

---

# POHYBOVÉ ÚSTROJÍ

## 3+4/2001

Pokroky ve výzkumu, diagnostice  
a terapii

# LOCOMOTOR SYSTEM

## 3+4/2001

Advances in Research, Diagnostics  
and Therapy

### OBSAH

#### MONOGRAFIE

Mařík I. Systémové, končetinové a kombinované vady skeletu - 2. část:

vybraná kasuistická sdělení

1. Úvod .....	104
2. Vybraná kasuistická sdělení .....	109
2.1. Achondroplazie .....	109
2.2. Pseudoachondroplazie .....	116
2.3. Mnohočetná epifyzární dysplazie .....	125
2.4. Metafyzární dysplazie typ Schmid .....	137
2.5. Osteogenesis imperfecta .....	142
2.6. Juvenilní idiopatická osteoporóza .....	156
2.7. Hypofosfatemická křivice .....	163
2.8. Exostózová choroba .....	171
2.9. Turnerův syndrom .....	183
2.10. Neurofibromatóza .....	190
2.11. Proximální femorální fokální deficience .....	199
2.12. Komplex femur fibula ulna .....	199
2.13. Komplex femur tibia - radius .....	217
2.14. Syndrom TARK .....	227
2.15. Syndrom VACTERL .....	240
3. Závěr .....	249

### CONTENTS

#### MONOGRAPH

Mařík I. Systemic, limb and combined defects of the skeleton - part 2:

representative case reports

1. Preface .....	104
2. Representative case reports .....	109
2.1. Achondroplasia .....	109
2.2. Pseudoachondroplasia .....	116
2.3. Multiple epiphyseal dysplasias...125	
2.4. Metaphyseal dysplasia - Schmid type .....	137
2.5. Osteogenesis imperfecta .....	142
2.6. Idiopathic juvenile osteoporosis.156	
2.7. Hypophosphatemic rickets .....	163
2.8. Multiple cartilaginous exostoses .....	171
2.9. Turner syndrome .....	183
2.10. Neurofibromatosis von Recklinghausen, type 1 .....	190
2.11. Femoral focal deficiency (congenital defects of femur) .....	199
2.12. Complex femur fibula ulna (congenital absence of the fibula) .....	199
2.13. Complex femur tibia - radius (congenital absence of the tibia) .....	217
2.14. TAR(K) syndrome .....	227
2.15. VATER association .....	240
3. Conclusion .....	249

---

**OBSAH ROČNÍKŮ 2000 & 2001 ....257**  
**ŽIVOTNÍ JUBILEUM**

Prof. Ing. Jan Čulík, DrSc. ....261

Prof. MUDr. Jaromír Kolář, DrSc. ....263

**CONTENTS VOL 2000 & 2001 .....257**  
**ANNIVERSARIES**

Anniversary of Jan Čulík, Eng, DSc,  
Prof. ....261

Anniversary of Jaromír Kolář, MD, DSc,  
Prof. ....263

**Hněvkovského aparát (modifikovaný)**



[www.ortotika.cz](http://www.ortotika.cz)

[ortotika@ortotika.cz](mailto:ortotika@ortotika.cz)

# SYSTÉMOVÉ, KONČETINOVÉ A KOMBINOVANÉ VADY SKELETU

## 2. ČÁST: VYBRANÁ KASUISTICKÁ SDĚLENÍ

I. MAŘÍK

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu afiliované  
ke Katedře antropologie a genetiky člověka, Přírodovědecká fakulta, Universita Karlova, Praha 3

### 1. ÚVOD

"Vybraná kasuistická sdělení" jsou 2. částí monografie *"Systémové, končetinové a kombinované vady skeletu: diagnostické, terapeutické a biomechanické aspekty"*, která byla uveřejněna v časopisu *Pohybové ústrojí*, 7, 2000, č. 2+3, s. 81 - 215. V této publikované 1. části monografie byl v tabulce uveden soubor 271 pacientů s kostními dysplaziemi, rozdělený podle Mezinárodní nomenklatury a klasifikace osteochondrodysplazií z roku 1997. Soubor zahrnoval 58 různých nozologických jednotek. V letech 1994 - 1999 v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze, které vzniklo za podpory Nadace pro děti s vadami pohybového ústrojí koncem roku 1993, bylo diagnostikováno u souboru 283 pacientů 50 nozologických jednotek generalizovaných abnormalit skeletu (kostních dysplazií, kombinovaných vad a genetických syndromů) s patognomonickými končetinovými vadami. Tento soubor byl uveřejněn v tabelárním přehledu spolu s klinicko-radiologickou symptomatologií a

terapeutickými postupy v původní práci *"Klasifikace, biomechanické aspekty a komplexní léčení vrozených končetinových anomálií u generalizovaných skeletálních vad"* v časopisu *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 3+4, s. 187 - 223 (autoři: I. Mařík, V. Smrčka, M. Kuklík, I. Hadraba, V. Kříž).

V 2. části monografie *"Systémové, končetinové a kombinované vady skeletu: vybraná kasuistická sdělení"* je čtenářům předloženo 15 nozologických jednotek generalizovaných abnormalit skeletu nejčastěji diagnostikovaných a léčených v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze.

Kapitoly, pojednávající o vybraných generalizovaných vadách skeletu, jsou zpracovány s ohledem na současné znalosti diagnostické, genetické a léčebné, i na prognózu, která je ovlivněna genetickou heterogenitou a variabilitou a výskytem přidružených vrozených vývojových vad. Na konkrétních případech jsou ukázány jak klinicko-radiologické a genetické charakteristiky, tak dlouhodobé výsledky komplexního léčení u častěji léčených kostních dysplazií (např. achondroplazie, metafyzární dysplazie typ Schmid,

pseudoachondroplazie aj.) a u dismorfických končetinových vad (např. oboustranný komplex femur-fibula-ulna, oboustranná tibiální aplazie, centrální longitudinální rozštěp rukou aj.). Pozornost je věnována problematice Turnerova syndromu a neurofibromatóze typu 1. Některé prezentované kasuistiky již byly publikované ve zkrácené formě jako součást přehledných referátů nebo původních prací. Soubor pacientů vybraných nozologických jednotek s ohledem na operační léčení je vyčíslen v **tabulce 1**. Výsledky léčení závisí na komplexní péči, která je zajišťována týmem odborníků "pod jednou střechou" ve specializovaném centru. V týmu úzce spolupracují dětský ortoped, specializovaný pediatr (osteolog), genetik, antropolog, ortopedický protetik a technik, dětský neurolog, rehabilitační specialista, plastický a dětský chirurg, anesteziolog a další specialisté jako např. biomechanik, kardiolog, klinický imunolog, patologický anatom aj. Zvláštní pozornost je v 1. i 2. části monografie věnována biomechanickým a patobiomechanickým souvislostem, objasňujícím patogenezu vzniku deformit kostry a komplikace léčení.

V oblasti diagnostiky autor poukazuje na pokroky dosažené v molekulárně genetické diagnostice a diagnostice kostního metabolismu u některých nozologických jednotek kostních dysplazií. V oblasti léčebně-preventivní je uvedeno spolupůsobení biomechanických mechanismů a kalcitotropních léků, uplatňujících se při hojení a remodelaci abnormální kostní tkáň. Například u syndromu osteogenesis imperfecta se využívá kombinace rehabilitační, ortopedicko-protetické (končetinové a

trupové ortézy), ortopedicko-chirurgické léčby (korekční nebo segmentární osteotomie a nitrodřeňová fixace u dětí, u dospělých dlahová vnitřní osteosyntéza nebo fixace zevním fixátorem) s biochemicky monitorovaným léčením kalcitotropními léky (bifosfonáty, kalcitonin, vitamin D3 aj.), které je indikováno i k prevenci a léčbě **p o o p e r a č n í h o S u d e c k o v a** algoneurodystrofického syndromu (jenž zpravidla provází prolongační a jiné rekonstrukční operace). Je nutno mít na zřeteli nové poznatky o muskuloskeletálních a neuronálních interakcích shrnuté H. M. Frostem pod název *Utah paradigm kostní fyziologie*. Podle tohoto vzoru mají mechanické faktory dominantní kontrolu biologických mechanismů. Nemechanické agens (např. hormony, vitamin D, růstové faktory, cytokiny, genetické vlivy, pohlaví aj.) mohou podporovat nebo naopak zabraňovat vlivu mechanických faktorů, působících na osteoblasty a osteoklasty, ale nemohou je nahradit.

Hledají se indikace pro nové vlastní léčebné metody. Pro vrozené vady pohybového aparátu obecně platí zásada včasného léčení a každá učebnice ortopedie i plastické chirurgie uvádí u konkrétních vad doporučovaný "timing" operace. Individuální přístup je nutno volit u vad systémových a kombinovaných (dismorfických), kdy patognomonická končetinová vada je často řešena až později - třeba i v dospělosti na rozdíl od izolovaných vad končetinových. V některých případech tyto vrozené vady ruky nebo nohy se k rekonstrukční operaci ani neindikují vzhledem k systémovému postižení skeletu (např. u exostózové choroby se odstraňují jen některé exostózy)



---

a přidruženým vadám jiných systémů (závažné vrozené vady mozku s postižením intelektu, kardiovaskulární, uropoetický aparát aj.), které se stávají kontraindikací rekonstrukční operace. Pro ortotické léčení stejně jako pro rehabilitaci bez výjimky platí zásada včasného zahájení terapie. Ne náhodou se pro ortotické a protetické ošetření používá název technická rehabilitace. Již u kojenců se využívá ortotické léčby při řešení vrozených kloubních kontraktur (např. u polohových vad nohou, dysplazie kyčelních a kolenních kloubů, arthrogryposis multiplex congenita aj.). Ortotické ošetření někdy předchází anebo bezprostředně navazuje na operační zákrok. Dynamická ortotická léčba umožňuje včasnou rehabilitaci a zatěžování operované končetiny, a tak zabraňuje rozvoji osteoporózy z inaktivity, kloubním kontrakturám či již zmíněnému algoneurodystrofickému syndromu. Trupové ortézy stejně jako nově vyvinuté končetinové ortézy s dynamickým ohybovým předpětím jsou s výhodou indikovány v 1. a 2. období růstového spurtu pro korekce některých deformit páteře nebo dlouhých kostí, ale i k prevenci a léčbě kloubních kontraktur. Definování podmínek řízené remodelace kostí a pojivové tkáně kloubů (vazů, šlach a kloubních pouzder) během ortotického léčení je předmětem současného i plánovaného výzkumu. Léčení dětí, které se narodily s vrozenou vadou pohybového ústrojí (systémovou nebo končetinovou) i přes překotný technický pokrok na prahu 3. tisíciletí, který se promítá do vývoje všech biomedicinských oborů, zůstane vždy léčením symptomatickým, založeným na individuálně diferencované komplexní péči.

Pokroky dosažené v anesteziologii

umožnily zavést při operačním léčení moderní celosvětový trend - tzv. jednodenní chirurgii i u dětí. Ambulantní výkony se provádějí v celkové anestézii s maximální asistencí rodičů v předoperačním a pooperačním období. Jednodenní chirurgie se nám osvědčila u starších kojenců, batolat a u dětí s různou formou dětské mozkové obrny či různými psycho-astenickými syndromy, které často doprovázejí vrozené vývojové vady (VVV) pohybového aparátu stejně jako etapovitě rekonstrukční léčení.

Předkládaná publikace je určena především pediatrům (osteologům), ortopedům, genetikům, ortopedickým protetikům, rehabilitačním odborníkům, dětským radiologům, biomechanikům, studentům lékařských fakult a všem specialistům, kteří se podílejí na komplexním léčení a péči o pacienty s kostními dysplaziemi, dismorfickými vadami a genetickými syndromy. Lze předpokládat, že uvedená kasuistická sdělení, dokumentující komplexní problematiku závažných vrozených vad, budou poučením nejen pro zainteresované odborníky, ale i pro rodiče našich pacientů a členy občanských sdružení jako např. *Paleček společnost lidí malého věrůstu* nebo *Klub dívek s Turnerovým syndromem*.

## Poděkování

Některé prezentované výsledky ortopedicko-protetického léčení byly dosaženy aplikací biomechanických poznatků získaných při řešení grantového výzkumného úkolu Grantové agentury České republiky číslo 106/00/0006 *"Funkční adaptace a patobiomechanika končetinového a axiálního skeletu při*

---

*silových účincích" (2000 - 2002). Na komplexní dlouhodobé péči se kromě týmu Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze podíleli (a podílejí) i někteří kolegové z jiných pracovišť, rehabilitačních ústavů a lázní, kterým patří naše poděkování. Za podnětné připomínky k druhé - kasuistické části monografie děkuji s v ý m spolupracovníkům z Ambulantního centra*

pro vady pohybového aparátu v Praze zejména MUDr. M. Kuklíkovi, CSc., doc. MUDr. V. Smrčkovi, CSc., MUDr. E. Hyánkové a RNDr. D. Zemkové, CSc. Za cenné rady, úpravu textu, zpracování obrazové dokumentace výpočetní technikou a počítačovou sazbu děkuji příteli panu MUDr. P. Zubinovi. Za recenzi textu a všestrannou podporu děkuji své ženě MUDr. A. Maříkové.

**Tabulka 1.** Soubor pacientů vybraných nozologických jednotek s ohledem na operační léčení.

NOSOLOGICKÁ JEDNOTKA	POČET			OPERACE
	chlapci	dívky	celkem	počet pacientů
1. achondroplazie	27	14	41	16
2. pseudoachondroplazie	4	5	9	7
3. mnohočetná epifyzární dysplazie	15	13	28	3
4. metafyzární dysplazie typ Schmid	7	4	11	6
5. osteogenesis imperfecta	19	30	49	18
typ 1A	11	20	31	
typ 1B	1	3	4	
typ 2	1	1	1	
typ 3	4	6	10	
typ 4B	2	1	3	
6. juvenilní idiopatická osteoporóza	11	4	15	2
7. hypofosfatemická křivice	5	10	15	7
8. exostózová choroba	7	4	11	5
enchondromatóza	2	2	4	4
Maffucciho syndrom	1	1	1	1
9. Turnerův syndrom			8	4
10. neurofibromatóza	7	3	10	2
11. femorální fokální deficience	6	7	12	11
12. komplex femur - fibula - ulna	8	9	17	14
13. komplex femur - tibie - radius	2	5	7	7
14. syndrom TARK	2	3	5	5
15. syndrom VACTERL	1	2	3	3
<b>CELKEM</b>	<b>143</b>	<b>145</b>	<b>296</b>	<b>115</b>

---

## 2. VYBRANÁ KASUISTICKÁ SDĚLENÍ

### 2.1. ACHONDROPLAZIE

Paleopatologické nálezy z doby prehistorické - části koster achondroplazie staré více než 5000 let a dokumentace postižených v starodávném sochařství a malířství (2 - Enderle et al. 1994) jsou důkazem existence této nejčastěji se vyskytující kostní dysplazie během vývoje lidstva. Název achondroplazie, který použil poprvé Parrot v roce 1978, je chybný, protože chrupavka se vytváří správně. Histologickým vyšetřením růstových chrupavek bylo zjištěno kvantitativní snížení enchondrální osifikace, krátké sloupce chondrocytů se širokými septy.

Termín achondroplazie se ale již v odborné literatuře vžil. Přesto se dosud užívají synonymní názvy jako *chondrodystrophia fetalis*, *chondrodysplasia fetalis*, *nanismus chondrodystrophicus* nebo Parrotova-Marieova choroba (10 - Spranger et al. 1974). Současné epidemiologické studie (4 - Hagenäs 1996) uvádějí incidenci achondroplazie 3 : 100 000 živě narozených dětí (1 : 26 000 - 1 : 15 000). Odhaduje se, že achondroplazie tvoří asi 80 % z celkového počtu velmi vzácně se vyskytujících kostních dysplazií.

Dědičnost je autosomálně dominantní (AD), v 80 - 90 % vzniká jako spontánní nová mutace (vyšší věk otců nad 37 let) na krátkém raménku 4. chromosomu (v oblasti 4p16.3).

**Etiopatogeneze:** Více než 99 % případů vzniká bodovými mutacemi (G - A nebo G - C) v nukleotidu 1138 v transmembránové doméně genu pro receptor 3 fibroblastů, vážící růstový faktor

(FGFR-3 - fibroblast growth factor receptor 3). Výsledkem obou těchto mutací je substituce glycinu argininem v kodonu 380. FGFR-3 se uplatňuje při vývoji chrupavky a v CNS. Usuzuje se, že normální funkce receptoru obsahuje negativní regulaci enchondrálního růstu. Proto mutace typu "gain-of-function" by mohly vést k restrikci růstu (12 - Young 2002).

Detekce běžných mutací 1138G-A nebo 1138G-C jsou přímé a snadno proveditelné. Prioritní DNK studie achondroplazie provedené u nás potvrdily možnost využití detekce mutací FGFR-3 v prenatalní diagnostice (8 - Mazurová et al. 1995). Když oba rodiče mají achondroplazii, pak platí pravděpodobnost, že jedno ze 4 dětí bude homozygot.

Homozygotní achondroplazie nepřežívá. Různé mutace ve FGFR-3 způsobují i další kostní dysplazie s disproporcionální krátkou postavou, například závažnou thanatophorickou dysplazii a mírnou hypochondroplazii. Byla popsána těžká forma achondroplazie s opožděným psychomotorickým vývojem a *acanthosis nigricans* (SADDAN - severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans /5 - Křepelová et al. 1999/).

**Klinická symptomatologie:** typická facies s vpáčeným kořenem nosu, makrocefalie s vypouklým čelem, porodní délka kolem 47 cm, porodní hmotnost se neliší od průměru. Kojenci jsou hypotoničtí a opoždějí se v motorickém vývoji, chodit začínají až mezi 24. a 36. měsícem. Následkem hypotonie a kloubní hypermobility vzniká torakolumbální kyfóza, pánev je dopředu skloněná, prominují hýždě a břicho. Hrudník je plochý s malým objemem. Typické je

disproporcionální rizomelické zkrácení horních a dolních končetin. Horní končetiny u novorozenců dosahují k pupku, u dospělých k tříslům. Ruka s krátkými prsty má tvar trojzubce (vidličky). Byly vypracovány standardní růstové křivky pro výšku, rychlost růstu, poměr horního a dolního segmentu těla a obvod hlavy, které poskytují podklad pro predikci růstu dětí s achondroplazií, sledování makrocefalie, zhodnocení účinnosti prolongačních operací (6 - Mařík et al. 1989, 13 - Zemková a Mařík 1998), růstového hormonu, ale i při diferenciálně diagnostických úvahách u jiných poruch růstu (jiné osteochondrodysplazie, poruchy růstu při malnutrici, chronických orgánových chorobách, některých metabolických a hormonálních onemocnění). Průměrná rychlost růstu se zdá v prvním roce života normální, pak rychle klesá ke 3. percentilu, kde setrvává do konce kosterního růstu. Výška dospělých je v rozmezí 106 - 142 cm (muži dosahují průměrné výšky 130 cm, ženy 123 cm). S růstem často progreduje varozita bérců - závažněji je porušen růst tibií než fibul (nesprávně se hovoří o "přerůstu" fibul - poznámka autora). Trup roste na dolní hranici normy, zkrat dolních končetin bývá v dospělosti v rozmezí 25 - 40 cm (13 - Zemková a Mařík 1998). Průměrná hmotnost dospělých mužů je 55 kg, dospělých žen 46 kg, většina má sklon k obezitě. Inteligence bývá normální.

**Rentgenologické příznaky (10 - Spranger et al. 1974):** lebka je velká s vypouklým čelem, baze lební krátká, foramen magnum zúžené. Lopaty kyčelních kostí jsou malé, čtverhranné ("uši slona"), acetabula jsou horizontální plochá, sakroischadické zářezy jsou krátké a úzké. Dlouhé kosti jsou zkrácené, masivní, prominují svalové úpony.

Epifyzární osifikace je opožděná, růstové epifýzy kolenních kloubů mají zářezy ve tvaru "V". Metafýzy jsou rozšířené nepravidelně ohraničené, krčky femurů jsou krátké. U kojenců se prokazuje oválné projasnění v proximálních metafýzách femurů a humerů. Obratlová těla jsou krátká a plochá, na bederní páteři se kaudálním směrem zmenšuje interpedikulární vzdálenost, pedikly jsou krátké, kanál páteřní úzký. Žebra jsou krátká s konkávními ventrálními konci.

**Léčení:** v kojeneckém a batolecím věku se diagnostikují časté infekce horních cest dýchacích, záněty středního ucha a nedoslýchavost převodního typu. Častá je makrocefalie a komunikující hydrocefalus, jež je důsledkem zvýšeného intrakraniálního venózního tlaku. Nekomunikující hydrocefalus vzniká při stenóze aquaeductus mesencephali. V těchto případech je nutné včasné neurochirurgické léčení - ventrikuloperitoneální drenáž (logičtější je chirurgický výkon uvolňující venózní tlak). Cervikomedulární komprese v oblasti malého foramen magnum způsobuje bolesti hlavy, ataxii, inkontinenci, hypopnoe a zástavu dýchání. Jindy se vyvíjí progresivní quadruparéza způsobená vaskulární lézí nebo kompresí míchy a komprese nervových kořenů (končetinové neurologické příznaky). Obtížné je rozhodnutí o indikaci a timingu k venózní dekompresi a operaci cervikomedulární komprese, která se může i spontánně vyřešit (3 - Gordon 2000). U dospělých se někdy rozvíjí syndrom kaudy equiny.

Léčení ortopedicko-ortotické (trupové a končetinové ortózy v dětství) a ortopedicko-chirurgické (korekce varozity bérců, prolougace končetin, operace páteře - dekompese, přední a zadní fúze aj.) je

indikováno individuálně (1 - Černý et al. 1998, 7 - Mařík et al. 1999). Léčení růstovým hormonem může být v některých případech úspěšné, chybí studie o dlouhodobé léčbě a nežádoucích účincích (11 - Tanaka et al. 1998, 14 - Zemková 1998). Dosud provedené studie shrnují, že léčba růstovým hormonem u achondroplazie je bezpečná, bez vedlejších účinků. Výškový zisk je však malý - několik centimetrů za vysokou cenu při několikaleté každodenní aplikaci (9 - Ramaswami et al. 1999). Autor pozoroval u malé české studie, kde léčení růstovým hormonem trvalo okolo 1 roku, zvýraznění disproporcí a varozity bérců. Po prodloužením léčení jsme u všech prodloužených dětí s achondroplazií verifikovali antropometrickým vyšetřením zpomalení až zastavení růstu prodlužované končetiny na různou dlouhou dobu, což se projevilo negativně na konečném zisku výšky v dospělosti. Růstový hormon by podle našeho názoru mohl příznivě ovlivnit „nastartování“ normálního růstového tempa během prodloužení terapie (poznámka autora).

**Osobní zkušenost:** 27 chlapců, 14 dívek, z celkového počtu 41 bylo prodlužováno 16 dětí.

**Kasuistika:** Diagnóza probanda byla stanovena ve 3 letech. Chlapec pochází z 1. fyziologické gravidity, porod byl v termínu, spontánní, záhlavím, porodní hmotnost 3050 g, délka 43 cm. Pro dysplazii kyčelních kloubů byl léčen Frejkovou peřinkou do 9 měsíců. Do 1 roku byl sledován pro makrocefalii. V předškolním věku trpěl opakovanými infekcemi horních cest dýchacích, laryngitidami, pneumoniemi. V 11 letech byl vyšetřen na dětské ortopedické klinice v

Motole, kdy při klinickém a antropologickém vyšetření byla verifikována disproporcionalita postavy i segmentů končetin - zkrácený dolní segment těla a rizomelická brachymelie. Facies nebyla zcela signifikantní pro diagnózu achondroplazie. Na **obr. 1.** je vpravo 11 letý proband vysoký 110 cm, vlevo jeho zdravý 7 letý bratr průměrné výšky.

Podle antropologické predikce výšky by chlapec v dospělosti dosáhl asi 133 cm. RTG obraz kyčlí, ruky a lumbosakrální páteře byl typický pro achondroplazii. Kostní věk byl opožděn o 2 roky. Genetické vyšetření prokázalo čerstvou dominantní mutaci v rodině.

**Obr. 6 a 7** dokumentuje dermatoglyfické vyšetření ruky a nohy u probanda s achondroplazií (vzhledem k symetrickým nálezům dokumentujeme pouze levou stranu). Na rukou jsou vyšší četnosti prstových papilárních linií s vyšším TRC (168), relativně vyšší zastoupení vírů nebo smyček s centrální kapsičkou (což je opět přechodný typ vzoru k víru). Na hypotenarech jsou úzké radiální smyčky. Na ploskách nohou jsou v halukalových areách (I. interdigitální prostor) distální smyčky, na obou palcích jsou přítomny fibulární smyčky s nízkými frekvencemi papilárních linií. Fibulární smyčky jsou s výjimkou malíků i na ostatních prstech. Sekundární flekční rýhy jsou četnější, tvoří síťovitou kresbu. V kalkaneární oblasti není přítomen triradius.

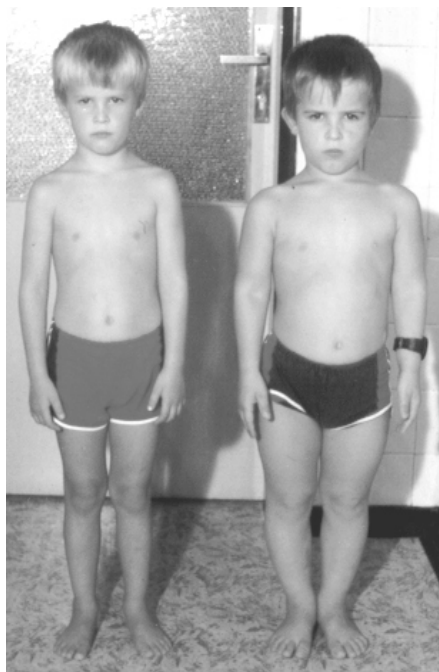
Ve 12 letech bylo provedeno postupné prodloužení bérců o 80 mm. Výsledek prodloužení bérců je na **obr. 2.** Prolongace byla prováděna kruhovým zevním fixátorem, současně byla korigována varozita proximálních metafýz bérců.

Ve 14 letech byla zahájena prolongace

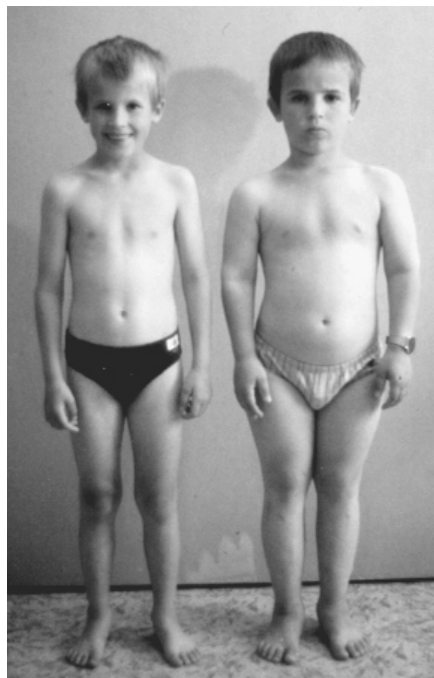
pravého femuru zevním fixátorem Wagner - **obr. 3.** Zvětšující se nestejná délka dolních končetin byla korigována upravovanou obuví - postupné zvyšování podešve levé boty. Prolongace levého femuru byla provedena v 15 letech, použili jsme zevní fixátor tuzemské výroby - firma PROSPON. Výsledek prolongace obou femurů o 10 cm je dokumentován na **obr. 4. a 5.**

**Závěr:** Achondroplazie vznikla jako čerstvá dominantní mutace u zdravých mladých rodičů. Riziko pro sourozence není zvýšeno. Pro potomky probanda je 50 % riziko opakování této mutace. V 17 letech chlapec měřil 150 cm. Podle antropologické predikce výšky by v

dospělosti dosáhl asi 133 cm. Prolongačním léčením získal 17 cm výšky. Během léčení velmi dobře spolupracoval, zatěžoval dolní končetiny chůzí, v první etapě léčení (prolongace bérců) byl komplexně rehabilitován v NsP Kostelec nad Černými lesy s využitím asistence otce. V 2. etapě prolongace (prolongace nejprve pravého, pak levého femuru) k rehabilitaci užíval rotoped. Léčení proběhlo bez komplikací. Rozsah pohybu v kyčelních a kolenních kloubech při vyšetření v 17 letech nebyl omezen, dorsiflexe v hlezenních kloubech byla 10 stupňů. Je plánována operace širokých vtažených jizev v oblasti proximálních femurů zevně, kde je hmatný rozestup tractus iliotibialis.



**Obr. 1.** Srovnání fenotypu jedenáctiletého probanda vysokého 110cm (vpravo) s jeho zdravým sedmiletým bratrem průměrné výšky.



