dalším životě jako následek aktivního genetického vlivu a funkční adaptace pojivové tkáně (70 - Mařík 2000). *Průměrná incidence OCHD se uvádí 0,30 - 0,45 : 1000 živě narozených dětí (40 - Hagenäs 1996).* Často se diagnostikují i *přidružené vrozené vady jiných systémů* (např. kardiovaskulárního, hemopoetického, centrálního nervového systému, močopohlavního ústrojí, smyslových orgánů, kůže a kožních adnex, ale i některé jiné metabolické vady).

1.1.1. dědičnost u kostních dysplazií

Pro kostní dysplazie většinou platí *mendelovská dědičnost*, KD často vznikají jako *čerstvé dominantní mutace* za spoluúčasti faktorů zevního prostředí. Pro KD je typická *genetická variabilita a heterogenita*. Charakteristická je i různě závažná exprese mutovaného genu v rodokmenu. Vysoká variabilita se týká jak dysplastického vývoje kloubů tak deformit skeletu - patobiomechanické změny končetin i páteře se různě závažně projevují u jedinců se stejnou nosologickou jednotkou.

1.1.2. patobiomechanické příčiny postižení skeletu u KD

Funkční adaptace kostí a remodelace chondrooseální tkáně u kostních dysplazií, i když je v řadě případů vrozeně odlišná, se řídí do jisté míry zákonitostmi, které platí pro kosti zdravé (108 - Sobotka a Mařík 1994). Modelace a remodelace kostí a kloubů je různě abnormální od narození do konce života (109 - Sobotka a Mařík 1995) a je regulována

biochemickými reakcemi vyvolanými různým mechanickým zatěžováním a velmi pravděpodobně i neuroadaptivními vlivy (96 - Roth 2000).

Frost v roce 1995 na základě celoživotní klinické a experimentální práce navrhl tzv. *Utah paradigma (vzor) kostní fyziologie*, podle kterého mechanické faktory ovládají kontrolu biologických mechanismů. Jinými slovy podle tohoto vzoru *mechanické faktory mají dominantní kontrolu nad biologickými mechanismy*, které dohlíží na změny kostí a pojiva v postnatálním období. Nemechanické působky (např. hormony, vitamin D, cytokiny, kalcium, pohlaví, genetické vlohy aj.) mohou podporovat anebo zabraňovat vlivu mechanických faktorů, působících na osteoblasty a osteoklasty, ale nemohou je nahradit (49 - Jee 2000, 30 - Frost 2004).

Dědičně podmíněné *anatomické osteoartikulární změny kloubů končetin a páteře* (vrozené subluxace až luxace nosných kloubů, vrozené skoliózy a kyfózy), *vrozená kloubní hyperlaxicita nebo kloubní ztuhlost a častá koincidence se sekundární osteoporózou* (později se rozvíjí i osteoporóza z inaktivity) jsou hlavní patobiomechanické příčiny vzniku osteoartrózy, spondylózy a spondylartrózy, které se v dětském věku označují jako preartróza nebo preartrótická dispozice (70 - Mařík 2000).

V experimentálně podložené práci Rotha o *úloze neurálního dlouhivého růstu v patomechanismu kostních dysplazií* a jejich experimentálních modelů, které jsou charakterizované zkrácením postižených kostí jakoby "zespodu" v souvislosti se zákonem kраниокаудálního (proximodistálního) vývojového směru. *Růstová nedostatečnost periferního nervového skeletu se projeví „neuroadaptivní mikromelií“*.

KD mohou být tedy vysvětlovány jako "neuroadaptivní" odpověď rostoucích kostí na insuficienci zranitelného neurálního růstu nebo-li jako neuroadaptivní („dysplastické“) deformity skeletu (95 - Roth 1995, 96 - Roth 2000).

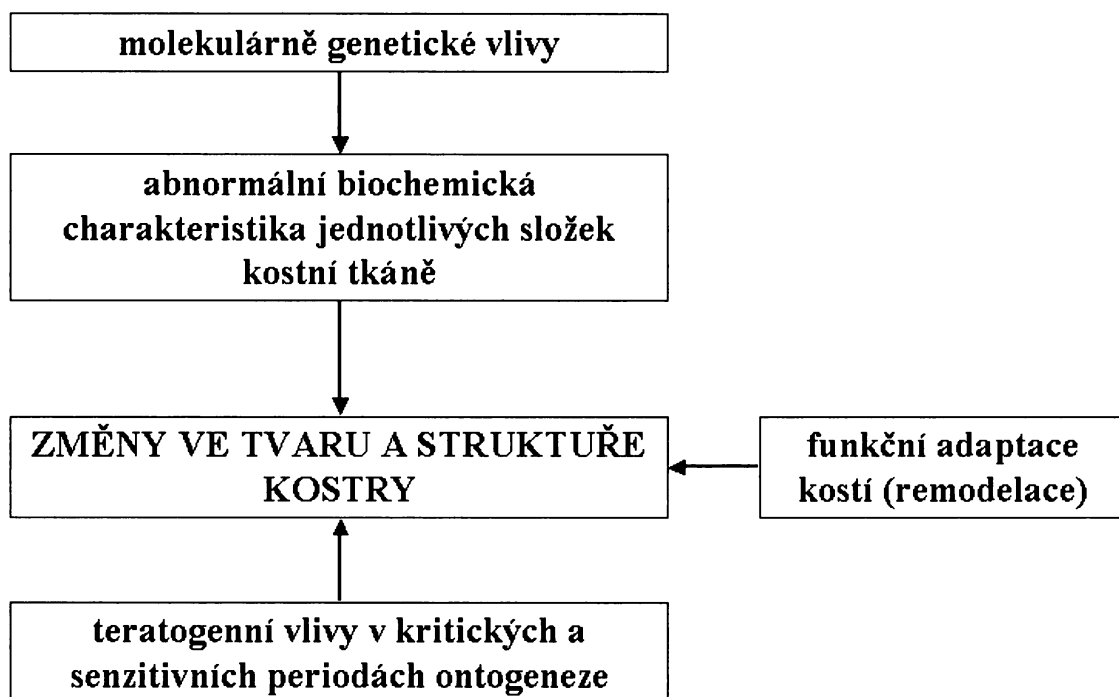
Na **obr. 1.1.** jsou se svolením autora prezentovány neuroadaptivně-dysplastické změny kostry zadních končetin pulce (Rosničky kubánské) chovaného v 0,5% roztoku alkoholu, který vedle známého centrálně-nervového působení zřejmě narušuje neurální růst. To se projevuje makromorfologicky přímějším průběhem (kratšího) sedacího nervu vzhledem k ohnutému, tj. delšímu femoru.

Obr. 1.2. schematicky zobrazuje spolupůsobení *etiopatogenetických vlivů*, jejichž důsledkem jsou změněné mechanické charakteristiky kostní tkáně (70 - Mařík 2000, 74 – Mařík 2004).

Obrázek č. 1.1. neuroadaptivně-dysplastické změny kostry zadních končetin pulce (Rosničky kubánské) chovaného v 0,5% roztoku alkoholu.



Obrázek č. 1.2. Schématické znázornění etiopatogenetických vlivů, jejichž spolupůsobením vznikají změny tvaru a struktury kostí.



Deformity kostry jsou výsledkem *funkční adaptace kostí – kostní remodelace* (83 - Parfitt 1987, 84 - Parfitt et al.1996, 61 - Marotti 1996, 30 - Frost 2004), pro kterou platí tři základní mechanismy remodelace, která je nejintenzivnější v růstovém období (42 - Heřt 1990).

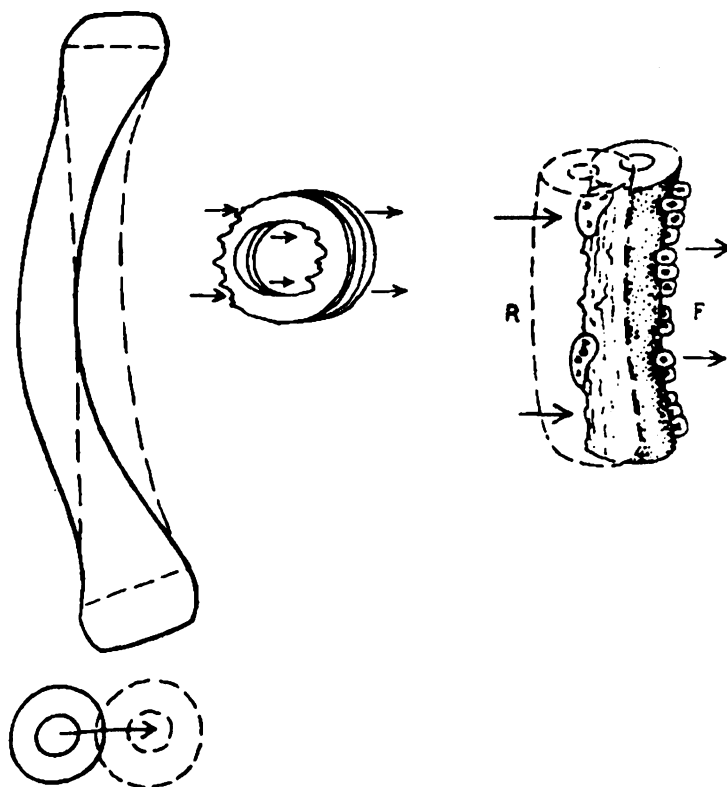
1. mechanismus funkční adaptace kostí *závisí na intenzitě proměnlivého namáhání* (vnitřního napětí v kosti), na rychlosti změny deformace, na počtu cyklů aj., ale v podstatě na aktivitě osteoblastů (osteocytů) a osteoklastů, které jsou aktivovány nadprahovými deformacemi (osteocyty již po 5 minutách reagují vzestupem glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy /58 - Lanyon 1987/).

2. mechanismus kostní adaptace *je způsoben periostem* - tlak periostu působí resorpci, tah periostu apozici.

3. mechanismus působí jen *v období růstu*. Podle Hüterova-Volkmanova zákona růstová epifýza tvoří kostní tkáň ve směru axiálního tlaku - zvýšení tlaku omezuje růst, odlehčení růstové ploténky růst urychluje. Při šikmém zatížení metafýza (ale i tělo rostoucího obratle) přirůstá klínovitě, ploténka se orientuje kolmo na směr tlaku a roste ve směru tlakové resultanty.

Uvedené mechanismy se různou měrou uplatňují při vyrovnávání dislokace kostních fragmentů ve frontální rovině po zlomenině nebo korekční osteotomii. Tato modelace se označuje *bočný posun (lateral drift – obr. 1.3.)* a je využívána v dětské frakturologii přibližně do 10 let věku (před růstovým spurtem) pro spontánní korekci ad axim a ad latus dislokovaných zlomenin ve frontální rovině. Hojení a boční posun probíhá nejrychleji a nejdokonaleji v blízkosti růstové ploténky, kde zůstává zachována červená kostní dřev ve spongiózní kosti. Dislokace ad axim v sagitální rovině se zpravidla nekorigují ad integrum a dislokace ad periferiam se korigují jen minimálně nebo vůbec ne (70 - Mařík 2000).

Obrázek č. 1.3. Bočný posun - „lateral drift“ - modelace zakřivené diafýzy, která vzniká mechanismem subperiostální (respektive subendostální) resorpce na konvexní straně zevního (resp. vnitřního) povrchu a subperiostální (subendostální) apozice (formace) na konkávní straně zevního (resp. vnitřního) povrchu (29 – Frost 1987).



1.1.3. diagnostika KD

Základem diagnostiky KD je **klinické vyšetření**, které vychází stejně jako ve všech interních a chirurgických oborech z metod fyzikálního vyšetření (pohled, pohmat, poklep, poslech).

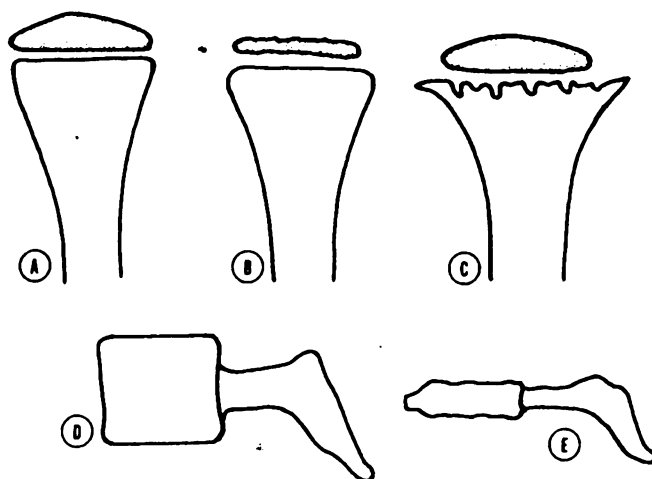
Pro stanovení syndromologické diagnózy je významné, zda se vada resp. zlomeniny projeví již při narození anebo až v pozdějším životě. Všíáme si proporcionality hlavy, trupu a končetin, kožních adnex (nehty, kůže, vlasy) a pigmentací, barvy očních sklér, opalescence oční čočky, hydrocefalu, poruch vývoje zubní skloviny, dále malformací ucha, obličeje, čelistí, poruchy sluchu, zraku a konečně malformací rukou, nohou, zakřivení (tzv. „bowing“) femurů či tibií, valgozity či varozity kolenní kloubů, deformit páteře.

Nedílnou součástí klinického vyšetření je vyšetření rentgenologické, antropologické a genetické.

1.1.3.1. radiologická diagnostika

KD je především založená na abnormalitě epifýz, metafýz a diafýz. Rozlišují se epifyzární a metafyzární dysplazie, rozdělené dále v závislosti na postižení páteře na spondylo-epifyzární, spondylo-metafyzární a spondylo-epi-metafyzární dysplazie.

Obrázek č. 1.4. Radiologická klasifikace osteochondrodysplazií založená na postižení dlouhých kostí a páteře. A – normální tvar epifýzy, D – normální tvar obratle, B,C,E – schéma dysplastických změn.



Pouze rentgenologicky se diagnostikuje přibližně 25 – 50% všech kostních dysplazií. RTG nálezy se zjišťují dříve než se plně rozvine klinický obraz, některé dysplastické nálezy jsou patognomonické. U suspektních kostních dysplazií je nezbytná kompletní RTG dokumentace (snímek lebky, páteře, hrudníku, pánve a kyčlí, bérců, levé ruky) a rovněž znalost anamnestických, klinických i laboratorních dat. Všimáme si věku pacienta, kdy se zjišťují první klinické a kdy první RTG změny tvaru jednotlivých kostí, proporcionality páteře a končetin, proporcionality segmentů končetin, hustoty kostní tkáně, omezení kloubní pohyblivosti. Pečlivě hodnotíme kostní odchylky na ruce (i nohou). U nejistých nálezů bývá přínosné porovnání radiogramů zhotovených v různém věku, protože u některých KD se obraz s věkem mění a vyvíjí se do charakteristického obrazu. Diagnóza bývá snadnější, pokud RTG změny zjistíme pouze na jedné nebo několika málo kostech. Po uzavření růstových štěrbin jsou již RTG příznaky nespecifické a přesná diagnóza u dospělých s KD většinou není možná (70 - Mařík 2000).

Pro diagnostiku OI a rozlišení jednotlivých typů je RTG přehled skeletu nenahraditelný. Výčet typických RTG nálezů u typů OI je uveden v **tabulce 1.3.** (kapitola 1.3.8. klasifikace typů OI).

RTG snímek kromě diagnostických kritérií, deformit, hojení fraktur vypovídá o poklesu kostní hmoty, nebo-li poklesu kostního minerálu. Na RTG snímku se prokáže pokles

kostní hmoty o 30 – 40 %. Přitom úbytek minerálu vyšší než 25 % odpovídá poklesu kostní denzity o více než 2,5 směrodatné odchylky, který je podle WHO hodnocen jako osteoporóza. Proto RTG snímek není vhodným indikátorem ke stanovení včasného a přesného úbytku kostní hmoty.

1.1.3.2. denzitometrické vyšetření

Diagnostika osteoporózy je založena na denzitometrickém vyšetření. **Osteodenzitometrie** poskytuje velmi přesnou informaci o kostní denzitě (bone mineral density - BMD, udává se v g/cm^2) a o obsahu minerálu (bone mineral contents - BMC, udává se v g/cm délky kosti). BMD je vyjádřením BMC k šířce kosti. Pro diagnostické účely má BMD větší výpovědní hodnotu než BMC.

Nejnovější přístroje využívají absorpciometrie záření X (dual energy X-ray absorptiometry - *DEXA, DXA*). Rutinně se dnes užívá Lunar Prodigy, GE Healthcare, nově se zavádí Lunar iDXA System, GE Healthcare.

Lunar Prodigy GE Healthcare je denzitometr vhodný pro měření kostní minerální denzity (BMD) v bederní páteři (L2-L4), proximálním femuru i k hodnocení celkové tělesné kostní BMD. Dual energy absorptiometry (DXA) lze použít i pro zjištění lokálního uložení tukové hmoty (fat tissue mass) a stanovení svalové hmoty (lean tissue mass). *GE Lunar iDXA Scanner (System)* – „a new dual energy x-ray densitometer“ využívá výkonný rentgenový tubus a detektor s vysokým rozlišením ve srovnání s Prodigy systémem. Je vhodný pro přesné měření BMD (kostní hustoty minerálů v g/cm^2) u pacientů s ascitem a nadměrně obézních (do 200 kg), ale i u dětí a dospívajících (51 - Krueger et al. 2006). Jedná se o diagnosticky cenné, neinvazivní, rychlé (4 minuty trvá expozice celotělová, femuru a páteře) vyšetření nízkou dávkou radiace (0,4 μGy – Lunar Prodigy Total Body, 9,0 μGy – Lunar Prodigy AP Spine, 9,0 μGy – Lunar Prodigy femur).

Velikost poklesu BMD nám zhodnocuje riziko vzniku zlomeniny. Výsledky jsou zpracovány graficky, v tzv. T-score (to je ve vztahu k peak bone mass – PBM, což je nejvyšší kostní denzita dosažená u žen ve věku 25 - 30 let, u mužů 30 - 40 let) v horizontálních zónách, pruzích, které jsou barevně odlišeny, přičemž 10 % odpovídá přibližně jedné směrodatné odchylce (SD) BMD. Riziko zlomeniny bez ohledu na věk se zvyšuje o 10 % při poklesu BMD o jednu SD. Pomocí tzv. Z-score (lomená nebo lineárně klesající křivka protínající horizontální zóny) zjišťujeme do jaké míry se hodnoty získané od pacienta odchylují od normálních hodnot osoby stejného věku a pohlaví. Je stěžejní pro posouzení denzity kostí u dětí. Denzitometrické vyšetření indikujeme při přítomnosti rizikových faktorů,

zjištění osteopenie na RTG snímku, zlomeninách v anamnéze a při monitorování účinnosti terapie (15 - Blahoš 1995).

1.1.3.3. antropologické vyšetření

Antropometrické vyšetřovací metody spolu s rentgenologickými nálezy jsou základem pro klinickou diagnostiku kostních dysplazií. Cílem a úkolem antropologického vyšetření je objektivně zhodnotit odchylky růstu od normy a predikovat patobiomechanickou závažnost skeletálních vad. Otázkou je, u kterých částí kostry je růst postižen a zda se odchylky od normy týkají i rozvoje měkkých částí. Nejčastěji používáme projekční rozměry délek segmentů, přičemž pacienta měříme *antropometrem* ve stoje. Výhodou tohoto způsobu je, že máme k dispozici české normativy (10 - Bláha et al. 1986-87, 11 - Bláha et al. 1986, 12 - Bláha et al. 1990, 13 - Bláha a Vignerová 1999) i počítačový program na zpracování a vyhodnocení (Antropo). Nevýhodou je někdy obtížné dodržení standardního postoje u postižených často nespolupracujících dětí, zkreslení výsledků při kontrakturách a pod. Přímou délku dlouhých kostí můžeme měřit posuvným měřítkem nebo pásovou mírou. Nevýhodou zde je nedostatek referenčních hodnot celosvětově, české normativy vůbec nejsou k dispozici. Musíme tedy počítat s tím, že v řadě případů se dopouštíme značných nepřesností a naše výsledky jsou pouze orientační, poněvadž skutečnou délku dlouhých kostí na živém člověku antropologickými metodami nelze změřit. Proto u pacientů s kostními dysplaziemi někdy používáme (s vědomím nezbytné radiační dávky) *telerentgenogramů*, které umožňují změřit skutečnou délku dlouhých kostí. Telerentgenogramy jsou snímány buď vleže nebo na dlouhé kazety ve stoje, což dovoluje srovnávání s výsledky klasické antropometrie. S referenčními hodnotami srovnáváme jednotlivé antropometrické rozměry i poměry (indexy) jednotlivých rozměrů, např. poměr délky dolního a horního tělesného segmentu, poměr rozpětí horních končetin k tělesné výšce a další. U všech těchto indexů je třeba si uvědomit, že se během ontogenetického vývoje mění. Totéž platí i pro srovnání délky dlouhých kostí z telerentgenogramů s rtg standardy (101 - Shapiro et al. 1982, 115 - Tanner, Whitehouse et al. 1983). Výsledkem je objektivní zjištění, zda se jedná o malý vzrůst s krátkými končetinami nebo naopak krátkým trupem či je postižen celý skelet. V klinické terminologii používáme pro zkrácení končetiny označení *brachymelie* a podle toho, který segment je zkrácen, se jedná o *rizomelickou*, *mezomelickou* či *akromelickou brachymelii*. V neposlední řadě konzultujeme i otázku, zda těmito metrickým odchylkám od normy odpovídají strukturální změny na skeletu (dysplastické abnormality v oblasti růstových epifýz).

Antropometrické vyšetření významně napomáhá při rozvaze o indikaci operačního léčení a stanovení timingu operací - tj. nejvhodnější doby k provedení jednotlivých výkonů. *Ortoped* hodnotí v období růstu biomechanickou závažnost končetinové vady - to je nestejnou délku, porušenou osu končetiny ve frontální a sagitální rovině, včetně torsní odchylky a zkrácení segmentů zejména dolních končetin. Cílem ortopedického léčení je konzervativním nebo operačním způsobem co nejlépe biomechanicky vyřešit vrozené (i získané) systémové a končetinové vady, tj. přiblížit se k fyziologické ose končetiny, opravit porušenou torsi, vyrovnat nestejnou délku a zlepšit proporcionalitu a v neposlední řadě kloubní kongruenci. Od *klinického antropologa* se požaduje objektivně zhodnotit somatický vývoj pacienta a zkrat končetin s ohledem na etiopatogenezi systémové vady, predikovat růst a velikost zkratu končetin v dospělosti. Jinými slovy úkolem antropologa je předpovídat růst pacienta, jak by pravděpodobně probíhal bez léčebných zásahů. Antropometrické vyšetření se uplatňuje nejen při indikaci rekonstrukční operace, ale i v hodnocení výsledků komplexní léčby. Včasně provedení predikce zkratu zejména dolních končetin (končetiny) zásadním způsobem ovlivní dlouhodobý individuální léčebný plán u postiženého dítěte. Opakovaná vyšetření vedou k zpřesnění predikce. Po skončení růstu zjištěné odchylky oproti predikovanému zkratu objektivizují a verifikují hodnocení výsledků léčby (129 - Zemková a Mařík 1998, 130 - Zemková a Mařík 1999).

1.1.3.4. genetické a genealogické vyšetření

Cílem genetického vyšetření je stanovení nebo ověření správné diagnózy, sledované genetickou prognózou, prevencí a prenatalní diagnostikou.

Základem genetického vyšetření pacientů je objektivně zjištěná genealogie. Genealogické vyšetření - rozšířená forma rodinné anamnézy - se provádí podle přesných pravidel s cílem určit způsob genetického přenosu a tím také stanovit genetické riziko ve vyšetřované rodině podle specifické genetické zátěže. Výše genetického rizika je ovlivňována případnou nespecifickou zátěží (např. předchozí neúspěšná těhotenství, expozice mutagenům, endokrinopatie apod.).

Klinický genetik, poskytující konzultaci, se musí opírat o výsledky vyšetření radiologického, ortopedického, pediatrického, interního (zhodnocení fenotypu) a dalších odborníků. Potvrzuje diagnózu stanovenou na odborném pracovišti a v indikovaných případech doplňuje jak biochemická a odborná klinická vyšetření, tak specifická genetická vyšetření, jako jsou *cytogenetické vyšetření* (vyšetření karyotypu) a *biochemická vyšetření vrozených poruch metabolismu* (53 - Kuklík 1998, 70 - Mařík 2000).

1.1.4. mezinárodní nomenklatura

Mezinárodní nomenklatura (MN) konstitučních kostních chorob byla poprvé vypracována výborem pro nomenklaturu intrinsických chorob kostí Evropské společnosti pro pediatrickou radiologii (C. Fauré, H.J. Kaufmann, K. Kozłowski, L.O. Langer, J. Lefèvre, P. Maroteaux, J. Sauvegrain, F.N.Silverman, J. Spranger) v Paříži v roce 1969 (25 - Fauré et al.1971). Podkladem MN byla Rubinova dynamická klasifikace kostních dysplazií, založená na rozpoznání radiografických abnormalit (98 - Rubin 1964), která se historicky uznává jako jeden z hlavních kroků kupředu v rozvoji oboru KD. MN shrnula poznatky o jednotlivých nosologických jednotkách KD do seznamu a vnesla do oboru logiku a pořádek.

6. verze (pátá revize) Mezinárodní nosologie a klasifikace konstitučních chorob kostí (2001) vznikla na základě setkání International Working Group on the Classification of Constitutional Disorders of Bone v Oxfordu (UK) v září 2001 (50 - Kolář 2001). Návrh z této komise byl publikován v roce 2002 (41 - Hall 2002). Ke změnám došlo především proto, že rapidně pokročily snahy o identifikaci molekulárních změn, jež nesou odpovědnost za určitý typ poruchy, ale také proto, že byly definovány některé zcela nové jednotky. Rozšířena byla nejen skupina osteochondrodysplazií (z 32 na 33 skupin), ale byly zařazeny i geneticky determinované dysostózy (3 skupiny). Klasifikace je kombinací morfologických a molekulárních seskupení; předpokládá se, že se vytvoří dvě propojené klasifikace: jedna bude klinická, identifikující přijatou terminologii a nosologii; další pak molekulární, která pomáhá v pochopení patogeneze jednotlivých poruch. V uvedeném seznamu nosologických jednotek je uvedena dědičnost, číslo zařazení syndromu podle *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)*, chromosomální lokalizace, gen, genový produkt a číslo OMIM gen/protein.

Větší změnou ve stávající klasifikaci je připojení geneticky definovaných poruch typu dysostóz ke kostním dysplaziím či osteochondrodysplaziím. Je tomu tak proto, že v klinické praxi se tyto dvě skupiny překrývají. Zařazeny byly jen ony dysostózy, které mají identifikovaný chromozomální lokus. Dělí se do tří skupin: na ty, které postihují převážně lebku a obličej, jiné, s převážně axiálním postižením a další, s převážně končetinovým postižením. Prvá skupina zahrnuje především různé kraniosynostózy, které jsou následek mutací genu FGFR. Druhá skupina zahrnuje různé vady páteřní segmentace a třetí skupiny ektradaktylie a Fanconiho syndromu. Brachydaktylie byly v klasifikaci z r. 1997 (48) začleněny do 17. skupiny mezi akromelické a akromezomelické dysplazie; nyní zůstávají ve skupině akromelické dysplazie, ačkoliv by se logicky mohly přesunout do klasifikace dysostóz. *Mezinárodní nosologie a klasifikace konstitučních poruch kostí (2001)* zahrnuje 250

nosologických jednotek osteochondrodysplazií a 40 jednotek dysostóz (73 - Mařík et al. 2004).

1.1.5. léčení

Léčba dětí i dospělých s osteochondrodysplaziemi (OCHD) zůstává i přes překotné objevy v molekulární biologii symptomatická. Léčení musí být komplexní, zajišťované týmem specialistů, ale vždy individuální. Od narození po neohraničeně dlouhé období se kombinuje a vzájemně doplňuje léčení *medikamentosní* a *operační s rehabilitací a ortopedicko-protetickým ošetřením*. Důsledky postižení a způsob jeho léčení často hluboce ovlivňují psychickou a sociální situaci rodiny. Spolupráce s rodinou je nezbytným faktorem komplexní léčby. Rodina má být zcela jednoznačně informována o rozsahu, následcích a reálných perspektivách svého postiženého člena (68 - Mařík et al. 1999). Ve všech etapách komplexního léčení a péče je nezbytné přistupovat k postiženým s OCHD a kombinovanými vadami i k jejich rodinám s nejvyšší lékařskou etikou.

Cílem komplexního léčení a péče je připravit děti na důstojný, smysluplný a spokojený život a zařadit je do společnosti jako maximálně plnohodnotné jedince s dobrým sociálním zázemím.

1.2. kostní dysplazie se sníženou kostní hustotou

Kostní dysplazie se sníženou kostní hustotou jsou uvedeny v 24. skupině Mezinárodní nosologie a klasifikace konstitučních chorob kostí (41 - Hall 2002), kde jsou uvedeny: *Osteogenesis imperfecta I* (normální dentin), *Osteogenesis imperfecta I* (opalescentní dentin), *Osteogenesis imperfecta II*, *Osteogenesis imperfecta III*, *Osteogenesis imperfecta IV* (normální dentin), *Osteogenesis imperfecta IV* (opalescentní dentin), *Osteogenesis imperfecta V*, *Osteogenesis imperfecta VI*, *Cole-Carpenter dysplasia*, *Bruck dysplasia I a II* (5 - Bank 1999, 122 - Viljoen 1989), *Singleton-Merton dysplasia*, *Osteopenie s radiolucenčními lézemi mandibuly*, *Osteoporosis pseudoglioma dysplazie* (37 - Gong et al. 1996, 38 - Gong et al. 2001), *Geroderma osteodyspasticum* a *Juvenilní idiopatická osteoporóza*.

Disertační práce je zaměřena výhradně na syndrom vrozené kostní lomivosti – osteogenesis imperfecta.

1.3. osteogenesis imperfecta

Osteogenesis imperfecta (OI) je nejčastější vrozená choroba pojivové tkáně charakterizovaná zvýšenou kostní fragilitou, která je příčinou mnohočetných zlomenin a

častých biomechanicky závažných deformit dlouhých nosných kostí dolních končetin, ale i axiálního skeletu a horních končetin. OI je představitelem kolagenopatií typu I, charakterizovaných ve většině případů množstvím mutací v *genech kódujících řetězce kolagenu typu I (lokalizovaných na chromozomu 7 a 17)*. Bylo nalezeno i množství jiných mutací, které vysvětlují širokou variabilitu v závažnosti klinických projevů.

Pro OI je typická široká *variabilita* postižení tvaru, růstu a funkce pohybového ústrojí v rámci jednotlivých typů OI, ale i v rámci jedné rodiny. Klinické subtypy představují řadu syndromů vztažených k různým molekulárním defektům. Určitému defektu odpovídá přiměřeně přesně definovaný fenotyp.

1.3.1. incidence a prevalence OI

Incidence

Incidence OI tarda (I., III. a IV. neletální typ podle Sillence) se odhaduje v rozmezí 1 : 25 000 - 1 : 40 000 živě narozených, *OI congenita* (II. letální typ podle Sillence) 1 : 60 000 živě narozených dětí (71 - Mařík 2001). Shapiro et al. (101 - 1982) uvádí výskyt těžkých, resp. letálních forem, asi 3 - 4/100 000 porodů, lehčích forem 4 - 5/100 000 porodů.

Zajímavé rozdíly ve výskytu I. a III. typu OI byly zjištěny u černochů v Jihoafrické republice, kde se pro I. typ uvádí incidence 0,1 : 100 000, kdežto pro III. Typ 0,6 : 100 000, což znamená, že III. typ se vyskytuje 6x častěji. Pro bílé Australany se uvádí obrácený poměr - 7 případů I. typu : 1 postižení III. typem OI (9 - Beighton a Versfeld 1985).

Prevalence

Údaje o výskytu choroby se u různých autorů liší od prevalence 1/10 000 až po 1/20 000 či 1/50 000 (82 - Palička 1998). Prevalence všech typů je přibližně 6-7/100 000. OI typu I a IV představují asi polovinu tohoto počtu. Vyskytuje se ve všech rasových a etnických skupinách. Edinburghská studie prokázala incidenci onemocnění diagnostikovaného po porodu 1/20 000 narozených dětí (125 - Wynne-Davies 1981). Nejnovější údaje o prevalenci onemocnění pocházejí z Finska, a to 1/15 000 narozených (55 - Kuurila et al 2002). Pokud by byla brána v úvahu stejná prevalence v USA, dospěli bychom k počtu 18 000 lidí s OI. Ve Velké Británii žije přibližně 2 500 lidí s OI, v České republice se počet odhaduje na 400 jedinců s tímto závažným systémovým postižením (71 - Mařík 2001).

Určování prevalence jednotlivých typů v Austrálii se podrobně věnoval Sillence (106 - Sillence et al 1979). Dle jeho studií se OI typu I vyskytuje 3 - 4/100 000, OI typu II 1 - 2/100 000, OI typu III též 1 - 2/100 000. Sillence v roce 1979 předpokládal, že typ IV není

častý. Od té doby však bylo zjištěno, že typ IV je relativně častý a vyskytuje se přibližně stejně jako typ I. OI typ V a VI tvoří přibližně 5 % v populaci postižených jedinců. OI typ VII byl do roku 2005 popsán jen v kanadské populaci.

Osteogenesis imperfecta je popisována ve všech etnických skupinách a nemá výrazný rozdíl ve výskytu mezi pohlavími (82 - Palička 1998). Je evidentní, že výskyt lehkých typů OI je podhodnocen, velké množství případů uniká diagnóze.

1.3.2. historie onemocnění, vývoj terminologie a klasifikace OI

Onemocnění se vyskytlo již v antické době. Bylo diagnostikováno u egyptské mumie z doby asi 1000 let před naším letopočtem (39 - Gray 1970). Zvýšená frekvence onemocnění byla popsána v Zimbabwe v Africe, kde u dvou hlavních kmenů se OI vyskytla přibližně před 2000 lety (118 - Taybi a Lachman 1996). Velmi pravděpodobně vrozenou lomivostí trpěl mýtický dánský princ Ivar Benlos (Ivar the Boneless) v 9. století našeho letopočtu, který byl odnesen do bitvy na prostěradle (protože „nebyl schopen chůze na měkkých nohách“, jak uvádějí historické prameny (118 - Taybi a Lachman 1996). Choroba byla poprvé dobře popsána Ekmanem (1788) a následně podrobně definována Lobsteinem (1833), který vrozenou lomivost kostí pojmenoval osteopsathyrosis idiopathica. V roce 1849 Vrolik popsal intrauterinní kostní lomivost a onemocnění pojmenoval osteogenesis imperfecta congenita, foetalis (letalis). Francouzi jako prvního autora uvádějí Malbranche, který onemocnění diagnostikoval u dospělého pacienta v roce 1678 (63 - Mařík et al. 1988).

První případy u novorozence popsali 1716 Schosie a 1719 Amman. V Rusku první případ referuje v r. 1898 Zarenin. Z našich autorů můžeme uvést Bartoně (1939), Pavlánského (1942), Lenocha (1943), Horníčka (1951), Pelnáře a Lenocha (1953), Šikla (1951), Zahradníčka (1953), jejichž odborná sdělení jsou citována Blahošem (14 - Blahoš 1957). Se syndromem OI v zahraniční literatuře jsou spjata tato jména: Apert, Durante, Eckman, Eddowes, Frannzer, Henzschell von Ammon, Hochsinger, Klebs, de Kleyn, Kundrat, Lobstein, Looser, Morquio, Porak, Stilling, Spurway, van der Hoeve, van Straeten, Vrolik.

V písemnictví se pro syndrom OI užívá přibližně čtyřicet synonym.

Dominantně dědičné typy se označovaly fragilitas ossium hereditaria, osteopsathyrosis congenita, osteogenesis imperfecta tarda, osteogenesis imperfecta s tenkými kostmi, Lobsteinova choroba, Eckmanova - Lobsteinova choroba, nemoc van der Hoeveho a de Kleyna nebo morbus Eddowes – Spurway. Pro *recesivní typy* se užívaly názvy Vrolikova choroba, Porakova – Durantova choroba, letální "thick bone" varieta, "thin bone" varieta

někdy přežívá, fragilitas ossium, periostální dysplazie. Byl používán i název „lidé ze skla“ (63 - Mařík 1988).

Již v 17. století se uznávalo rozdělení na typ kongenitální a tarda. Toto zachovává *Looser* (1906) a zdůrazňuje, že obě formy patří k jednomu onemocnění. Tři desetiletí přetrvávalo rozdělení podle *Seedorfa* (1900 - 1949) na tři typy: I. kongenitální letální typ Vrolikův (Vrolikova nemoc), II. těžký pozdní typ, u kterého se zlomeniny zjišťují v 1. roce života – nemoc Eckmanova (1788) – Lobsteinova (1833) nebo osteosathyrosis idiopathica tarda gravis a III. lehký pozdní typ, zde zlomeniny vznikají až po 1. roce života – osteosathyrosis idiopathica tarda levis. U pozdních typů se dlouho tradovalo rozdělení na typ van der Hoevu (1916) s otosklerózou a nedoslýchavostí a typ Spurwayův – Eddowesův (1900) s modrými sklérami.

Sillenceova klasifikace byla vytvořena na základě společných klinicko-radiologických příznaků, průběhu onemocnění a způsobu dědičnosti v roce 1979 (106 - Sillence 1979). Ve srovnání s klasifikací Seedorfa se ukazuje, že recesivní letální typ OI – Vrolikova nemoc – odpovídá podle Sillence II. typu OI. Osteogenesis imperfecta tarda – Ekmanův – Lobsteinův syndrom zahrnuje neletální typy osteogenesis imperfecta – tj. I., III., a IV. typ OI podle Sillence. I. a IV. typ OI odpovídají zhruba původnímu pozdnímu typu těžkému a lehkému. Tyto dva typy byly dále rozděleny na podtyp A – bez dentinogenesis imperfecta a podtyp B s dentinogenezou.

K Seedorfově klasifikaci se vrací *Shapiro*, rozlišuje OI congenita (OIC) a OI tarda (OIT). Ve své klasifikaci zohledňuje Sillenceovo rozdělení. Jako prognostický indikátor uvádí věk první zlomeniny a rentgenologický obraz dlouhých kostí a žeber při narození nebo v době první fraktury. OIC rozděluje na podskupinu OIC-A, kde při narození se zjistí na RTG deformity a zlomeniny dlouhých kostí a žeber a OIC-B, kde je na RTG normální tvar dlouhých kostí a žeber a malý počet zlomenin. OIT rozděluje na podskupiny OIT-A a OIT-B podle toho, zda 1. zlomenina vznikla v době, kdy ještě dítě nezačalo chodit respektive v době, kdy již dítě samostatně chodilo. Nerozlišoval, zda se jednalo o zlomeninu horní nebo dolní končetiny. Wormiánské kosti za zlomeninu nepovažoval (102 - Shapiro 2001).

1.3.3. etiologie a patogeneze

Etiologie a patogeneze syndromu OI nebyla dosud plně objasněna. Základní defekt spočívá v chybné biosyntéze kolagenu. Výzkumy pojivové tkáně v posledních dvaceti letech vysvětlily četné množství biochemických změn u různých typů OI, včetně poruch v syntéze,

sekreci nebo funkci kolagenu. Příčinou poruchy je genová mutace, jež má za následek funkční poruchu osteoklastů, chondroblastů, fibroblastů, odontoblastů a ameloblastů.

Cytologická chromosomální vyšetření umožnila mapování genů. Bylo zjištěno, že některé typy OI jsou vyvolány různou expresí mutací pozměněných genů, umístěných na dlouhém raménku 7. a 17. chromosomu (7q, 17q) pod centromérou.

Histologické vyšetření kosti ukazuje, že enchondrální osifikace je normální. Kortikální kost je obvykle postižena více než kost trabekulární. Apozice kosti ze strany periostu a endostu je však nedostatečná. Časté jsou peritrabekulární fibrózy a tvorba pletivové či plst'ovité kosti („woven bone“). Histologicky nelze obvykle prokázat zvýšenou aktivitu osteoblastů, ale typický je jejich vyšší počet. Počet osteocytů je také vyšší a objem lamelární kosti v okolí každého osteocytu jen menší než obvykle.

U I. typu OI je tloušťka kortikalis zmenšená, normální Haverský systém má porušenou remodelaci, kostní tkáň má primitivní vazivově-pletivovou strukturu. U II. a III. typu OI je porušená normální lamelární struktura, kostní tkáň se skládá z nedostatečně mineralizované řídké trabekulární nezralé pletivové kosti s ostrůvky chrupavčité tkáně, kortikalis může zcela chybět. U IV. typu OI je tloušťka kortikalis normální, kostní struktura může mít normální vzhled (18 - Cetta et al. 1977).

Elektronovou mikroskopií můžeme prokazovat abnormální produkt osteoklastů, chondroblastů, fibroblastů, odontoblastů a ameloblastů. V kostní matrix se zjišťují proteoglykanové částice různého tvaru a velikosti, které nejsou spojeny s atypickými kolagenními fibrilami, jež se projevují změnou příčného pruhození. V osteoblastech se popisuje zvýšená denzita Golgiho aparátu, depozita glykogenu (osmiofilní inkluze vyplňují téměř celé buňky) a snížená aktivita alkalické fosfatázy v buněčné membráně (18 - Cetta et al. 1977).

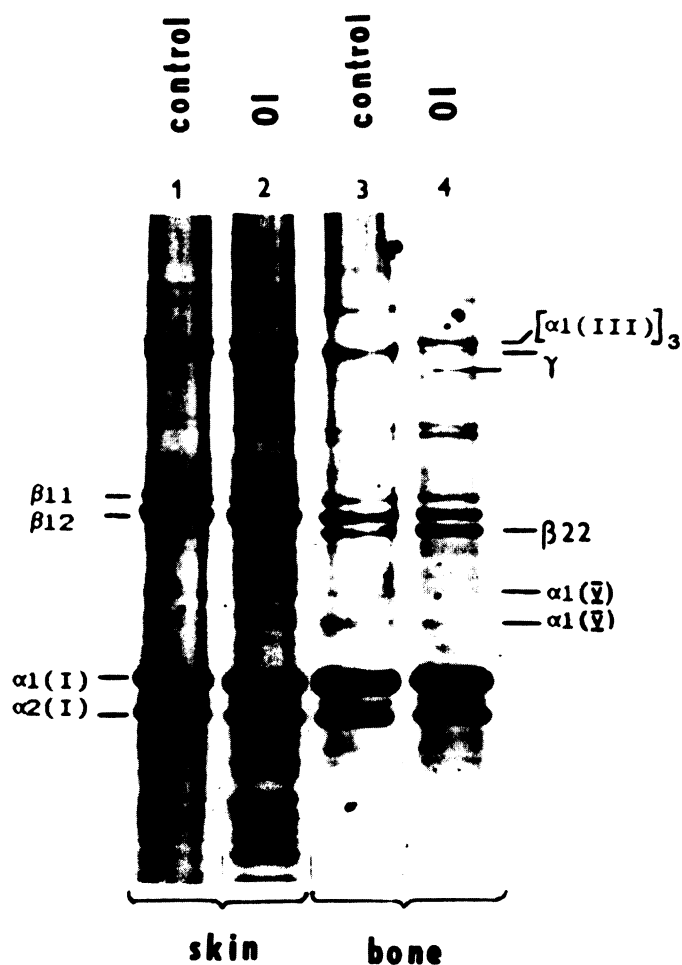
Histologické a kvantitativní histomorfometrické vyšetření bylo provedeno během léčení souboru pacientů s osteogenesis imperfecta kalcitoninem (64 - Mařík et al. 1995). Byl studován objem trabekulární kosti, objem osteoidní tkáně a šířka kortikalis. Histomorfometrické vyšetření před léčením kalcitoninem ukázalo snížený obsah spongiosní kosti, menší šířku kortikalis i trabekulární tloušťku u všech vyšetřovaných typů OI. Pro poruchu mineralizace svědčil zvětšený objem osteoidní tkáně a rozšíření osteoidních lemů. Tetracyklinem dvojitě značené kostní vzorky byly odebrány z lopaty kyčelní kosti a pomocí fluorescenčního mikroskopu se v histologických preparátech hodnotily tzv. dynamické parametry. Základem pro toto hodnocení je měření vzdálenosti mezi dvěma liniemi

zelenožluté fluorescence, která odpovídá označeným liniím mineralizace. Z této vzdálenosti lze vypočítat množství nově mineralizované kostní tkáně za den. Resopční aktivita nebyla zvýšená. Nezjistily se statisticky významné rozdíly mezi morfologickými nálezy před a po léčení kalcitoninem.

Patobiochemickým důsledkem mutací v kolagenních genech je přítomnost defektních molekul kolagenu v pojivové tkáni. *Monoklonárními protilátkami proti kolagenu typu I a III* prokazujeme v kompaktě zdravé kosti pouze kolagen typu I, kdežto kolagen typu III se nalézá výlučně ve spojení s dřevnou dutinou. V kompaktě pacientů s OI typu I se zjistily okrouhlé otvory s abnormální strukturou, která reagovala pouze s protilátkami proti kolagenu typu III. Předpokládá se, že otvory obsahovaly kolagen III. typu (79 - Müller et al. 1977).

Polyakrylamidovou elektroforézou kolagenních proteinů, extrahovaných pepsinovou digescí, byl prokázán III. typ kolagenu v kostní tkáni u 8 z 12 pacientů s různými typy osteogenesis imperfecta (64 - Mařík et al. 1995). Na obr. 1.4. (republikováno se souhlasem autorů) čtvrtý sloupec vpravo ukazuje analýzu kolagenních proteinů z kostní tkáně chlapce s osteogenesis imperfecta typ IVB. Kromě fibril kolagenu typu III zde bylo zachyceno zvýšené množství beta dimerových řetězců – β 2,2 dimerů (111 - Sokolov et al. 1992). Cetta et al. prokázali elektroforézou (SDS- PAGE) abnormální α 1(I) a α 2 (I) řetězce kolagenu v kultuře kožních fibroblastů pacientů s OI (19 - Cetta 2000).

Obrázek č. 1.5. Polyakrylamidová elektroforéza kolagenních proteinů.



1.3.4. molekulární genetika

Rozvoj molekulární genetiky vedl k poznání, že především porucha dvou genů - COL1A1 a COL1A2, které kódují prokolagen typu 1, může vést ke vzniku OI.

Geny COL1A1 a COL1A2 jsou velké geny, kódující opakující se triplet Gly-x-y a prokolagenové extenční peptidy. Gen COL1A1, který kóduje $\alpha 1$ řetězce, je umístěn na dlouhém raménku 17. chromosomu (v pozici 17q21.31 - q22.05) a sestává z 51 exonů (resp. 18 kilobází). Gen COL1A2, kódující $\alpha 2$ řetězec, se nachází na dlouhém raménku chromosomu 7 (v oblasti 7q21.3 - q22.1) a obsahuje 52 exonů (resp. 40 kilobází).

V současné době "The Human Gene Mutation Database, Cardiff (<http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/119061.html>) rozlišuje celkem 249 mutací COL1A1 (20 - Dagleish 1997, 21 - Dagleish R 1998).

Mutace způsobují abnormality, které lze kategorizovat do 4 hlavních skupin: a) snížená produkce normální molekuly kolagenu, označovaná také jako nulová mutace, b)

mutace helixu, ke kterým patří substituce glycinu, helikální delece a inserce, c) mutace karboxypropeptidu a karboxytelepeptidu, d) mutace aminopropeptidu a aminotelepeptidu.

Molekulárně genetickými změnami jsou především bodové mutace (substituce), které narušují glycinový kodón a dochází k náhradě glycinu alaninem, argininem, kyselinou asparagovou, cysteinem, kyselinou glutamovou, serinem, valinem nebo tryptofanem. Bodové mutace s náhradou glycinu představují 85 % ze všech popsanych mutací. Ostatní mutace v COL1A1 představují delece a inserce, způsobující posun čtecího rámce, bodové mutace na straně dárce či příjemce, zahrnující splicing, bodové mutace, vytvářející nezralý stop kodon anebo poruchy v oblasti intronů (82 - Palička et al.1998).

V patogenezi syndromu OI se uplatňují jisté „univerzální“ zákonitosti, které lze shrnout:

- ❖ *poziční efekt* - mutace, vyskytující se blíže k N-konci, jsou fenotypově méně devastující než mutace bližší k C-konci. Syntéza kolagenu probíhá od C-terminální části k N-terminální, a proto postižení v oblasti C-terminální obvykle postihne větší část molekuly (letální formy OI).
- ❖ *řetězový efekt* - mutace v genu pro $\alpha 1$ řetězce (COL1A1) jsou častější než mutace v genu pro $\alpha 2$ řetězce (COL1A2). Mutace v genu pro COL1A2 se klinicky obvykle manifestují jako typ III nebo IV.
- ❖ *rozměrový efekt* - mutace v glycinové pozici způsobují nejzávažnější deformace stavby trojitě šroubovice kolagenu (letální formy OI).

Z *biomechanického aspektu* se mutace projeví buď v kvalitě kolagenních řetězců, nebo v počtu syntetizovaných kolagenních vláken. Mutace, které způsobují poruchu syntézy řetězce nebo poruchu jeho inkorporace do trojnásobné šroubovice, vedou k mírným typům OI, kde je kolagen typu I kvantitativně redukován, ale je kvalitativně relativně normální. Naopak mutace, které vedou ke vzniku mutovaných řetězců, které jsou zabudovány do zralých kolagenních molekul (heterotrimerů) způsobují těžké typy OI. Protože každá zralá šroubovice kolagenní molekuly obsahuje dva pro-alfa 1 řetězce, produkt vznikající v heterozygotní buňce syntézou mutantní alely COL1A1 s normální druhou COL1A1 alelou je zabudován do $\frac{3}{4}$ všech zralých kolagenních molekul typu I. Fenotypické postižení a klinický průběh u heterozygotů s mutací COL1A2 je méně závažný než je tomu u mutací COL1A1, protože mutace COL1A2 přecházejí pouze do poloviny kolagenních molekul (127 - Young 2002).

Asi 70 % všech postižených jsou nositeli mutací v genu COL1A1 či COL1A2. Mezi ty, kteří tuto mutaci nemají, spadají jedinci s OI typy V, VI, VII. Tyto nověji popsané typy nevznikají na podkladě mutací v genech kódujících kolagen typu I (viz **tabulka 1.1**). Studium širokých rodokmenů s OI typu VII umožnilo odhalení genu na krátkém raménku chromozomu 3 (3p22-24.1) v oblasti, kde zatím nebyl popsán žádný gen pro kolagen anebo protein kostní matrix. Sporadický výskyt typů V a VI více či méně znemožňuje identifikaci lokusu zodpovědného genu.

Nepřítomnost mutací v COL1A1 a COL1A2 se také vyskytuje u menšího počtu klasických klinických typů onemocnění I – IV (**99** - Roughley et al. 2003).

Mutace v obou kolagenních genech jsou popisovány u Marfanova syndromu či Ehlersova-Danlosova syndromu.

Tabulka č. 1.1. Znamé chromozomální lokalizace mutací u pacientů s OI (**36** - Glorieux et al. 2003).

Lokalizace mutace	Gen	Genotyp
3p22-24.1	UNK	Rizomelická forma OI
11q12-13	LRP5	OP + pseudoglioma
Chromozom 17	UNK	OI + kontraktury
17q21.3-q22	Prokolagen	Heterogenní
7q21.3-q22.1	Prokolagen	Heterogenní

Široká variabilita v klinických příznacích a heterogenita spolu s různou expresí a penetrancí v molekulárně-genetickém obraze osteogenesis imperfecta je příčinou toho, proč nebylo možno zatím jasně rozlišit jednotlivé projevy fenotypu na podkladě konkrétní genetické mutace (**99** - Roughley et al. 2003). Bylo pozorováno, že stejný molekulární defekt a také podobný rozsah inkorporace mutovaných řetězců do kostní matrix je příčinou podobného klinického výsledku – fenotypu. Na druhé straně je pozoruhodné, že velmi podobný fenotyp je způsoben zcela odlišnými biochemickými abnormalitami. Je zřejmé, že na fenotypickém projevu se spolupodílí i jiné geny a vzájemná interakce mezi zmutovaným kolagenem a dalšími extracelulárními proteiny (**19** - Cetta 2000).

Klinická a rentgenologická diagnostika kostních dysplazií a molekulárně-genetická diagnostika mutací kolagenních genů v Evropě probíhá v rámci mezinárodní organizace European Skeletal Dysplasia Network (www.ESDN.org). Spolupracující laboratoře a klinická

pracoviště, která se specializují na molekulárně – genetickou diagnostiku, jsou rozmístěny v různých evropských městech. Správcem ESDN projektu je Jacky Taylor, PhD (jacky.taylor@cmmc.nhs.uk). Kolagenní geny (COL1A1 a COL1A2) v souvislosti s vrozenou kostní lomivostí a Ehlers Danlosovým syndromem jsou vyšetřovány v Gentu v Belgii (Center for Medical Genetics, Ghent University Hospital OK5, De Pintelaan 185 – B-9000 Gent).

Molekulárně genetická diagnostika u syndromu osteogenesis imperfecta v ČR zatím nebyla zavedena.

1.3.5. patobiomechanika OI

Patobiomechanika obecně popisuje abnormální změny geometrických a mechanických vlastností kostry a vysvětluje změny strukturální konfigurace skeletu. Tyto změny jsou důsledkem abnormálních biochemických charakteristik základních komponent kostní tkáně (na podkladě molekulárně genetických vlivů) a muskuloskeletálních a neuronálních interakcí.

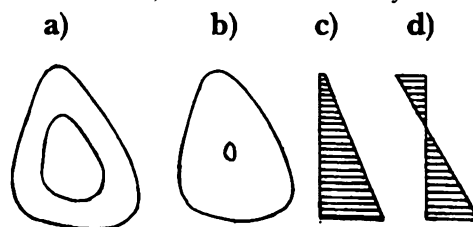
Chrupavčitý model vývoje embryonálních kostí jedinců s OI je zcela normální, ale osifikace kostry probíhá abnormálně s různě závažnou poruchou kostní tkáně. Patobiomechanickým následkem jsou zhoršené vlastnosti kostní tkáně a typické deformity lebky, končetin, hrudníku, pánve a páteře.

Plausibilní teorii příčinného mechanismu *osteogenesis imperfecta* uveřejnil v roce 1987 Frost (29 - Frost 1987). *Rozlišuje modelaci a remodelaci*, protože při stejném stimulu odpovídají odlišně. Například zvýšená modelace zvětšuje zevní průměr kosti a sílu kortikalis. Naopak zvýšená remodelace zvyšuje úbytek trabekul spongiózy a kortikoendosteální kosti. *Modelace* kontroluje uspořádání a velikost kompaktní kosti a diafýzy, *remodelace* kontroluje kostní obrat spongiózy a kompakty, obměnu mineralizované chrupavky a primární spongiózy a rovnováhu trabekulární a kortikoendosteální kosti. Frost definoval *minimální efektivní signál (MES)* jako rozmezí deformací, jež odděluje přijatelné od nadměrného nebo biomechanicky triviální – bezvýznamné od netriviálního – významného. Snížená prahová hodnota MES vede při normálním zatěžování k nadměrné aktivaci osteosyntézy a vzniku silnější kosti (tubulární tvar s větším průměrem diafýzy a nezměněný průměr dřevného kanálu) než normálně, např. osteopetroza a jiné sklerozující kostní dysplazie s poruchou kostní modelace. Naopak zvýšená prahová hodnota MES způsobuje, že pro modelaci je třeba poměrně velkých přetvoření. To znamená, že při normální hodnotě MES nedochází k modelaci a remodelaci a převažuje resorpce. Různé typy signálů mohou kontrolovat systémy zpětnou vazbou. Zpětnou vazbu lze aplikovat i na remodelaci. Nadprahové hodnoty vyvolávají remodelaci, která mění velikost a tvar rostoucích kostí, šlach, ligament a fascií takovým způsobem, že jejich nové mechanické

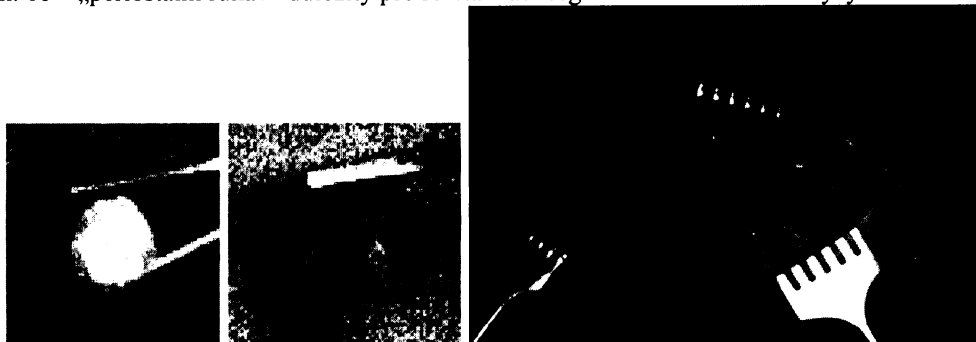
napětí (deformace) vrací jejich přetvoření k prahovým hodnotám. Vrozeně zvýšená hodnota MES působí negativně při vývoji pojivové tkáně – je příčinou hypoplazie vazivové i kostní tkáně, nedostatečné korekce deformit bočným posunem a podobně a může být dosud nerozpoznaným základním patomechanismem vzniku kostních dysplazií se sníženou kostní hustotou, kam se řadí osteogenesis imperfecta, juvenilní idiopatická osteoporóza, osteoporóza s pseudogliomem, homocystinurie aj. (70 - Mařík 2000).

Zvláštnosti remodelace a regenerace skeletu u dětí s OI popsali na základě vlastních pozorování, biochemických, morfologických poznatků a aplikace biomechanických zákonů Sobotka a Mařík (108 - Sobotka a Mařík 1994, 109 - Sobotka a Mařík 1995). Na základě klinicko-antropologicko-radiologického vyšetření souboru dětí s OI a kostními dysplaziemi se sníženou kostní denzitou a zkušeností získaných při chirurgickém (66 - Mařík a Sobotka 1997) a ortotickém léčení (74 - Mařík 2004) objasnili patofyziologické a patobiomechanické mechanismy a formulovali *deformačně-reologickou teorii remodelace*. Biomechanické studie vysvětlily na základě funkční adaptace kostí patogenezi vzniku *zakřivení femuru do tvaru pastýřské hole, patologických změn průřezů kostí a dřevěného kanálu a nedokonalé kompenzace zakřivení dlouhých kostí bočným posunem* – viz. obr. č. 1.6a, b, c, d a obr. č. 1.7a, b, c (70 - Mařík 2000). Uvedené těžké deformity jsou patognomonickým příznakem u těžkých typů OI (III/IIB, III/IV).

Obrázek č. 1.6a, b, c, d. Průřez zakřivené kosti, mizení dřevěné dutiny a lichoběžníkové rozložení napětí.



Obrázek č. 1.7a, b, c. Příčné řezy diafýzou femuru u dospělé pacientky s OI typu III (peroperační foto). 1a – úplné vymizení dřevné dutiny ve středu diafýzy. 1b – řez v diametafyzární úrovni, kde je zachovalá červená kostní dřev. 1c – „periostální rukáv“ důležitý pro revitalizaci segmentů resekované diafýzy.



1.3.6. dědičnost OI typů

Dědičnost vrozené kostní lomivosti je autozomálně dominantní i autozomálně recesivní – viz. **tabulka č. 1.2.**

Typ I je děděn autozomálně dominantně s různou expresivitou. Uvádí se 90% penetrance pro fraktury a 100% pro modré skléry. U němé rodinné anamnézy je nutné pátrat po mikrosymptomech. Přibližně v 1/3 případů se jedná o nové dominantní mutace, vedoucí k produkci sníženého množství strukturálně normálního kolagenu. Nemocný s I. typem má 50% pravděpodobnost postižení svého dítěte. Jsou-li oba rodiče postiženi, mají riziko postižených potomků 75 %, z toho 50 % postižených heterozygotů a 25 % těžce postižených homozygotů.

Typ II vzniká na základě nové dominantní mutace nebo v důsledku gonadálního mozaicismu rodičů. Mutace v genech COL1A1 či COL1A2 vyvolávají těžší destrukce kolagenu (často se jedná o substituce glycinu). V literatuře se uvádí také dědičnost autozomálně recesivní. V těchto případech mají rodiče 25% riziko pro další patologické těhotenství. Prenatální diagnostika je možná od 20. týdne gravidity ultrazvukovým (31 - Ghosh et al. 1984) nebo rentgenovým vyšetřením. Shapiro et al. (101 - 1982) stanovili nahromadění prokolagenu typu I v kultuře amniotických buněk. Prenatální diagnostika je založena na určení stejného defektu kolagenu, kdy epiteloidní fibroblasty, získané z amniotické tekutiny, jsou schopny syntézy kolagenu jiného typu, anebo stejných typů v jiném množství.

Typ III se převážně dědí autozomálně dominantně, ojediněle recesivně. Podkladem jsou různé typy mutací postihující tvorbu kolagenu typu I.

Typ IV je autozomálně dominantně dědičný. Postiženy bývají oba typy řetězců $\alpha 1$ i $\alpha 2$.

