

## 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 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 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.