**Obr. 2.** Výsledek postupné prolongace obou bérců o 80 mm, která byla provedena ve 12 letech.



**Obr. 3.** Prolongace pravého femuru jednorovinovým zevním fixátorem (Wagner střední) byla zahájena ve 14 letech.

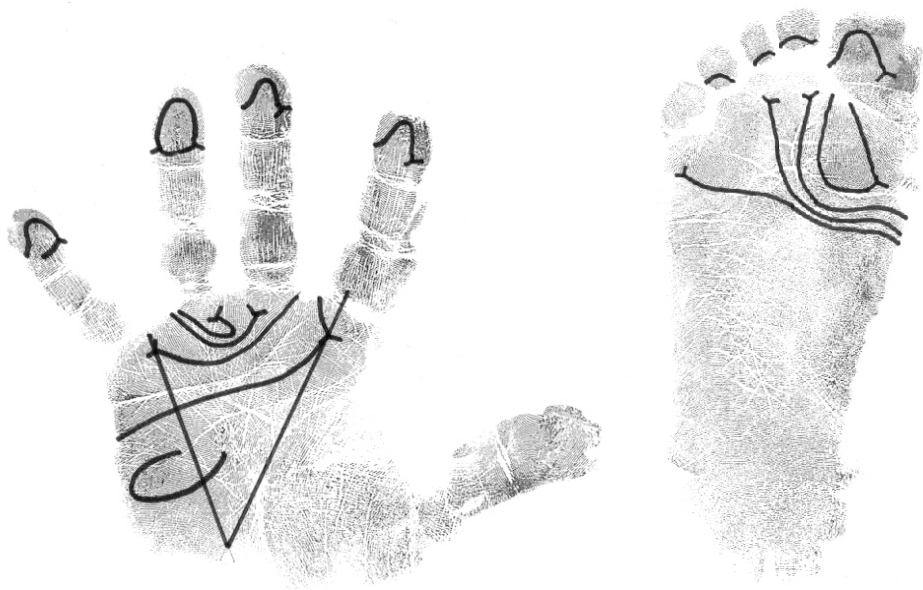


**Obr. 4.** Výsledek prodlužování - sedmnáctiletý chlapec měřil 150 cm.





**Obr. 5.** Po prodlužování dolních končetin nebyl omezen rozsah pohybu velkých kloubů. Aktivní dorsiflexe nohou oboustranně 10 stupňů.



**Obr. 6, 7.** Dermatoglyfické vyšetření rukou a nohou prokázalo signifikantní abnormality. Vzhledem k symetrickým nálezům je dokumentována pouze levá strana (M. Kuklík).

## ZÁVĚR

Achondroplazie je typická kostní dysplazie s metafyzárním postižením dlouhých kostí a biomechanicky významným zkratem dolních (často i horních) končetin. Vhodné případy (bez neurologických komplikací) jsou indikovány k prolongačnímu léčení dolních končetin. U souboru 18 prolougovaných dětí jsme nikdy neprodlužovali horní končetiny (pacienti neměli o další prolongační léčení zájem). Při prolougaci bérců byla současně korigována častá varosita a vnitřní torse. Prolongační léčení bérců a femurů je přínosem zejména pro chlapce, pro dívky je ziskem hlavně korekce varosity a torse bérců (na dosažené výšce tolik nezáleží). Ukázalo se, že prolougace bérců je vhodnější provádět u dětí kolem 10 let se ziskem 8 cm. V jedné etapě prodlužujeme oba bércce. Prolougace femuru indikujeme až po prodloužení bérců (a vyřešení možných komplikací), operujeme ve 2 etapách - každý femur zvlášť. Prodloužení o 10 cm v jedné etapě je reálné. Získáváme zkušenosti s prodlužováním bérců ve dvou úrovních, kdy je možné dosáhnout delší prodloužení v kratším časovém období. Jako bezpečná jednoduchá metoda léčebné volby pro korekci varosity bérců se ukazuje resekce segmentu diafýzy v distální 1/4 fibuly v případech s rentgenologicky prokázaným "přerůstem" a následná léčba ortézami s dynamickým předpětím (podle Maříka). Vnitřní torse bérců lze úspěšně řešit modifikovanými Beckerovými ortézami s pružinovým předpětím.

## LITERATURA

1. Černý P, Mařík I, Zubina P, Hadraba I. Aplikace ortotiky jako prostředku technické rehabilitace u kostních dysplazií. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, č. 3+4, s. 145-151.
2. Enderle A, Meyerhöfer D, Unverfehrt G. Small People Great Art. Restricted growth from an artistic and medical viewpoint. Hamm Germany: Artcolor Verlag, 1994, 324 s.
3. Gordon N. The neurological complications of achondroplasia. *Brain and Development*, 22, 2000, s. 3-7.
4. Hagenäs L. Auxological standards in bone dysplasias. *Horm Res*, 45 (suppl. 2), 1996, s. 24-34.
5. Křepelová A, Baxová A, Stloukalová M. FGFR3 gene mutations in human skeletal disorders. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 3+4, s. 281.
6. Mařík I, Zemková D, Kubát R et al. Predikce tělesné výšky a zkrácení dolního segmentu těla v dospělosti u achondroplazie. *Acta Chir orthop Traum čech*, 56, 1989, č. 6, s. 507-515.
7. Mařík I, Kuklík M, Zemková D, Kozłowski K. Osteochondrodysplazie diagnostika, klasifikace, terapie. *ČsPediatrie*, 56, 1999, č. 5, s. 183-89.
8. Mazurová F, Mazura I, Kuklík M, Mařík I. Možnosti prenatalní diagnostiky achondroplazie molekulárně genetickými metodami. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 4, s. 145-49.
9. Ramaswami U, Rumsby G, Spoudeas HA et al. Treatment of achondroplasia with growth hormone: six years of experience. *Pediatr Res* 46, 1999, 435-59.
10. Spranger JW, Langer LO, Wiedemann HR. Bone Dysplasias: An Atlas of Constitutional Disorders of Skeletal Development. Jena: VEB Gustav Fischer Verlag, 1974, 369 s.
11. Tanaka H, Kubo T, Yamate T et al. Effect of growth hormone therapy in children with achondroplasia: growth pattern, hypothalamic-pituitary function, and genotype. *Eur J Endocrinol*, 138, 1998, s. 275-80.
12. Young ID. Genetics for Orthopedic Surgeons. The molecular genetic basis of orthopedic disorders. Series Ed. E. Hatchwell. London, Remedica Publishing, 2002, 211 s.
13. Zemková D, Mařík I. Antropometrie a její využití v komplexní péči o pacienty s kostními dysplaziemi. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, s. 119-126.
14. Zemková D. Léčba růstovým hormonem u achondroplazie a jiných kostních dysplazií. *Paleček společnost lidí malého vzrůstu, Zpravodaj* 3, 2001, s. 8-17.

## 2.2. PSEUDOACHONDROPLAZIE

Pseudoachondroplazie (PSACH) je spondyloepi(meta)fyzární kostní dysplazie (KD) s krátkými končetinami a relativně dlouhým trupem, která byla vyčleněna ze skupiny spondyloepifyzárních dysplazií v roce 1959 (3 - Maroteaux a Lamy 1959).

**Dědičnost** je heterogenní, častěji autosomálně dominantní. U sourozenců se jedná spíše o gonadální mosaicismus než o autosomálně recesivní dědičnost.

**Etiopatogeneze:** mutace genu pro „cartilage oligomeric matrix protein“ (COMP), který byl lokalizován do pericentromerické oblasti krátkého raménka 19. chromosomu (19p13.1) (1 - Briggs et al. 1995), má za následek defekt transportu proteoglykanů v Golgiho aparátu. COMP je extracelulární kalcium vázící protein, který se uplatňuje při migraci a proliferaci chondrocytů. Byly zjištěny bodové mutace a delece s dominantně negativním efektem, jež se vyskytují v jedné z kalcium vázících domén. Mutace mají nežádoucí účinek, protože kalciová vazba ke COMP je spolupůsobící proces, který zahrnuje všech sedm kalcium vázících oblastí. COMP je pentamer, takže inkorporace jednoho mutovaného řetězce může porušit proteinovou funkci - proto se hovoří o dominantně negativním účinku (9 - Young 2002). *Histologické vyšetření* růstové chrupavky prokazuje porušenou formaci chondrocytů do sloupců a hnízda nakupených buněk v proliferální zóně. V *elektronmikroskopickém obraze* jsou velké lamelární dilatace hrubého endoplasmatického retikula. Histochemickým vyšetřením se prokazují abnormální inkluze v hrubém endoplasmatickém retikulu chondrocytů

proliferální zóny růstových chrupavek. Tyto inkluze pravděpodobně představují akumulaci proteoglykanů, vznikající z defektní vazby kalcium dependentních proteoglykanů. Podobné morfologické změny byly pozorovány u mnohočetné epifyzární dysplazie, typ Fairbank (7 - Stanescu 1984). Mutace v COMP vyvolávají fenotypické spektrum od těžké formy pseudoachondroplazie k různým mírnějším formám diagnostikovaným jako mnohočetná epifyzární dysplazie, typ Fairbank (9 - Young 2002).

**Prevalence:** 6 : 1 000 000. Do roku 1994 bylo publikováno 200 případů. Taybi a Lachman uvádějí osobní zkušenost s 96 případy (8 - 1996).

**Klinická symptomatologie** (5 - Mařík a Kozłowski 1998): retardace růstu a klinický obraz se zjišťuje až ve 2. nebo 3. roce života, kdy je nápadná kolébavá chůze, disproporcionální postavy, zkrácení jak trupu, tak horních i dolních končetin, hyperlordóza lumbální páteře, později často progreduje kyfoskolióza torakolumbální páteře nebo lordoskolióza hrudní páteře. Proporcionalita je podobná achondroplazii, s růstem se vyvíjí varozita či valgozita kolenních kloubů (i genu recurvatum, laterální luxace pately, flekční kontraktury kyčelních, kolenních a loketních kloubů aj.), vnitřní torse bérců a nohou, varozita či valgozita tibiotalárních kloubů. Zvýrazňuje se brachydaktylie rukou, které mívají jako u achondroplazie tvar trojzubce, i nohou, s růstem se objevuje ulnární deviace zápěstí. Do dospělosti přetrvává kloubní hypermobilita (zvláště kolenních kloubů). Na rozdíl od achondroplazie je obličej, tvar i velikost lebky normální. Během dospívání se rozvíjí předčasná osteoartróza s bolestmi kolenních a kyčelních kloubů, často i

spondylartróza. Závažnost postižení skeletu souvisí s dosaženou tělesnou výškou v dospělosti, která se uvádí v rozmezí od 82 do 130 cm. Inteligence je normální.

**Rentgenologický obraz (3 - Kozłowski 1976, 7 - Spranger et al. 1974):** opožděná dysplastická osifikace hlavic femurů (zjistitelná již při preventivním USG vyšetřování kyčelních kloubů kojenců), fragmentace a nepravidelnosti vyvíjejících se epifýz, miniepifýz (kyčle a falangy), retardace osifikace a těžké dysplastické změny rukou, nohou i páteře. Proximální konce metakarpů jsou zaoblené, hypoplastické abnormální karpální a tarsální kosti. Platyspondylie a bikonkávní tvar obratlových těl, nepravidelnosti krycích destiček, abnormální zakřivení páteře, neprokazuje se kaudální zužování interpedikulární vzdálenosti lumbální páteře v předozadní projekci. Někdy se prokazuje hypoplazie processus odontoideus, jež může být spolu s hyperlaxitou ligament příčinou atlanto-axiální instability. Žebra jsou lopatkovitá, dlouhé kosti se vyznačují zkrácením, zakřivením a nepravidelnými houbovitými metafýzami. Acetabula jsou nepravidelná, abnormální, kulaté lopaty kyčelních kostí, krátké pubické a sedací kosti, coxa vara.

**Diferenciální diagnostika:** achondroplazie, spondyloepifýzární a spondyloepimetafýzární dysplazie, mukopolysacharidóza Morquio (typ IVA) a mnohočetná epifýzární dysplazie typ Fairbank (8 - Taybi a Lachman 1996).

**Léčení:** v *růstovém období* je metodou volby léčení ortopedicko-ortotické (končetinové a trupové ortézy) nebo ortopedicko-chirurgické. Při korekci varozity bérců z "přerůstu" fibul se nám osvědčila resekcce úseku diafýzy fibuly v

distální čtvrtině a následné léčení ortézami s dynamickým předpětím (podle Mařika). Stejný výsledek lze dosáhnout proximální či distální epifýzeodézou fibuly. Deformity v oblasti kolenních kloubů je možné řešit úspěšně epifýzeodézou mediální (při valgozitě) nebo laterální (při varozitě) poloviny epifýzy distálního femuru a proximální tibie provedenou po 10. roce života. Operační timing je žádoucí provádět ve spolupráci se zkušeným klinickým antropologem. Korekční osteotomie v oblasti kolenních kloubů u dětí vedou zpravidla k recidivě deformity. *U dospělých* je možno deformity dolních končetin řešit korekčními osteotomiemi, v pozdějším životě jsou metodou léčebné volby aloplastiky kyčelních a kolenních kloubů. Náhrady kyčelních kloubů se indikují již ve věku 30 - 40 let. Biomechanicky závažné deformity páteře a kořenová symptomatologie jsou indikovány k spondylo-chirurgickým operacím (spondylodeza páteře s instrumentací, okcipitocervikální fúze při atlanto-axiální instabilitě aj.) a neurochirurgickým výkonům (laminektomie aj).

Prolongace končetin a korekce pomocí zevních fixátorů u dětí je zatížena komplikacemi plynoucími z kloubní inkongruence, kloubní hypermobility resp. ztuhlosti kyčelních a kolenních kloubů a přispívá k časnému vývoji osteoartrózy.

**Osobní zkušenost:** 9 pacientů, z nichž u 7 byly provedeny korekční operace dolních končetin.

**Kasuistika:** chlapec pochází z 1. fyziologického těhotenství zdravé matky, porod byl spontánní záhlavím v 37. týdnu, porodní hmotnost 2700 g, délka 47 cm. Icterus neonatorum byl léčen v porodnici

fototerapií, kojen byl 2 měsíce. Vyšetření kyčlí v kojeneckém věku bylo v normě. Chůze již od 9 měsíců, kolébavá, v tomto věku se pozorovala výraznější varozita bérců a kolen. Očkován byl dle očkovacího kalendáře, vážněji nestonal. Ve 2 - 3 letech se pozorovala disproporcionalita postavy a retardace růstu. Ortopedické vyšetření vedlo k suspektní diagnóze křivice, proto byl ve 3 letech vyšetřen na dětské klinice FN v Ostravě, kde byla vyloučena deficitní křivice i vitamin D rezistentní křivice. Na ortopedické a diagnostické vyšetření do Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze byl doporučen z oddělení lékařské genetiky v Ostravě s diagnózou skeletální dysplazie metatropického typu.

*Status presens:* 3,5 letý chlapec byl vyšetřen pro bolesti dolních končetin (DK) při delší chůzi a progredující varozitu DK při nezařazené spondyloepimetafyzární kostní dysplazii s výraznou retardací růstu. Při vyšetření byly zjištěny asi 20 stupňové flekční kontraktury v loketních a kolenních kloubech, hypervarozita kolenních kloubů a proximálních bérců, zvětšená zevní rotace v kyčelních kloubech - 60 stupňů, vnitřní rotace menší - 20 stupňů, torse bérců dovnitř asi 20 stupňů oboustranně, kloubní hypermobilita, akcentovaná lumbosakrální lordóza, pectus carinatum, brachydaktylie rukou a rizomelické zkrácení HK i DK s hypotrofií svalstva - **obr. 1a,b**. RTG snímky kyčelních kloubů a pánve, ruky a kolenních kloubů v předozadní projekci a boční snímek páteře prokázaly těžké dysplastické změny epifýz a metafýz i obratlů (varozita krčků femurů, malé epifýzy, nepravidelné rozšířené metafýzy, platyspondylie, defekty osifikace předních okrajů krycích destiček, osteopenie, mírná hypoplazie dens epistrophei). Varozita

kolenních kloubů v oblasti metafýz byla okolo 30 stupňů - **obr. 2a,b,c,d**.

Ve 4 letech bylo zavedeno intermitentní léčení (přes noc) ortézami s dynamickým ohybovým předpětím (podle Maříka) s maximem působení v oblasti distálního femuru - **obr. 3**. Na začátku léčení byla interkondylární vzdálenost ve stoje 9 cm. První zlepšení bylo zaznamenáno za 6 měsíců ortotického léčení, kdy interkondylární vzdálenost ve stoje byla 7 cm.

Při antropologickém vyšetření v 5 letech byla konstatována těžká porucha růstu výška 89 cm (-4,4 SD), trup byl zkrácen méně významně (-2,1 SD) než horní a dolní končetiny (-4,9 SD, respektive -4,8 SD), tělesná hmotnost 13 kg odpovídala věku.

Profesor Dr. K. Kozlowski, M.R.A.C.R. ze Sydney - přední světový odborník v diagnostice kostních dysplazií a genetických syndromů (the children's hospital at Westmead, Locked Bag 4001 Westmead NSW 2145 Sydney Australia) potvrdil diagnózu *těžký typ pseudoachondroplazie*, která vznikla jako čerstvá dominantní mutace u zdravých nepříbuzných rodičů.

Opakovaně (2x ročně) je monitorován kostní metabolismus vyšetřováním markerů kostního obratu. Zvýšené hodnoty markerů osteoresorpce i osteosyntézy byly zjištěny v prvním roce ortotického léčení, což lze vysvětlit jako vliv řízené kostní remodelace (předpětí vyvolané ortézami). Třikrát byla zjištěna zvýšená hodnota cholesterolu. Každoročně probíhá komplexní lázeňská rehabilitace (3 - 4 týdenní pobyt).

**Obr. 4a** dokumentuje RTG dolních končetin ve stoje po 4 letech léčení ortézami podle Maříka. **Obr. 4b, c, d**

ukazují výsledek pětiletého ortotického léčení (9,5 letý chlapec, výška 99 cm, hmotnost 18 kg) - interkondylární vzdálenost ve stoje je pouze 1,5 cm.

**Obr. 4d** dokumentuje výsledek léčení na diagramu. Trvají flekční kontraktury v kolenu oboustranně 15 - 20 stupňů, v loketních kloubech 30 stupňů a lumbosakrální hyperlordóza. Vnitřní torze bérců je 5 stupňů bilaterálně. V kyčlích oboustranně zevní rotace do 40 stupňů, vnitřní do 30 stupňů. abdukce omezena na 20 stupňů, extenze 0 stupňů, flexe je možná do 130 stupňů. Trendelenburgova chůze je způsobena insuficiencí gluteálních svalů při varozitě krčků femurů. Plochonozí 3. stupně a valgizita pat kolem 6 stupňů bilaterálně byla verifikována při podoskopickém vyšetření. Intermitentní ortotické léčení (přes noc) pokračuje - v 9 letech byla zavedena léčba derotačními ortézami modifikovanými podle Beckera, které rotují bérce zevně. Léčení po celou dobu toleroval velmi dobře. Stěžuje si na každodenní bolesti v kolenních kloubech při chůzi a stání (ujde 20 - 30 m, pak odpočívá ve dřepu).

**Závěr:** z hlediska dědičnosti se uvažovalo o formě autosomálně dominantní, a to o čerstvé mutaci, kdy by riziko opakování vady v rodině nebylo zvýšeno. Současně ale nebylo možno vyloučit autosomálně recesivní dědičnost s rizikem pro další dítě 25 %. Matka byla v době 1. vyšetření chlapce na genetickém oddělení FN v Ostravě a v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze podruhé těhotná, a proto určení genetické diagnózy bylo pro rodinu velmi důležité. Z 2. gravidity se narodilo zdravé děvče, porodní hmotnost 3450 g, délka 48 cm, a tak se přikláníme k čerstvé dominantní mutaci v rodině.

**Obr. 5a, b** zobrazhe na schématech silové působení ortézy na růstové chrupavky distálního femuru a proximální tibie. Intermitentním ortotickým léčením se podařilo za 5,5 roku korigovat varozitu kolenních kloubů a bérců - **obr. 6a, b**. Valgizita pat při plochonozí 3. stupně bude řešena talokalkaneární artrodézou podle Grice - **obr. 6c, d**. Úspěšně pokračuje i ortotické léčení vnitřní torze bérců - **obr. 7a** - modifikovanými Beckerovými ortézami (s pružinovým předpětím), které bylo zavedeno v 9 letech (**obr. 7b, c**).

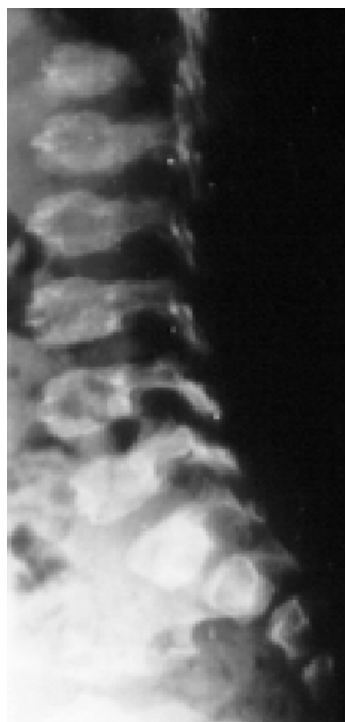
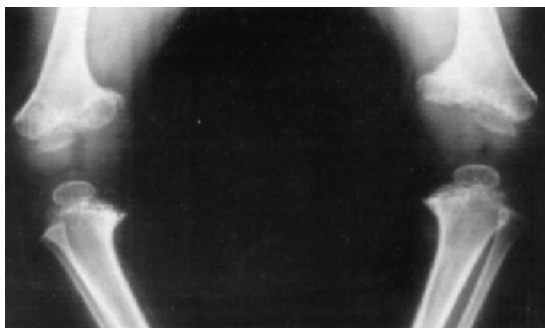


**Obr. 1a.** Fenotyp chlapce s těžkou formou pseudoachondroplazie ve věku 3,5 roku.





**Obr. 1b.** Biomechanicky závažné flekční kontraktury, varozita kolenních kloubů a malpozice obou dolních končetin.



**Obr. 2a, b, c, d.** RTG snímky kyčelních, kolenních kloubů a ruky v předozadní projekci i RTG snímek páteře v bočné projekci prokazují těžké spondylo-epi-metafyzární dysplastické změny typické pro pseudoachondroplazii.

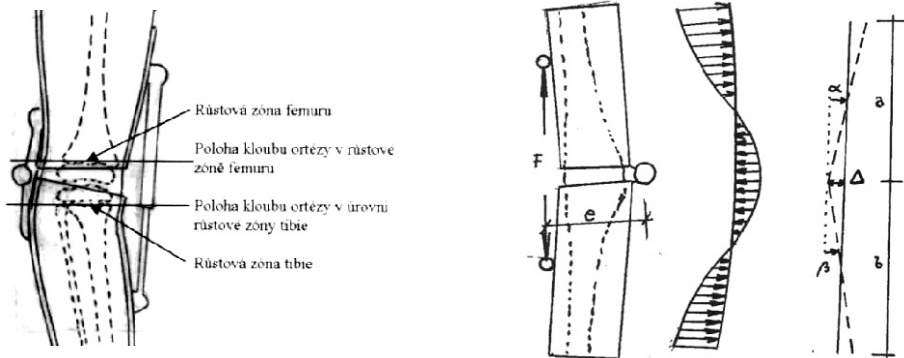


**Obr. 3.** Intermitentní léčení dynamickými ortézami s ohybovým předpětím (podle Maříka) s maximem působení v oblasti kolenních kloubů. **Obr. 4a.** RTG snímek dolních končetin ve stoje po 4 letech léčby ortézami.



**Obr. 4b, c, d.** Klinický výsledek ortotického léčení u 9 let 6 měsíců starého chlapce.

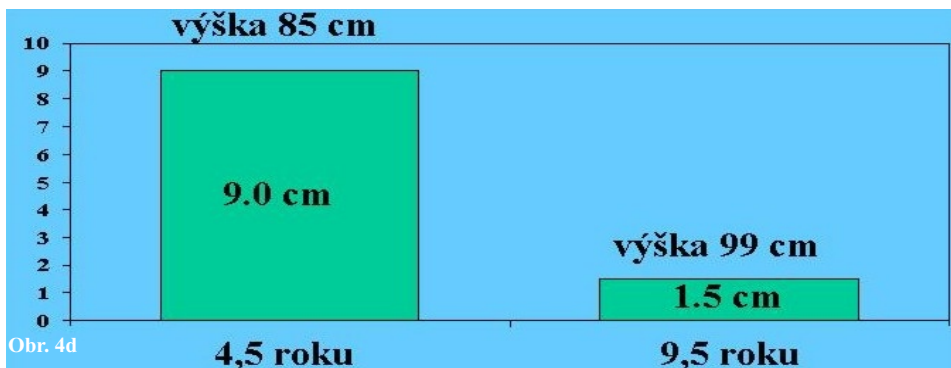




**Obr.5a, b.** Schéma dolní končetiny v ortéze a silové působení ortézy na růstovou chrupavku distálního femuru a proximální tibie (2 - Čulík a Mařík 2001).



**Obr. 6a, b, c, d.** Výsledek ortotického léčení v 10 letech. Valgusita pat při plochonožích 3. stupně bude řešena talokalkaneární artrodézou dle Grice.



**Obr. 4d.** Výsledek pětiletého ortotického léčení vyjádřený diagramem.

**Obr. 7a, b, c.** Vnitřní torze bérců a její léčení modifikovanými Beckerovými ortézami od 9 let.



## ZÁVĚR

Pseudoachondroplazie je kostní dysplazie s postižením epifýz, metafýz a páteře a biomechanicky významným zkratem dolních a horních končetin, i trupu, který je významně zkrácen častými deformitami páteře. Diagnóza se stanovuje z klinicko-radiologické symptomatologie mezi 2. - 3. rokem života a je možno ji potvrdit histochemickým a elektronmikroskopickým vyšetřením. Pro prenatalní diagnostiku je významné zjištění mutace genu pro „cartilage oligomeric matrix protein“ (COMP), který byl lokalizován do pericentromerické oblasti krátkého raménka 19. chromosomu (19p13.1). Toto vyšetření je dostupné v Revmatologickém ústavu v Praze.

Léčbou volby je včasné ortoticko-protetické vybavení již v předškolním věku s cílem zabránit nebo dokonce korigovat progredující deformity končetin a páteře. Korekční osteotomie dolních končetin v růstovém období mají tendenci k recidivám. Prolongační léčení není indikované, protože prolongace vyvolává zvýšení tlaku na patologicky osifikující epifýzy, abnormální růstové chrupavky a kloubní chrupavku (mutace COMP). V dospělosti je možno deformity dolních končetin a poruchy torze řešit korekčními osteotomiemi, v pozdějším věku jsou metodou léčebné volby aloplastiky kyčelních a kolenních kloubů. Biomechanicky závažné deformity páteře a kořenová symptomatologie jsou indikací k spondylo-chirurgickým a neurochirurgickým operacím.

Jako bezpečná jednoduchá metoda léčebné volby pro korekci varozity bérců u dětí se ukazuje resekce segmentu diafýzy v distální 1/4 fibuly v případech s

rentgenologicky prokázaným "přerůstem" a následná léčba ortézami s dynamickým předpětím (podle Maříka). U dětí nad 10 let věku je možné kombinovat laterální (anebo mediální) epifýzeodézu v oblasti kolenních kloubů s dynamickým ortotickým léčením. Vnitřní torzi bérců lze úspěšně řešit modifikovanými Beckerovými ortézami s pružinovým předpětím v další etapě.

## LITERATURA

1. Briggs MD, Hoffman SMG, King LM et al. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia due to mutations in the cartilage oligomeric matrix protein gene. *Nat Genet*, 10, 1995, s. 330-36.
2. Čulík J, Mařík I. Force effect of orthosis with high prestress to femur and tibia (in Czech). *Pohybové ústrojí*, 8, 2001, č.2, s. 74-81.
3. Kozłowski K. Pseudoachondroplastic dysplasia (Maroteaux-Lamy). A critical analysis. *Australas Radiol*, 20, 1976, s. 255-269.
4. Maroteaux P, Lamy M. Les formes pseudoachondroplastiques des dysplasies spondylo-épiphysaires. *Presse Méd*, 67, 1959, s. 383-86.
5. Mařík I, Kozłowski K. Severe pseudoachondroplasia in a mother and son. *Radiol Med*, 96, 1998, s. 98-100.
6. Spranger JW, Langer LO, Wiedemann HR. Bone Dysplasias: An Atlas of Constitutional Disorders of Skeletal Development. Jena: VEB Gustav Fischer Verlag, 1974, 369 s.
7. Stanescu V et al. Pathogenic mechanisms in osteochondrodysplasias. *J Bone Jt Surg*, 66A, 1984, s. 817-24.
8. Taybi H, Lachman RS. Pseudoachondroplasia. In: *Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders, and Skeletal Dysplasias*. 4th ed. St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby, 1996, s. 899-900.
9. Young ID. Genetics for Orthopedic Surgeons. The molecular genetic basis of orthopedic disorders. Series Ed. E. Hatchwell. London, Remedica Publishing, 2002, 211 s.