Dědičnost vzácných typů V – VII je uvedena v **tabulce č. 1.2.**

Tabulka č. 1.2. Dědičnost jednotlivých typů OI.

Typ OI	AR dědičnost	AD dědičnost
I	-	+
IIA	-	+
IIC	+	-
III (III/IIB)	+	+
IV	-	+
V	-	+
VI	-	+
VII	+	-

1.3.6.1. genetické poradenství a prenatální diagnostika

Zastoupení mutací „de novo“ v COL1A1 a COL1A2 genech se u jednotlivých typů OI různí. Asi 60 % jedinců s lehkým průběhem onemocnění mají novou mutaci. Pravděpodobně 100 % jedinců s OI typu II a malá část s OI typu III mají též novou mutaci. Každé dítě jedince s dominantní formou onemocnění má 50 % pravděpodobnost na zdědění kolagenní mutace a manifestaci onemocnění.

Prenatální diagnostika je možná, pokud je známa abnormalita kolagenu kultivací buněk probanda. V rizikových těhotenstvích se provádí vyšetření syntetizovaného kolagenu produkovaného fetálními buňkami choriových klků, odebraných v 10. – 12. gestace.

Molekulárně – genetická prenatální diagnostika mutací v COL1A1 a COL1A2 je ve vysoce rizikových těhotenstvích možná, ale opět musí být známa mutace u postiženého příbuzného. Ultrazvuková prenatální diagnostika může odhalit onemocnění těžkého průběhu do 20. týdne gestace. Lehčí typy se projeví až frakturami a deformitami v pozdější fázi těhotenství.

1.3.6.2. korelace genotypu a fenotypu

Korelace genotypu a fenotypu zatím vzhledem k řádnému neobjasnění molekulární podstaty onemocnění není možná a neřídí se jasnými pravidly (81 - Nuytinck et al.1996).

OI typ I většinou vzniká na podkladě mutace v jedné z COL1A1 alel, která způsobuje vznik nezralých terminálních kodónů a pokles stability mRNA. Mutace mohou vyvolat změny kodónů, změny čtecího rámce a splicing mutace. Pokud poklesne produkce pro α 1 řetězců

kolagenu, sníží se celková produkce kolageních molekul, protože v jedné molekule mohou být zabudovány vždy pouze dva $\alpha 1$ řetězce a jeden $\alpha 2$ řetězec.

OI typy II, III, IV jsou způsobovány mutacemi, které mění strukturu $\text{pro}\alpha 1$ nebo $\text{pro}\alpha 2$ řetězců. Nejčastějšími mutacemi jsou substituce glycinu jinou aminokyselinou v doméně trojitě šroubovice jednoho z řetězců. U dominantně dědičných typů OI II, III a IV byl popsán mosaicismus. Fenotypický projev je různorodý. Jedinci s mosaikou neletální formy OI nemusí mít žádné fenotypické příznaky onemocnění, i když je mutace přítomna ve většině somatických buněk. Mosaicismus mutace letálního typu může vyvolat lehký průběh onemocnění i v případě, že se mutace nachází ve většině somatických buněk. Jinak je mosaicismus všeobecně asymptomatický.

Penetrance u dominantně dědičných forem je 100 %, ale exprese je různá i v rámci jedné rodiny.

1.3.7. klinicko-radiologický obraz onemocnění

Klinický obraz onemocnění je značně *variabilní* od úmrtí v nitroděložním životě a výskytem mnohočetných fraktur již při narození po jen několik málo zlomenin vyskytujících se v dětství a pubertě, které se po dokončení růstu již neopakují. U velmi lehkých typů I (asi u 10 %) mohou být jediným projevem modré skléry, menší vzrůst, kloubní hypermobilita, fraktury se mohou projevit až v pozdějším věku a u pacientů je pak chybně diagnostikována postmenopauzální či senilní osteoporóza (82 - Palička 1998). Tělesná výška dosahuje 90 – 170 cm, IQ je normální.

Ke *klasickým symptomům* patří opakované *zlomeniny* a *deformity dlouhých kostí* (deformita "pastýřské hole" femuru, "šavlovité" tibie), *hrudníku, páteře, kloubní hypermobilita, hyperlaxita*. Defekty pojivové tkáně jsou příčinou *modrého zbarvení sklér, poruchy sluchu*, postižení zubů – *dentinogenesis imperfecta*, cévní fragility (značná tvorba hematomů, epistaxe) vrozených srdečních chorob (insuficience chlopní, aneurysma aorty aj.), abnormalit očí, ale i hypertenze (Mařík – ústní sdělení), anémie a poruchy funkce krevních destiček. U některých postižených se uvádí zvýšení bazálního metabolismu, hypertermie spontánního původu, hyperhidróza a zvýšení osteoresorbce s mírným defektem mineralizace osteoidu kostních trámečků.

Rentgenologickým vyšetřením zjišťujeme zlomeniny a deformity skeletu, zužování, posouvání a mizení dřevné dutiny dlouhých kostí, bikonkávně oploštělá obratlová těla – „rybí obratle“, Wormianské kosti kolem lebních švů a úzkou kortikalis, brachycefalickou

lebku, bitemporální rozšíření a platybázii, předozadní rozšíření hrudníku, protruzi acetabul do pánve (srdcovitý tvar pánve, tzv. Chrobakova pánve) (72 – Mařík a Mazura 2003).

1.3.7.1. postižení některých systémů, orgánů, zvláštnosti a komplikace

Postižení pojivových tkání

U pacientů s OI je zvýšená tendence k vzniku modřin vlivem zvýšené cévní fragility na podkladě defektního kolagenu. Též byl popsán nižší počet krevních destiček a snížená produkce kolagenního faktoru VIII R: Ag u pacienta s OI. Kůže je tužší a méně elastická. Svalová síla je snížena u středně a těžce postižených pacientů.

Kloubní hyperlaxita je častá zvláště u dětí a u žen. Může vést k vykloubení hlavic kyčelních kloubů či hlaviček radií. Ploché nohy jsou pravidelným nálezem. Nemocní mají sklon ke vzniku hernií. Vzhledem k protruzi acetabul a deformacím pánve pacienti s těžkými typy trpí zácpou, jejíž léčba je obtížná.

Hojení fraktur a korekčních osteotomií se někdy komplikuje pseudoartrózami (v.s. typ V). Byly popsány i malignizace hypertrofických svalků (36 - Glorieux et al. 2003).

Změny oční

U lehkých typů bývají často přítomny modré skléry a juvenilní arcus corneae. Modrý odstín vzniká jako důsledek odlišného zadního rozptypu krátkých vlnových délek světla, což je způsobeno abnormální molekulární organizací hmoty sklér. Kolagenní fibrily sklér jsou normálního průměru u OI typu I, ale je zde zvýšena hustota elektronů v substanci granulační matrix mezi kolagenními fibrilami. Tloušťka modře zabarvených sklér (bělimy) u typu I není tenčí. U ostatních typů OI bělima může být tenčí, kolagenní fibrily sklér mají menší průměr a matrix mezi fibrilami je normální. U typu III a IV bývají skléry výrazně modré při narození, s věkem se odbarvují. Juvenilní arcus corneae je většinou spojen s hypercholesterolemií, ale v případě OI není provázen žádnými klinickými ani laboratorními známkami tohoto onemocnění. Častěji se diagnostikuje keratokonus a megalokornea s následnou hypermetropií (36 - Glorieux et al. 2003).

Zuby

Typy B mají přidruženo zubní onemocnění - dentinogenesis imperfecta (DI) a vyznačují se těžším průběhem onemocnění s více zlomeninami a výraznější růstovou retardací (71 - Mařík 2001). DI je vrozená vývojová vada dentinu. Pro OI je typický tzv. Shieldsův typ I (90 - Procházková 1999). Projevuje se modravou až narůžověle hnědou barvou zubů. Korunky zubů jsou soudkovité. Zuby jsou měkké, křídovité konsistence, zůstávají

zachovány, pokud zůstane neporušena vrstva skloviny. Sklovina se vyvíjí normálně, protože není mesenchymálního původu. Sklovina je odlišně spojena s dentinem. Spojení mezi korunkami a kořeny jsou více těsná než je běžné.

Více postižena bývá dočasná dentice a dále zuby, které se zakládají dříve. Při histopatologickém vyšetření se zjišťuje atypická porušená granulační zubní matrix (dentin) s hematoxylin-eosinofilními vakuolárními inkluzemi celého okolí. Tyto inkluze zužují zubní tubuly. Dysplastický dentin podléhá proliferaci, jež vede k obliteraci dřevové dutiny (zubní pulpy) a dentinových tubulů, což se prokazuje na RTG snímku.

DI se vyskytuje u pacientů s mírným i těžkým postižením (u typu I a IV, ale i III). Závažnost dentinogenezy může být odlišná i v rámci jedné postižené rodiny (různá exprese). Jedinci s OI nemají zvýšenou tendenci ke kazivosti zubů. Jako léčebná metoda volby se doporučuje nasadit korunky na zuby ihned po jejich prořezání (na dočasnou i permanentní dentici), a to obzvláště u zubů zadních, které jsou potřeba pro kousání a žvýkání po celý život.

Malokluze je běžným nálezem u pacientů s OI, zvláště u typu III, prevalence je 60 – 80 %, tj. výskyt je častější než samotná dentinogeneza. U pacientů s OI též častěji zjišťujeme neprořezané stoličky (u první i druhé dentice) oproti normální populaci (36 - Glorieux et al. 2003).

Endokrinologické změny

Z **endokrinologického pohledu** se u některých pacientů setkáváme se zvýšeným metabolismem provázeným zvýšenou spotřebou kyslíku, pocením a zvýšenými hladinami tyroxinu. Nedostatek růstového hormonu se zjišťuje jen vzácně. Může se vyskytnout hypopituitarismus. Menarche u dívek nastupuje opožděně.

Močový systém

Ledviny nebývají postiženy, jediným častějším nálezem je hyperkalciurie, která nevede k závažnějšímu postižení renálních funkcí (119 - Vetter et al. 1989).

Porodní a anesteziologické komplikace

Byla pozorována zvýšená incidence polohy koncem pánevním u donošených plodů. Retrospektivní studie zaměřená na děti s OI narozené císařským řezem neprokázala nižší množství fraktur přítomných při porodu a po něm u přežívajících forem onemocnění v důsledku tohoto operačního zákroku. Ale za to prokázala prodlouženou délku života po porodu u forem letálních. Ženy s OI se individuálně indikují k porodu sekci.

Pacienti s OI podstupují vyšší riziko při celkové anestezii. Jsou náchylní k frakturám a mohou mít deformity krku a čelisti, což může být příčinou obtížné intubace a v případě závažných deformit páteře a hrudníku mohou mít restriktivní dechové obtíže. V průběhu anestézie může dojít k mírné až maligní hypertermii, ale nebývá to spojeno se svalovou rigiditou, a jen vzácně hypertermie přechází do hypertermie maligní (může se rozvinout po podání atropinu při anestézii). Též některé léky podávané během anestézie mohou být nebezpečné, např. podání succinylcholinu může vyvolat svalové záškuby a ty způsobit fraktury kostí (36 - Glorieux et al. 2003).

1.3.7.2. faktory ovlivňující životní prognózu

Životní prognóza souvisí s typem syndromu OI a je ovlivněna především neurologickými a respiračně - kardiovaskulárními komplikacemi - nejzávažnějšími faktory ovlivňujícími délku života pacientů.

Neurologické komplikace vznikají na podkladě kosterních malformací jako je bazilární imprese, která může vyvolat asymptomatickou ventrikulární dilataci, kompresní syndrom foramen magnum (komunikující nebo obstrukční hydrocefalus) nebo až smrtelnou kompresi (invaginaci) mozkového kmene (87 - Pozo 1984). Kyfoscolióza páteře, oploštění obratlových těl a jejich deformity mají za následek komprese nervových míšních kořenů či přímo míchy s možnou paraparézou a paraplegií. Hypoplazie dens epistrophei a cervikokraniální instabilita typická pro dysplazie spondyloepifyzární či spondyloepimetafyzární se nezjišťuje.

K **respiračním obtížím** dochází především v důsledku kyfoscoliózy (restriktivní insuficience plicní). Restriktivní plicní onemocnění může vést ke *komorovému selhání*. U letálních typů byla popsána pulmonální hypoplazie.

Na délce života se samozřejmě podílejí i **vrozená a získaná srdeční onemocnění** (insuficience chlopní, aneurysma aorty aj.), s kterými se však nesetkáváme častěji než u běžné populace (36 - Glorieux et al. 2003). U pacientů s vrozenou kostní lomivostí byl popsán prolaps mitrální chlopně a dilatace aorty (78 - McKusick 1972), aortální a mitrální regurgitace (114 - Stein a Kloster 1977, 119 - Vetter et al 1989) a ruptura aorty a srdeční síně. U malého množství jedinců s OI byla zjištěna mírná dilatace kořene aorty, ale zvýšené riziko její progresy či vzniku disekčního aneurysmatu se nepotvrdilo.

U většiny postižených, včetně těžkých typů, však není životní prognóza významně zkrácena.

1.3.8. klasifikace typů OI

I přes ohromný pokrok v molekulárně genetické diagnostice syndromu OI se pro klinickou praxi i dnes užívá *klasifikace* OI podle Sillence (1979) na 4 *typy*, kde I. a IV. typ se ještě dělí podle nálezu dentinogenesis imperfecta. *Nově* byly definovány *V., VI. a VII. typ*, které se vyčlenily od typu IV (36 - Glorieux et al. 2003). Tyto nové typy nevznikají mutacemi v genech kódujících kolagen typu I. Pro *typ V* je charakteristické vytváření hypertrofického kostního svalku a kalcifikace membrána interossea na předloktí (34 - Glorieux et al. 2000). *Typ VI* vykazuje poruchu kostní mineralizace s akumulací osteoidu, chybí však metabolická porucha ve smyslu křivice nebo osteomalacie (35 - Glorieux et al. 2002). *Typ VII* se vyznačuje rizomelickým zkrácením femuru a humeru. Byla zjištěna recesivní dědičnost a genový defekt byl lokalizován na 3. chromosom (3p22-24.1) (56 - Labuda et al. 2002). Maříková et al. popsali případ koincidence OI se spondylokostální dysplazií u chlapce (75 - Marikova et al. 2004). Později u tohoto pacienta stanovili diagnózu OI, typ VII.

Klinická a radiologická charakteristika jednotlivých typů OI je uvedena v **tabulce č. 1.3.** (106 – Sillence et al. 1979, 112 - Spranger et al. 2002, 36 - Glorieux et al. 2003). Rozdělení letálních typů upřesnil Pendola et al. (85 - 1990) a Spranger et al. (112 - 2002) na základě typických klinických a rentgenologických příznaků. OI typ II rozděluje na typ IIA („thick bone“) a IIC („thin bone type with narrow femurs“). Odlišuje přežívající typ IIB („thin bone type with crumpled femora“) a ten spolu s typem III dává do jedné skupiny III/IIB s progresivními deformitami.

Tabulka č. 1.3. Klasifikace OI podle klinických příznaků a rentgenologického obrazu (Sillence-Gloriaux 2003, Spranger et al. 2002)

Typ OI	Klinické obraz	RTG nálezy
IA,B	<ol style="list-style-type: none"> 1. zvýšená kostní fragilita, někdy mírné deformity 2. modré skléry, arcus senilis 3. dentinogenesis imperfecta (typ IB) 4. převodní či smíšená porucha sluchu (50% případů) 5. mírná hyperlaxicita 6. tenká průsvitná kůže, široké jizvy, hernie 7. častější krvácivost vzhledem k zvýšené cévní fragilitě 8. zřídka, lehká dilatace kořene aorty, vyskytující se i u jiných rodinných příslušníků 9. snížení počtu fraktur po pubertě 	<ol style="list-style-type: none"> 1. povšechná demineralizace skeletu, slabší tubulární kosti, tenká kortikalis, řídké trabekulární spongióza 2. zvýšená kostní fragilita, někdy sekundární deformity 3. opoždění osifikace krania, mozaikový vzor wormiánských kostí, zřídka deformity lebky 4. platyspondylie a bikonkávní tvar obratlových těl („rybí obratle“)
IIA	<ol style="list-style-type: none"> 1. krátké deformované končetiny, většinou normální vzhled rukou a nohou 2. relativně velká hlava, měkká kalva (caput membranaceum) nebo široce otevřené fontanely 3. hyperlaxicita, svalová hypotonie 4. prominující oční bulby, modré skléry, malý nos s depresí jeho kořene, inguinální hernie 5. výjimečně hydrops fétu 	<ol style="list-style-type: none"> 1. těžká retardace formace kostí kalvy (caput membranaceum, defekty osifikace kalvy), 2. generalizovaná osteoporóza, mnohočetné fraktury, kostní svalek v různé fázi hojení 3. krátká tlustá žebra se spojitými frakturami 4. tlusté, krátké dlouhé kosti pomačkaného vzhledu, femury obdélníkového tvaru s vlnitým vzhledem harmoniky 5. obratlová těla jsou plochá a nepravidelně deformovaná
IIC	<ol style="list-style-type: none"> 1. relativně velká hlava, caput membranaceum 2. malý trojúhelníkovitý obličej s vyčnívajícíma očima, hypertelorismus. 3. relativně dlouhé, zkrácené končetiny 4. malí vzhledem k věku textace 	<ol style="list-style-type: none"> 1. velmi závažná demineralizace kalvy a obličejových kostí 2. různá tloušťka žeber a nesouvislé fraktury 3. zdeformované a nepravidelně osifikované lopatky, dlouhé ohnuté sedací kosti 4. slabé nebo zkrácené dlouhé kosti s frakturami 5. téměř normální páteř

Typ OI	Klimické obraz	RTG nálezy
III (III/IIB)	<ol style="list-style-type: none"> 1. frontální a temporální vyklenutí lebky, triangulární tvar obličejce, široce otevřené fontanely po narození 2. namodralé, bílé či naředlé skléry 3. krátké, deformované končetiny, mnohočetné fraktury, progresse deformit končetin 4. soudkovitý hrudník, kyfoskolióza, velmi malý vzrůst 5. může být dentinogeneza, nedoslýchavost, arcus senilis 6. hyperlaxicita, hernie, široké hypertrofické jizvy, svalová hypotonie 7. cévní nedostatečnost, zvýšená krvácivost a fragilita cév 8. často odkázání na invalidní vozík 	<ol style="list-style-type: none"> 1. opoždění osifikace kalvy, wormiánské kosti, deformovaná lebka s temporálním vyklenutím, platybasie 2. povšechná demineralizace skeletu 3. tenká angulovaná žebra s frakturami 4. tenké hrubě deformované dlouhé tubulární kosti, tenčí diafýzy 5. často s nepravidelná mineralizace metafýz (vzhled včelí plástve či popcornu v oblasti metafýz a epifýz), vymizení dřevňové dutiny 6. rybí obratle, komprese obratlových těl, prodloužené pedikly obratlů 7. progresivní kyfoskolióza
IVA,B	<ol style="list-style-type: none"> 1. zvýšená kostní fragilita 2. mírné až středně těžké zakřivení dlouhých kostí, někdy bez fraktur 3. časté fraktury obratlů, skolióza 4. bílé či naředlé skléry, arcus senilis 5. nižší postava 6. často dentinogenesis imperfecta (typ IVB) 7. převodní nebo smíšená porucha sluchu u starších pacientů 8. snížení počtu fraktur po pubertě 	<ol style="list-style-type: none"> 1. povšechná demineralizace skeletu 2. zvýšená kostní fragilita někdy se sekundárními deformitami 3. zakřivení dlouhých kostí, zhoršující se u těžších typů 4. fraktury obratlů 5. skolióza 6. retardace osifikace kalvy s nebo bez přítomnosti wormiánských kostí, zřídka deformity lebky
V	<ol style="list-style-type: none"> 1. středně těžká až těžká kostní fragilita 2. mírné až středně těžké zakřivení dlouhých kostí 3. lehké až střední snížení tělesné výšky 4. nepřítomnost modrých sklér a dentinogeneze 5. histomorfometricky - organizace lamel je nepravidelného vzhledu odlišující se od normálního uspořádání 6. „mesh-like“ vzhled kostní tkáně pod mikroskopem 	<ol style="list-style-type: none"> 1. povšechná demineralizace skeletu 2. zvýšená kostní fragilita někdy se sekundárními deformitami 3. zakřivení dlouhých kostí 5. hypertrofická formace svalku v místě fraktur 6. intramembranózní kalcifikace interoseální membrány předloktí 7. přítomnost denzního pruhu nasedajícího na růstové ploténky 8. wormiánské kosti ?

Typ OI	Klinické obraz	RTG nálezy
VI	<p>mírné až těžké skeletální deformity</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. častější fraktury než u OI typu IV 2. fraktury obratlů většinou přítomny 3. nepřítomnost modrých sklér a dentinogeneze 4. biochemicky lehce zvýšená ALP, ale hladiny Ca, P, parathormonu a vitamínu D v normě 5. diagnóza pouze na základě kostní biopsie – vzhled kostních lamel připomíná „rybí šupiny“ – nahromadění osteoidu při opožděné a zpomalené mineralizaci tkáně, normální mineralizace růstových plotének 6. popsáno 8 případů na světě 	<p>podobné typu IV</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zvýšená kostní fragilita někdy se sekundárními deformitami 2. zakřivení dlouhých kostí, kyfoskolióza 3. fraktury obratlů 4. wormiánské kosti ?
VII	<ol style="list-style-type: none"> 1. středně těžká až těžká kostní fragilita, fraktury mohou být při narození 2. mírné až těžké skeletální deformity 3. rizomelické zkrácení humerů a femurů 4. nepřítomnost modrých sklér a dentinogeneze 5. histomorfometricky kostní tkáň stejná jako u typu I 	<p>podobné typu IV</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. rizomelické zkrácení humerů a femurů 2. povšechná demineralizace skeletu 3. zvýšená kostní fragilita, 4. časně skeletální deformity, coxa vara 5. wormiánské kosti ?

1.3.9. diferenciální diagnostika

Diferenciálně diagnosticky se uvažuje především o heterogenním syndromu idiopatické juvenilní osteoporózy (IJO či JIO), který má k OI úzký etiopatogenetický vztah.

Tabulka č. 1.4. Diferenciální diagnostika mezi OI a JIO.

Charakteristika	JIO	OI
Začátek příznaků	2-3 roky před pubertou	celý život od narození
Trvání choroby	1-4 roky	celý život
Fraktury metafýz	běžné	vzácné
Kalciová bilance	v těžkých případech výrazně pozitivní	mírně pozitivní
Poruchy pojivové tkáně	nevýrazné	modré skléry, hypersensibilita, porucha dentinu
Rodinná anamnéza	často negativní	bývá pozitivní
Poměr množství prokolagenu I a III	normální	snížený

V písemnictví jsou popsány případy OI, které se překrývají s fenotypem Marfanova syndromu, Ehlersovým-Danlosovým syndromem anebo s morbus Down.

U novorozenců a kojenců je někdy obtížné odlišení od syndromu týraného dítěte, hypofosfatázie, achondrogenesis, thanatoforické dysplazie, asfytické torakální dysplazie, chondroektodermální dysplazie, vrozené syfilis, infantilní kortikální hyperostózy (Caffey's disease), pyknodyzostózy, osteopetrózy s časnou manifestací, osteoporózy s pseudogliomem, skorbutu aj. (71 - Mařík 2001).

1.3.10. léčení

Od určení diagnózy se kombinuje symptomatické léčení *fyziatrické* (zacvičení rodičů do speciálního ošetřování, cvičení a prevence úrazů), *ortotické* (končetinové a trupové ortézy), *medikamentózní* (kalcitonin, kalcium, magnesium, vitamín D3, C vitamín; v posledních letech se lékem volby staly bisfosfonáty) s monitorováním kostní denzity a markerů kostního metabolismu a léčení *operační* (korekční mnohočetné osteotomie s nitrodřeňovou fixací, stabilizace páteře s instrumentací, u dospělých alloplastiky kyčelních kloubů aj.) s cílem co nejlépe ovlivnit motorický vývoj a růst dětí se zachováním mobility, minimalizovat deformity skeletu, a v dospělosti dosáhnout co nejvyšší (i když signifikantně snížený) „peak bone mass“ (54 - Kuklík et al. 2000). Přesto jedinci s těžkými recesivními

typy zůstávají odkázáni na péči druhé osoby a často na invalidní vozík po celý život. Zavedení léčení bisfosfonáty již u kojenců s těžkými typy OI prokázalo významné snížení frekvence fraktur a zlepšení růstových parametrů (128 - Zeitlin et al. 2003, 2 - Antoniazzi et al. 2006). Zvýšené kostní markery u dospělých (spolu se signifikantním snížením kostní denzity verifikovaným DXA vyšetřením) jsou indikací k léčení antiresorpčními léky během celého života (92 - Rauch et al. 2003a). U těžkých typů OI se jako perspektivní možnost léčení ukazuje transplantace embryonálních kmenových buněk (43 - Horwitz et al. 1999).

1.3.10.1. medikamentózní léčení

Specifická medikace porušené kostní denzity je zaměřena především na tlumení resorpce (kalcium, vitamín D, kalcitonin, bisfosfonáty). Další možností je užití léků podporujících novotvorbu kosti (fluoridové soli, anabolika).

U všech typů onemocnění základní léčba spočívá v dostatečné suplementaci kalcie a vitamínem D, které snižují riziko vzniku zlomenin. Vitamín D a kalcium je nutno dodávat společně, protože vitamín D je pro resorpci kalcia ve střevě klíčový.

Kalcium je základním lékem osteoporózy. Názory na optimální denní příjem kalcia v různých věkových obdobích v prevenci osteoporózy a zejména již při rozvinutém onemocnění nejsou zdaleka jednotné. Obecně se však příjem 1 g kalcia považuje při léčbě za minimální množství. Dnešní doporučované dávky jsou vyšší než 2 g (1,2 u dospívajících, 1,5 – 2 g u těhotných žen, alespoň 1,5 g u osob staršího věku. Nejvýznamnějším zdrojem kalcia je mléko a mléčné produkty. V jednom litru mléka se vyskytuje 1 g kalcia a navíc je tu vhodný poměr Ca:P zhruba 1:1. Léky s obsahem kalcia jsou většinou ve formě šumivých tablet (po 500 a 1000 mg Ca^{2+}). Léčba kalcie se uplatňuje zřejmě i prostřednictvím hormonálních vlivů na kost. V důsledku dostatečného příjmu se snižuje sekrece parathormonu a stimuluje se sekrece kalcitoninu (při vzestupu kalcémie může být koncentrace PTH snížena až o 40 % ještě 4 hod. po užití per os).

Vitamín D se účastní kostního metabolismu zvyšováním střevní absorpce kalcia a fosforu, stimulací osteoblastů, ale také vznikem a udáváním aktivity osteoklastů. Vitamín D je nezbytný pro důležité funkce po celý život. Získává se jednak kůží při iradiaci ultrafialovým zářením, jednak potravou (zejména v mléčných produktech a rybách). Dostatečný přívod musí být zajištěn zejména v období růstu. Za normální přívod se považuje 400 – 500 IU denně. Nízká hladina 25(OH)D₃ v krvi koreluje se vzestupem PTH a alkalické fosfatázy. Tato sekundární hyperparatyreóza pak urychlí kostní obrat s výslednou negativní bilancí. Z nežádoucích účinků dlouhodobé léčby se vyskytuje nauzea, dyspeptické obtíže, artralgie,

cefalea, hyperkalcémie a hyperkalciurie (riziko při podávání malých dávek – 400-600 IU/den je však minimální). Vitamín D podáváme v kapkové či injekční formě. Při léčbě vitamínem D je vždy nutné sledovat kalcémii a kalciurii.

U skupiny zdravých českých dětí ve věku od 4 do 20 bylo zjišřeno významné sezónní kolísání hladin vitamínu D (S-kalcidiolu, 25/OH/D3). Ve vzorcích odebraných během zimních měsíců se prokázaly překvapivě nízké hodnoty, které vypovídají o deficitu vitamínu D anebo jsou považovány za limit pro křivici či osteomalacii (méně než 12,5 nmol/l). Podobné výsledky byly uveřejněny ve studiích z jiných evropských zemí (Španělsko, Francie, Velká Británie, Německo, Finsko). Proto je zcela racionální preventivní podávání vitamínu D (ergokalciferol nebo cholekalciferol) nejen kojencům, ale v zimním období a na jaře i všem batolatům, předškolním a školním dětem. Preventivní podávání vitamínu D je oprávněno z aspektu jeho podílu na udržování homeostázy kalcia, dále z aspektu jeho funkce při modulaci produkce hormonů a cytokinů a funkce při regulaci buněčné proliferace a diferenciaci, ale i z aspektů jeho širšího terapeutického využití např. u autoimunních chorob (45 - Hulejová et al. 2005).

Kalcitonin je tyreoidální hormon z C-buněk šřitné žlázy s výrazným inhibičním vlivem na osteoklasty a s léčebným účinkem při stavech se zvýšenou osteoklastickou resorpční aktivitou. Současně působí výrazně analgeticky, a to pravděpodobně zvýšenou aktivitou endogenního opiátového systému. Kalcitonin tlumí koštní resopci stejně jako estrogeny a bisfosfonáty a navíc působí i na novotvorbu trabekulární košti v obratlích i dlouhých koštech a snižuje výskyt zlomenin. S vyjímkou přecitlivělosti na určitý preparát, nemá tato léčba žádné kontraindikace. Dnes existují dvě lékové formy kalcitoninu (využívá se lososí kalcitonin) – ve formě injekcí a jako nasální sprej. Aplikuje se především jako nosní sprej, který je velmi dobře tolerován. Při terapii kalcitoninem je nutné současné podávání kalcia, jenž teoreticky brání vzniku sekundární hyperparatyreózy, která by mohla být důsledkem hypokalcemizujícího účinku kalcitoninu. Nežádoucí účinky léčby kalcitoninem nejsou závažné. Je to především flaš v obličeji, někdy mírná nauzea a vzácně alergická reakce.

Bisfosfonáty, analogy pyrofosfátu, snižující odbourávání košti, jsou užívány k efektivní léčbě dospělých i těžce postižených dětí s OI (1 - Adami et al 2003). Zvyšují koštní denzitu zvyšováním tloušřky kortikální košti a počtu trabakul. Snižuje se počet nových fraktur, zejména mladší pacienti udávají menší bolestivost, zlepšuje se mobilita a svalová síla, mírně se urychluje i růst. U všech pacientů se zlepšila kvalita života. Přínos dlouhodobé

terapie bisfosfonáty u dětí není zcela jednoznačný (17 - Burr 2002, 84 - Parfitt et al. 1996, 113 - Srivastava a Alon 1999). Dlouhodobé podávání bisfosfonátů ovlivňuje kvalitu kosti. Kostní odbourávání je trvale potlačeno a tím je potlačena i kostní remodelace, jejímž úkolem je také opravování drobných poškození vznikajících v kosti (94 - Rauch 2007). Bisfosfonáty je možné podávat perorálně ve formě tablet či intravenózně infuzemi v opakujících se cyklech. První zkušenosti s perorálním podáváním alendronátu u nás publikoval Bayer et al. (8 - 2002). Výsledky prvních studií s cyklickým intravenózním podáváním bisfosfonátů (pamidronát) pacientů s kostní lomivostí uveřejnili Glorieux, Plotkin, Rauch a Zeitlin v letech 1998 – 2003 (32 - Glorieux *et al.* 1998, 86 - Plotkin *et al.* 2000, 91 - Rauch *et al.* 2002, 92,93 - Rauch *et al.* 2003a, b, 128 - Zeitlin *et al.* 2003) a efekt dlouhodobější léčby u dospělých Astrom a Soderhall (3 - 2002) a Zeitlin (128 - 2003). Falk (24 - 2003) zopakoval studii Glorieux (32 - 1998) u dětí s OI starších 22 měsíců. Nebyla provedena randomizovaná klinická studie s placebem léčenými kontrolami z etických důvodů.

Pamidronát se podává v intravenózních infuzích cyklicky každé 3 měsíce, po čtyři hodiny denně tři dny za sebou. Pamidronát byl podán i velmi mladým jedincům, u kterých se vyskytly následně komplikace jako transientní symptomatická hypokalcémie (86 - Plotkin *et al.* 2000) a symptomatická hypokalcémie (47 - Chien *et al.* 2002). Obdobně byl aplikován novorozencům s III. typem OI neridronát a byly prokázány pozitivní účinky na růst a frekvenci zlomenin (2 - Antoniazzi *et al.* 2006). Novým bisfosfonátem s delším poločasem rozpadu, vyšším potenciálem a výhodnějším dávkováním zkoušeným u dětí je kyselina zolendronová.

Terapie bisfosfonáty limituje procesy spojené s hojením fraktur a osteotomií. Přesto však přínos léčby je nesporně větší než její nevýhody.

Léčba bisfosfonáty není pro OI klíčová, přestože dokáže zlepšit sílu kosti zvýšením její kvantity, nedokáže změnit její kvalitu, protože genový defekt je i nadále přítomen (léčí osteoporózu jako důsledek onemocnění a ne jeho primární příčinu – genovou mutaci). Tato léčba je však jednoznačně přínosem pro pacienty s OI je možno ji uplatnit u všech typů tohoto onemocnění.

Jako efektivnější metoda léčby je zvažována transplantace kostní dřeně využívající mezenchymální kmenové buňky které jsou schopné se vyvinout v normální oteoblasty (43 - Horwitz *et al.* 1999). Perspektivní kausální léčbou bude genová terapie (27 - Forlino a Marini, 2000; 80 - Niyibizi *et al.*, 2002).

Léčení kalciotropními léky je indikováno u všech pacientů s kostními dysplaziemi, u kterých se prokáže zvýšený kostní obrat (74 - Mařík 2004) a při prolongačním nebo jiném rekonstrukčním léčení, kdy se velmi často setkáváme se Sudeckovým algoneurodystrofickým syndromem.

1.3.10.2. rehabilitační léčení

Léčebná rehabilitace je zpočátku hlavně léčebná a sociální, později i výchovná (pedagogická) a pracovní, včetně její nezbytné vazby na protetickou a ortotickou péči (52 - Kříž 1986). Rehabilitace se zaměřuje lokálně na rozvoj, udržení či zlepšení pohyblivosti jednotlivých segmentů končetin a páteře v rozsahu, který je nezbytný a užitečný. Nemusí to být vždy tzv. normální rozsah. V některých případech naopak respektujeme funkční výhodnost nehybnosti, která umožňuje stabilitu kloubu v postavení, jež je pro pacienta optimální. Například u pacientů s arthrogryposis multiplex congenita nebo osteogenesis imperfecta (OI) musíme komplexní léčení zaměřit podle závažnosti vrozených kontraktur nebo deformit a rozhodnout včas, zda pacient bude schopen vertikalizace a lokomoce, nebo zda bude odkázán na invalidní vozík. Individuální šetrná rehabilitace dětí s těžkými typy OI musí být zahájena, jakmile je diagnóza stanovena (23 – Engelbert 2000). Její součástí je od samého počátku edukace a zacvičení rodičů v péči o dítě s vrozenou lomivostí kostí zaměřenou na prevenci opakování zlomenin (týká se polohování dítěte, kojení, koupání, přebalování, stimulace k motorickému vývoji apod.). Nejednou jsme se setkali v anamnéze našich pacientů s 1. zlomeninou, kterou utrpěli při rehabilitaci reflexní metodikou. Léčebná rehabilitace předpokládá spolupráci pacienta, a proto u nespolupracujících dětí nemají některé rehabilitační metody, ortoticko-protetické léčení či rekonstrukční operace velkou naději na úspěch. V těchto případech individuálně indikujeme konzervativní léčebné metody nebo jednodušší ortopedické operace (např. dáme přednost amputaci malformované končetiny s následným ošetřením protézou (68 - Mařík et al. 1999). Rehabilitační léčení v předoperačním a pooperačním období je zpravidla vedeno ambulantně na rehabilitačních odděleních v místech bydliště pacientů, využíváme i komplexní lázeňské léčby.

1.3.10.3. ortoticko-protetické léčení

Cílem *ortoticko-protetického léčení* u kostních dysplazií je prevence zlomenin a deformit, náhrada končetin (protézy, epitézy), udržení operacemi dosažených korekcí (např. ortézy dle Sarmienta po segmentárních osteotomiích u osteogenesis imperfecta nebo dynamické korekční ortézy po operaci pes equinovarus congenitus aj.), ale i korekce deformit

páteře v růstovém období dynamickými trupovými ortézami a deformit dlouhých kostí či kloubních kontraktur končetinovými ortézami s ohybovým předpětím (67 - Mařík et al. 1997, 46 - Cheneau 1998).

Světového věhlasu v zavedení ortopedické protetiky do klinické praxe dosáhl Jedličkův ústav v Praze, na jehož založení v roce 1913 se významně podílel profesor *MUDr. R. Jedlička*. S překotným rozvojem vědy a techniky se vyčlenila jednotlivá odvětví ortopedické protetiky, a to protetika, ortotika (ortotetika), epitetika, kalceotika, adjuvatika a protetometrie. O protetice a jejích odvětvích se dnes hovoří jako o prostředcích technické rehabilitace (52 - Kříž 1986).

Biomechanické působení ortéz, jejich užití

S přibývajícimi poznatky o modelaci a remodelaci kostní tkáně je naší snahou příznivě ovlivnit funkční adaptaci skeletu působením různých silových a momentových účinků, které jsou přenášeny na končetiny, páteř, hrudník a pánev ortézami končetinovými a trupovými. Ortézy ovlivňují deformity skeletu nadprahovým mechanickým namáháním, které díky růstu (uplatnění Hüter-Volkmannova zákona), pružným a vazkopružným vlastnostem kostní tkáně nastartuje remodelaci kostní a pojivové tkáně. Remodelace závisí nejen na okamžitých nadprahových změnách namáhání, ale doznívá i při stálem zatížení a v klidu účinkem dopružování kostí (109 - Sobotka a Mařík 1995).

Značné nadprahové tlakové síly je možno aplikovat díky individuálně tvarovaným skořepinám (objímkám), které jsou v místech mechanického namáhání vyloženy atraumatickým materiálem. Korigující síly působí na trojbodovém principu, na kterém je založeno léčení korekčními ortézami. Jejich velikost je pro každého jedince individuální. Při nastavování tlakového přepětí se dosud řídíme pouze empirickými zkušenostmi.

Ortotika má své místo ve všech etapách komplexní léčby. Ortézy končetinové i trupové stejně jako chirurgické výkony musí být individuálně zvažovány a indikovány. U dolní končetiny je cílem ortotického ošetření získání stability pro stoj a nácvik chůze. Nejčastěji se užívají rigidní plastové polohovací nebo dynamické ortézy zhotovené podle sádrového otisku aktuálního stavu a rozsahu pohybu. U ortéz, navržených Sarmientem, je snahou současně odlehčit, retinovat a mobilizovat s cílem zabránit jak ztuhnutí v kloubech, tak oslabení nebo zkrácení svalů. V roce 1997 byly v rámci spolupráce Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu a firmy Ortotika s.r.o. Praha vyvinuty končetinové polohovací korekční ortézy s ohybovým předpětím, které slouží především pro korekce deformit a kontraktur dolních končetin ve frontální a sagitální rovině.

Pro korekce skolióz (i kyfóz) páteře je používána modifikovaná ortéza Cheneau prvního typu (46 - Cheneau 1998) a dále i nově vyvinutá Dynamická korekční trupová ortéza – typ Černý (*CZ patent 281800*), která umožňuje inklinaci páteře v torakolumbální a lumbální krajině a omezený rozsah pohybu do flexe a extenze páteře při zachování korekčních účinků na zakřivení i rotaci páteře, což spojuje fyzioterapeutické prvky během každodenní činnosti s biomechanicky účinným ortotickým působením na patologická zakřivení páteře, a tak nastoluje ideální podmínky pro intenzivní remodelaci osového skeletu.

Při stavbě ortoprotézy i protézy s výhodou využíváme antropometrické metody a tabulky určující proporcionalitu postavy a segmentů končetin.

1.3.10.4. operační metody

Operační léčení je obecně zaměřeno na korekce deformit a zkratů končetin, prodlužování dlouhých kostí, operace kyčelních a kolenních kloubů, rekonstrukční operace rukou a nohou, korekce kongenitálních a strukturálních deformit páteře (117 - Tachdjian 1990).

U OCHD, kde příčinou deformit a malpozice velkých kloubů je snížená hustota či porucha mineralizace kostní tkáně a nelze použít metod a implantátů určených pro stabilní osteosyntézu, dáváme přednost korekčním často vícečetným osteotomiím a *nitrodřeňové fixaci*. Metodou volby pro osteosyntézu a kostní hojení je zde *nitrodřeňové hřebování* (nově se užívají elastické implantáty jako Prévotovy hřeby, titanové elastické hřeby aj.) často doplněné autogenní spongioplastikou (4 – Bailey 1965, 57 - Lang-Stevenson 1984, 88 - Porat 1991, 110 - Sofield 1959). Závažné deformity páteře je třeba řešit prostou spondylodézou s použitím auto- a homoštěpů, někdy z předního i zadního přístupu. Stabilitu adaptační osteosyntézy dlouhých kostí je nutno zajistit sádrovými (CombiCastovými) obvazy, které co nejdříve nahrazujeme funkčními ortézami dle Sarmienta, abychom zabránili osteoporóze z inaktivity. Stabilita osteosyntézy ale záleží na struktuře kostní tkáně. Nebo-li i nejstabilnější fixace nezajistí stabilní fixaci osteoporotické kostní tkáně. U kostních dysplazií se sníženou kostní hustotou je nutno „stabilní“ osteosyntézu či instrumentaci vždy považovat za nestabilní. Respektování izoelastické nitrodřeňové fixace je základní podmínkou pro hojení patologické kostní tkáně (66 - Mařík a Sobotka 1997). U dospělých pacientů využíváme i zajištěného hřebování.

Operační zákroky plánujeme zpravidla v období tzv. „růstového klidu“, abychom minimalizovali pooperační růstovou retardaci vyvolanou chronickým stresem.

Předpokladem úspěšného léčení je zhodnocení tělesného vývoje a psychiky pacienta i jeho rodiny a zajištění každodenního rehabilitačního léčení co nejdříve po operaci. Nespolupráce pacienta a rodičů je kontraindikací jakékoliv rekonstrukční operace.

U deformit dolních končetin dětí s OI, kde se sdružuje více osových odchylek, se indikuje segmentární osteotomie femuru a tibie jedné DK během jednoho operačního výkonu s cílem korigovat všechny úchyly (ve frontální, sagitální a příčné rovině) najednou. Komplikace této metody plynou z anizoeelastivity patologické kostní tkáně a osteosyntetického materiálu, jak bylo objasněno biomechanickou studií u pacientů s osteogenesis imperfecta (66 - Mařík a Sobotka 1997). Po dobu remodelace devitalizovaných segmentů (mezifragmentů), která u dětí trvá 6 - 12 měsíců, je nutno zajišťovat dosažené korekce dlouhých kostí individuálními funkčními ortézami podle Sarmienta. Odborně vedená fyzioterapie s funkčním zatěžováním dolních končetin se rozhodujícím způsobem uplatní při regeneraci a remodelaci kostní tkáně. V indikovaných případech byla v souvislosti s plánovaným operačním zákrokem zavedena léčba kalciotropními léky s cílem zlepšit kalciofosfátový metabolismus, zkrátit dobu kostního hojení a zlepšit mineralizaci, ale i zabránit vzniku algoneurodystrofického syndromu. Hodnocení účinnosti kalcitoninu při dlouhodobém podávání dětem s OI se ukázalo více než povzbudivé (64 - Mařík et al. 1995).

2. cíl práce

Hlavní cíle práce:

1. studium biomechanicky závažných deformit skeletu u syndromu osteogenesis imperfecta.
2. zpřesnění diagnostiky jednotlivých typů syndromu OI s využitím klinicko-antropologických, radiologických, biomechanických, biochemických a genetických metod.
3. statistické zhodnocení a analýza získaných dat (výsledků opakovaných vyšetření klinických, antropologických, radiologických, biochemických, údajů o medikamentosním, ortotickém a operačním léčení).

Souběžným cílem bylo vytvořit databázi souboru a založit DNA banku.

3. pacienti a metody

3.1. charakteristika souboru

Hodnocený soubor pacientů s osteogenesis imperfecta zahrnuje 55 pacientů (27 mužského pohlaví, 28 ženského pohlaví) ve věku 1,5 – 56 let, kteří jsou dlouhodobě sledováni a komplexně léčeni v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze (doba sledování pacientů v rámci souboru se pohybuje od 4 měsíců do 23 let).

Pacienti byli rozděleni na základě klinicko-rentgenologického vyšetření do VII typů onemocnění dle nejnovějších klinicko-radiologických klasifikací (36 - Glorieux 2003, 112 - Spranger et al. 2002 - viz **tabulka č. 1.3.** kapitola Úvod) a s přihlédnutím k původní klasifikaci D. Sillence z roku 1979 (106 - Sillence).

3.2. diagnostické metody vyšetření

V Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze 3 byli diagnostikováni pacienti s OI na základě *klinicko-rentgenologického a antropologického vyšetření* (doc. MUDr. I. Mařík, CSc.). V rodinách s postiženými dětmi bylo provedeno genealogické vyšetření a pozornost byla věnována i členům rodiny (byly zjišťovány symptomy či mikropříznaky typické pro syndrom OI). U probandů bylo provedeno biochemické vyšetření krve a moče, vyšetření kostního metabolismu (markerů kostního obratu v krevním séru a moči) a v posledních 8 letech byl prováděn i odběr krve k molekulárně-genetickému vyšetření. Ze vzorků krve byla izolována DNA a uskladněna v DNA bance v laboratoři Katedry antropologie a genetiky člověka, Př F UK v Praze. Pacienti nebo rodiče dětí, jejichž vzorek krve byl odebrán s cílem pozdějšího molekulárně genetického vyšetření, byli informováni o probíhající studii, ujištění, že jejich osobní, anamnestická data a informace o jejich zdravotním stavu nebudou poskytnuta další osobě a že výsledky studie budou publikovány a prezentovány odborné veřejnosti k výzkumným účelům. Souhlas s molekulárně-genetickým vyšetřením stvrdili svým podpisem (viz příloha „informovaný souhlas“).

Specializovaná vyšetření, zaměřená na diagnostiku sdružených systémových vad (kardiovaskulární, respirační, močový a pohlavní, kožní, centrálně nervový systém, krevní, endokrinní a smyslové orgány) a komplexní léčeni, byly zajišťovány ve spolupráci se specialisty zainteresovanými v problematice kostních dysplazií. Jednalo se o vyšetření sonografické (např. břišní dutiny a retroperitonea), CT a NMR (např. páteř a lebka) a

scintigrafii skeletu (např. při suspekci na sériové fraktury páteře, infrakce dlouhých kostí končetin).

Denzitometrické vyšetření u větších dětí je prováděno až v posledních třech letech na externím pracovišti (Mediscan, Praha 4), dříve nebyl k dispozici dětský software.

Individuálně bylo indikováno chirurgické léčení, které bylo prováděno v AC pro vady pohybového aparátu, na ortopedickém oddělení NsP v Příbrami, případně na jiných specializovaných chirurgických pracovištích.

3.3. molekulárně genetické vyšetření

V Laboratoři molekulární antropologie a forensí biologie na Katedře antropologie a genetiky člověka, PřF UK bylo pod vedením pana doc. RNDr. I. Mazury, CSc. prováděno *molekulárně-genetické vyšetření*. DNA byla extrahována a dále vyšetřována na přítomnost mutací v genu pro kolagen typu I COL1A1 ve vybraných exonech (exon 8, 27, 47) a přilehlých intronech (77 - Mazura et al. 2001, 76 – Maříková 2004).

Podílela jsem se na izolaci DNA z krevních vzorků a optimalizaci reakčních podmínek pro amplifikaci vybraných exonů.

Molekulárně genetickou analýzu dokončila paní Mgr. Veronika Barešová, PhD, která výsledky prezentovala na „Pacific Conference on Human Genetics“ v Singapuru v Malaisii v roce 2004 (6 - Barešová et al. 2004).

Molekulárně-genetická diagnostika syndromu OI byla řešena v rámci grantového projektu Ministerstva školství České republiky EuroMISE – kardio č. LN00B107.

3.3.1. izolace DNA z krevních vzorků

Genomická DNA byla izolována z leukocytů nesrážlivé periferní krve fenol-chloroformovou metodou a precipitována alkoholem. Byla rozpuštěna a uchovávána v TE pufru v DNA bance při teplotě -20°C. Před zahájením amplifikace byla změřena koncentrace vzorku (poměr absorbancí při 260 a 280 nm/proteiny) a vzorky naředěny na koncentraci pracovní 10ng/ul.

3.3.2. amplifikace

Polymerázová řetězová reakce (PCR) je metoda, která umožňuje amplifikaci (rozmnožení) specifických úseků DNA in vitro polymerizací při využití katalytického účinku enzymu DNA-polymerázy.

K této reakci jsou nezbytné primery – synteticky připravené jednovláknové oligonukleotidy, které mají sekvenci komplementární k sekvencím na 3' konci obou vláken rozmnožovaného úseku. Jsou tvořeny přibližně 20 nukleotidy. Pomocí nich se rozmnožovaný úsek DNA ohraničuje. Dále do reakce vstupují volné nukleotidy (ve formě dNTP's – 2'-deoxynukleoid-5'-trifosfátů) a výše zmíněná DNA dependentní polymeráza, která volné nukleotidy připojuje.

Amplifikace spočívá v cyklickém opakování tří kroků:

- a. denaturace – oddělení komplementárních řetězců daného úseku DNA zahřátím na 94 - 96°C po dobu 1 – 10 min.
- b. hybridizace - navázání dvou komplementárních primerů na 3' konce oddělených řetězců DNA při specifické teplotě (dle druhu a délky primerů většinou 50 – 72°C)
- c. syntéza komplementárního úseku DNA, ohraničeného primery pomocí DNA polymerázy při teplotě 72°C po dobu 1 – 3 min., v posledním cykle prodlouženou na 5 – 15 min.

Průběh dalších cyklů umožňuje opakování sledu uvedených teplot, přičemž nově nasyntetizovaná DNA vlákna slouží jako materiál pro další syntézu v následujících cyklech. Rozmnožování probíhá exponenciálně, po přibližně 30 cyklech se takto získá okolo 10^5 kopií PCR produktu (vymezeného úseku DNA). Produkt PCR se detekuje elektroforeticky v agarózovém gelu (0,5 x TBE – Tris-borát-EDTA) a zviditelňuje se barvením (ethidiumbromid) pod UV světlem o vlnové délce 310 nm.

3.3.3. sekvenační analýza

Sekvenční analýza (Sangerova metoda) se používá k stanovení primární struktury DNA. Na počátku sekvenace je využívána tzv. asymetrická PCR reakce, do které vstupuje pouze jeden z primerů a amplifikuje se jen požadovaný řetězec DNA. Kromě normálních 2'-deoxynukleoid-5'-trifosfátů (dNTP's) se do reakční směsi přidávají i nukleotidy ve formě 2',3'-dideoxynukleoid-5'-trifosfátů (ddNTP's), které jsou do DNA taktéž inkorporovány DNA polymerázou. Syntéza je zahájena připojením primeru a ukončena náhodným navázáním ddNTP (není schopen vázat další nukleotid - chybí mu 3'OH volná skupina). Výsledkem jsou nestejně dlouhé amplifikované úseky.

Analýza jako taková je založena na možnosti fluorescenčního značení nukleotidů. Je značen jeden typ nukleotidů ze čtyř (ddATP, ddTTP, ddCTP, ddGTP) a reakce probíhají ve

čtyřech zkumavkách či v případě schopnosti sekvenátoru rozlišit více fluorescenčních značek najednou mohou být značeny všechny nukleotidy současně a reakce probíhat v jedné zkumavce.

Fragmenty nestejně dlouhých značených řetězců DNA jsou separovány na denaturačním polyakrylamidovém gelu a následně detekovány. Dle pořadí značených nukleotidů je odečtena sekvence, výsledky jsou hodnoceny počítačovým softwarem.

3.4. antropometrické vyšetření

Antropometrické měření bylo prováděno standardními metodami (26 - Fetter 1967).

Výčet měřených antropometrických parametrů:

A. Výškové a délkové rozměry (měřeny antropometrem v cm)

❖ **Tělesná výška**

Tělesná výška je vertikální vzdálenost bodu vertex od podložky. *Vertex* je bod na temeni hlavy, který při poloze hlavy ve Frankfurtské horizontále leží nejvíce nahoře.

❖ **Tělesná délka**

Celková délka těla jedince v poloze vleže. Je to vzdálenost bodu vertex a paty. U dětí do 24 měsíců (nestojících pacientů starších, velmi nízkého tělesného vzrůstu) měříme tělesnou délku vleže v antropometrickém měřidle – bodymetru, zvaném „korýtko“. Při měření se temeno hlavy musí dotýkat svislé plochy u nulového bodu měřidla, dolní končetiny dítěte jsou přitom natažené v kolenu. Kolmá plocha měřidla se posune k patičkám dítěte a odečte se délka na stupnici.

❖ **Výška v sedě**

Výška v sedě je vertikální vzdálenost bodu vertex (viz výše) od plochy, na které proband sedí. Proband sedí na rovné desce, hlava je ve Frankfurtské horizontále. Pohyblivé rameno antropometru se dotýká hlavy probanda v temenní oblasti.

❖ **Rozpětí paží**

Rozpětí paží měříme pásovou mírou v upažení, dlaně a prsty jsou natažené - je to vzdálenost mezi konečky 3. prstů pravé a levé ruky, vzdálenost mezi dvěma body daktylion.

Daktylion – bod na konci prstu, který na připažené ruce ke stehnu leží nejnižší. Požívá se hlavně daktylion 3. prstu.

B. Šířkové rozměry (měřeny kefalometrem či pelvimetrem v cm)

❖ **Největší délka hlavy**

Největší délka hlavy je přímá vzdálenost bodu glabella od bodu opisthokranion.

Glabella – bod ležící nejvíce vpředu v mediánní rovině nad nosním kořenem na dolní části čela mezi obočím.

Opisthokranion – bod ležící na týlní části hlavy v mediánní rovině, nejvíce vzdálený bod od bodu glabella.

❖ **Největší šířka hlavy**

Největší šířka hlavy je přímá vzdálenost mezi pravým a levým bodem euryon. *Euryon* – bod ležící na hlavě nejvíce laterálně, nachází se v oblasti temenní nebo spánkové kosti.

❖ **Sagitální průměr hrudníku**

Sagitální průměr hrudníku je přímá vzdálenost středu sternu, tj. bodu mezosternale, od trnového výběžku obratle ležícího v téže vodorovné poloze.

❖ **Transverzální průměr hrudníku**

Transverzální průměr hrudníku představuje šířku hrudníku měřenou ve výši středu sternu, tj. ve výši bodu mesosternale.

C. Obvodové rozměry (měřeny pásovou mírou v cm)

❖ **Obvod hlavy**

Obvod hlavy je měřený přes body glabella (viz výše) a opisthokranion (viz výše).

❖ **Obvod hrudníku**

Obvod hrudníku je měřen pásovou mírou těsně nad prsními bradavkami, u dospívajících dívek ve výši bodu mesosternale (výše středu sternu) a v oblasti zad pod dolním úhlem lopatek.

❖ **Obvod paže (relaxované, v extenzi)**

Obvod paže měříme v poloviční vzdálenosti mezi bodem akromiale a hrotem lokte olekranon na paži volně visící podél těla.

❖ **Obvod lýtky (maximální)**

Obvod lýtky měříme v místě největšího vytvoření lýtkového svalu kolmo na podélnou osu končetiny.

D. Tělesná hmotnost

Tělesná hmotnost je zjišťována na osobní váze. Kojence vážíme na kojenecké váze.

E. Indexy a vypočítané rozměry

❖ **Hlavový index**

Cefalický index se stanovuje jako podíl šířky a délky mozkovny násobený stem, uvádí se v indexových jednotkách.

❖ **Torakální index**

Torakální index se stanovuje jako podíl sagitálního a transverzálního průměru hrudníku, násobený stem, udává se v indexových jednotkách.

❖ **Body Mass Index (BMI)**

Přesto, že se tento index u dětí a dospívajících výrazně mění s věkem, je nejvíce používanou veličinou pro posuzování hmotnostně-výškového poměru.

Vypočítá se dle vzorce: $BMI = \text{hmotnost [kg]} / (\text{tělesná výška [m]})^2$

❖ **Rozpětí paží k výšce**

Posuzuje délku paží vzhledem k tělesné výšce, vypočítá se poměrem délky rozpětí paží k tělesné výšce.

❖ **Subischiální délka dolních končetin**

Subischiální délka dolních končetin vyjadřuje délku dolních končetin získanou odečtem výšky vsedě od celkové tělesné výšky.

II. U části souboru pacientů byla dále měřena:

❖ **Výška horního okraje symfýzy – symphision**

Je to výška bodu symphision od podložky, měří se antropometrem a udává se v cm.

❖ **Výška spina iliaca anterior superior – iliospinale**

Je to výška bodu iliospinale – výška horního předního trnu kyčelního, od podložky, měří se antropometrem a udává se v cm.

❖ **Tloušťka kožních řas**

Tloušťka kožních řas se měří kaliperem, k orientačnímu zjištění podkožního tuku postačí měření 2 - 4 základních kožních řas (měřeno u našeho souboru).

Kožní řasa nad tricepsem – probíhá svisle nad trojhlavým svalem pažním v polovině vzdálenosti mezi acromion a olecranon, paže visí volně podél těla.

Kožní řasa nad bicipsem – řasa probíhá svisle podél osy paže, měříme nad dvojhlavým svalem pažním. Paže je uvolněná, ruka je otočená dlaní nahoru.

Subskapulární kožní řasa – řasa probíhá šikmo podél průběhu žeber, měříme pod dolním úhlem lopatky.

Suprailiální řasa – řasa probíhá podél průběhu hřebene kosti kyčelní, měříme v průsečíku hřebene a přední axilární čáry.

3.4.1. normalizace antropometrických dat

Antropometrické parametry byly vyjádřeny pomocí SD skóre (z-skóre)

$$\text{SDS} = \frac{(x - X)}{\text{SD}}$$

x = hodnota parametru vyšetřovaného jedince

X = hodnota tabelovaného průměru sledovaného parametru pro daný věk a pohlaví

SD = směrodatná odchylka tabelového průměru parametru pro daný věk a pohlaví

K hodnocení tělesné výšky, hmotnosti, BMI, obvodu hlavy a paže jsme využili programu Růst.cz s referenčními hodnotami z CAV 2001 (121 – Vignerová J et. al). Obvod hrudníku, thorakální index a cephalický (hlavový) index byl hodnocen pomocí referenčních dat českého antropometrického výzkumu z 90. let (13 - Bláha a Vignerová 1999). Výška vsedě, subischální délka dolních končetin a obvod lýtka byly porovnány s referenčními daty dle Pradera (89 - Prader et al. 1989), poněvadž pokrývá celé věkové rozmezí sledovaných pacientů a zahrnuje hodnocení všech tří parametrů umožňující hodnocení proporcionality.

U pacientů, u nichž byla měřena proporcionalita trupu a končetin ve stoje, jsme užili programu ANTROPO, který zahrnuje výsledky antropometrického výzkumu z konce 80. let (10, 11 - Bláha et al 1986, 1986 - 87). Zpočátku byla proporcionalita trupu a končetin měřena častěji dle Martina-Sallera pomocí bodu symphysion a iliospinale, výšku vsedě jsme používali pouze u nechodících pacientů. Vzhledem k postižení pacientů se jako výhodnější a přesnější ukázalo hodnocení výšky vsedě a subischální délky. Pro konečné hodnocení délky končetin a výšky trupu jsme proto využili, pokud možno, výšky vsedě a subischální délky (u 37 pacientů). Tam kde byly k dispozici pouze údaje měřené ve stoje, jako hodnotu vypovídající o délce končetin jsme použili normalizované hodnoty výšky symfýzy od země a výšky trupu hodnoty horního tělesného segmentu (10 případů), poněvadž z klinické zkušenosti víme, že v SDS dávají obdobné výsledky. U 8 nemocných nebylo měření provedeno.

Stav výživy byl hodnocen pomocí body mass indexu (BMI) a obvodu paže. BMI byl používán s vědomím, že jeho interpretace v případě těžších typů onemocnění s významně sníženou tělesnou výškou nebude zcela objektivní a bude falešně svědčit pro nadváhu.

Naměřené hodnoty obvodů lýtka jsme v našem případě využívali spíše k orientačnímu posouzení rozvoje muskulatury (resp. hypotrofie) dolních končetin v rámci základního onemocnění. Tloušťka kožních řas byla změřena u 17 pacientů, jako referenční hodnoty byly použity údaje podle Vignerové a Bláhy (120 - 2001).

U pacientů s dostupnými RTG ruky byl stanoven kostní věk (**116** - Tanner 2001).