### 2.3. MNOHOČETNÁ EPIFYZÁRNÍ DYSPLAZIE

Mnohočetná epifyzární dysplazie (MED) je osteochondrodysplazie s postižením epifyz. V písemnictví se uvádí *synonymními názvy*, například Fairbankova, Ribbingova, Ribbingova-Müllerova choroba, dysplasia nebo dysostosis epiphysealis multiplex, mnohočetná epifyzární dysplazie tarda aj.

MED byla poprvé popsána v roce 1912 Barringtonem a Wardem (1 - 1912). Jako samostatná nosologická jednotka - chondrodysplasia epiphysealis multiplex byla uvedena v roce 1935 Fairbankem (5).

**Dědičnost:** u většiny případů je autosomálně recesivní s úplnou penetrancí a různou expresivitou. Uvnitř jednotlivých rodin se uvádí relativně shodná exprese. Autosomálně recesivní přenos je ojedinělý.

**Etiopatogeneze:** u mnohočetné epifyzární dysplazie 1. typu (Fairbank) se uplatňuje "missense" (ztráta smyslu) bodová mutace (s dominantně negativním účinkem) v genu pro chrupavkový oligomerní protein - cartilage oligomeric matrix protein /COMP/, který byl lokalizován na krátké raménko 19. chromosomu do pericentromerické oblasti (19p12-13.1) stejně jako u pseudoachondroplazie (11 - Oehlamann et al. 1994, 3 - Briggs et al. 1995, 14 - 1998). Dnes se uznává, že pseudoachondroplazie a určité varianty MED jsou allelické choroby. U typu 2 (Ribbingova choroba) byla zjištěna bodová mutace poruchy sestříhu (s pravděpodobně dominantně negativním účinkem) v genu kódujícím COL9A2 (kolagen typ IX, a2 řetězec), který je lokalizován na krátké raménko 1. chromosomu (1p33-p32.2) (2 - Briggs et al. 1994). Kromě mírnějšího Ribbingova a

těžkého Fairbankova typu byl diagnostikován typ 3, kde je bodová mutace poruchy sestříhu (s pravděpodobně dominantně negativním efektem) v genu, jež kóduje COL9A3 (kolagen IX, a3 řetězec). Tento gen byl lokalizován na dlouhé raménko 20. chromosomu (20q13.3). Autosomálně recesivní typ MED je způsoben "missense" (ztráta smyslu) bodovou mutací (se ztrátou funkčního účinku) v genu DTDST (sulfátový transporter diastrofické dysplazie), jež je lokalizován na dlouhém raménku 5. chromosomu (5q32-q33.1) (15 - Young 2002). COMP kóduje extracelulární pentamerický protein, vážící kalcium, který je hojně obsažen ve vyvíjejících se kostech a šlachách. Proto mutace v COMP jsou příčinou těžkých forem MED (Fairbank). Úloha COMP při vývoji chrupavky je uvedena v kapitole 2.2. *Pseudoachondroplazie*. Kolagen typ IX je heterotrimer složený ze 3 různých a řetězců: a1(IX), a2(IX) a a3(IX), které jsou kódovány geny COL9A1, COL9A2 a COL9A3. Kolagen IX přispívá k formaci a zachování kloubní chrupavky, kde tvoří kovalentní příčné vazby s kolagenem II. Mutace prokázané u typu 2 a 3 MED vedou ke zkrácení řetězců kolagenu IX, které jsou integrovány do heterotrimerů, což se projevuje jako mírnější forma MED (Ribbing) (15 - Young 2002).

Výskyt je relativně častý, **incidence** se uvádí 9 : 100 000 živě narozených.

**Klinická symptomatologie** (8 - Mařík et al. 1984): MED se projevuje často již v předškolním věku (nejdříve po 2. roce věku) přechodnými bolestmi kyčelních kloubů, kulháním, kolébavou Trendelenburgovou chůzí (v důsledku insuficience gluteálních svalů a atypického postavení velkých trochanterů při

anatomických změnách hlavic femurů), později dysfunkcí a ztuhlostí kloubů. Zjišťuje se různě omezený rozsah pohybu zejména velkých kloubů DK, kratší disproporcionální postava a kratší široké prsty a distální články rukou. Výška v dospělosti u Fairbankova typu MED se uvádí v rozmezí od 137 do 155 cm, u Ribbingovy choroby mezi 145 - 170 cm (12 - Spranger et al. 1974).

Podle **RTG obrazu (6 - Fairbank 1951, 7 - Kozłowski a Lipska 1967) a klinického průběhu** se rozlišuje *těžký Fairbankův typ*, který se vyznačuje malými nepravidelně osifikujícími epifýzami všech dlouhých kostí včetně acetabul a malých kostí rukou i nohou. Obratlová těla mají nepravidelné krycí destičky, četné Schmorlovy uzly a jsou zploštělá. Již v období dospívání vzniká předčasná koxartróza, osteoartróza nosných kloubů DK včetně spondylartrotických změn. *Ribbingův typ* se uvádí jako „lehký“ a projevuje se zploštělými epifýzami femurů a mírnou platyspondylií torakální páteře. Jako samostatný typ se někdy odlišuje *Meyerova dysplazie (10 - Meyer 1963)*, známá též pod názvem *dysplasia capitis femoris congenita* nebo *primární dysplastická osifikace hlavic femurů (8 - Mařík et al. 1984)*, která se diagnostikuje rentgenologicky okolo 2 let života. Osifikační jádra mají difúzně granulární (ostružinovitý) vzhled a vznikají z několika center. Do 6 let dochází k částečné nebo úplné normalizaci vývoje osifikačních center hlavic femurů.

U všech typů MED se zjišťuje různé opoždění kostního věku, atypický oboustranný morbus Perthes (pseudo-Perthesova choroba), valgozita nebo varozita kyčelních i kolenních kloubů, dislokace česky, malpozice velkých kloubů dolních končetin, někdy nestejná délka DK.

**Diferenciálně diagnosticky** je nezbytné od MED odlišovat zejména oboustrannou chorobu Leg-Calvé-Perthesovu a dále hypothyroidismus, spondyloepifyzární dysplazie, různé juvenilní artropatie, chondrodysplasia punctata (typ Conradi-Hünemann) a již zmíněnou pseudoachondroplazii (lehké formy). Byla popsána i MED v koincidenci s myopií a hluchotou, nebo s mikrocefalií a imunodeficiencí, mikrocefalií, mentální retardací a nystagmem a jiné MED syndromy (např. MED s deformitami prstů rukou, MED s brachydaktylií rukou a nohou, epifyzeální dysplazie lokalizovaná na kolenní klouby, MED s pedes equinovari aj.) (13 - Taybi a Lachman 1996).

**Léčení:** včasná diagnóza a komplexní léčení rehabilitační (včetně lázeňské léčby) může zabránit nebo alespoň oddálit rozvoj dystrofických změn v postižených kloubech. Pro prevenci je nutný i výběr vhodného zaměstnání. Doporučuje se cvičení bez zatěžování vahou jako plavání, jízda na kole apod. Individuálně se indikuje ortopedicko-ortotické ošetření (ortézy končetinové a trupové) nebo ortopedicko-chirurgické léčení (korekční osteotomie v oblastech kyčelních a kolenních kloubů, epifyzeodézy apod.). V dospělosti se indikují aloplastiky kyčelních a kolenních kloubů podle obtíží a závažnosti osteoartrózy.

**Osobní zkušenost:** 15 chlapců/mužů a 13 dívek/žen. Z 28 pacientů byli operováni 3.

#### **Kasuistika 1: Mnohočetná epifyzární dysplazie – typ Fairbank**

V 1. a 2. kasuistickém sdělení je dokumentováno postižení dcery (probandky) a její matky. U *probandky* byla stanovena diagnóza MED typ Fairbank v 6



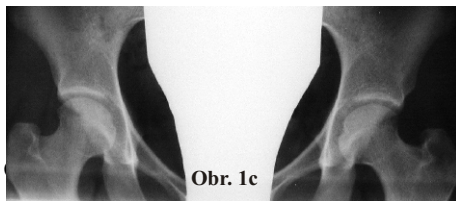
*letech*, kdy měla první obtíže (bolesti a kulhala), na základě klinicko-radiologického vyšetření, které bylo provedeno v ambulanci pro systémové vady skeletu polikliniky FN v Motole. Těhotenství, porod a postnatální adaptace novorozence byla v normě, psychomotorický vývoj kojence a batolete odpovídal kalendářnímu věku. Vážněji nestonala, žádnou operaci nepodstoupila.



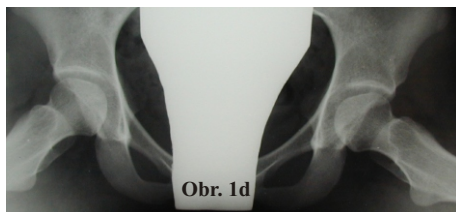
Obr. 1a



Obr. 1b



Obr. 1c



Obr. 1d



Obr. 1e

**Obr. 1a, b** zobrazuje RTG obou kolenních kloubů v *11 letech* – výrazné nerovnosti kloubních povrchů s fragmentací tibiální epifýzy, zachovalé růstové štěrby, inkongruence levého femoropatelního skloubení.

**br. 1c, d, e** ukazuje RTG kyčelních kloubů probandky v předozadní i axiální projekci a RTG levé ruky v předozadní projekci v *16 letech*. Malé hlavice oploštělé anterokraniálně, správně centrované do acetabul (Wibergův CE úhel je větší než 30 stupňů bilaterálně), menší kolodiafyzární úhel – oboustranně 130 stupňů. Na RTG levé ruky - **obr. 1e** - je patrné oploštění distální epifýzy radia (ostatní růstové

chrupavky jsou již zcela osifikované). Mírné oploštění epifýz bylo prokázáno také v oblasti obou kolenních a hlezenních kloubů, dále nerovnosti krycích destiček v dolní polovině hrudní páteře a vyšší obratlová těla lumbální páteře. Při posledním vyšetření ve *21 letech* udávala občasné bolesti kolenních kloubů a chodidel. Téměř denně jezdí na koni, školní tělesnou výchovu necvičí. Při antropometrickém vyšetření byla zjištěna definitivní tělesná výška 158,5 cm (v souladu s výškou predikovanou podle matky a dědečka se stejným postižením). Výška vsedě 87 cm. Tělesná hmotnost 52 kg byla přiměřená výšce a věku. Proporcionalita postavy a končetin nebyla významně narušena – poněkud kratší končetiny a relativně široká ramena a relativně velká hlava (vše v rámci širší normy). Nebyla prokázána asymetrie. Při klinickém vyšetření byl normální somatický nález – držení dobré, páteř se nevybočovala, pohyblivost ve všech složkách ve větším rozsahu. Osy DK byly fyziologické, v kyčlích vnitřní rotace do 50 stupňů, zevní rotace do 30 stupňů, ostatní složky nebyly omezeny. Podogramy nohou ukázaly plochonoží 1.- 2. stupně oboustranně. Na RTG snímku hrudní páteře v bočné projekci se zobrazil gracilní skelet, mírná akcentace hrudní kyfózy, kde obratel Th 7 má lehce klínovitý tvar, výška obratlových těl i meziobratlových disků byla normální, krycí destičky ostře ohraničené - **obr. 2a**. RTG snímek kyčelních kloubů prokázal přihrocení okrajů hlavic, které jsou menší s normální strukturou a hladkým povrchem a subchondrální sklerotizaci acetabul - **obr. 2b**. Na RTG pravého kolenního kloubu bylo zjištěno přihrocení okrajů kloubních chrupavek více laterálně - **obr. 2c**.



**Obr. 2a, b, c.** RTG snímek hrudní páteře v bočné projekci, RTG snímek kyčelních kloubů a RTG snímek pravého kolenního kloubu v předožadní projekci v *21 letech*.

Nález byl uzavřen jako oboustranná koxartróza a gonartróza v I. stadiu (podle Lawrence a Kellgrena). Při vyšetření kostního metabolismu byly markery osteosyntézy (osteokalcin a kostní isoenzym ALP v séru) i markery osteoresorpce (pyridinolin a deoxypyridinolin v moči) v normě.

### **Kasustika 2: Mnohočetná epifyzární dysplazie – typ Fairbank**

Matka probandky (lékařka) měla obtíže od *25 let*, v mládí se věnovala aktivně sportovní gymnastice a lyžování s velmi dobrými výsledky. Bolesti začaly až po porodu, ve *27 letech* byla

rentgenologickým vyšetřením prokázána oboustranná koxartróza ve 2. – 3. stadiu podle Lawrence a Kellgrena. Až po padesátém roce začala mít výrazné startovací a klidové bolesti, do té doby každoročně v zimě lyžovala.



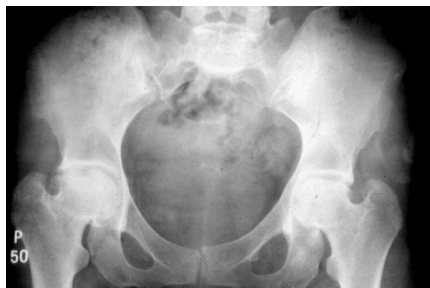
**Obr. 3a, b, c, d.** Fenotyp pacientky v 52 letech.

Na **obr. 3a, b, c, d** je dokumentován fenotyp pacientky. Klinické vyšetření: Tělesná výška je 152 cm, hmotnost 51 kg. Eutrofická, drobná, svalstvo průměrně vyvinuté. Antalgická chůze s krátkými kroky a napadáním na levou DK. Stoj s hyperlordózou LS páteře, addukcí a vnitřní rotací DK v důsledku flekčně-addukční a vnitřně rotační kontraktury kyčelních kloubů. Na páteři je výrazná lordoskolióza bederní části, omezení extenze v torakální a flexe v lumbosakrální krajině. Při vyšetření kyčelních kloubů byla oboustranně zjištěna biomechanicky závažná flekčně addukční kontraktura. Flexe byla v rozsahu od 60 do 90 stupňů, abdukce při flexi v kyčelním kloubu oboustranně 5 stupňů, při extenzi v kyčli oboustranně addukční kontraktura 5 stupňů. Vleže na břicho byla vnitřně rotační kontraktura vlevo 30 a vpravo 20 stupňů. **Obr. 4a, b, c** - RTG snímky kyčelních kloubů s progresí degenerativních změn v 32, 43 a 52 letech. **Obr. 4c** ukazuje oboustranně výrazné zúžení kloubní štěrbiny, vpravo již nebyla diferencovatelná, subchondrální pseudocysty se spojovaly (tzv. „líbající se cysty“), vznikala ankylóza. Hlavice vnořené do acetabul byly správně centrovány.

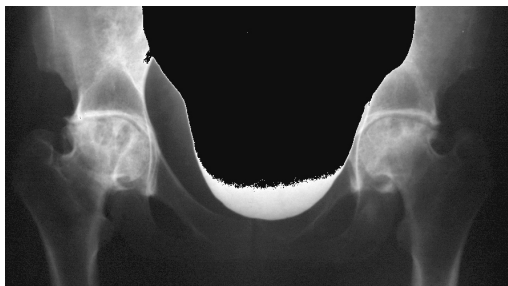
**Obr. 5** - CT pánve s trojrozměrnou (3D) rekonstrukcí před operací. **Obr. 6** - RTG kyčlí ukazuje stav po implantaci necementované totální endoprotézy levého kyčelního kloubu ve věku 53 let a pravého kyčelního kloubu v 53 letech a 3 měsících.

Za tři týdny po druhé operaci se vrátila k svému povolání, které vykonává v plném rozsahu. Při vyšetření za 6 měsíců od implantace druhé totální endoprotézy byla pacientka bez bolestí v kyčlích a bederní páteři, k chůzi používala jednu vycházkou hůl, stereotyp chůze byl normální. Ve stoje





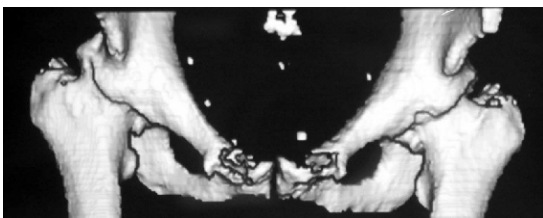
**Obr. 4a.** RTG snímek kyčlí v 32 letech.



**Obr. 4b.** RTG snímek kyčlí v 43 letech.



**Obr. 4c.** Koxartróza v 4. stadiu - tzv. líbající se cysty.



**Obr. 5.** CT pánve před operací - 3D rekonstrukce.



**Obr. 6.** RTG snímek po implantaci necementovaných TEP kyčelních kloubů.

byla pánev mírně skloněná doleva (vyrovnání podložním levé DK o 1 cm), nebyla patrná lumbosakrální deformita páteře. Rozsah pohybu v kyčelních kloubech se zvětšil a je symetrický. Flexe vlevo byla od 0 do 85 stupňů, vpravo od 0 do 60 stupňů. Vnitřní rotace vlevo 20 stupňů, vpravo do 30 stupňů. ZR vlevo do 10 stupňů, vpravo byla 0 stupňů. Extenze bilaterálně 0 stupňů, abdukce vpravo do 5 a vlevo do 15 stupňů. Za 6 měsíců po operaci 2. kyčelního kloubu byla pacientka opět schopna lyžovat, výsledek operace hodnotila jako vynikající.

Denzitometrickým vyšetřením nebyla prokázána osteoporóza (denzita měřeného skeletu byla v rámci věkového normativu). Při vyšetření kostního metabolismu byly markery osteosyntézy (osteokalcin a kostní isoenzym ALP v séru) v normě, markery osteoresorpce (pyridinolin a deoxypyridinolin v moči) zvýšeny. U pacientky byla zavedena hormonální substituční terapie.

**Závěr:** oba případy dokumentují typické klinické a rentgenologické nálezy Fairbankovy choroby s lehčím průběhem onemocnění. V rodokmenu bylo diagnostikováno stejné systémové autosomálně dominantně dědičné onemocnění ve 3 generacích (postižen je bratr matky a jejich otec, který již nežije). U matky probandky byla koxartróza vyřešena v 53 letech totální endoprotézou obou kyčelních kloubů. Výsledek operačního léčení je velmi dobrý, pacientka je schopna nadále vykonávat povolání praktického lékaře. U dcery lze předpokládat obdobný průběh systémového onemocnění. Riziko přenosu na potomky je 50 %. V případě těhotenství bude již možná prenatalní diagnostika, která je založená na zjištění mutace genu pro chrupavkový

oligomerní protein – cartilage oligomerní matrix protein v buňkách plodu.

### **Kasuistika 3: *Mnohočetná epifyzární dysplazie – typ Ribbing***

Ve 3. kasuistice je demonstrován chlapec s MED – typ Ribbing, kde se vyvinulo asymetrické postižení kyčelních kloubů, které mělo za následek desaxace, malpozice a nestejnou délku dolních končetin.

Proband pochází ze 3. gravidity (2. těhotenství skončilo porodem mrtvého dítěte) zdravé matky, která byla 1 měsíc před termínem hospitalizována pro hrozící předčasný porod. Porod byl v termínu, záhlavím, byl kříšen a několik hodin v inkubátoru. Další poporodní adaptace byla v normě, icterus neonatorum měl 6 týdnů. Kojen byl jen 14 dnů. Ortopedicky byl sledován pro opoždění osifikace jader hlavic femurů, která byla rentgenologicky zjištěna až ve 14 měsících. Ve 3 letech byla zjištěna fragmentace jader hlavic femurů a byl hospitalizován na ortopedii v místě bydliště s diagnózou morbus Perthes bilateralis. Pro asymptomatickou abnormální osifikaci hlavic femurů bylo dítě komplexně vyšetřeno na IV. dětské klinice FN v Praze 2 (1. LF UK v Praze), kde bylo vyloučeno zánětlivé a metabolické onemocnění. Během hospitalizace byl chlapec ve 3 letech a 10 měsících poprvé vyšetřen na ambulanci pro systémové vady skeletu polikliniky FN v Motole. Chlapec byl bez obtíží, lokální nález na kyčelních kloubech i páteři byl v normě. Na RTG kyčlí (3 roky a 10 měsíců) byla prokázána normálně tvarovaná acetabula, osifikační centrum hlavice vpravo velikosti hrášku, zkrácený a rozšířený krček femuru. Osifikační jádro hlavice vlevo bylo větší o průměru 10 mm,

nepravidelného tvaru a morušovité struktury, krček také kratší a mírně rozšířen. Na RTG levé ruky a zápěstí byla zjištěna nepravidelná mírně opožděná osifikace. RTG hrudní páteře v bočné projekci ukázal soudkovitý tvar obratlových těl. Klinický a RTG nález byl uzavřen jako *primární dysplastická osifikace kyčelních kloubů, tzv. Meyerova dysplazie*. Rodokmenovým vyšetřením bylo zjištěno onemocnění kyčlí – dysplazie či koxartróza – ve vzdálenějším příbuzenstvu otce, což nasvědčuje pro autosomálně recesivní dědičnost dysplazie kyčelních kloubů v rodině.

První obtíže se objevily v 10 letech, kdy při chůzi začal rotovat špičky nohou zevně a napadal na pravou DK. Byl zjištěn zkrat pravé DK o 15 mm. V 11 letech a 6 měsících byl vyšetřen v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze: eutrofický chlapec střední výšky (výška 146 cm odpovídala 50. percentilu, hmotnost 34 kg odpovídala výšce na 50. percentilu). Při chůzi napadal na pravou DK a rotoval špičky nohou zevně, více pravou. Dalekozrakost byla korigována spojkami (vpravo 6D, vlevo 5D). Vyrovnání délek DK ve stoje bylo dosaženo podložním vpravo o 15 mm, zkrácen byl pouze femur. V kyčlích bylo zjištěno asymetrické omezení rozsahu pohybu při vnitřní rotaci i zevní rotaci (VR vleže na břiše vpravo 10 stupňů, vlevo 30 stupňů, ZR oboustranně byla do 30 stupňů, ostatní složky pohybu byly na dolní hranici normálního rozsahu). V kolenních a hlezenních kloubech byl neomezený pohyb ve všech složkách. Oboustranně bylo výrazné zvětšení zevní torse bérců, vpravo 50 a vlevo 30 stupňů.

**Obr. 7a, b** - RTG kyčlí v 11 letech a 6 měsících ukazuje vlevo mírné oploštění

epifízy hlavice, kolodiafyzární úhel 135 stupňů, CE úhel 20 stupňů, vpravo ploché široké acetabulum, výrazně oploštělou epifízu a válcovitou hlavici, krátký varosní a široký krček. CE úhel je méně než 15 stupňů. Vpravo se jedná o typickou coxa magna plana, která obvykle vzniká jako následek morbus Perthes.

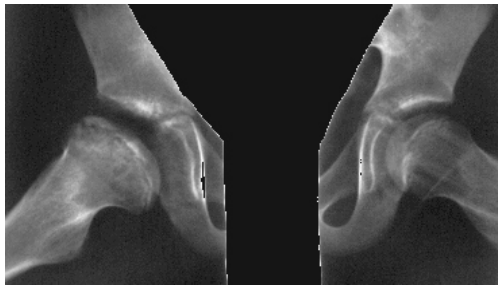
**Obr. 8** - RTG levé ruky a zápěstí odpovídá kalendářnímu věku, je patrné oploštění distální epifízy radia a všech epifýz článků prstů. Na RTG snímku bérců bylo zjištěno výraznější oploštění distálních epifýz tibií.

**Obr. 9a, b** - stav po operaci pravé DK, která byla provedena ve 12 letech a 8 měsících vzhledem k biomechanicky významné subluxaci pravého kyčelního kloubu a malpozici pravé DK. Byla provedena varizace a vnitřní rotace proximálního femuru o 20 stupňů (intertrochanterická osteotomie a fixace pravoúhlo U dlahou) – **obr. 9a** a současně vnitřní rotace pravého bérce o 40 stupňů (fixace zkříženě zavedenými Kirschnerovými dráty a vysokým fixačním sádrovým obvazem) – **obr. 9b**.

**Obr. 10** - RTG Th páteře ve 14 letech a 6 měsících zobrazuje oploštění obratlových těl s nerovnostmi krycích destiček a zúžením meziobratlových prostor.

Při antropolopologickém vyšetření ve 13 letech a 3 měsících byl změřen zkrat PDK 3,5 cm. Byla provedena predikce zkratu v dospělosti větší než 7cm. Z tohoto důvodu byla indikována epifýzeodéza levého distálního femuru.

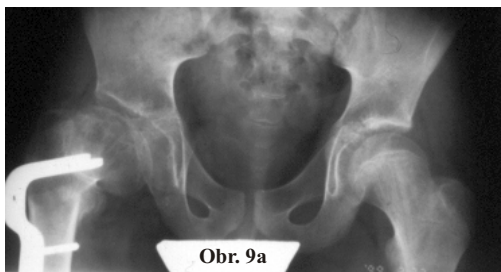
**Obr. 11** - RTG snímek levého kolenního kloubu v 15 letech a 3 měsících dokumentuje stav po epifýzeodéze (podle Macnicola) distálního levého femuru, která byla provedena ve 13 letech a 9 měsících. Je patrna úplná fúze distální epifízy femuru,



**Obr. 7a, b.** RTG kyčlí v 11 letech a 6 měsících - předozadní a axiální projekce.



**Obr. 8**



**Obr. 9a**



**Obr. 9b**

**Obr. 8.** RTG levé ruky a zápěstí.

**Obr. 9a, b.** Stav po operaci pravé dolní končetiny v 12 letech a 8 měsících.

**Obr. 10.** RTG hrudní páteře ve 14 letech a 6 měsících.



**Obr. 10**



**Obr. 11**

**Obr. 11.** RTG snímek levého kolenního kloubu v 15 letech a 3 měsících - stav po epifýzeodéze.



**Obr. 12a**



**Obr. 12b**

**Obr. 12a, b.** RTG snímek kyčlí v axiální projekci a levého bérce ve dvou projekcích v 16 letech a 9 měsících.

---

ale již i proximální epifýzy tibie

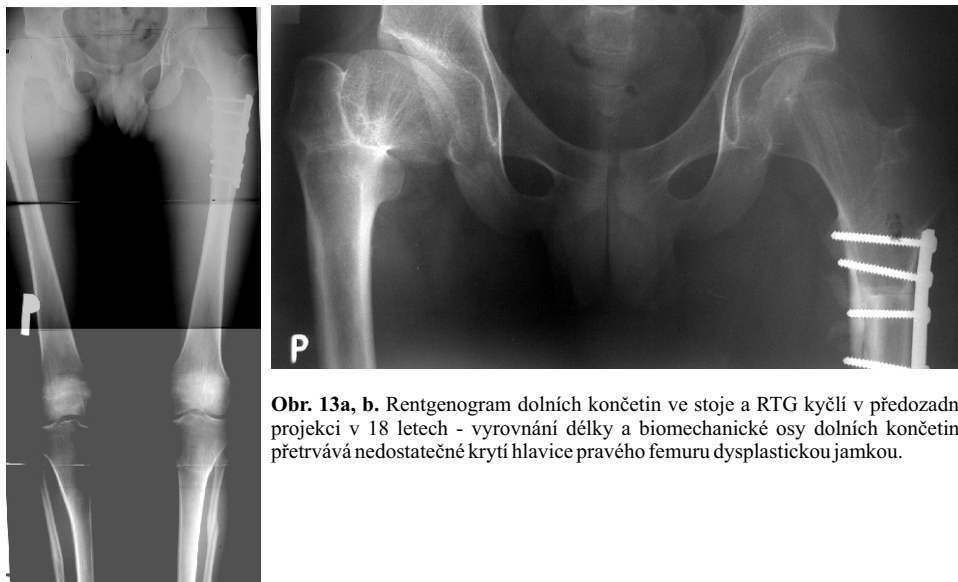
**Obr. 12a, b** - RTG kyčelních kloubů (axiální projekce) a levého bérce (předozadní projekce) zobrazuje stav po operaci levé DK v 16 letech a 9 měsících, kdy bylo provedeno zkrácení proximálního femuru o 4 cm a derotace bérce dovnitř o 25 stupňů.

**Obr. 13a, b** - RTG dolních končetin ve stoje v předozadní projekci v 18 letech před extrakcí šestiděrové dlahy a kortikálních šroubů z levého femuru. Délky DK jsou vyrovnány, subluxace pravého kyčelního kloubu, kde je CE úhel 15 stupňů, je důsledkem deformity hlavičky tvaru papouščího zobáku, kloubní štěrbina je mírně zúžená. Centrace v levém kyčelním kloubu je na dolní hranici normy – CE úhel je 25 stupňů. Kolodiafyzární úhel vpravo je 125, vlevo 133 stupňů.

**Obr. 14a, b, c** ukazují výsledek operačního léčení v 19 letech, délky i osy DK jsou vyrovnány, dřep bez omezení, zvedá se bez obtíží, dosáhl výšky 173,5 cm (mezi 25. –50. percentilem), hmotnost 58 kg (vzhledem k výšce na 25. percentilu). Hybnost v kyčelních kloubech: flexe bilaterálně do 120 stupňů, extenze do 10 stupňů, abdukce vlevo do 30, vpravo do 20 stupňů, vnitřní rotace je vlevo 10, vpravo 20 stupňů, zevní rotace vlevo 50 a vpravo 40 stupňů.

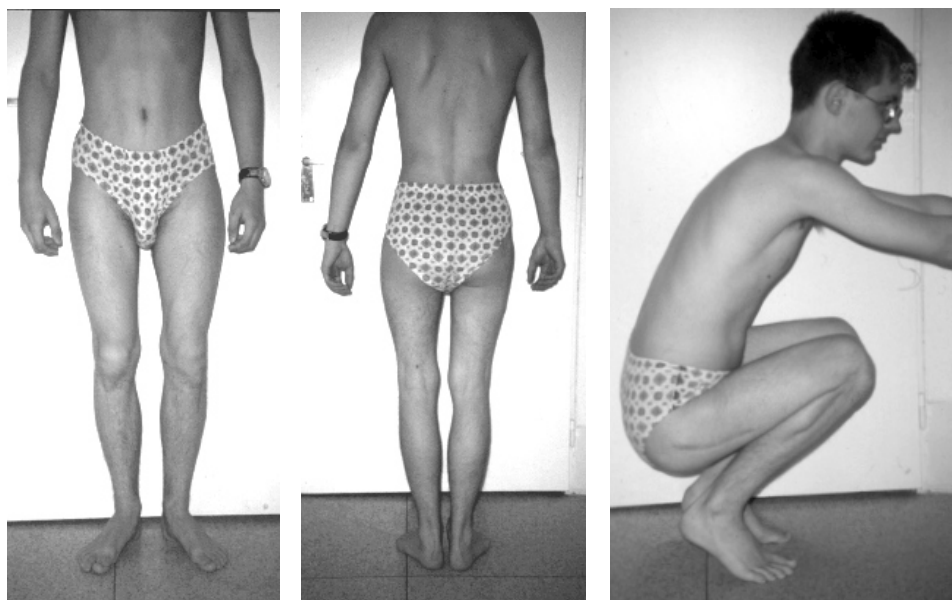
**Závěr:** Demonstrováný případ dokumentuje typické klinické i rentgenologické nálezy u Ribbingovy choroby. Komplexním léčením (operačním a rehabilitačním s opakovanými pobyty v lázních a na RHB oddělení v Kostelci nad Černými lesy) byla vyrovnána nestejná délka DK i zlepšena vývojová malpozice velkých kloubů dolních končetin. Chyba v načasování epifýzeodézy distálního femuru byla způsobena urychlením

puberty. Chlapci bylo navrženo další léčení subluxované hlavičky pravého kyčelního kloubu, a to operace stříšky dle Boswortha. Operaci zatím odmítl, protože nemá obtíže a v současné době studuje střední odbornou školu. U chlapce se již v 18 letech rozvíjí koxartróza pravého kyčelního kloubu, a proto byla zavedena léčba chondroitin sulfátem. V budoucnu bude nutno stav řešit necementovaným typem totální endoprotézy.



**Obr. 13a, b.** Rentgenogram dolních končetin ve stoje a RTG kyčlí v předozadní projekci v 18 letech - vyrovnání délky a biomechanické osy dolních končetin, přetrvává nedostatečné krytí hlavice pravého femuru dysplastickou jamkou.

**Obr. 14a, b, c.** Výsledek operačního léčení v 19 letech.





---

## ZÁVĚR

Mírné případy MED často unikají genetické diagnóze a diagnostikují se v dospělosti jako předčasně vznikající koxartróza, gonartróza a spondylartróza (8 - Mařík et al. 1984). Vysoké procento mírných typů MED uniká v kojeneckém věku (ale i pozdějším) genetické diagnóze. Vývoj koxartrózy v mladém věku, který vyžaduje řešení totální kloubní náhradou, je velmi suspektní z některé mírnější formy MED nebo jiné kostní dysplazie s postižením epifýz. Autosomálně dominantní přenos dysplazie kyčelních kloubů v rodinách s Meyerovým typem MED v české populaci publikovali Emr s Marečkem (4 - 1974). K podezření na MED (či jinou KD s poruchou vývoje epifýz) nás vede zjištění opožděné osifikace hlavic femurů již při preventivním ultrasonografickém vyšetřování kojenců a je indikací k RTG vyšetření a dispenzarizaci těchto dětí (9 - Mařík et al. 2000).

## LITERATURA

1. Barrington W. Lancet, 1, 1912, s. 157.
2. Briggs MD, Choi HC, Warman ML et al. Genetic mapping of a locus for multiple epiphyseal dysplasia (EDM2) to region of chromosome 1 containing a type IX collagen gene. Am J Hum Genet, 55, 1994, s. 678 – 84.
3. Briggs MD, Hoffman SMG, King LM et al. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia due to mutations in the cartilage oligomeric matrix protein gene. Nat Genet, 10, 1995, s. 330–36.
4. Emr J, Mareček V. Osteoarthritis of the hip joints in multiple epiphyseal dysplasia. Supplementum, Sborník vědeckých prací Lékařské fakulty UK v Hradci Králové, 17, 1974, č. 5, s. 473 – 79.
5. Fairbank HAT. Generalized disease of skeleton. Proc R Soc Med, 28, 1935, s. 1611.
6. Fairbank T. An Atlas of General Affections of the Skeleton. E.S. Livingstone Ltd., Edinburgh, 1951, s. 91 - 105.
7. Kozłowski K, Lipska K. Hereditary dysplasia epiphysealis multiplex. Clin Radiol, 18, 1967, s. 330 - 36.
8. Mařík I, Zeman J, Kuklík M. Primární dysplastická osifikace kyčelních kloubů. Acta Chir orthop Traum čech, 51, 1984, č. 3, s. 241-47.
9. Mařík I, Meluzín J, Kalina D. USG screening dysplazie kyčelních kloubů a záchyt epifýzárních kostních dysplazií. IX. Frejkovy dny s mezinárodní účastí. Abstrakta. Brno-Rozdrojovice, 2.6.-3.6.2000.
10. Meyer J. Dysplasia epiphysealis capitis femoris. Acta Orthop Scand, 34, 1963, s. 183 – 89.
11. Oehlamann R, Summerville GP, Yeh G et al. Genetic linkage mapping of multiple epiphyseal dysplasia to the pericentromeric region of chromosome 19. Am J Hum Genet, 54, 1994, s. 3 – 10.
12. Spranger JW, Langer LO, Wiedemann HR. Bone Dysplasias: An Atlas of Constitutional Disorders of Skeletal Development. Jena: VEB Gustav Fischer Verlag, 1974, 369 s.
13. Taybi H, Lachman RS. Multiple epiphyseal dysplasia. In: Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders, and Skeletal Dysplasias. 4th ed. St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby, 1996, s. 868 - 870.
14. International Nomenclature and Classification of the Osteochondrodysplasias (1997). Amer J Med Gen, 79, 1998, s. 376 - 382.
15. Young ID. Genetics for Orthopedic Surgeons. The molecular genetic basis of orthopedic disorders. Series Ed. E. Hatchwell. London, Remedica Publishing, 2002, 211 s.

## 2.4. METAFYZÁRNÍ OSTEOCHONDRODYSPLAZIE TYP SCHMID

Schmidova kostní dysplazie byla popsána v roce 1949 (6 - Schmid 1949). V písemnictví byla uváděna názvy metafyzární dysostóza a familiární kostní choroba podobná krivici. Řadí se mezi mírné metafyzární KD s krátkými varozně zakřivenými dolními končetinami (DK) a malpozicí velkých kloubů DK. Ve skupině metafyzárních dysplazií se vyskytuje nejčastěji.

**Dědičnost** je autosomálně dominantní, sporadické případy jsou spojovány s vyšším věkem otců (čerstvé mutace) obdobně jako u achondroplazie.

**Etiopatogeneze:** řadí se mezi kolagenopatie typ X. Kolagen typ X je omezen na hypertrofické chondrocyty růstové chrupavky. Mutace COL10A1 byly lokalizovány na dlouhé raménko 6. chromosomu /v oblasti 6q21-q22/ (4 - McIntosh et al. 1994). Z mutačního spektra se uplatňují "missense"(ztráta smyslu) a "nonsense"(nesmyslný) bodové mutace a delece buď se ztrátou funkce nebo dominantně negativním efektem (mechanismem). Mutace jsou příčinou substituce aminokyselin, mění poznání řetězce (primární strukturu - sekvence aminokyselin v řetězci) nebo seskupení (formaci) trimerů kolagenu (terciární strukturu - pravotočivou trojnásobnou šroubovici tropokolagenu).

Kolagen typ X je homotrimer složený ze tří  $\alpha 1(X)$  řetězců, které jsou kódovány genem COL10A1. Syntetizuje se v hypertrofických chondrocytech růstové chrupavky během enchondrální osifikace. Mutace pozorované u metafyzární dysplazie typ Schmid se obvykle nacházejí

v oblasti COL10A1, která kóduje karboxyterminální doménu. Jedno vysvětlení etiopatogenetického vlivu je, že mutace kódují  $\alpha 1(X)$  řetězce, které jsou tak abnormální, že nemohou být inkorporovány do trimerů kolagenu typu X (ztráta funkce). Jako další možnost se uvádí inkorporace abnormálních řetězců do zralých molekul kolagenu typu X, což je činí nestabilními (dominantně negativní efekt) (7 - Young 2002). Analýza růstové chrupavky pacienta s osteochondrodysplazií typ Schmid s heterozygotní Y632X nezralou stop kodónovou mutací odhalila, že chrupavka s mutovanou informací byla zcela degradována a že kostní dysplazie vznikla na základě haploinsuficience kolagenu X. Tato mutace nevzniká v jiných buňkách (lymfoblasty a kostní buňky) a nemůže být proto detekována v jiných tkáních (1 - Bateman et al. 2000).

**Incidence** se uvádí 1 : 100 000.

**Klinické příznaky** se manifestují v 2. roce života, u ženského pohlaví lehčí projevy: kolébavá chůze, varozita v oblasti kolenních kloubů (ale i jednostranná valgozita), progredující disproportionálna (krátké dolní končetiny). Výška v dospělosti bývá v rozmezí 130 - 160 cm, IQ je normální. V *rentgenologickém* obraze jsou typická coxa vara, velké epifyzy hlavic, zakřivení femurů, široké roztržené metafýzy, nepravidelně rozšířené růstové chrupavky zejména v oblasti kolenních kloubů, kde je zvýšená denzita v oblastech zóny provizorního zvápenatění. Vždy se prokazuje pohárkovité rozšíření předních okrajů žeber. Někdy nepravidelné acetabulární okraje. Nikdy se neprokazují dysplastické změny na rukou a obratlových tělech (3 - Lachman et al. 1988).

**Diferenciálně diagnosticky**



uvažujeme o ostatních typech metafyzárních chondrodysplazií, vitamin D rezistentní (nejčastěji hypofosfatemické) křivici, hypofosfatázii, syndromu týraného dítěte (2 - Kleinman 1991) aj.

**Léčení:** ortopedicko – ortotické (korekční končetinové ortézy v předškolním věku), ortopedické - chirurgické (korekční OT femuru a bérce v jedné etapě, korekce a prolongace zevním fixátorem, varozitu krčků femurů u větších dětí lze korigovat epifýzeodézou velkých trochanterů, varozitu nebo valgozitu kolenních kloubů laterální respektive mediální epifýzeodézou femuru a tibie) (5 - Mařík 1986).

**Osobní zkušenost:** 11 pacientů - 7 chlapců/mužů a 4 dívky/ženy. U 6 byla provedena korekční operace dolních končetin.

### **Kasustika: *Metafyzární osteochondrodysplazie typ Schmid***

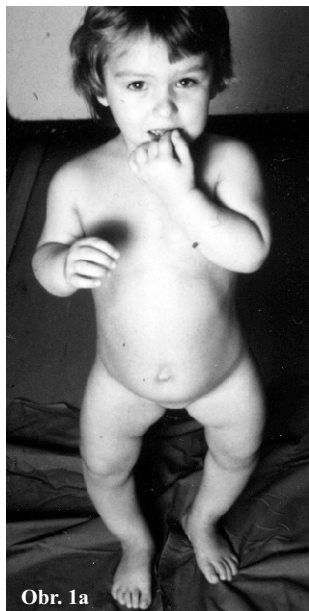
Probandka pochází z 2. fyziologické gravidity zdravé matky krátké postavy. Porod bez komplikací byl ve 40. týdnu gravidity, poporodní adaptace byla normální. Porodní hmotnost 3200 g, délka 48 cm. Psychomotorický vývoj byl správný, samostatně chodit začala ve 13 měsících, kdy již rodiče pozorovali zakřivení dolních končetin (DK). Nemocnost dítěte nebyla zvýšená. Pacientka byla přijata ve 3 letech a 8 měsících na ortopedickou kliniku Fakulty dětského lékařství UK v Praze pro varozitu a malpozice obou DK při suspektní metafyzární chondrodysplazii. S cílem vyloučit vitamin D rezistentní křivici byla konziliárně vyšetřena na IV. dětské klinice FVL UK v Praze, kde byla potvrzena **d i a g n ó z a m e t a f y z á r n í osteochondrodysplazie typ Schmid**

(konzultant prof. H. Kaufmann).

**Obr. 1a, b** dokumentuje fenotyp dítěte s metafyzární osteochondrodysplazií typ Schmid ve věku 3 roky a 9 měsíců. Výškou 88 cm byla pod 3. percentilem, hmotnost 15 kg vzhledem k výšce byla nadprůměrná. Ve stoje byla hyperlordóza dolní hrudní a lumbosakrální páteře, kratší horní i dolní končetiny (rizomelické zkrácení), interkondylární vzdálenost ve stoje byla 10 cm. **Obr. 2a, b** - RTG snímek dolních končetin a levé ruky v předozadní projekci ukazuje výrazně zkrácené krčky femurů s roztřepenými metafyzárními okraji, zkrácené masivní zakřivené femury a tibie (varozní zakřivení je zejména v diametafyzárních oblastech obou kolenních kloubů), rozšíření metafýz s nepravidelnou strukturou a rozšíření růstových chrupavek kolenních kloubů mediálně. Na RTG ruky je zobrazeno mírné rozšíření metafýz distálního radia a ulny, metakarpy i falangy jsou kratší, širší, osifikace odpovídá kalendářnímu věku.

Na **obr. 3** je RTG dolních končetin 2 měsíce po operaci dolních končetin (ve 4 letech byly provedeny pilovité osteotomie dle Huca v diametafyzární krajině distálních femurů a proximálních tibií, součástí operace byla i osteotomie fibuly, fixace fragmentů byla zajištěna dvojítrnou sádrouvou spikou).

Chůze i po rehabilitačním léčení zůstala kolébavá v důsledku varozity krčků femurů, nohy rotovala dovnitř. Antropometrickým vyšetřením byla predikována výška v dospělosti méně než 140 cm, zkrat DK oproti trupu kolem 15 cm. Na přání rodičů i pacientky byla v 11 letech provedena prolongace obou bérců o 8,5 cm, současně byla korigována vnitřní rotace bérců. Výsledek prodlužování je na **obr. 4**, kde je patrná mírná varozita pravého



**Obr. 1a, b.** Fenotyp dítěte ve věku 3 roky a 9 měsíců.

**Obr. 2a, b.** RTG dolních končetin a levé ruky v předozadní projekci.

**Obr. 3.** RTG dolních končetin ve 4 letech - hojení osteotomií.

**Obr. 4.** Fenotyp v 11 letech - stav po prodloužení bérců o 8,5cm.

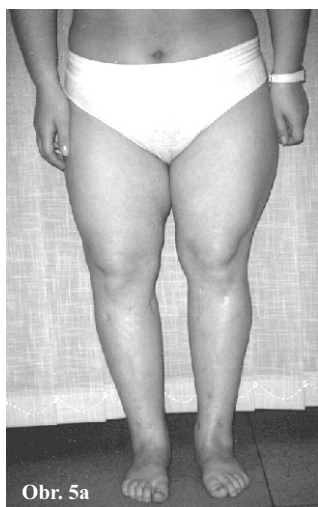


kolenního kloubu, růstem se zvýraznila parasternální pseudorachitická deformita hrudníku a zkrácení paží.

V 19 letech na přání pacientky byla korigována mírná varozita pravého kolenního kloubu suprakondylickou valgizační osteotomií femuru. Dolní končetiny před operací a výsledek léčení je dokumentován na **obr. 5a, b, c**. Chůze je mírně kolébavá, dřep bez omezení rozsahu pohybu velkých kloubů DK. Dvacetiletá pacientka s robustní kostrou měří 143,4 cm, významně je zkrácení DK (-4,8 SD) i HK (-4,5 SD) a v krajíně proximálních segmentů končetin. Operačním léčením byly zlepšeny biomechanické osy i délka DK. Zkrácené varosní krčky femurů s dobrou centrací hlavic (kolodiazfyzární úhel 124 stupňů, úhel anteverse okolo 20 stupňů, Wibergův úhel větší než 35 stupňů oboustranně, a velký trochanter v pozici B vysvětlují insuficienci gluteálních svalů,

projevující se Trendelenburgovou chůzí. Vyšetření markerů kostního metabolismu neprokázalo zvýšený kostní obrat.

**Z á v ě ř:** Programátorka se středoškolským vzděláním se provdala ve 23 letech a chce si založit vlastní rodinu (**obr. 6**). Genealogickým vyšetřením se zjistilo stejné postižení u otce (výška 149 cm), jeho sestry, která byla operována pro deformity dolních končetin, i bratra a otce otce. Zdravá matka je 154 cm vysoká, starší bratr probandky růstem odpovídal kalendářnímu věku, neměl deformity končetin, dosáhl výšky 169 cm. V rodině se jedná o autosomálně dominantní onemocnění, které se vyskytlo ve 3 generacích a postihuje potomky obojího pohlaví. Kostní dysplazie vznikla u otce otce jako čerstvá dominantní mutace. U probandky je 50% riziko postižení plodu stejnou kostní dysplazií.



Obr. 5a



Obr. 5b



Obr. 5c

**Obr. 5a.** Mírná varozita a malpozice pravého kolenního a hlezenního kloubu.

**Obr. 5b, c.** Výsledek operace u dvacetileté pacientky.

**Obr. 6.** Probandka ve 23 letech zakládá vlastní rodinu.



Obr. 6

## ZÁVĚR

Protože X. typ kolagenu je omezen a hypertrofické chondrocyty růstové chrupavky, není izolace DNK dostupná z jiných tkání. Je otázkou zda molekulárně genetické vyšetření DNK z buněk plodu (získaných amniocentózou nebo biopsií choriových klků) by mutace odhalilo. Osteodystrofické degenerativní kloubní změny vznikají v důsledku kloubní inkongruence a malpozice až v pozdějším věku, protože epifýzy nejsou primárně postiženy. Operačním výkonem v období růstu nebo u mladých dospělých se nejčastěji řeší v jedné etapě varozita krčku femuru a bérce, kde se současně koriguje vnitřní torse bérce. Prolongační léčení je indikováno ojediněle a týká se zpravidla bérců, kde je současně řešena varozita a vnitřní torse. Varozitu krčků femurů lze korigovat i epifýzeodézou velkých trochanterů, varozitu nebo valgozitu

kolenních kloubů laterální respektive mediální epifýzeodézou femuru a tibie v období 2. růstového spurtu na základě zhodnocení zbytkového růstu klinickým antropologem. Jako bezpečná jednoduchá metoda léčebné volby pro korekci varozity bérců v předškolním věku se ukazuje resekce segmentu diafýzy v distální 1/4 fibuly v případech s rentgenologicky prokázaným "přerůstem" a následná léčba ortézami s dynamickým předpětím (podle Maříka). Vnitřní torse bérců lze řešit modifikovanými Beckerovými ortézami s pružinovým předpětím. Tato metoda byla s úspěchem použita i u dětí s achondroplazií a pseudoachondroplazií.

## LITERATURA

1. Bateman JF, Freddi S, Savarirayan R, Keene D. Cartilage specific RNA surveillance: nonsense mediated mRNA decay causes collagen X haploinsufficiency in Schmid metaphyseal chondrodysplasia. Abstracts, XVIIth Meeting of the Federation of the European Connective Tissue Societies, July 1–5, 2000/Patras, Greece, K 4.
2. Kleinman PK. Schmid-like metaphyseal chondrodysplasia simulating child abuse. *AJR*, 156, 1991, s. 576–78.
3. Lachman RS, Rimoin DL, Spranger J. Metaphyseal chondrodysplasia, Schmid type: clinical and radiographic delineation with a review of the literature. *Pediatr Radiol*, 18, 1988, s. 93–102.
4. McIntosh I et al. Additional mutations of type X collagen confirm COL 10 A1 as the Schmid metaphyseal chondrodysplasia locus, *Hum Molec Genet*, 3, 1994, s. 303–306.
5. Mařík I. Kostní dysplazie. Kandidátská disertační práce, 1. a 2. svazek. Praha: Fakulta dětského lékařství University Karlovy, 1986, 470 s.
6. Schmid F. Beitrag zur Dysostosis enchondralis metaphysaria. *Monatsschr Kinderheilkd*, 97, 1949, s. 393–95.
7. Young ID. Genetics for Orthopedic Surgeons. The molecular genetic basis of orthopedic disorders. Series Ed. E. Hatchwell. London, Remedica Publishing, 2002, 211 s.

## 2.5. OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Osteogenesis imperfecta (OI) je celosvětově užívaný název pro syndrom vrozené lomivosti kostí, pro který byla prokázána heterogenní etiologie (AD i AR dědičnost) a značná fenotypická variabilita. Onemocnění se vyskytlo již v antické době - bylo diagnostikováno u egyptské mumie z doby asi 1000 let před naším letopočtem (7 - Gray 1970). Choroba byla definována Ekmanem (1788) a Lobsteinem (1833). 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 (11 - Mařík et al. 1988).

Vysvětlení **etiopatogeneze** umožňují recentní molekulárně genetické poznatky o mutacích kolagenních genů. Okolo 200 mutací COL1A1 a COL1A2, z nichž největší počet představují nukleotidové substituce, bylo lokalizováno na dlouhém raménku chromosomu 7q a 17q ("The Human Gene Mutation Database", Cardiff). Gen COL1A1, který kóduje 1. řetězec kolagenu typu 1, je umístěn na dlouhém raménku 17. chromosomu (v pozici q21.31 - 22.05) a sestává z 51 exonů. Gen COL1A2, kódující 2. řetězec, se nachází na dlouhém raménku chromosomu 7 (v oblasti q21.3 - 22.1) a obsahuje 52 exonů. V patogenezi syndromu OI se uplatňují jistě „univerzální“ zákonitosti, a to:

1. *poziční efekt*: mutace, vyskytující se blíže k N-konci prokolagenu, jsou fenotypově méně devastující než mutace bližší k C-konci.

2. *řetězový efekt*: mutace v genu pro 1.

řetězec (COL1A1) jsou častější než mutace v genu pro 2. řetězec (COL1A2).

3. *rozměrový efekt*: mutace v glycinové pozici způsobují nejzávažnější deformace stavby trojitě šroubovice kolagenu.

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, u kterých 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 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 (26 - Young 2002).

Přibližně čtyřicet *synonym se* užívá v písemnictví pro syndrom OI: *AD typy* – *fragilitas ossium hereditaria*, *osteopsathyrosis congenita*, *OI tarda*, *OI s tenkými kostmi*, *Lobsteinova choroba*, *Eckmanova-Lobsteinova choroba*, *morbis van der Hoeveho* a *de Kleyna* nebo *morbis Eddowes-Spurway*. *AR typy* – *Vrolikova choroba*, *Porakova-Durantova choroba*, *fragilitas ossium*, *periostální dysplazie*, *OI se silnými kostmi*, „*lidé ze skla*“.

*OI tarda (Lobsteinův syndrom)*: *AD typy* jsou častější, *AR dědičnost* vzácná,



závažné deformity dlouhých kostí s tendencí k frakturám, široká bitemporální vzdálenost, modré skléry, dentinogenesis imperfecta + nebo -, hyperlaxita vazů a kloubů, diagnosticky signifikantní jsou na RTG prokázány Wormiánské kosti (ossa suturarum) kolem švů kalvy, úzká kortikalis a helmovitý tvar lebky.

*OI congenita (Vrolikova choroba):* většina případů vzniká jako AD mutace de novo, AR dědičnost asi 5 % případů, (gonadální mosaicismus s rizikem opakování 6 - 8 %) - neonatální dwarfismus s deformitami končetin, caput membranaceum, modré skléry + nebo -, "thick bone" varieta je obvykle letální, "thin bone" varieta - velmi vzácný typ, někdy přezívá (11 - Mařík et al. 1988).

**Klinické spektrum** je mimořádně široké, od úmrtí v nitroděložním životě s extrémní fragilitou pojivových tkání a stovkami zlomenin až téměř k normálnímu fenotypu s mírně zvýšenou incidencí fraktur. U dospělých se uvádí jako charakteristická trias symptomů podle van der Hoeveho kostní lomivost, hluchota a modré skléry, u dětí zvýšená kostní lomivost, svalová hypotrofie a modré skléry. Výška dospělých kolísá od 90 do 170 cm podle typu syndromu OI. IQ bývá normální.

Pro klinickou praxi se i u nás vžilo rozdělení *osteogenesis imperfecta* podle Sillence do IV typů, které bylo vytvořeno na základě společných klinicko-radiologických příznaků, průběhu onemocnění a způsobu dědičnosti v roce 1979 (22 - Sillence et al. 1979). Sillenceova klasifikace nahradila rozdělení OI podle Seedorfa z roku 1949 na 3 typy. Sillence oddělil od letálního Vrolikova syndromu (typ II) III. typ, který se vyskytuje vzácně, je AR dědičný, neletální, kongenitální

(fraktury jsou přítomny již při porodu, caput membranaceum, normální porodní hmotnost a délka). Sillenceova klasifikace ještě rozděluje I. a IV. typ s ohledem na nález *dentinogenesis imperfecta (DI)* na I. B typ, respektive na IV. B typ. Typy B se vyznačují těžším průběhem onemocnění s více zlomeninami a výraznější růstovou retardací. *DI* je vrozená vývojová vada dentinu, která se vyskytuje u klinicky, radiologicky, biochemicky a biomechanicky nejzávažnějších případů OI. Pro OI je typický tzv. Shieldsův typ I (19 - 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. Více postižena bývá dočasná dentice a dále zuby, které se zakládají dřívě. Dysplastický dentin podléhá proliferaci, jež vede k obliteraci dřeňové dutiny a dentinových tubulů, což se prokazuje na RTG snímku.

Nově se diagnostikuje ještě V. typ OI, který se vyznačuje nehojícími se paklouby dlouhých kostí.

**Incidence** OI tarda (I., III. a IV. neletální typ podle Sillence): 1 : 25 000 - 1 : 40 000 živě narozených, *OI congenita* (II. letální typ podle Sillence): 1 : 60 000 živě narozených dětí.

**Prevalence:** 34 OI : 1 000 000 (včetně postižených příbuzných). Ve Velké Británii žije přibližně 2 500 lidí s OI, v České republice okolo 400 jedinců s tímto závažným systémovým postižením. Zajímavé rozdíly ve výskytu I. a III. typu OI byly zjištěny u černochů v Jihoafrické republice, kde se III. typ vyskytuje 6x častěji. Pro bílé Australany se uvádí obrácený poměr - 7 případů I. typu : 1 postižení III. typem OI (2 - Beighton a



---

Versfeld 1985).

Podstatu odlišné remodelace a regenerace skeletu u dětí se syndromem OI popsali na základě vlastních pozorování, biochemických a morfologických poznatků (14 - Mařík et al. 1995), biomechanických zákonů a deformačně-reologické teorie remodelace Sobotka a Mařík (23 - 1995).

**Životní prognóza** je ovlivněna *komplikacemi neurologickými* na podkladě kosterních malformací (platybasie, basilární imprese – obstrukční hydrocephalus /dilatace komor, kompresivní foramen magnum až úmrtí z komprese mozku/kmeně/, komprese kořenů a míchy při kyfoscolióze a oploštění obratlových těl - iritační vertebrogenní syndromy – paraparéza (kvadruparéza) – paraplegie s inkontinencí moče a stolice), *cévními* – aneurysma aorty, mozkových cév, vrozené srdeční vady, hypertenze, poruchy hemostázy a tvorby krevních elementů, trombocytopatie, cévní fragilita a *jinými* - hypertermie, kýly, komplikované hojení fraktur – atrofické a hypertrofické pseudoartrózy, u hypertrofického kalu byla popsána malignizace.

U dětí nutno **diferenciálně diagnosticky** odlišit idiopatickou juvenilní osteoporózu zejména od I. a IV. typu OI. U kojenců a předškolních dětí je nutno myslet i na syndrom týraného dítěte. Bylo popsáno mnoho jiných OI podobných syndromů, kde se OI překrývala např. s fenotypem Marfanova syndromu (3 - Carei et al. 1968), dále kombinovaný syndrom OI a Ehlersův-Danlosův (VIIB) s genovým defektem COL1A2 nebo osteogenesis imperfecta s kongenitálními kloubními kontrakturami - Bruckův syndrom (25 - Viljoen et al. 1989).