3.4.2. úskalí měření

Samotné měření vzhledem k charakteru postižení pacientů bylo obtížné. Týkalo se to zejména délkových rozměrů, a to *tělesné výšky* u samostatně nestojících pacientů, u pacientů s deformitami dlouhých kostí dolních končetin, kontrakturami v kyčelních a kolenních kloubech, u pacientů s nestejnou délkou dolních končetin (celková tělesná výška představuje zpravidla výšku dle končetiny delší, měří se s podložením kratší končetiny tak, aby došlo k vyrovnání pánve do horizontály), *výšky v sedě* u pacientů se závažnou skoliózou a *rozpětí paží* u probandů s deformitami a kloubními kontrakturami horních končetin.

Měření byla prováděna a výsledky zpracovány pod vedením RNDr. Dany Zemkové, CSc. z antropologického oddělení Pediatrické kliniky Fakultní nemocnice v Motole, Univerzity Karlovy.

3.5. biochemická vyšetření, vyšetření kostního metabolismu

Pacienti souboru byli monitorováni i po stránce biochemické. Opakovaně byla prováděna základní vyšetření krve (krevní obraz, diferenciál), krevního séra, sedimentace červených krvinek a vyšetření moče (Hexaphan), v případě patologického nálezu byla moč vyšetřena laboratorně (moč a sediment, kultivace moče). V krevním séru se sledovaly tyto parametry: Ca, ionisované Ca, Mg, P, Fe, vazebná kapacita Fe, močovina, kreatinin, osmolalita, celková bílkovina, kyselina močová, kyselá fosfatáza, glykemie, celkový bilirubin, jaterní enzymy (ALT, AST, GGT, ALP), izoenzymy ALP, cholesterol, triacylglycerol, CRP a homocystein. V posledních 2 letech individuálně indikujeme vyšetření parathormonu, kalcidiolu (25-hydroxycholecalciferol) a kalcitriolu (1,25-dihydroxycholecalciferol).

Z markerů kostního metabolismu jsme se zaměřili na vyšetření celkové ALP, izoenzymů ALP, osteokalcinu, kyselé fosfatázy a deoxy pyridinolinu (**16** – Braga 2004, **65** – Mařík 2000). Do databáze byly zařazeny hodnoty celkové ALP, izoenzymu ALP, osteokalcinu, a deoxy pyridinolinu, které byly statisticky vyhodnoceny. Výsledky biochemických vyšetření dlouhodobého sledování pochází z různých laboratoří (**45** - Hulejová et al. 2005), a tudíž se i některé vyšetřované parametry jako takové a referenční rozmezí liší. Vzhledem k tomu jsme volili hodnocení pouze orientační - „zvýšen“ či „nezvýšen“.

3.6. statistické zpracování dat

Do komplexní databáze bylo zařazeno jedno reprezentativní (co nejpodrobnější) antropometrické vyšetření, klinické a rentgenologické vyšetření, výsledky denzitometrického vyšetření a z biochemických parametrů markety kostního obratu. Datový model je uveden v přílohách práce (řešeno v rámci grantového projektu Ministerstva školství EuroMISE – kordio č. LN00B107). Data statisticky zpracovala Mgr. M. Šedová. Statistická analýza dat byla provedena ve statistickém balíku R, verze 2.4.0 [1].

Pro všechny sledované položky byla provedena základní popisná statistika (podle charakteru položky shrnující tabulky, hodnoty průměru, mediánu apod., krabicové grafy, atd.). Stanovené hypotézy byly testovány na základě vhodných lineárních modelů (případně dvouvýběrových t-testů, analýzy rozptylu a jejich neparametrických analogií).

Separátně jsme zhodnotili za pomoci veškerých dostupných dat o růstu pacientů sledovaných delší dobu vývoj tělesné výšky v semilongitudinální studii, dále jsme orientačně zhodnotili tloušťku kožních řas a kostní věk, které pro malý počet měření nebyly do celkového statistického hodnocení zařazeny.

Pacienti byli hodnoceni v rámci skupin klinických typů OI a jednotlivé typy byly vzájemně porovnávány se zaměřením na tělesnou výšku, proporcionalitu trupu a končetin, tvar hrudníku, hlavy a stav výživy. Dále jsme hledali vztahy mezi antropometrickými, klinickými a biochemickými parametry.

[1] R Development Core Team (2006). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.

4. výsledky

4.1. klinicko-radiologická diagnostika

Na základě klinicko-radiologických příznaků (viz tabulka č. 1.3. kapitola Úvod) bylo 33 pacientů diagnostikováno jako typ IA (15 mužského pohlaví, 18 ženského pohlaví), u 1 pacienta byla určena diagnóza typ III/IIB (přežívající Vrolikův syndrom), 9 pacientů bylo zařazeno do typu III (3 mužského pohlaví, 6 ženského pohlaví), 5 pacientů k typu IVA (2 mužského pohlaví, 3 ženského pohlaví), 6 pacientů jako typ IVB (5 mužského pohlaví, 1 ženského pohlaví) a 1 pacient typu VII (viz **tabulka č. 4.9.**).

Tabulka č. 4.9. Klasifikace a základní charakteristika souboru pacientů.

Typ OI	Počet	Věk/medián (roky)	Pohlaví mužské	Pohlaví ženské
IA	33	2–56/18,9	15	18
IB	-	-	-	-
III/IIB	1	15	1	-
III	9	1,5–33/32,3	3	6
IVA	5	5–22/20,62	2	3
IVB	6	2,5–46/14,4	5	1
V	-	-	-	-
VI	-	-	-	-
VII	1	18	1	-

4.2. genetika

Genetické výsledky můžeme rozdělit na klinické, získané na základě genealogického vyšetření rodin (dědičnost typů OI u souboru, přítomnost nových mutací, familiární přenos) a výsledky molekulárně genetické (u části souboru bylo provedeno vyšetření vybraných exonů a intronů jednoho z genů pro kolagen typu I (COL1A1)).

4.2.1. genealogie

Genealogického vyšetření bylo provedeno u celého souboru pacientů a bylo zjištěno, že onemocnění u většiny pacientů vzniklo na podkladě nové autozomálně dominantní či

recesivní mutace. Pouze v 11 případech se jedná o přenos onemocnění v rodině, a to autozomálně dominantní přenos u typu I (viz **tabulka č. 4.10.**).

U pacientů souboru s OI **typem I** se čerstvá mutace vyskytla u 22 pacientů z 33, tj. v 66 % (ve 2/3 případů). Koeficient selekce (s) je 0,66. Zděděné případy – 11 pacientů, představují 33 % skupiny OI typu I. Reprodukční zdatnost (fitness - f) má koeficient 0,33.

$$s = 0,66 \quad f = 0,33$$

$$f = 1 - s$$

$$s = 1 - f$$

$$f = 1 - 0,66$$

$$s = 1 - 0,33$$

$$f = 0,33$$

$$s = 0,66$$

U těžce postižených pacientů s **typem III** (resp. III/IIB) se vždy jednalo o novou mutaci s autozomálně dominantním či recesivním přenosem.

Pacienti **typu IV** v našem souboru jsou všichni postiženi na podkladě nové dominantní mutace, tj. nová mutace se vyskytuje ve 100 % případů. Koeficient selekce (s) je tedy roven 1 a svědčí pro těžší postižení u této skupiny. Reprodukční zdatnost je rovna 0, tj. nikdo z postižených pravděpodobně nebude mít potomky (musíme však brát v úvahu „chybu malých čísel“, která může ovlivnit hypotézu).

OI **typ VII** u jednoho pacienta vznikl velmi pravděpodobně na podkladě nové recesivní mutace (123 - Ward LM 2002).

Nejdelší přenos v rodině byl genealogickým vyšetřením zaznamenán zpět do 5. generace (u pacienta typu I).

Tabulka č. 4.10. Přenos OI v rodině u pacientů souboru na základě genealogického vyšetření

Typ OI / počet pacientů	AD nová mutace (počet)	AD familiární přenos (počet)	AD či AR nová mutace (počet)	AR nová mutace (počet)
I / 33	22	11	-	-
II / 1	-	-	1	-
III / 9	-	-	9	-
IV / 11	11	-	-	-
V / 0	-	-	-	-
VI / 0	-	-	-	-
VII / 1	-	-	-	1

4.2.2. molekulární genetika

Vyšetřeno bylo celkem 36 pacientů a 2 zdraví rodiče jednoho pacienta (celkem 39 vzorků DNA) s typy onemocnění I, III/IIB, IV a VII. Molekulárně – genetická analýza se týkala exonů 8, 27, 47 a jejich přilehlých intronů genu pro kolagen typu I COL1A1 (viz **tabulka č. 4.6.**).

Molekulárně - genetickou analýzu dokončila paní Mgr. Veronika Barešová, PhD, která poslední výsledky prezentovala na „Pacific Conference on Human Genetics“ v Singapuru v Malaisii v roce 2004 (6 - Barešová et al. 2004).

Ve vyšetřovaném exonu 8 a intronech 7 a 8 nebyly nalezeny u pacientů souboru žádné mutace.

V exonu 47 a intronu 46 nebyla nalezena u vyšetřovaných pacientů žádná mutace. V intronu 47 byly odhaleny mutace u 26 pacientů, jednalo se o substituci a 2 delece (viz **tabulka 4.6.**). U žádného pacienta se neobjevila více než 1 mutace v intronu 47. Mutace se vyskytly u pacientů všech typů našeho souboru OI (typ IA, III/IIB, III, IVA, IVB, VII).

Mutace byly nalezeny v exonu 27 i obou jeho intronech. V exonu 27 byly odhaleny mutace u 3 pacientů (3 substituce) s OI typem IA a VII, u žádného pacienta nebyla nalezena více než 1 mutace (viz **tabulka č. 4.6.**). V intronu 26 byly nalezeny mutace u 2 pacientů (2 substituce a 1 inserce). Obě substituce byly nalezeny současně u jedné pacientky s typem IVB. Inserce byla zjištěna u pacientky s typem IA. V intronu 27 byly nalezeny mutace u 5 pacientů (6 substitucí) typu IA, IVA, IVB, VII). U dvou pacientů se současně vyskytly 2 substituce v intronu 27 (u pacientky s typem IA a u pacienta s typem OI VII).

Maximální počet detekovaných mutací u jednoho pacienta ve všech vyšetřovaných exonech a intronech byl 3. Tři mutace se vyskytly u dvou pacientů – u pacientky typu IA (dvě mutace v intronu 27 a jedna mutace v intronu 47) a u pacienta s typem VII (dvě mutace v intronu 27 a jedna mutace v exonu 27). Po dvou mutacích jsme našli u třech pacientů – u dvou pacientů s typem IA (oba měli po jedné mutaci v exonu 27 a intronu 47) a u jedné pacientky s typem IV (mutace v intronu 47 a v intronu 27).

Molekulárně – genetická analýza českých pacientů s OI je teprve na počátku a bude pokračovat jako samostatná náplň dalších dizertačních prací či výzkumných záměrů s cílem určit i bližší vztahy mezi genotypem a fenotypem, jehož charakteristika je hlavním cílem dizertační práce.

Tabulka č. 4.6. Molekulární genetika - mutace v exonu 8, 27, 47 a přilehlých intronech

lokalizace mutace	typ mutace	u kolika pacientů	typy OI
exon 8	0	0	0
intron 7	0	0	0
intron 8	0	0	0
exon 27	substituce g/t	1	IA
	substituce c/a	1	IA
	substituce c/g	1	VII
intron 26	substituce a/t, a/c	1	IVB
	inserce	1	IA
intron 27	substituce a/t,c/t	1	IA
	substituce c/t, c/t	1	VII
	substituce g/t	1	IVB
	substituce c/a	1	IA
	substituce a/g	1	IVA
exon 47	0	0	0
intron 46	0	0	0
intron 47	substituce t/g	1	III
	delece g	1	III
	delece t	24	IA, III/IIIB, IVA, IVB

4.3. klinicko-antropologická charakteristika jednotlivých typů

Výsledky jsou uváděny ve formě: průměr (směrodatná odchylka).

OI typ I

Tento typ je ze z klinicko-patobiomechanického aspektu nejlehčí, věk první zlomeniny je **2,3 (1,94) roku**, nicméně 6 % pacientů mělo zlomeniny již při narození. U 35 % pacientů se zlomeniny vyskytly i po pubertě. Dva pacienti (6,3 %) jsou odkázáni na invalidní vozík.

Antropometrie (výsledky jsou uvedeny v **tabulkách 4.2a. a 4.2b.**)

Tělesná výška

Tělesná výška v průměru **-1,5 (1,1) SD** je významně snížena oproti běžné populaci ($p < 0,001$). Odchylka od normy se s věkem zvyrazňuje. Semilongitudinální sledování (**tabulka 4.3.**) ukazuje, že zatímco do 3 let byla v našem souboru výška **-0,9 (1) SD** (medián **-0,8**, rozmezí **-3 až +0,7 SD**), ve věku 8-13 let klesá na **-1,3 (1,4) SD** (medián **-1,7**, rozmezí **-3,2 + 2,3 SD**), během puberty se odchylka zvyrazňuje na **-1,6 (1) SD** (rozmezí **-3,8 až -0,7 SD**). Výška pacientů, kteří dosáhli dospělosti ($n = 19$), je **-1,8 (0,9) SD**, výška žen je v rozmezí **145 – 163 cm**, mužů **155 – 174 cm**. Nejvyšší postavu má dívka měřící ve věku 11,3 let **165 cm** (**2,25 SD**).

Proporce končetin a trupu

Nejvýrazněji je postižen trup – výška vsedě ($n = 18$) - **2,1 (1,3) SD**, výška horního tělesného segmentu ($n = 11$) - **1,7 (1,2) SD**, souhrnně ($n = 26$) trup **-1,9 (1,3) SD** (**- 4,6 až + 0,8 SD**). Naproti tomu délka končetin se neliší od normy. Subischální délka - **0,18 (1)**, délka dolního tělesného segmentu - **0,3 (1,3) SD**, souhrnně ($n = 26$) - **0,2 (1,1) SD** (**- 2,5 až + 2,3 SD**). Rozpětí paží je poněkud větší než tělesná výška, v průměru **101,2 % (3 %)** ($p = 0,02$).

Hrudník

Obvod hrudníku - **0,2 (1) SD** se neliší od zdravé populace.

Torakální index

Torakální index je **73,7 (7,2)**, normalizováno **0,6 (1,2) SD**, u většiny pacientů je v mezích širší normy, celá skupina se liší od zdravé populace na **5% hladině významnosti**.

Hlava

Obvod hlavy **0,2 (1,1)** se neliší od normální populace. Nad normou je pouze u jedné pacientky s nejvyšším SDS tělesné výšky, významnou makrocefalií tedy neprokazujeme. Cephalický index **80,3 (5,1)** je v normě.

Stav výživy

Hmotnost je - 1,2 (1) SD. **BMI** - 0,6 (1) SD, obojí je významně sníženo proti normě. Obvod paže - 0,5 (0,9), lýtka - 1,2 (1,3) SD. Rozvoj muskulatury dolních končetin je poněkud více postižen, ale rozdíl není statisticky významný. Tloušťka kožních řas u většiny pacientů nebyla měřena, tam, kde máme údaje, jsou v souladu s BMI (medián 30. P, min 20. P, max 93. P).

Klinické a rentgenologické nálezy

Klinické a rentgenologické nálezy jsou uvedeny v **tabulce 4.1a. a 4.1b.**

Namodralé skléry jsou přítomny u 88 % pacientů, dentinogenesis imperfecta jsme nezjistili u žádného pacienta ze souboru, postižení sluchu u 1 pacienta, neurologické postižení u 6 (19 %) pacientů. Kardiovaskulární postižení (včetně poruch koagulačních faktorů) bylo přítomno u 7 pacientů (43,75 %). Trombocytóza se vyskytla u 2 případů (6,67 %). Ze zlomenin se nejčastěji objevují zlomeniny krátkých kostí (81,8 %), dále pak bérce (78,8 %) a předloktí (66,7 %). Z deformit skeletu jsme pozorovali zakřivení femurů u 12 pacientů (36,36 %), zakřivení bérců u 9 pacientů (27,27 %), deformity v oblasti kolen ve smyslu genua valga či genua vara u 12 pacientů (36,36 %), deformity na horní končetině u 4 pacientů (12,1 %).

Na rentgenogramu jsme se setkali s platyspondylií ve 21 případech (65,62 %), s rybími obratli v 15 případech (46,88 %), s frakturami páteře v 15 případech (46,88 %), se skoliózou páteře v 17 případech (51,52%), protruzí acetabul ve 4 případech (12,12 %), s hojením paklouby ve 2 případech (6,06 %) a se zánikem dřevné dutiny jsme se nesetkali u typu IA vůbec.

Častěji jsme se též setkávali s poruchou příčné a podélné klenby nožní (pedes plani, pedes valgi, pedes excavati).

Průběh onemocnění a růstové křivky u typické pacientky typu IA je popsán v **kazuistice TK**, těžší průběh v **kazuistice JS** (kapitola 4.10.).

OI typ III/IB

Tento typ je nejtěžší, věk první zlomeniny je **0,2 (0,1) roku**, většina pacientů (90 %) měla zlomeniny již při narození. U 86 % pacientů se zlomeniny vyskytly i po pubertě. Většina pacientů (89 %) je odkázána na invalidní vozík.

Antropometrie (výsledky jsou uvedeny v tabulkách 4.2a. a 4.2b.)

Jedná se zároveň o jednu z nejtěžších známých poruch růstu. Sledované parametry se významně liší od normy.

Tělesná výška

Tělesná výška je v průměru - **9,9 (2,9) SD**. Odchylka od normy se s věkem zvyrazňuje ještě více než u 1. typu (viz **tabulka 4.3.**). Zatímco do 3 let byla v našem souboru - 6,1 (1,1) SD (rozmezí - 6,9 až - 4,5 SD), ve věku 8-13 let klesá na - 9,6 (2,6) SD, (medián - 8,3, rozmezí - 14,1 až -7,7 SD), během puberty se odchylka zvyrazňuje na -11,3 (1,8), (rozmezí - 14,3 až -9,2 SD). Výška pacientů, kteří dosáhli dospělosti (n = 7) je - 10,8 (1,8) SD, výška je v rozmezí 87 - 119 cm, bez ohledu na pohlaví.

Proporce končetin a trupu

Je zde těžce postižen jak trup, tak končetiny: výška vsedě (n = 8) - 9 (3,5) SD, výška horního tělesného segmentu (n=1) - 8,6 SD, souhrnně (n = 9) trup - **8,9 (3,5)** (- 14,4 až - 2,9 SD). Subischialní délka (n = 8) - 9,5 (3) SD, délka dolního tělesného segmentu (n = 1) - 8,4 SD souhrnně délka končetin (n =9) - **9,4 (3) SD** (- 13,5 až - 3,6 SD). Rozpětí paží je relativně velké, ale neliší se významně od tělesné výšky při velké variabilitě, činí 85 – 143 %, medián 118 % tělesné výšky.

Hrudník

Obvod hrudníku - 1,5 (1,4) SD. Torakální index je extrémně vysoký 87,9 (14,7), (medián 92,7, rozmezí 63,4 až 104,4), vysoce významně odlišný od normy 2,8 (2,4) SD. S výjimkou jedné pacientky je nad normou u všech nemocných s tímto typem.

Hlava

Obvod hlavy - 1,1 (1,4) SD – menší než u typu IA. Cephalický index 89,4 (5,2), (rozpětí 82,5 – 100), v normalizované podobě 2,1 (1,1) SD je významně vyšší než u zdravé populace.

Stav výživy

Stav výživy je velmi obtížné hodnotit. Hmotnost je - 7 (3,7) SD. BMI 1,7 (1,1) SD falešně svědčí pro nadváhu. Obvod paže byl - 2 (2,2), lýtka - 2,7 (0,7) SD. Pokusili jsme se

srovnat obvod paže s referenčními hodnotami dětí, které měly tělesnou výšku rovnou rozpětí paží našich pacientů. I zde obvod paže vyšel nadprůměrný. Objektivnější bude zřejmě srovnání s obvodem paže, který náleží dítěti se stejně velkým obvodem hrudníku. Zde obvod paže vychází podprůměrný (medián - 0,5, rozpětí - 1,7 až + 1,2).

Tloušťka kožních řas nebyla u většiny pacientů měřena. U dvou pacientek byla nízká, mezi 7. a 10. P a BMI byl 1,9 a 2 SD. U jedné pacientky byla na 80. P a BMI 2,1 SD. Střední hodnoty kožních řas 25. a 60. P se pojily s BMI 2,3 a 2,4 SD. Tloušťka kožních řas lépe souhlasí s obvodem paže, resp. s obvodem paže vztaženým k velikosti hrudníku.

Klinické a rentgenologické nálezy jsou uvedeny v **tabulce 4.1a. a 4.1b.**

Namodralé skléry jsou přítomny u 30 % pacientů, dentinogenesis imperfecta u 1 pacientky (10 %), postižení sluchu u žádného pacienta, neurologické postižení u třetiny pacientů.

Kardiovaskulární postižení (včetně poruch koagulačních faktorů) bylo přítomno u dvou pacientů ze tří, kteří byli podrobně kardiologicky vyšetřeni (66,67 %). Trombocytóza se vyskytla u 1 případu (14,29 %). U ostatních nebyly při běžných pediatrických vyšetřeních zachyceny významnější patologie, a tudíž se nerealizovalo vyšetření cílené.

Vícečetné fraktury se vyskytují u všech pacientů tohoto typu, nejčastěji jde o opakované zlomeniny femuru a bérce (100 %), méně často zlomeniny paže (70 %), předloktí (80 %) a krátkých kostí (60 %). Z deformit skeletu jsme pozorovali zakřivení femurů u 9 pacientů (90 %), zakřivení bérců u 9 pacientů (90 %), deformity v oblasti kolen ve smyslu genua valga či genua vara u 8 pacientů (80 %), deformity na horní končetině u 7 pacientů (70 %).

Na rentgenogramu jsme se setkali s platyspondylií v 9 případech (90 %), s rybími obratli v 9 případech (90 %), s frakturami páteře v 9 případech (90 %), se skoliózou páteře v 8 případech (80 %), protruzí acetabul v 8 případech (88,89 %), s hojení paklouby ve 6 případech (60 %) a se zánikem dřevné dutiny jsme se setkali u typu III/IIB v 7 případech (70 %).

Průběh onemocnění a růstové křivky těžkých pacientů s typem III/IIB jsou popsány v **kazuistikách DG a MV** (kapitola 4.10.).

OI typ IV

Tento typ stojí tíží onemocnění mezi uvedenými typu I a III. Věk první zlomeniny je **2,2 (2,9) roku**, 36 % pacientů mělo zlomeniny již při narození. U 3 ze 4 starších pacientů se zlomeniny vyskytly i po pubertě. Polovina pacientů je odkázána na invalidní vozík.

Antropometrie (Výsledky jsou uvedeny v **tabulkách 4.2a. a 4.2b.**)

Tělesná výška

Tělesná výška v průměru - **3,5 (2) SD** je významně snížena jak oproti běžné populaci, tak proti typu IA a naopak je významně vyšší než u typu III. Odchylka od normy se s věkem zvyrazňuje, ale ne tak dramaticky jako u typu III (**tabulka 4.3., graf 4.1.**). Zatímco do 3 let byla v našem souboru - 2,7 (1,3) SD, (medián - 3, rozpětí - 4,2 až 0,6 SD), ve věku 8 - 13 let klesá na - 3,6 (1,7) SD, (medián - 3,6, rozpětí - 6,2 až - 1,3 SD), během puberty se odchylka zvyrazňuje na - 4,6 (1,8) SD, (rozpětí - 7,2 až - 3,1 SD). Výška pacientů, kteří dosáhli dospělosti (n = 4), je v průměru -4,3 SD, výška ženy činí 121 cm, výška mužů je v rozpětí 149 – 164 cm.

Proporce končetin a trupu

Postižení trupu je poněkud výraznější než u typu IA, ale neliší se od něj statisticky významně. Postižení je významně mírnější než u typu III. Výška vsedě (n = 10) - 2,8 (2,3) SD, výška horního tělesného segmentu (n=3) - 3,7 až 0 SD, souhrnně (n = 11) **trup - 2,8 (2,3) SD**, (- 7,7 až + 0,1 SD). Výraznější oproti typu IA je **postižení končetin**. Subischiální délka (n = 10) - 2,9 (1,6), délka dolního tělesného segmentu (n=3) - 3,1 až - 0,7 SD, souhrnně (n = 12) - **2,9 (1,6) SD**, (- 5,5 až + 0,9 SD). Rozpětí paží je poněkud větší než tělesná výška, v průměru 110,7 % (8,5 %), (p = 0,03).

Hrudník

Obvod hrudníku 0,2 (1,7) SD (medián 0,3, rozmezí - 2,3 až + 2,9). Neliší se významně od zdravé populace a je tedy vzhledem k výšce relativně velký. **Torakální index** je významně zvýšen **81,7 (8,5)**, (medián 82,5, rozmezí 65 až 97), po normalizaci 1,7 (1,6) SD, od zdravé populace se významně liší (p= 0,002).

Hlava

Obvod hlavy 0,1 (0,9) v normě, neliší se významně od zdravé populace ani typu IA a je větší než u typu III (p = 0,02). Cephalický index **82,4 (5,8)**, (rozmezí 72,2 – 93,1) se neliší významně od zdravé populace.

Stav výživy

Stav výživy je velmi obtížné hodnotit. Hmotnost - 1,6 (1,8) SD, (rozmezí - 4 až + 1,8 SD). **BMI 0,8 (1)** by svědčil pro nadváhu. Obvod paže 0,2 (1,7) SD (rozmezí - 2,3 až + 2,2 SD) lýtka - 2,3 (1) SD (- 3,2 až - 0,8 SD). Svalstvo dolních končetin je postiženo významněji než horních ($p = 0,02$). Pokusili jsme se srovnat obvod paže s referenčními hodnotami dětí, které měly tělesnou výšku rovnou rozpětí paží našich pacientů. I zde obvod paže vyšel nadprůměrný. Vzhledem k obvodu hrudníku je mírně nadprůměrný (medián 0,6 SD, rozmezí -1,6 až + 2,2 SD). Tloušťka kožních řas nebyla u většiny pacientů měřena, u 5 změřených pacientů byla průměrná až nadprůměrná, vyšší než u typu IA a III a byla v souladu s BMI a obvodem paže.

Klinické a rentgenologické nálezy jsou uvedeny v tabulce 4.1a. a 4.1b.

Namodralé skléry jsou přítomny u 81,8 % pacientů, dentinogenesis imperfecta u 55 % pacientů, postižení sluchu u 1 pacienta (9 %), neurologické postižení u 18 % pacientů.

Kardiovaskulární postižení (včetně poruch koagulačních faktorů) bylo přítomno u 1 ze dvou kardiologicky vyšetřených pacientů (50 %). Trombocytóza se vyskytla u 6 případů (60 %).

Zlomeniny vznikají nejčastěji na femuru a předloktí (obojí 72,7 %), méně časté jsou zlomeniny krátkých kostí (36,4 %). Z deformit skeletu jsme pozorovali zakřivení femurů u 8 pacientů (72,73 %), zakřivení bérců u 8 pacientů (72,73 %), deformity v oblasti kolen ve smyslu genua valga či genua vara u 6 pacientů (54,55 %), deformity na horní končetině u 1 pacienta (9,09 %).

Na rentgenogramu jsme se setkali s platyspondylií v 7 případech (70 %), s rybími obratli v 6 případech (60 %), s frakturami páteře v 5 případech (45,45 %), se skoliózou páteře v 8 případech (72,73%), protruzí acetabul ve 3 případech (30 %), s hojení paklouby v 5 případech (45,45 %) a se zánikem dřevňové dutiny jsme se setkali u typu IV ve 4 případech (36,36 %).

Častěji jsme se též setkávali s poruchou příčné a podélné klenby nožní (pedes plani, pedes valgi, pedes excavati).

Průběh onemocnění a růstové křivky u typického pacienta typu IV je popsán v **kazuistice LZ**, těžký průběh v **kazuistice NB** (kapitola 4.10.).

OI VII

Pacient typu VII je uveden jako samostatná **kazuistika PV**. (kapitola 4.10.7.).

Tabulka č. 4.1a. Klinický a rentgenologický obraz

typ OI	I		III/IIIB		IV		VII	
	n	n případů	n	n případů	n	n případů	n	n případů
znak								
modré zbarvení skléř	32	28	10	3	11	9	11	0
dentinogenesis imperfecta	32	0	10	1	11	6	11	0
postížení sluchu	32	1	10	0	11	1	11	0
zlomeniny po porodu	32	2	10	9	11	4	11	0
zlomeniny po pubertě	26	9	7	6	11	3	11	0
zlomeniny femuru	33	16	10	10	11	8	11	1
zlomeniny femuru ≥ 2	33	12	10	10	11	6	11	0
zlomeniny bérce	33	26	10	10	11	7	11	0
zlomeniny bérce ≥ 2	33	17	10	10	11	6	11	0
zlom. krátkých kostí	33	27	10	6	11	4	11	0
zlom. jiných kostí	33	12	9	7	11	6	11	1
zakřivení femurů	33	12	10	9	11	8	11	0
deformity v oblasti kolen	33	12	10	8	11	6	11	1
zakřivení bérců	33	9	10	9	11	8	11	0
nestejná délka DK	33	8	10	3	11	8	11	0
deformity HK	33	4	10	7	11	1	11	0
deformita hrudníku	33	6	10	8	11	2	11	0
deformity žeber	33	1	10	8	11	2	11	0
fraktury páteře	32	15	10	9	11	5	11	0
platyspondylie	32	21	10	9	11	7	11	0
rybí obratle	32	15	10	9	11	6	11	1
skolióza	33	17	10	8	11	8	11	1

Tabulka č. 4.1b. Klinický a rentgenologický obraz - pokračování

typ OI znak	I		III/IIIB		IV		VII	
	n	n případů %	n	n případů %	n	n případů %	n	n případů %
wormianské kosti	18	16.7	7	6	4	2	1	50.0
protruse acetabul	33	12.1	9	8	10	3	1	30.0
hojení paklouby	33	6.1	10	6	11	5	1	45.5
zánik dřevěné dutiny	33	0.0	10	7	11	4	1	36.4
nechodící pacient	32	6.3	9	8	10	5	1	50.0
pedes plani	32	62.5	6	1	9	4	1	44.4
pedes valgi	32	59.4	7	2	9	4	1	44.4
pedes excavati	32	34.4	6	1	9	2	1	22.2
kardiovaskulární postižení	16	43.8	3	2	2	1	1	50.0
trombocytopenie	30	0.0	7	0	10	0	1	0.0
trombocytóza	30	6.7	7	1	10	6	1	60.0
neurologické postižení	32	18.8	9	3	11	2	1	18.2
kýla	22	18.2	6	1	8	0	1	0.0

Tabulka č. 4.2a. Antropometrie 1. část

parametr	typ OI	N	NMiss	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean	StDev	StdErr	LL95	UL95	sign p
Tělesná výška (SDS)	I	33	0	-3.8	-2.0	-1.4	-1.0	1.5	-1.5	1.1	0.2	-1.9	-1.1	<0,01
	II/III	10	0	-14.2	-11.5	-10.4	-8.5	-3.7	-9.9	2.9	0.9	-11.9	-7.8	<0,01
	IV	11	0	-7.4	-4.3	-3.4	-2.7	0.3	-3.5	2.0	0.6	-4.8	-2.2	<0,01
	VII					-4.5								
Tělesná hmotnost (SDS)	I	33	0	-3.8	-1.9	-1.2	-0.4	0.3	-1.2	1.0	0.2	-1.6	-0.9	<0,01
	II/III	10	0	-13.5	-7.6	-6.1	-4.5	-3.0	-7.0	3.7	1.2	-9.7	-4.4	<0,01
	IV	11	0	-4.0	-2.6	-2.2	-1.0	1.8	-1.6	1.8	0.5	-2.8	-0.4	<0,01
	VII					-1.0								
BMI (SDS)	I	33	0	-2.4	-1.5	-0.4	0.3	1.1	-0.6	1.0	0.2	-0.9	-0.2	<0,01
	II/III	10	0	-0.1	1.0	2.0	2.3	3.7	1.7	1.1	0.3	0.9	2.5	ns
	IV	11	0	-0.6	0.1	0.7	1.3	2.5	0.8	1.0	0.3	0.1	1.4	ns
	VII					1.9								
výška trupu (SDS)	I	26	7	-4.6	-2.7	-1.8	-1.1	0.8	-1.9	1.3	0.3	-2.4	-1.4	<0,01
	II/III	9	1	-14.4	-11.0	-9.3	-6.8	-2.9	-8.9	3.5	1.2	-11.6	-6.2	<0,01
	IV	11	0	-7.7	-4.0	-2.7	-1.0	0.1	-2.8	2.3	0.7	-4.4	-1.2	<0,01
	VII					-4.6								
délka DK (SDS)	I	26	7	-2.5	-0.8	-0.1	0.3	2.3	-0.2	1.1	0.2	-0.6	0.3	ns
	II/III	9	1	-13.5	-11.5	-9.9	-8.4	-3.6	-9.4	3.0	1.0	-11.7	-7.1	<0,01
	IV	11	0	-5.5	-3.9	-3.1	-2.6	0.9	-2.9	1.6	0.5	-4.0	-1.8	<0,01
	VII					-2.8								
Obvod hrudníku (SDS)	I	26	7	-1.7	-1.0	-0.6	0.0	2.0	-0.2	1.0	0.2	-0.7	0.2	ns
	II/III	8	2	-3.9	-2.2	-1.6	-0.4	0.3	-1.5	1.4	0.5	-2.6	-0.3	<0,01
	IV	9	2	-2.3	-1.1	0.3	1.6	2.9	0.2	1.7	0.6	-1.0	1.5	ns
	VII					1.2								
Torakální index	I	25	8	60.8	69.2	72.0	79.8	90.0	73.7	7.2	1.4	70.7	76.7	<0,05
	II/III	9	1	63.4	80.0	92.7	100.0	104.4	87.9	14.7	4.9	76.6	99.3	<0,01
	IV	9	2	64.8	79.6	82.5	83.4	97.2	81.7	8.5	2.8	75.2	88.2	<0,01
	VII					67.3								

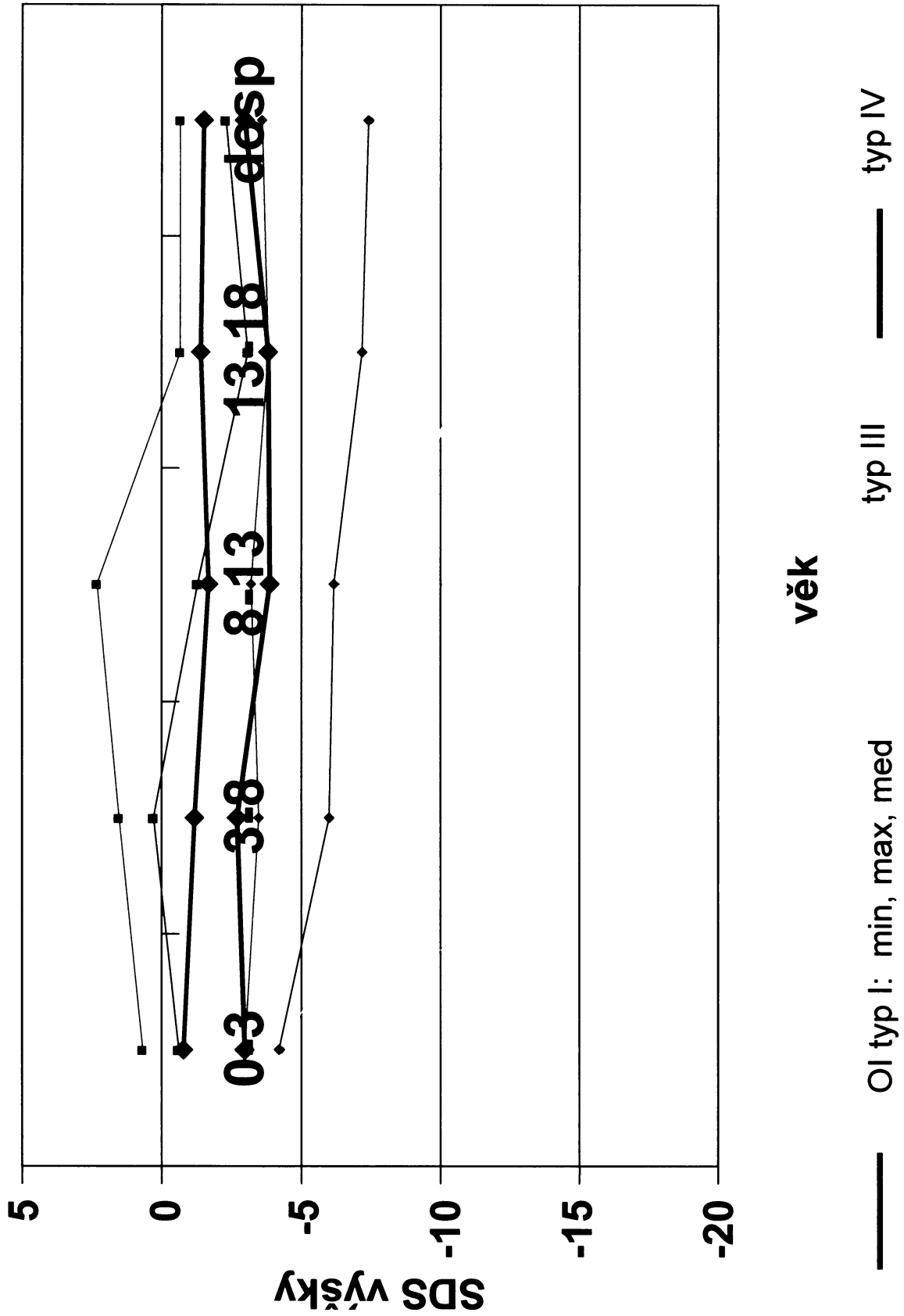
Tabulka č. 4.2b. Antropometrie 2. část

parametr	typ	OI	N	NMiss	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean	StDev	StdErr	LL95	UL95	sign.
Obvod hlavy (SDS)	I		27	6	-1.7	-0.5	0.2	0.9	2.8	0.2	1.1	0.2	-0.2	0.6	ns
	II/III		9	1	-3.1	-2.1	-1.3	-0.1	1.0	-1.1	1.4	0.5	-2.2	0.0	<0,05
	IV		10	1	-1.5	-0.4	0.0	0.6	1.7	0.1	0.9	0.3	-0.5	0.7	ns
	VII						-0.5								
Cephalický index	I		24	9	65.8	77.6	81.2	83.2	90.4	80.3	5.1	1.1	78.1	82.4	ns
	II/III		9	1	82.5	86.2	88.1	91.2	100.0	89.4	5.2	1.7	85.5	93.4	<0,01
	IV		10	1	72.2	81.1	82.8	84.9	93.1	82.4	5.8	1.8	78.3	86.6	ns
	VII						86.0								
Obvod paže (SDS)	I		27	6	-2.2	-1.1	-0.6	0.3	2.0	-0.5	0.9	0.2	-0.8	-0.1	<0,05
	II/III		9	1	-6.0	-2.7	-1.7	-0.5	0.5	-2.0	2.2	0.7	-3.7	-0.4	<0,01
	IV		10	1	-2.3	-1.0	0.6	1.6	2.2	0.2	1.7	0.5	-1.0	1.4	ns
	VII						1.6								
Obvod lýtka (SDS)	I		24	9	-4.9	-1.9	-0.9	-0.3	0.6	-1.2	1.3	0.3	-1.7	-0.6	<0,01
	II/III		4	6	-3.7	-3.1	-2.6	-2.2	-2.1	-2.7	0.7	0.4	-3.9	-1.5	<0,01
	IV		8	3	-3.2	-3.1	-2.6	-1.7	-0.8	-2.3	1.0	0.3	-3.1	-1.5	<0,01
	VII						0.1								

Tabulka č. 4.3. Růst pacientů s osteogenesis imperfecta (semilongitudinální studie)

Tělesná výška (SDS)		0 - 3		3 - 8		8 - 13		13 - 18		dospělost	
typ OI	věk										
OI I	počet	10	12	15	13	19					
	průměr	-0.9	-1.2	-1.3	-1.6	-1.8					
	SD	1.0	1.2	1.4	1.0	0.9					
	medián	-0.8	-1.2	-1.7	-1.4	-1.5					
	min	-3.0	-3.5	-3.2	-3.8	-3.6					
	max	0.7	1.5	2.3	-0.7	-0.7					
OI IIB/III	počet	3	4	4	5	7					
	průměr	-6.1	-9.6	-8.0	-11.3	-10.8					
	SD	1.1	2.6	1.4	1.8	1.8					
	medián	-6.8	-8.3	-7.6	-11.3	-10.6					
	min	-6.9	-14.1	-10.2	-14.3	-13.2					
	max	-4.5	-7.7	-6.6	-9.2	-7.7					
OI IV	počet	4	9	5	5	3					
	průměr	-2.7	-2.7	-3.6	-4.6	-4.2					
	SD	1.3	1.9	1.7	1.8	1.9					
	medián	-3.0	-2.7	-3.9	-3.8	-3.0					
	min	-4.2	-6.0	-6.2	-7.2	-7.4					
	max	-0.6	0.3	-1.3	-3.1	-2.3					
OI VII	počet	0	0	1	1	1					
	medián			-3.2	-4.2	-4.5					

Graf č. 4.1. Tělesná výška u různých typů OI



4.4. *kostní věk*

Kostní věk byl hodnocen pouze u 21 pacientů (11 pacientů typu I, 1 pacientka typu III, 8 pacientů typu IV a pacient typu VII). Někteří byli takto vyšetřeni opakovaně. Nejedná se tedy o reprezentativní vzorek a následující hodnocení bude pouze orientační.

U pacientů, kteří měli více vyšetření, byly vybrány 2 snímky, jeden z období prepubertálního a druhý z období puberty. Vznikl tak soubor 28 vyšetření od 13 dívek a 8 chlapců. Kostní věk jsme hodnotili metodou Tanner Whitehouse III, výsledky jsou uvedeny v **tabulce č. 4.11.**

Tabulka č. 4.11. Hodnocení kostního věku.

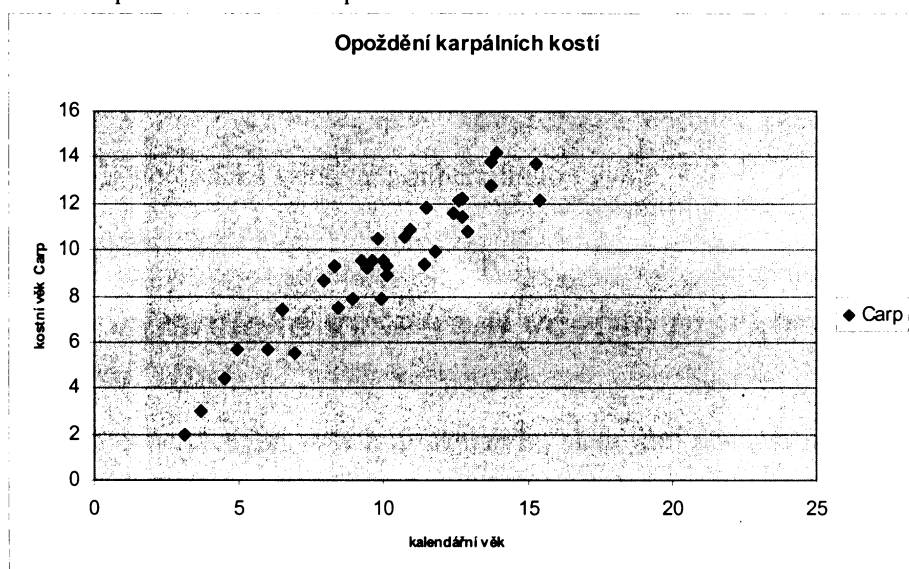
pacient	TYP OI	Kalendářní		
		věk	Carp	RUS
M1	4	9,8	10,5	10,6
M1	4	15,3	13,7	15,1
M2	1	8,9	7,9	8
M2	1	15,4	12,1	14,1
F1	4	6	5,7	4,7
F2	4	8,4	7,5	6,9
F2	4	14,5		14,5
F3	3	20,2		14,4
F4	4	9,2	9,5	8,3
F4	4	12,4	11,6	12,8
M3	1	12,9	10,8	10,4
F5	1	9,6	9,5	9,3
M4	1	13,9	14,2	13,5
F6	1	7,9	8,7	6,9
F6	1	10,7	10,6	10,7
M5	7	11,4	9,4	9,9
M5	7	13,7	12,8	13,6
F7	1	10,9	10,9	11
F8	4	12,6	12,1	13,6
F9	1	8,3	9,3	10,2
F10	1	10	9,5	10,1

M6	4	11,5	11,8	13,5
M7	4	9,9	7,9	6,8
M8	1	10,1	8,9	10
M8	1	15,6		14,9
F11	1	14,9		14,5
F12	1	6,9	5,5	4,5
F13	4	4,9	5,7	4,9
	Medián	10,8	9,5	10,5
	průměr	11,28	9,84	10,63
	SD	3,33	2,35	3,26

Vysvětlivky zkratk: M – male (pacient mužského pohlaví), F – female (pacientka ženského pohlaví)

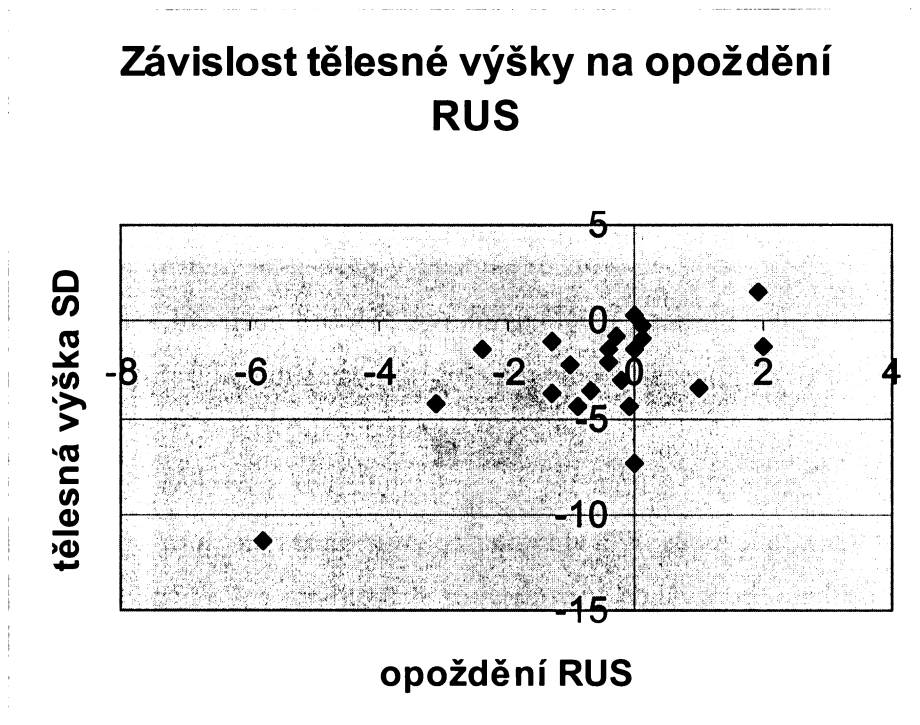
Kostní věk je tedy v průměru mírně opožděn, karpální kosti poněkud výrazněji ($p = 0,01$) než RUS ($p = 0,035$). U starších pacientů bývá opoždění karpálních kůstek (Carp) výraznější. Opoždění RUS na věku nezávisí (viz **graf č. 4.2.**)

Graf č. 4.2. Závislost opoždění maturace karpálních kostí na věku u OI.



Rozdíl kostního a kalendářního věku u 21 pacientů koreluje s SDS tělesné výšky Carp $r = 0,55$ ($p = 0,01$) RUS $r = 0,665$ ($p < 0,005$), čím výraznější opoždění, tím nižší výška (viz **graf č. 4.3.**).

Graf č. 4.3. Korelace mezi tělesnou výškou (SD) a opožděním kostního zrání RUS.



Interpretace tohoto poznatku však není jednoduchá. Tento kostní věk není vždy v souladu se sexuální maturací, opoždění bude často spíše reflektovat strukturální změny při základním onemocnění než věk biologický. Zatím nemáme dostatek materiálu, zvláště chybí pacienti typu III a systematické sledování pubertálního vývoje.

Proto kostní věk není zahrnut do dalších analýz.

4.5. biochemické vyšetření včetně markerů kostního metabolismu

Výsledky biochemických vyšetření během let sledování pochází z různých laboratoří, a tudíž se i některé vyšetřované parametry jako takové a referenční rozmezí liší, obzvláště u sledovaných markerů kostního obratu. Vzhledem k tomu jsme volili hodnocení pouze orientační - „zvýšen“ nebo „nezvýšen“.

Sledované parametry v krevním obraze, krevním séru a moči se nelišily od běžné populace v souladu s literaturou (36 - Glorieux 2003). V krevním obraze jsme se v 9 případech (při opakovaném vyšetření) setkali s nálezem trombocytózy (při laboratorní normě 130 – 350 g/l, viz **tabulka č. 4.1.**). U žádného pacienta souboru nebyla zjištěna zvýšená hodnota homocysteinu (16 – 30 mol/l), svědčící pro mírnou hyperhomocysteinemii,

kteřá byla prokázána u 8 z 80 vyšetřených dětí s různými vrozenými systémovými vadami skeletu ve věku 2 – 18 let (44 - Hyánek et al. 2000).

Z vyšetřovaných markerů kostního obratu jsme se zaměřili na sledování celkové ALP a kostní ALP, osteokalcinu a deoxypyridinolinu, které byly zaznamenány do databáze.

Průřezová data těchto markerů před léčbou, během léčby a po léčbě (kalcitoninem či bisfosfonáty) u jednotlivých typů OI jsou zaznamenány v **tabulce č. 4.7**. Mezi pacienty různých typů nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly.

Menší skupina léčených a dobře spolupracujících pacientů byla z hlediska konkrétní medikamentózní terapie a hladin deoxypyridinolinu před nasazením léčby a po jejím zavedení vyhodnocena podrobněji zvlášť (viz kapitola 4.9. léčba).

Problematika sledování kostního obratu u pacientů s OI je velmi rozsáhlá, a proto v rámci práce s tak širokým zaměřením, jí nemohla být věnována detailnější pozornost. Sledování změn jednotlivých markerů v souvislosti s podávanou medikací a růstovými parametry (s ohledem na kostní věk) bude předmětem dalšího zkoumání.

4.6. denzitometrické vyšetření

Denzitometrické vyšetření prokázalo téměř u všech vyšetřených pacientů snížení kostní denzity v oblasti bederní páteře i celotělového obsahu minerálu vzhledem k normě pro věk a pohlaví dle užití referenční populace. U pacientů dlouhodobě léčených bisfosfonáty bylo denzitometricky verifikováno zvýšení kostní denzity, u některých jsme prokázali na RTG páteře nárůst výšky těl obratlů a zahuštění kostní denzity v oblasti růstových epifýz, apofýz a akrofýz jako důkaz léčby bisfosfonáty. Hodnocení osteoporózy a osteopenie dle denzitometrie a RTG viz. **tabulka č. 4.4**. Mezi jednotlivými typy OI nebyly nalezeny významné rozdíly ve výskytu osteoporózy/osteopenie páteře a pouze hraniční rozdíl ve výskytu osteoporózy kyčlí s tendencí k vyššímu výskytu u typu III, kde se rentgenologicky prokazuje asymetrická protruse acetabul do pánve a její deformita.

Tabulka č. 4.7. Zvýšené kostní markery před léčbou, na léčbě a po léčbě (osteokalcin či bisfosfonáty)

před léčbou	I		III/IIIB		IV		VII	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ALP	21	42.85	2	0	5	3	1	0
kostní ALP	21	57.14	2	100	5	2	1	100
osteokalcin	21	42.85	2	50	5	3	1	0
deoxyrydinolin	21	33.33	2	100	5	3	1	100
na léčbě	I		III/IIIB		IV		VII	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ALP	9	22.22	5	1	5	2	0	0
kostní ALP	9	44.44	5	2	5	5	0	0
osteokalcin	9	11.11	5	1	5	1	0	0
deoxyrydinolin	9	33.33	5	2	5	1	0	0
po léčbě	I		III/IIIB		IV		VII	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ALP	2	50	0	0	0	0	0	0
kostní ALP	2	100	0	0	0	0	0	0
osteokalcin	2	50	0	0	0	0	0	0
deoxyrydinolin	2	0	0	0	0	0	0	0

Tabulka č. 4.4. Osteoporóza u pacientů s osteogenesis imperfecta

Kčle	I			II/III			IV			VII		
	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%
Typ Ol/počet												
normální	33	4	12.12	10	1	10	11	1	9.09	1	0	0
osteopenie	33	15	45.45	10	0	0	11	5	45.45	1	0	0
osteoporóza	33	14	42.42	10	9	90	11	5	45.45	1	1	100
Páteř												
Typ Ol/počet												
normální	33	5	15.15	10	1	10	11	0	0	1	0	0
osteopenie	33	11	33.33	10	4	40	11	6	54.55	1	1	100
osteoporóza	33	17	51.52	10	5	50	11	5	45.45	1	0	0

4.7. rozdíly mezi jednotlivými typy

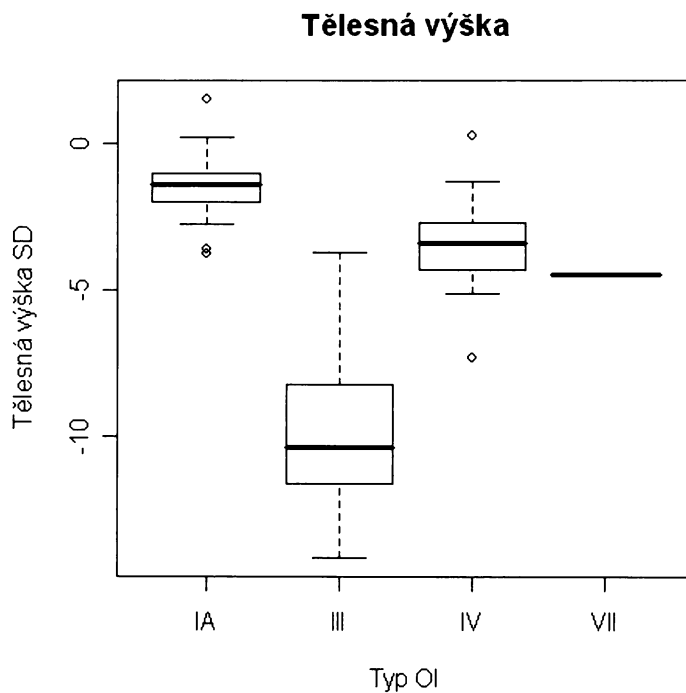
Jednotlivé typy OI se navzájem významně liší, a to zpravidla tak, že typ I je nejmírnější, typ III představuje nejtěžší postižení a pacienti s typem IV stojí zhruba uprostřed.

Rozdíly jsou v počtu zlomenin, věku první zlomeniny, deformitách dolních i horních končetin, protruzi acetabul, výskytu wormiánských kostí, hojení pomocí pakloubů, zániku dřevné dutiny. Skolióza a osteopenie/osteoporóza páteře, fraktury páteře, platyspondylie a rybí obratle se vyskytují u všech typů, avšak ve výskytu kyfoskoliózy a deformitách hrudníku a žeber opět nacházíme významné rozdíly. Nevýznamné nebo nanejvýš hraniční rozdíly nacházíme dále ve výskytu zlomenin krátkých a jiných kostí, predilekci zlomenin, ve výskytu nestejných délek končetin, deformit kolen, ploché nohy, osteopenie/osteoporózy kyčle a zlomenin po pubertě. Významné rozdíly jsou v počtu operací a výskytu nechodících pacientů.

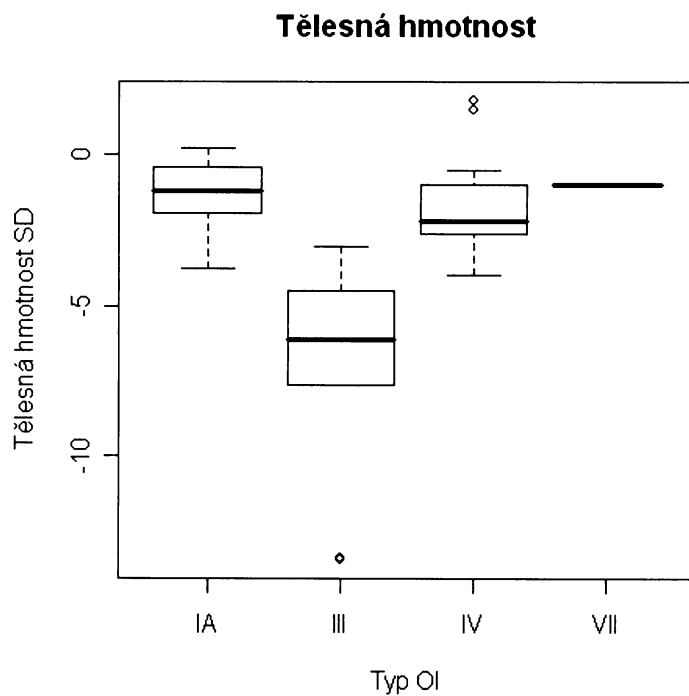
Významný rozdíl mezi skupinami byl zjištěn i u výskytu namodralých sklér, které jsou častější u typu I, nevyskytují se však u všech jedinců. Postižení zubů v našem souboru vidíme častěji u typu IV (IVB). Nenalezli jsme rozdíly ve výskytu postižení sluchu, kardiovaskulárního a neurologického postižení. Nenalezli jsme významné rozdíly ani ve výskytu pacientů se zvýšenými markery kostního obratu. Významné rozdíly jsou ve všech sledovaných antropometrických parametrech s výjimkou obvodu hrudníku a dále obvodu hlavy a paže, kde jsou rozdíly zhruba hraniční (p poblíž 0,05). Zajímalo nás proto, zda mohou některé antropometrické parametry sloužit v diferenciální diagnostice jednotlivých typů, zejména mezi typy I a IV.

Jak ukazují krabicové grafy (**graf č. 4.4 – 4.8, 4.11 - 4.14.**) a vývoj tělesné výšky u jednotlivých typů OI (**graf č 4.1.**), nejcitlivějším a zároveň nejjednodušším parametrem, který pomáhá diferencovat jednotlivé typy, je tělesná výška.

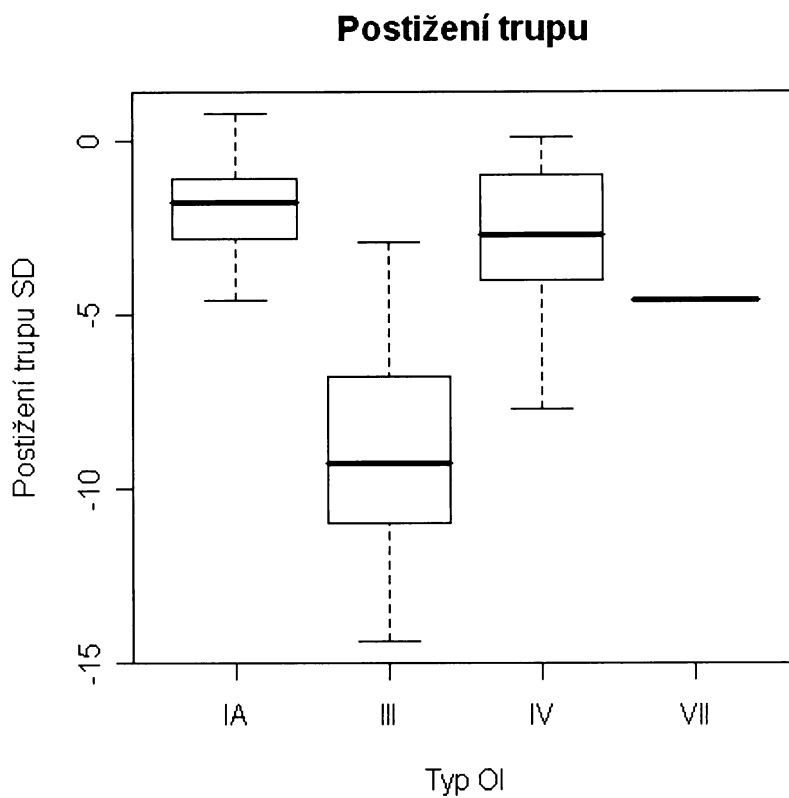
Graf č. 4.4. Tělesná výška u skupin pacientů s OI (rozděleno dle typů).



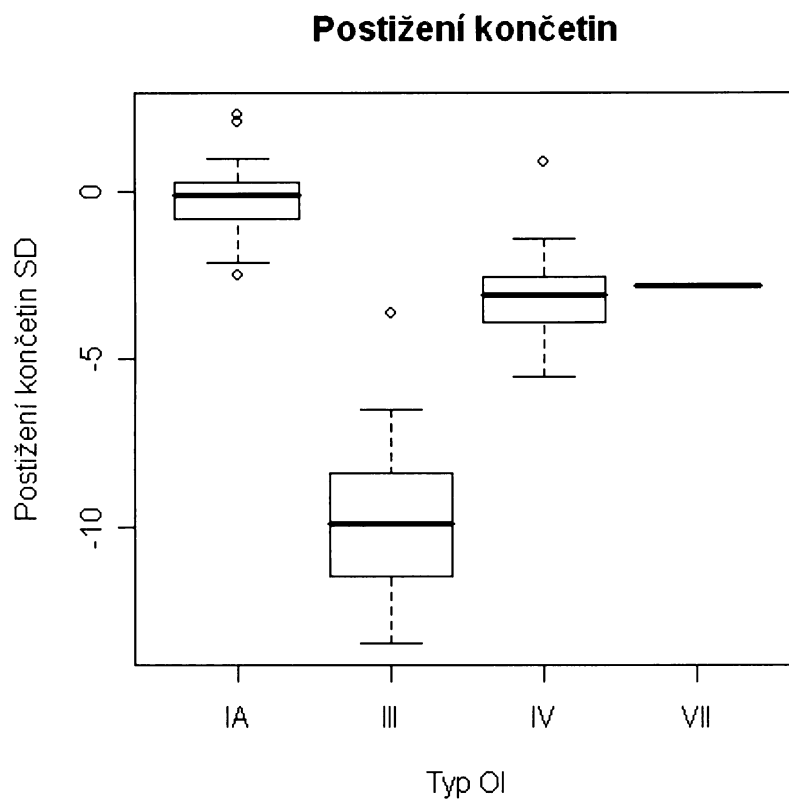
Graf č. 4.5. Tělesná hmotnost u jednotlivých typů OI.



Graf č. 4.6. Postižení trupu u jednotlivých typů OI.



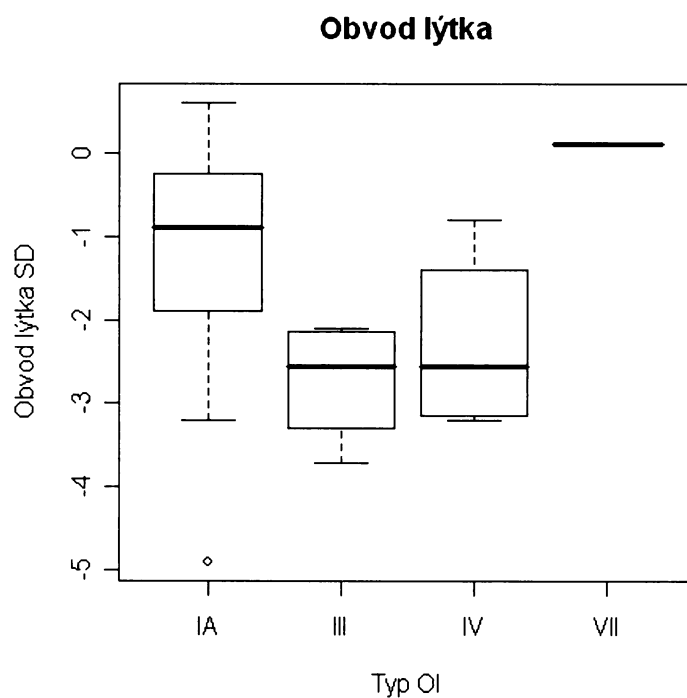
Graf č. 4.7. Zkrat délky dolních končetin u jednotlivých typů OI.



Mezi typem I a IV však dochází k překrývání hodnot ve všech věkových kategoriích.

Typ IV se liší od typu I především výraznějším zkrácením končetin ($p = 0,0001$). V praxi se to projevuje tím, že pacienti typu I mívají disproporcionálně zkrácený trup, zatímco u typu IV je zkrácení postavy proporcionalní. Dále mají pacienti typu IV vyšší torakální index ($p = 0,01$), překrývání hodnot však je tak velké, že nám tento parametr v diferenciální diagnostice příliš nepomůže. Nebyly nalezeny rozdíly v tělesné hmotnosti ani obvodových rozměrech. Při nižší tělesné výšce tak mají pacienti typu IV vyšší BMI ($p < 0,01$). Přestože tento parametr se celkově ukazuje jako nevhodný k hodnocení stavu výživy u OI, pacienti typu IV skutečně vykazují sklony k nadváze zejména ve vyšším věku, což potvrzuje i měření tloušťky kožních řas. Pacienti IV. typu také mají tendenci k výraznější svalové hypotrofii bérců – obvod lýtka bývá relativně menší ve srovnání s obvodem paže (viz **graf 4.8. a 4.14.**). Tyto rozdíly jsou však pouze orientační, založené na malém počtu pozorování.

Graf č. 4.8. Obvod lýtka u jednotlivých typů OI.



Názorně ukazují rozdíl mezi těžkým průběhem typu I a průměrným průběhem u typu IV kazuistiky JS a LZ.

Mezi typem III a IV dochází pouze k hraničnímu překrývání hodnot tělesné výšky. Další významné rozdíly jsou v délce trupu i dolních končetin, v tělesné hmotnosti ($p < 0,001$), dále v cephalickém indexu ($p = 0,01$) a obvodu paže ($p = 0,02$). Na větším obvodu paže u pacientů IV. typu se zřejmě podílí i více podkožního tuku než u typu III.

Rozdíl mezi průběhem onemocnění u typu III a těžkým průběhem u typu IV názorně ukazují kazuistiky MV a NB.

4.8. vztahy mezi klinickými, antropometrickými a biochemickými parametry

Většina sledovaných antropometrických parametrů se liší od referenčních hodnot a velikost jejich odchylky od normy vyjadřuje zároveň tíži onemocnění.

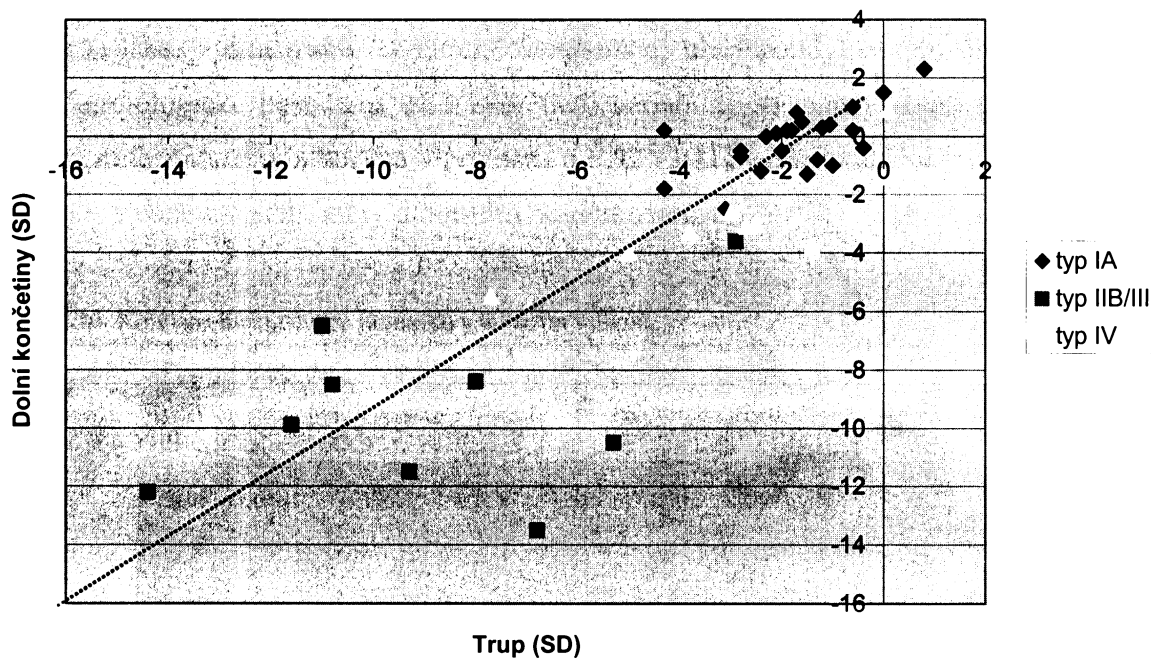
Nejdůležitějším faktorem, který ovlivňuje tíži onemocnění, je typ osteogenesis imperfecta, který je výrazem tíže postižení kolagenu a pojivové tkáně pacienta. Pacienti s těžším typem postižení mají zpravidla menší tělesnou výšku, a to jak délku končetin, tak trupu, vyšší torakální i cephalický index, mají více zlomenin a častěji deformity kostí.

Zajímaly nás vzájemné vztahy mezi antropometrickými parametry a zvláště vztahy mezi antropometrickými parametry a klinickými a biochemickými údaji. Zvláštní pozornost jsme věnovali otázce, do jaké míry množství zlomenin a deformity kostí ovlivňují tělesnou výšku, a to jak končetiny (případně zkrat jedné končetiny), tak trup. Stanovené hypotézy byly testovány na základě vhodných lineárních modelů, kde typ onemocnění byl zohledněn přítomností vysvětlující faktorové proměnné.

Antropometrické parametry

Osteogenesis imperfecta ovlivňuje růst celého skeletu, jak **trupu**, tak **končetin**. Korelaci mezi SDS trupu a končetin ($r = 0,84$, $p < 0,001$) ukazuje **graf č. 4.9**.

Graf č. 4.9. Korelace mezi SDS trupu a dolních končetin.

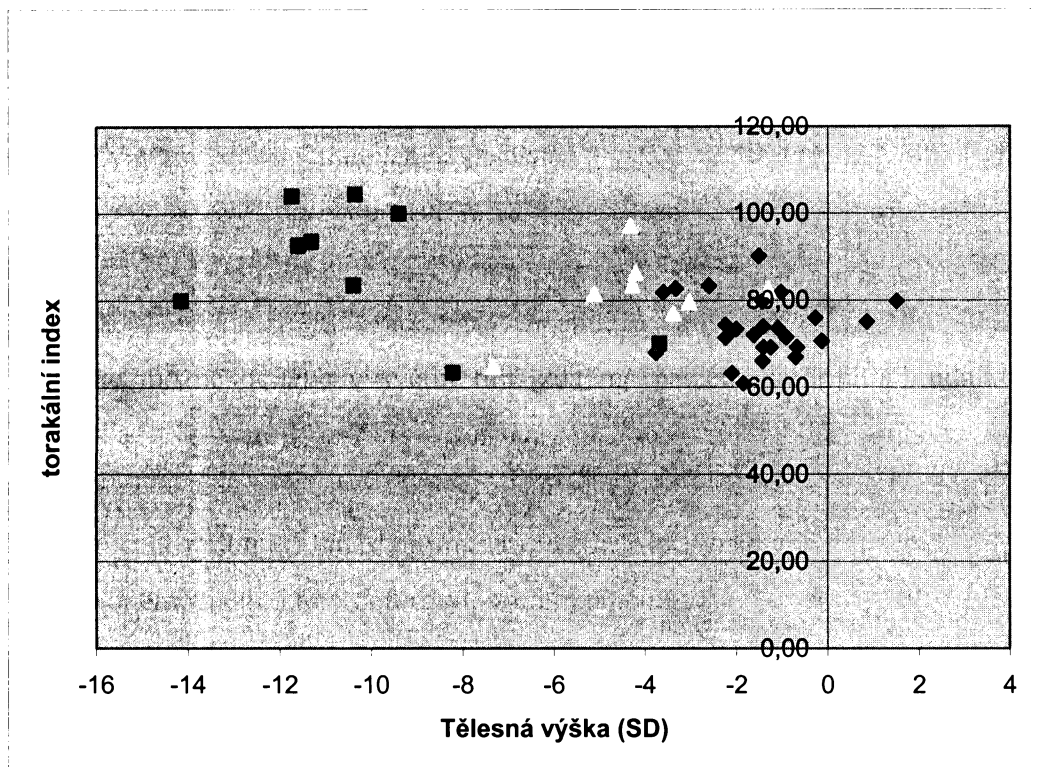


Tento vztah mezi délkou končetin a trupu je velmi úzký, podobně jako u zdravých jedinců.

Jak již bylo zmíněno výše, pacienti typu IV mají při přibližně stejné délce trupu kratší dolní končetiny. Velká variabilita pak je charakteristická pro nejtěžší typ III.

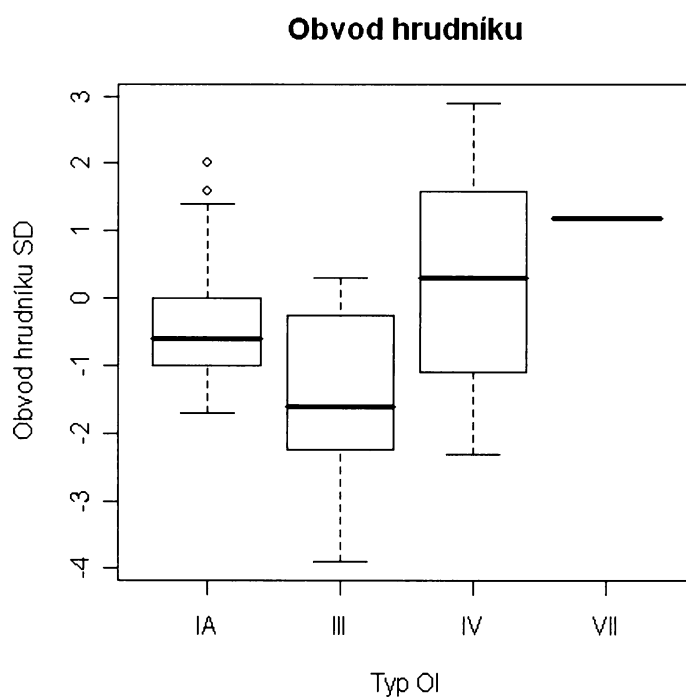
V rámci celého souboru nacházíme i korelaci mezi tvarem **hrudníku** reprezentovaným torakálním indexem a tělesnou výškou ($r = -0,54$, $p < 0,001$). Pacienti s těžším typem OI a těžší poruchou růstu mívají i vyšší torakální index. Jak je patrné i z **grafu č. 4.10.**, mezi pacienty téhož typu OI již významnou korelaci mezi tvarem hrudníku a tělesnou výškou nenalzáme. Variabilitu v hodnotě torakálního indexu mezi pacienty stejného typu onemocnění je možné nejlépe vysvětlit tím, zda má pacient deformitu hrudníku. Ostatní položky (výška, výška trupu, skolióza, osteoporóza, platyspondylie, rybí obratle, fraktury páteře, kardiologické postižení) už k vysvětlení variability významně nepřispívají. Pacient, který má deformitu hrudníku, má v průměru o 9,92 (3,41) vyšší torakální index než pacient stejného typu onemocnění, který deformitu hrudníku nemá.

Graf č. 4.10. Korelace mezi tvarem hrudníku a tělesnou výškou.



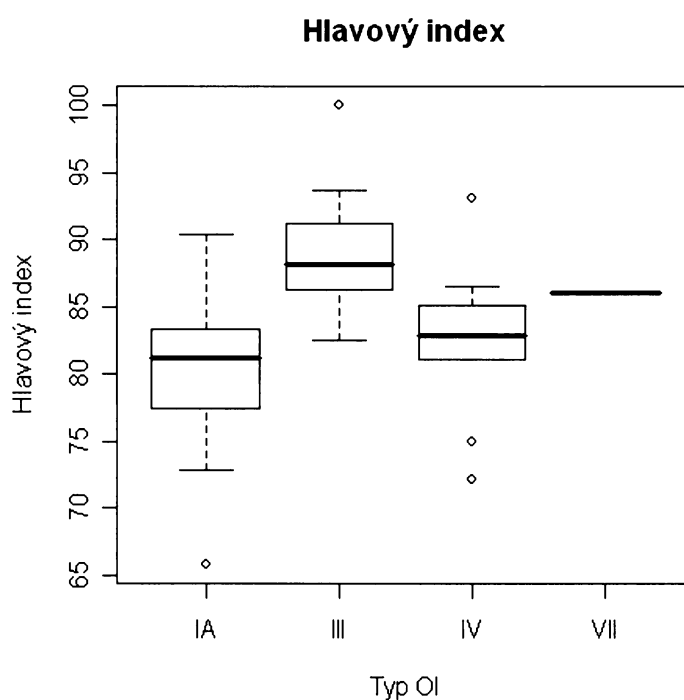
V obvodu hrudníku nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi skupinami (viz **graf č. 4.11.**). U pacientů s těžkým typem onemocnění a těžkou poruchou růstu bývá hrudník relativně velký. Faktory ovlivňující velikost obvodu hrudníku jsme mezi testovanými parametry nenalezli s výjimkou platyspondylie, a to pouze u pacientů typu I: pacienti s platyspondylií měli menší obvod hrudníku ($p = 0,004$). U ostatních skupin však tento vztah prokázán nebyl.

Graf č. 4.11. Obvod hrudníku u jednotlivých typů OI.



Také tvar **hlavy** se mezi typy OI významně liší, nejtěžší typ onemocnění má vyšší cephalický index (viz **graf č. 4.12.**). Ovšem pacienti se zánikem dřevné dutiny mají v průměru o 6,91 (2,31) nižší hodnotu hlavového indexu než pacienti téhož typu OI bez zániku dřevné dutiny. Interpretace toho výsledku je problematická. Zdá se, že v rámci III. a IV. typu se s těžkými komplikacemi jako je zánik dřevné dutiny i s těžkým postižením růstu může pojít právě nižší cephalický index (dolichocefalie až brachycefalie v mezích normy: u typu IV 72 – 84, u typu III 82 – 87 indexových jednotek). Hlavový index tedy není vhodným ukazatelem tíže onemocnění.

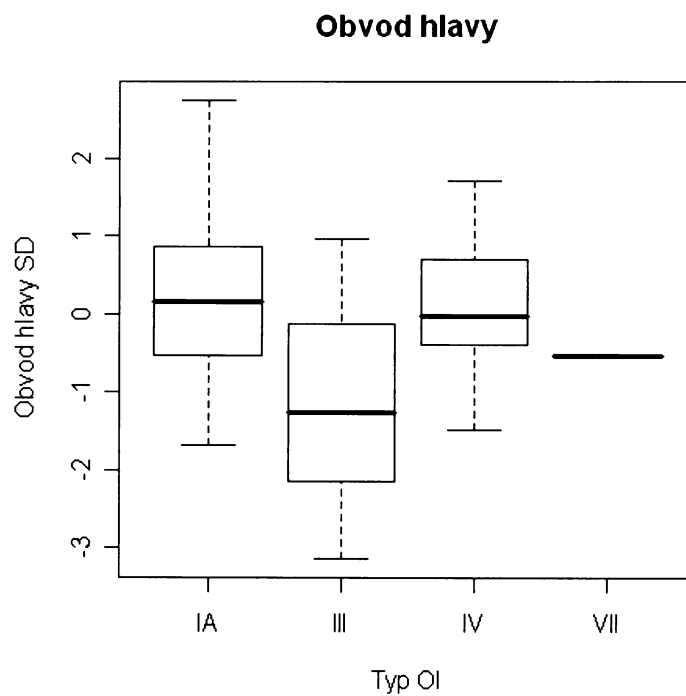
Graf. č. 4.12. Hlavový (cefalický) index u jednotlivých typů OI.



Další veličiny k vysvětlení variability cephalického indexu statisticky významně nepřispívají, tedy ani wormiánské kosti, plastyspondylie, porodní váha, výška trupu nebo délka končetin.

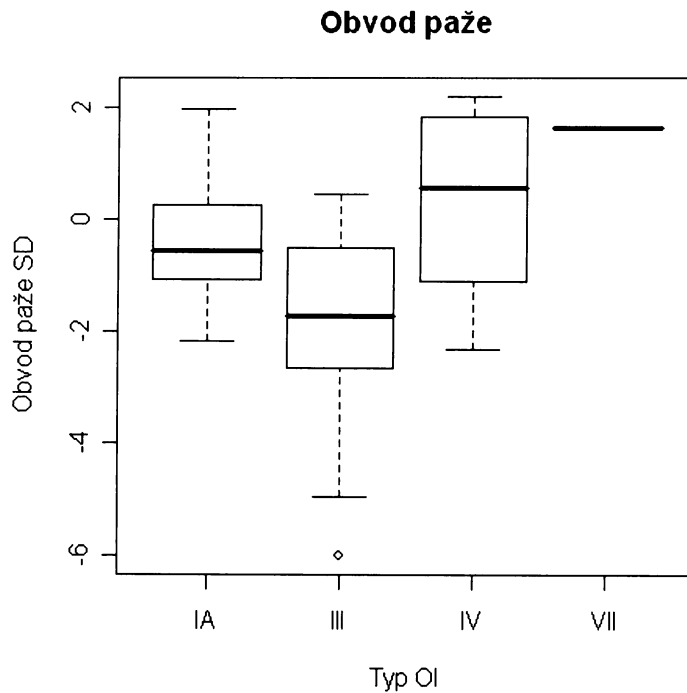
Faktor ovlivňující velikost obvodu hlavy (viz **graf č. 4.13.**) jsme nenalezli. Testované veličiny – porodní váha, délka trupu a končetin, platyspondylie, wormianské kosti - nepřispívají signifikantně k vysvětlení variability v SDS obvodu hlavy.

Graf č. 4.13. Obvod hlavy u jednotlivých typů OI.



BMI a obvod paže jsou veličiny, které zpravidla vypovídají o stavu výživy, zvláště interpretace BMI u OI však je problematická. Mezi testovanými parametry jsme nenašli žádný, který by vysvětloval variabilitu BMI a obvodu paže (viz **graf č. 4.14.**) s výjimkou dentinogenesis imperfecta u typu IV. Pacienti s poškozením zubů mají menší obvod paže.

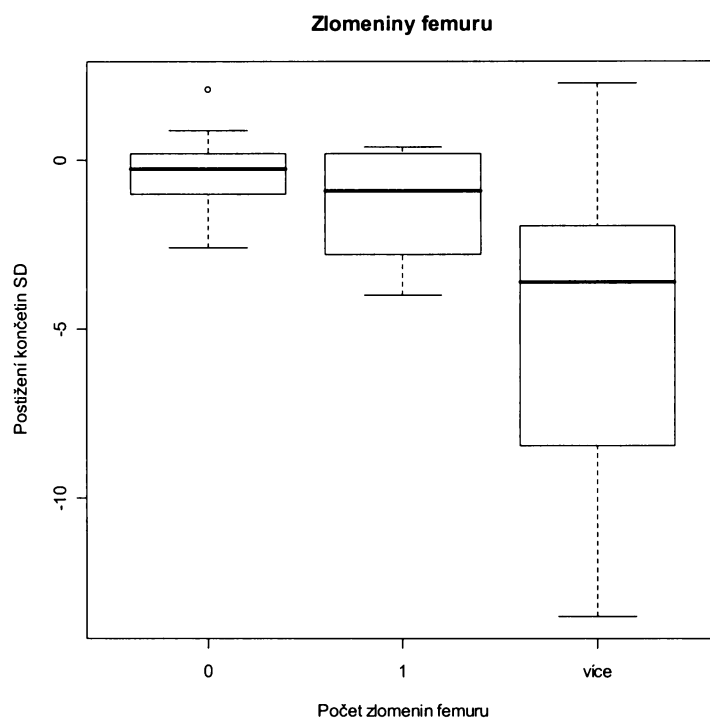
Graf č. 4.14. Obvod paže u jednotlivých typů OI.



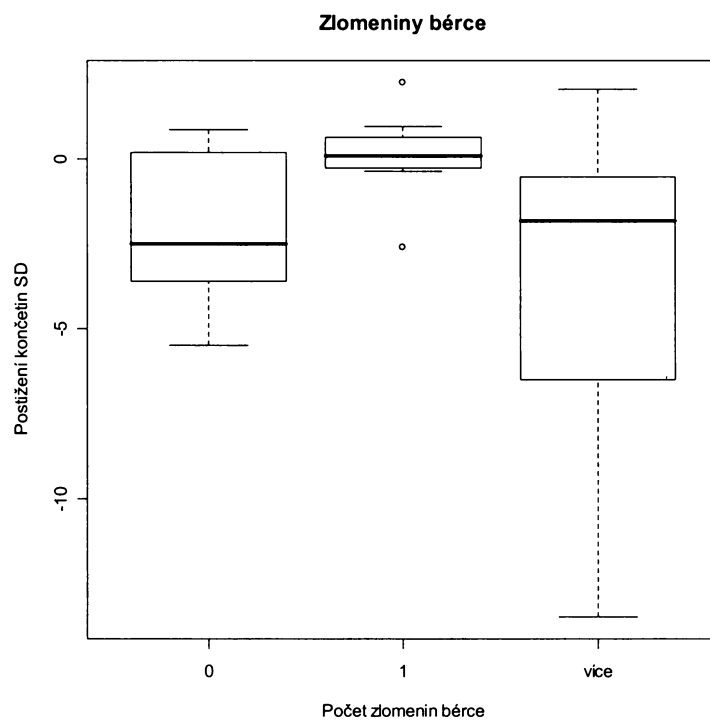
Vliv zlomenin na délku končetin

Srovnání délky dolních končetin podle zlomenin femuru a bérce ukazuje, že jedna zlomenina zpravidla k postižení délky končetin nevede – viz. krabicový **graf č. 4.15.** a **4.16.**

Graf č. 4.15. Závislost postižení délky dolních končetin na počtu fraktur femuru.



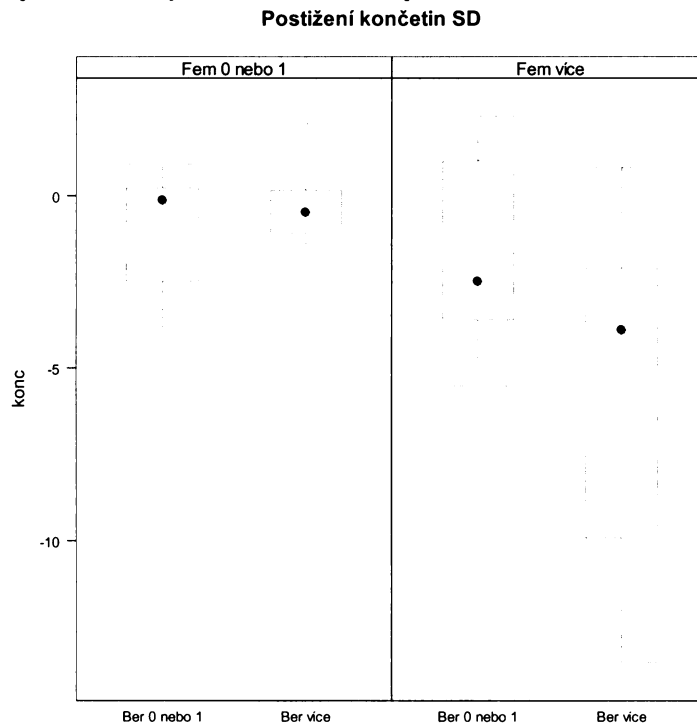
Graf č. 4.16. Závislost postižení délky dolních končetin na počtu fraktur bérce.



Dále se zdá, že výraznější vliv na zkrácení končetin mají fraktury femuru. Podrobnější analýzu jsme proto prováděli tak, že jsme uvažovali, zda pacient má maximálně jednu

zlomeninu nebo více než jednu zlomeninu. Na základě lineárního modelu s dvěma dichotomickými proměnnými (s interakcemi), které vyjadřují množství fraktur femuru a bérce, bychom mohli dojít k následujícímu závěru: Prodělal-li pacient více zlomenin femuru i bérce, je délka končetin signifikantně menší ($p < 0,05$) – viz. krabicový graf č. 4.17.

Graf č. 4.17. Závislost postižení délky dolních končetin na počtu fraktur femuru i bérce.



Je však známo, že počet zlomenin těsně souvisí s typem OI. Po adjustaci na typ onemocnění vliv zlomenin femuru nebo bérce na délku dolních končetin (v SD) nebyl prokázán. Ve skupině pacientů s onemocněním typu IV se objevuje náznak toho, že by vyšší počet zlomenin femuru mohl mít vliv na menší délku dolních končetin ($p=0.056$), avšak výsledek není statisticky signifikantní a k podobnému závěru by byla nutná jiná prospektivní studie, která by tuto domněnku potvrdila.

Vliv predilekce zlomenin na vytvoření zkratu jedné končetiny jsme neprokázali – **tabulka 4.12.:**

Tabulka č. 4.12. Predilekce zlomenin na jedné dolní končetině (DK) a zkrat dolní končetiny (počet případů).

	Predilekce vyjádřena	Predilekce nevyjádřena
Zkrat DK přítomen	4	15
Zkrat DK nepřítomen	5	31

Výskyt nestejně délky končetin se statisticky významně neliší u jednotlivých typů, tabulka a ukazuje, že zkraty často vznikají i tam, kde není predilekce zlomenin na jedné straně.

Zjistili jsme častější výskyt nestejně délky končetin u pacientů, u nichž se zlomeniny hojí pomocí pakloubů – **tabulka č. 4.13.**:

Tabulka č. 4.13. Hojení paklouby a zkrat dolní končetiny (počet případů).

	Normální hojení	Hojení paklouby
Zkrat DK přítomen	10	9
Zkrat DK nepřítomen	32	4

Fisherův test hypotézu nezávislosti výskytu těchto dvou jevů zamítá ($p=0.006$), avšak k přesnému závěru by byla třeba podrobnější analýza, zda se pakloub vyskytl právě na zkrácené končetině a jak hojení probíhalo.

Vliv fraktur páteře na výšku trupu

Srovnání anamnestických údajů o frakturách páteře s rentgenologickými nálezy na páteři ukazuje očekávanou vysokou korelaci – **tabulka 4.14.**:

Tabulka č. 4.14. Korelace manifestních fraktur páteře a RTG nálezu „rybích obratlů“ a platyspondylie.

	Rybí obratle nepřítomny	Rybí obratle přítomny
Fraktury-, platyspondylie-	10	1
Fraktury-, platyspondylie+	9	2
Fraktury+, platyspondylie-	1	3
Fraktury-, platyspondylie+	1	25

Údaj o frakturách páteře významně koreluje s „rybími obratli“ – **tabulka č. 4.15.**:

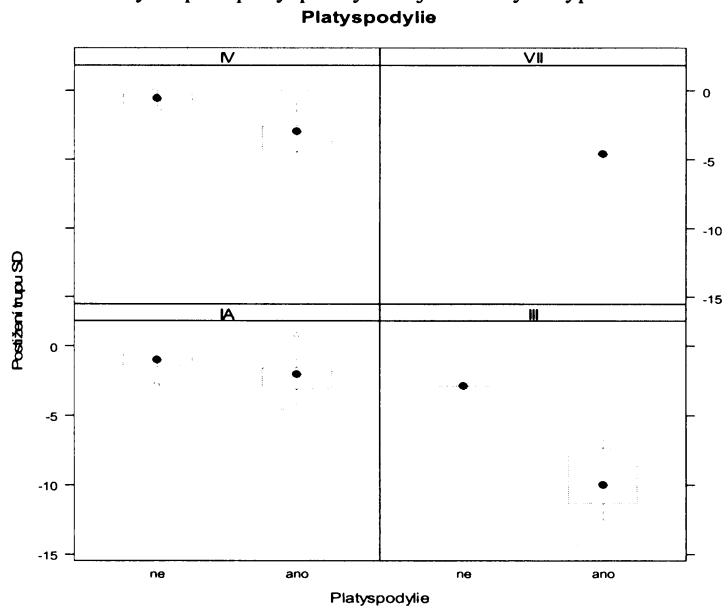
Tabulka č. 4.15. Korelace manifestních fraktur páteře s „rybími obratli“.

	Rybí obratle nepřítomny	Rybí obratle přítomny
Fraktury páteře-	19	3
Fraktury páteře+	2	28

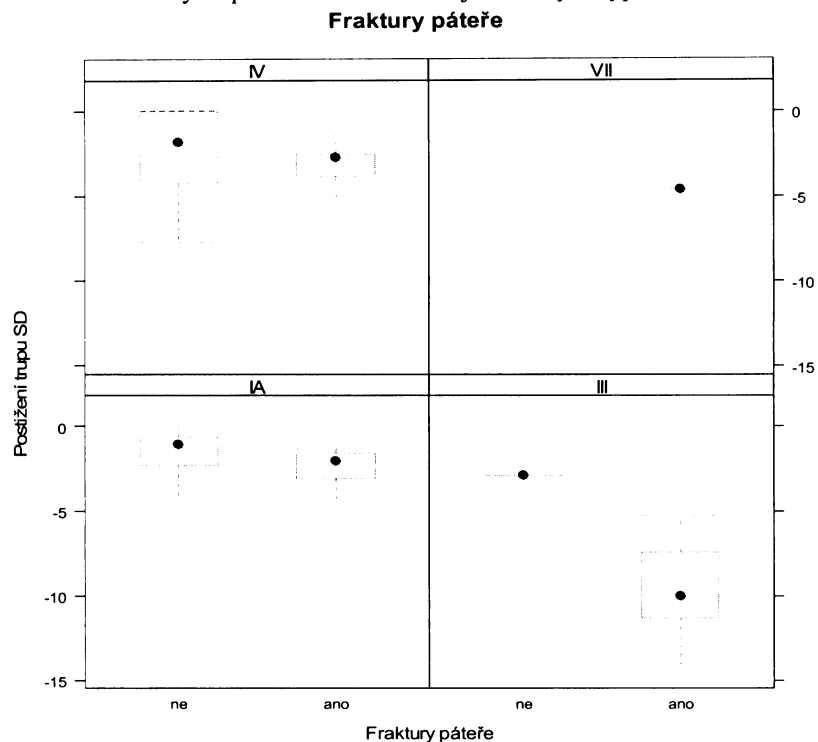
Platyspondylie se často vyskytuje společně s frakturami páteře, resp. „rybími obratli“. Normální výška obratlů po frakturách je spíše výjimkou, ale platyspondylii vidíme i u 17 % pacientů, kteří nemají rybí obratle ani záznam o frakturách páteře.

Srovnání nálezů na páteři s výškou trupu (reprezentovanou zpravidla výškou vsedě) ukazují následující grafy - 4.18., 4.19., 4.20. Graficky je vyjádřena platyspondylie, fraktury páteře a rybí obratle u typu IV, VII, IA a III.

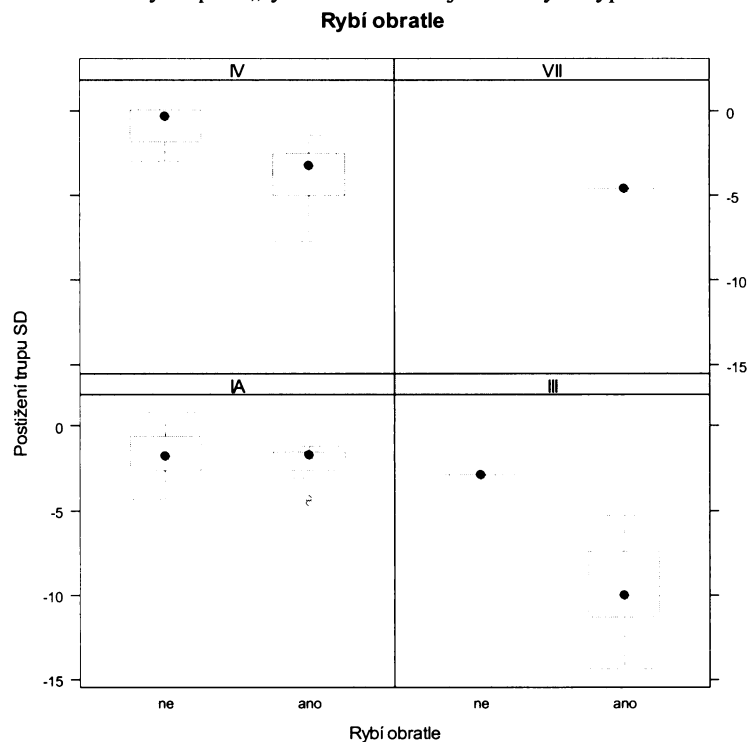
Graf č. 4.18. Korelace zkratu délky trupu a platyspondylie u jednotlivých typů.



Graf č. 4.19. Korelace zkratu délky trupu a fraktur obratlů u jednotlivých typů.



Graf č. 4.20. Korelace zkratu délky trupu a „rybích obratlů“ u jednotlivých typů.



U typu III vidíme, že s výjimkou jednoho pacienta všichni mají jak platyspondylii, tak zlomeniny dokumentované charakteristickými „rybími obratli“. Po adjustaci na to, zda pacient má OI typu III vychází, že významnou roli hraje především snížení obratlových těl.

Variabilitu ve standardizované délce trupu mezi pacienty s daným typem onemocnění nejlépe vysvětluje přítomnost platyspondylie. Na hranici signifikance je též přítomnost rybích obratlů. Známe-li tyto dva údaje, informace o frakturách páteře žádnou novou informaci již nepřinášejí. To je pochopitelné, když si uvědomíme, že rentgenologický náleznám přesněji vypovídá o stavu páteře než pouhý údaj o prodělaných frakturách.

Finální model hodnotící zároveň platyspondylii, „rybí obratle“ a adjustaci na skupinu III, ukazuje, že pacienti (daného typu onemocnění a stejného statusu přítomnosti rybích obratlů), u kterých pozorujeme přítomnost platyspondylie mají v průměru o 1,66 (0,68) SD kratší trup oproti pacientům téhož typu onemocnění (a téhož statusu přítomnosti „rybích obratlů“), kteří platyspondylii nemají. Pacienti, u kterých pozorujeme přítomnost „rybích obratlů“, mají v průměru o 1,29 (0,63) SD kratší trup oproti pacientům, kteří „rybí obratle“ nemají.

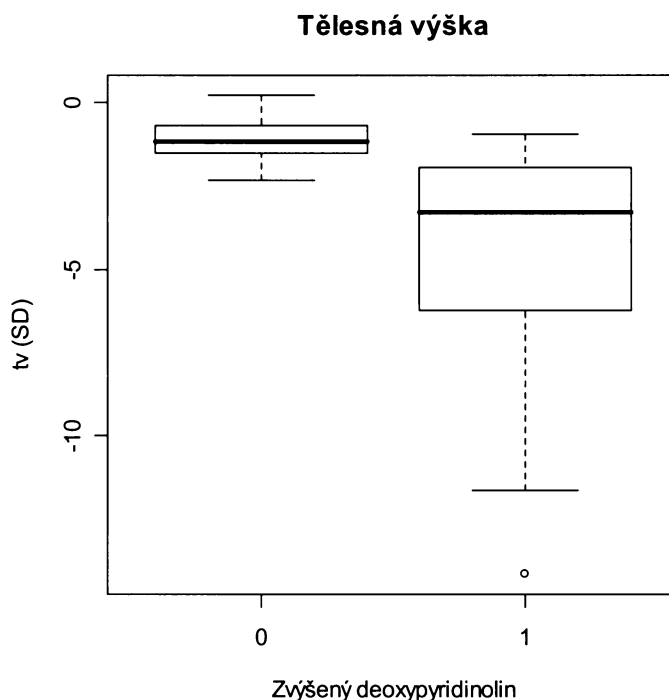
Faktory ovlivňující tělesnou výšku

Dále jsme testovali, které klinické a rentgenologické parametry ovlivňují tělesnou výšku, když vyloučíme vliv typu onemocnění. Výsledný model ukazuje, že variabilitu v tělesné výšce mezi pacienty se stejným typem OI nejlépe vysvětlují tyto položky: přítomnost **platyspondylie**, **deformita žeber** (související s deformitou hrudníku) a **dentinogenesis imperfecta (DI)**. Ostatní položky už k vysvětlení nepřispívají. Při stejných hodnotách ostatních položek, pacienti, u kterých pozorujeme přítomnost platyspondylie, mají v průměru o 1,12 (0,41) SD menší tělesnou výšku, oproti těm, kteří platyspondylii nemají. Pacienti s deformitou žeber mají v průměru o 3,10 (0,64) SD menší tělesnou výšku než ti bez ní. Pacienti s DI mají v průměru o 1,90 (0,68) SD menší tělesnou výšku, než ti, kteří DI nemají. Délku dolních končetin mezi pacienty se stejným typem onemocnění vysvětlují podobné faktory - přítomnost „rybích obratlů“, postižení zubů, deformita žeber. První dvě položky jsou na hranici signifikance. Při stejných hodnotách ostatních položek, pacienti s „rybími obratli“ mají v průměru o 1,05 (0,51) SD kratší končetiny, s DI o 1,54 (0,79) SD a pacienti s deformitou žeber o 2,32 (0,83) SD kratší končetiny.

Na závěr jsme testovali vztah mezi tělesnou výškou a **markery kostního obratu** při prvním vyšetření bez léčby. U položek celková alkalická fosfatáza, kostní alkalická fosfatáza a osteokalcin jsme neprokázali žádné statisticky významné závislosti. Výjimkou je deoxy pyridinolin. Za pomoci modelu logistické regrese se ukazuje, že lidé s menší tělesnou výškou mají častěji zvýšený deoxy pyridinolin (se zmenšením tělesné výšky o 1 SD je šance

mít zvýšený deoxypyridinolin 7,03 (2,44) krát větší). Tento vztah byl dále testován samostatně na nejpočetnější skupině typu I, kde se také prokázal jako významný ($p < 0,05$) – viz **graf č. 4.21**.

Graf č. 4.21. Vztah mezi tělesnou výškou a zvýšenou hladinou deoxypyridinolinu.



Závěrem můžeme říci, že nejdůležitějším faktorem, který ovlivňuje tíži onemocnění a tělesnou výšku, je *typ onemocnění*. Pacienti s těžším typem onemocnění mají více zlomenin, zároveň na zlomeniny i běžnou zátěž reagují výraznější tvorbou deformit. Jedna zlomenina zpravidla ke zkrácení končetin nevede, k tomu pravděpodobně dochází při vícečetných zlomeninách femurů i bérců. Mezi pacienty se stejným typem onemocnění jsme závislost délky končetin na počtu zlomenin neprokázali s výjimkou nevýznamné tendence ke zkratu jedné DK. Statisticky jsem ale neprokázali vliv predilekce zlomenin na nestejnou délku končetin, jak se uvádí v literatuře (112 - Spranger et al. 2002). Z klinicko-antropometrických a rentgenologických parametrů variabilitu v tělesné výšce mezi pacienty se stejným typem OI nejlépe vysvětlují tyto položky: přítomnost platyspondylie, deformita žeber (související s deformitou hrudníku) a dentinogenesis imperfecta. Dále jsme zjistili nižší tělesnou výšku u pacientů se zvýšeným deoxypyridinolinem, který je markerem kostní resorpce.

4.9. léčba

Medikamentózní léčba (viz **tabulka č. 4.5.**)

Všichni pacienti byli (a jsou) trvale suplementováni vápníkem a vitamínem D v zimě a na jaře na základě zjištěných nízkých hodnot D vitamínu u českých dětí v těchto ročních obdobích (45 - Hulejová et al. 2005). V současné době monitorujeme hladiny parathormonu a kalcidiolu v séru krevním a individuálně indikujeme suplementaci vitamínem D i v létě a na podzim. Od výsledků vyšetření kostního obratu (69 – Mařík 2000) a v posledních letech zavedeného denzitometrického vyšetření se odvíjela další medikamentózní léčba pacientů (antiresorpční terapie). Kalcitoninem bylo léčeno 16 pacientů (48,48 %) typu IA, 7 pacientů (70 %) typu III/IIB a 8 pacientů (72,73 %) typu IV. Bisfosfonáty bylo léčeno 19 pacientů (57,58 %) typu IA, 7 pacientů typu III/IIB (70%), a 6 pacientů typu IV (54,55 %) a pacient typu VII. Z toho oběma preparáty bylo léčeno 12 pacientů (36,4 %) typu IA, 6 pacientů (60 %) typu III/IIB a 5 pacientů (45,5 %) typu IV.

Jako příklad účinnosti antiresorpční léčby (která vede ke snížení kostního odbourávání) jsme vybrali malou skupinu pacientů, u nichž jsme se zaměřili na hladinu jednoho z markerů osteoresorpce, a to deoxypyridinolin (UDPD). Deoxypyridinolin je uveden v absolutních číslech v nmol/mmol kreatininu před zahájením léčby kalcitoninem či bisfosfonátem a na léčbě. U části pacientů, kteří byli léčeni oběma preparáty, jsou tyto hodnoty uvedeny před úplným zahájením terapie, na terapii a následně před změnou léčebného preparátu a na léčbě druhým preparátem (viz **tabulka č. 4.8**). Po zahájení léčby se hladina UDPD významně zlepšuje na statistické hladině $p = 0,05$. Dále účinnost léčby (hlavně kalcitoninem) klesá. Pokles účinnosti při dlouhodobém působení kalcitoninu je dán zvýšenou tolerancí organismu na příjem tohoto preparátu, a tudíž poklesem až vymizením jeho antiresorpčního působení (7 – Bayer M, Kutílek Š - 2002). Proto by jeho podávání mělo být přerušované za pravidelného monitorování kostního obratu.

U pacientů převedených z kalcitoninu na bisfosfonáty, je na hladině UDPD patrné snížení kostního odbourávání, avšak toto snížení nedosahuje hranice statistické významnosti.

Ortotická léčba (viz **tabulka č. 4.5.**)

Ortotická léčba je nepostradatelnou součástí komplexní léčby. Užívá se v předoperační přípravě, ke stabilizaci po operaci, ale u řady pacientů s OI je třeba k běžnému životu.

Ortotickou léčbu u typu IA potřebovalo 19 jedinců (57,58 %), u typu III/IIB 7 jedinců (70 %) a u typu IV též 7 jedinců (63,64 %).

Trupové ortézy - korzety jsou užívány v případě fraktur obratlů, k odlehčení postižených obratlů, jejich fixaci a k zamezení vzniku nežádoucích deformit páteře na pokladě kloubní hypermobility a fraktur. Dále jsou indikovány v případě skoliózy páteře, zvýšené kyfózy či lordózy páteře s cílem zamezit progresi deformit páteře a v lepším případě i zlepšit patologická zakřivení. Korzetem bylo léčeno 8 pacientů (24,24 %) s typem IA, 3 pacienti (30 %) s typem III/IIB, a 3 pacienti s typem IV (27,27 %) a také pacient s typem VII.

Ortézy na dolní končetiny jsou důležité pro získání stability a pevnosti potřebné pro stoj a chůzi, k zamezení progresu deformit dolních končetin a pro ochranu končetiny před úrazem. Ortézy na dolní končetiny užívalo 10 pacientů (30,3 %) s typem IA, 6 pacientů s typem III/IIB (60 %), 7 pacientů s typem IV (63,64 %).

Cílem působení ortézy na horní končetinu je opět její fixace v žádoucí poloze, snaha zamezit progresi deformit dlouhých kostí, vznik dalších fraktur, umožnit nebo zlepšit úchop a manipulaci postiženou rukou. Ortézu na horní končetinu měli 3 pacienti (9,09 %) s typem IA a 3 pacienti (30 %) s typem III/IIB.

Operační léčba (viz tabulka č. 4.5.)

Operačně (osteosyntézou) jsou řešeny dislokované zlomeniny kostí a závažné deformity končetin (103 – Sharrard 1993). Metodou volby v těžších případech je nitrodřeňová fixace (107 – Sofield 1959). Stabilita osteosyntézy záleží na biomechanických vlastnostech kostní tkáně, která je u syndromu vrozené kostní lomivosti více či méně porušena, tj. i stabilní osteosyntéza je v tomto případě nestabilní. S vysokým počtem operací u těžších forem onemocnění kromě abnormální kostní kvality souvisí především růst, čím dříve musela být 1. operace provedena, tím více reoperací následovalo. Prolongované hojení souvisí s věkem – u starších dětí a zejména po pubertě se setkáváme s pakloubou diafýzy dlouhých kostí a často nestabilní a tzv. neizoelastickou nitrodřeňovou fixací (66 - Mařík a Sobotka 1997).

Operační léčba v našem souboru nebyla indikována u 18 pacientů (54,55 %) s OI typu IA, 3 pacienti (30 %) typu III/IIB a 4 pacienti (36,36 %) typu IV. 1 – 3 operace byly provedeny u 12 pacientů (36,36 %) typu IA a u 1 pacienta (9,09 %) typu IV. Více než 4 operace byly provedeny u 3 pacientů (9,09 %) s OI typ IA, 7 pacientů (70 %) s typem III/IIB, 6 pacientů (54,55 %) s typem IV a 1 pacienta (100 %) s typem VII. Nitrodřeňová fixace byla

provedena v 7 případech (21,21 %) u typu IA, v 7 případech (70%) u typu III/IIB a v 7 případech (63,64 %) u typu IV.

Vzhledem k průřezovému charakteru studie nelze výsledky medikamentózní léčby, léčby ortotické a operační statisticky hodnotit. Podrobně zpracované případy – příklady jednotlivých typů OI ze souboru, jsou i po stránce komplexní terapie uvedeny v kapitole 4.10. kazuistiky.

Tabulka č. 4.8. Hladina deoxypridinolinu před léčbou (UDPDP 1) a na léčbě (UDPDP 2) v nmol/mmolcr

Terapie kalcitoninem

pohlaví	iniciály	typ OI	UDPDP 1	UDPDP 2
F1	NB	IVA	73.4	20.1
M1	DG	III/IIIB	120.2	25.6
M2	JS	IA	56.3	7.6
F2	JS	IA	60.6	27.8

Terapie bisfosfonáty

pohlaví	iniciály	typ OI	UDPDP 1	UDPDP 2
M3	RK	IA	20.7	18.6
M4	PN	VII	44.3	10.4
F3	DK	IA	39.7	10.2

Terapie kalcitoninem (před UDPDP 1, na léčbě UDPDP 2)

pohlaví	iniciály	typ OI	UDPDP 1	UDPDP 2	UDPDP 3	UDPDP 4
F4	LR	IVB	61.5	63.2	63.2	24.5
F5	AP	IA	158.9	88.7	62.9	31.2
M5	MJ	IA	36.6	82.9	106.9	24.8
M6	KZ	IA		115.1	35.6	73
F2	JS	IA		60.7	43	23.9
F6	EM	IA			3.1	2
M7	JS	IVA			13.2	7.9

a následně bisfosfonáty (před UDPDP 3, na léčbě UDPDP 4)

4.10. kazuistiky

4.10.1. OI typ IA

Pacientka TK, narozena 29.2.1988, je v Ambulantním centru sledována od 7 let, poslední vyšetření ve věku 18 let (**obrazové přílohy 1, 2 - pacientka TK**).

RA: v rodině otce opakovaný výskyt kostní lomivosti (otec a jeho dva bratři mají mírné projevy OI, jejich otec - dědeček probandky modré skléry a nedoslýchavost). V rodině matky častý výskyt nádorových onemocnění. Matka zdravá. Sourozence dívka nemá.

OA: z 3. rizikové gravidity (1x UPT, 1x abort), předčasné kontrakce u matky od 3. měsíce těhotenství, předčasný porod v 32. týdnu gestace (p.h. 1520g, p.d. 40cm), 10 dní v inkubátoru, dekubity, novorozenecký icterus (fototerapie), propuštěna do domácí péče v 1 měsíci věku. PMV byl v normě.

Ve 4 letech byla diagnostikována aortální insuficience 2. stupně (bez významné hemodynamické poruchy funkce komor). Trpěla na časté epistaxe a v 10 letech bylo diagnostikována lehčí forma Willebrandovy choroby (typ 2b). Pro mixofibrosarkom pravé tváře byla operována v 6 letech, o 1 rok později reoperace, je sledována onkologicky, další recidiva se nevyskytla. Recidivující vulvovaginitidy, ve 13 letech menarche, ve 13,5 letech - metrorrhagie (hospitalizována na dětské gynekologii v Praze Motole).

Dg: v 5ti letech.

Symptomatologie

Skléry: modré **DI:** ne **Nedoslýchavost:** ne **Hypermobilita:** ano

Fenotyp zobrazen na **obr. 1**.

Zlomeniny: ve 2 letech - fraktura metatarzu pravé nohy, ve 2,5 letech fraktura pravého palce, ve 3 letech fraktura levé tibie, ve 4 letech fraktura pravé tibie a fibuly, v 5 letech fraktura levé tibie, v 7 letech kompresivní fraktura Th 6, 7, 8, 11.

Deformity skeletu: sinistro-konvexní skolióza, torakální kyfóza po kompresních frakturách Th páteře.

Antropologické vyšetření v 9 letech: významné zkrácení trupu, relativně úzká ramena a široká pánev. Nevýznamně zvýšený torakální index. Mozkovna mezocefalní, s užší bazí lební, relativně velký obvod hlavy. Predikce tělesné výšky 158cm.

Zkrat jedné dolní končetiny: v 10 letech zkrat LDK o 7mm.

Podogramy: pedes transversi et excavati bil 1. stupně.

RTG skeletu – obr. 1 a 2:

Levá ruka a zápěstí – 7 let: gracilní skelet (tenká kortikalis 2. metakarpu), osifikace odpovídá kalendářnímu věku.

Krční páteř (C páteř) - 7 let: osa přímá, v bočné projekci plynulá lordóza, nižší meziobratlové prostory.

Hrudní a bederní páteř (Th a L páteř) – 7 let: skolióza IB stupně (10 – 20 ° dle Cobba), platyspondylie, výrazné oploštění a klínovitý tvar Th 7 a Th 10.

Hrudní a bederní páteř - 15,5 let: rozvinutí komprimovaných obratlů oblasti Th.

Hrudní a bederní páteř - 17 let: skolióza IB, štěrbina levého kyčelního kloubu distálněji o 5 mm. Akcentace hrudní kyfózy, lehce klínovitý tvar Th5 – Th7. Od Th 10 distálně mají obratlová těla bikonkávní tvar. Gracilita skeletu.

Ortopantomogram – 15 let: na horní i dolní čelisti jsou 8 retinované, vlevo dole chybí. Zubní kanálky jsou vytvořeny, mírně zúžené. Dentinogenesis imperfekta nebyla prokázána.

Biochemické vyšetření: KO + diferenciál: nižší objem Ery, zvýšený cholesterol (od 15 let v normě), nižší Fe i vazebná kapacita Fe (indikována terapie železem).

Vyšetření markerů kostního obratu: v 7 letech zvýšená osteoresorpce (vylučování deoxypyridinolinu do moče - UDPD), a proto byla zavedena léčba kalcitoninem, přerušení léčby od 8 do 11 let vzhledem k normalizaci markerů kostního obratu. Od 11 do 12 let znovu léčení kalcitoninem, přerušeno pro časté epistaxe (diagnostikován morbus von Willebrand). Při laboratorních kontrolách od 12 let opakovaně zvýšené hodnoty kostní ALP, mírné zvýšení osteokalcinu a UDPD.

Denzitometrie ve věku 17 let: Vzhledem k věku a pohlaví mineralizace bederní páteře významně snížena. Pro BMD proximálních femurů adolescentů neexistuje adekvátní referenční databáze. Průmět absolutních hodnot BMD do referenční databáze dospělých žen by t.č. nález zařazoval do pásma osteopenie (okolo -2,0 SD v T-skóre).

Terapie medikamentózní: trvalá suplementace vápníkem a vitaminem D3 v zimě a na jaře, kalcitonin od 7 do 8 let, znovu od 11 do 12 let

Terapie ortotická: reklinanční korzet typ Geschwend od 7 let (indikován pro bolesti a ke korekci hrudní kyfózy páteře), dynamická reklinanční trupová ortéza typ Černý od 9 let, korzet typu Cheneau od 15 let v nočním režimu, užívá dosud. Individuální vložky do bot od 9 let trvale.

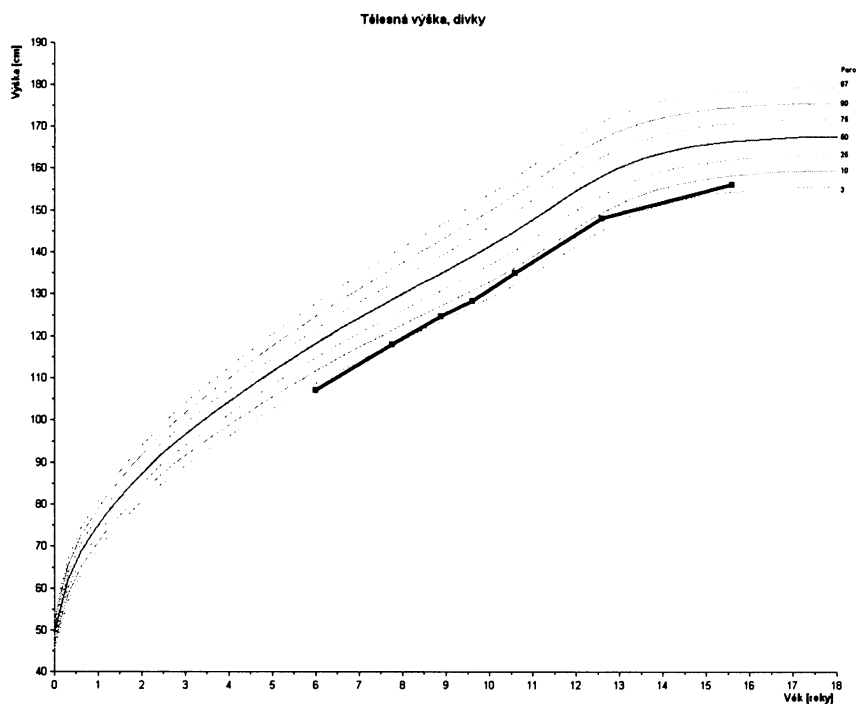
Závěr

Genealogické vyšetření: dominantní přenos OI typu I ve třech generacích v rodině otce probandky.

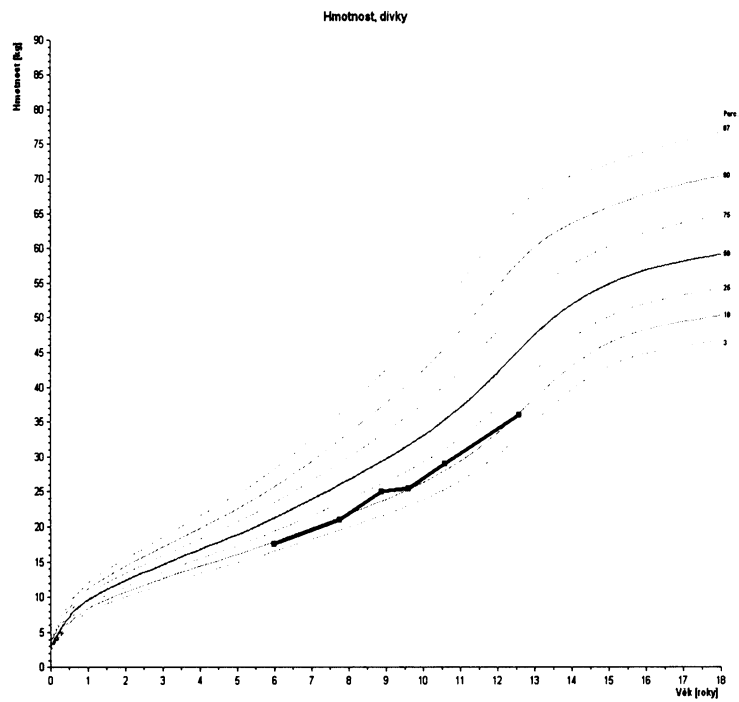
Antropologické zhodnocení: růst je charakteristický pro průměrný typ I. V 9 letech při klinickém a antropologickém vyšetření byla zjištěna příznivá růstová dynamika, postižení skeletu bylo jen mírně vyjádřeno, predikce výšky v dospělosti byla 158cm. Na **grafu č. 4.22a, b, c** je vyznačena růstová křivka, hmotnost a BMI. V 17 letech dosáhla ve shodě s predikcí tělesné výšky 157 cm (-1,6 SD). Délka končetin je v normě (-0,5 SD), výška vsedě významně zmenšena (-2 SD). Rozpětí paží činí 102 % tělesné výšky. Obvod hrudníku -1 SD, torakální index 72 v normě. Obvod hlavy +1 SD, cephalický index v pásmu mezocefalie 77,7. Obvod paže střední (-0,4 SD), obvod lýtka -1,3 SD. Hmotnost 44,5 cm (-2,15 SD), BMI 18,1 (-1,45 SD).

Komplexní léčení bylo úspěšné, došlo k úplné remodelaci oploštělých obratlových těl v dolní polovině hrudní krajiny (po sériové fraktuře). Prognóza při dlouhodobé léčbě kalciotroponími léky je příznivá. V úvahu připadá zavedení léčby bisfosfonáty s cílem dosáhnout individuálně optimálně peak bone mass.

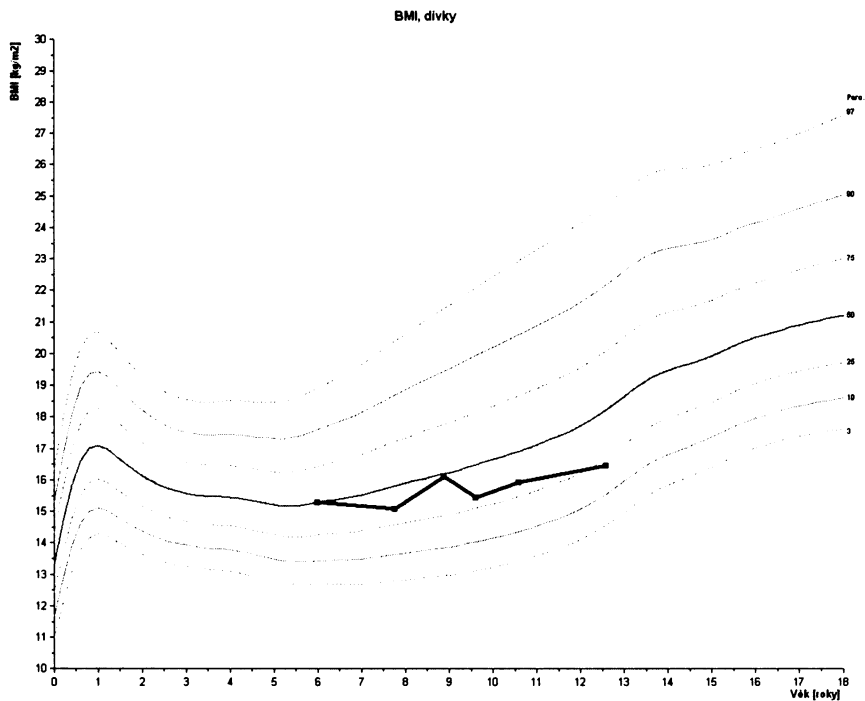
Graf č. 4.22a. Růstová křivka pacientky TK (průměrný typ IA).