**Léčení** musí být *komplexní* -

fyzioterapie od narození, speciální ošetřování novorozenců a kojenců, prevence úrazů, kalciotropní léky dle typu OI a průběhu – již od kojeneckého a batolecího věku. V období předškolní a prepubertální růstové akcelerace je téměř vždy indikováno medikamentósní monitorované léčení (sledování dynamiky markerů kostního obratu, racionální opakování denzitometrického vyšetření) – kombinace kalcitoninu (postupně je nahrazován bifosfonáty), ionizovaného kalcia, vitamínu D3, magnesia a C vitamínu (13 - Mařík et al. 1992, 14 - Mařík et al. 1995, 9 - Kuklík et al. 2000). Jisté úspěchy byly uveřejněny i ve studiích s růstovým hormonem. *Léčení kalciotropními léky* v indikovaných případech (kde se prokázal zvýšený kostní obrat) pokračuje do dospělosti s cílem dosáhnout či se alespoň přiblížit pokud možno normálnímu (optimálnímu) „peak bone mass“.

Na VII. mezinárodní konferenci o osteogenesis imperfecta, která se konala v Montrealu v září 1999, bylo referováno o léčení osteopenie bifosfonáty. D.O. Sillence shrnul zkušenosti z prezentovaných studií, kde byly v kontrolovaných souborech sledovány účinky Alendronátu, Zolendronátu, Neridronátu, Risendronátu a Pamidronátu (5 - Glorieux et al. 1998) u dětí s vysokým kostním obratem a vlastní více než šestileté zkušenosti s cyklickým intravenosním podáváním Pamidronátu. Cyklické intravenosní podávání Pamidronátu u dávce 30 mg/m<sup>2</sup> měsíčně je považováno za „zlatý standard“ v léčbě bifosfonáty u osteopenických chorob v dětství (Sillence D.O. *Medical treatment of osteogenesis imperfecta – the New Children's Hospital experience*, a lecture, New Children's Hospital Westmead, Sydney, December 1,

1999).

Zavedení adekvátní individuálně vedené *fyzioterapie* (včetně ortotického ošetření) je nezbytné bezprostředně po stanovení diagnózy OI. Ve všech etapách léčeni je indikována *RHB (LTV)* s cílem časné vertikalizace a mobilizace, což je prevencí rozvoje osteoporózy a úbytku svalové hmoty z inaktivity a tím dalších fraktur. Základem pro časné zatěžování, vertikalizaci a mobilizaci po zlomenině nebo korekční osteotomii je individuální *ortopedicko-ortotické ošetření* (ortézy končetinové korekční a dynamické dle Sarmienta). Individuálně se u dětí indikují *ortopedicko-chirurgické operace* s cílem korigovat progredující deformity končetin (korekční a vícečetné - tzv. "salámové" osteotomie (24 - Sofield a Millar 1959), nitrodřeňová „isoelastická“ fixace dle Kirschnera /někdy bipolární techniku/, Prévotovy isoelastické hřeby, méně výhodné jsou Küntschery hřeby. S teleskopickými hřeby Bailey-Dubow (8 - Lang-Stevenson a Sharrard 1984) nemáme vlastní zkušenosti). U dospělých lze užít i zajištěné hřebování, zevní fixace u fraktur či infikovaných paklobů bérce, popisují se i úspěšné aloplastiky kyčelních a kolenních kloubů (12 - Mařík et al. 1988). U biomechanicky závažných deformit dolních končetin s malpozicí kyčelního, kolenního a hlezenního kloubu v dětském věku preferujeme operovat současně femur a tibií s cílem korigovat zakřivení dlouhých kostí i jejich porušenou torsii. Obecně je chirurgické léčení provázeno vysokým procentem komplikací, které mají různé příčiny biomechanického a biologického charakteru. Nejčastějšími komplikacemi je ohnutí hřebu, fraktura na hrotu hřebu způsobená růstem dlouhých kostí a pseudoartróza (15 - Mařík a Sobotka 1997).

Proto jsou nutné četné reoperace, perioperační fyzioterapie a monitorované léčení kalciotropními léky až do skončení růstu, kdy dochází k zpevnění skeletu a často i normalizaci kostního obratu (16 - Mařík et al. 2000). Velmi důležité je včas diagnostikovat vznikající deformitu páteře a zavést korekční korzetoterapii. Progredující deformity páteře v dětském věku se spíše výjimečně řeší *spondylochirurgickými výkony* (fúze progredujících křivek in situ bez instrumentace).

**Osobní zkušenost:** 49 pacientů (19 chlapců/můžů, 30 dívek/žen) s typem 1A,1B,2,3 a 4B podle Sillence (22 - 1979). Operačně bylo léčeno 18, většina je léčena i ortézami a kalciotropními léky. Autor je propagátorem léčení deformit dlouhých kostí vícečetnými (segmentárními) osteotomiemi a nitrodřeňovou fixací (15 - Mařík a Sobotka 1997). Jako první v ČSSR zavedl léčení kalcitoninem u dětí koncem 80. let 20. století (13 - Mařík et al. 1992, 14 - Mařík et al. 1995).

### **Kasuistika: *Osteogenesis imperfecta*, III. typ dle Sillence**

Dívka s *osteogenesis imperfecta* byla hospitalizována na ortopedické klinice FDL a FN v Motole poprvé v 8 letech pro frakturu levého femuru a znovu v 9,5 letech pro zlomeninu pravého bérce. Až v tomto věku byla stanovena genetická diagnóza OI typ 3 podle Sillence na základě klinicko-radiologického vyšetření (včetně zhodnocení zdravotnické a RTG dokumentace zapůjčené z archivu Kojeneckého ústavu v Praze 4).

Dítě pochází ze 3. rizikové gravidity zdravé matky, u které se v těhotenství rozvíjela časná a pozdní gestóza. Porod byl v termínu, spontánní, záhlavím, porodní

hmotnost 3450 g, délka 48 cm, kříšena nebyla, poporodní adaptace bez komplikací. Hned po narození byly zjištěny deformity obou dolních končetin a měkké záhlaví (caput membranaceum). Novorozenec byl 5. den přeložen z porodnice na dětskou kliniku ILF na Bulovce, kde byl hospitalizován 2 týdny. S diagnózou osteogenesis imperfecta congenita (typ Vrolik) bylo dítě přeloženo do kojeneckého ústavu FN Motol v Krči, kde bylo hospitalizováno do 4 let života.

**Obr. 1a, b** - RTG snímek lebky v předozadní a bočné projekci v 1 měsíci věku ukázaly výraznou brachycefalii s ossa suturarum v parietální a okcipitální krajíně.

**Obr. 1c, d** - RTG trupu, ramen, kyčlí a dolních končetin v předozadní projekci ze stejného data prokázaly deformitu pravého femuru v oblasti subtrochanterické, kde je patrné zúžení diafýzy - v.s. stav po zhojené prenatální zlomenině, varosní angulaci levého femuru v proximální třetině s hojící se neonatální frakturou a další deformity po v.s. prenatálně vzniklých frakturách obou klíčků a bérců. Oboustranně chybí normální modelace diafýz, dlouhé kosti mají tubulární tvar. Osifikační centra hlavic femurů jsou již přítomná, správně centrovaná, stříšky jsou dosud dysplastické. Dítě se výrazně opožďovalo v růstu (1 roce 6200 g, ve 4 letech 10 800 g, 82 cm, první zub ve 13 měsících, úplný mléčný chrup šedavého zbarvení v 25 měsících) i psychomotorickém vývoji (první kroky ve 3 letech, ve 4 letech jednoduché věty). Ve 4 letech bylo dítě zařazeno do mateřské školy v Jedličkově ústavu v Praze, školní docházka byla odložena o 1 rok. Ve škole měla průměrný prospěch. Víkendy a dovolené trávil s rodiči.

Klinický nález při příjmu v 9 letech a 6

měsících - **obr. 2a, b, c**: Usměvává drobná dívka, dobře spolupracuje, lebka má tvar caput quadratum, vlasy jsou černé, husté, oči hnědé, skléry bílé (modrý kolorit vymizel v 7 letech). Uši a nos normální tvar, chrup 2. dentice bez známek dentinogenesis imperfecta. Kůže je bledá, jemná s hypertrichózou. Krk krátký, rozsah pohybu bez omezení, hrudník je rozšířen v předozadním průměru, kyfoskolióza částečně fixovaná, břicho nad úrovní hrudníku, malá pupeční kýla. Horní končetiny (HK) bez deformit, na dolních končetinách (DK) je výrazné anterolaterální zakřivení proximálních femurů a ventrální zakřivení levé tibie, na pravé DK je sádrový fixační obvaz pro příčnou frakturu tibie. Levá DK je kratší asi o 4 cm, zkrat je převážně v krajíně stehna. Základní biochemické vyšetření bylo v normě. Tenkovrstevnou chromatografií se zjistily v moči stopy keratansulfátu. Vitalografické vyšetření ukázalo významné snížení vitální kapacity (450 ml). Při antropometrickém vyšetření byla potvrzena významná růstová retardace (hmotnost 15,5 kg, výška s podložením levé DK o 4 cm byla 97 cm) s proporcionálním zkrácením jak délky trupu, tak délky DK, HK jsou rovněž krátké, ale rozdíl není tak zřetelný. Kyrtometrickým vyšetřením byl stanoven index gibosity 1,7. V 8 letech přestala chodit, s přidržením se na chvílku postavila. Až do 13 let byla léčená konzervativně pro opakované fraktury obou femurů a bérců. Pro šavlitou deformitu pravé tibie prokázanou na RTG snímku byla ve 13 letech indikována segmentární osteotomie.

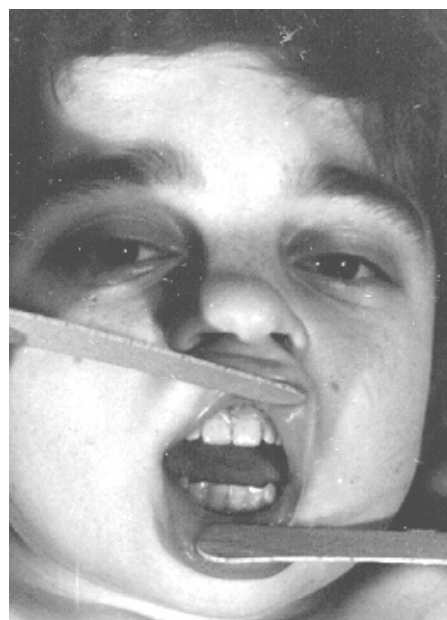
**Obr. 3a, b**. RTG pravého bérce v předozadní a bočné projekci ukazuje šavlitě zakřivení tibie anteromediálním



**Obr. 1a, b.** RTG snímek lebky v předozadní a bočné projekci v 1 měsíci života.

**Obr. 1c, d.** RTG trupu, ramen, kyčlí a dolních končetin v předozadní projekci ve stejném věku.





**Obr. 2a, b, c.** Fenotyp dívky s osteogenesis imperfecta III. typu podle Sillence ve věku 9 let a 6 měsíců.

směrem, kde v rozsahu konvexity diafýzy je patno vymizení dřevňového kanálu. Dorsálně na konkávní straně diafýzy je patná subperiostální apozice pletivové kosti. Na **obr. 4.** je dokumentován klinický výsledek operace pravého bérce. Oba femury jsou deformované, zakřivené anterolaterálním směrem do tvaru pastýřské hole, což je zobrazeno na RTG obou femurů v předozadní projekci - **obr. 5.** Velké trochantery jsou v pozici C, v oblasti anterolaterálního zakřivení proximálních femurů je patno vymizení dřevňového kanálu. Ve 14 letech byla provedena segmentární osteotomie levého femuru a fixace 2 Kirschnerovými dráty - **obr. 6.** Ve 14,5 letech stejný výkon na pravém femuru a současně korekční osteotomie proximální a distální diamefyzární krajiny pravé tibie - fragmenty byly fixovány skobkami a jednodouchou sádrovou spikou. **Obr. 7a, b** ukazuje stav kostěné konzolidace segmentárních osteotomií obou femurů s „izoelastickou“ nitrodřevňovou fixací dle Kirschnera ve věku 14,5 let v předozadní a bočné projekci. **Obr. 7c, d** zobrazuje RTG obou bérců ve dvou projekcích. **Obr. 8a, b** zobrazuje na RTG snímcích páteř v předozadní a bočné projekci (14,5 let). Důsledkem vrozené poruchy pojivové tkáně a jako následek mikrofraktur při vrozené osteoporóze se vytvořila těžká dorsolumbální dextrokonvexní kyfoskolióza páteře a zploštělé bikonkávní "rybí" obratle. **Obr. 8c** - RTG levé ruky a zápěstí v AP projekci potvrzuje osteopenii, kortikalis je slabá, osifikace odpovídá kalendářnímu věku. Na **obr. 9a, b, c** je 16 letá pacientka po operačním léčení. Zkrat levé dolní končetiny o 3 cm kompenzovala upravenou obuví. V tomto věku byla zavedena léčba zjištěné hypertenze. V 17 letech pro recidivu zakřivení femurů i bérců

byla provedena reoperace obou DK ve 2 etapách. V jedné etapě byl operován stejnostranný femur a bérce s cílem optimální korekce malpozice kyčelních, kolenních a hlezenních kloubů. Kirschnerovy dráty ve femurech byly nahrazeny Küntschеровými hřeby, vícečetné korekční osteotomie tibií byly také fixovány Küntschеровými hřeby. Hojení osteotomií bylo příznivě ovlivněno jednoroční aplikací lososího kalcitoninu. Ve 21 letech při autohavárii utrpěla frakturu levého femuru (zlomen byl i hřeb). Výměna hřebu byla provedena na ortopedické klinice FN v Motole. **Obr. 10a, b** dokumentuje schopnost chůze 22 leté pacientky a nejčastěji užívaný stereotyp pohybu - "chůze lidoopa" s odlehčením páteře a kyčelních kloubů. V tomto věku neudávala bolesti zad a dolních končetin, deformita páteře byla fixovaná, levý femur kratší, v levém kyčelním kloubu byla 10 stupňová flekčně addukční kontraktura a zevní rotace. Flexe v kyčlích aktivně do 120 stupňů, v pravém kyčelním kloubu nebyly omezeny ostatní složky pohybu. Aktivní pohyblivost v kolenních a hlezenních kloubech byla v neomezeném rozsahu. Na RTG pánve a kyčlí ve 22 letech je patná fixovaná sinistronvexní lordoskolióza páteře, osteoporóza, správná centrace hlavic a protruse acetabul do pánve. Proximální konce Küntschеровých hřebů neomezují pohyb v kyčelních kloubech, hřeby nejsou uvolněny - **obr. 11.**

**Závěr:** v kasuistice je demonstrován případ III. typu OI (klasifikace dle Sillence z roku 1979), který byl poprvé diagnostikován v ČSSR v roce 1985 (10 - Mařík et al. 1985). *Genealogické vyšetření* provedené do 4. generace vyloučilo stejné postižení v rodině. Syndrom osteogenesis imperfecta typ III podle Sillence vznikl

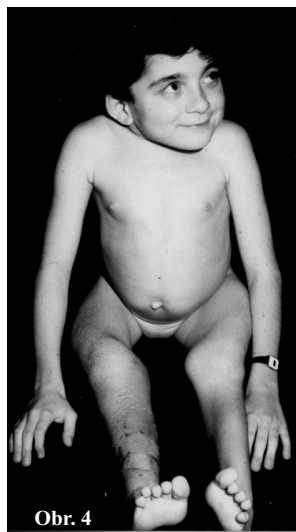




Obr. 3a



Obr. 3b



Obr. 4

**Obr. 3a, b.** Šavlovitá deformita tibie v předozadní a bočné projekci ve 13 letech.

**Obr. 4.** Stav po segmentární osteotomii pravé tibie a následné korekční osteotomii proximální tibie.

**Obr. 5.** Deformita obou femurů tvaru pastýřské hole.

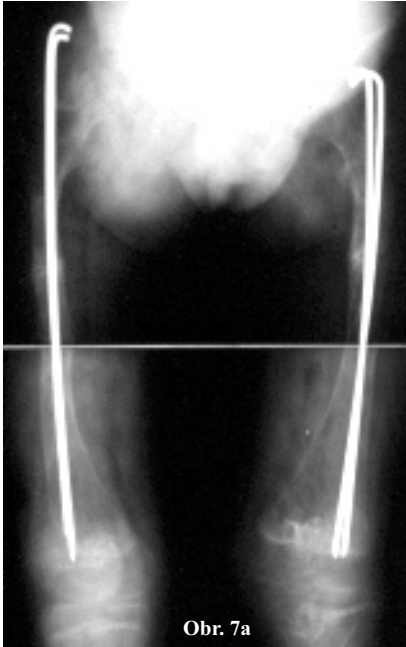
**Obr. 6.** Stav po segmentární osteotomii levého femuru s nitrodřeňovou fixací 2 Kirschnerovými dráty provedené ve 14 letech.



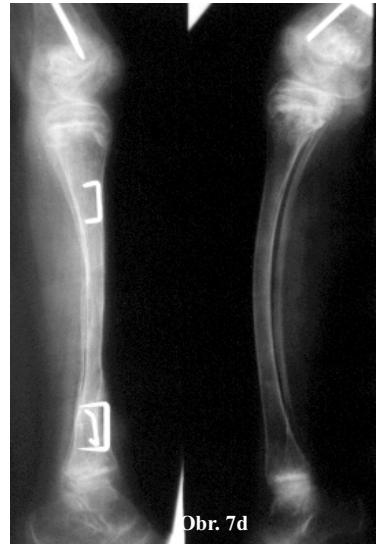
Obr. 5



Obr. 6

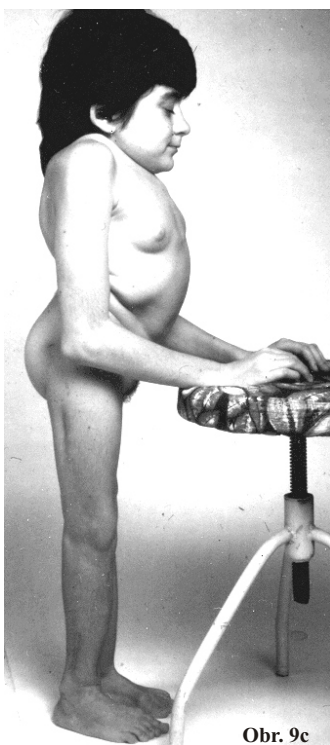
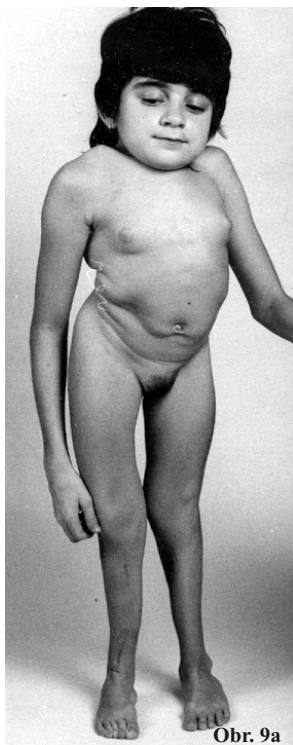


**Obr. 7a, b.** Kostěná konzolidace segmentárních osteotomií obou femurů provedených ve věku 14 a 14,5 roku.  
**Obr. 7c, d.** RTG obou bérců v obou projekcích. Stav po následné korekční osteotomii provedené na proximální a distální tibiai vpravo.





**Obr. 8a, b.** Kyfoskoliosa a platyspondylie v předozadní projekci, v bočné projekci bikonkávní "rybí" obratle.  
**Obr. 8c.** RTG levé ruky a zápěstí v předozadní projekci ve 14,5 roku.  
**Obr. 9a, b, c.** Stav po operacích dolních končetin ve věku 16 let.



jako čerstvá dominantní mutace u starších rodičů. V 8 letech pro deformity DK po opakovaných frakturách přestala chodit. Od 13 do 21 let prodělala 7 operací dolních končetin. V 16 letech byla zavedena léčba hypertenze. V 17 letech byla 1 rok léčena kalcitoninem a dalšími kalciotropními léky. Díky operačnímu a komplexnímu léčení se pacientka opět postavila na vlastní nohy, vystudovala střední ekonomickou školu v Brně a je mobilní na krátké vzdálenosti, což jí umožňuje užívat vlastní speciálně upravený automobil a samostatně cestovat s pomocí invalidního mechanického vozíku. Deformity hrudníku, páteře, pánve a dolních končetin v dospělosti jsou rozhodující pro kardiopulmonální kompenzaci, schopnost chůze a tím pro životní prognózu. Metodou léčebné volby pro dospělou pacientku je jednak monitorované léčení kalciotropními léky a jednak komplexní cvičební program, který by měl obsahovat protahovací cviky, prvky aerobiku, posilování, případně některý vhodný sport (např. plavání, jízda na tříkolce aj.), jehož cílem je zachovat nohovitost a tělesnou zdatnost po celý



**Obr. 11.** RTG pánve a kyčlí ve 22 letech - lordoskolióza páteře, osteoporóza, protruze acetabul do pánve. Stav po nitrodřeňové fixaci femurů Küntscherovými hřeby.

## ZÁVĚR

Ukazuje se, že OI zahrnuje "rodinu" podobných chorob způsobenou mnoha různými bodovými mutacemi bez ohledu na výše popsané specifické typy a podskupiny. Mazura et al. (17 - 2000) v pilotní molekulárně genetické studii analyzovali 15 případů osteogenesis imperfecta. Stejná mutace byla diagnostikována u pacientů s různými typy OI diagnostikovanými podle Silience et al. (22 - 1979). V krevním vzorku české dívky s těžkým atypickým klinicko-radiologickým nálezem OI určili novou mutaci. Jednalo se o *malou inserci (CCGT) v exonu 30 COL1A1 genu*, která je odlišná od popsaných malých insercí v „Cardiff Mutation Database“. Nález uvedené malé inserce podporuje názor, že OI je velmi heterogenní syndrom s dosud nejasnou etiopatogenezí a že vztah genotypu a fenotypu u syndromu OI je velmi složitý. Existuje dosud mnoho nosologických jednotek OI, u kterých nebyl základní molekulární defekt rozpoznán a na druhé straně se vyskytují případy OI, kde zjištěná

mutace nevysvětluje těžký klinicko-radiologický nálezn, a proto lze předpokládat jiné dosud neznámé COL1A1 nebo COL1A2 mutace či jiné genové změny. Klinická variabilita syndromu OI a velké množství popsaných genových mutací (18 - Nuytinck et al 1996, 20 - Sainz et al. 1999, 21 - Schwartze et al. 1999) vyžaduje pro stanovení přesné etiologické diagnózy využití všech dostupných vyšetřovacích metod (klinicko-radiologických, biochemických, denzitometrických, histologických, histomorfometrických, molekulárně genetických aj.). Současné poznatky ukazují, že na výsledném fenotypu - závažnosti postižení pojiva se kromě mutací kolagenních genů mohou podílet i jiné genové mutace a interakce mezi mutovanými geny s různými extracelulárními proteiny, a proto identifikace molekulárního defektu je nedostatečná pro vysvětlení klinických charakteristik osteogenesis imperfecta (4 - Cetta et al. 2000). V současné době diagnóza OI potvrzená molekulárně genetickým vyšetřením má význam pro genetické poradenství v rodinách s genetickou zátěží. I přes raritní výskyt je celosvětově věnována problematice OI zvýšená pozornost jak odborníků lékařů tak informovaných rodičů, zdravotníků i veřejnosti prostřednictvím např. "Brittle Bone Societies". Tyto společnosti jsou registrovány ve vyspělých zemích (např. USA, GB, Dánsko, Německo, Austrálie aj.) jako charitativní organizace nebo nadace. V roce 1998 byla v České republice založena „Společnost lidí malého vzrůstu - Paleček“, která se stala zastřešující organizací i pro postižené s osteogenesis imperfecta. Centralizace postižených do specializovaného ambulantního a

ústavního zařízení, kde je komplexní péče poskytována "pod jednou střechou", je velkou výhodou. Po zrušení rehabilitačního oddělení v Kostelci nad Černými lesy v roce 2000 bohužel specializované lůžkové zařízení pro děti s OI v ČR chybí.

Každé 3 roky se konají mezinárodní konference o osteogenesis imperfecta, kde jsou prezentovány nové poznatky o molekulární patologii, kostním metabolismu, biochemii kolagenu a jiné výsledky z výzkumu a léčení tohoto závažného heterogenního postižení pojivové tkáně (např. zkušenosti s cyklickým podáváním pamidronátu /bifosfonát/ dětem s těžkým typem OI /5 - Glorieux et al. 1998/).

Účinnost léčby bifosfonáty u těžkých typů OI prokázal a publikoval v roce 2000 Glorieux (6 - Glorieux 2000). U nás příznivé působení alendronátu na kostní denzitu u 6 dětí s OI publikoval Bayer et al. (1 - Bayer et al. 2002). Během jednorocní léčby nepozorovali žádné nežádoucí účinky. Naše pracoviště má více než desetileté zkušenosti s podáváním kalcitoninu dětem s OI od předškolního věku, v posledních letech u dětí nad 10 let zavádíme léčení alendronátem. Průběh léčení monitorujeme a modifikujeme podle sledovaných markerů kostního obratu (16 - Mařík et al. 2000). Nezaznamenali jsme žádné vedlejší nebo nežádoucí účinky jak u dlouhodobé léčby kalcitoninem, tak alendronátem.

## LITERATURA

1. Bayer M, Štěpán J, Kutílek Š. Alendronát v léčbě dětské osteoporózy. Osteologický bulletin, 7, 2002, č. 1, s. 23 - 24.
2. 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, č. 4, s. 398 - 401.
3. Carei MC, Fitzgerald O, Mc Kieman E. Osteogenesis imperfecta in 23 members of a kindred with heritable features contributed by a non-specific skeletal disorders. *Qurt J Med*, 37, 1968, č. §147, s. 437 - 39.
4. Cetta G, Tenni R, Zanaboni G et al. Inherited connective tissue disorders: 25 years of research experience in Pavia. *Pohybové ústrojí*, 7, 2000, č. 4, s. 225 - 36.
5. Glorieux FH, Bishop A, Plotkin H et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*, 339, 1998, s. 947 - 52.
6. Glorieux FH. Bisphosphonate therapy for severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab*, Suppl 2, 2000, s. 989 - 92.
7. Gray PHK. A case of osteogenesis imperfecta associated with dentinogenesis imperfecta dating from antiquity. *Clin Radiol*, 21, 1970, s. 106.
8. Lang-Stevenson AI, Sharrard WJW. Intramedullary rodding with Bailey-Dubow extensible rods in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg (Br)*, 66B, 1984, s. 227 - 32.
9. Kuklík M, Mařík I, Masaříková V et al. Terapie a management u osteogenesis imperfecta. *Osteologický bulletin*, 5, 2000, s. 90 - 92.
10. Mařík I, Kuklík M, Frýdl J. Osteogenesis imperfecta III. typ podle Sillence. *Klinické konference FNM a FDL UK v Praze*, Čs Pediat, 40, 1985, č. 4, s. 239 - 40.
11. Mařík I, Kuklík M, Kubát R. Osteogenesis imperfecta - I. Klinicko-genetická charakteristika. *Acta Chir orthop Traum čech*, 55, č. 4, 1988, s. 318 - 26.
12. Mařík I, Kuklík M, Kubát R. Osteogenesis imperfecta - II. Diferenciální diagnostika a terapie. *Acta Chir orthop Traum čech*, 55, č. 4, 1988, s. 327 - 34.
13. Mařík I, Kubát R, Kuklík M et al. Complex care for patients with osteogenesis imperfecta with the use of Calcitonin Rorer. Videofilm. Prague: Videostudio of Institute for Postgraduate Studies, 1992.
14. 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.
15. 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.
16. Mařík I, Hulejová H, Špaček P, Hyánek J, Adam M, Hyáňková E, Mazurová F, Zemková D. Hodnoty některých biochemických ukazatelů kostního metabolismu u kostních dysplazií. *Čes-slov Pediat*, 55, 2000, č. 1, s. 9 - 15.
17. Mazura I, Mařík I, Nutsu-Mazura F, Marikova O, Kruparova M. Osteogenesis imperfecta type 1: collagen alpha-1 gene mutation in Czech population. Abstracts, XVIIIth Meeting of the Federation of the European Connective Tissue Societies, July 1 - 5, 2000 / Patras, Greece, K 15.
18. Nuytinck L, Dalgleish 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, s. 324-29
19. Procházková J. Dentinogenesis imperfecta jako jeden ze symptomů osteogenesis imperfecta a vrozené vady dentinu. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 1, s. 24 - 27.
20. Sainz J, Van Tornout JM, Sayre J, Kaufman F, Gilsaur V. Association of collagen type I alpha-1 gene polymorphism with bone density in early childhood. *J Clin Endocrin Metab*, 84, 1999, s. 853-855.
21. 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, pp. 336 - 44.
22. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J med Genet*, 16, 1979, s. 101 - 116.
23. Sobotka Z, Mařík I. Remodelation and regeneration of bone tissue at some bone dysplasias. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, No.1, p.15-22.
24. 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.
25. Viljoen D, Versfeld G, Beighton P. Osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures (Bruck Syndrome). *Clinical Genetics*, 36, 1989, s. 122 - 126.
26. Young ID. Genetics for Orthopedic Surgeons. The molecular genetic basis of orthopedic disorders. Series Ed. E. Hatchwell. London, Remedica Publishing, 2002, 211 s.