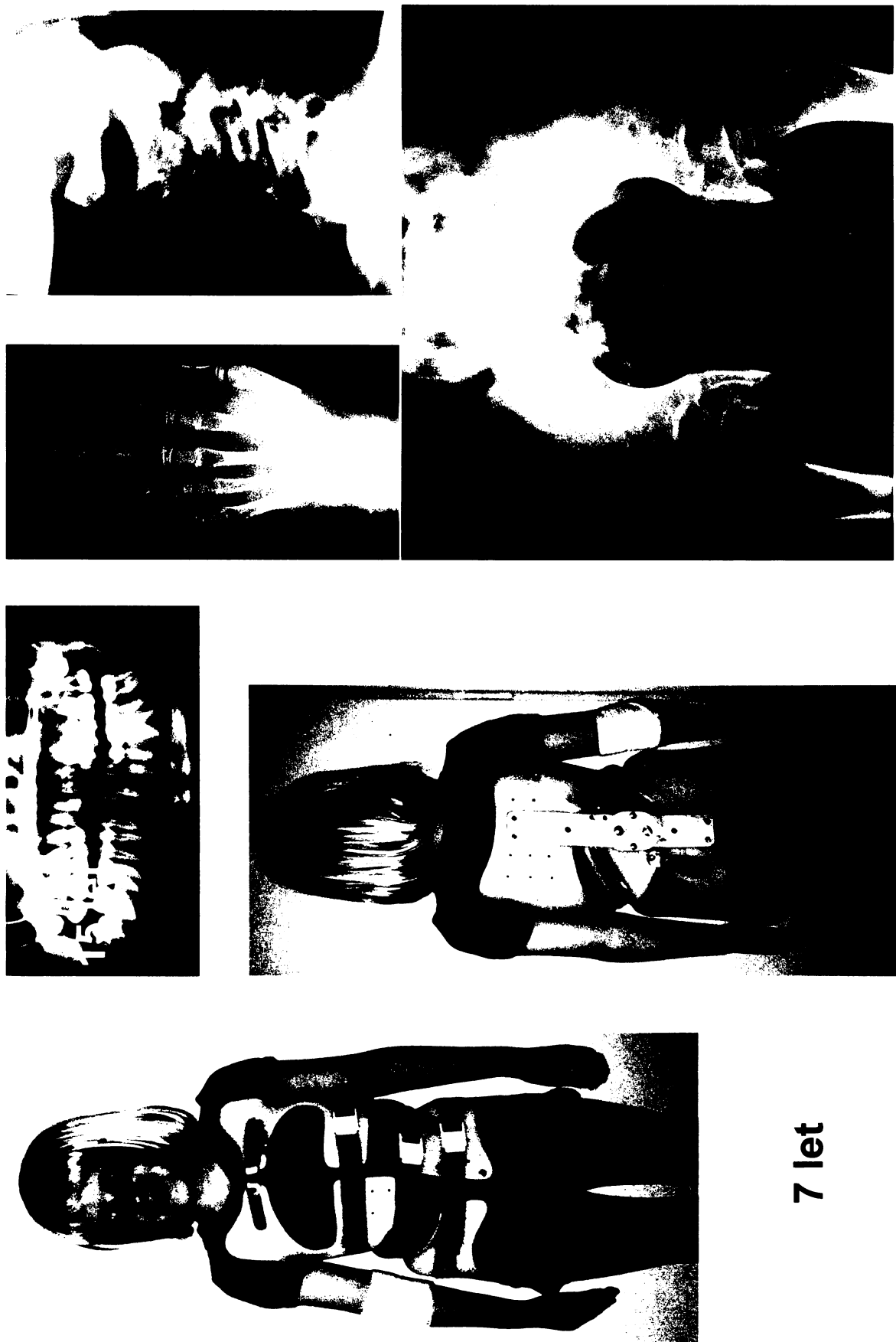
Graf č. 4.22b. Hmotnostní křivka pacientky TK.



Graf č. 4.22c. BMI křivka pacientky TK

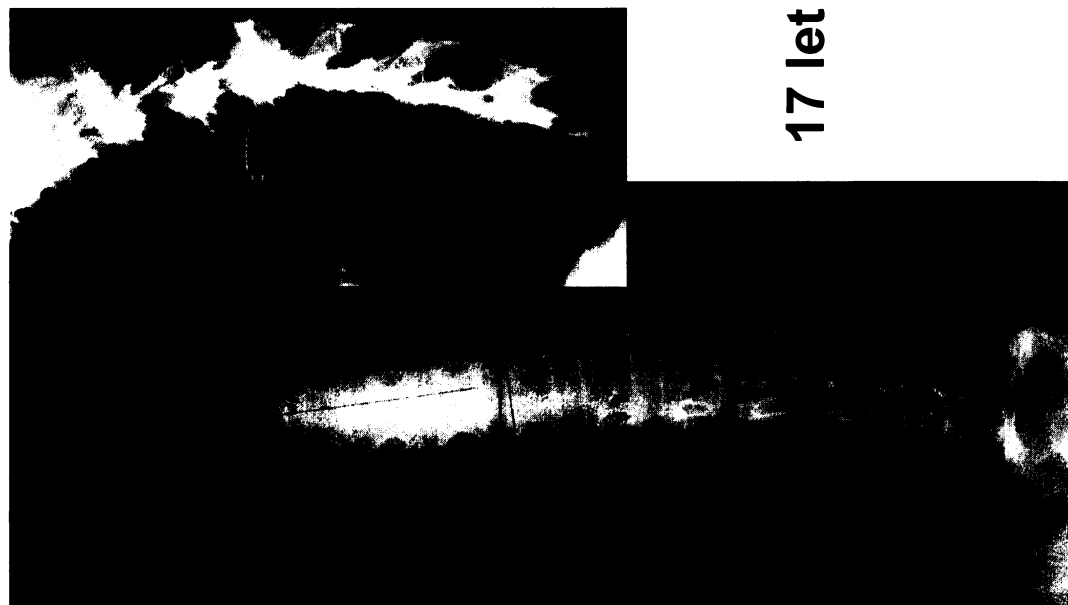
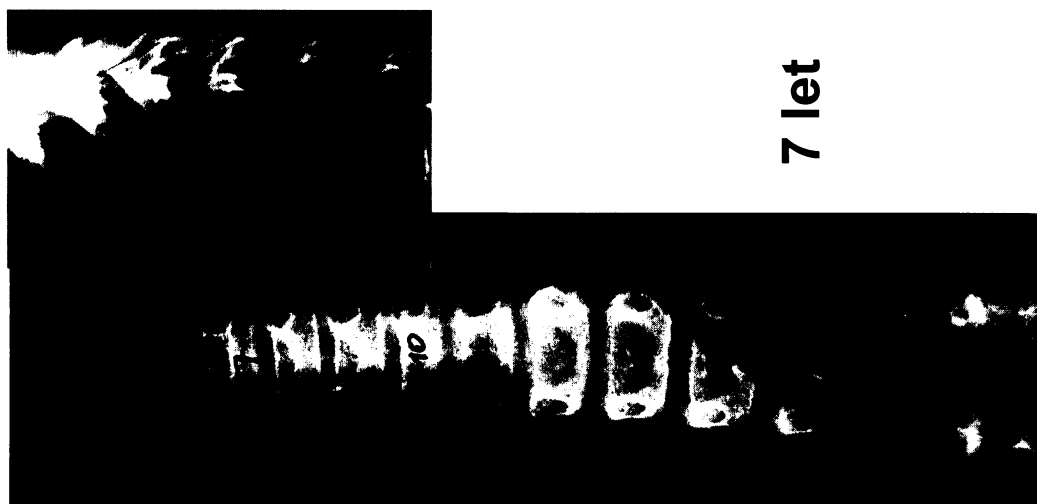


Obr. 1. OI typ IA (TK) – 7 let

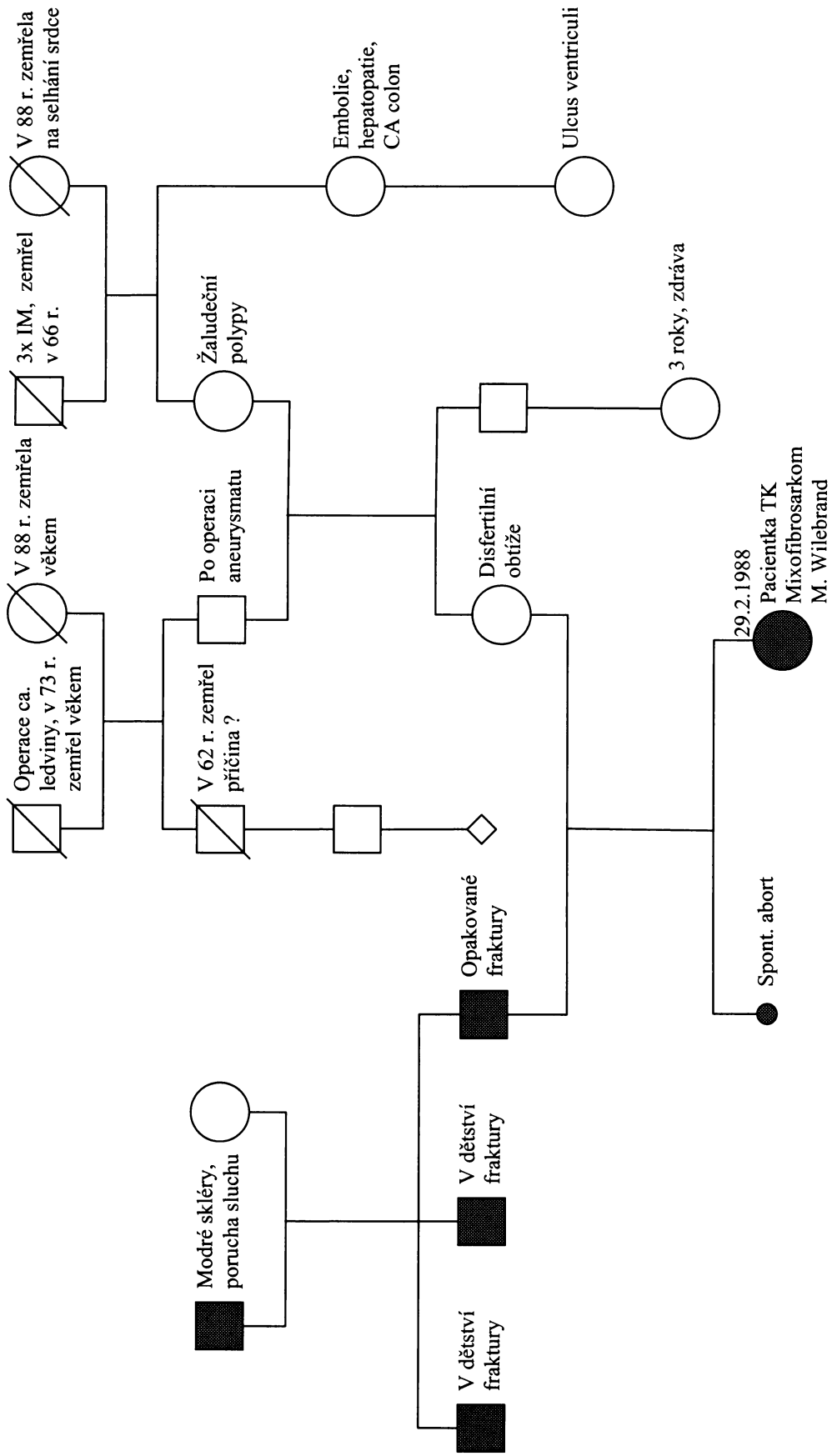


7 let

Obr. 2. OI typ IA (TK) – 7, 15,5 a 17 let



Typ IA pacientka TK



4.10.2. Ol typ IA

Pacient JS, narozený 3.6.1982, je sledována v Ambulantním centru od 12 let, poslední vyšetření ve věku 25 let (**obrazové přílohy 1, 2, 3 - pacient JS**).

RA: rodiče zdraví, matka má modré skléry, postižení páteře (mikropříznaky). Sestra narozena 1989, zdráva.

OA: z I. fyziologického těhotenství, porod v termínu, p.h. 3000g, p.d. 51cm, nekříšen, novorozeneckou žloutenku neměl. PMV v normě. Kojen 3 měsíce. Ve 3 měsících zjištěny nevyvinuté stříšky kyčelních kloubů, zavedeno abdukční balení, později Frejkova peřinka (do 1 roku věku). Chodit začal ve 13 měsících.

NO: V 6 letech utrpěl úraz - první zlomenina při pádu z kola (spirální fraktura levého femuru). Léčen byl dlahovou osteosyntézou na dětské chirurgii Na Bulovce. Opakované zlomeniny levého femuru na konci AO dlahy, reoperace a opakovaná spongioplastika pro opožděné hojení. U chlapce se v dětském věku vyskytovaly častěji exantémy, byl anxiósní (strach z opakování fraktur). Ve 13 letech byl schopen i samostatné chůze o francouzských holích s ortézou dle Sarmienta na stehnu levé DK, dával ale přednost mechanickému invalidnímu vozíku. Od 13 let jezdil na tříkolce, později chůze s použitím jedné francouzské hole a s ortézou na LDK, kterou používá dodnes.

Dg: ve 12 letech, první obtíže v 6 letech

Symptomatologie

Skléry: modré **DI:** ne **Nedoslýchavost:** ne **Hypermobilita:** ano

Zlomeniny: v 6 letech fraktura levého femuru v subtrochanterické krajině. Až za 3 měsíce po úrazu byl operován (stabilní osteosyntéza bez fixace sádrovou spikou). Došlo k vytržení šroubů a angulaci femuru. Fraktura se hojila pakloubem, byla provedena několikanásobná reoperace (7 operací z důvodu refraktur). Jiné fraktury do 14 let neměl, ve 14 letech utrpěl frakturu předloktí a palce levé ruky. V 18 letech infrakce diafýzy levého femuru, ve 20 letech fraktura olecranon ulnae, v 21 letech zlomenina levého femuru (řešeno operačně).

Deformity skeletu: anterolaterální zakřivení (bowing) levého femuru, varozita pravého bérce proximálně, valgozita distálního bérce a paty vlevo, úplná instabilita L kolenního kloubu – **obr. 1.**

Klinické a antropologické vyšetření: 15 let a 11 měs. - výška 150 cm (pod 3. percentilem, - 3,5 SD), hmotnost. 37 kg (vzhledem k výšce v normě, na 25.P). Gracilnější kostra, proporcionalita trupu a končetin není významně narušena, krátký krk, relativně velký hrudník, úzká pánev a distální epifýzy femurů. Asymetrie dolních končetin (zkrat levé DK), hypotrofie

svalstva stehen i lýtek vlevo, zkrat levého chodidla. Sexuální maturace P4, testes cca 15 ml. Kefalometrie - obvod hlavy 53,3 cm - 3. percentil, mezocefalie, relativně širší čelo. Stigmatizace nevýrazná, odpovídá OI. Predikce okolo 150 cm.

Zkrat jedné dolní končetiny: ve 13 letech zkrat LDK o 2 cm, zkrat LDK v 22 letech o 3,5 cm, ve 23 letech o 6 cm.

Podogramy: pedes excavati - vlevo 2. stupeň, valgozita pat – **obr. 1.**

Biochemické vyšetření: sledované základní biochemické parametry krevního séra v mezích referenčních hodnot.

Vyšetření kostního metabolismu: ve 12 letech zjištěna zvýšená osteoresorpce (zvýšení ACP a vylučování UDPD do moče), zahájena léčba kalcitoninem. Ve 13 letech úprava kostního obratu, léčba kalcitoninem přerušena. V 15 letech zvýšená celková ALP, snížení kostní ALP, mírné zvýšení osteokalcinu, výrazné zvýšení vylučování UDPD, opětné zavedení antiresorpční léčby kalcitoninem do 16 let věku (ukončeno kvůli kožní alergické reakci na podávání léku). V 17 letech zvýšení celkové i kostní ALP, zvýšení UDPD – zavedena terapie bisfosfonáty. Kostní obrat na léčbě stabilizován, opakovaně nižší hladina parathormonu. Terapie přerušena ve 24 letech a o rok později vzhledem k zvýšení kostních markerů opět zahájena.

Denzitometrie v 19 letech: vzhledem k věku je BMD L páteře na dolní hranici normy pro daný věk a pohlaví. Nález odpovídá osteopenii. BMD proximálních femurů je diskrepantní - vlevo hlubší osteoporóza, vpravo osteopenie.

DXA v 21 letech: L - páteř - rozložení denzity je homogenní, na orientačním denzitometrickém zobrazení bez evidentních lokálních změn denzity. BMD hodnocené L páteře odpovídá pásmu osteopenie. BMD pravého proximálního femuru odpovídá pásmu osteopenie. V porovnání s předchozím vyšetřením nárůst parametrů BMD v hodnocených lokalitách. Pásmo osteoporózy dle kritérií WHO t.č. neprokazujeme.

Osteoporóza: ano

RTG skeletu – obr. 2 a 3

Levá ruka - 14 let: osteopenie, významné opoždění osifikace, odpovídá přibližně 10 rokům.

Th – L páteř v bočné projekci – 12,5 a 17,5 let: prohloubená fyziologická zakřivení páteře, mírně klínovitý tvar těla obratle Th 10, osteopenie.

Th a LS páteř v AP projekci - 18 let: neprokázáno vybočení ani rotace, štěrbinová levého kyčelního kloubu je distálnější o 14 mm. Obratle mají normální tvar, výšku, osteopenie. Menší

levá lopata kyčelní (stav po opakovaném odběru kortikospongiosních štěpů). Osteoporóza hlavice L kyčelního kloubu.

Dolní končetiny v AP projekci – 14, 15, 19 let: V levém femuru je nitrodřeňová osteosyntéza sec. Kirschner (4 K dráty), dobře konsolidovaná fraktura na rozhraní proximální ¼ diafýzy, mírná varozita diafýzy levého femuru. Osteoporóza levé DK. Na snímku v 19 letech je v levém femuru v zevní kortikális pouze 1 K drát. V zevní kortikális je na rozhraní horní třetiny příčné projasnění asi 3x1mm.

Kyčle a femury 24 let: CE úhel vpravo je 25 stupňů, vlevo 15 stupňů. V levém femuru je silný Rushův hřeb, zahnutý proximální konec vycestoval proximálně přibližně 5-6 cm, suspektní pakloub v místě subtrochanterické zlomeniny.

Levý femur – 25 let: Zaklíněné fragmenty diafýzy femuru v subtrochanterické oblasti, fixace diafýzy 2 zkříženými elastickými pruty ESIN. Opožděné hojení pakloubu.

Terapie medikamentózní: trvalá suplementace vápníkem a vitamínem D, kalcitonin od 12 do 13 let, znovu od 15 let. Léčba vzhledem k tvorbě svědivého exantému na obličeji, trupu, horních i dolních končetinách v 16 letech ukončena. Od 17 let léčen bisfosfonáty, ve 21 letech změna na kalcitonin, ve 22 letech opět bisfosfonáty, vysazeny ve 24 letech a v 25 letech opět zavedeny, podávány dosud.

Terapie ortotická: ortéza na levou DK dle Sarmienta s kolenním kloubem, individuální ortopedické vložky se zvýšeným podpatkem vlevo od 13 let, od 24 let čtyřbodová kolenní ortéza na instabilní levý kolenní kloub, ortopedická obuv složitá se zvýšením vlevo o 6 cm.

Terapie chirurgická: od 6 do 12 let prodělal 7 operací z důvodu refraktur původní zlomeniny levého femuru v subtrochanterické krajině (Bulovka), až ve 12 letech nitrodřeňová fixace levého femuru K-dráty, v 19 letech odstranění K drátů z L femuru. Ve 20 letech osteosyntéza fraktury olecranon ulnae (tahová cerlage). Ve 22 letech odstranění osteosyntetického materiálu z olecranon ulnae. Ve 23 letech osteosyntéza levého femuru pro subtrochanterickou frakturu levého femuru Rushovým hřebem. Pro suspektní pakloub v místě fraktury ve 24 letech extrakce hřebu a nitrodřeňová fixace levého femuru pruty ESIN (peroperačně byla verifikována pseudoartróza v subtrochanterické krajině), současně byla provedena korekční osteotomie levého bérce v supramaleolární krajině.

Závěr

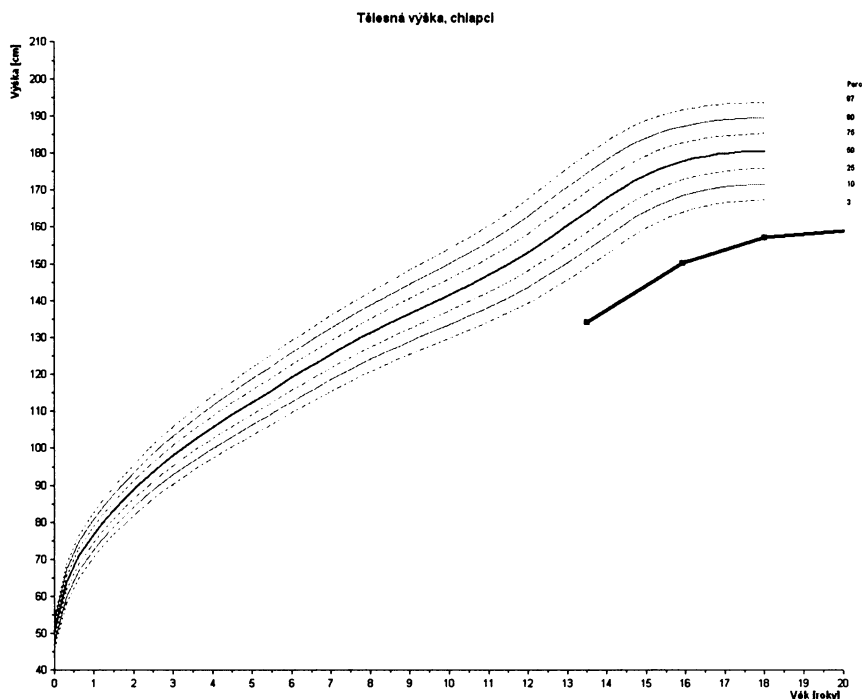
Genealogické vyšetření: zjištěny mikropříznaky OI typu I u matky, jedná se o autozomálně dominantní přenos v rodině.

Antropologické zhodnocení: těžší průběh u typu I. Na **grafu č. 4.23.a, b, c** je vyznačena růstová křivka, hmotnost a BMI. V 16 letech měřil 150 cm (-3,8 SD). Dolní tělesný segment -2,5 SD, horní segment zkrácen výrazněji -3,1 SD. Obvod hrudníku -1,7 SD, torakální index 68 – střední. Obvod hlavy -1,7 SD, cephalický index 79,8 v pásmu mezocefalie. Obvod paže -1,4 SD, obvod lýtka -2,5 SD. Hmotnost 37 kg (-3,8 SD), BMI 16,4 (-2,3 SD) významná podváha.

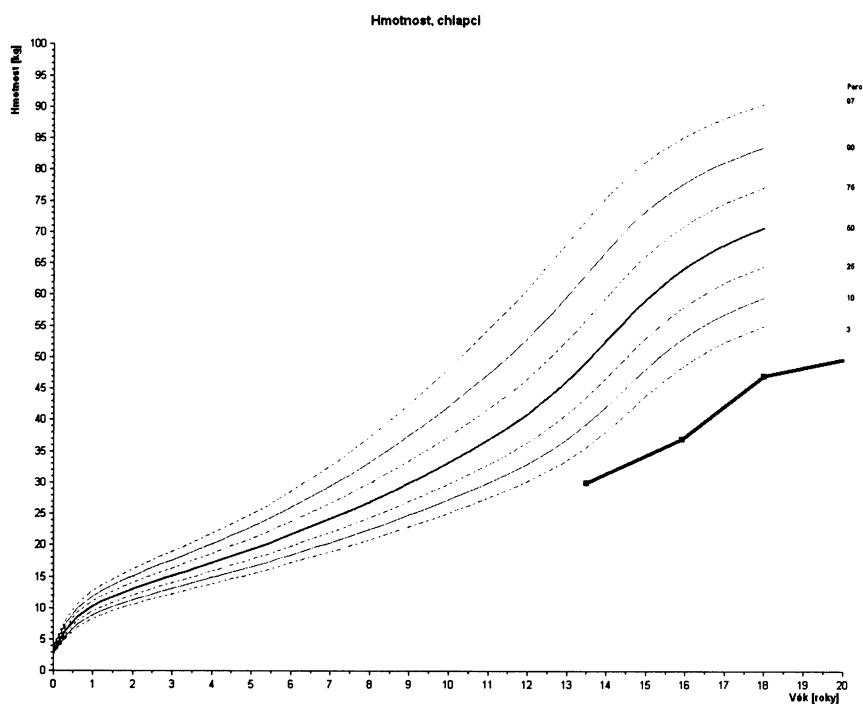
Komplexní léčení bylo relativně úspěšné, reoperace L femuru pro selhání dlahové osteosyntézy v 7 -12 letech. Koriguje zkrat LDK individuální ortopedickými vložkami a zvýšeným podpatkem od 13 let, od 24 let užívá při zatížení čtyřbodovou kolenní ortézu na instabilní levý kolenní kloub. Poslední operace levého femuru byla provedena ve 24 letech pro pseudoartrózu v subtrochanterické krajině (extrakce biomechanicky nevhodného Rushova hřebu, který byl rotačně instabilní, provedena nitrodřeňová fixace 2 titanovými pruty ESIN – stabilní tzv. izoelastická fixace). Na RTG snímcích byla opakovaně prokázána osteoporóza a hypotrofie skeletu LDK po opakovaných operacích a při malfunkci LDK.

Prognóza při dlouhodobé léčbě bisfosfonáty je příznivá, nelze vyloučit další reoperaci pro opožděně se hojící pakloub (zajištěný hřeb a spongioplastika).

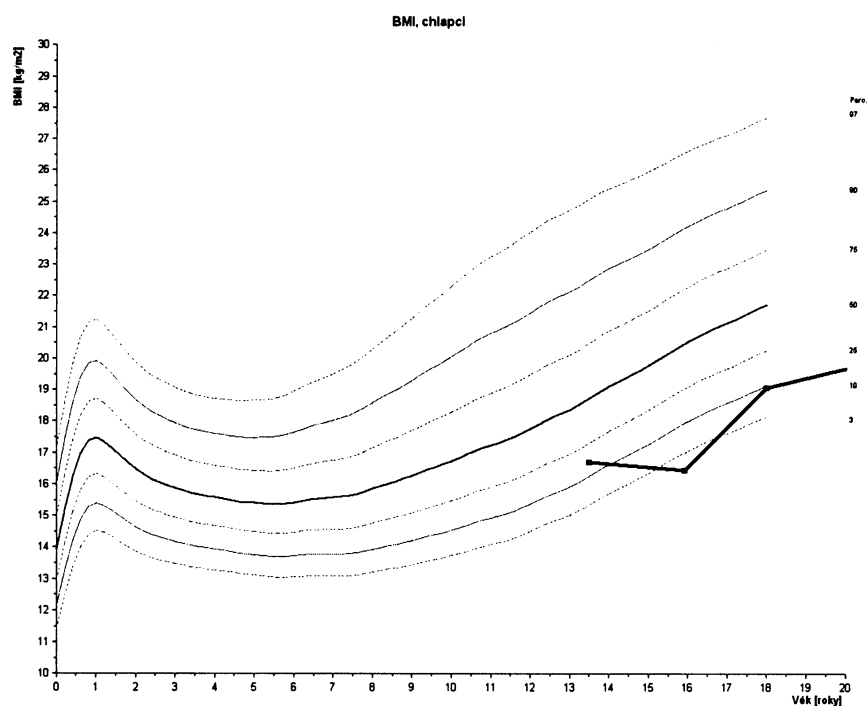
Graf č. 4.23a. Růstová křivka pacienta JS (těžší průběh u typu I).



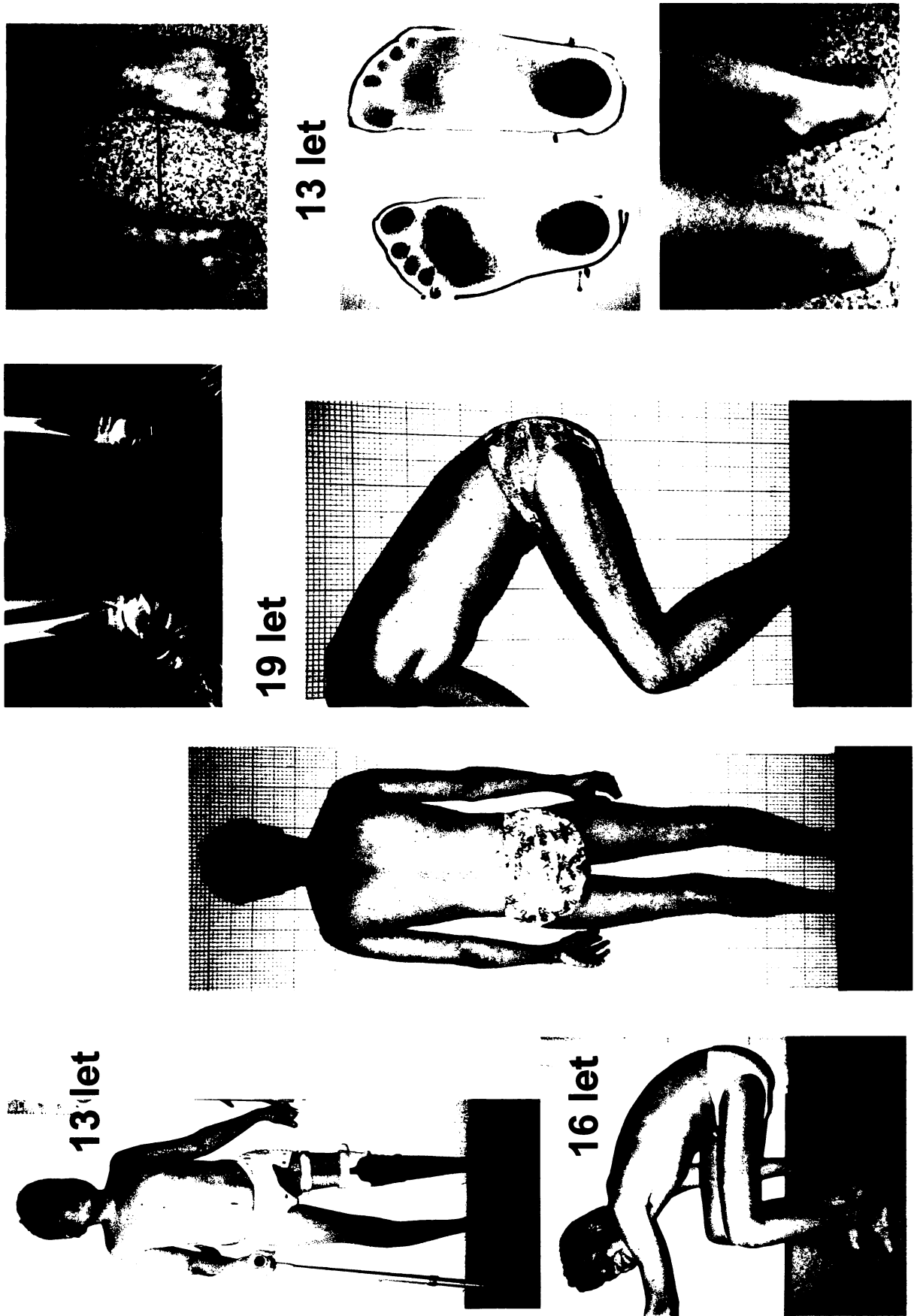
Graf 4.23b. Hmotnostní křivka pacienta JS.



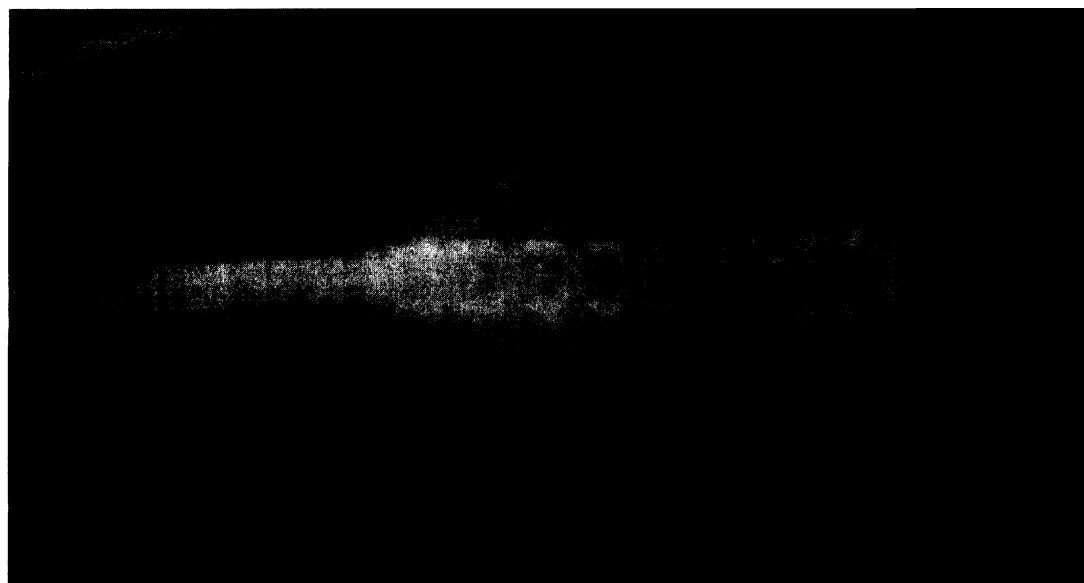
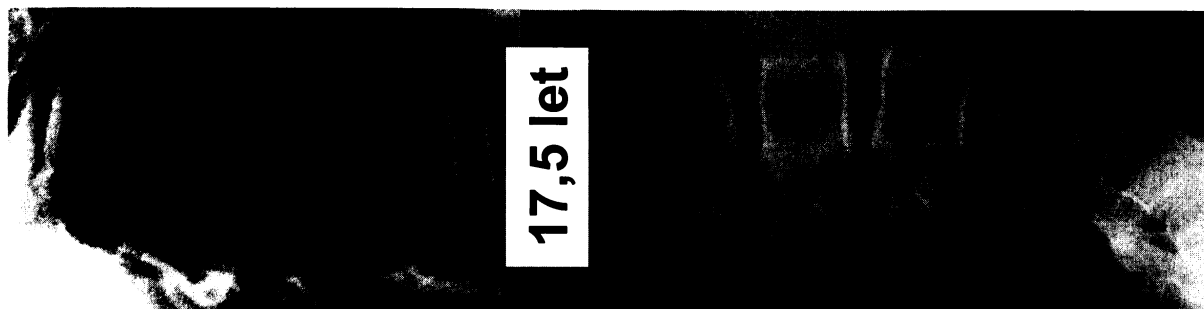
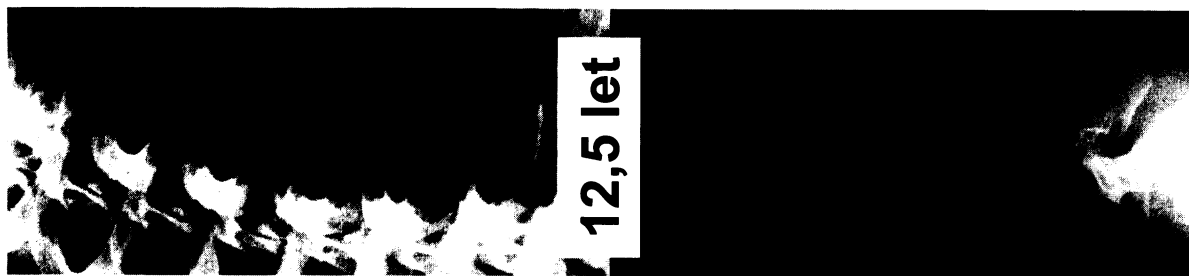
Graf č. 4.23c. BMI křivka pacienta JS.



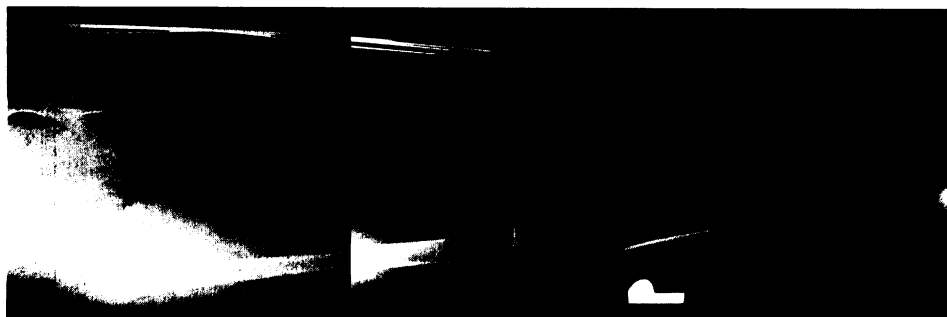
Obr. 1. OI typ IA (JS) – 13, 16 a 19 let



Obr. 2. OI typ IA (JS) – 12,5, 14, 17,5 a 18 let



Obr. 3. OI typ IA (JS) – 14, 15 a 19 let



14 let



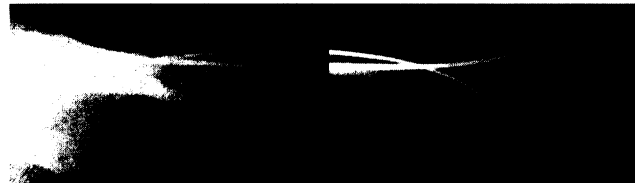
15 let



19 let

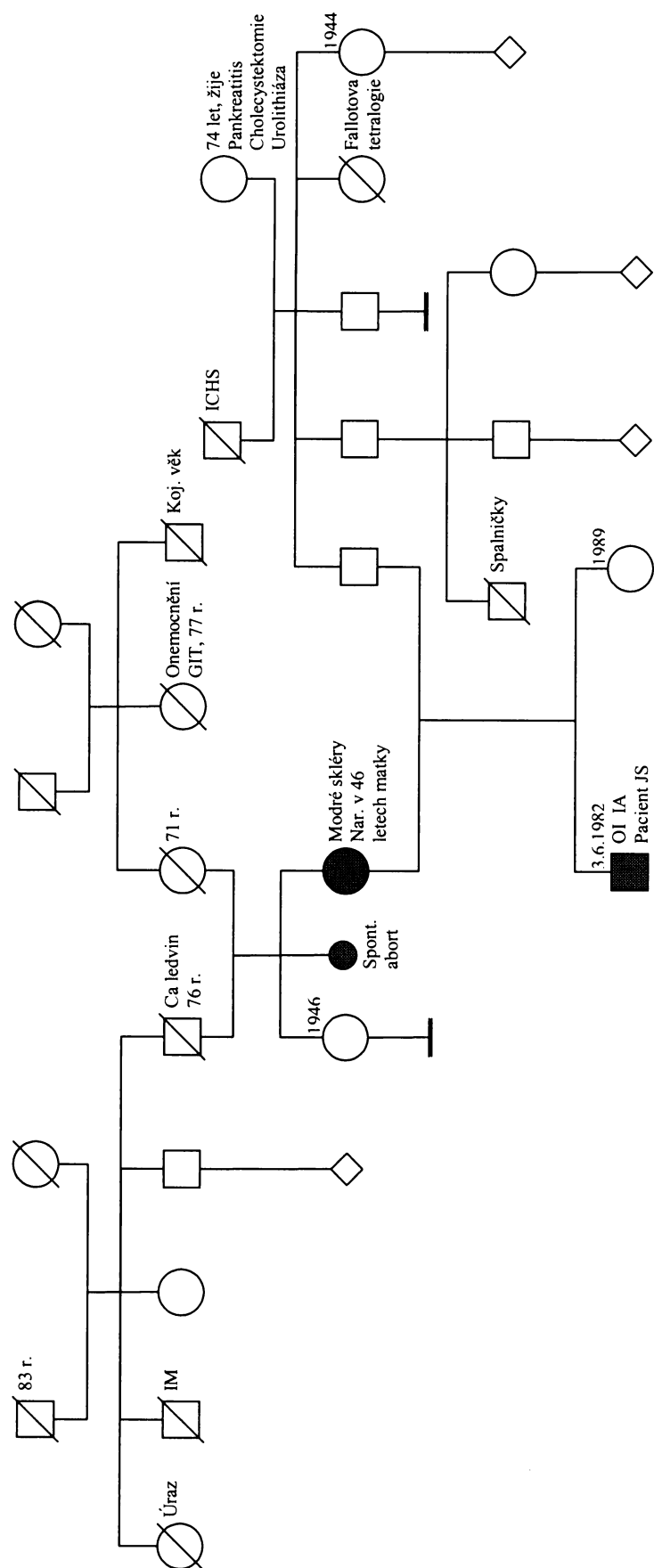


24 let



25 let

Typ IA pacient JS



4.10.3. OI typ III/IIB

Pacient DG, narozený 1.3.1992, je sledován v Ambulantním centru od 3 let a 4 měsíců věku, poslední vyšetření ve věku 17 let (**obrazové přílohy 1, 2, 3 -pacient DG**).

RA: bezvýznamná, OI se v rodině nevyskytuje.

OA: z I. fyziologického těhotenství, OI diagnostikována USG v pozdním stadiu gravidity, porod před termínem, koncem pánevním (KP), nekříšen, p.h. 2300g, p.d. 38cm, caput membranaceum, brachycefalie, velká tříselná a skrotální kýla vpravo, mramorovaná kůže (venektasie), tibie zakřiveny ventrálně v distální třetině – **obr. 1**. Na RTG snímcích ze 2 měs. života byly prokázány zhojené fraktury humerů, femurů i tibií bilaterálně, ojedinělé fraktury na žebrech. Dlouhé kosti jsou krátké, silné a prohnuté. Na RTG nezjištěna osifikace kalvy. V kojeneckém věku bronchopneumonie s atelektázou, operován pro pravostrannou tříselnou kýlu. Opakované fraktury horních a dolních končetin, žeber, opakovaně byl hospitalizován na DKO FN Bulovka. Od 14 měsíců byl v ústavní péči v Kojeneckém ústavu TN v Praze 4. Od 3 let v poručnické péči babičky. V batolecím věku časté KHCD. Obstipace, neprospívání. Od 6 let je v péči JÚ v Praze. Během pobytu výrazné zlepšení psychomotorického vývoje a snížení počtu fraktur. Nosí brýle pro myopii. Ztráty sluchu dle Fowlera vyšší než 85 %.

V 7 letech endokrinologické vyšetření, z laboratorních vyšetření uvedeno: vyšší cirkulující hladina trijodthyroninu při normální hladině tyroxinu a TSH. Růstový hormon i IGF 1 v normálním rozmezí, osteokalcin v normě.

SP - obr. 2. V 7 letech a 2 měs.: hmotnost 7,8 kg, hypotrofie, délka 67 cm, dobře mluví, odpovídá racionálně vzhledem k věku. Lebka turicefalická, udrží si hlavu, bílé skléry oční, dentinogenesis imperfecta. Ventrálně klenutý hrudník a velké břicho. V sedě se páteř vybočuje doleva v Th-L oblasti. Velmi krátké anterolaterálně zakřivené humery, předloktí mírně radiálně ohnuty, velmi krátké femury s anterolaterálním vybočením, ventromediální angulace relativně dlouhých bérců, mnohočetné deformity dlouhých kostí. Z lehu na zádech se samostatně přetočí na břicho, umí válet sudy, posunuje se po zádech, sedí s oporou. Udrží tužku, snaží se psát. Nacvičuje sebeobsluhu při jídle a osobní hygieně. Od 10,5 let je chlapec vybaven elektrickým invalidním vozíkem, který zručně ovládá. Od 11 let bydlí s babičkou v bezbariérovém bytě v Kunraticích. Pomocí speciální pomůcky – „deska“ – je schopen se přesunout samostatně z postele na elektrický vozík a zpět. V 15 letech se plazí, přetočí se ze zad na břicho a obráceně, posadí se s pomocí, sedí stabilně, nepostaví se. Výborně se učí, chodí do 8. třídy v Jedličkově ústavě.

Dg: zjištěna prenatálně, první obtíže od narození.

Symptomatologie

Skléry: bělavé **DI:** ano **Nedoslýchavost:** ne **Hypermobilita:** ano

Zlomeniny: mnohočetné fraktury a infrakce žeber, humerů, stehenních kostí, bérců (řádově 50 a více).

Deformity skeletu: turicefalie lebky, deformity hrudníku (ventrodorzálně rozšířený - soudkovitý hrudník, pectus carinatum), žeber, kyfaskolióza Th-L páteře, ventromediální zakřivení humerů, radiální zakřivení předloktí, DK - anterolaterálně zakřivené krátké femury, ventromediální angulace bérců, deformovaná pánev.

Antropologické vyšetření: v 6 letech měřil 60 cm (-14,2 SD), výška vsedě byla 45,7 cm (-6,8 SD), subischální délka dolních končetin -9,9 SD. Obvod hrudníku byl 69,5 cm (-2,3 SD), torakální index zvýšen na 80 (1,6 SD). Obvod hlavy 49,2 cm (-1,9 SD), cephalický index v pásmu ultrabrachycefalie 93,6. Obvod paže 12,5 (-5 SD), podprůměrný i vzhledem k malé tělesné výšce. Hmotnost 7 kg (-1,3 SD), BMI 19,4 dává falešně vysokou hodnotu (2 SD). Tloušťka kožních řas byla u dolní hranice normy mezi 3. a 10.P.

Zkrat jedné dolní končetiny: ano

Biochemické vyšetření: do 10 let opakovaný nález zvýšených trombocytů, dále v normě, opakovaně nižší kreatinin.

Vyšetření kostního metabolismu: v 9 letech zvýšené markery osteoresorbce (ACP, UDPD), zahájena léčba kalcitoninem, v 10 letech pokračování v antiresorpční léčbě bisfosfonáty (i při téměř normalizovaném kostním obratu). Na léčbě antiresorpčními léky je kostní obrat stabilizován do současnosti.

RTG skeletu - 7 let a 2 měs. – obr. 2: na snímku *páteře* v bočné projekci jsou patrné rybí obratle v hrudní i bederní krajině páteře. Na rentgenogramu *levé DK* v zevní rotaci je patrna zhojená fraktura femuru s angulací dorsálně, chybí kortikalizace diafýzy a dřevný kanál. Tibie angulována ventrálně v úhlu 80 stupňů, v oblasti zakřivení chybí dřevný kanál. Osteoporóza, nejsou známky remodelace bočním posunem.

RTG skeletu – 12 let a 8 měs. - obr. 3:

Páteř: strukturální kyfaskolióza páteře v Th – L oblasti II. stupně dle Cobba (Th4 – 33 ° sin. – Th11 – 12 ° dx. – L4, rotace 0-1), napřímění Th páteře, platyspondylie, horizontální sklon kosti křížové. Na celé páteři je patrné denzní zarámování obratlů (projev zvýšené mineralizace v růstových krycích destičkách a akrofýzách obratlů při léčbě bisfosfonáty).

Pánev: srdcovitý tvar v důsledku protruze acetabul do pánve.

Levý humerus – v distální 1/3 se hojí příčná fraktura diafýzy bez dislokace. Pravý humerus ventrální prohnutí, ve střední třetině diafýzy se hojí fraktura.

Závěr: velmi gracilní skelet končetin a páteře, osteoporóza při velmi těžkém typu OI.

Denzitometrie ve 13 letech: L páteř – orientační denzitometrické zobrazení je homogenní, bez změny lokální distribuce BMD. Z – skóre: - 4,2 SD, parametry BMD jsou výrazně sníženy vzhledem k normě pro věk a hmotnost, prakticky ale nelze hodnotit.

BMD celotělové: Z – skóre: - 1,2 SD. Parametry BMD odpovídají normě pro věk a pohlaví.

Hodnoty BMD jsou ale vzhledem k výšce a velikosti obratlových těl ještě nadhodnocené.

Závěr: Denzita hodnoceného skeletu je výrazně snížena vzhledem k normě pro věk a pohlaví dle užití referenční databáze (otázka je ale stanovení normy pro tohoto pacienta).

Osteoporóza: ano

Terapie medikamentózní: trvalá suplementace vápníkem a vitamínem D, od 9 let podáván kalcitonin, od 10 let bisfosfonáty až dodnes.

Terapie ortotická: od 7 let ortézy dle Sarmienta na obě stehna i bérce, užívá přes den k prevenci úrazu.

Závěr

Genealogické vyšetření: nevyskytuje se přenos choroby v rodině (v.s. AD nová mutace v rodině).

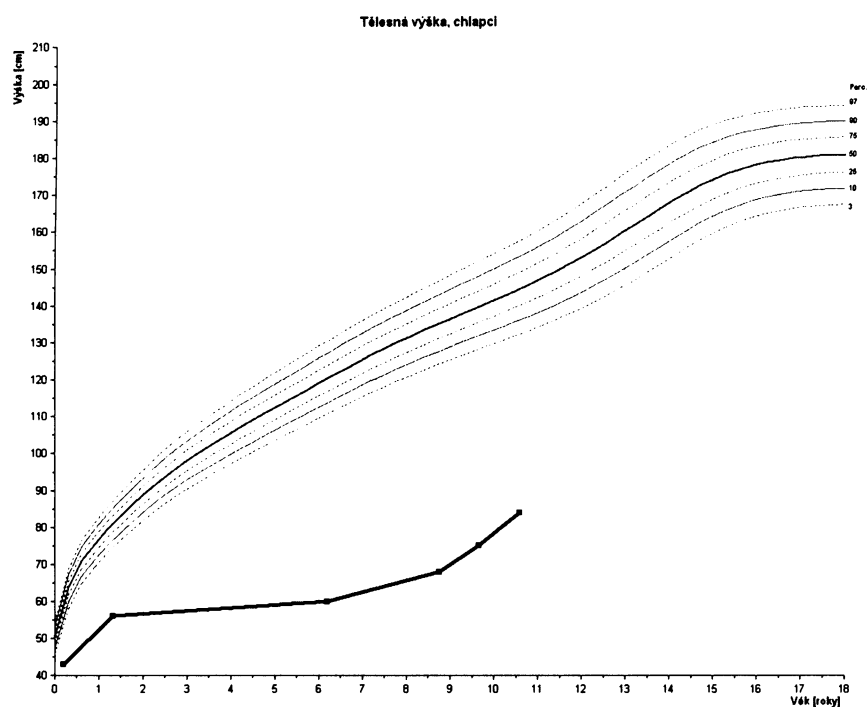
Antropologické hodnocení: nejtěžší růstové postižení i v rámci typu III/IIB, lze hodnotit jako přežívající Vrolikův syndrom. Ve 14 letech měřil 92 cm, vážil 24 kg. Na **grafu č. 4.24a, 4.24b** je vyznačena růstová křivka a hmotnost chlapce.

Komplexní léčení nebylo úspěšné vzhledem k závažnosti genového defektu a v důsledku rodinné situace (dítě bylo od 14 měsíců věku v Kojeneckém ústavu v Krči, od 3 let v poručnické péči babičky a od 6 let v Jedličkově ústavu v Praze) nebylo léčení důsledné.

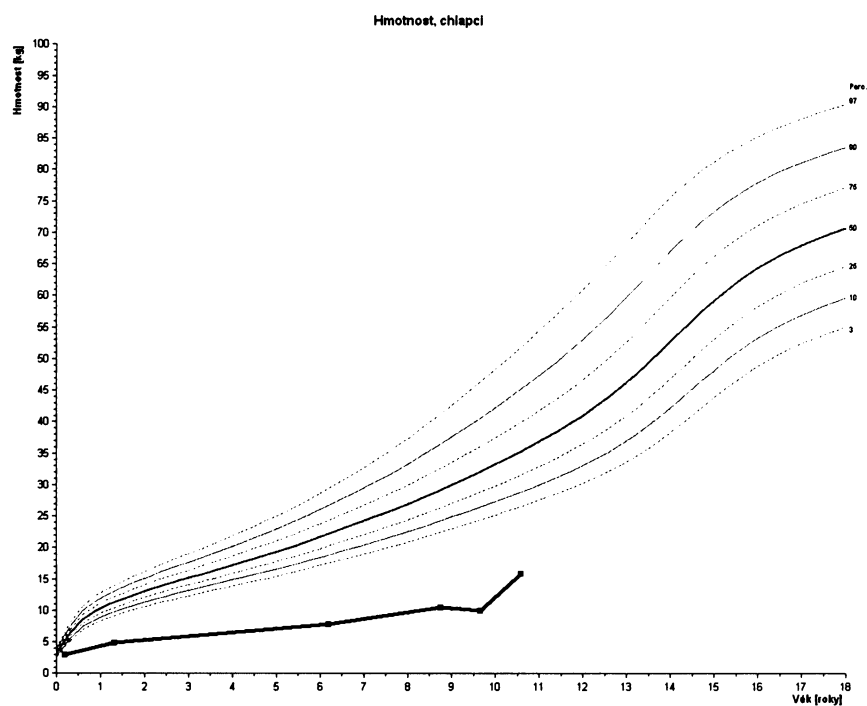
Na skeletu nejsou známky modelace deformit dlouhých kostí bočným posunem. Na snímku páteře zvýšení denzity kostí v oblasti epifýz a apofýz při léčení bisfosfonáty.

Prognóza a zařazení chlapce do společnosti při individuální zvýšené péči, fyzioterapii a dlouhodobé léčbě kalciotrofními léky, jejímž cílem je individuálně zvýšit a udržet BMD po celý život a při důsledné prevenci opakování zlomenin (ortézy DK) jsou relativně příznivé. Je a bude odkázán na invalidní elektrický vozík a na pomoc druhé osoby.

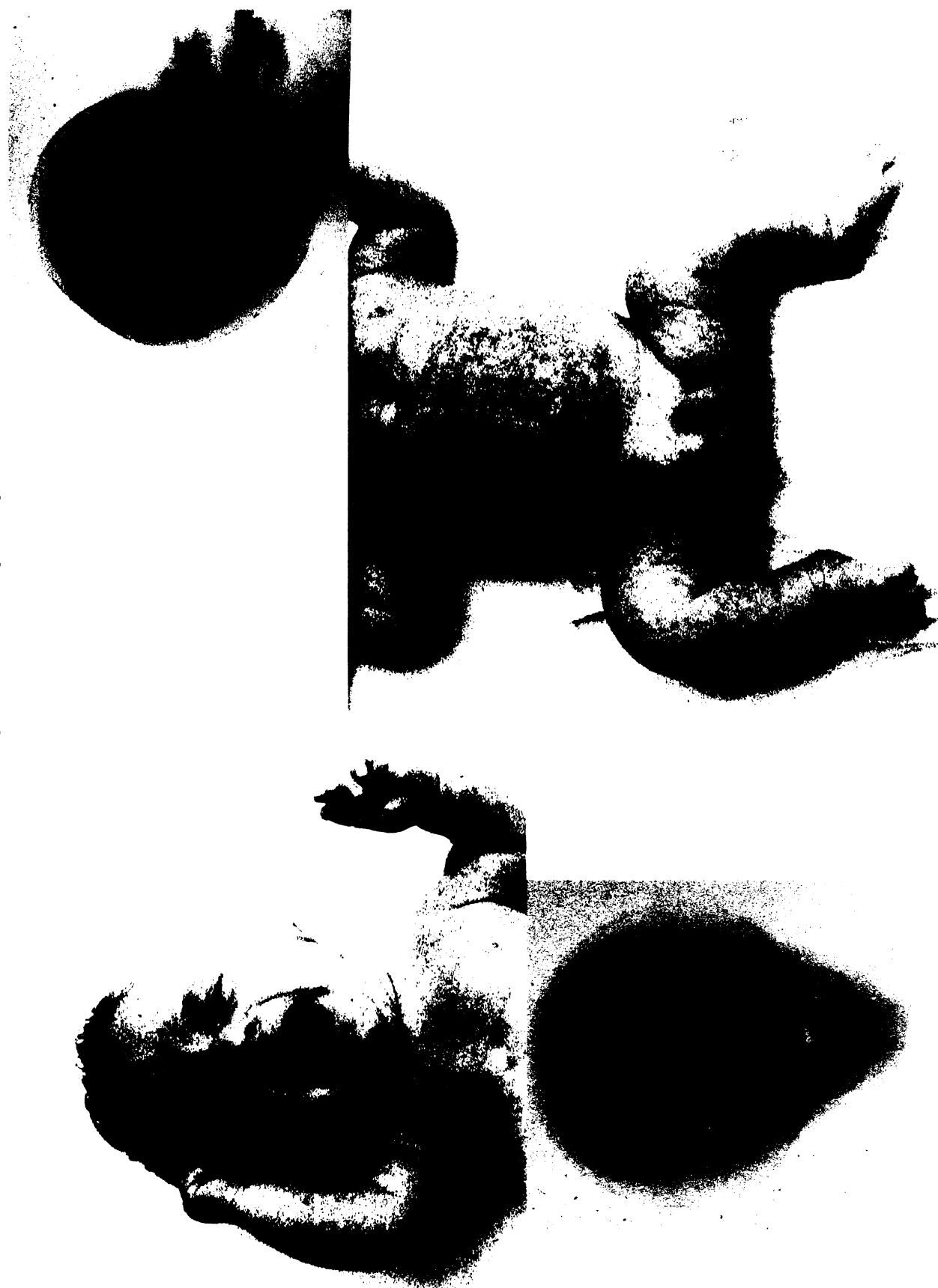
Graf č. 4.24a. Růstová křivka pacienta DG (nejtěžší růstové postižení i v rámci typu III/IIB).



Graf č. 4.24b. Hmotnostní křivka pacienta DG.



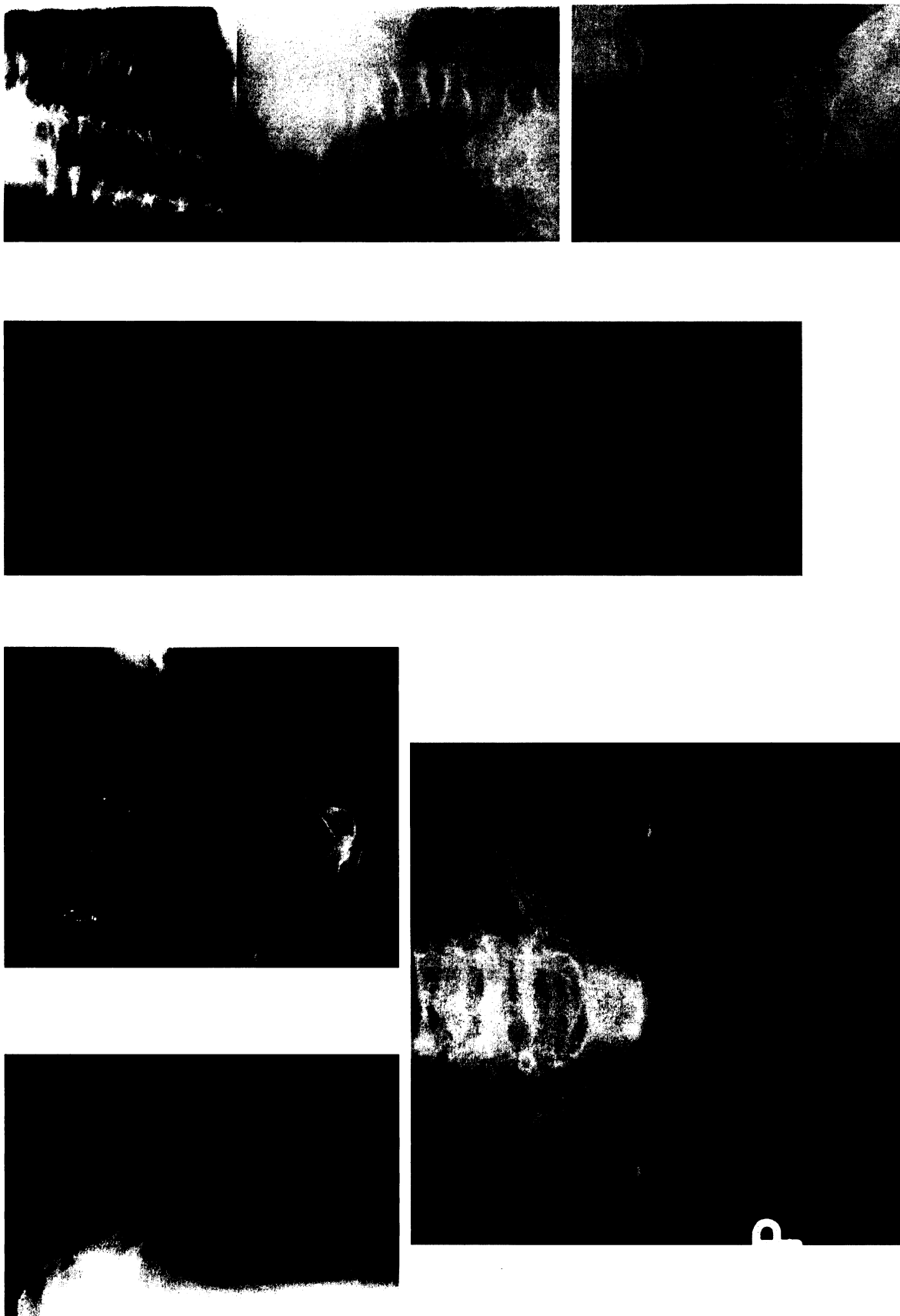
Obr. 1. OI typ III/IIIB (DG) – 1. den



Obr. 2. OI typ III/IIB (DG) - 7 let 2 měs.



Obr. 3. OI typ III/IIIB (DG) - 12 let 8 měs.



4.10.4. OI typ III

Pacientka MV, narozena 6.6.1989, je sledována od 3 let a 4 měsíců věku, poslední vyšetření ve věku 17 let (**obrazové přílohy 1, 2, 3 -pacientka MV**).

RA: v rodině se zlomeniny nevyskytují.

OA: z II. gravidity (1x spontánní abort), porod v termínu, císařským řezem, p.h. 2450g, p.d. 45cm, kříšena, oxygenoterapie. Při narození fraktura obou DK. Novorozenecký icterus (fototerapie), kojena 5 měsíců, kyčle v pořádku. Z dětských nemocí prodělala varicelu, častější KHCD. Jiná onemocnění se u pacientky nevyskytla. V 6 letech byla schopna chůze v ortézách s přidržením za obě ruce. V 7 letech začala užívat mechanický vozík. V 11 letech se v ortézách naposledy postavila. Později jen leze po čtyřech, sedí ve vzpřímeném kleku. Na **obr. 1** je fenotyp pacientky, modrý kolorit sklér, ortézy dle Sarmienta na obou DK, dokumentovány jsou biomechanicky závažné deformity končetin – šavlovité deformity humerů a tibií, zkrácení obou femurů.

Dg: v 1. roce života, první obtíže při narození.

Symptomatologie

Skléry: modré **DI:** ne **Nedoslýchavost:** ne **Hypermobilita:** ano

Zlomeniny: fraktura obou femurů při narození, do 2 let utrpěla frakturu pravého a levého femuru v diafýze, frakturu levé tibie, v 6 letech fraktura levého bérce, infrakce pravého klíčku, fraktura pravého bérce, v 8 letech měla frakturu levého femuru v distální třetině a zlomeninu diafýzy pravého humeru, v 11 letech fraktura levého humeru a fraktura pravého bérce, ve 13 letech fraktura distální třetiny levého femuru, v 15 letech fraktura diafýzy ulny vlevo, infrakce pravé lopatky, příčná fraktura v distální třetině levé tibie a fibuly bez dislokace.

Deformity skeletu: ventrodorzální rozšíření hrudníku, pectus carinatum, mírná esovitá skolióza, zakřivení pravého předloktí, ventrální bowing levého bérce, anterolaterální bowing obou femurů, které jsou velmi krátké.

Antropologické vyšetření v 15 letech: tělesná délka dle kratší LDK 80cm, dle delší PDK 90 cm – velmi těžká porucha růstu (-12,5 – 14 SD). Nelze zvážit. Tloušťka kožních řas mezi 50. – 70. percentilem. Výška v sedě 52cm (-11,6 SD), subischianí délka dolních končetin -12,5 SD, respektive – 9,9 SD. Zkrat LDK o 10 cm. Mozkovna hyperbrachycefální s velmi širokým čelem, Baze lební není zúžena. Široký nosní kořen, menší oční štěrbin. Sexuální maturace P4, M3-4. **Závěr:** Těžká progredující porucha růstu, nestejná délka končetin. Současná délka se postupně blíží definitivní.

Zkrat končetin: zkrat LDK o 10 cm, zkrat PHK - převážně humeru, angulace pravého předloktí.

Biochemické vyšetření: základní biochemické ukazatele v mezích referenční normy.

Vyšetření kostního metabolismu: 6 let - mírné zvýšení celkové ALP a UDPD, 7 let výrazné zvýšení UDPD, 8 let mírné zvýšení kostní ALP a osteokalcinu, 8,5 let mírně zvýšen kostní obrat. Dále pravidelné kontroly v přibližně ½ ročních intervalech s nálezy mírného zvýšení kostního obratu, pacientka dlouhodobě na léčbě.

Denzitometrie v 16 letech: BMD bederní páteře i celotělový obsah minerálu je vzhledem k věku a pohlaví významně snížen. Samozřejmě lze předpokládat výrazné podhodnocení scanu, neboť předozadní průměr analyzovaných úseků skeletu je jistě menší než referenční hodnota pro věk a pohlaví pacientky předpokládá. Volumetrická hodnota BMD by patrně byla relativně vyšší.

RTG skeletu – obr. 2 a 3:

Páteř – 15let: vybočení Th doleva, Th-L doprava (přibližně 40° dle Cobba), akcentovaná hrudní kyfóza, v hrudní i bederní krajině obratle bikonkávního tvaru, mírná platyspondylie dolní Th páteře, v bederní krajině vyšší bikonkávní obratle – patrná mineralizace krycích destiček, která verifikuje růst obratlových těl do výšky. Fotografie zad pacientky dokumentuje progresi zkrácení páteře (progrese kyfoskoliózy) – všimněte si kožních příčných záhybů. Na snímku C páteře v transtorakální projekci je zobrazen dobře vyvinutý, mírně zakřivený dens epistrophei. Zuby dolní čelisti mají výrazně zúžené až vymizelé zubní kanálky, což potvrzuje DI.

Snímek hrudníku v AP projekci ukazuje kyfoskoliózu páteře a úhlovité zakřivení dorsálních konců žeber pravého hemitoraxu.

Foto pravého *předloktí* 11 let ukazuje radiální angulaci relativně dlouhého předloktí v úhlu 70 stupňů – **obr. 2**. Na RTG pravé HK v 15 letech je stav po zhojení osteotomie ulny a radia, není pakloub, 1 K drát in situ, radiální angulace 30 stupňů. Diafýza humeru je ventrálně šavlovitě prohnutá.

Obr. 3. Dolní končetiny v AP projekci - 5 let: levá DK – hypervarozita krčku levého femuru (kolodiafyzární úhel 80 stupňů, osa diafýzy je přímá, 1 K drát v dialýze in situ, tibiofemorální úhel kolenního kloubu minus 2 stupně (mírná varozita), mírný ventrální bowing distální třetiny levé tibie, pravá DK v zevní rotaci, varozita a flexe distálního konce pravého femuru, 3 K dráty in situ, diafýza pravé tibie je tenká, ale přímá, dřevná dutina v proximální třetině uzavřená.

5,5 roku: levý femur po extrakci K drátu, tvar nezměněn. 8 let: levý femur – fraktura v distální třetině dislokace ad axim zevně o 20 stupňů s rotací zevně.

14,5 a 15,5 let: bérce – anteromediální prohnutí - šavlovitá deformita vlevo, pravý bérce delší. Fibula oboustranně velmi tenká, provázkovitě vinutá.

Na snímcích z 8, 14,5 a 15, 5 let věku je v oblasti kolenních kloubů zobrazena nepravidelná kostní struktura metafýz a epifýz vzhledu popcornu či včelí plástve, která je pro III. typ OI patognomonickým symptomem.

Terapie medikamentózní: od 7 let intermitentní léčba kalcitoninem, od 14 let bisfosfonáty. Současně trvalá suplementace vápníkem a vitamínem D3.

Terapie ortotická: Sarmientovy ortézy na DK od 6 let, ortéza na levou paži od 10 let.

Terapie chirurgická: ve 2 letech nitrodřeňová fixace levého femuru a tibie K drátu, ve 4 letech extrakce K drátu z levé tibie a levého femuru, ve 4 letech byla provedena korekční OT pravého femuru, zkrácení K drátu v levém femuru, v 5 letech extrakce K drátů z levého femuru, segmentární osteotomie pravé ulny a radia, nitrodřeňová fixace K drátu, v 6 letech operace LDK dvakrát a PHK, v 7 letech reoperace pravého femuru (extrakce 3 K drátů, segmentární OT pravého femuru s nitrodřeňovou fixací), v 8 letech fraktura a repozice pravého humeru, v 11 letech segmentární a klínovitá osteotomie pravé ulny, radia, transfixace K drátem, repozice dist. femuru, v 11 letech – zkrácení migrujícího prominujícího K drátu ulny, v 15 letech extrakce K drátu z pravé ulny.

Závěr

Genealogické vyšetření: 1. případ v rodině, jedná se v.s. o čerstvou AD mutaci.

Antropologické hodnocení: patří k nejméně postiženým pacientům typu III hodnoceného souboru. V 15 letech měřila 90 cm (-11,7 SD). Výška vsedě činí 52 cm (-11,6 SD), subischiální délka dolních končetin -9,9 SD. Obvod hrudníku 69,5 cm (-2,3 SD), torakální index 104 extrémně zvýšen. Obvod hlavy 56 cm (0,8 SD), cephalický index 88,1 – v pásmu hyperbrachycefalie. Obvod paže 20,5 cm (-1,8 SD), v souladu s obvodem hrudníku. Na **grafu č. 4.25a, 4.25b** je vyznačena růstová křivka a hmotnost dívky.

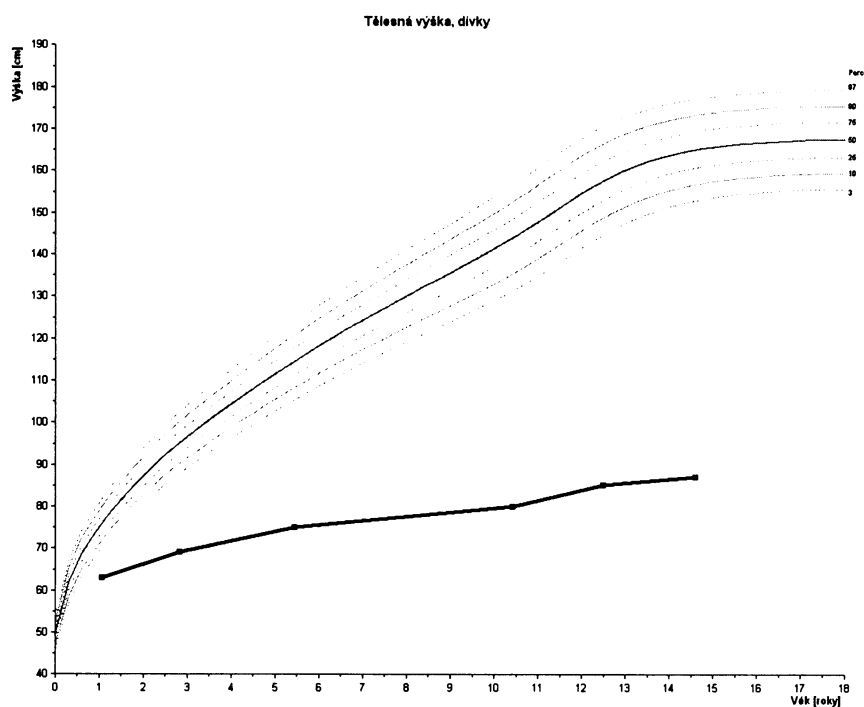
Komplexní léčení nebylo úspěšné vzhledem k závažnosti genového defektu, léčení nebylo důsledné (matka se rozvedla). I přes operační léčení DK a ortotické ošetření přestala být mobilní v 11 letech.

Na skeletu jsou velmi chudé známky modelace deformit dlouhých kostí bočným posunem. Na snímku páteře je biomechanicky závažná kyfoskolióza (vybočení přibližně 40°

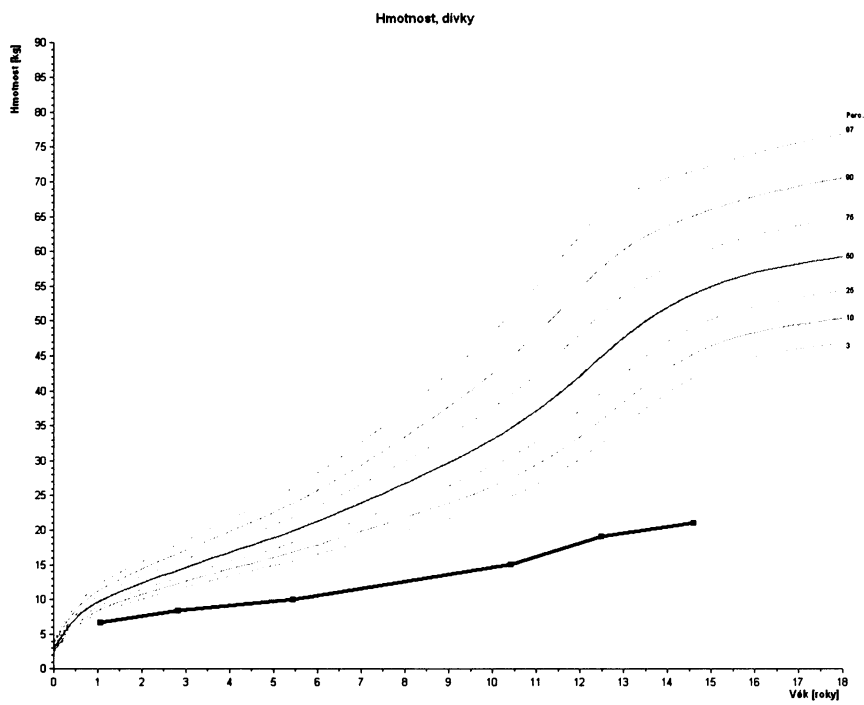
doprava dle Cobba) a bikonkávní obratle, nápadné je zvýšení denzity - mineralizace krycích destiček, což verifikuje růst obratlových těl do výšky (označení růstových zón a akrofyz alendronátem).

Prognóza a zařazení slečny do společnosti při individuální zvýšené péči, dlouhodobé léčbě kalciotrofními léky a při důsledné prevenci opakování zlomenin (ortézy DK) je relativně příznivá. Studuje střední školu sociálně - právního zaměření. Je a bude odkázána na invalidní elektrický vozík a na pomoc druhé osoby.

Graf č. 4.25a. Růstová křivka pacientky MV (OI typ III: patří k nejzávažněji postiženým pacientům typu III hodnoceného souboru).



Graf č. 4.25b. Hmotnostní křivka dívky MV.



Obr. 1. OI typ III (MV) – 7 let



7 let



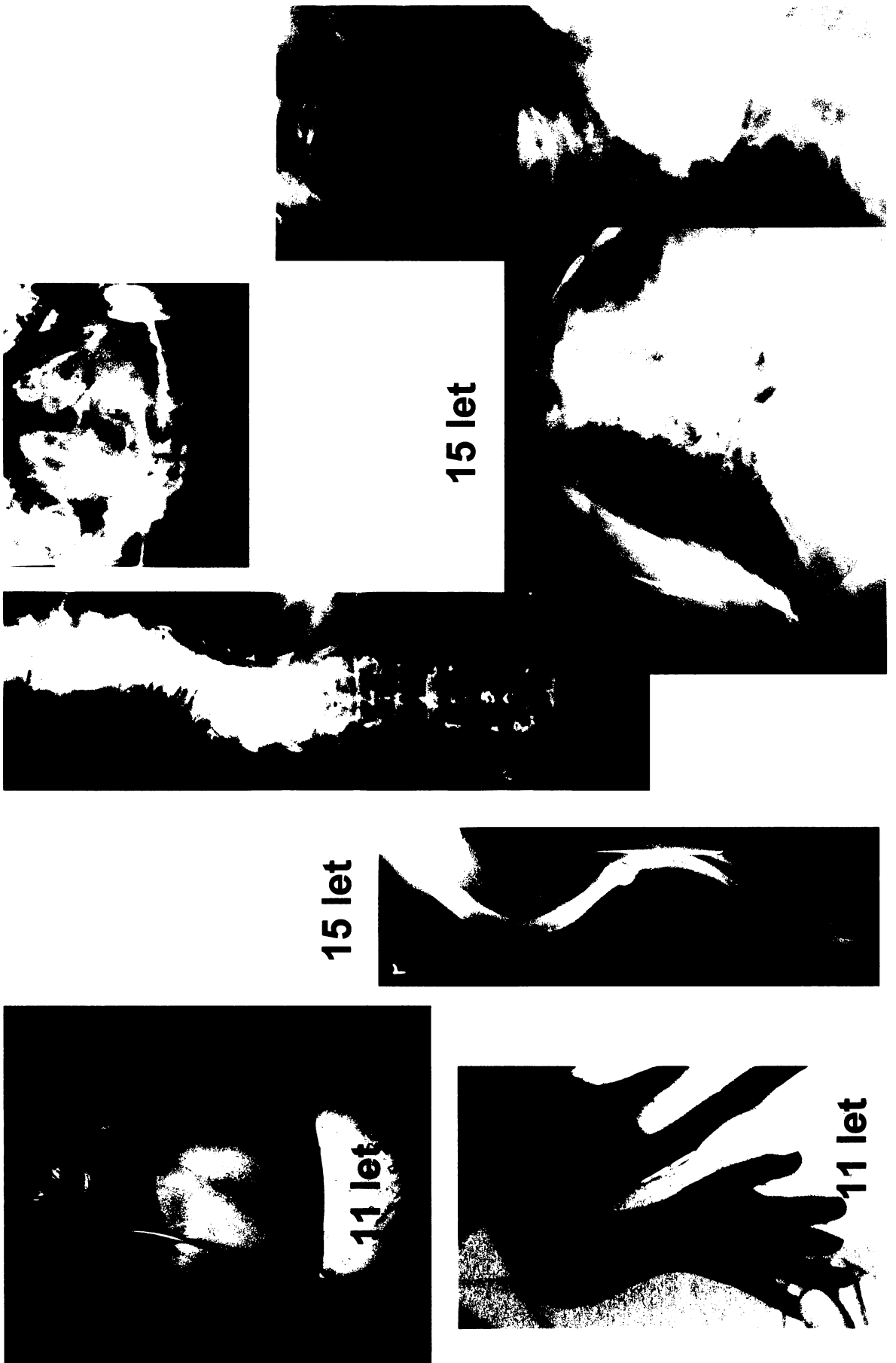
11 let



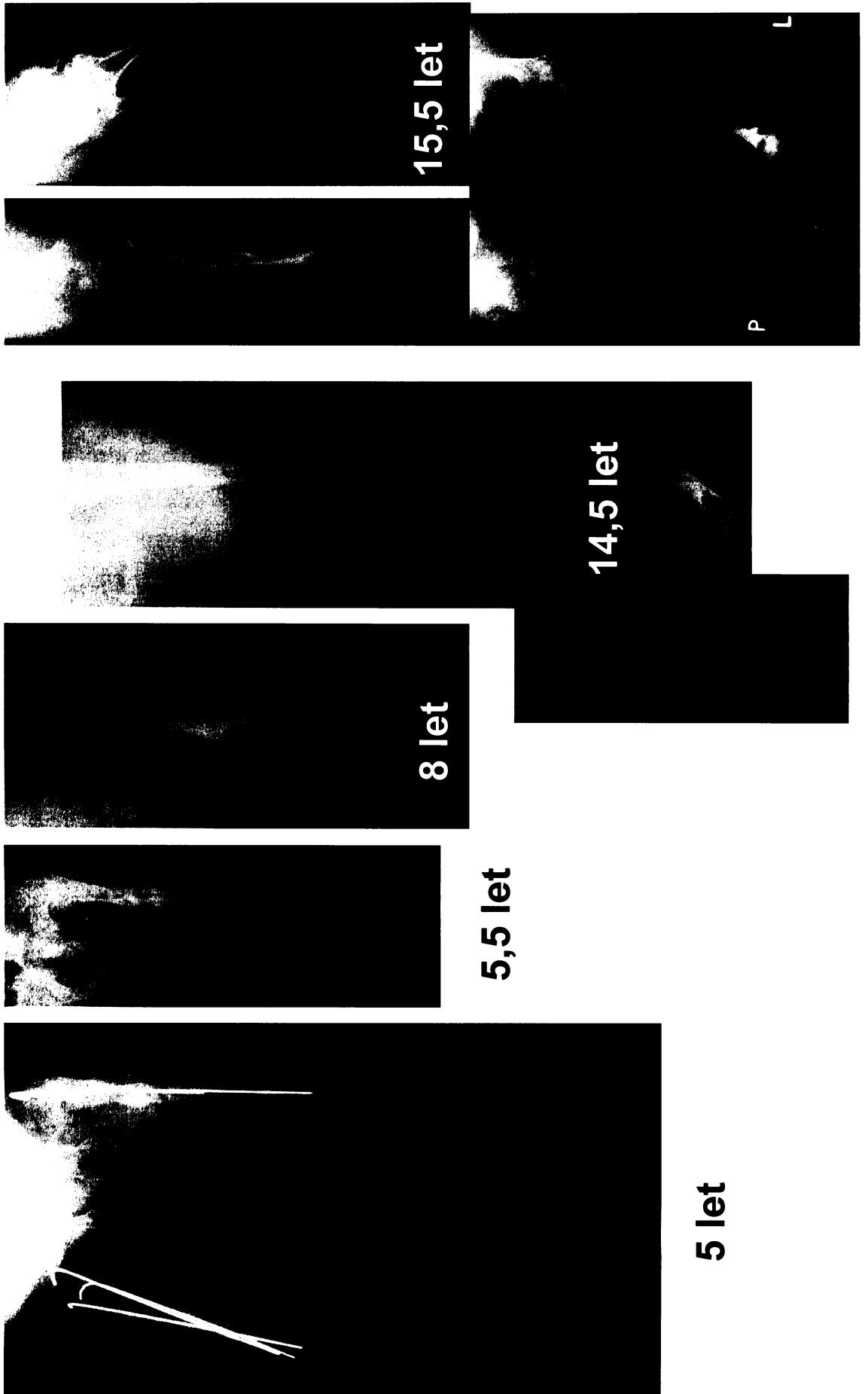
10 let



Obr. 2. OI typ III (MV) – 11 a 15 let



Obr. 3. OI typ III (MV) – 5, 5,5, 8, 14,5 a 15,5 let



4.10.5. OI typ IVB

Pacientka NB, narozena 21.8.1986, je sledována od 4 let věku, naposledy vyšetřena ve 20 letech (**obrazové přílohy 1, 2, 3, 4 - pacientka NB**).

RA: nikdo v rodině neměl fraktury

OA: porod v 37. týdnu gestace, byla v inkubátoru, p.h. 2200g, p.d. 48cm, kříšena nebyla. Při narození fraktura pravého femuru a 3 žeber. V kojeneckém věku dobře prospívala. Psychický vývoj v normě, motorický opožděn - vzhledem k frakturám obou femurů chodit začala až po 2. roce. S růstem progresse zkratu pravé DK. V dětství vážněji nestonala. V 11 letech zjištěn lymfedém pravé nohy a bérce, suspektní tromboflebitis chronica cruris. V této době je schopna chůze o francouzských holích, jezdí na kole. V 18 letech pacientka chodí o dvou francouzských holích, našlapuje na špičku pravé nohy, aby korigovala zkrat.

Dg: od narození, první obtíže od narození.

Symptomatologie – obr. 1 a 2

Skléry: modré **DI:** ano **Nedoslýchavost:** ne **Hypermobilita:** ano

Zlomeniny: při narození zlomenina pravého femuru a 3 žeber, do 2 let věku zlomenina levého femuru a 3x zlomenina pravého femuru, ve 4 letech fraktura pravého radia, do 9 let fraktura pravého femuru (i když femur fixován Kirchnerovými dráty), infrakce proximální metafýzy pravého humeru, 11 let - zlomenina levého femuru i s hřebem, 12 let 8 měsíců infrakce kalvy v okcipitální krajině, infrakce chirurgického krčku pravého humeru.

Deformity skeletu: angulace pravého femuru v subtrochanterické krajině (4 roky), varozita levého femuru (5 let), dextroskolióza v dolní Th oblasti (8,5 let), ve 13 letech progresse lordoskoliózy páteře z 2. stupně na 3. (40 -60 ° dle Cobba), ve 14 letech valgozita obou kolenních kloubů, v 16 letech progresse lordoskoliózy Th a L páteře na 4. stupeň (více než 60 ° dle Cobba).

Antropologické vyšetření v 15 letech: - 119,6 cm (-7,6 SD), 41 kg - vzhledem k výšce nadváha. Těžké postižení končetin i páteře - DK -5,4 SD, horní segment -5,5 SD. Relativně dlouhé HK (-3 SD). Šířkové rozměry trupu odpovídají 14leté dívce. Zkrat PDK o 4 cm. Kefalometrie - mozkovna hyperbrachycefální, nižší, s velmi širokým čelem. Baze lební není zúžena. Nízký obličej, široký kořen nosu. Obvod hlavy 56,5 cm - 86. percentil, relativně velký. Kostní věk odpovídá kalendářnímu. Menarche ve 14 letech. Zhodnocení: Významně postižena růstová dynamika, těžká forma OI. Současná výška i zkrat PDK se blíží definitivnímu. Valgozita kolen. kloubů - výraznější vpravo, intermaleolární vzdálenost vleže 8 cm, zevní torze bérců.

Zkrat jedné dolní končetiny: definitivní zkrat PDK o 6 cm.

Podogramy: v 17 letech pedes plani 1.st. bilaterálně.

Biochemické vyšetření: v KO + diferenciálu opakovaně trombocytóza do 17 let, dále v normě. Opakovaně vyšší počet erytrocytů, menší objem erytrocytů. Ostatní biochemické parametry séra krevního trvale v normě.

Vyšetření kostního metabolismu: od 10 let vzhledem k zvýšené osteoresorpci byla zahájena terapie antiresorpčními léky. Kostní obrat monitorován, terapie dle výsledků intermitentně přerušována, trvá dosud.

Denzitometrie ve 20 letech: L páteř – orientační denzitometrické zobrazení je homogenní, s výraznou dextroskoliózou. T/Z – skóre: - 2,2 / -1,4 SD, parametry BMD jsou tedy sníženy vzhledem k věku a pohlaví. BMD celotělové: T/Z – skóre -3,1 / -2,0, parametry BMD jsou výrazně snižené vzhledem k věku a pohlaví. Závěr: denzita skeletu je výrazně snižená vzhledem k normě pro věk a pohlaví dle užití referenční populace.

Osteoporóza: ano

RTG skeletu – obr. 2,3 a 4

Levá ruka – 8,5 let: osifikace odpovídá 7 – 8 rokům (mírné opoždění), normální modelace kostí ruky, šířka kortikalis 2. metakarpu přibližně v normě.

Femury v AP projekci – 5 let: pravý femur je zkrácen a úhlovitě deformován v subtrochanterické krajině, kolodiafyzární úhel přibližně 60-70°. Levý femur anterolaterálně zakřiven, v proximální polovině mediálně výrazné rozšíření mediální kortikalis, zúžení dřevného kanálu a jeho posunutí laterálně.

Pravý femur v AP projekci – 6 a 9 let: Stav po operaci, nitrodřevově zavedeny 2 K dráty, kolodiafyzární úhel přibližně 145 stupňů, v oblasti osteotomie nedošlo dosud k rekanalizaci kanálu dřevného (6 let). Na snímku v 9 letech K dráty in situ, distální konec femuru vyrostl, došlo k zakřivení proximální poloviny femuru a distální konce K drátů perforovaly kortikalis anterolaterálně, osteoporóza.

Femury v AP projekci –10 let: v pravém femuru 2 K dráty, distální konec odrostlý, progrese anterolaterálního zakřivení do tvaru pastýřské hole. V diafýze levého femuru Küntschervův hřeb.

Femury a bérce v AP projekci – 14 let: oboustranně nitrodřevová fixace – vpravo 3 a vlevo 4 K dráty, vlevo perforace distálních konců K drátů anterolaterálně, vpravo v subtrochanterické krajině pseudoartróza a mírná varozita. Oba femury anterolaterálně prohnuty, v kolenou valgozita, tibie vlevo prohnuta mediálně. Štíhlé diafýzy tibií, velmi tenké fibuly bilaterálně.

Femury v axiální projekci – 19 let: oboustranně nitrodřeňově K dráty – viz. výše, vlevo distální konce perforují kortikalis anterolaterálně, vpravo v subtrochanterické krajině hypertrofická již mineralizovaná pseudoartróza, K dráty in situ.

Páteř v AP a bočné projekci – 8,5 a 16,5 let: v 8,5 letech C skolióza s vybočením Th-L krajiny doprava (Th 7 – 25 dx. – L1), v bočné projekci rybí obratle a oploštění obratlů hrudní a bederní páteře. Na pánvi je mírná protruse acetabul do pánve, hlavice správně centrované, v trochanterické krajině se promítají vpravo zahnuté konce 2 K drátů, vlevo horní konec Küntscherova hřebu.

V 16,5 letech na snímku páteře ve stoje v korzetu je esovitá skolióza páteře. Hodnocení dle Cobba: Th1 – 30 sin. – Th6 – 61 ° dx. – L1 - 36° sin. – L4, rotace 1-2 v hrudní křivce, 1 v bederní krajině, Risser 3. Při podložení PDK o 5 cm je štěrbina pravého kyčelního kloubu distálnější o 15 mm. Závěr: kyfoskolióza páteře 4. stupně dle Cobba, uspokojivá korekce skoliózy korzetem typu Cheneau (hrudní křivka korigována z 82° na 61°), zahuštění krycích destiček - zvýšená mineralizace jako důsledek léčby bisfosfonáty. Na pánvi je výrazná protruse levého acetabula, v trochanterické krajině se bilaterálně promítají zahnuté konce K drátů, v subtrochanterické krajině vpravo je hypertrofická mineralizovaná pseudoartróza.

Vzhledem k osteoporóze a nesouhlasu pacientky (i matky) nebyla biomechanicky závažná skolióza páteře indikována k operačnímu léčení.

Terapie medikamentózní: trvalá suplementace vápníkem a vitamínem D, od 10 do 11 let a od 12 do 13 let terapie kalcitoninem, od 13 let zahájena léčba bisfosfonáty, která intermitentně trvá do současnosti.

Terapie ortotická: ortézy na DK dle Sarmienta od 11 let, dále od 14 let ortézy s předpětím s cílem korigovat valgozitu kolenních kloubů, špatně léčení tolerovala. Zvýšená obuv od 3 let, v dospělosti ortopedická obuv nahrazující ortoprotézu koriguje zkrat pravé DK 6,5 cm, individuální vložky do upravené obuvi. Od 13 let - trupová ortéza Cheneau, korzetoterapie v nočním režimu až dosud.

Terapie chirurgická: 6 let resekce pseudoartrózy pravého femuru, segmentární osteotomie femuru, fixace K dráty, v 8 letech segmentární osteotomie levého femuru, fixace Küntscherovým hřebem, 10 let - extrakce K drátů z pravého femuru, segmentární osteotomie diafýzy pravého femuru, nitrodřeňová osteosyntéza K dráty (Příbram), 11 let - extrakce zlomeného Küntscherova hřebu z levého femuru, nitrodřeňová osteosyntéza K dráty, v 19 letech extrakce K drátů z levého femuru.

Závěr

Genealogické vyšetření: 1. případ v rodině, jedná se o čerstvou v.s. AD mutaci.

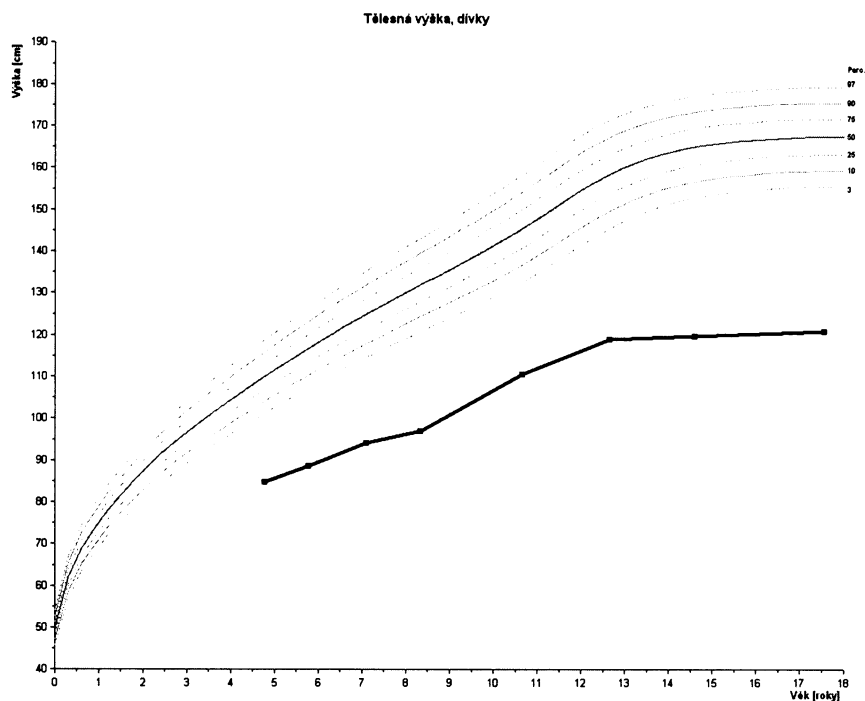
Antropologické hodnocení: patří k nejtěžším postižením v rámci IV. typu OI. V 19,8 letech měřila 121 cm (-7,4 SD), výška vsedě byla 66 cm (-7,7 SD), subischiální délka dolních končetin 55 cm (-5,5 SD), rozpětí paží 141 cm činí 117% tělesné výšky. Obvod hrudníku 84 cm (0,2 SD), torakální index 64,8 (-0,6 SD). Obvod hlavy střední 49 cm (-0,1 SD), cephalický index 81,2 (0,2 SD). Obvod paže +1,9 SD, obvod lýtka -1,9 SD. Hmotnost 37 kg (-4 SD), BMI 25,3 (1,4 SD). Tloušťka kožních řas je na horní hranici normy. Nárůst nadváhy byl po 11. roce, po 18. roce se podařilo nadváhu mírně zredukovat. Na **grafu č. 4.26a, b, c** je vyznačena růstová křivka, hmotnost a BMI dívky.

Komplexní léčení bylo úspěšné, i když léčení kyfoslíózy páteře korzetem a valgozity kolenních kloubů ortézami s předpětím nebylo důsledné – nespolupráce pacientky. Skolióza páteře progredovala do 4. stupně dle Cobba. Intermaleolární vzdálenost DK je vleže 8 cm. Operační léčení DK bylo úspěšné, i když jsme nestihli provést mediální epifýzeodézu v oblasti kolenních kloubů. Zkrat PDK o 4 cm kompenzuje ortopedickou obuví.

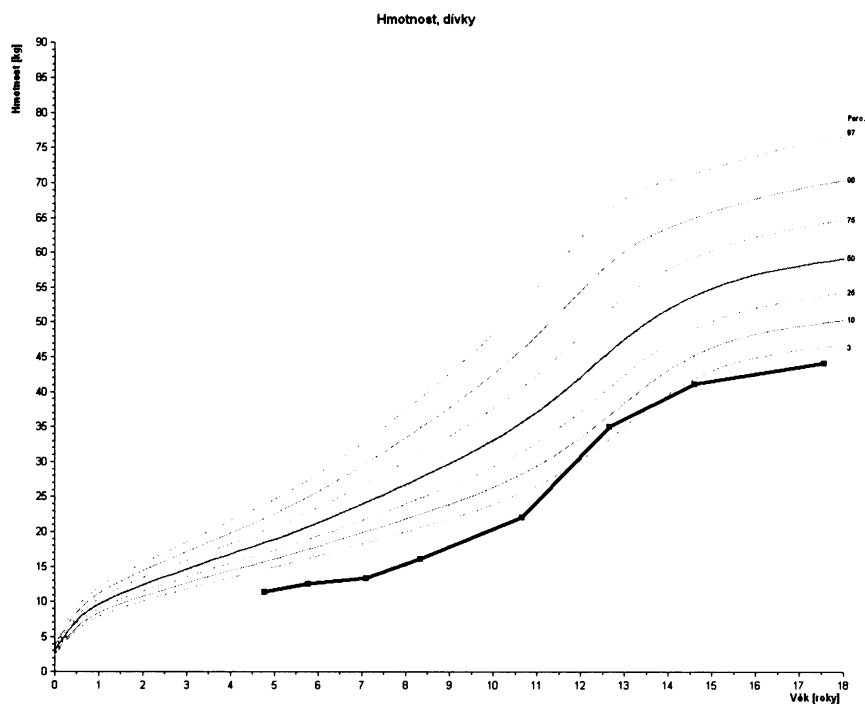
Na RTG pánve po skončení růstu je výrazná protruse levého acetabula, v subtrochanterické krajině vpravo je hypertrofická mineralizovaná pseudoartróza. Na snímku páteře je biomechanicky velmi závažná skolióza (po skončení růstu se Th-L křivka vybočuje doprava v úhlu přibližně 80° dle Cobba), bikonkávní obratle a zvýšení denzity - mineralizace krycích destiček, což verifikuje růst obratlových těl do výšky (označení růstových zón a akrofýz alendronátem).

Prognóza a zařazení slečny do společnosti při dlouhodobé léčbě kalciotropními léky a RHB léčení je příznivé. Dívka je soběstačná, mobilní s FH, užívá invalidní mechanický vozík. V případě těhotenství, které nedoporučujeme, by bylo nezbytné ukončit graviditu sekcí.

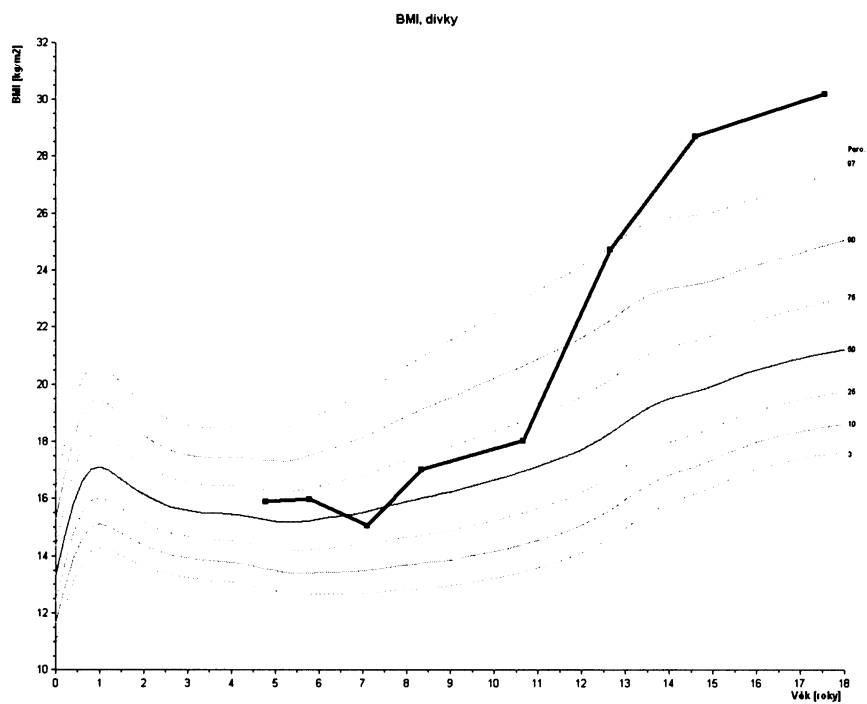
Graf č. 4.26a. Růstová křivka pacientky NB (OI typ IVB: patří k nejtěžším postižením v rámci IV. typu OI našeho souboru).



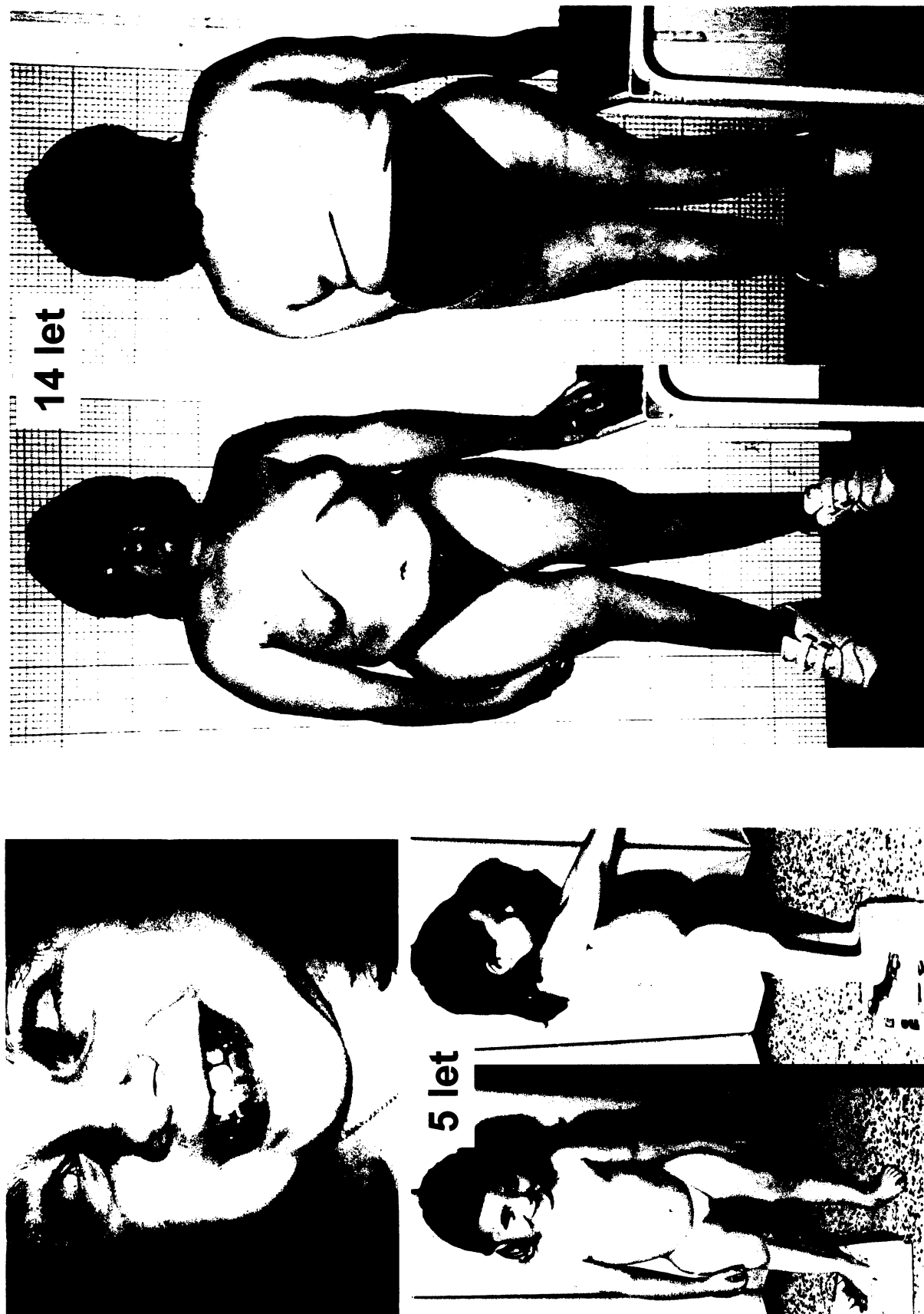
Graf č. 4.26b. Hmotnostní křivka pacientky NB.



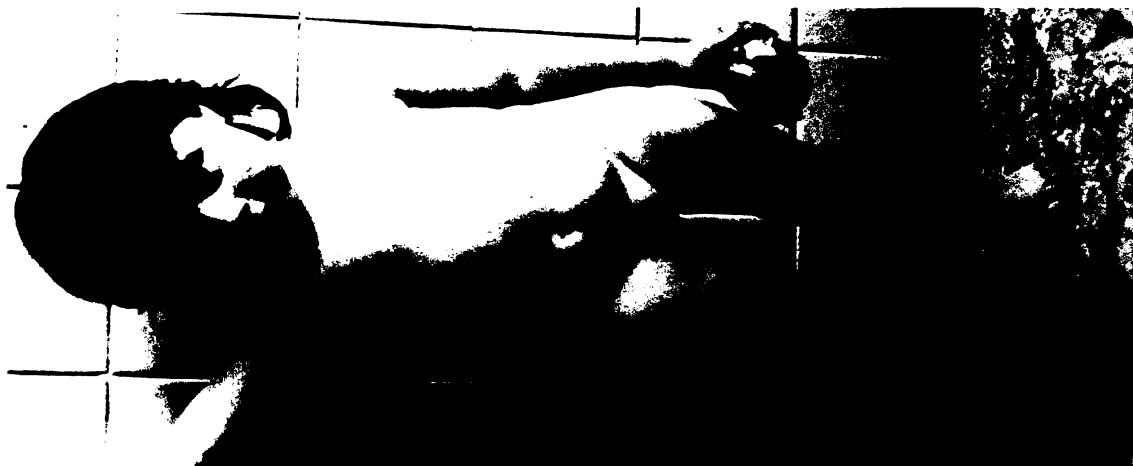
Graf č. 4.26c. BMI křivka pacientky NB.



Obr. 1. OI typ IVB (NB) – 5 a 14 let



Obr. 2. OI typ IVB (NB) – 4, 5, 6, 8,5 a 9 let



4 roky



5 let



8,5 let

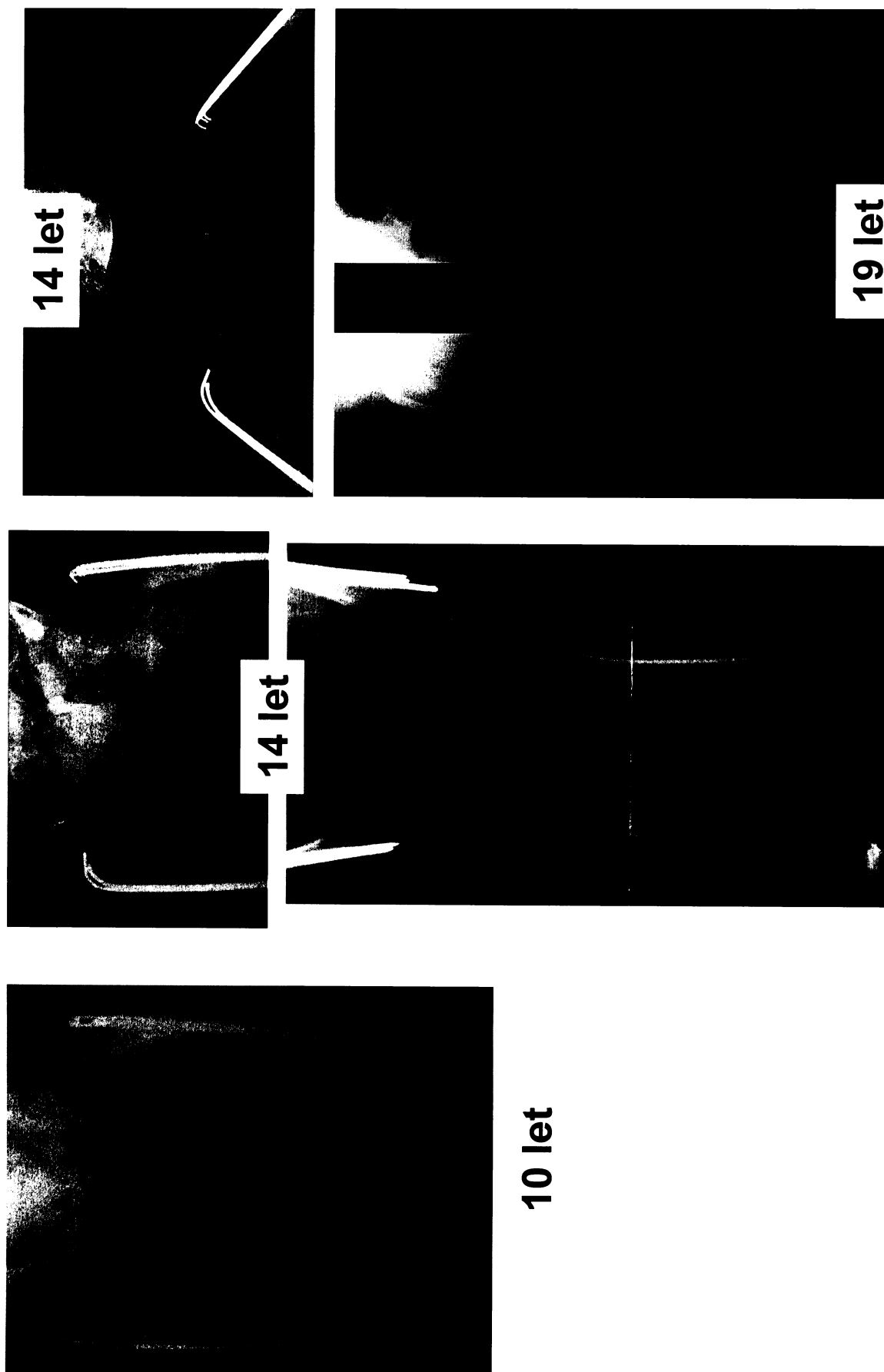


6 let

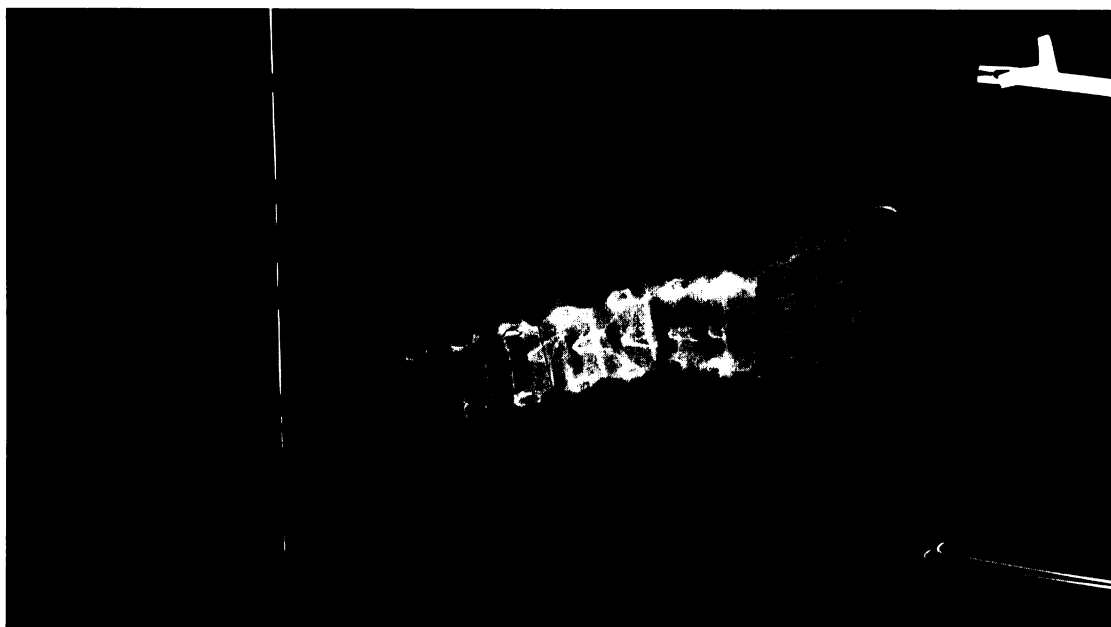


9 let

Obr. 3. OI typ IVB (NB) – 10, 14 a 19 let



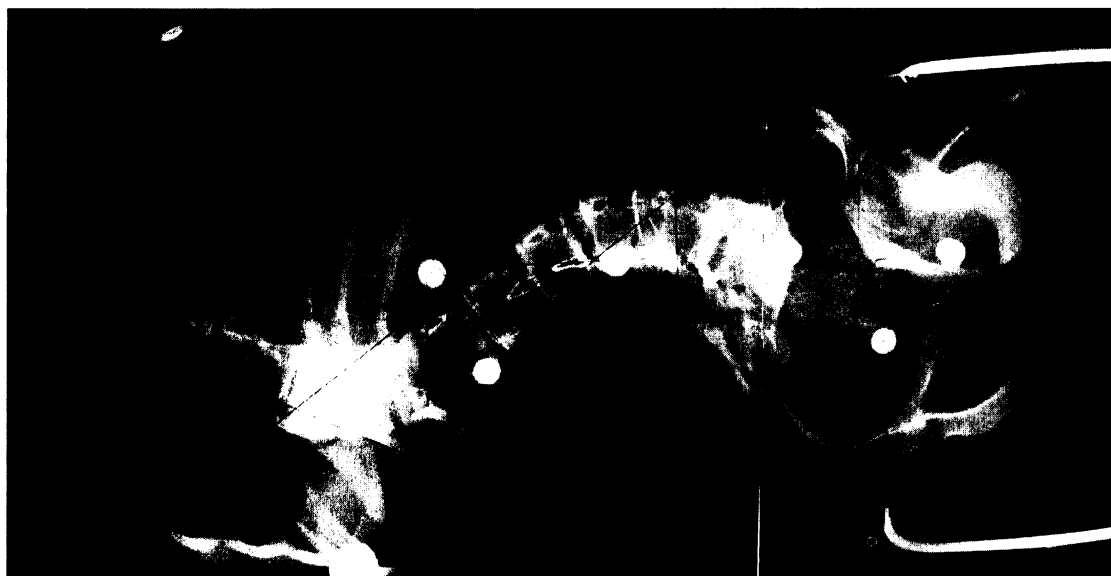
Obr. 4. OI typ IVB (NB) – 8,5 a 16,5 let



8,5 let



8,5 let



16,5 let

4.10.6. OI typ IVB

Pacient LZ, narozený 4.2.1994, je sledován od 2,5 měsíců života, poslední vyšetření ve 13 letech (**obrazové přílohy 1, 2, 3, 4 - pacient LZ**).

RA: zlomeniny se v rodině nevyskytují. Matka - dermatitis herpetiformis During, coeliakie na dietě (alergie na gluten), struma (sledována na endokrinologii). Otec zdravý. V širší rodině a v předchozích generacích genetická zátěž - spontánní aborty, mnohočetná nádorová onemocnění, výskyt redukčních končetinových vad. Mladší sourozenec zdravý.

OA: z I. rizikové gravidity (pro předčasné otevírání - cerclage), narozen v termínu, sekci pro alteraci plodových ozev, kříšen, p. h. 2100g, p. d. 48cm. Během těhotenství bylo 4x provedeno UZ vyšetření plodu, vývojová vada nebyla odhalena. Novorozenecký ikterus (fototerapie). Při narození zlomenina diafýzy humeru vlevo, caput membranaceum. Druhý den po porodu na RTG zjištěno zakřivení femurů, zhojení intrauterinních fraktur – **obr. 1**. Kojen 15 měsíců. Opožděný uzávěr velké fontanely (otevřena ještě v 18 měsících věku). Psychický vývoj odpovídal věku, motorický opožděn. Ve dvou letech se chlapec postavil s pomocí ortéz DK, snažil se o chůzi. Ve 3 letech lezl po čtyřech, snažil se chodit s chodítkem, na chůzi měl vyrobeny ortézy. Ve 3 letech při kardiologickém vyšetření zjištěna sinusová arytmie, převaha levé komory; srdeční anatomie normální, rozměry, toky v normě, struna v levé komoře. Stopová pulmonální, mitrální, trikuspidální regurgitace. Nález hemodynamicky nevýznamný, v mezích normy. Nemocnost v předškolním věku nízká. Ve 4 letech odstraněno frenulum linguae breve. V 5 letech chodí s jednou francouzskou holí. Od 1. třídy užívá invalidní vozík. V 7 letech se sám posadil, sed stabilní, vertikalizace u opory s dopomocí, začal chodit s ortézami o francouzských holích bez pomoci druhé osoby – **obr. 2**. Ve škole užívá invalidní vozík, výborně se učí. S ortézami a francouzskými holemi je schopen samostatné chůze - ujde až 200 m – **obr. 2**. Chodí do 7. třídy gymnázia.

Dg: v 1. roce života, první obtíže při narození

Symptomatologie – obr. 1,2 a 3

Skléry: modré **DI:** ano **Nedoslýchavost:** ne **Hypermobilita:** ano

Zlomeniny: při narození zlomenina diafýzy humeru vlevo, v 38 dnech věku fraktura pravého femuru při vyšetřování kyčlí, v 5 měsících fraktura levého humeru, v 6 měsících - subtrochanterická fraktura obou femurů, fraktura levého bérce, fraktura proximálního konce humeru vlevo, v 7 měsících - fraktura pravého femuru, v 1 roce - fraktura pravého femuru, v 1,5 roce - fraktura pravého femuru, ve 2 letech - subtrochanterická zlomenina pravého femuru, ve 3 letech - suprakondylická fraktura levého femuru, infrakce suprakondylické

krajiny levého femuru v místě předchozí fraktury, fraktura levého femuru, fraktura levého bérce, v 5 letech - fraktura diafýzy levé tibie, v 7 letech - fraktura levého bérce, fraktura diafýzy femuru vlevo, fraktura levé tibie. V 9 letech fraktura levého humeru, subtrochanterická fraktura femuru vpravo, fraktura pravé tibie. V 11 letech infrakce distální diametafýzy levého femuru, mikrofraktura suprakondylické krajiny pravého femuru v oblasti konce K drátů.

Deformity skeletu: částečně fixovaná kyfoskolióza, zkrat obou femurů s anterolaterálním bowingem, více vlevo, anteromediální zakřivení a vnitřní torse obou bérců zejména vlevo, valgózní postavení pat - **obr. 2**, 7 a 12,5 let.

Antropologické vyšetření v 8 letech: tělesná výška 109, 5cm (- 3,9 SD), tělesná hmotnost 18 kg v souladu s výškou. Oproti normě je nejvýrazněji zkrácen trup (-4,5 SD) a dolní končetiny (obtížné změřit, cca -2,1 SD až - 3,8 SD). Horní končetiny jsou relativně dlouhé (-1,3 SD). Úzká pánev. Relativně velký hrudník s vysoce zvětšeným sagitálním průměrem. Obvod hlavy 52,5cm – střední, mozkovna brachycefální. Sexuální maturace – testes in situ, prepubertální stadium. Závěr: Růst i habitus odpovídá těžké formě osteogenesis imperfecta.

Zkrat jedné dolní končetiny: zkrat PDK 1cm v 5 letech.

Podogramy: pedes transversi et excavati, přednoží jsou přímá, výrazněji zatěžuje paty.

Biochemické vyšetření: KO + diferenciál, biochemické ukazatele séra bez patologie.

Vyšetření kostního metabolismu: v 1 roce věku zjištěna významně zvýšená osteoresorpce (zvýšené vylučování UDPD), zahájena léčba kalcitoninem. Ve čtyřech letech byl chlapec na léčbě kalcitoninem, kostní obrat stále zvýšen (zvýšení kostní ALP a deoxypyridinolinu), v terapii se pokračovalo do 7 let. Od 7 let změna léčby na bisfosfonáty, v 8 letech přetrvává zvýšené vylučování UDPD. V 10 letech (stále na terapii bisfosfonáty) lehce zvýšený osteokalcin jinak ostatní sledované parametry kostního obratu v normě. V 11 letech na léčbě kalcitoninem lehké zvýšení osteokalcinu a deoxypyridinolinu, ve 13 letech na léčbě bisfosfonáty mírné zvýšení UDPD.

Denzitometrie 10 let: L páteř – orientační denzitometrické zobrazení je homogenní, bez změny lokální distribuce BMD. Z – skóre – 3,1 SD, parametry BMD výrazně snížené v porovnání s normou pro věk a pohlaví. Závěr: denzita L páteře je výrazně snížena vzhledem k normě pro věk a pohlaví dle užití referenční populace, celotělová BMD je snížena méně.

Osteoporóza: ano

RTG skeletu – obr. 1 a 3

Lebka v bočné projekci – 1 den: neosifikovaná kalva, v okcipitální krajině ojedinělé wormiánské kůstky.

Levý humerus v AP projekci - 7 dnů: v distální 1/3 diafýzy příčná fraktura bez dislokace.

Dolní končetiny v žabí poloze – 38 dnů: fraktura v subtrochanterické krajině pravého femuru s dislokací ad axim přibližně o 30 st., v.s. dislokace ad periferiam, mírné zakřivení a zúžení diafýzy v subtrochanterické krajině levého femuru, kde výrazné zúžení až vymizení dřevného kanálu.

Celý skelet v AP projekci - 2 měs. a 7 dnů.: soudkovitý hrudník, tenká žebra, hojící se fraktura v subtrochanterické krajině pravého femuru, mírné zakřivení a zúžení diafýzy v subtrochanterické krajině levého femuru.

DK v AP a zevní rotaci – 9 měs.: zevní rotace - abdukce v kyčlích, výrazné anterolaterální ohnutí obou femurů v subtrochanterické krajině – tvar pastýřské hole.

Pravý femur v AP a axiální projekci – 2,5 roku: anterolaterální zakřivení v proximální třetině v úhlu přibližně 80 stupňů (tvar pastýřské hole), úzká šikmá linie lomu, není patrný subperiostální svalek, dřevná dutina uzavřená.