## 2.6. JUVENILNÍ IDIOPATICKÁ OSTEOPORÓZA

Juvenilní idiopatická osteoporóza (JIO) je heterogenní multifaktoriální onemocnění (popisují se jak sporadické případy, tak familiární výskyt s AR i AD dědičností), které v roce 1965 charakterizoval Dent a Friedman (2 - 1965) jako speciální formu juvenilní osteoporózy s akutním začátkem v dětství a spontánní remisí.

Podle našich zkušeností se JIO vyskytuje téměř desetkrát méně často než osteogenesis imperfecta, řada případů zřejmě uniká genetické diagnostice (7 - Mařík a Kuklík 1996).

V **etiopatogenezi** se uvažuje o suspektní vrozené tranzitorní dysfunkci osteoblastů v období růstové akcelerace v dětství a zejména v pubertě. Hromadí se důkazy, které svědčí o kombinaci genetických faktorů a faktorů zevního prostředí. V akutní fázi se zjišťuje negativní kalciová bilance (3 - Hou a Wang 1995) a nízké hladiny 1,25-dihydroxyvitaminu D v plasmě (10 - Saggese et al. 1991). Prokázaná zvýšená osteoblastická činnost u našich pacientů s OI i JIO vlivem terapie kalcitoninem napovídá etiopatogenetické příbuznosti obou syndromů (6 - Mařík et al. 1995, 7 - Mařík a Kuklík 1996). V současné době molekulární patogeneze dosud nebyla zjištěna (12 - Young 2002).

IQ je normální, tělesná výška průměrná, často je zkrácen trup v důsledku osteoporotických deformit obratlů.

**Klinické příznaky a průběh** (11 - Smith 1995, 7 - Mařík a Kuklík 1996, 5 - Kuklík a Mařík 1999): První projevy se uvádějí v širokém rozmezí 3 – 13 let, nejčastěji 2 - 3 roky před pubertou. Nejčastěji se pozoruje abnormální

antalgická chůze pro bolesti nohou a velkých kloubů dolních končetin nebo bolesti zad, dochází k deficitu predikované výšky v dospělosti. Metafyzární mikrofraktury se uplatňují při vzniku valgózních deformit kolenních kloubů nebo varózní deformity humerů a krčků femurů. Na *RTG skeletu* se prokazují metafyzární fraktury způsobené minimálním úrazem, různě vyjádřená osteopenie, úbytek trabekul spongiózy, zeslabení kortikalis kostí rukou, nohou a dlouhých kostí nebo axiální osteoporóza. Na páteři se zjišťují zploštělé bikonkávní obratle jako projev kompresivních zlomenin. Pánev bývá srdcovitě deformovaná následkem protruze acetabul. Po pubertě dochází k spontánnímu vyhojení osteoporózy (za 3 - 4 roky po začátku onemocnění), deformity jsou trvalé.

Diagnóza syndromu JIO je diagnózou per exclusionem, kdy **diferenciálně diagnosticky** musí být vyloučeny všechny primární i sekundární metabolické choroby, tj. vrozené metabolické choroby s osteoporózou, např. homocysteinurie, metylmalonická acidémie, glykogenóza typ I, osteoporóza-pseudoglioma syndrom, aj. Někdy je obtížné odlišit I.A. a IV. A typ osteogenesis imperfecta. Osteoporóza je součástí Turnerova, Loweho, okulo-cerebro-renálního, Menkesova syndromu aj. Odlišit je nutno i získané (negenetické) osteoporózy např. renální a malnutriční křivice, prolongovaná imobilizace, leukémie a jiné malobuněčné tumory, histiocytární medulární retikulocytóza, hyperparatyreoidismus, Cushingova choroba, hypertyreoidismus, transientní osteoporóza, osteoporóza při kortikoterapii, pankreatitidě a těžkých chronických jaterních chorobách aj. (4 -

Kozłowski a Beighton 1995).

**Léčení:** Medika mentó z ní monitorované léčení (8 - Mařík et al. 2000, 9 - Proszynska et al. 1996) kalciotropními léky (kalcium, magnesium, vitamin D3 /1 - Bertelloni et al. 1992/, kalcitonin, bifosfonáty aj.) v akutní fázi onemocnění s cílem normalizace markerů kostního metabolismu a kostní denzitometrie, zmenšení počtu fraktur a prevence vzniku deformit páteře a končetin, ale i po remisi v období dospívání a dospělosti (zejména v těhotenství) jako prevence komplikací postmenopauzální a senilní osteoporózy. Ve všech stádiích onemocnění je individuálně indikované rehabilitační, ortotické nebo ortopedicko-chirurgické léčení zlomenin.

**Osobní zkušenost:** 15 případů (11 chlapců, 4 dívky), operační léčení bylo provedeno u 2. Kalciotropními léky bylo (je) léčeno 8 pacientů.

### **Kasuistika 1: Juvenilní idiopatická osteoporóza**

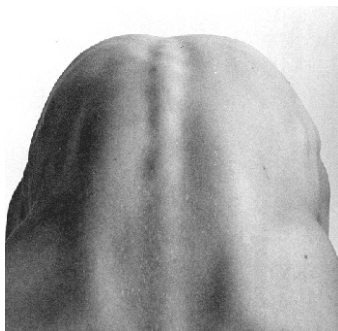
Zdravý chlapec utrpěl v 7 letech zlomeninu předloktí. Do 17 let života utrpěl okolo 20 zlomenin obou horních končetin, nejčastěji měl úplnou či neúplnou frakturu distální metafýzy radia a diafýzy kostí předloktí. V 15 letech začal veslovat, od 16 let se věnoval společenskému tanci. Při pádu na ruce v tanečních kurzech si způsobil frakturu chirurgického krčku obou humerů s minimální dislokací. Po úraze byl hospitalizován na dětské ortopedické klinice FN v Motole, kde byla zhotovena speciální fixace - oboustranný Desaultův obvaz, což zcela znemožnilo jeho soběstačnost. V 17 letech opět při pádu utrpěl zlomeninu distální metafýzy pravého radia. Pro bolesti v zádech a rentgenologicky prokázanou osteoporózu

páteře byl znovu hospitalizován a vyšetřen na ortopedické klinice FN v Motole. Chabé držení těla s protrakcí ramen a akcentovanou částečně fixovanou hrudní kyfózou a neomezená pohyblivost páteře je dokumentována na **obr. 1a, b**.

RTG snímek hrudní páteře v bočné projekci je zobrazen na **obr. 2a, b**, kde byla zjištěna zploštělá bikonkávní obratlová těla Th5 až 9 s prořídlou kresbou trámčiny a zeslabenými krycími destičkami. Nález byl suspektní z kompresivních fraktur. V bederní krajině tvar obratlových těl připomínal "rybí" obratle (tvar je způsobený protrusí nucleus pulposus do krycích destiček a obratlových těl). Na RTG snímku pánve a kyčlí se prokázala mírná protruse acetabul do pánve, oboustranně valgozita krčků femurů, kostní struktura byla normální.

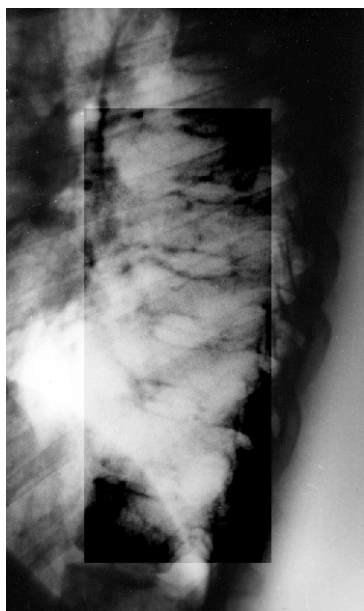
Z diagnostických důvodů byla provedena biopsie kostní tkáně z lopaty kosti kyčelní po dvojím značení tetracyklinem (preparát Ledermycin). Histomorfometrickým vyšetřením byla prokázána výrazná redukce objemu kostních trámců spongiózy. Znamky demineralizace ve smyslu osteomalacie se nezjistily (Povýšil). Pacient byl 9 měsíců léčen kalcitoninem (2 x týdně aplikace 200 UI i.m.), ionizovaným kalciem a vitamínem D3 s dobrým efektem - ústup bolestí zad byl koncem 1. měsíce léčení. Léčení bylo laboratorně monitorováno. Další fraktury již neutrpěl.

**Závěr:** až v 17 letech byla stanovena diagnóza JIO, která byla potvrzena i histologickým a histomorfometrickým vyšetřením. Pacient nebyl uznán schopným výkonu vojenské základní služby. Genealogickým vyšetřením bylo zjištěno, že se jedná o sporadický případ v rodokmenu. Matka trpí hypertenzí stejně



**Obr. 1a, b.** Sedmnáctiletý chlapec s JIO má zachovanou normální pohyblivost páteře.

**Obr. 2a, b.** RTG snímky hrudní páteře v bočné projekci ve stejném věku dokumentují zploštělá bikonkávní obratlová těla Th5-9.



jako její sourozenci a její matka. Otec má pravděpodobně získanou kataraktu, protože pracoval jako svářeč. V další rodině nebyl zjištěn výskyt závažných geneticky podmíněných onemocnění. Pro pacienta je indikováno komplexní léčení monitorované vyšetřováním kostního obratu a kostní denzitometrií i v dospělosti.

### **Kasuistika 2: Juvenilní idiopatická osteoporóza**

Proband, který pocházel z 1. fyziologické gravidity zdravé matky, utrpěl v dětství opakované zlomeniny obou předloktí a prstů rukou, 2x zlomeninu distálního bérce bez dislokace, pro které byl ambulantně léčen na ortopedické klinice FDL UK v Praze 2 (Karlovo náměstí). V 11 a 12 letech byl hospitalizován a operačně léčen pro frakturu olecranon ulnae levého respektive pravého lokte - **obr. 3a, b, c**. **Obr. 3a** ukazuje zlomeninu zobcového výběžku levého lokte v 11,5 letech, **obr. 3b** zlomeninu zobcového výběžku pravé ulny ve 12 letech a 2 měsících. Na **obr. 3c** je stav po osteosyntéze levého loketního kloubu. **Obr. 4.** fenotyp chlapce 11,5 letech. Na základě "triády" příznaků opakované zlomeniny, namodralé skléry a kloubní hypermobilita byla stanovena diagnóza osteogenesis imperfecta tarda. Na RTG horních končetin byl zjištěn gracilní skelet a osteopenie, na RTG lebky v bočné projekci nebyla prokázána ossa suturarum, kalva byla zesílena parietálně, v oblasti koronárního švu skleróza. Sella turcica a spodina lební byla bez odchylek.

Až ve 28 letech se dostavil pro bolesti v zádech (v torakolumbální krajině) na vyšetření do Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze 3. Rekreačně se zabývá kulturistikou. *Klinické vyšetření:*

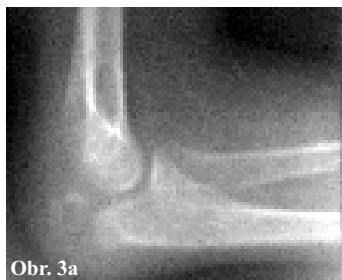
Tělesná výška 188 cm, 88 kg, držení těla dobré, dobře vyvinutý svalový korzet trupu, páteř se rozvíjí ve všech složkách pohybu bez omezení, extenze v hrudní krajině je plynulá, nezjištěny funkční blokády při rotacích. V kolenních a loketních kloubech hyperextenze do 10 stupňů, ve stoje je fyziologická osa dolních končetin. Dřep provede s dosednutím, zvedá se bez obtíží. Vyšetřením markerů kostního obratu (kalcitonin a kostní izoenzym alkalické fosfatázy v séru krevním, močový pyridinolin a deoxypyridinolin) se nezjistila odchylka kostního metabolismus. Podogramy prokázaly příčné plochonoží 2. - 3. stupně jako projev vrozené kloubní hyperlaxicity - **obr. 5.**

**Obr. 6a** zobrazuje kyfotizaci krční lordózy. Obratlová těla nejsou snižena ani deformovaná. **Obr. 6b, c** ukazuje RTG hrudní páteře v předozadní a bočné projekci vleže: páteř se velmi mírně vybočuje v hrudní krajině doprava, v bederní doleva, obratle jsou bikonkávní, značně zploštělé, tělo obratle Th12 má klínovitý tvar, obratel L1 je také bikonkávně deformován. Je patrná osteoporóza hrudní, ale i bederní páteře - **obr. 6d.**

**Obr. 7.** RTG kyčlí v axiální projekci ukazuje mírnou protruzi acetabul, výrazně zúžené kloubní štěrby a okrajové osteofyty hlavic – 2. stadium koxartrózy (podle Kellgrena a Lawrence). Postavení v kyčelních kloubech není porušené, hlavice jsou správně centrovány a dostatečně zastřešené acetabuly.

**Obr. 8.** Na RTG ruky je patrná demineralizace, úzké trámečky spongiózy, nepravidelně prořídlá struktura karpálních kůstek, tenké diafýzy metakarpů a úzká kortikalis.

**Závěr:** v růstovém období byl chlapec



Obr. 3a



Obr. 3b



Obr. 3c

**Obr. 3a, b.** Zlomenina olecranon ulnae levého lokte v 11 letech a pravého lokte v 12 letech.

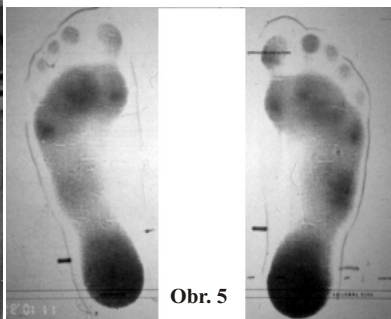
**Obr. 3c.** Stav po osteosyntéze levého lokte.

**Obr. 4.** Fenotyp chlapce v 11,5 letech - namodralé sklěry a kloubní hypermobilita vedly k podezření na osteogenesis imperfecta tarda.

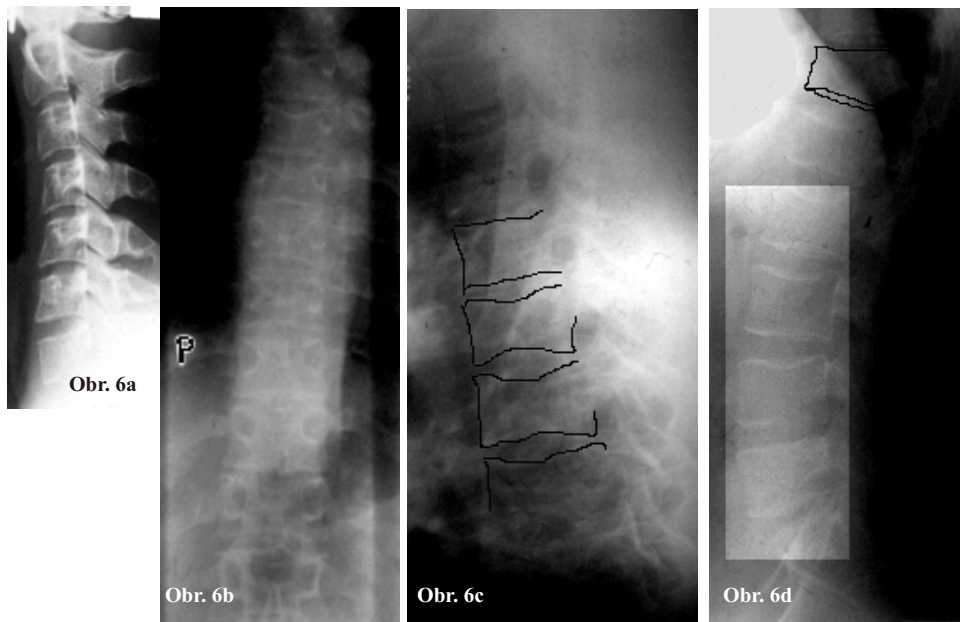
**Obr. 5.** Příčné plochonožní 2. - 3. stupně v důsledku kloubní a vazové hyperlaxity.



Obr. 4



Obr. 5



**Obr. 6a.** RTG snímek krční páteře v bočné projekci vsedě ve věku 28 let.

**Obr 6b, c.** RTG hrudní páteře v předozadní a bočné projekci vleže. Bikonkávní zploštělé obratle.

**Obr 6 d.** RTG bederní páteře v bočné projekci vleže - osteoporóza.

**Obr. 7.** RTG kyčlí v axiální projekci - zúžené kloubní štěrbiný, retroverze krčků a okrajové osteofyty hlavic obou femurů - 28 let.

**Obr. 8.** Na snímku pravé ruky jsou rentgenologické známky osteoporózy.





léčen pro více než 20 zlomenin, postiženy byly převážně prsty rukou a předloktí, utrpěl i frakturu distální metafýzy obou tibí při sportování. Genealogickým vyšetřením bylo zjištěno, že se jedná o sporadický případ v rodině. Klinicko-radiologický náález spadá jak do obrazu osteogenesis imperfecta (lehký typ) tak syndromu juvenilní idiopatické osteoporózy. Průběh onemocnění, lokalizace zlomenin a RTG obraz (na RTG lebky v bočné projekci ve 12 letech se neprokázala ossa suturarum) nás vedl k diagnóze JIO. Ověření genetické diagnózy bude možné v blízké budoucnosti molekulárně genetickým vyšetřením. Somatický i funkční náález pohybového aparátu mladého muže je v mezích širší normy zřejmě díky sportování od dětství. Již ve 28 letech se projeví bolesti v zádech a byly prokázány deformity obratlů, spondylartróza, ale i koxartróza ve 2. stadiu. Bolesti v zádech odezněly po snížení sportovní zátěže. Nadále je indikovaná každodenní LTV zaměřená na udržení rozsahu pohybu páteře a nosných kloubů DK a na udržení svalového korzetu trupu. Indikované je i opakované komplexní lázeňské léčení. Předpokládá se dlouhodobá dispenzarizace pacienta včetně monitorování kostní denzity a kostního obratu.

## ZÁVĚR

Obě kasuistická sdělení demonstrují nálezy na skeletu u mladých dospělých, kteří nebyli v období růstu léčení moderními kalciotropními léky. Oba pacienti v období puberty a adolescence sportovali, což příznivě ovlivnilo vývoj jejich muskulatury i skeletu. U dalších 5 léčených pacientů s JIO v růstovém období

(2 sourozenci a 3 sporadicky se vyskytující případy) jsme prokázali signifikantní zvýšení osteoblastické aktivity v průběhu léčení kalcitoninem a vitamínem D3. Markery osteoresorpce se pohybovaly na horní hranici normy nebo byly mírně zvýšeny. U 3 dospívajících pacientů se kostní obrat normalizoval. Kostní denzitometrie prokázala u dětí úbytek kostního minerálu, který svědčil pro osteoporózu nebo osteopenii.

Část postižených JIO patří velmi pravděpodobně do širšího okruhu syndromu vrozené kostní lomivosti (osteogenesis imperfecta) s familiárním nakupením. Autor doporučuje užívat název *syndrom JIO*, který lépe vystihuje heterogenní etiologii.

U kompresivních fraktur páteře s kyfotizací se osvědčila reklinační trupová ortéza (typ Cheneau nebo DKTO dle Černého). Včasná diagnóza syndromu JIO a odborně vedená terapie medikamentózní (monitorované léčení kalciotropními léky), rehabilitační a ortopedická (ortotické ošetření, operační léčení zlomenin jen výjimečně) s cílem dosáhnout optimální peak bone mass vede k minimalizaci následků (deformit páteře a končetin, osteoartrózy a spondylartrózy) v dospělosti.

## LITERATURA

1. Bertelloni S, Baroncelli GI, Di-Nero G, Saggese G. Idiopathic juvenile osteoporosis: evidence of normal osteoblast function by 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulation test. *Calcif Tiss Int*, 51, 1992, č. 1, s. 20 - 23.
2. Dent CE, Friedman M. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Q J Med*, 34, 1965, s. 177 - 210.
3. Hou JW, Wang TR. Idiopathic juvenile osteoporosis.: five year case follow up. *J Formos Med*

---

Ass, 94, 1995, č. 5, s. 277 - 80.

4. Kozlowski K, Beighton P. Gamut Index of Skeletal Dysplasias. 2nd Ed. London, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, 1995, 214 s.

5. Kuklík M, Mařík I. Juvenilní idiopatická osteoporóza. Osteologický bulletin, 4, 1999, 4. 2, s. 37 –40.

6. 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.

7. Mařík I, Kuklík M. Idiopatická juvenilní osteoporóza. Pohybové ústrojí, 3, 1996, č. 3, s. 162 – 79.

8. 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. Pedit., 55, 2000, č. 1, s. 9 - 14.

9. Proszynska K, Wiczorek E, Olszaniecka M, Lorenc RS. Collagen peptides in osteogenesis imperfecta, idiopathic juvenile osteoporosis and Ehlers-Danlos syndrome. Acta Peditr, 85, 1996, č. 6, s. 688 – 91.

10. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI et al. Mineral metabolism and calcitriol therapy in idiopathic juvenile osteoporosis. Amer J Dis Chil, 145, 1991, č. 4, s. 457 - 62.

11. Smith R. Idiopathic juvenile osteoporosis: experience of twenty-one patients. Brit J Rheum, 34, 1995, č. 1, s. 68 – 77.

12. Young I. Genetics for Orthopedic Surgeons. The molecular genetic basis of orthopedic disorders. London: Remedica Publishing Limited, 211 s.

## 2.7. HYPOFOSFATEMICKÁ KŘIVICE

Rachitida označuje porušenou mineralizaci a dezorganizaci růstové chrupavky, která se projevuje v období růstu různě biomechanicky závažnými deformitami skeletu. Osteomalacie je nedostatečná mineralizace spongiózy a kompakty, která se vyskytuje po skončení růstu v adolescentním věku i v dospělosti. *Hypofosfatemickou křivici (HypK)* odlišil od deficitní křivice kojenců Albright et al. v roce 1937 (1). V písemnictví je HypK známá také jako hypofosfatemická vitamin D rezistentní křivice, familiární hypofosfatemie, fosfátový diabetes a je nejčastěji se vyskytující formou vitamin D-rezistentní křivice (VDRR). Nově ověřená frekvence se uvádí 1 : 20 000 - 25 000 živě narozených dětí.

**Dědičnost** je XLD, tj. gonosomálně dominantní vázaná na X chromosom s úplnou penetrancí hypofosfatemie. Děvčata jsou dvakrát častěji postižena než chlapci, ale pouze u části heterozygotů ženského pohlaví se projeví úplný syndrom VDRR. Postižení kostry je vždy mírnější než u hemizygotů mužského pohlaví. Choroba se manifestuje u všech dcer postiženého muže, všichni synové jsou zdraví. Ženy s HypK mají 1/2 synů a 1/2 dcer postižených. Ojedinele byly popsány rodiny s AD (i AR) dědičností. AR dědičnost je známá u křivice pseudodeficitní, renální a jiných metabolických typů (5 - Mařík 1986).

**Etiopatogeneze:** základní defekt spočívá v poruše reabsorpce fosfátu v proximálním tubulu ledvin a přeměně 25(OH)D na 1,25(OH)<sub>2</sub>D. U častější *X-vázané formy HypK* byl na krátkém raménku X chromosomu lokalizován (v

pozici Xp22.2 - p22.1) genový defekt PEX (PHEX), v němž bylo identifikováno více než 90 různých mutací. PEX obsahuje 22 exonů a kóduje část proteinu s katalytickou aktivitou (XLinked hypophosphatemia protein), který vede zatím neobjasněným způsobem k vrozené poruše fosfátového transportu v proximálním tubulu ledvin, z čehož vyplývá ztráta fosfátu a hypofosfatémie. Přesná úloha příslušných genů ve fosfátové homeostáze je dosud nejasná. Uvažuje se, že tyto změny jsou vyvolány cirkulujícím fosfaturickým faktorem. Pravděpodobná je též snížená aktivita 1alfa-25(OH)<sub>2</sub>D-hydrolázy v ledvinách a nedostatečná funkční schopnost osteoblastů a osteocytů (2 - Glorieux 1991). Hladina 1,25(OH)<sub>2</sub>D v séru není přes výraznou hypofosfatémii zvýšena. Jedná se o kombinovanou poruchu fosfátové zpětné resorpce a regulace výměny látkové vitamínu D, nejasné příčiny. Snížení zpětné resorpce renálního fosfátu působí víceméně výraznou hypofosfatémii, která vede snížením kalciofosfátových produktů v séru k rachitidě nebo osteomalacii (3 - Kruse 1992). U vzácné *autosomálně dominantní formy HypK* byly identifikovány mutace v relativně malém genu FGF23, který obsahuje 3 exony určené ke kódování proteinu, skládajícího se z 251 aminokyselin. Skutečnost, že fibroblastový růstový faktor hraje důležitou regulační úlohu v buněčné signalizaci spolu s pozorováním produkce "phosphatoninu" (faktor, který inhibuje renální transport fosfátu a způsobuje osteomalacii) některými tumory, vedla k domněnce, že pozorované mutace ve FGF23 mohou vykazat jakýsi získaný funkční efekt (9 - Young 2002).

**Klinické příznaky** (5 - Mařík 1986, 4 -

Kutílek et al. 1998, 2 - Glorieux 1991), se objevují mezi 6. - 12. měsícem věku, kdy se pozorují skeletální a zubní změny. Postava je krátká, dolní segment zkrácený, vznikají genua vara (v případech poruchy kalciofosfátového metabolismu v 1. roce života), výjimečně genua valga (v případech kdy křivice vzniká po 2. roce či v pozdějším věku). Později se na hrudníku se vytváří rachitický růženec, Harrisonova rýha, což jsou typické příznaky pro deficitní křivici kojenců. Metafýzy dlouhých kostí jsou rozšířené (zejména zápěstí a kotníky), čelo je klenuté, nekonstantně vzniká dolichocefalická lebka jako následek kraniosynostózy šipového švu. Zuby se opožděně proezávají, pravidelně se vyskytuje hypoplazie zubní skloviny, trvalé zuby předčasně vypadávají, časté jsou peridentální abscesy. Na rozdíl od deficitní křivice není přítomna svalová slabost, tetanie ani křeče (7 - Rasmussen a Tenenhouse 1995). Duševní vývoj není chorobou poškozen (IQ je normální), výška v dospělosti je v rozmezí 130 - 160 cm, rachitické změny mohou být překážkou spontánního porodu.

**RTG změny** ukazují, že se jedná o metafyzární KD. Zjišťuje se prořídla a odlišná trabekulární struktura v pohárkovitě rozšířených metafyzách dlouhých kostí, lopkách kyčelních kostí i obratlových tělech, slabá kortikalis, tubulární tvar dlouhých kostí, varosní deformity a malpozice velkých kloubů DK, zesílení kortikalis na konkavitě, osteopenie. Na lebce se prokazuje rozšíření a skleróza švů lebních, někdy se pozorují impresiones gyrorum et juxta cerebralialia. U dospělých se prokazují Looserovy zóny, neúplné fraktury nebo pseudofraktury a generalizovaná osteoskleróza. Hrboly a drsnatiny jsou zvětšeny (entesopathie).

Páteř je často skoliotická, dochází k osifikaci a kostní formaci ligamentum flavum, což může být příčinou stenózy páteřního kanálu, pozorují se osifikace ligamentum interspinosum i fúze intervertebrálních kloubů obratlů.

Hlavním **biochemickým symptomem** jsou nižší hodnoty fostátu v séru vztažené k věku - zvláště s ohledem na glomerulární filtraci, které se mohou prokázat v prvních měsících života. Hypofosfatémie nemusí být přítomná po 6 měsíci života. V krevním séru se zjišťuje mírné zvýšení celkové alkalické fosfatázy (ALP) a výrazné kostního isoenzymu ALP, hodnota kalcia je normální nebo mírně snížená, v moči se zjišťuje hyperfosfaturie někdy i glykosurie. Popisuje se i defekt gastrointestinální absorpce vápníku a fosforu. Aminoacidurie nebývá součástí HypK (3 - Kruse 1992).

**Histologicky** se zjišťuje nález akutní rachitis. Typické změny bývají na žebrech a metafyzách blízkých kolenu a vzdálených lokti. Pozoruje se porucha enchondrální osifikace se zánikem provizorního zvápenatění a silným zduřením osifikační zóny. Porucha periostální a endostální osifikace se projevuje tvorbou osteoidních lemů a rachitických osteofytů (6 - Mařík a Kuklík 1994).