Oba femury v AP projekci – 9 let: diafýzy přímé, oboustranně nitrodřevná fixace 2 K dráty, vpravo 3 osteotomie hojící se subperiostálním svalkem, linie osteotomie dosud široké, vlevo v subtrochanterické krajině hypertrofická pseudoartróza. Mírná varozita v distální polovině pravého femuru, výrazná varozita krčků – kolodiazární úhel oboustranně je přibližně 105 - 110 stupňů, hojení pseudoartrózy a korekční osteotomie kostěným svalkem.

Páteř – 10 let: mírné vybočení Th doleva a Th – L doprava, hodnocení dle Cobba: T4 – 12° sin. – T11 – 14° dx. – L4, rotace 0, Risser 0, štěrbiny kyčelního kloubu horizontální. Platyspondylie hrudních i bederních obratlů, rybí obratle. Akcentace hrudní kyfózy, osteoporóza.

Levý femur v AP projekci – 12,5 let: 2 titanové pruty o průměru 2mm, správně se kříží, proximálně zasahují do velkého trochanteru, distálně vnořeny do metafýzy těsně proximálně od růstové epifýzy.

Levý bérce v AP a bočné projekci – 13 let: stav po segmentární osteotomii levé tibie, proximální osteotomie v metafýze již zcela remodelovaná, 4 osteotomie v diafýze se hojí periostálním svalkem, fibula je velmi zúžená, plochá, provázkovitá.

Terapie medikamentózní: trvalá suplementace vápníkem a vitamínem D, od 1 roku věku kalcitonin až do 7 let (trvalé zvýšení markerů osteoresorpce i na léčbě). Od 7 let změna kalcitoninu na bisfosfonáty. Od 10 let kalcitonin, od 12 let opět bisfosfonáty do současnosti.

Terapie ortotická: první ortéza na levý femur v 1 roce věku, v 2. roce života i na pravý femur, od 3 let chodítka, od 5 let ortézy na DK dle Sarmienta, individuální vložky do bot, zvýšení obuvi o 1 cm vpravo. Invalidní vozík PONY od 6 let.

Terapie chirurgická: ve 2 letech segmentární osteotomie levého femuru a nitrodřeňová fixace, ve 3 letech segmentární osteotomie pravého femuru, nitrodřeňová fixace, ve 4 letech - extrakce K drátů z levého femuru a segmentární osteotomie levého femuru, nitrodřeňová fixace, v 5 letech - korekční osteotomie pravého femuru, nitrodřeňová fixace, v 8 letech - extrakce K drátů z levého femuru a segmentární osteotomie diafýzy a nitrodřeňová fixace, v 9 letech extrakce K drátů z pravého femuru a segmentární osteotomie a nitrodřeňová fixace. Ve 12 letech extrakce 2 K drátů z levého femuru, korekční osteotomie v distální diamefýze femuru a torse periferního fragmentu dovnitř o 20 stupňů, osteosyntéza 2 elastickými titanovými pruty ESIN. V.s. pseudoartróza v subtrochanterické krajině. Ve 12,5 letech byla provedena vícečetná osteotomie levého bérce s korekcí ventrálního zakřivení tibie a vnitřní torse bérce, nitrodřeňová fixace 2 pruty ESIN – **obr. 3**. RTG DK ve stoje v 13 letech a 4 měsících dokumentuje anterolaterální zakřivení distální 1/3 P femuru a protrusi konců dvou K drátů, vlevo je varozita krčku femuru (kolodiafyzární úhel 120°), mírná varozita kolenního kloubu a nitrodřeňová fixace L femuru a L tibie 2 pruty ESIN. Pokročila remodelace mnohočetných osteotomií tibie – **obr. 4**.

Závěr

Genealogické vyšetření: 1. případ v rodině, jedná se o čerstvou v.s. AD mutaci.

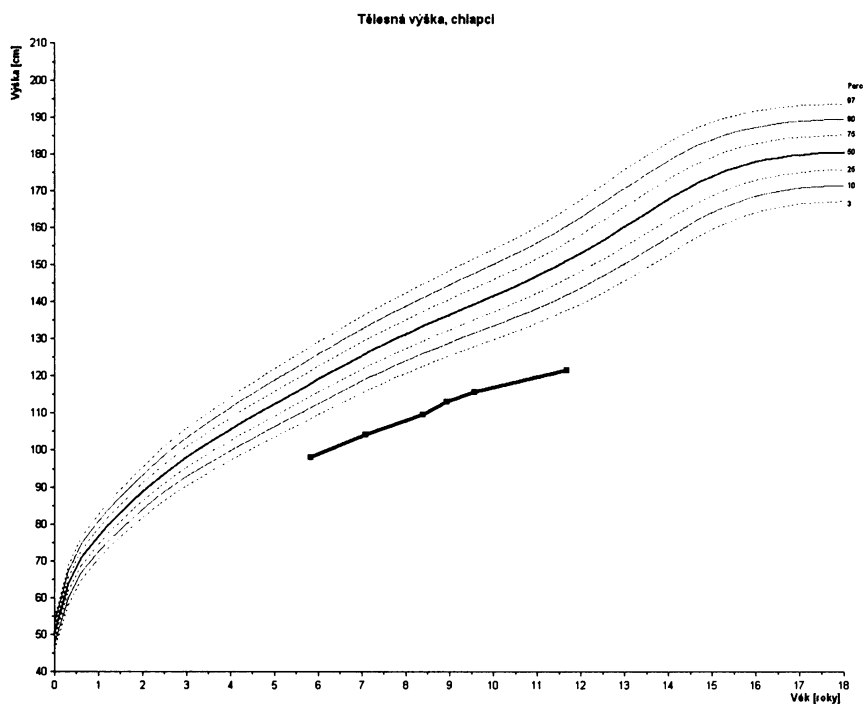
Antropologické hodnocení: růstově průměrné postižení OI typu IV. V 11,5 letech měřil 121,5 cm (-4,3 SD). Výška vsedě 65 cm (-3,8 SD) subischialní délka dolních končetin -3,3 SD. Rozpětí paží 140,2 cm, t.j. 120 % tělesné výšky. Obvod hrudníku střední 0,4 SD, thorakální index 83,4 významně zvýšen (2,4 SD). Obvod hlavy 53,5 cm (-0,3 SD), cephalický index 81,1 - střední. Obvod paže 24 cm (0,8 SD), lýtka 21 cm (-3,2 SD). Hmotnost 27 kg (-2,5 SD), BMI 18,3 (0,3 SD), hmotnost k výšce ukazuje vyšší hodnoty - na 90.P. Tloušťka kožních řas je nadprůměrná na 75.P. Chlapec však měl v 7 letech epizodu podváhy. Na **grafu č. 4.27a, b, c** je vyznačena růstová křivka, hmotnost a BMI chlapce.

Komplexní léčení je úspěšné, ve dvou letech se chlapec postavil s pomocí ortéz DK, od 7 let chůze o FH a ortézami na obou DK. Operační léčení DK s následným ortotickým ošetřením podstatně zlepšilo závažné deformity obou DK. Hojení četných zlomenin a remodelace mnohočetných osteotomií byla příznivě ovlivněna dlouhodobým užíváním kalciotropních léků.

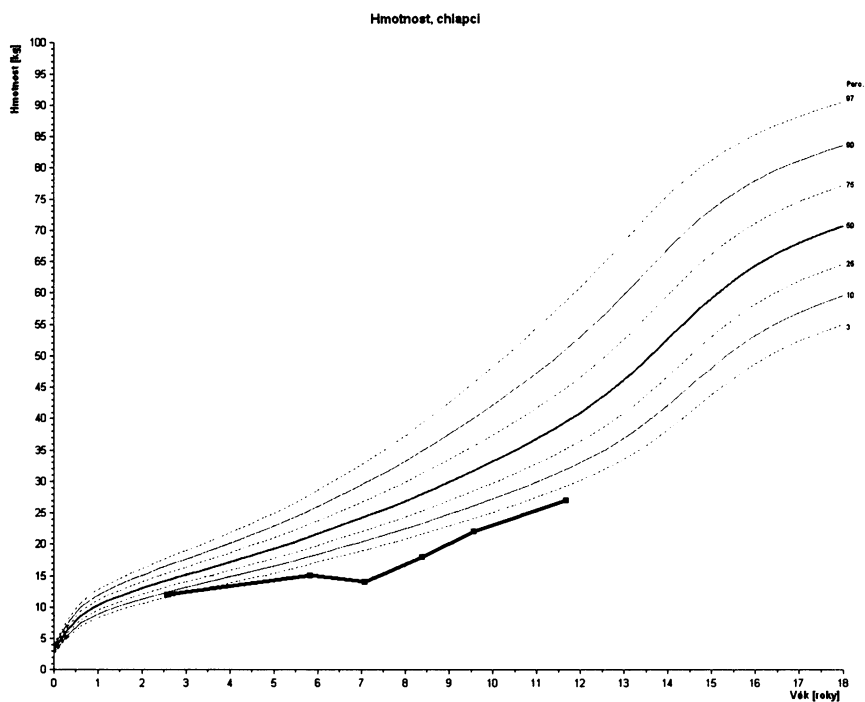
Na RTG DK je výrazná varozita krčku L femuru, mírná varozita L kolenního kloubu, progresse anterolaterálního zakřivení v distální 1/3 P femuru na konci K drátů. Kostní struktura metafýz a epifýz DK nabývá vzhledu popcornu či včelí plástve, což je patognomonický symptom velmi těžkých typů OI (III/IIB). Na snímku páteře je mírná kyfoskolióza (stupeň IB dle Cobba), platyspondylie a bikonkávní obratle.

Prognóza při komplexním léčení je dobrá, chlapec je soběstačný, t.č. mobilní s FH, užívá invalidní mechanický vozík, učí se velmi dobře. Je plánována další reoperace pravého femuru s aplikací 2 nitrodřeňových elastických hřebů ESIN.

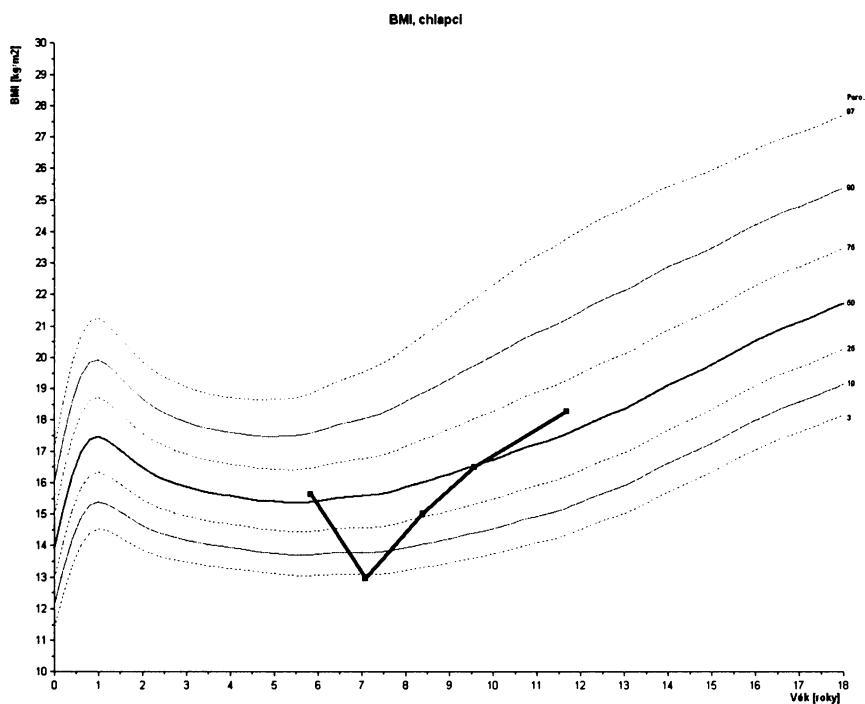
Graf č. 4.27a. Růstová křivka pacienta LZ (OI typ IVB: růstově průměrné postižení OI typu IV).



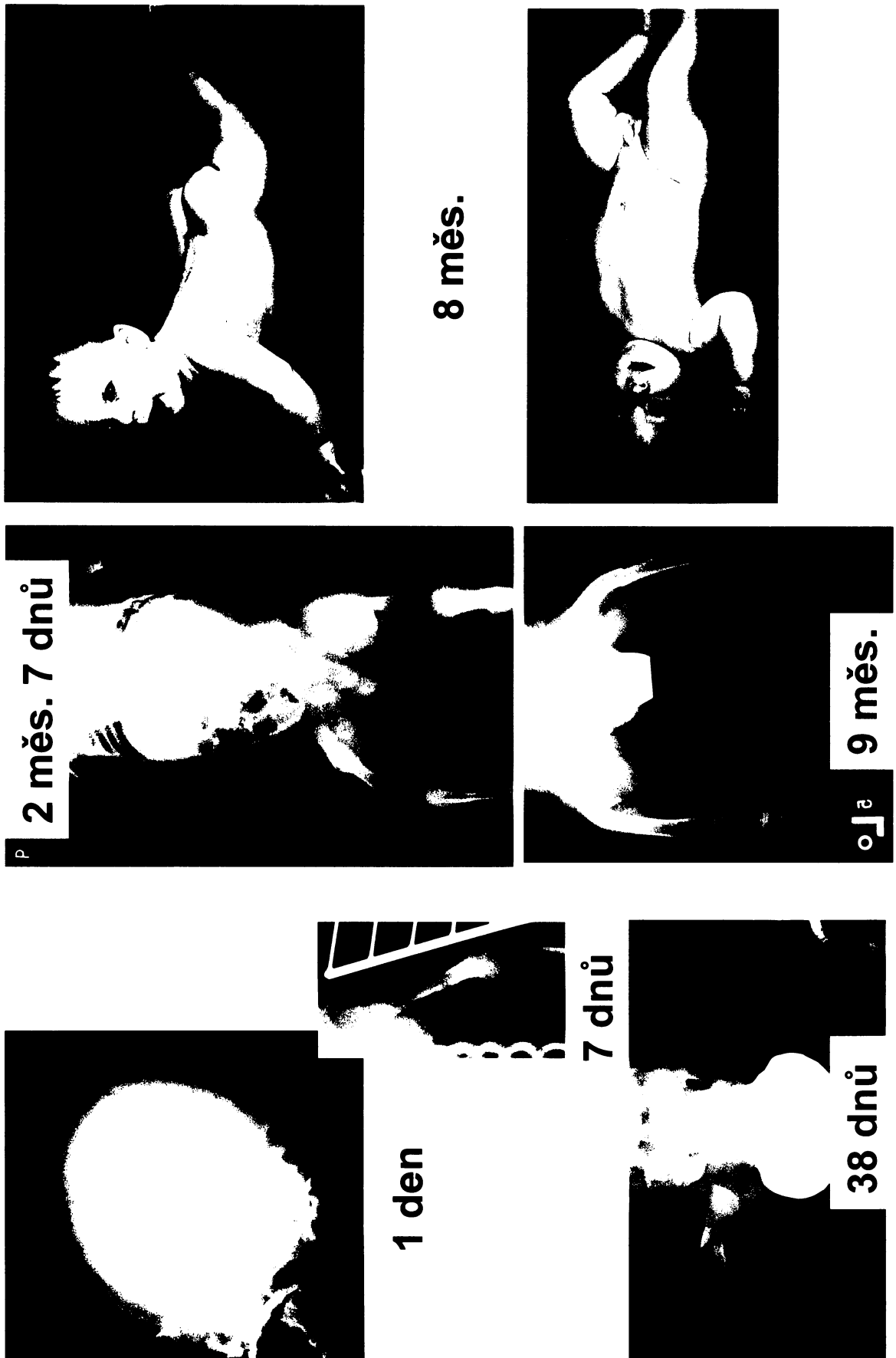
Graf č. 4.27b. Hmotnostní křivka pacienta LZ.



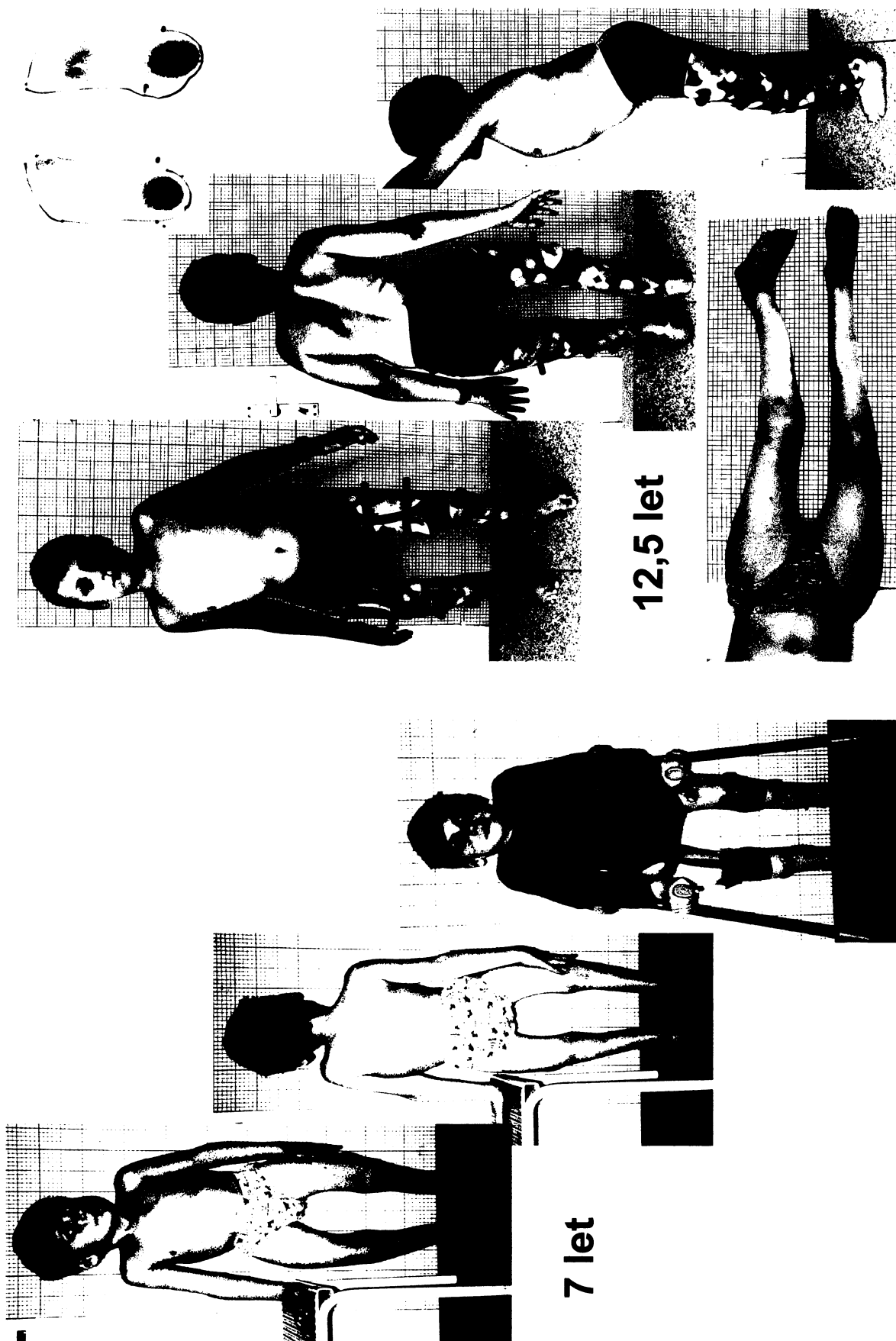
Graf č. 4.27c. Křivka BMI pacienta LZ.



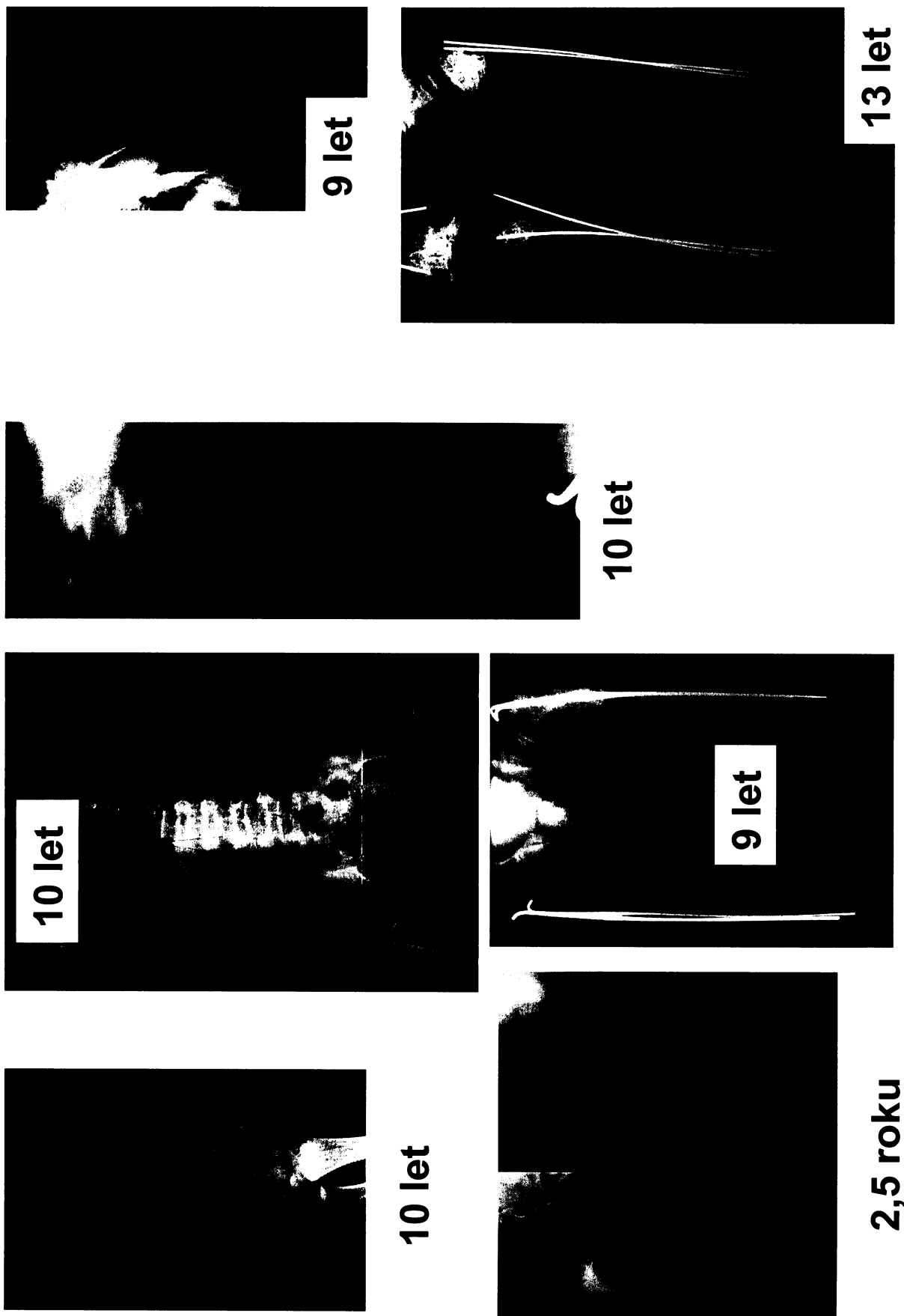
Obr. 1. OI typ IVB (LZ) – 1. rok života



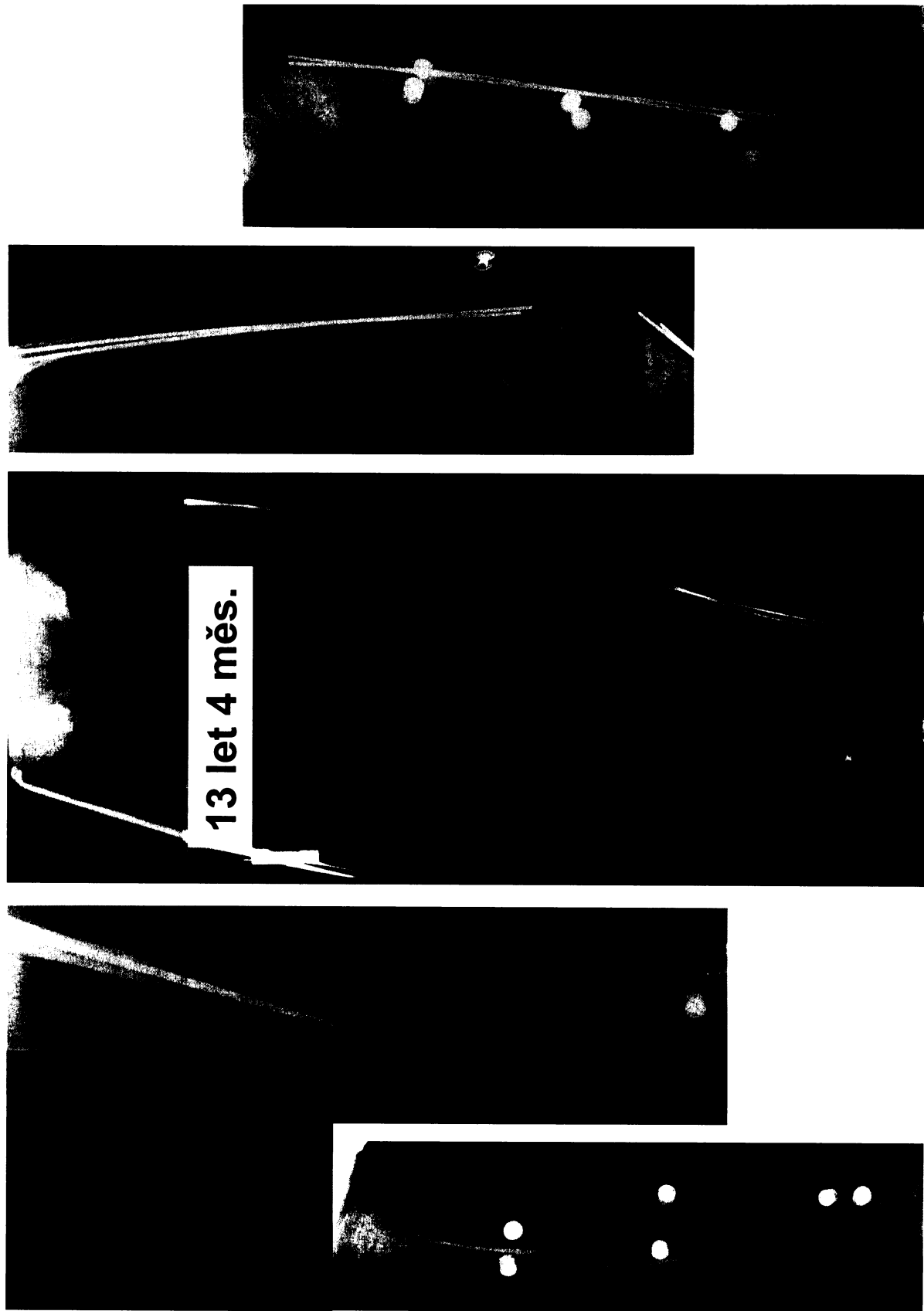
Obr. 2. OI typ IVB (LZ) – 7 a 12,5 let



Obr. 3. OI typ IVB (LZ) – 2,5, 9, 10 a 13 let



Obr. 3. OI typ IVB (LZ) – 13 let a 4 měs.



4.10.7. OI typ VII

Pacient PN, narozen 12.1.1989, sledován a léčen v AC od 11let, poslední vyšetření v 18 letech (**obrazové přílohy 1, 2, 3, 4 - pacient PN**).

RA: zlomeniny se v rodině nevyskytují. Matka zdráva. Otec i oba dědové hypertenze. Otec otce glaukom. Sestra matky spina bifida. Sestra babičky ze strany matky hypotyreóza. V potomstvu sestry matky probanda výskyt koagulopatie (von Willebrandova choroba).

OA: Z I. gravidity, porod v termínu, p.h. 2450g, p. d. 47cm, poporodní adaptace dobrá. V dětství sledován pro opožděný uzávěr velké fontanely (uzavřena až v 10 letech). V 5,5 letech CT mozku s normálním nálezem. Od kojeneckého věku pacient sledován na ortopedii pro somatickou retardaci vývoje. Pacient sledován na endokrinologii pro hypotyreózu (léčen substitučně) a hraniční deficit růstového hormonu (růstový hormon podáván od 11 do 12 let), na alergologii pro alergii na prach, pyly a roztoče (dlouhodobě antihistaminika), na kardiologii (akcidentální šelest zjištěn v předškolním věku, predispozice k hypertenzi), na stomatologii pro oligodoncii (dentinogenesis imperfecta nezjištěna – **obr. 1**). V předškolním a mladším školním věku častější respirační infekty (opakované virózy a tonzilitidy).

Symptomatologie – obr. 1

Skléry: bílé **DI:** ne **Nedoslýchavost:** ne **Hypermobilita:** ne

Zlomeniny: v 6 letech zlomenina levého femuru, v 10 letech zlomenina pravého klíčku.

Deformity skeletu: dextrokonvexní skolióza hrudní páteře, sinistrokonvexní skolióza thorakolumbální páteře, valgozita kolen, od 11 let progreduje malpozice DK (zevní torze obou femurů), při chůzi rotuje nohy zevně, došlapuje na přednoží.

Klinické a antropologické vyšetření v 16 letech: Brachycefalická lebka, dysmorfie obličeje, exoftalmus, dlouhé filtrum, vysoké patro, dysplastické/hyoplastické zuby, bílé skléry, štítovitý hrudník s naznačenou exkavací sternu. Tělesná výška 147cm (-4 SD), hmotnost 58 kg. Výraznější zkrácení trupu v důsledku skoliózy (horní segment – 4,7 SD), končetiny zkráceny poněkud méně výrazně (dolní segment -2,3 SD, délka dolních končetin – 2,8 SD). Rizomelické zkrácení horních i dolních končetin. Hrudník je relativně velký. Obvod hlavy 56,1cm – střední. Mozkovna je hyperbrachycefální s širším čelem. Sexuální maturace P4 – 5, testes 24 ml, odpovídá dospělému muži. Tloušťka kožních řas nad normou. Kostní věk: TW3, RUS 16,5 (téměř dospělý).

Po podávání růstového hormonu (hraniční deficit) chlapec vyrostl za rok léčby o 7 – 8 cm, kostní věk se během léčby urychlil o 1,4 roku za rok a růstová prognóza a disproporce se dále zhoršovaly, včetně skoliózy. Léčba byla ukončena, puberta se urychlila o 1 rok, růstová

rychlost v době růstového spurtu byla nízká, okolo 5 cm za rok.. Záleží na stavu páteře, zda ještě vyroste o 0 – 3 cm. Závěr: porucha růstu při základním onemocnění, zkrácení trupu, rizomelické zkrácení končetin. Současná výška se blíží dospělé.

Dg: v 11 letech, první obtíže v 6 letech.

Zkrat jedné dolní končetiny: není.

Podogramy: pedes transversoplani 1. stupně, pedes valgi bilaterálně, normální rozložení tlakových napětí na plosce.

Biochemické vyšetření: KO + dif, biochemické ukazatele séra bez patologie.

Vyšetření kostního metabolismu: 11 let vyšší ACP, vyšší kostní ALP, osteokalcin, nepatrně vyšší UDPD, ve 12 letech – zvýšena ACP, celková i kostní ALP, osteokalcin v mezích norem, mírné zvýšení UDPD. Ve 13 letech zjištěna významně zvýšená osteoresorpce, od 14 let zavedena léčba bisfosfonáty. V 15 – 17 letech kostní obrat na léčbě stabilizován.

Denzitometrie v 15 letech: L páteř – orientační denzitometrické zobrazení je homogenní, bez lokální distribuce BMD. Z skóre – 3,5 SD, parametry BMD výrazně snížené vzhledem k normě pro věk a pohlaví. BMD celotělové Z – skóre -2,3 SD, parametry jsou snížené vzhledem k normě. Závěr: denzita hodnoceného skeletu je snížená vzhledem k normě pro věk a pohlaví dle užití referenční populace.

17 let: BMD bederní páteře i celotělový obsah minerálu jsou vzhledem k pohlaví a kalendářnímu věku i nadále významně sníženy. Ve srovnání s předchozím vyšetřením zaznamenáváme zřetelný, tj. adekvátní, vzestup BMD L páteře a relativně velmi mírný vzestup BMD na celotělovém scanu – zde dochází k nižšímu nežli předpokládanému nárůstu BMD.

Osteoporóza: ano

RTG skeletu - obr. 2, 3 a 4

Levá ruka v AP projekci – 13 let:

Lebka ve 2 projekcích - 11 let: dosud neuzavřený věnčitý šev, v jeho okolí a podél sutura lambdoidea wormiánské kosti; sella turcica širší. Kalva má tvar helmy.

Páteř C – 14 let: platyspondylie, oploštělá krční lordóza.

Páteř Th a LS v AP projekci ve stoje – 14 let: kongenitální skolióza, hodnocení dle Cobba: Th4 – 32 °dx.. – Th 9– 26 ° sin.– L2 – 10 ° dx. – L4. T5 motýlovitý obratel, hemivertebry Th 8 a Th 9, blok obratlů Th9/Th10, obratle mírně dorzálně klínovitého tvaru (ventrálně vyšší zvláště Th 11) s růstovými čarami v oblasti krycích destiček, skolióza II st. dle Cobba, synostóza 4. a 5. žebra vlevo, 6. a 7. žebra vpravo. Vpravo 13 žeber, vlevo 12 žeber.

Páteř v AP projekci ve stoje – 14 let v korzetu - hodnocení dle Cobba: T4 – 27 ° dx. - T10 - 24 ° sin. – L1 – 12 ° sin. – L4. Rotace 1. Risser 0.

Páteř v AP projekci ve stoje - 16 let – hodnocení dle Cobba: T4 – 40 ° dx. – T10 – 33 ° sin. – L1 – 10 ° dx. – L4, rotace 0-1, Risser 5, štěrbiny kyčelních kloubů horizontální.

Kyčle v AP projekci – 12 let: horizontální acetabula velmi dobře kryjí malé epifýzy hlavic, protruze acetabul do pánve, výrazná osteoporóza.

Pravý kolenní kloub v AP projekci – 11 let: mírné rozšíření metafýz, větší epifýzy.

Oba kyčelní klouby a femury v APa axiální projekci – 15 let: bilaterálně krátký krček relativně rozšířený, malá epifýza hlavice oploštělá v zátěžové oblasti, je dostatečně zavzata do acetabula. V axiální projekci jsou hlavice hřibovitého tvaru s okrajovým defektem v horním kvadrantu zevně.

Oba kyčelní klouby a femury v AP projekci – 16 let: široká AO dlahy v proximální diafýze femuru, fixovaná 7 kortikálními šrouby. Osteotomie vykazuje známky endostálního i periostálního hojení. RTG obraz levého femuru obdobný jako na snímku v 15 letech.

Levý femur v AP projekci - 19 let: 8 děrová AO dlahy v distální třetině femuru, distální spongiózní šroub vyšroubován o 6mm, okolí dalších šroubů bez známek uvolnění. Dosud je patrná štěrbinovitá linie osteotomie, mediálně větší přemostující svalek homogenní struktury.

Závěr: na RTG skeletu jsou dysplastické změny spondyloepimetafyzární, osteoporóza, porucha osifikace kalvy s wormiánskými kůstkami, skolióza z poruchy formace a segmentace páteře, malsegmentace Th 6 – Th 11, zadní fúze 4. a 5. žebra vlevo, 6. a 7, vpravo je 13 žeber.

Terapie medikamentózní: trvalá suplementace vápníkem a vitamínem D, od 14 let léčen bisfosfonáty až dosud (markery kostního obratu normalizovány, avšak významné snížení BMD na denzitometrii).

Terapie ortotická: od 13 let korzet typu Cheneau, od 11 let vložky do bot se supinačními klínky.

Terapie chirurgická: v 15 letech provedena subtrochanterická derotační osteotomie proximálního femuru vpravo, v 16 letech derotační osteotomie levého femuru distální třetině. V 17 letech extrakce AO dlahy z proximálního konce pravého femuru. V 18 letech extrakce AO dlahy z distální poloviny levého femuru.

Závěr

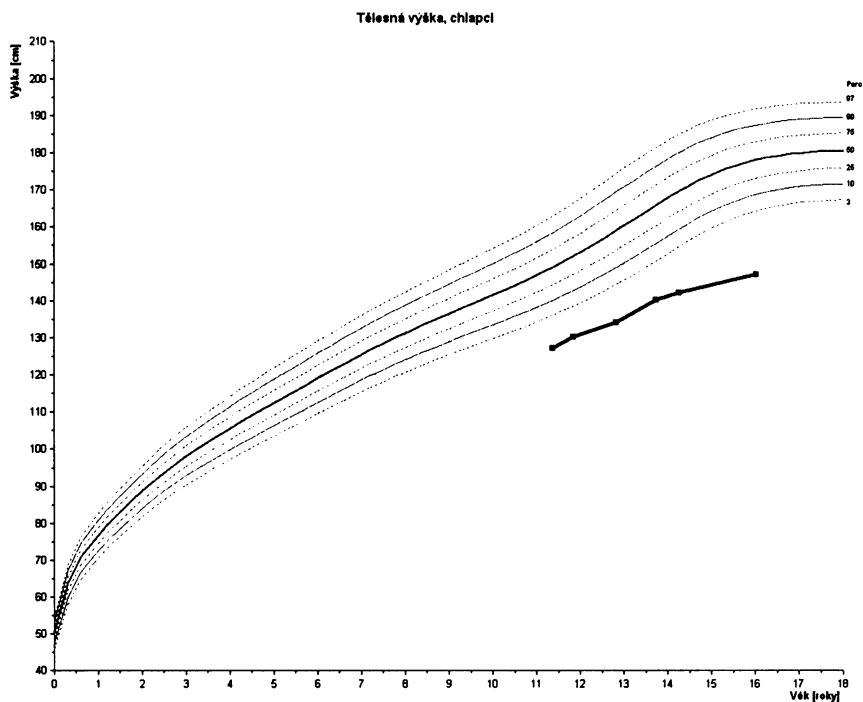
Genealogické vyšetření: 1. případ v rodině, jedná se o čerstvou v.s. AD mutaci.

Antropologické hodnocení: auxologické parametry se podobají typu IV, dominuje rizomelická brachymelie HK i DK. V 18 letech měřil 149 cm (-4,5 SD). Výška vsedě 77,5 cm (-4,6 SD), subischialní délka dolních končetin -2,8 SD. Rozpětí paží 98 % tělesné výšky. Obvod hrudníku velký 99 cm (+1,2 SD) , thorakální index 67,3 v norm,ě (-0,5 SD). Obvod hlavy 56 cm (-0,5 SD), cephalický index 86 v pásmu hyperbrachycefalie. Obvod paže 1,6 SD, obvod lýtka 0,1 SD. Hmotnost 62 kg (-1 SD) BMI 27,9 (1,9 SD). Tloušťka kožních řas na horní hranici normy. Na **grafu č. 4.28a, b, c** je vyznačena růstová křivka, hmotnost a BMI probanda.

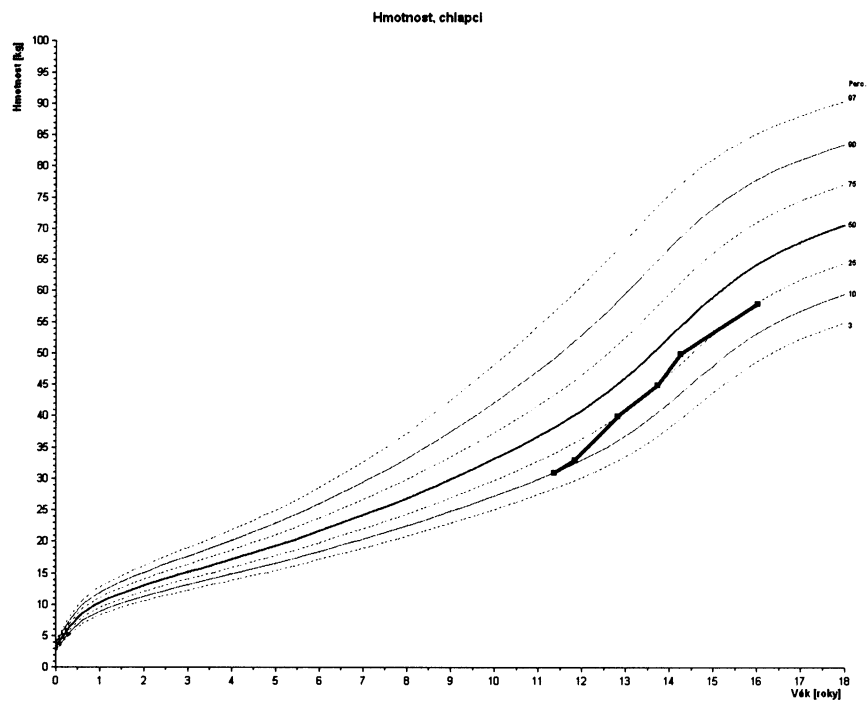
Komplexní léčení je úspěšné, operační léčení bilaterální malpozice kyčelních a kolenních kloubů významně ovlivnilo porušený stereotyp chůze. Na snímku páteře je esovitá kyfoscolióza (2. – 3. stupeň dle Cobba), obratle jsou přiměřené výšky, prokázána porucha formace a segmentace obratlů. Na snímku v bočné projekci jsou růstové čáry v oblasti krycích destiček – svědčí o poruše mineralizace (susp. osteomalacie v období růstu).

Prognóza při dlouhodobém užívání kalciotropních léků a rehabilitaci je dobrá. Osteoporóza a nedůsledné užívání korzetu vedly k progresi kyfoscoliózy páteře. Problémem zůstává obezita. Předpokládá se normální zařazení do společnosti při průměrném IQ pacienta.

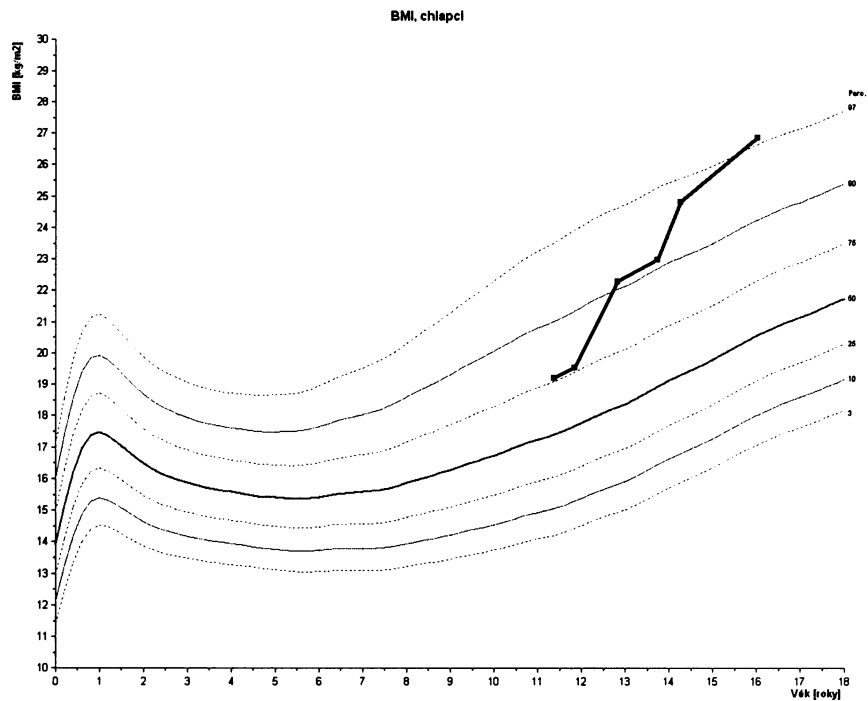
Graf č. 4.28a. Růstová křivka pacienta PN (OI typ VII: auxologické parametry se podobají typu IV, dominuje rizomelická brachymelie HK i DK).



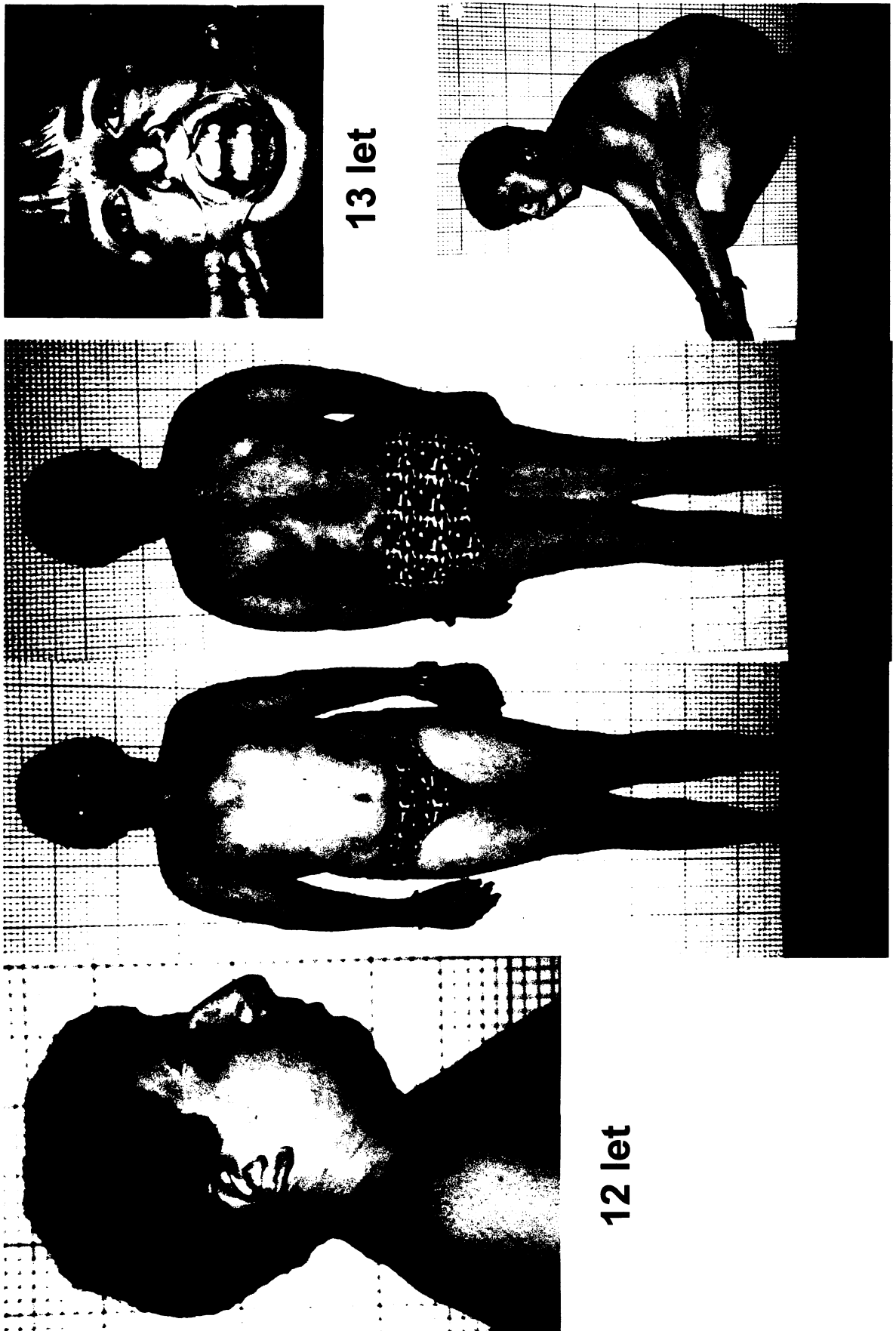
Graf .č. 4.28b. Hmotnostní křivka pacienta PN.



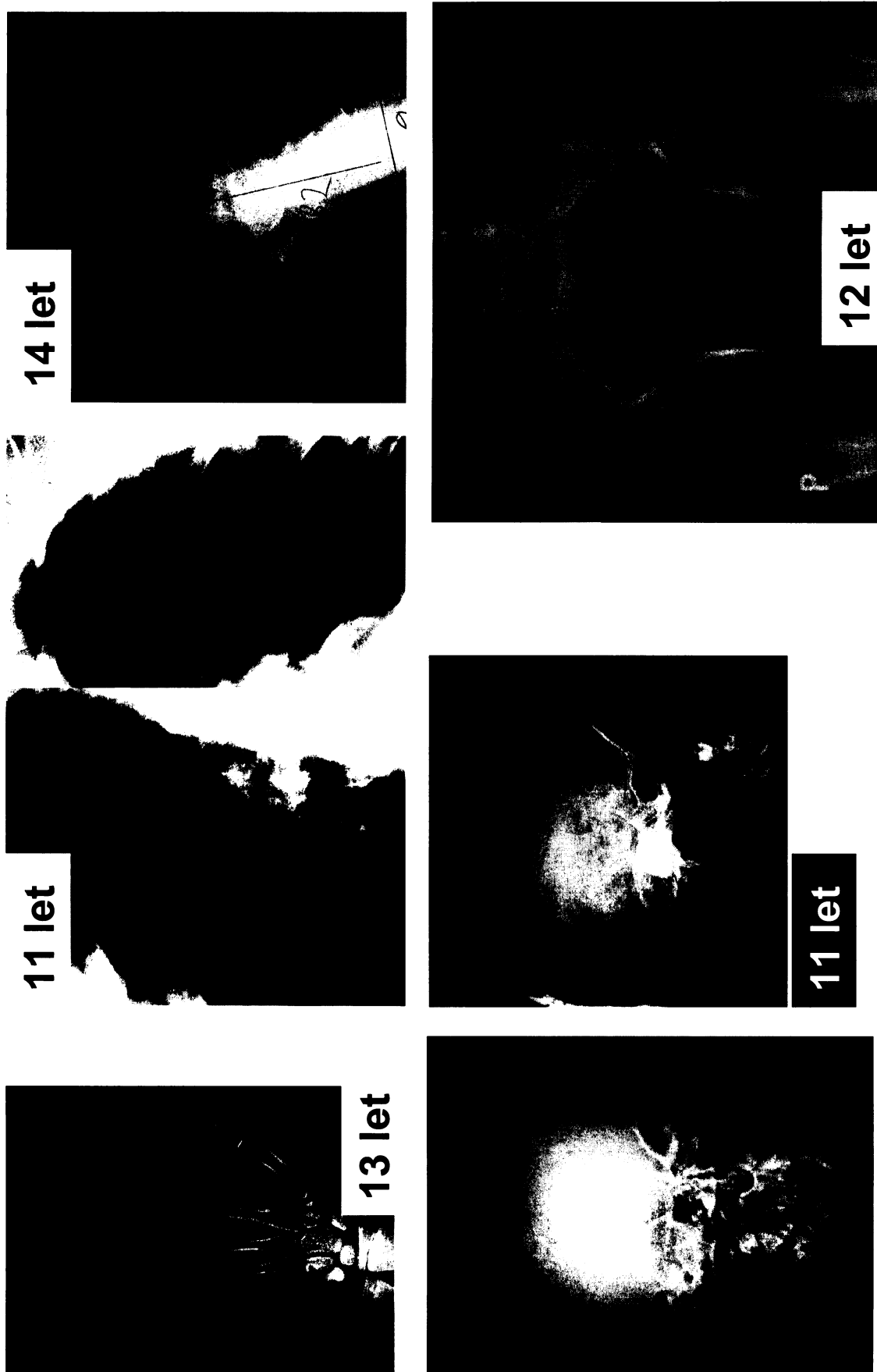
Graf .č. 4.28c. BMI křivka pacienta PN.



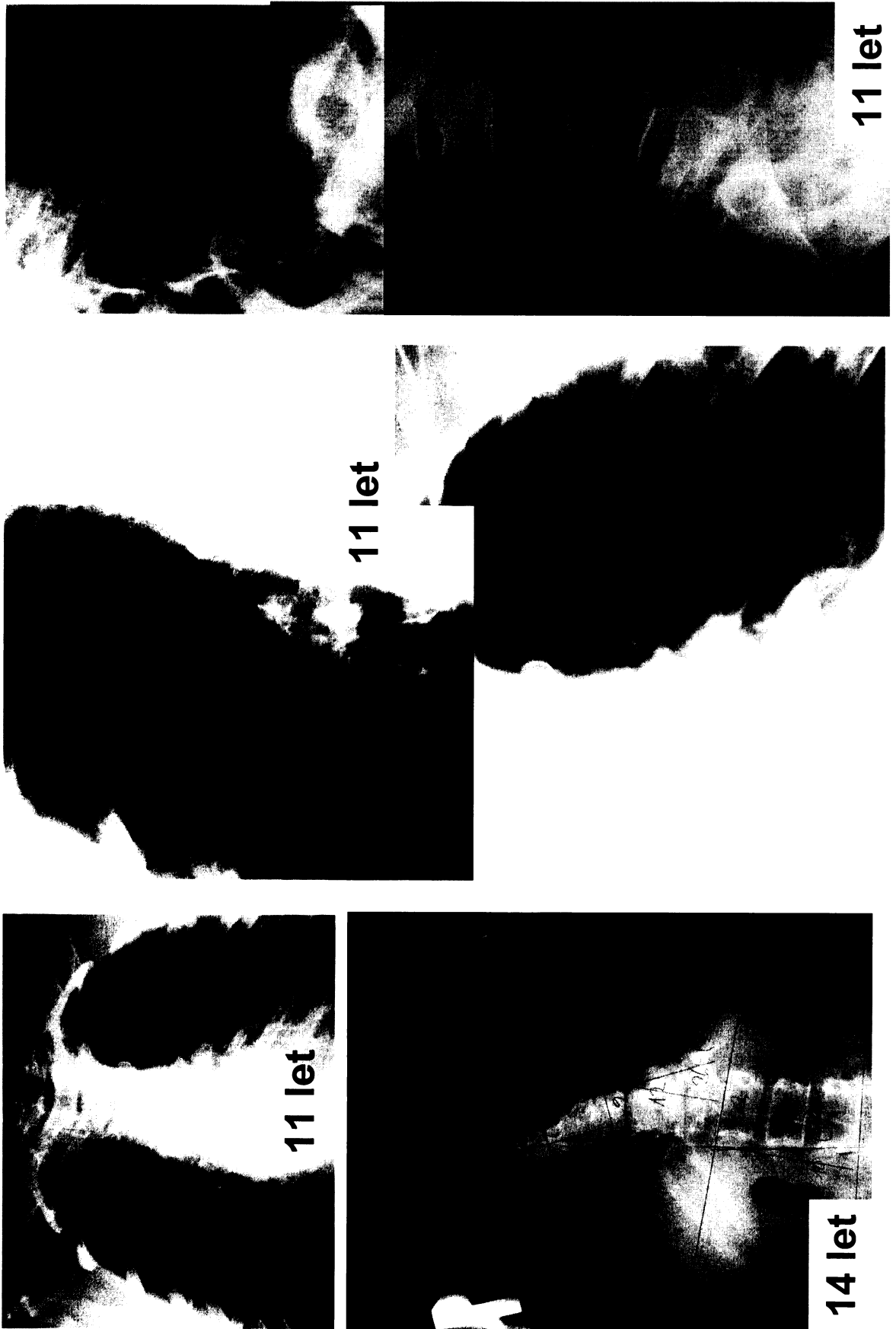
Obr. 1. OI typ VII (PN) – 12 a 13 let



Obr. 2. OI typ VII (PN) – 11, 12, 13 a 14 let



Obr. 3. OI typ VII (PN) – 11 a 14 let



Obr. 4. OI typ VII (PN) – 15, 16 a 19 let



15 let



16 let

19 let



5. diskuze

Osteogenesis imperfecta, syndrom vrozené kostní lomivosti, je heterogenní syndrom s autozomálně dominantní nebo recesivní dědičností a značnou variabilitou v klinickém obraze onemocnění. Podle údajů o výskytu choroby od 1/10 000 – 1/50 000 se jedná o poměrně vzácné onemocnění, které však výrazně ovlivňuje kvalitu života nemocných.

Spolu s jinými autory se domníváme, že výskyt lehkých typů onemocnění je výrazně podhodnocen (82 - Palička 1998). Počet nemocných v České republice se odhaduje na 300 – 400 jedinců (71 - Mařík 2001), péče o tyto pacienty není centralizována, registr pacientů neexistuje, a tak přesný počet není znám. Náš soubor dlouhodobě komplexně sledovaných je pravděpodobně největší v naší republice. Pacienti jsou vyšetřeni po stránce genetické, klinicko-radiologické, antropologické, biochemické a jsou léčeni medikamentózně, ortoticky a operačně během období růstu, ale i v dospělosti.

Výsledky naší studie jsou v zásadě v souladu se zahraničními autory, kteří mají možnost sledovat početnější soubory pacientů (112 - Spranger et al. 2002, 36 - Glourieux et al. 2003). Existuje jen velmi málo prací zabývajících se antropometrickým hodnocením jednotlivých typů OI (126 - Wynne-Davies et al. 1985, 59 - Lund et al. 1999) nebo vlivem léčení bisfosfonáty na růst a vývoj skeletu pacientů s těžkými a lehkými typy OI (33 - Glourieux et al. 2000, 128 - Zeitlin et al. 2003, 2 - Antoniazzi et al. 2006). Příznivé ovlivnění růstu vlivem cyklického intravenosního podávání pamidronátu (resp. neridronátu) se potvrdilo zejména u těžkých typů OI dětí v kojeneckém a předškolním věku.

Předmětný soubor pacientů s vrozenou kostní lomivostí byl na základě klinicko-rentgenologických příznaků reklasifikován dle nové klasifikace z roku 2003 do VII typů (99 - Roughley 2003). V našem souboru se přehodnocování diagnostických kritérií týkalo především skupiny pacientů typu I, kdy těžší typy byly přesunuty do typu IV. To vedlo k tomu, že se v souboru nyní vyskytují pouze pacienti typu IA, všichni jedinci typu IB, byly dle kritérií shledány těžšími a zařazeny do typu IVB. Oproti klasifikaci původní, vycházející ze Sillenceovy práce z roku 1979 (106 - Sillence 1979), nynější rozdělení lépe vystihuje charakter postižení a jednotlivé skupiny pacientů jsou více homogenní. Klinicko - radiologická klasifikace typů je nyní konzistentní s charakteristikou fenotypu pomocí antropometrických měření.

Typ onemocnění je určující pro průběh onemocnění a jeho prognózu. Odráží míru poruchy struktury kosti, a tím vypovídá o tom, jak často bude docházet k frakturám a

mikrofrakturám, které způsobují deformity skeletu. Typ OI syndromu vykazuje podobný průběh a způsob hojení fraktur a mikrofraktur, celkový růst a somatický vývoj jedince.

Typ onemocnění je dán typem a lokalizací mutace či mutací, které onemocnění způsobují. Asi 70 % jedinců s OI mají mutace ve dvou genech pro kolagen typu I COL1A1 a COL1A2. Mezi ty, kteří nenesou mutaci v kolagenních genech pro kolagen typu I patří nově popsané typy V. – VII. (Avšak u pacienta typu VII z našeho souboru jsme se setkali s mutacemi v genu pro kolagen typu I $\alpha 1$ řetězec – v exonu a intronu 27. Domníváme se, že odlišnou molekulárně – genetickou etiopatogenezi ovlivňuje u tohoto chlapce přidružené onemocnění - spondylokostální dysplazie). Také malé množství jedinců s OI typu I – IV nevykazuje mutaci v kolagenních genech (99 - Roughley et al. 2003).

Nejčastější kolagenní mutace („tichá alela“) vyvolávající OI typu I způsobuje sníženou produkci normálního typu kolagenu. O kolik je nižší exprese jedné alely genu podílející se na tvorbě $\alpha 1$ řetězce, o tolik je závažnější postižení skeletu ve smyslu osteopenie. Nejčastější příčinou snížené aktivity je mutace představovaná nezralým stop kodómem v kolagenní mRNA (28 - Frischmeyer et al. 2002, 60 - Maquaz 2002). Těžké typy OI – typ II, III a IV jsou nejčastěji vyvolány kolagenní mutací, která postihuje strukturu pro $\alpha 1$ nebo pro $\alpha 2$ řetězce a následně strukturu trojitě šroubovice.

Nejčastější mutací je substituce glycinu, stěžejní aminokyseliny trojitě šroubovice kolagenu (36 - Glorieux 2003). Závažnost onemocnění je dána lokalizací glycinové mutace v trojitě šroubovici. Tyto poznatky podporuje i studie kolagenu u pacientů s osteogenesis imperfecta (59 - Lund 1999).

Srovnávání genotypu a fenotypu byla a je ve světě věnována pozornost. Onemocnění stejného typu se může značně lišit jak mezi rodinami, tak v rámci jedné rodiny. Odlišnosti jsou v počtu fraktur, i v celkové invaliditě. Rowe et al. (97 - 1985) popsal široké spektrum závažnosti průběhu onemocnění v rodině, kde se OI vyskytuje již po 5 generací. Totéž můžeme potvrdit i my z naší zkušenosti, taktéž na jedné rodině, v níž je onemocnění typu I popisováno zpět do 5. generace a jejíž 3 členové jsou pacienti našeho souboru. Willing et al. (124 - 1990) popsal 5 jedinců z rodiny, kde se onemocnění přenáší po 3 generace. Snažil se o biochemický průkaz nějakých nepatrných odlišností mezi členy rodiny, ale žádné nenalezl. Závažněji postižení členové rodiny měli děti s mírným i těžkým fenotypem. Došel k závěru, že existují nějaké další faktory, které ovlivňují výsledný fenotypický obraz.

Zatím není možné jasně rozlišit jednotlivé projevy fenotypu na podkladě konkrétní genetické mutace (36 - Glorieux 2003). Stejně mutace jsou vyjádřeny různými fenotypickými

obrazy a obráceně. Na fenotypickém projevu se spolupodílí i jiné dosud neznámé geny a vzájemná interakce mezi zmutovaným kolagenem a dalšími extracelulárními proteiny (19 - Cetta 2000). Vzhledem k molekulární heterogenitě OI je diagnostika tohoto syndromu stále založena na klinicko – radiologické a antropologické manifestaci.

Molekulárně – genetická analýza pacientů s OI v České republice je teprve v počátcích. Proto jsme se zaměřili především na klinicko – antropologické charakteristiky pacientů. Již jsme upozornili na nedostatek podobně koncipovaných antropometrických prací. V práci Lunda et al. (59 - 1999), nejsou pacienti klasifikováni dle kritérií nejnovější klasifikace (36 - Glorieux 2003). Proto při srovnání s jeho souborem nacházíme rozdíly v hodnocení typu I a IV. Ve výsledcích tělesné výšky a rozpětí paží docházíme k podobným výsledkům. Obvod hlavy našich pacientů se však celkově neliší od zdravé populace a ani relativní makrocefalie není tak výrazná jako v dánském souboru. Řada našich pacientů má výraznější postižení končetin.

Výsledky auxologických parametrů na základě antropometrických měření vystihují zejména změny proporcionality u jednotlivých typů našeho souboru a přinášejí řadu informací, které v této podobě zatím ve světové literatuře nebyly prezentovány. Ukazuje se, že antropometrické parametry mohou být významně nápomocny při diferenciální diagnostice mezi jednotlivými typy (zejména typem I a IV).

Jedním z nejdůležitějších parametrů, rozdělující pacienty do jednotlivých typů, je tělesná výška. Při nové klasifikaci se jako další znak ukazuje délka dolních končetin a celková proporcionalita postavy. Zatímco u typu I je výrazně postižen trup, u typu IV pozorujeme i závažnější postižení končetin včetně výraznější svalové hypotrofie bérců.

Pacienti s těžším typem onemocnění mají více zlomenin a s růstem závažně progredují deformity dlouhých kostí DK, ale i kyfoskolióza páteře (v důsledku špatných materiálových charakteristik kostní tkáně je nedokonalá nebo téměř žádná modelace a nedochází ke kompenzaci tvaru kosti bočným posunem). Jedna zlomenina zpravidla ke zkrácení končetin nevede, k tomu pravděpodobně dochází při vícečetných zlomeninách femurů i bérců. Mezi pacienty se stejným typem onemocnění jsme závislost délky končetin na počtu zlomenin neprokázali s výjimkou nevýznamné tendence k výraznějšímu zkrácení končetin po opakovaných zlomeninách femuru u typu IV. Stejně tak jsme neprokázali vliv predilekce zlomenin na nestejnou délku končetin, jak se uvádí v literatuře (112 - Spranger et al. 2002). Zkrat jedné DK se popisuje u pacientů s I. typem OI.

Z klinicko-antropometrických a rentgenologických parametrů variabilitu v tělesné výšce mezi pacienty se stejným typem OI nejlépe vysvětlují tyto položky: přítomnost platyspondylie, deformita žeber (související s deformitou hrudníku) a dentinogenesis imperfecta. Problematiku platyspondylie u osteogenesis imperfecta rozebírá i Lund (59 - 1999) a uvádí, že může být způsobena jak biomechanicky (na podkladě sníženého obsahu kostního minerálu), tak biosyntetickými abnormalitami (redukovaným růstovým potenciálem páteře).

DI se dle našich zkušeností slučuje s těžším průběhem onemocnění (se závažnějším skeletálním postižením v rámci stejného typu OI), což již dříve pozoroval Mařík et al. (62 - 1988). Toto naše tvrzení je však v rozporu s některými jinými autory (104 - Schwarz 1984).

Z typických diagnostických kritérií nepřikládáme příliš věkou důležitost modrým sklérám, jejichž hodnocení je subjektivní, zbarvení s věkem klesá a nebyla zjištěna žádná korelace s klinicky závažnými parametry.

Hluchota se vyskytuje po 3. deceniu až u 50 % pacientů s typem I OI (106 - Sillence 1979). Vzhledem k věkovému rozložení souboru se k tomuto hojnému výskytu nemůžeme sami vyjádřit.

Vzhledem k věkovému rozložení souboru se také nemůžeme jednoznačně vyjádřit ke kardiovaskulárním a neurologickým komplikacím základního onemocnění.

Hodnocení tělesného složení pomocí antropometrie je problematické, hodnocení stavu výživy pomocí BMI nelze použít, zejména u pacientů s těžkou poruchou růstu. Jako objektivnější se jeví měření tloušťky kožních řas a hodnocení obvodu paže ve srovnání s obvodem paže dítěte, který náleží dítěti se stejným obvodem hrudníku. Objektivizovat deficit svalové hmoty (lean mass) a množství tukové tkáně (fat mass) je dnes možné pomocí denzitometrického stanovení tělesného složení (iDXA). Dětský software iDXA se ukazuje jako perspektivní i pro zobrazení celé kostry s minimální iradiací.

V neposlední řadě jsme zjistili nižší tělesnou výšku u pacientů, kteří při 1. vyšetření (bez medikamentózní léčby) měli zvýšený deoxypyridinolin (marker kostní resorpce). Toto zjištění bude třeba ověřit na větším počtu pacientů.

Vzhledem k tomu, že kauzální léčba onemocnění není možná, je volena léčba symptomatická - medikamentózní léčba antiresorpčními léky v kombinaci s léčbou ortotickou, fyzioterapeutickou a operační. Pacienti souboru byli trvale suplementováni vápníkem a vitamínem D a dále dle laboratorních výsledků kostního obratu a denzitometrického vyšetření léčeni kalcitoninem či bisfosfonáty. U dětí do 10 let je pro

ambulantní léčbu lékem volby kalcitonin, který je posléze nahrazován bisfosfonáty. Dlouhodobé podávání kalcitoninu nemá téměř žádné vedlejší účinky, avšak jeho účinnost přibližně po 1 roce podávání významně klesá, proto by neměl být podáván kontinuálně. U velmi těžkých případů jsou bisfosfonáty indikovány již u kojenců a malých dětí (jakmile je stanovena diagnóza) a to v tří měsíčních cyklech intravenózně při hospitalizaci. Nevýhodou dlouhodobého podávání bisfosfonátů u rostoucího organismu je jinak jeho žádoucí efekt - snížení kostní resorpce, která je však neodmyslitelnou součástí při přestavbě kostry v důsledku růstu a vývoje organismu (84 - Parfitt 1996). Proto se u dospívajících jedinců snažíme o léčbu přerušovanou, za pravidelné laboratorní kontroly markerů kostního obratu. Někteří pacienti souboru jsou bisfosfonáty léčeni již více než 10 let s velmi dobrým efektem (v souladu s literárními údaji – 128 - Zeitlin 2003). Na RTG snímcích byl prokázán nárůst kostní hmoty v oblasti růstových epifýz, apofýz a akrofýz (viz kasuistiky kapitola 4.10.), což jednoznačně potvrdilo denzitometrické kontrolní vyšetření. Stejně tak jsme účinnost léčení potvrdili snížením markerů osteoresorpce a v neposlední řadě nižší frekvencí nových zlomenin. Pacienti udávají i snížení pocitu bolestivosti pohybového aparátu. V souvislosti s nárůstem kostní hmoty a snížením frekvence zlomenin se zlepšila i jejich mobilita a chůze (potažmo svalová síla).

Vzhledem k průřezovému charakteru studie nelze výsledky medikamentózní léčby, léčby ortotické a operační statisticky hodnotit.

Klinická zkušenost se zavedenou komplexní léčbou (individuální fyzioterapie, léčení kalciotropními léky, operační léčení) jednoznačně potvrzuje zlepšení kvality života našich pacientů.

6. závěry – shrnutí výsledků a nových poznatků

Stanovené cíle dizertační práce byly splněny:

Byl vytvořen soubor pacientů se syndromem vrozené kostní lomivosti a rozdělen do typů na základě klinicko – rentgenologických příznaků dle nejnovější klasifikace (36 - Glorieux 2003).

Soubor byl charakterizován po stránce genetické, klinicko - rentgenologické, antropologické, biochemické (se zaměřením na vybrané ukazatele kostního obratu), densitometrické a léčebné (medikamentózní, ortotická a operační léčba).

DNA z krve pacientů souboru byla izolována a uložena do DNA banky. Byla provedena molekulárně - genetická analýza exonů (exony 8, 27 a 47) COL1A1 genu a jejich přilehlých intronů.

Byla vytvořena podrobná databáze klinicko – rentgenologicko – antropologických údajů, výsledků biochemických a densitometrických vyšetření a informací o terapii pro statistické zpracování (viz datový model v příloze).

Genealogické vyšetření rodin odhalilo, že se u 1/3 pacientů s OI typem I jedná o dominantní přenos v rodině. U dalších pacientů typu I a u pacientů všech ostatních typů (III/IIB, IV a VII), onemocnění vzniklo na podkladě nové mutace, která je dominantní povahy u typu IV, recesivní u typu VII a recesivní či dominantní u typu III/II.

V části molekulárně genetické jsme detekovali ve vyšetřovaných exonech 8, 27, 47 a přilehlých intronech mutace v exonu 27, intronu 26, intronu 27 a v intronu 47. Jednalo se převážně o substituce (13 substitucí), dále o delece (2 delece) a inserci. Interpretace molekulárně –genetických výsledků není uzavřena.

Potvrdili jsme, že nové rozdělení typů lépe vystihuje charakter postižení a jednotlivé skupiny pacientů jsou konsistentní. Antropometrie významně přispívá k diferenciální diagnostice mezi jednotlivými typy.

Typ I představuje nejlehčí postižení. Tělesná výška činí v průměru -1,5 (1,1) SD, v dospělosti dosahují muži 155 – 174 cm, ženy 145 – 163 cm. Charakteristickým znakem je zkrácení trupu (výšky vsedě, resp. horního tělesného segmentu) na -1,9 (1,3) SD, zatímco délka dolních končetin je v normě - 0,2 (1,1) SD. Mají nižší BMI ve srovnání se zdravou populací. Pacienti mají nejméně zlomenin a deformit, vyžadují nejméně operací. Na invalidní vozík jsou upoutáni pouze 2/33 nemocných.

Typ III je nejtěžší, tělesná výška činí průměru -9,9 (2,9) SD a odchylka od normy se s věkem výrazně zvyšuje. V dospělosti je výška v rozmezí 87-119 cm, bez ohledu na pohlaví. Postižen je velmi výrazně jak trup, tak končetiny. BMI není vhodným parametrem k hodnocení jejich stavu výživy, výrazně ho nadhodnocuje. Charakteristické jsou opakované zlomeniny, nejčastější na dolních končetinách. Většina nemocných je v dospělosti upoutána na invalidní vozík.

Typ IV stojí tíží onemocnění uprostřed mezi typem I a III. Od typu I se liší především výraznějším zkrácením končetin ($p = 0,0001$) a nápadnější hypotrofií bérců. Pacienti mají vyšší BMI. Výskytem zlomenin stojí zhruba mezi typem I a III. 50% pacientů je odkázáno na invalidní vozík.

Pacienti s těžším typem onemocnění mají více zlomenin, zároveň ale na zlomeniny i běžnou zátěž reagují výrazněji tvorbou deformit. Jedna zlomenina zpravidla ke zkrácení končetin nevede, k tomu pravděpodobně dochází při vícečetných zlomeninách femurů i bérců. Mezi pacienty se stejným typem onemocnění jsme závislost délky končetin na počtu zlomenin neprokázali s výjimkou nevýznamné tendence k výraznějšímu zkrácení končetin po opakovaných zlomeninách femuru u typu IV. Stejně tak jsme neprokázali vliv predilekce zlomenin na nestejnou délku končetin.

Mezi pacienty se stejným typem OI vysvětlují variabilitu v tělesné výšce nejlépe tyto položky: přítomnost platyspodylie, deformita žeber (související s deformitou hrudníku) a dentinogenesis imperfecta.

Dále jsme zjistili nižší tělesnou výšku u pacientů se zvýšeným deoxyypyridinolinem, který je markerem kostní resorpce a dokumentovali jsme snižování hodnot tohoto ukazatele na antiresorpční léčbě.

Perspektivní zobrazovací metodou k přesnému průkazu deformit skeletu a tělesného složení se ukazuje Dual energy absorptiometry (DXA) využívající Lunar iDXA System, GE Healthcare.

Klinická variabilita syndromu OI a velké množství popsaných genových mutací (81 - Nuytinck et al 1996, 105 - Schwartze et al. 1999, 22 - De Vos et al. 2000) vyžaduje pro stanovení přesné etiologické diagnózy využití všech dostupných vyšetřovacích metod (klinicko-radiologických, antropometrických, biochemických, denzitometrických, histologických, histomorfometrických, molekulárně genetických aj.). Správná molekulárně - genetická diagnóza provedená včas v rodinách s genetickou zátěží OI bude významnou specifickou vyšetřovací metodou genetického poradenství.

Celosvětově vyzkoušenou symptomatickou terapií je intravenózní podávání bisfosfonátů dětem s těžkými typy OI, co nejdříve po stanovení diagnózy (lze aplikovat již novorozencům a kojencům). Intravenózní léčení pamidronátem je dostupné na Klinice dětského a dorostového lékařství 1LF UK a 1.VFN v Praze zásluhou pana prof. MUDr. M. Bayera, CSc.

Komplexní léčení zlomenin, deformit dlouhých kostí a páteře včetně ambulantně vedené laboratorně a denzitometricky monitorované medikamentosní terapie je individuálně indikováno a realizováno systémem „pod jednou střechou“ týmem Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze 3.

7. přílohy

7.1. literatura

1. Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rosini M, Tato L. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*, 18, 2003, p. 126 – 30.
2. Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, Donadi L, Adami S, Tató L. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*, August 2006, 140, p. 176 – 179.
3. Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child*, 86, 2002, p. 356-64.
4. Bailey RW, Dubow HI. Experimental and clinical studies of longitudinal bone growth – utilising a new method of internal fixation crossing the epiphyseal plate. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1965, 47A, s. 1669
5. Bank RA, Robins SP, Wijmenga C, Breslau-Siderius LJ, Bardoel AFJ, Van den Sluijs HA, Pruijs HEH, Te Koppele JM. Deffective collagen crosslinking in bone, but not in ligament of cartilage, in Bruck syndrome: Indications for a bone specific telopeptide lysyl hydroxylase on chromosome 17. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, p. 1054 – 1058.
6. Baresova V, Marik I, Mazura I, Marikova O, Zvarova J. Two new mutations in COL1A1 gene in patients with Osteogenesis Imperfekta, Abstract Book of 5th Human Genetics Organization (HUGO) Pacific Meeting @ 6th Asia - Pacific Conference on Human Genetics, November 17 - 20, 2004, Biopolis, Singapore, Malaysia, p. 78.
7. Bayer M, Štěpán J, Kutílek Š. Alendronát v léčbě dětské osteoporózy. *Osteologický bulletin*, 7, 2002, č. 1, s. 23 - 24.
8. Bayer M, Kutílek Š, et al. Metabolická onemocnění skeletu u dětí, I. vydání, GRADA Publishing, a. s., Praha 2002, s. 338.
9. Beighton P, Versfeld GA. On the paradoxically high relative prevalence of osteogenesis imperfecta type III in the black population of South Africa. *Clin Genet*, 27, 1985, No.4, p. 398 – 401.
10. Bláha P et al. Antropometrie československé populace od 6 do 35 let. 4 díly. ÚNZ Vrcholový sport, Praha, 1986 - 1987.
11. Bláha P. et al. Antropometrie československé populace od 6 do 55 let. 1986, Díl I, část 1, 288 s., Díl I, část 2, s. 337.
12. Bláha P et al. Antropometrie českých předškolních dětí ve věku od 3 do 7 let. 2 díly, Ústav sportovní medicíny, Praha, 1990.
13. Bláha P, Vignerová J. Vývoj tělesných parametrů českých dětí a mládeže se zaměřením na rozměry hlavy (0-16 let), I. vydání, Státní zdravotní ústav, Praha 1999, 182 s.
14. Blahoš J. Osteogenesis imperfecta. *Acta Chir. Orthop. Traum. čech.*, 24, 1957, č. 1, s. 56-63.
15. Blahoš J. Osteoporóza (diagnostika a terapie v praxi), I. vydání, Galén, Praha 1995, 172 s.
16. Braga V, Gatti D, Rossini M, Colapietro F, Battaglia E, Viapiana O, Adami S. Bone turnover markers in patients with osteogenesis imperfecta. *Bone*, 34, 2004 Jun; No.6, p.1013-16.
17. Burr DB. Targeted and nontargeted remodeling. *Bone*, 30, 2002, p. 2-4.
18. Cetta G et al. Osteogenesis imperfecta: Morphological, histochemical and biochemical aspects. Modifications induced by +/- Catechin. *Connective Tissue Research*, 5, 1977, No.1, p. 51-58.

19. Cetta G, Tenni R, Zanaboni G, Valli M, Rossi A, Forlino A, Pizza R, Dyne KM. Inherited connective tissue disorders: 25 years of research experience in Pavia. *Pohybové ústrojí*, 7, 2000, č. 4, s. 225 – 236.
20. Dalgleish R. The human type I collagen mutation database. *Nucleic Acids Res*, 25, 1997, No1, p. 181-187.
21. Dalgleish, R. The human collagen mutation database. *Nucleic Acids Res* 26, 1998, No 1, p. 253-255.
22. De Vos A, Sermon K, Van de Velde H, Joris H, Vandervorst M, Lissens W, De Paepe A, Liebaers I, Van Steirteghem A. Two pregnancies after pre-implantation genetic diagnosis for osteogenesis imperfecta type I and type IV, *Hum Genet*, 106, 2000, p. 605-13.
23. Engelbert RHH, Uiterwaal CSPM, Gulmans VAM, Pruijs HEH, Helders PJM. Osteogenesis imperfecta: profiles of motor development as assessed by a postal questionnaire. *Eur J Pediatr*, 159, 2000, p. 615 – 620.
24. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, DeCaro KR, Bohach D, Gibson KS, Warman ML. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics*, 111, 2003, p.573-78.
25. Fauré C, Kaufmann HJ, Kozlowski K, et al. Nomenclature of Constitutional (Intrinsic) Diseases of Bones. *Pediatrics*, 47, 1971, p. 431 - 36.
26. Fetter V, Prokopec M, Suchý J, Tittelbachová S. *Antropologie*. Praha: Academia, 1967, 706 s.
27. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta: prospects for molecular therapeutics. *Mol Genet Metab* 71, 2000, p. 225-232.
28. Frischmeyer PA, van Hoof A, O'Donnell K, Guerrero AL, Parker R and Dietz HC. An m RNA surveillance mechanism that eliminates transcripts lacking termination codons. *Science* 295, 2002, 5563, 2258 – 2261.
29. Frost HM. Osteogenesis imperfecta. The set point proposal (a possible causative mechanism). *Clin Orthop*, 216, 1987, p. 280 - 96.
30. Frost HM. *The Utah Paradigm of Skeletal Physiology, Vol I: Bone and Bones and Associated Problems*. Greece, International Society of Musculoskeletal and Neuronal Interactions, 2004, 427 p.
31. Ghosh et al. Simple ultrasonic diagnosis of osteogenesis imperfecta type II in early second trimester. *Prenatal Diagn*, 7, 1984, No. 3, p. 235-240.
32. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*, 339, 1998, No 14, p. 947 – 952.
33. Glorieux FH. Bisphosphonate therapy for severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab*, Suppl 2, 2000, p. 989 - 92.
34. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res*, 15, 2000, No. 9, p. 1650-58.
35. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, et al. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res*, 17, 2002, No 1, p. 30-38.
36. Glorieux FH, Pettifor JM, Jüpnér H. *Pediatric bone. Biology and Disease*: San Diego, London, Academic Press, 2003, 758 p.
37. Gong Y, Slee R.B., Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM, Wang H, Cundy T, Glorieux FH, Lev D, Sacharin M, Oexle K, Marcelino J, Suwairi W, Heeger S. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell*, 107, 2001, p. 513 – 523.
38. Gong Y, Vikkula M, Boon L, Beighton P, Ramesar R, Peltonen L, Somer H, Hirose T, Dallapiccola B, De Paepe A, Swoboda W, Zabel B, Superti-Furga A, Steinmann B, Brunner HG, Jans A, Boles RG, Adkins W, van den Boogaard MJ, Olsen BR, Warman LR. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome, a disorder affecting skeletal strength and vision, is assigned to chromosome region 11q12-13. *Am J Hum Genet*, 1996, 59, p.146 – 151.

39. Gray PHK. A case of osteogenesis imperfecta associated with dentinogenesis imperfecta dating from antiquity. *Clin Radiol*, 21, 1970, p. 106.
40. Hagenäs L. Auxological Standards in Bone Dysplasias. *Horm Res*, 45 (suppl 2), 1996, p. 24 - 34.
41. Hall ChM. International Nosology and Classification of Constitutional Disorders of Bone (2001). *Amer J Med Gen*, 113, 2002, p. 65 - 77.
42. Heřt J. Wolfův transformační zákon po 100 letech. *Acta Chir orthop et Traum čech*, 57, 1990, č. 6, s. 465 – 76.
43. Horwitz EM, Prokop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PL, Neel M, Sussman M, Orchard P, Marx JC, Pyeritz RE, Brenner MK. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat. Med*, 5, 1999, p. 309-13.
44. Hyánek J, Mařík I, Pejznochová H, Hyánková E, et al. Diagnostic significance of mild hyperhomocysteinemia in children suffering from bone dysplasias. *Locomotor System*, 7, 2000, No. 4, p. 258-263.
45. Hulejová H, Mařík I, Maříková O. Biochemické monitorování kostních onemocnění v klinické praxi: průměrné hodnoty kostní alkalické fosfatázy, osteokalcinu a 25 OH-vitaminu D u dětí v České republice. *Pohybové ústrojí*, 12, 2005, č. 1+2, s. 62-76.
46. Cheneau J. Bracing Scoliosis, 1997. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, č. 1+2, s. 60 – 73.
47. Chien YH, Chu SY, Hsu CC, Husu WL. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in a newborn infant. *J Inherit Metab Dis*, 25, 2002, p. 593-95.
48. International Nomenclature and Classification of the Osteochondrodysplasias (1997). *Amer J Med Gen*, 79, 1998, p. 376 - 382.
49. Jee WSS. Principles in bone physiology. *J Musculoskel Neuron Interact*, 1, 2000, No. 1, p. 11 – 13.
50. Kolář J. Aktuální nosologie a klasifikace konstitučních kostních poruch (2001). *Pohybové ústrojí*, 9, 2002, 3 + 4, s. 43 – 59.
51. Krueger D, Checovich M, Vallarta-Ast N, Gemar D, Binkley N. Comparison of total body parameters as measured using GE Healthcare Prodigy and Lunar iDXA Densitometers. *J Bone Miner Res*, 2006, 21 (Suppl 1), p. 225.
52. Kříž V. Rehabilitace její uplatnění po úrazech a operacích. Praha: Avicenum, 1986, 332 s.
53. Kuklík M. Genetické poradenství a prenatální diagnostika u kostních dysplazií. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, č. 3+4, s. 133 - 141.
54. Kuklík M, Mařík I, Masaříková V et al. Terapie a management u osteogenesis imperfecta. *Osteologický bulletin*, 5, 2000, s. 90 - 92.
55. Kuurila K, Katila I, Johansson R, Grenman R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 111, 2002, p. 939-46.
56. Labuda M, Morissette J, Ward LM et al. Osteogenesis iperfecta type VII maps to the short arm of chromosome 3. *Bone* 31, 2002, No. 1, p. 19 -25.
57. Lang-Stevenson AI, Sharrard WJW. Intramedullary rodding with Bailey-Dubow extensible rods in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg (Br)*, 66B, 1984, p. 227 – 32.
58. Lanyon LE. Functional strain in bone tissue as an objective and controlling stimulus for adaptive bone remodeling. *J Biomech*, 20, 1987, No. 11/12, p. 1083 - 1093.

59. Lund AM, Müller J, Skowby F. Anthropometry of patients with osteogenesis imperfecta. *Archives of Disease in Childhood*, 80, 1999, No. 6, p. 524 – 528.
60. Maquaz LE. Nonsense – mediated m RNA decay. *Curr. Biol.* 12, 2002, 6, R 196 – R 197.
61. Marotti G. The structure of bone tissues and the cellular control of their deposition. *Ital J. Anat. Embryol*, 101, 1996, No. 4, p. 25 - 79.
62. Mařík I, Kuklík M, Kubát R. Osteogenesis imperfecta I. Klinicko-genetická charakteristika. *Acta Chir orthop Traum čech*, 55, 1988, č. 4, s. 318 - 26.
63. Mařík I, Kuklík M, Kubát R. Osteogenesis imperfecta II. Diferenciální diagnostika a terapie. *Acta Chir orthop Traum čech*, 55, 1988, č. 4, s. 327 - 34.
64. Mařík I, Kuklík M, Povýšil C, Hausmann J, Hyánek J, Handzel J. The effect of calcitonin Rorer in osteogenesis imperfecta. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 1, s. 8 – 14.
65. Mařík I, Hulejová H, Špaček P, Hyánek J, Adam M, Hyánková E, Mazurová F, Zemková D. Hodnoty některých biochemických ukazatelů kostního metabolismu u kostních dysplazií. *Čs Pediat*, 55, 2000, č. 1, s. 9 - 15.
66. Mařík I, Sobotka Z. Complications of Intramedullary Nailing and Regeneration of Long Bones at Some Bone Dysplasias. *Pohybové ústrojí*, 4, 1997, č. 2, s. 50 – 60.
67. Mařík, I., Černý, P., Zubina, P., Sobotka, Z., Korbelař, P.: Comparison of Effectivity of the Cheneau-brace and Dynamic Corrective Spinal Brace according to Černý. *Pohybové ústrojí*, 4, 1997, č. 3-4, s. 56-61.
68. Mařík I, Kuklík M, Zemková D, Kozlowski K. Osteochondrodysplazie – diagnostika, klasifikace, terapie. *Čs Pediat*, 54, 1999, č. 5, s. 183 – 89.
69. Mařík I, Hulejová H, Špaček P, Hyánek J, Adam M, Hyánková E. Hodnoty některých biochemických ukazatelů kostního metabolismu u kostních dysplazií. *Čes-slov Pediat*, 55, 2000, č. 1, s. 9 – 15.
70. Mařík I. Systémové, končetinové a kombinované vady skeletu - 1. část: diagnostické, terapeutické a biomechanické aspekty. Monografie. In: *Pohybové ústrojí*, 7, 2000, 2 + 3, s. 81 - 215.
71. Mařík I. Systémové, končetinové a kombinované vady skeletu: vybraná kasuistická sdělení – 2. část. Monografie. In: *Pohybové ústrojí*, 8, 2001, č. 3 – 4, s. 102 – 256.
72. Mařík I, Mazura I. Osteogenesis imperfecta. In: *Lékařské repetitorium*. Ed. K. Horký, Praha: Galén, 2003, s. 417 – 418.
73. Mařík I, Kuklík M, Maříková A. Vývoj Mezinárodní nomenklatury konstitučních chorob kostí do roku 2001 – aplikace do klinické praxe. *Osteologický bulletin*, 9, 2004, č. 1, s. 20-26.
74. Mařík I. Osteochondrodysplazie. In: *Reumatológia v teórii a praxi VI*, ed. J. Rovenský a kol. Martin, SR, Vydavateľstvo OSVETA, 2004, s. 371-401.
75. Marikova O, Marik I, Kozlowski K. Osteogenesis imperfecta and spondylo-costal dysplasia in a male child. *Hungarian Radiol* 78, 2004, No.4, p. 190 - 92.
76. Maříková O, Mařík I, Zemková D, Kuklík M, Viktorová T, Mazura I. Syndrom osteogenesis imperfekta: Mutace v exonu 27 COL1A1 genu u českých pacientů. *Pohybové ústrojí*, 11, 2004, č. 1+2, s. 68 - 77.
77. Mazura I, Michalová K, Brdička R, Mácha J. Speciální metody molekulární biologie. Praha: Univerzita Karlova v Praze – nakladatelství Karolinum, 2001, 101 s.

78. McKusick VA Osteogenesis imperfecta. In: McKusick VA. Heritable Disorders of Connective Tissue, 4 ed., St Louis: Mosby, 1972.
79. Müller PK et al. Presence of type III collagen in bone from a patient with osteogenesis imperfecta. *Europ J Pediatr*, 125, 1977, No. 1, p. 29 – 37.
80. Niyibizi C, Wallach CJ, Mi Z, Robbins PD Approaches for skeletal gene therapy. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 12, 2002, p. 163-173
81. Nuytinck L, Dagleish R, Spotila L, Renard J-P, Van Regemorter N, De Paepe A. Substitution of glycine-661 by serine in the alpha-1 (I) and alpha-2 (I) chains of type I collagen results in different clinical and biochemical phenotypes. *Hum Genet*, 97, 1996, p. 324 - 29.
82. Palička V, Jabor A, Řehořková P, Živný P, Bureš J, Plíšková L, Friedecký B. Osteogenesis imperfecta. *Osteologický bulletin*, 4, 1998, č. 3, s. 93 – 97.
83. Parfitt AM Bone remodeling and bone loss: Understanding the pathophysiology of osteoporosis. *Clin Obstet and Gynecol*, 30, 1987, No. 4, p. 789 - 813.
84. Parfitt AM, Mundy GR, Roodman GD, Hughes DE, Boyce BF () A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates. *J Bone Miner Res*, 11, 1996, p.150-159.
85. Pendola F, Borrone C, Filocamo M, Lituania M, Steinmann B, Superti-Furga A. Radiological “metamorphosis” in a patient with severe congenital osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr*, 149, 1990, p. 403 – 405.
86. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck- Gibis J, Travers R, Glorieux FH (2000) Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1846-1850.
87. Pozo JL, Crockard HA, Ransford AO. Basilar impression in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg. (Br)*, 66B, 1984, 2, p 233 - 238.
88. Porat S, Heller E, Seidman DS, Meyer S. Functional results of operation in osteogenesis imperfecta: elongating and non-elongating rods. *J. Pediatr Orthop* 1991, 11, 200 – 203.
89. Prader A, Largo R.H, Molinari L, Issler C.: Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. *Helvetica Paediatrica Acta, Supplement* 52, 1989, p.1-125
90. Procházková J. Dentinogenesis imperfecta jako jeden ze symptomů osteogenesis imperfecta a vrozené vady dentinu. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 1, s. 24 - 27.
91. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 110, 2002, 1293-1299.
92. 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* 88, 2003a, p. 986-992.
93. Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH. Bone mass, size and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res* 18. 2003b, p. 610-614.
94. Rauch F, Cornibert S, Cheung M, Glorieux FH. Long-bone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Bone*, 40, 2007, p. 821 – 827.
95. Roth M. The role of neural growth in the pathomechanism of skeletal dysplasias: an experimental study. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 3, s. 85-111.
96. Roth M. Neuroadaptive changes of seemingly primary bone affections. *Pohybové ústrojí*, 7, 2000, č. 1, s. 15 – 23.

97. Rowe DW, Shapiro JR, Poirier M, Schlesinger S. Diminished type I collagen synthesis and reduced alpha 1(I) collagen messenger RNA in cultured fibroblasts from patients with dominantly inherited (type I) osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*, 76, 1985 Aug No. 2, p. 604–611.
98. Rubin P. *Dynamic Classification of Bone Dysplasias*. Chicago: Year Book Medical Publishers 1964, 410 p.
99. Roughley PJ, Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta – clinical and molecular diversity. *European Cells and Materials*, 5, 2003, p 41-47.
100. Seedorf KS. *Osteogenesis imperfecta. A study of clinical features and heredity based upon 55 Danish families comprising 180 affected members*. Universitets forlaget I Arhus. Copenhagen, 1949.
101. Shapiro JE et al. Prenatal diagnosis of lethal perinatal osteogenesis imperfecta (O.I. Type II). *J Pediatr*, 100, 1982, No. 1, p. 127-133.
102. Shapiro F. Osteogenesis Imperfekta, s. 847 – 860. In: *Pediatric orthopedic deformities. Basic science, diagnosis, and treatment*. San Diego, San Francisco, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo: Academic Press, 2001, 953 s.
103. Sharrard WJW. *Paediatric Orthopaedics and Fractures*. Vol 1, Vol 2, 3rd ed. Oxford, London, Edinburgh: Blackwell Scientific Publications, 1993, 1549 s.
104. Schwarz S, Tsipouras P. Oral findings in osteogenesis imperfecta. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 57, 1984, 2, p.161 – 167
105. Schwarze V, Starman B J, Byers PH. Redefinition of exon 7 in the COL1A1 gene of type I collagen by an intron 8 splice-donor-site mutation in a form of osteogenesis imperfecta: influence of intron splice order on outcome of splice – site mutation. *Am J Hum Genet*, 65/2, 1999, p. 336 – 44.
106. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*, 16, 1979, No. 2, p. 101 – 116.
107. Sofield HA, Millar EA. Fragmentation, realignment and intramedullary rod fixation of deformities of the long bones in children. A ten-year appraisal. *J Bone Joint Surg (Am)*, 41A, 1959, 1371 – 91.
108. Sobotka Z, Mařík I. Biomechanické jevy u kostních dysplazií. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, č. 3, s. 122 - 36.
109. Sobotka Z, Mařík I. Remodelation and regeneration of bone tissue at some bone dysplasias. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č.1, s. 15–24.
110. Sofield HA, Millar EA. Fragmentation, realignment and intramedullary rod fixation of deformities of the long bones in children. A ten-year appraisal. *J Bone Joint Surg (Am)*, 41A, 1959, 1371 – 91.
111. Sokolov BP, Sher BM, Hausmann J, Mařík I, Deyl Z, Kalinin VN. Altered ratio of collagen chains in bone of a patient with non-lethal osteogenesis imperfecta. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1138, 1992, s. 93-96.
112. Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK. *Bone Dysplasias. An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development*, 2nd.ed., New York: Oxford Univ. Press, München, Jena:Urban and Fischer Verlag, 2002, 613 s.
113. Srivastava T, Alon US. Bisphosphonates: from grandparents to grandchildren. *Clin Pediatr (Phila)* 38, 1999, p. 687-702.
114. Stein D and Kloster FE. Valvular heart disease in osteogenesis imperfecta. *Am Heart J* 94, 1977, p. 637-41.
115. Tanner JM, Whitehouse RH et al. *Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method)*. London, San Diego, New York, Academic Press, 1983, 107 p.
116. Tanner JM, Healy MJ et al. *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW3 method)*. London: W:B: Saunders, 2001.

117. Tachdjian MO. *Pediatrics Orthopedics*. Vol 1, Vol 2, 2nd ed. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders, 1990, 3373 p.
118. Taybi H, Lachman RS. Osteogenesis imperfekta, s. 876 - 882. In: *Radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias*, 4th ed. St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby, 1996, 1135 p.
119. Vetter U, Maierhofer B, Muller M, Lang D, Teller WM, Brenner R, Frohneberg D, Worsdorfer O. Osteogenesis imperfecta in childhood: cardiac and renal manifestations. *Eur J Pediatr*, 149, 1989, p. 184-7.
120. Vignerová J, Bláha P. Sledování růstu českých dětí a dospívajících: norma, vyhublost, obezita, I. vydání, Státní zdravotní ústav, Praha 2001, s 173.
121. Vignerová J, Riedlová, Bláha P. *Program Růst.cz*, I. vydání, Státní zdravotní ústav Praha, 2005
122. Viljoen D, Versfeld G, Beighton P. Osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures (Bruck Syndrome). *Clinical Genetics*, 36, 1989, p. 122 - 126.
123. Ward LM, Rauch F, Travers R et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone*, 31, 2002, No 1, p. 12 -18.
124. Willing MC, Cohn DH, Byers PH. Frameshift mutation near the 3'end of the COL1A1 gene of type I collagen predicts an elongated pro-alpha-1(I) chain and results in osteogenesis imperfecta type I. *J. Clin. Invest.* 85, 1990, p. 282-290.
125. Wynne-Davies R, Gormley J. Clinical and genetic patterns in osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop*, 159, 1981, p.26-35.
126. Wynne-Davies R, Hall ChM, Apley AG. *Atlas of Skeletal Dysplasias*. Edinburgh: Churchill and Livingstone, 1985, 646 p.
127. Young ID. *Genetics for Orthopedic Surgeons. The molecular genetic basis of orthopedic disorders*. Series Ed. E. Hatchwell. London, Remedica Publishing, 2002, 211 p.
128. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, an IV. *Paeditrics*, 111, 2003, No. 5, p. 1032–1036.
129. Zemková D, Mařík I. Antropometrie a její využití v komplexní péči o pacienty s kostními dysplaziemi. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, s. 119 – 126.
130. Zemková D, Mařík I. Predikce růstu a zkratů segmentů u končetinových vad. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 3+4, s. 224 – 243

7.2. seznam použitých zkratek

- AD** = autozomálně – dominantní
ALP = alkalická fosfatáza
AP projekce = předozadní projekce
AR = autozomálně – recesivní
BMC = bone mineral contents (g/cm délky kosti)
BMD = bone mineral density (g/cm²)
BMI = Body Mass Index
C páteř = krční páteř
Carp = kompartment ossa carpi; hodnocení osifikace karpálních kostí se využívá ke stanovení kostního věku (jednou ze složek metody TW3)
CAV = celostátní antropologický výzkum
COL1A1 = gen pro kolagen typu I $\alpha 1$ řetězec
COL1A2 = gen pro kolagen typu I $\alpha 2$ řetězec
CT = počítačová tomografie
DEXA, DXA = dual energy X-ray absorptiometry
DI = dentinogenesis imperfecta
DK = dolní končetiny
DNA = deoxyribonukleová kyselina
Ery = erytrocyty
f = reprodukční zdatnost (fitness)
Fe = železo
FH = francouzské hole
Gly = glycin
iDXA = GE Lunar iDXA Scanner (System) – „a new dual energy x-ray densitometer“
JIO, IJO = idiopatická juvenilní osteoporóza
KD = kostní dysplazie
KHCD = katar horních cest dýchacích
KO + dif. = krevní obraz a diferenciál
L páteř = lumbální - bederní páteř
LDK = levá dolní končetina
MES = minimální efektivní signál
MN = mezinárodní nomenklatura
NMR = nukleární magnetická rezonance
NO = nynější onemocnění
OA = osobní anamnéza
OCHD = osteochondrodysplazie
OI = osteogenesis imperfecta
OIC = osteogenesis imperfecta congenita
OIT = osteogenesis imperfecta tarda
OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man
p = p-value, pravděpodobnost, nejmenší hladina významnosti, na které se při dosaženém výsledku může ještě nulová hypotéza zamítnout
p.d. = porodní délka
p.h. = porodní hmotnost
PBM = peak bone mass
PCR = polymerázová řetězová reakce
PDK = pravá dolní končetina
PTH = parathormon
RA = rodinná anamnéza
RTG = rentgenogram, rentgenologický

RUS = kompartment radius – ulna – short bones; zkrácená metoda stanovení kostního věku hodnotící osifikaci radia ulny, metakarpů a falang (jednou ze složek metody TW3)

s = koeficient selekce

SD = směrodatná odchylka tabelového průměru parametru pro daný věk a pohlaví

SDS = skóre směrodatné odchylky

Sexuální maturace G1 – G5 – stádia vývoje varlat dle jejich objemu (zjišťováno orchidometrem)

Sexuální maturace M1 – M5 – stádia vývoje a růstu prsní žlázy

Sexuální maturace P1 – P5 – stádia růstu pubického ochlupení během dospívání (shodně pro obě pohlaví)

SP = status praesens

T-score = vyjadřuje míru odlišnosti získaných hodnot probanda od normálních hodnot referenčního rozmezí

Th páteř = hrudní páteř

TW3 = metoda stanovení kostního věku založená na hodnocení tvaru, velikosti a prostorových vztahů kostí ruky

UDP = hladina deoxypyridinolinu v moči

Z-score = vyjadřuje míru odlišnosti získaných hodnot probanda od normálních hodnot osob stejného věku a pohlaví

7.3. obrázky, tabulky a grafy

7.3.1. obrázky

Obrázek č. 1.1. Neuroadaptivně-dysplastické změny kostry zadních končetin pulce (Rosničky kubánské) chovaného v 0,5% roztoku alkoholu.

Obrázek č. 1.2. Schématické znázornění etiopatogenetických vlivů, jejichž spolupůsobením vznikají změny tvaru a struktury kosti.

Obrázek č. 1.3. Bočný posun - „lateral drift“ - modelace zakřivené diafýzy, která vzniká mechanismem subperiostální (respektive subendostální) resorpce na konvexní straně zevního (resp. vnitřního) povrchu a subperiostální (subendostální) apozice (formace) na konkávní straně zevního (resp. vnitřního) povrchu.

Obrázek č. 1.4. Radiologická klasifikace osteochondrodysplazií založená na postižení dlouhých kostí a páteře. A – normální tvar epifýzy, D – normální tvar obratle, B,C,E – schéma dysplastických změn

Obrázek č. 1.5. Polyakrylamidová elektroforéza kolagenních proteinů

Obrázek č. 1.6a, b, c, d. Průřez zakřivené kosti, mizení dřevné dutiny a lichoběžníkové rozložení napětí.

Obrázek č. 1.7a, b, c. Příčné řezy diafýzou femuru u dospělé pacientky s OI typu III (peroperační fota). 1a – úplné vymizení dřevné dutiny ve středu diafýzy. 1b – řez v diametafyzární úrovni, kde je zachovalá červená kostní dřev. 1c – „periostální rukáv“ důležitý pro revitalizaci segmentů resekované diafýzy.

Kazuistiky – obrazové přílohy (kapitola 4.10.)

Pacientka TK – obr. příloha 1, 2 – fenotyp a RTG nálezy

Pacient JS – obr. příloha 1,2,3 – fenotyp a RTG nálezy

Pacient DG – obr. příloha 1,2,3 – fenotyp a RTG nálezy

Pacientka MV - obr. příloha 1,2,3 – fenotyp a RTG nálezy

Pacient NB - obr. příloha 1,2,3,4 – fenotyp a RTG nálezy

Pacient LZ - obr. příloha 1,2,3,4 – fenotyp a RTG nálezy

Pacient PN - obr. příloha 1,2,3,4 – fenotyp a RTG nálezy

7.3.2. tabulky

Tabulka č. 1.1. Známé chromozomální lokalizace mutací u pacientů s OI.

Tabulka č. 1.2. Dědičnost jednotlivých typů OI.

Tabulka č. 1.3. Klasifikace OI podle klinických příznaků a rentgenologického obrazu.

Tabulka č. 1.4. Diferenciální diagnostika mezi OI a JIO.

Tabulka č. 4.1a. Klinický a rentgenologický obraz.

Tabulka č. 4.1b. Klinický a rentgenologický obraz.

Tabulka č. 4.2a. Antropometrie 1. část.

Tabulka č. 4.2b. Antropometrie 2. část.

Tabulka č. 4.3. Růst pacientů s osteogenesis imperfecta (semilongitudinální studie).

Tabulka č. 4.4. Osteoporóza u pacientů s osteogenesis imperfecta.

Tabulka č. 4.5. Terapie u pacientů s osteogenesis imperfecta.

Tabulka č. 4.6. Molekulární genetika - mutace v exonu 8, 27, 47 a přilehlých intronech.

Tabulka č. 4.7. Zvýšené kostní markery před léčbou, na léčbě a po léčbě (osteokalcin či bisfosfonáty).

Tabulka č. 4.8. Hladina deoxypyridinolinu před léčbou a na léčbě.

Tabulka č. 4.9. Klasifikace a základní charakteristika souboru pacientů.

Tabulka č. 4.10. Přenos OI v rodině u pacientů souboru na základě genealogického vyšetření.

Tabulka č. 4.11. Hodnocení kostního věku.

Tabulka č. 4.12. Predilekce zlomenin na jedné dolní končetině (DK) a zkrat dolní končetiny (počet případů).

Tabulka č. 4.13. Hojení paklouby a zkrat dolní končetiny (počet případů).

Tabulka č. 4.14. Korelace manifestních fraktur páteře a RTG nálezu „rybích obrátů“ a platyspondylie.

Tabulka č. 4.15. Korelace manifestních fraktur páteře s „rybími obratli“.

7.3.3. grafy

Graf č. 4.1. Tělesná výška u různých typů OI.

Graf č. 4.2. Závislost opoždění maturace karpálních kostí na věku u OI.

Graf č. 4.3. Korelace mezi tělesnou výškou (SD) a opožděním kostního zrání RUS.

Graf č. 4.4. Tělesná výška u skupin pacientů s OI (rozděleno dle typů).

Graf č. 4.5. Tělesná hmotnost u jednotlivých typů OI.

Graf č. 4.6. Postižení trupu u jednotlivých typů OI.

Graf č. 4.7. Zkrat délky dolních končetin u jednotlivých typů OI.

Graf č. 4.8. Obvod lýtky u jednotlivých typů OI.

- Graf č. 4.9.** Korelace mezi SDS trupu a dolních končetin.
- Graf č. 4.10.** Korelace mezi tvarem hrudníku a tělesnou výškou.
- Graf č. 4.11.** Obvod hrudníku u jednotlivých typů OI.
- Graf č. 4.12.** Hlavový (cefalický) index u jednotlivých typů OI.
- Graf č. 4.13.** Obvod hlavy u jednotlivých typů OI.
- Graf č. 4.14.** Obvod paže u jednotlivých typů OI.
- Graf č. 4.14.** Obvod paže u jednotlivých typů OI.
- Graf č. 4.15.** Závislost postižení délky dolních končetin na počtu fraktur lemuru.
- Graf č. 4.16.** Závislost postižení délky dolních končetin na počtu fraktur bérce.
- Graf č. 4.17.** Závislost postižení délky dolních končetin na počtu fraktur femuru i bérce.
- Graf č. 4.18.** Korelace zkratu délky trupu a platyspondylie u jednotlivých typů.
- Graf č. 4.19.** Korelace zkratu délky trupu a fraktur obratlů u jednotlivých typů.
- Graf č. 4.20.** Korelace zkratu délky trupu a „rybích obratlů“ u jednotlivých typů.
- Graf č. 4.21.** Vztah mezi tělesnou výškou a zvýšenou hladinou deoxypyridinolinu.
- Graf č. 4.22a.** Růstová křivka pacientky TK (průměrný typ IA).
- Graf č. 4.22b.** Hmotnostní křivka pacientky TK.
- Graf č. 4.22c.** BMI křivka pacientky TK.
- Graf č. 4.23a.** Růstová křivka pacienta JS (těžší průběh u typu I).
- Graf č. 4.23b.** Hmotnostní křivka pacienta JS.
- Graf č. 4.23c.** BMI křivka pacienta JS.
- Graf č. 4.24a.** Růstová křivka pacienta DG (nejtěžší růstové postižení i v rámci typu III/IIB).
- Graf č. 4.24b.** Hmotnostní křivka pacienta DG.
- Graf č. 4.25a.** Růstová křivka pacientky MV (OI typ III: patří k nejzávažněji postiženým pacientům typu III hodnoceného souboru).
- Graf č. 4.25b.** Hmotnostní křivka dívky MV.
- Graf č. 4.26a.** Růstová křivka pacientky NB (OI typ IVB: patří k nejtěžším postižením v rámci IV. typu OI našeho souboru).
- Graf č. 4.26b.** Hmotnostní křivka pacientky NB.
- Graf č. 4.26c.** BMI křivka pacientky NB.
- Graf č. 4.27a.** Růstová křivka pacienta LZ (OI typ IVB: růstově průměrné postižení OI typu IV).
- Graf č. 4.27b.** Hmotnostní křivka pacienta LZ.
- Graf č. 4.27c.** Křivka BMI pacienta LZ.

Graf č. 4.28a. Růstová křivka pacienta PN (OI typ VII: auxologické parametry se podobají typu IV, dominuje rizomelická brachymelie HK i DK).

Graf .č. 4.28b. Hmotnostní křivka pacienta PN.

Graf .č. 4.28c. BMI křivka pacienta PN.

7.4. *datový model ke statistickému zpracování*

EuroMISE Kardio

Název databáze: Osteogenesis imperfecta (OI)

ozn.	název položky	zkratka	typ údaje	blížeší popis typu údaje	seznam
A	orientační č. pacienta	pc	číslo	pořadové číslo	
B	iniciály	ic	text	monogram	
C	pohlaví	sex	krátký seznam		0, 1
D	identifikační číslo	id	číslo	rodné číslo bez lomítka	
E	datum narození	dn	datum	DD.MM.RRRR	
F	věk stanovení dg.	vek_dg	číslo	věk při stanovení diagnózy	
G	sledován odkdy	sled	datum	sledován od roku	
H	typ OI	oi	krátký seznam	typ onemocnění	IA,IB,III,IVA,IVB
I	časté zlomeniny v rodině	ra_zlom	boolean (ano/ne)	výskyt častých zlomenin v rodině	
J	dg OI u sourozenců	sour_oi	boolean (ano/ne)	diagnóza OI u sourozenců	
K	osteoporóza v rodině	ra_osteopor	boolean (ano/ne)	osteoporóza v rodině	
L	nádory v rodině	ra_ca	boolean (ano/ne)	nádory v rodině	
M	aborty	abr	boolean (ano/ne)	předchozí aborty	
N	gravidita I	grav1	boolean (ano/ne)	gravidita I	
O	riziková gravidita	rizgrav	boolean (ano/ne)	riziková gravidita	
P	sekce	sekce	boolean (ano/ne)	porod Císařským řezem	
Q	předčasné narození	premat	boolean (ano/ne)	předčasné narození	
R	porodní váha	pv	číslo	hmotnost v g	
S	porodní délka	pd	číslo	tělesná délka v cm	
T	komplikace popor.adaptace	adap	boolean (ano/ne)	komplikace poporodní adaptace	
U	novorozenecký ikterus	ikt	boolean (ano/ne)	žloutenka novorozenců	
V	zlomeniny po porodu	porzl	boolean (ano/ne)	zlomeniny přítomné po porodu	
W	věk 1. zlomeniny	vek1zl	číslo	věk 1. zlomeniny	0, 1, 2
X	zlomenina femuru 1x	fem1zl	krátký seznam	zlomenina stehenní kosti 1x	0, 1, 2, 3
Y	2 a více zlomenin femuru	fem2zl	krátký seznam	zlomenina stehenní kosti 2 a více x	0, 1, 2
Z	zlomenina bérce 1x	ber1zl	krátký seznam	zlomenina bérce 1x	0, 1, 2

EUROMISE Kardio

Název databáze: Osteogenesis imperfecta (OI)

ozn.	název položky	zkratka	typ údaje	blížeší popis typu údaje	seznam
AA	2 a více zlomenin bérce	ber2zl	krátký seznam	zlomenina bérce 2 a více x	0, 1, 2, 3
AB	predilekce zlomenin DK	predzl_dk	krátký seznam	zlomeniny častěji na jedné straně na dolní končetiny	0, 1, 2
AC	zkrat dolních končetin	zkrat_dk	krátký seznam	zkrácení 1 dolní končetiny	0, 1, 2
AD	femury bowing	fembow	boolean (ano/ne)	zakřivení femurů ve tvaru pastýřské hole	
AE	deformity v oblasti kolen	genua	boolean (ano/ne)	zakřivení nohou do "O" či do "X"	
AF	bérce bowing	berbow	boolean (ano/ne)	šavlovité zakřivení bérců	
AG	pedes plani	planped	boolean (ano/ne)	plochá noha	
AH	pedes valgi	valped	boolean (ano/ne)	deformita plosky nohy	
AI	pedes excavati	exaped	boolean (ano/ne)	deformita plosky nohy	
AJ	zlomenina paže 1x	hum1zl	krátký seznam	zlomenina paže 1x	0, 1, 2
AK	2 a více zlom paže	hum2zl	krátký seznam	zlomenina paže 2 a vícex	0, 1, 2, 3
AL	zlomenina předloktí 1x	ulra1zl	krátký seznam	zlomenina předloktí 1x	0, 1, 2
AM	2 a více zlom předloktí	ulra2zl	krátký seznam	zlomenina předloktí 2a vícex	0, 1, 2, 3
AN	predilekce zlomenin HK	predzl_hk	krátký seznam	zlomeniny častěji na jedné straně horní končetiny	0, 1, 2
AO	deformity HK	deform_hk	krátký seznam	deformity horních končetin	0, 1, 2
AP	zlomeniny krátkých kostí	kratk1zl	boolean (ano/ne)	zlomeniny krátkých kostí 1x	
AQ	2 a více zlom. krátkých kostí	kratk2zl	boolean (ano/ne)	zlomeniny krátkých kostí 2 a více	
AR	fraktury jiných kostí	jinezl	boolean (ano/ne)	fraktury jiných kostí (klíční kost, lopatka, lebka...)	
AS	hojení pakloby	paki	boolean (ano/ne)	hojení zlomenin za vzniku paklobů	
AT	zánik dřehové dutiny	drendut	boolean (ano/ne)	vymizení dřehové dutiny	
AU	fraktury páteře	paterzl	boolean (ano/ne)	zlomeniny obratlů	
AV	platyspodylie	platys	boolean (ano/ne)	snížení obratlových těl	
AW	rybí obratle	rybob	boolean (ano/ne)	přítomnost rybích obratlů	
AX	skolióza	skol	boolean (ano/ne)	skolióza	
AY	stupeň skoliózy	skolst		stupeň skoliózy	
AZ	kyfoskolióza	kyfoskol	boolean (ano/ne)	kyfoskolióza	

EuROMISE Kardio

Název databáze: Osteogenesis imperfecta (OI)

ozn.	název položky	zkratka	typ údaje	blíže popis typu údaje	seznam
BA	lordoskolióza	lordskol	boolean (ano/ne)	lordoskolióza	
BB	P osteopenie/poróza	penporpat	krátký seznam	osteopenie či osteoporóza páteře	0, 1, 2
BC	deformity hrudníku	deformhrud	boolean (ano/ne)	deformity hrudníku (pectus excavatum - vpáčený hrudník, pectus carinatum - ptačí hrudník)	
BD	deformity žeber	deformzeb	boolean (ano/ne)	deformity žeber	
BE	protruze acetabul	protruz	boolean (ano/ne)	protruze (vpáčení) hlavic kyčelních kloubů do pánve	
BF	K osteopenie/poróza	penporpkyc	krátký seznam	osteopenie či osteoporóza kyčlí	0, 1, 2
BG	Wormiánské kosti	worm	boolean (ano/ne)	přítomnost Wormiánských kostí lebky	
BH	zlomeniny po pubertě	zlompub	boolean (ano/ne)	výskyt zlomenin po pubertě	
BI	nechodící pacient	vozic	boolean (ano/ne)	nechodící pacient (vozičkář)	
BJ	modré zabarvení sklér	sklery	boolean (ano/ne)	modré zabarvení sklér	
BK	postížení sluchu	sluch	boolean (ano/ne)	postížení sluchu	
BL	postížení zubů	zub	boolean (ano/ne)	postížení zubů – dentinogenesis imperfecta	
BM	neurologické postížení	neuro	boolean (ano/ne)	neurologické postížení	
BN	kardiovaskulární postížení	kardio	boolean (ano/ne)	kardiovaskulární postížení	
BO	kýla	kyla	boolean (ano/ne)	kýla	
BP	trombocytopenie	trombpen	boolean (ano/ne)	snížený počet krev. destiček	
BQ	trombocytóza	trombcyt	boolean (ano/ne)	zvýšený počet krev. destiček	
BR	tělesná výška	tv	číslo	tělesná výška v SD	
BS	tělesná hmotnost	th	číslo	tělesná hmotnost v SD	
BT	BMI v SD	bmi	číslo	BMI v SD	
BU	postížení trupu	trup	číslo	postížení trupu v SD	
BV	postížení končetin	konc	číslo	postížení končetin v SD	
BW	thorakální index	ti	číslo	hrudníkový index	
BX	obvod hrudníku	ohr	číslo	obvod hrudníku v SD	
BY	hlavový index	hi	číslo	hlavový index	

Euromise Kardio

Název databáze: Osteogenesis imperfecta (OI)

ozn.	název položky	zkratka	typ údaje	blížeší popis typu údaje	seznam
BZ	obvod hlavy	ohl	číslo	obvod hlavy v SD	
CA	obvod paže	opa	číslo	Obvod paže v SD	
CB	obvod lýtky	Oly	číslo	obvod lýtky v SD	
CC	operace	oper	krátký seznam	operace na kostech	0, 1, 2
CD	nitrodřehňová fixace	drenfix	boolean (ano/ne)	nitrodřehňová fixace (kovový materiál vystužující kost zevnitř)	
CE	jiné operace	jinoper	boolean (ano/ne)	operace jiné (nesouvisející s OI)	
CF	ortotická léčba	ortoter	boolean (ano/ne)	ortotická léčba	
CG	korzetoterapie	korzet	boolean (ano/ne)	trupová ortéza	
CH	ortézy na DK	ort_dk	boolean (ano/ne)	ortézy na dolní končetiny	
CI	ortéza na HK	ort_hk	boolean (ano/ne)	ortéza na horní končetinu	
CJ	osteoporotické léky	porotictter	boolean (ano/ne)	užívání osteoporotických léků	
CK	vápník, vitamín D	CavitD	boolean (ano/ne)	léčba vápníkem, vitamínem D	
CL	kalcitonin	kalcit	boolean (ano/ne)	léčba kalcitoninem (osteoporóza)	
CM	bisfosfonáty	bisfo	boolean (ano/ne)	léčba bisfosfonáty (osteoporóza)	
CN	kost. metabol. vyš. 1 dat.	kmetab1	datum	kostní metabolismus vyš č. 1 datum	
CO	věk v době vyšetření 1	kmetab1vek	číslo	věk v době vyšetření 1	0, 1, 2
CP	terapie v době vyšetření 1	ter_km1	krátký seznam	pacient v době vyšetření 1	
CQ	terapie čím vyš.1	tercim1	krátký seznam	terapie 1	0, 1, 2, 3
CR	zvýš. celk. ALP 1 a kost. ALP 1	celk_kostALP1	krátký seznam	zvýšení celkové ALP 1 a kostní ALP 1	0, 1, 2, 3
CS	zvýšení osteokalcinu 1	zvysOK1	boolean (ano/ne)	zvýšení osteokalcinu 1	
CT	zvýšení deoxyypyridinolinu 1	zvysDEO1	boolean (ano/ne)	zvýšení deoxyypyridinolinu 1	
CU	v normě vše při vyš. 1	norm_km1	boolean (ano/ne)	v normě vše zjišťované při vyšetření 1 bez předchozí terapie	
CV	kostní metabolismus 2 datum		datum	kostní metabolismus 2 datum	
CW	věk v době vyšetření 2		číslo	věk v době vyšetření 2	

EuROMISE**Kardio****Název databáze: Osteogenesis imperfecta (OI)**

ozn.	název položky	zkratka	typ údaje	blížeší popis typu údaje	seznam
CX	terapie v době vyšetření 2	k_metab2	krátký seznam	terapie v době vyšetření 2	0, 1, 2
CY	terapie čím vyš. 2	tercim2	krátký seznam	terapie 2	0, 1, 2, 3
CZ	zvyš. celk. ALP 2 a kost. ALP 2	celk_kostALP2	krátký seznam	zvýšení celkové ALP 2 a kostní ALP 2	0, 1, 2, 3
DA	zvýšení osteokalcinu 2	zvysOK2	boolean (ano/ne)	zvýšení osteokalcinu 2	0, 1, 2, 3
DB	zvýšení deoxypyridinolinu 2	zvysDEO2	boolean (ano/ne)	zvýšení deoxypyridinolinu 2	
DC	v normě vše při vyš.2	norm_km2	boolean (ano/ne)	v normě vše zjišťované při vyšetření 2 bez předchozí terapie	

7.5. *informovaný souhlas – formulář*

INFORMOVANÝ SOUHLAS

Já níže podepsaný(á):

Jméno a příjmení: Datum narození:

Prohlašuji, že jsem byl(a) seznámen(a) vyšetřujícím lékařem s charakterem molekulárně genetického vyšetření, které se týká mého onemocnění, a byly mi zodpovězeny všechny mé dotazy v souvislosti s tímto vyšetřením. Jsem obeznámen(a), že můj souhlas k vyšetření je dobrovolný.

Beru též na vědomí skutečnost, že v rámci výzkumné studie bude identifikovat mou osobu dle poskytnutých osobních údajů pouze můj ošetřující lékař a jeho tým. Další předávání informací bude anonymní.

Po tomto seznámení si nejsem vědom(a) žádných důvodů, které by mému souhlasu s vyšetřením bránily a dobrovolně s vyšetřením souhlasím.

podpis pacienta

datum

S pacientem jsem s pomocí tohoto dokumentu prodiskutoval(a) provedení molekulárně genetického vyšetření a jeho význam pro zpřesnění diagnózy a možné využití k prenatální diagnostice v jeho rodině. Jsem přesvědčen(a), že jsem pacienta plně informoval(a) o podstatě vyšetření, jak je vyžadováno platnými etickými a legislativními normami. Jsem přesvědčen(a), že pacient tomuto vysvětlení porozuměl.

vyšetřující lékař

podpis

datum