**Diferenciálně diagnosticky** je třeba odlišit jednak jiné formy křivice např. hypokalcemické vitamin D-deficitní křivice, pseudodeficitní křivice, vitamin D-dependentní křivice I. a II. typu, renální o s t e o d y s t r o f i i , L o w e h o okulocerebrorenální syndrom, renální Fanconiho syndrom, tubulární acidózu, cistinózu, hypofosfatemické onkogenní křivice aj. a jednak metafyzární chondrodysplazie zvláště typ Schmid. Diferenciální diagnóza závisí na biochemických nálezech (3 - Kruse 1992).

*Léčení* je substituční od stanovení diagnózy po celý život s cílem zabránit osteomalatickým změnám skeletu a spočívá v podávání fosfátu (Phosphore Sandoz tbl. eff. nebo Neutra-Phos plv.) v dávce 1 až více gramů denně, která se rozděluje do 4 - 6 dávek a kalcitriolu (např. dihydrotachysterol, u nás je dostupný Rocaltrol tbl.) v dávce 40 - 60 ng/kg/den jako prevence sekundárního hyperparathyreoidismu (4 - Kutílek et al. 1998). Adekvátní léčba zabrání těžším kostním deformitám a stimuluje tělesný vzrůst. V pubertě se dostaví takřka normální růstový spurt, který ale nenahradí opoždění růstu z předchozích let (8 - Steendijk a Hanspir 1992). Při léčení je nutné opakovaně kontrolovat fosfatémii, kalcémii, sérovou aktivitu ALP, fosfaturii a kalcii, abychom zabránily nežádoucím účinkům léčby, kam patří nefrokalcinóza, nefrolitiáza a terciární hyperparatyreóza.

Součástí medikamentózní terapie je ortotické léčení varosních (valgosních) deformit dlouhých kostí dolních končetin v předškolním věku ortézami s dynamickým předpětím (podle Maříka). Valgózní nebo varózní deformity kolenních kloubů po 12. roce věku jsou indikovány k mediální respektive laterální epifýzeodéze distálních femurů a proximálních tibií. Varozitu krčků femurů lze korigovat epifýzeodézou velkých trochanterů. U biomechanicky závažných deformit se neobejdeme bez chirurgické korekce zakřivení diafýz femurů a tibií segmentárními (vícečetnými) osteotomiemi se současnou korekcí malpozice velkých kloubů dolních končetin. Cílem ortotického i operačního léčení je korekce porušené biomechanického osy dolních končetin (6 - Mařík a Kuklík 1994).

**Osobní zkušenost:** 15 případů (5 chlapců, 10 dívek/žen), všichni jsou léčeni kalcitropními léky, operační korekce byla provedena dosud u 7 pacientů.

### **Kasuistika: Hypofosfatemická křivice**

Proband pochází z 5. gravidity matky (2 starší děti jsou zdravé, 2x spontánní abortus ve 3. měsíci těhotenství). Průběh těhotenství byl normální. Porod byl spontánní záhlavím, porodní hmotnost 4200 g, délka 56 cm, nebyl kříšen, normální poporodní adaptace, dobře prospíval. V 1. roce byl třikrát parenterálně aplikován vitamin D forte (300 000 UI), pak ještě užíval Infadin kapky v preventivní dávce. RTG kyčlí v 1. roce života byl v normě. Od 5. měsíce do 2 let se léčil pro opakované respirační infekty a byl několikrát hospitalizován. Byla provedena adenotomie a tonsilektomie.

Od 3 let rodiče pozorovali varozní zakřivení dolních končetin. V 6 letech byl poprvé vyšetřen v Ambulantním Centru pro vady pohybového aparátu v Praze. Na základě klinicko- radiologického a laboratorního vyšetření (zvýšení celkové ALP a kostního izoenzymu ALP, snížení anorganického fosforu, trojnásobné zvýšení močového pyridinolinu a deoxyypyridinolinu) byla stanovena *diagnóza HypK*, která byla při genealogickém vyšetření zjištěna i u matky dítěte (výška 154 cm), její sestry (výška 157 cm), syna sestry matky a matky obou postižených sester (výška 155 cm). V 7 letech byla zavedena léčba kalcitriolem (Rocaltrol tbl. á 0,25 ug) a anorganickým fosforem (Phosphore Sandoz tbl. eff. á 750 mg).

**Obr. 1a,b,c,d.** Fenotyp chlapce v 7 letech. Chlapec si stěžoval na bolesti DK při



**Obr. 1a, b, c.** Fenotyp chlapce v 7 letech - interkondylární vzdálenost ve stoje 12 cm, malpozice velkých kloubů dolních končetin.



**Obr. 1e, f.** RTG snímek dolních končetin v předozadní projekci ve stoje - pohárkovitě rozšířené metafýzy, tubulární tvar a rozšíření kortikalis na konkávní straně diafýz.



delší chůzi, která byla kolébová, nápadná byla zevní torse kolenních kloubů, anterolaterální zakřivení femurů, varozita bérců s maximem v distální čtvrtině, kde bylo i mírné ventrální zakřivení diafýz obou tibií, interkondylární vzdálenost ve stoje byla 12 cm. Biomechanicky závažné zakřivení (a malpozice velkých kloubů) je dokumentováno na RTG snímku DK v AP projekci ve stoje, kde jsou zobrazeny typické pohárkovitě rozšířené metafýzy v oblasti kolenních kloubů a nápadně rozšířené zóny provizorního zvápenatění, tubulární tvar dlouhých kostí a zesílení kortikalis na konkavitě tibií vlivem ohybových sil - **obr. 1e, f**.

Medikamentózní léčbou, která byla konzultována na Klinice dětského a dorostového lékařství 1. LF UK v Praze, byla dosažena částečná kompenzace kalciofosfátového metabolismu. V 7 letech a 8 měsících byla provedena operace pravé DK (korekční segmentární osteotomie femuru i bérce s nitrodřeňovou fixací podle Küntschera). Plně zatěžoval pravou DK 3 měsíce po operaci - **obr. 2a,b**. V 8 letech a 4 měsících byl stejný výkon proveden na levé DK, současně byly extrahovány hřeby z pravého femuru a pravé tibie - **obr. 3a**. Pacient byl mobilizován za 1 měsíc po operaci pomocí individuálně zhotovené ortézy s kolenním kloubem **obr. 3b**. Pro varozitu v oblasti proximální tibie vpravo byla zavedena léčba přes noc ortézou s vysokým ohybovým předpětím.

**Obr. 4.** Histologické vyšetření kostní tkáně z proximální metafýzy levé tibie ukázalo rozšířené neosifikované osteoidní lemy na trámečcích spongiózy, což je typický obraz osteomalacie (C. Povýšil). Vyšetření markerů kostního metabolismu opakovaně potvrdilo nedostatečnou kompenzaci obou fází kostního obratu

(zvýšení celkové ALP i kostního izoenzymu ALP v séru krevním, zvýšení množství pyridinolinu a deoxypyridinolinu). Hypofosfatémie byla zjišťována i přes suplementaci fosfátu. Na doporučení Kliniky dětského a dorostového lékařství 1. LF UK v Praze (J. Zeman) byly zvýšeny dávky Rocaltrolu na 3x denně 1 tableta a Phosphore Sandoz na 6x denně ¼ tablety.

Vzhledem k reziduální zevní rotaci a progresi varozity v krajině pravého kolenního kloubu byla v 11 letech provedena suprakondylická valgizační osteotomie femuru a zevně derotační osteotomie proximálního bérce. Výsledek operačního léčení v 11 letech a 5 měsících je dokumentován na **obr. 5a, b, c**. Dřep provedl bez obtíží, chůze zůstala kolébová v důsledku insuficience gluteálních svalů při varozitě a zkrácení krčků femurů (velké trochantery jsou v pozici C), byl schopen chůze po patách i špičkách (mírně omezena extenze palce pravé nohy při frustní paréze povrchní větve peroneálního nervu). Kostra byla robustní, trup relativně dlouhý, absolutně úzká ramena (-2, 6 SD), vysoce významně zkrácené končetiny: DK -2,8 SD, HK - 1,7 SD. Výška 134 cm byla pod normou (-1,7 SD), hmotnost 41,5 kg svědčila pro nadváhu mezi 75. - 90. percentilem. Kumulace tuku zvláště na hýždích. Predikce výšky v dospělosti se odhaduje kolem 165 cm.

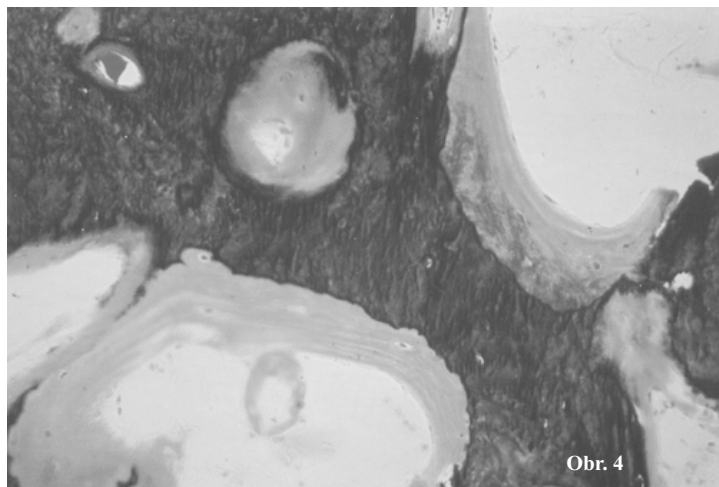
**Závěr:** prezentovaný klinický případ ukázal komplexní léčení chlapce s HypK, které zahrnovalo i rehabilitační léčbu ambulantní a ústavní. Cílem léčení je vyřešit biomechanicky závažné deformity DK již v období růstu. Ortotické léčení varozity bérců je účinné zejména po provedení resekce segmentu diafýzy fibuly v distální 1/4. Indikací k této jednoduché (a



**Obr. 2a, b.** Tři měsíce po operaci chlapec plně zatěžuje pravou dolní končetinu. Narovnění zakřiveného femuru a tibie vedlo k relativnímu prodloužení pravé dolní končetiny o 2 cm.



**Obr. 3a, b.** Stav po segmentární osteotomii levého femuru a tibie a nitrodřeňové osteosyntéze dle Küntschera, která byla provedena v 8 letech a 4 měsících. Jeden měsíc po operaci již plně zatěžuje s ortézou.



Obr. 4

**Obr. 4.** Histologické vyšetření kostní tkáně proximální metafýzy levé tibie - neosifikované široké osteoidní lemy na trámečcích spongiózy prokázaly osteomalacii (C. Povýšil).



**Obr. 5a, b, c.** Výsledek komplexního léčení v 11 letech a 5 měsících - vyrovnání varozity i malpozice velkých kloubů dolních končetin.



bezpečné) operaci je rentgenologicky prokázáný "přerůst" fibul. Vnitřní torsi bérců lze úspěšně korigovat modifikovanými Beckerovými ortézami s pružinovým předpětím. U dospělých pacientů jsme se setkali s významným opožděným hojením korekčních osteotomií (u matky probanda a sestry jeho matky). Příčinou je velmi pravděpodobně nekompenzovaný (subkompenzovaný) kostní metabolismus.

## ZÁVĚR

Jedině trvalá celoživotní laboratorně monitorovaná léčba kalciotropními léky zabrání osteomalatickým změnám i nežádoucím účinkům medikamentózní terapie (především nefrokalcinóze). *Předpokládá se, že biomechanické zlepšení zátěžové kapacity růstových chrupavek dlouhých kostí dolních končetin se uplatňuje jako stimulační efekt pro růst kostí spolu s již uvedenou vyváženou substituční léčbou, která se stala nezbytnou součástí úspěšné chirurgické i ortotické korekce.*

## LITERATURA

1. Albright F, Butler AM, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. *Am J Dis Child*, 54, 1937, s. 529-47.
2. Glorieux FH. Rickets, the continuing challenge. *N Engl J Med*, 325, 1991, 1875-77.
3. Kruse K. Erbliche Rachitis. *Neue Aspekte in der Pathogenese, Diagnostik und Therapie*. Sonderdruck aus *Sozialpädiatrie in Praxis und Klinik*, 14, 1992, č. 1, s. 28-34.
4. Kutílek Š, Bayer M, Leiská A. Rachitis. *Osteologický Bulletin*, 3, 1998, č. 2, s. 45-52.
5. Mařík I. Kostní dysplazie. Kandidátská disertační práce, 1. a 2. svazek. Praha: Fakulta dětského lékařství University Karlovy, 1986, 470 s.
6. Mařík I, Kuklík M. Vitamin-D Resistant Rickets. *Pohybové ústrojí*, 1, 1994, č. 2, s. 99-101.
7. Rasmussen H, Tenenhouse HS. Mendelian hypophosphatemia. In: Scriver CR ed. *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*. McGraw-Hill, 1995, s. 3717-3745.
8. Steendijk R, Hanspir RC. The pattern of growth and growth retardation of patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: a longitudinal study. *Eur J Pediatr*, 151, 1992, s. 422-27.
9. Young I. *Genetics for Orthopedic Surgeons*. The molecular genetic basis of orthopedic disorders. London: Remedica Publishing Limited, 211 s.

---

## 2.8. EXOSTÓZOVÁ CHOROBA

Exostózová choroba (ECH) je výsledkem vývojové poruchy epifyzární chrupavky. V literatuře se uvádí *synonymní názvy* multiple cartilaginous exostoses, diafyzární aklazie, exostózová chondrodysplazie, juvenilní osteokartilaginózní exostózy, které podle Volkova mohou být solitární (tzv. osteochondromy) nebo mnohočetné, známé též jako hereditární deformující kartilaginózní dysplazie (název přijatý v americké literatuře v roce 1917).

V 19. století několik typických případů popsal Virchow (9 - 1876). Volkov (10 - 1972) uvedl, že ECH byla zjištěna na vykopaných kostrách neolitického muže a lidoopa (*Pithecanthropus*). ECH je některými autory řazena mezi nádorům podobná onemocnění kostí. Podle Mezinárodní nomenklatury a klasifikace osteochondrodysplazií (12 - 1997) se zařazuje do skupiny kostních chorob s dezorganizovaným vývojem chrupavčitých a fibrózních složek skeletu. **Dědičnost** je AD se 100 % penetrancí pro muže a menší penetrancí pro ženy. Vyšší incidence a těžší projevy ECH jsou u mužů. V jedné rodině je značně variabilní expresivita postižení, 1/3 případů se vyskytuje sporadicky.

**Frekvence** výskytu kolísá, v určitých lokalitách je vysoká a uvádí se 1 : 1000 živě narozených (např. v Chamorros /Mikronésie/ na ostrově Guam). Průměrná incidence se uvádí okolo 1 : 50 000 živě narozených dětí.

**Etiopatogeneze:** v některých rodinách byla prokázána vazba jednak na dlouhé raménko 8. chromosomu (q23 - q24.13) ve stejné oblasti jako trichorinofalangeální syndrom 2 (Langer-Giedion), jednak na 11.

chromosom (v pozici p11.2 - p12) a dále na krátké raménko 19. chromosomu. Rozlišují se geny EXT1, EXT2, které kódují Exostosin-1 a Exostosin-2 a gen EXT3 (jeho úloha se zatím nezná). EXT1 gen se skládá z 11 exonů, EXT2 z 15 exonů. Oba geny kódují transmembránové glykoproteiny lokalizované v endoplasmatickém retikulu. Tyto proteiny spolu vytvářejí oligomerický komplex, který působí jako glykosyltransferáza v polymerizaci heparan sulfátu, což je důležitá složka glykosaminoglykanů. GAG jsou především kofaktory signálové transdukce, tj. procesu kterým buňky obdrží instrukce - signály, např. k růstu, diferenciaci nebo migraci. Heterokomplex EXT1/EXT2 vytváří mnohem vyšší glykosyltransferázovou aktivitu než samotné homokomplexy EXT1 nebo EXT2. Proto EXT1 a EXT2 působí jako tumor-supresory, kde jejich kombinovaný proteinový produkt má negativní regulační úlohu na buněčný obrat. Studie exostóz od pacientů s ECH odhalily ztrátu heterozygosity pro EXT1. Z toho vyplývá ztráta normální alely, takže buněčná linie d á v á v z n i k k l o n o v a n ý m osteochondromům, které obsahují pouze zděděné mutované alely. Další maligní transformace na osteochondrosarkom zcela jistě obsahuje další somaticky získané mutační příhody souhlasné s mnohostupňovým konceptem karcinogeneze (11 - Young 2002).

**Genetické poradenství** se zakládá na AD dědičnosti s variabilní expresivitou. V současné době lze využívat chromosomální analýzu v případech mnohočetných exostóz sdužených např. s mentální retardací (delece 11p11.2-p12) nebo orofaciální stigmatizací (delece 8q24.11 - q24.33 způsobuje syndrom Langer-Giedion).

---

Specifická mutační analýza je pro klinickou praxi zatím nedostupná (2 - Kuklík a Mařík 1999).

**Klinické příznaky** se projevují obvykle v prvních 10 letech. Na koncích dlouhých kostí se zjišťují mnohotné tuhé výrůstky, které jsou někdy při palpaci bolestivé. Bývají též na žebrech, lopatkách, hřebenech kyčelních kostí, zřídka na klíčkách, sternu, dolní čelisti. Porušeným růstem dlouhých kostí dochází k asymetrickému zkrácení a zakřivení dlouhých kostí, ke kloubním deformitám s omezením rozsahu pohybu. Častá a typická je ulnární a volární device ruky označovaná jako Madelungova deformita, způsobená poruchou růstu distálního konce ulny ekchondromem (7 - Spranger et al. 1974, 3 - Mařík a Kuklík 1996). Analogická porucha růstu vzniká někdy na distálním konci fibuly a vede k biomechanicky závažné valgositě a instabilitě horního hlezenního kloubu.

**RTG obraz** je pro diagnózu rozhodující. Pozorují se nepravidelně rozšířené metafýzy s přisedlými nebo stopkovitými výrůstky, které směřují k diafýzám dlouhých kostí. Kostní struktura uvnitř exostózy odpovídá spongióze a přímo přechází do spongiózy metafýzy. Kompakta exostózy rovněž přechází plynule v kompaktu dlouhé kosti. Na vrcholu exostózy se někdy prokazuje bezstrukturný vápenatý stín, odpovídající kalcifikované chrupavčité čepičce. Postižené dlouhé kosti jsou často zkrácené, někdy se prokazuje tibiofibulární nebo radioulnární synostóza (častěji distální), která brání supinaci a pronaci předloktí. Distální konec ulny a proximální konec fibuly může být zkrácený, rozšířený nebo přihrocený. V kolenním a hlezenním kloubu pak vzniká valgózní deformita. Na

prstech rukou či nohou se může vytvořit klinodaktylie nebo brachydaktylie. Exostózy se vyskytují i v plochých kostech, vzácně na tělech obratlů a křížové kosti. Lokalizace kartilaginózních exostóz bývá polyostotická, polytopní a není symetrická. Nejčastěji vznikají na metafýzách dlouhých kostí v oblasti kolenních kloubů a na horních koncích humerů, což jsou místa s největším růstovým potenciálem (7 - Spranger et al. 1974, 3 - Mařík a Kuklík 1996).

**Průběh a prognóza:** průměrná výška mužů se uvádí 169 cm, žen 159 cm. Deformity, porucha kloubního rozsahu, centrace a disproporcionalita dlouhých kostí ovlivňují funkční postižení. V dospělosti se již exostózy nezvětšují a nové se netvoří. Exostózy mohou způsobovat útlak nervů (např. nervus peroneus communis), cév, míšních kořenů i míchy, vzácně mohou být příčinou obstrukce močových cest, střevní obstrukce nebo malpozice dělohy u těhotných. Byl popsán hemothorax u dvanáctileté dívky jako důsledek exostózy žebra (8 - Taybi a Lachman 1996). Sarkomatózní zvrhnutí se různými autory odhaduje na 2 - 10 - 20 % případů s ECH. Nedostatkem většiny těchto údajů je zpracování klinického materiálu bez dlouhodobého sledování pacientů. Nejčastěji k malignizaci dochází v krajně kyčelního kloubu, proximálního konce humeru a v osteochondromech plochých kostí. Podezřelé jsou rychle rostoucí, bolestivé exostózy po 30. roce života. Vzácně k malignizaci dochází před 10. rokem a po 50. roce života. RTG známkou malignizace je ztráta kostní struktury, neostře ohraničení exostózy a rozpouštění kalcifikací v chrupavčité čepičce, kde se vyvíjí chondrosarkom. Při suspektní malignizaci indikujeme kostní scintigrafii,



CT, MRI a ultrazvukové vyšetření (6 - Matějovský et al. 1988). Životní prognóza je dobrá, pokud nedojde k malignizaci (2 - Kuklík a Mařík 1999). Dispenzarizace postižených s ohledem na detekci prekancerotických změn je nutná po celý život. Významné se jeví zjišťování onkogenních markerů. Časné osteolytické změny lze zachytit monitorováním markerů osteoresorpce v moči a to pyridinolinu a deoxy pyridinolinu (4 - Mařík et al. 2000).

**Léčení:** chirurgické odstranění exostóz se indikuje v případech, kdy exostózy způsobují bolest, omezení pohybu či blokádu kloubu (exostóza může prorůstat do kloubní šterbiny), uzuraci sousední kosti, či útlak nervů, cév a jiných měkkých tkání v okolí exostózy. Exostózy podezřelé z malignizace se musí ihned odstranit i s periostem a chrupavčitou čepičkou. Postižené jedince dispenzarizujeme jako prekancerózu, poučíme je o nutnosti sebezpozorování. Madelungovu deformitu ruky je možno řešit korekčními osteotomií radia nebo prodloužením ulny nebo kombinací obou výkonů. Luxovanou hlavičku radia s osteochondromem je nutno excidovat a často provést i prolongaci ulny (5 - Masada et al. 1989). Korekčními osteotomiemi řešíme biomechanicky závažné deformity v oblasti kolenních a hlezenních kloubů, kde se někdy rekonstrukce zevního kotníku řeší prolongací fibuly. Nestejnou délku DK indikujeme buď k epifyzeodéze nebo k prolongaci končetiny podle zkratu segmentu predikovaného antropologem (3 - Mařík a Kuklík 1996).

**Diferenciální diagnóza (8 - Taybi a Lachman 1996):**

1. *Enchondromatóza* se vyznačuje enchondromy v metakarpech (metatarzech) a falangách rukou (nohou), v metafyzách

dlouhých kostí se rentgenologicky prokazují pruhovitá projasnění. Exostózy jsou malé a ojedinělé. Ojedinělé exostózy se nalézají i u případů metachondromatózy. *Maffucioho syndrom* se kromě mnohočetných enchondromů a ekchondromů projevuje mnohočetnými hemangiomy. U obou těchto generalizovaných chondromatóz je vysoké procento malignizace, a to v rozmezí 30 - 50 % (6 - Matějovský et al. 1988). Jako Ollierova choroba se označuje enchondromatóza lokalizovaná na jednu končetinu nebo na polovinu těla.

2. Solitární osteochondromy se nedají rentgenologicky ani histologicky odlišit od mnohočetně se vyskytujících exostóz.

3. Exostózy se mohou vyvinout i u některých jiných kostních chorob a syndromů, např. u trichorinofalangeálního syndromu, typ 2 (Langer-Giedion), Turnerova syndromu, brachydaktylie typu E a XYY. Popisují se i koincidence hypochondroplazie nebo achondroplazie a mnohočetných exostóz. Exostózy byli zjištěny dále ve spojení s pseudohypoparathyroidismem, morbus Legg-Calvé-Perthes, kardiopatií a ve spojení s mentální retardací, schizofrenií, Wilmsovým tumorem a pod.

4. Ojedinělé exostózy mohou být následkem mechanického dráždění periostu, subperiostálního pourazového krvácení nebo periostitidy.

Známé jsou i modely ECH u zvířat např. psů a koní (1 - Doige 1987).

**Osobní zkušenost:** exostózová choroba 11 případů (7 chlapců, 4 dívky), enchondromatóza 4 případy (2 chlapci a 2 dívky), 1 muž s Maffucioho syndromem. Operační léčení bylo provedeno u 10 pacientů. Velmi často bylo zjištěno postižení i u dalších členů rodin.

**Kasuistika 1:** chlapec byl vyšetřen pro exostózovou chorobu v Amulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze v 11 letech. Již dříve byl s touto diagnózou sledován na ambulanci pro kostní dysplazie polikliniky FN v Motole. Proband pochází z druhé fyziologické gravidity matky se stejným postižením (lehká forma ECH). Otec a starší sestra jsou zdraví. Matka matky (narozená v roce 1940) byla pro exostózy operována (páteř a předloktí).

Při vyšetření v 11 letech byly zjištěny u hubeného chlapce s kratším dolním segmentem těla mnohočetné exostózy na všech metafýzách dlouhých kostí HK i DK, desaxace a zkrácení článků prstů rukou, Madelungova deformita pravého předloktí, flekční kontraktury loketních kloubů 15 stupňů bilaterálně, velká plošná exostóza na lopatě levé kyčelní kosti a exostózy na obou lopatkách. Výška 142 cm odpovídala 25. percentilu, hmotnost 27 kg 3. percentilu. Valgozita kolenních kloubů ve stoje byla asi 8 stupňů. Rozsah pohybu v kyčelních kloubech byl omezen - flexe vlevo do 90 a vpravo do 100 stupňů se současnou zevní rotací, při extenzi kyčelních kloubů vleže na břiše byla vnitřní rotace vlevo 20 a vpravo 30 stupňů, zevní rotace bilaterálně do 50 stupňů. Na RTG kyčlí se prokázalo oboustranně lahvovité rozšíření proximální metafýzy a krčku femuru, zvětšený kolodíafyzární úhel (vpravo 170, vlevo 160 stupňů), CE úhel vpravo 20, vlevo 30 stupňů a protruse acetabula bilaterálně - **obr. 1**. RTG kolenních kloubů ukázal valgozitu zejména v proximální diametafyzární krajině tibií bilaterálně, rozšíření metafýz a typické exostózy směřující od růstové chrupavky k diafýze femuru respektive tibie - **obr. 2**. Na RTG levé ruky a zápěstí byly zjištěny drobné exostózy na distálních metafýzách

metakarpů, proximálních metafýzách základních a středních falang, desaxace 3. a 4. prstu v PIP kloubu, relativní přerůst distálního konce ulny a můstkovitá přemostující exostóza distálního radia rostoucí proximálně k ulně - **obr. 3**. **Obr. 4 a 5** dokumentuje Madelungovu deformitu pravého předloktí, která je způsobena zvětšujícím se zkratem distálního konce ulny.

V 11 letech a 6 měsících byla provedena ablace plošného velkého osteochondromu z levé lopaty kyčelní kosti, který vyrostl během jednoho roku a 2 kartilaginózních exostóz na mediální straně distální metafýzy levého femuru. Histologické vyšetření potvrdilo diagnózu, nebyly prokázány známky malignizace.

Progredující valgozita v kolenních kloubech (tibiofemorální úhel změřený na RTG snímku DK ve stoje byl vlevo 36 a vpravo 16 stupňů) byla indikací k ortotickému léčení ortézami s vysokým ohybovým předpětím. Ortézy pacient špatně toleroval, protože jej výrazně tlačily v oblasti exostóz. Na **obr. 6**. jsou dolní končetiny probanda ve věku 13 let a 6 měsíců, kdy byla valgozita převážně v proximální krajině bérců (intermaleolární vzdálenost 12 cm).

V 13 letech a 8 měsících byla provedena korekční OT proximální metafýzy levé tibie - varizace o 30 stupňů, a současně zevní rotace 15 stupňů. Kirschnerovy dráty byly extrahovány za 1 měsíc po operaci. Úplná remodelace osteotomie se rentgenologicky prokázala za 2 měsíce po operaci.

Při antropologickém vyšetření ve 14 letech a 8 měsících byla zjištěna tělesná výška 156,7 cm (mezi 3. a 10. percentilem), hmotnost 38 kg (vzhledem k výšce mezi 10. a 25. percentilem), normální sexuální



Obr. 1



Obr. 2

**Obr. 1.** RTG kyčelních kloubů - lahvovitě rozšíření proximálních femurů, hypervalgizita krčků, acetabulární protruze.

**Obr. 2.** RTG kolenních kloubů - exostózy směřující od růstové chrupavky k diafýze.

**Obr. 3.** Relativní přerůst ulny - přemost'ující exostóza distálního radia.



Obr. 3



Obr. 6

**Obr. 6.** Dolní končetiny chlapce ve věku 13,5 roku - intermaleolární vzdálenost 12 cm.

**Obr. 4, 5.** Madelungova deformita pravého předloktí - zkrácení distálního konce ulny.



Obr. 4



Obr. 5



Obr. 7

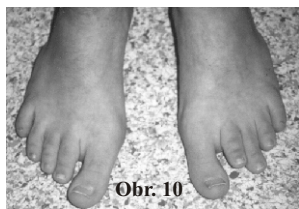


Obr. 8



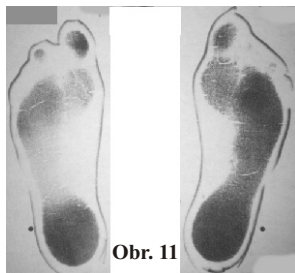
Obr. 9

**Obr. 7, 8, 9.** Výsledek operačního léčení dolních končetin v 15 letech a 9 měsících. Intermaleolární vzdálenost ve stoje 4 cm. Na RTG bérců je valgozita proximální třetiny vpravo a valgózní sklon hlezenních kloubů.



Obr. 10

**Obr. 10, 11.** Brachymetatarzálie nohou a podogram.



Obr. 11

**Obr. 12.** Na RTG levé ruky je zobrazena kromě drobných ekchondromů přemostující exostóza mezi hlavičkami 3. a 4. metakarpu.



Obr. 12

maturace. Proporcionalita trupu a dolních končetin byla v normě, krátké horní končetiny. Predikce výšky v dospělosti byla mezi 165 - 170 cm.

Pro výraznou progredující valgozitu pravého bérce zejména distálně - kloubní štěrbin hlezenního kloubu byla odchýlena od horizontály 35 stupňů - byla provedena korekční osteotomie distálního bérce. Opět velmi rychlé hojení osteotomie, Kirschnerova fixace byla odstraněna za 1 měsíc po operaci, sádrovou fixaci pod koleno měl 6 týdnů, kdy již byla prokázána úplná konsolidace linie osteotomie na RTG snímku. Ortézou s vysokým ohybovým předpětím byla ještě korigována valgozita proximálního bérce vpravo.

**Obr. 7, 8, 9.** Výsledek operačního léčení dolních končetin u chlapce s ECH ve věku 15 let a 9 měsíců, intermaleolární vzdálenost ve stoje byla 4 cm, na RTG snímku kolenních kloubů a RTG bérců je mírná valgozita v proximální 1/3 pravého bérce a mírně valgusní sklon štěrbin horních hlezenních kloubů oboustranně.

**Obr. 10 a 11** dokumentuje brachymetatarzálii nohou a přiměřené rozložení tlakových napětí na podogramech.

V 16 letech byl operován pro exostózy levé ruky, které mu způsobovaly obtíže a bolesti při sevření ruky v pěst. **Obr. 12** zobrazuje přemostující exostózy mezi hlavičkami 3. a 4. metakarpu. Byla provedena ablace exostóz v oblasti hlavičky 2.,3.,5. metakarpu a základního článku 4. prstu. V 16 letech a 6 měsících byla provedena ablace mnohočetných exostóz v oblasti distálního levého bérce a z krajiny obou kolenních kloubů (bylo odstraněno celkem 15 exostóz).

**Závěr:** Operačním léčením a ortotickým byla významně zlepšena

valgozita DK (korekční OT proximálního bérce vlevo, distálního bérce vpravo) a byly odstraněny četné exostózy (z lopaty levé kyčelní kosti, z oblasti obou kolenních kloubů a krajiny distálního bérce vlevo, z levé ruky - celkem více než 20 exostóz), které působily nepříznivě tlakem na okolní tkáň. Histologicky byly prokázány kartilagosní exostózy. Bylo pozorováno velmi rychlé hojení korekčních osteotomií kostním svalkem. Chlapec podstoupil 5 operačních výkonů během 5 let života (1. operace v 11,5 letech, 5. operace v 16,5 letech). Opakovaně byl monitorován kostní metabolismus, markery osteosyntézy i osteoresorpce byly vždy mírně zvýšeny, což svědčí pro zvýšený kostní obrat u exostózové choroby. Při chromosomálním vyšetření probanda, jeho matky i starší sestry nebyla zjištěna zvýšená hladina (procento) aberantních buněk (chromosomálních získaných aberací). Vyšetření onkogenních markerů bylo negativní. Při klinickém vyšetření v 17 letech a 6 měsících nebylo zjištěno zvětšování ani růst nových exostóz.

**Kasuistika 2:** mnohočetné exostózy byly zjištěny u probanda ve 3 letech života. Na dětské ortopedické klinice FN v Motole byla provedena ablace proximální exostózy lýtkové kosti vlevo ve 4 letech. V 6 letech byl znovu operován pro exostózy na distální konci ulny vlevo a na zevní ploše levé lopaty kosti kyčelní. Histologicky byla potvrzena diagnóza osteochondromu. Chlapec pochází z 1. fyziologické gravidity zdravé matky. Porod byl v termínu, spontánní, záhlavím, porodní hmotnost 3150 g, délka 49 cm. Nebyl kříšen, poporodní adaptace i psychomotorický vývoj v 1. roce života byl v normě. ECH trpí jeho otec a nevlastní bratr ze strany otce.



Chlapec s diagnózou ECH byl vyšetřen v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze v 9 letech. V 10 letech a 6 měsících bylo na RTG prokázáno typické lahvovité rozšíření metafýz a exostózy se širokou bází v oblasti kolenních - **obr. 13a, b** a kyčelních kloubů, kde bylo zjištěno hypervalgózní postavení krčků femurů - **obr. 14** (kolodiafyzární úhel byl okolo 165 stupňů). Hlavice byly dostatečně kryty stříškami acetabul, která byla mírně vtačena do pánevního kruhu (exostóza je patrná na pravé lopatě kyčelní kosti). Zvětšila se exostóza na hřebenu a vnitřním úhlu levé lopatky a progredovala varozita levého loketního kloubu. Levé předloktí bylo v pronaci, flexe v loketním kloubu byla možná do 130 stupňů, elevace levé HK do 140 stupňů - **obr. 15 a 16**. Chlapec měl trvale výrazně chabé držení vlivem zkrácené levé HK v proximálním a středním segmentu.

RTG levého předloktí v AP a bočné projekci zobrazilo značně zkrácenou ulnu, na jejím distálním konci osteochondrom spojený s radiem, proximální konec radia byl subluzován, distální výrazně zešíkmen - jde o typický obraz Madelungovy deformity ruky s biomechanicky závažně porušenou stabilitou radiokarpálního i loketního kloubu - **obr. 17a, b**.

V 11 letech byla provedena resekce luxované hlavičky radia a loketní kloub byl dočasně fixován sádrovými dlahami, později dynamickou loketní ortézou s fixací ruky ve středním postavení. Po operaci byla zjištěna přechodná paréza hluboké větve nervi radialis, která se upravila za 2 měsíce po výkonu ad integrum. Supinace po operaci byla možná do 20 stupňů.

Ve 12 letech došlo k postupné ztrátě aktivní flexe, pasivně byla možná do 60 stupňů. Neurologické vyšetření vyloučilo

periferní motorickou lézi. Byla zavedena rehabilitační léčba a polohování v ortéze při 100 stupňové flexi loketního kloubu. Funkce levého loketního kloubu se upravila během 1 měsíce. Na RTG levého předloktí v obou projekcích se zjistil opět přerůst proximálního konce radia. RTG levého ramene a lopatky prokázalo velkou exostózu na vnitřním úhlu levé lopatky a dvě exostózy v oblasti distálního úhlu ventrálně - **obr. 18a, b**.

Ve 13 letech byla provedena ablace exostózy na vnitřním úhlu levé lopatky. Současně byl aplikován zevní fixátor Wagner malý na levou ulnu a byla provedena rotace periferního fragmentu ulny o 20 stupňů zevně, aby předloktí bylo ve středním postavení. Histologické vyšetření exostózy lopatky prokázalo typické struktury proliferujícího osteochondromu - známky aktuální malignity nebyly zjištěny (Povýšil). Ulna byla postupně prodloužena o 45 mm - **obr. 19**. Po 6 měsících byl na RTG zjištěn atrofický pakloub - **obr. 20**, a proto byla provedena spongioplastika autologními štěpy odebranými z pravé lopaty kyčelní kosti, kde byla současně provedena ablace dvou plošných exostóz. Bylo zjištěno uvolnění proximálních šroubů zevního fixátoru, a proto byly převrtány. Za 2 měsíce již RTG snímek prokázal dokonalou osifikaci kostního regenerátu - **obr. 21** a zevní fixátor byl odstraněn v celkové anestézii. Funkční výsledek je dokumentován na **obr. 22a, b, c** - flexe v lokti byla neomezená a symetrická, do plné extenze chybělo 10 stupňů, předloktí bylo ve středním postavení, normální osa loketního kloubu, pronace a supinace byla v rozsahu 20 stupňů. Extenze levé ruky dosáhla 50 stupňů.

**Závěr:** vznik atrofického pakloubu





Obr. 13a



Obr. 13b



Obr. 14

**Obr. 13a, b.** RTG kolenních kloubů v základních projekcích v 10 letech a 6 měsících - lahvovité rozšíření metafýz a exostózy.

**Obr. 14.** RTG kyčelních kloubů v AP projekci - hypervalgozita krčků.

**Obr. 15, 16.** Fenotyp chlapce, pronace levého předloktí, flexe v loketním kloubu do 130 stupňů.

**Obr. 17a, b.** RTG levého předloktí v základních projekcích - subluxace proximálního konce radia a Madelungova deformita ruky.



Obr. 15

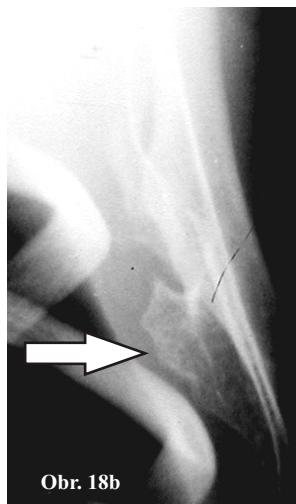
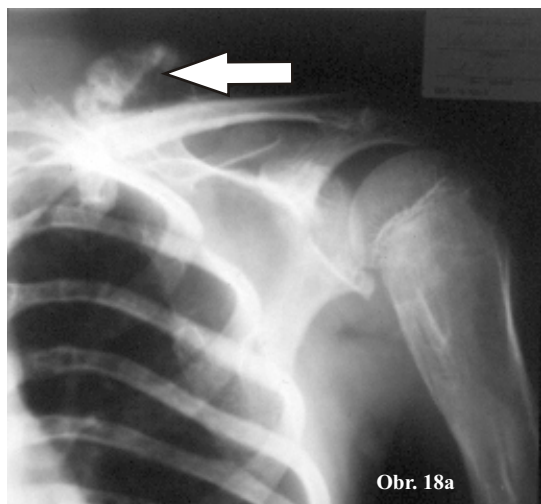


Obr. 16



Obr. 17a

Obr. 17b



**Obr. 18a, b.** RTG levého ramene v AP projekci a RTG levé lopatky v axiální projekci - šipkami je označena exostóza na vnitřním úhlu a subskapulární exostóza distálního úhlu lopatky.

**Obr. 19.** Prolongace levé ulny o 45 mm zevním fixátorem (Wagner).

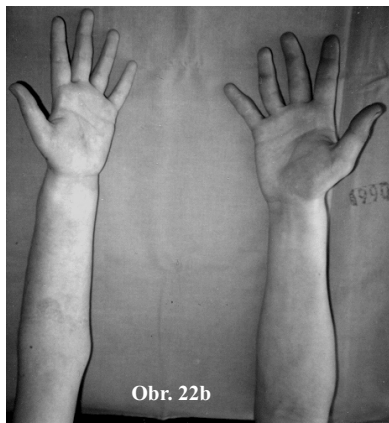
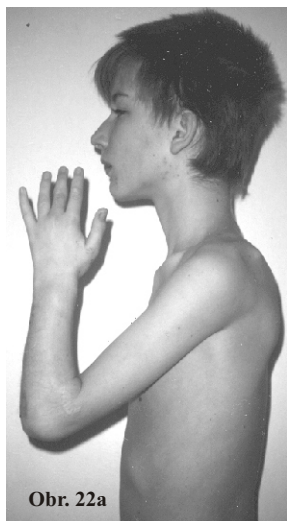
**Obr. 20.** Atrofický pakloub ulny.

**Obr. 21.** Zhojení pakloubu za dva měsíce po autologní spongioplastice.



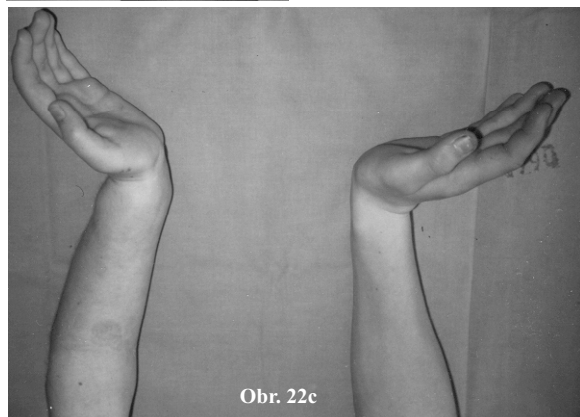
ulny po prolongaci byl zřejmě způsoben uvolněním proximálně zavedených šroubů zevního fixátoru. Při vyšetření v 15 letech byla zjištěna symetrická a neomezená elevace v ramenních kloubech, neomezený rozsah pohybu v loketních kloubech v sagitální rovině, trvá omezení pronace a supinace předloktí, které je ve středním postavení. RTG snímek levého předloktí ukázal dokonalou remodelaci

prolongované ulny a ohraničené malé exostózy s trámčitou kostní strukturou v oblasti distálního konce ulny a radia - **obr. 23**. Opakovaně se zjistilo signifikantní zvýšení markerů osteosyntézy (kostní isoenzym ALP a osteokalcin v krevním séru), markery osteoresorpce (pyridinolin a deoxypyridinolin v moči) byly na horní hranici referenčních hodnot.



**Obr. 22a, b, c.** Funkční výsledek prolongace levého předloktí - flexe v lokti byla 130 stupňů, extenze -10 stupňů, extenze levé ruky 50 stupňů.

**Obr. 23.** RTG levého předloktí v 15 letech - dokonalá remodelace ulny.



---

## ZÁVĚR

V obou kasuistikách byla zjištěna AD dědičnost. Riziko postižení potomků nemocných s ECH je 50% včetně frustních forem. Hojení korekčních osteotomií a remodelace autologních kostních štěpů je velmi rychlá. Ortotické korekční léčení deformit dolních končetin v oblasti kolenních kloubů v růstovém období je vzhledem k tlaku pelot na četné exostózy špatně tolerováno a mohlo by vést k jejich iritaci a nežádoucímu růstu. V indikovaných případech je nutno v předpokládaných tlakových oblastech exostózy předem odstranit. V oblasti kolenních kloubů lze desaxace ve frontální rovině účinně korigovat epifýzeodézou u dětí starších 10 let. Timing operace je nutno určit podle predikce zbytkového růstu segmentů postižené dolní končetiny. Pro korekce desaxací a nestejně délky dolních končetin lze využít i kompresně distrakční metodu podle Ilizarova. Vzhledem ke skutečnosti, že ECH je prekancerózou, je nutná celoživotní dispenzarizace, pacienti musí být poučeni o nezbytné sebekontrolě rostoucích výrůstků. Monitorování markerů kostního obratu se ukazuje významné zejména v dospělosti, kdy signifikantní intraindividuálně zjištěné zvýšení ukazatelů obou fází kostní remodelace může upozornit na malignizaci (chondrosarkom). Obdobný význam má zjištění zvýšené hladiny chromosomálních získaných aberací a průkaz onkogenních markerů.

## LITERATURA

1. Doige CE. Multiple cartilaginous exostoses in dogs. *Vet Pathol*, 24, 1987, s. 276.
2. Kuklík M, Mařík I. Bone Dysplasias Known as Praecanceroses. *Ivth International Congress of Aleš Hrdlička, Prague and Humpolec*, 31.8 – 4.9.1999. In: *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 3+4, s. 280-81.
3. Mařík I, Kuklík M. Metachondromatosis, enchondromatosis and multiple exostosis disease: a review and two case reports. *Pohybové ústrojí* 3, 1996, č. 2, s. 109-121.
4. 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. *Čes-slov Pediat*, 55, 2000, č. 1, s. 9–15.
5. Masada K, Tsuyuguchi Y, Kawai H, Kawabata H et al. Operations for forearm deformity caused by multiple osteochondromas. *J Bone Joint Surg (Br)*, 71B, 1989, s. 24-29.
6. Matějovský Z, Povýšil C, Kolář J. *Kostní nádory*. Praha: Avicenum / zdravotnické nakladatelství, 1988, 448 s.
7. Spranger JW, Langer LO, Wiedemann HR. *Bone Dysplasias: An Atlas of Constitutional Disorders of Skeletal Development*. Jena: VEB Gustav Fischer Verlag, 1974, 369 s.
8. Taybi H, Lachman RS. *Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders, and Skeletal Dysplasias*. 4th ed. St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby, 1996, s. 818-20.
9. Virchow R. Ueber die Entstehung des Enchondroms und seine Beziehungen zur Enchondrosis und Exostosis cartilaginea. *Monatsber Kon Preuss Akad Wissensch*, 1876, s. 760.
10. Volkov MV. *Childhood Osteology. Bone Tumours and Dysplasias*. Moscow: Mir Publishers, 1972, 466 s.
11. Young ID. *Genetics for Orthopedic Surgeons. The molecular genetic basis of orthopedic disorders*. Series Ed. E. Hatchwell. London, Remedica Publishing, 2002, 211 s.
12. *International Nomenclature and Classification of the Osteochondrodysplasias (1997)*. International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. *Amer J Med Gen*, 79, 1998, s. 376–382.

## 2.9. TURNERŮV SYNDROM

Turnerův syndrom (TS) nebo Ullrichův (1930) a Turnerův (6 - 1938) syndrom je částečná nebo úplná monosomie chromosomu X (karyotyp 45,X0 v 55 %, nebo mozaika 45,X0/46,XX, 45,X0/46,XY, 45,X0/46,XX/46,XY). *Chromosomální abnormality* zahrnují partiální delecí krátkého či dlouhého raménka X, izochromosom X nebo X kruhový chromosom. Anomálie X chromosomu je spojena s poruchou genů, které se podílejí na vývoji gonád, kontrole růstu a na vývoji dalších tkání. TS bývá příčinou 75 % spontánní potratů.

**Incidence** se uvádí 2 - 5 : 10 000 živě narozených dětí.

Novorozenci jsou fenotypicky ženského pohlaví, porodní hmotnost je nižší, délka kratší. Častý je lymfedém končetin zvláště rukou a nohou. Tělesná výška v dospělosti je 130 – 145 cm. IQ bývá normální, životní prognóza je ovlivněna přidruženými systémovými vadami.

**Symptomatologie** (1 - Kuklík et al. 1980, 3 - Mařík 1986, 5 - Taybi a Lachman 1996): TS je typický krátkou postavou, zpožděním pubertálního růstového spurtu, oboustrannou dysgenézí (jsou vyvinuty pouze pruhovité lišty) nebo agenezí gonád (lze prokázat ultrasonografickým vyšetřením), která způsobuje sexuální infantilismus - nevyvin sekundárních pohlavních znaků (přítomno je jen malé pubické ochlupení, vyvolané nadledvinkovými androgeny) a chybí nástup menstruace z nedostatečné sekrece estrogenů. Výjimečně se objeví menstruace (u 5%), možné je i těhotenství (v případě zbytků ovariální tkáně v lištovité gonádě).

Při **klinickém vyšetření** se zjišťuje triangulární obličej, nízko nasedající uši,

hypertelorismus, zubní a čelistní anomálie – distookluze, hluboký zkus, gotické patro, hypoplazie mandibuly. "Krátký" krk s pterygií po stranách a nízká vlasová hranice připomíná Klippelův Feilův syndrom. Krk u postižených TS ale není kratší - není porucha segmentace krční a horní hrudní páteře. Hrudník je široký, štítovitý a někdy vpáčený, prsní dvorce jsou široko od sebe. Poměr horního a dolního segmentu těla je zkrácen, ramena jsou široká, boky úzké. Růstová rychlost se zmenšuje v prepubertálním a pubertálním období. Osifikace je opožděná (růstové štěrby zůstávají neuzavřeny i při hormonální substituci). Densitometrickým vyšetřením se prokazuje sekundární osteoporóza. Biochemické markery kostního obratu svědčí pro zvýšení osteosyntézy a zvýšenou osteoresorpci (*pozorování autora*). Četné jsou *anomálie axiálního a končetinového skeletu* - např. valgózita loketních kloubů (často s dislokací hlavičky radia dorsálně) i kolenních kloubů, kde se prokazuje prodloužení mediálního kondylu femuru a zmenšení mediální poloviny horní tibiální epifýzy, jež je konkávní. Někdy bývá luxace hypoplastických česek a subluxe kolenních kloubů, luxace či dysplazie kyčelních kloubů a protruse acetabul, Madelungova deformita rukou, zkrácení 4. metakarpu, fúze karpálních kůstek, rohličkovité malíčky rukou, skolióza (až ve 40 % případů) aj. *Sdružené vady* postihují nejčastěji kardiovaskulární ústrojí (vrozené srdeční vady – koarktace, stenóza nebo dilatace aorty, hypertenze aj.), uropoetický systém (podkovovitá ledvina, hydronefróza, agenze aj.) i kůži (keloidní či hypertrofické jizvy, hypoplastické nehty aj.). Často se vyskytuje hypothyroidismus (20 %) a diabetes mellitus. **Diferenciálně**

**diagnosticky** se někdy uvažuje o Noonanově syndromu (4 - Noonan a Ehmke 1963), jenž má ale normální karyotyp. Vyskytuje se i u chlapců ("male Turner syndrome"). U dívek se označuje jako "female pseudo-Turner syndrome". Noonanův syndrom je spojen s mentální retardací, ve více než 50 % se vyskytují kardiovaskulární abnormality (např. stenóza arteria pulmonalis, těžká plicní hypertenze, kardiomyopatie, vrozené srdeční defekty aj.).

**Léčení:** hormonální substituce (estrogeny v malých dávkách, rekombinantní lidský růstový hormon) v prepubertálním věku s cílem ovlivnit vývoj sekundárních pohlavních znaků a výšku postavy. V 1. roce léčby je výškový přírůstek 6 – 8 cm. Výška léčených pacientek na dětské klinice FN v Motole dosáhla 150 cm i více (*L. Lisá – osobní sdělení*, „Prima jízda 2001“). Po dosažení dostačujících výšek se zahajuje plná substituční léčba ženskými hormony, která ovlivňuje vývoj infantilního vnitřního genitálu i psychiku žen, které mohou vést normální pohlavní život.

**Osobní zkušenost:** 8 případů, u 4 operační léčeni.

### **Kasuistika: Turnerův syndrom (45,X0)**

Probandka pochází z 3. fyziologického těhotenství zdravé matky. Porod byl spontánní, záhlavím v 38. týdnu, porodní hmotnost 2660 g, délka 46 cm. Poporodní adaptace byla dobrá (Apgarové skóre 9,7, 9 bodů), zjistily se nápadné otoky hřbetů nohou. Pro tachypnoi s dyspnoi, systolický srdeční šelest a progredující hepatosplenomegalii byl novorozenec přeložen na Kardiocentrum FN v Motole, kde byla vyloučena kritická cyanotická

vada. Do 7 měsíců života byla opakovaně hospitalizována na nedonošeneckém a na kojeneckém oddělení. Byla stanovena diagnóza TS s karyotypem 45,X0 a zjištěny přidružené vrozené vady - kompenzovaná valvulární stenóza aorty, chronická pyelonefritida při vesikoureterálním refluxu vpravo 2. – 3. stupně a atrézie močovodu vlevo. Vylučovací urografie v 1 roce života prokázala solitární malrotovanou pravou ledvinu - **obr. 1**. Na dětské chirurgické klinice FN v Motole byla provedena reimplantace pravého ureteru a exstirpace pahýlu levého ureteru.

Pro luxaci pravého kyčelního kloubu byla od 3 měsíců léčená Pavlíkovými třmeny, později Hanauskovým aparátem. **Obr. 2** zobrazuje acetabulární dysplazii pravého kyčelního kloubu u 1 ročního dítěte jako výsledek úspěšně léčené vrozené luxace. Opožděvala se v motorickém vývoji, stála v 1,5 roce, samostatně začala chodit s napadáním na pravou DK ve 2 letech, kdy matka zjistila flekční kontrakturu pravého kolenního kloubu a luxaci česky. **Obr. 3** - RTG snímek kyčlí a kolenních kloubů v AP projekci u 3 letého dítěte ukazuje sublucaci levého kolenního kloubu. Je patrná i mírná dysplazie pravého kyčelního kloubu.

Na **obr. 4, 5, 6** je zobrazen fenotyp pacientky ve 3,5 letech. Tělesná výška i hmotnost byla pod 3. percentilem, dolní segment těla zkrácený, hypotonie, na kůži hypertrichóza. V orofaciální oblasti byl zjištěn oploštělý kořen nosu, epikanty, větší ušní boltce, horní čelist byla úzká a protáhlá, gotické patro, malá mandibula s ustupující bradou. Vývoj první dentice odpovídal kalendářnímu věku, chrup byl zdravý, v rozsahu IV + III se zjistil mordex apertus (otevřený zkus). Krk byl kratší s nízkou vlasovou hranicí vzadu, po stranách





Obr. 1



Obr. 2



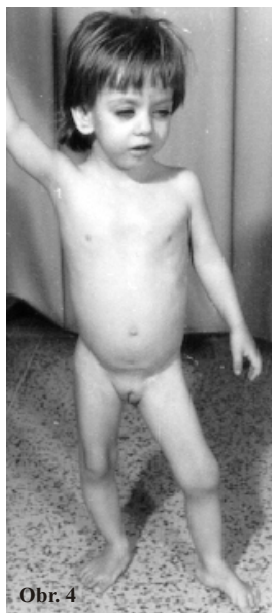
Obr. 3

**Obr. 1.** Výlučovací urografie v 1. roce - solitární ledvina vpravo.

**Obr. 2.** Acetabulární dysplazie pravého kyčelního kloubu.

**Obr. 3.** RTG kyčlí a kolenních kloubů a AP projekci ve 3 letech - subluxace levého kolenního kloubu, mírná dysplazie acetabula vpravo.

**Obr. 4, 5, 6.** Fenotyp dítěte s Turnerovým syndromem ve 3,5 letech. Fixovaná laterální luxace česky levého kolenního kloubu.



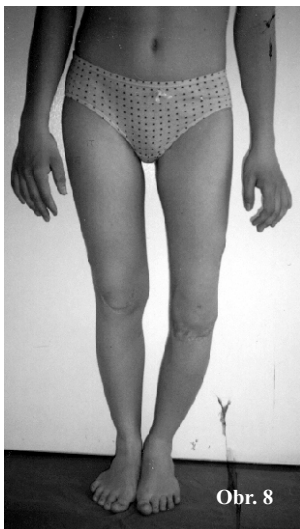
Obr. 4



Obr. 5



Obr. 6



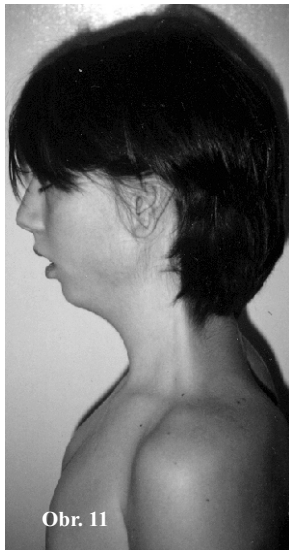
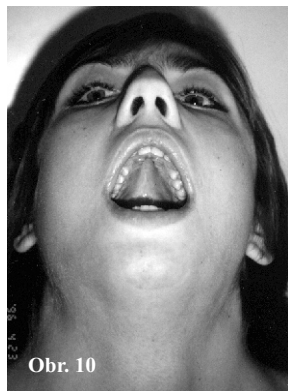
**Obr. 7.** RTG kolenních kloubů v AP projekci v 6 letech.

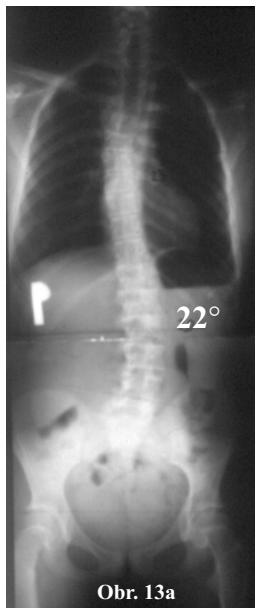
**Obr. 8, 9.** Varozita v suprakondylické oblasti levého femuru v 15 letech.

**Obr. 10.** Gotické patro.

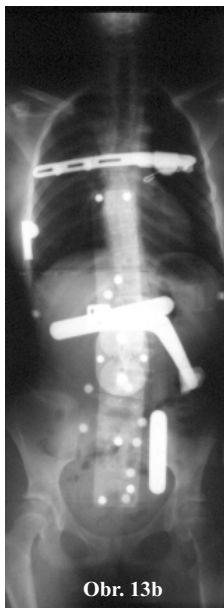
**Obr. 11.** Pterygium colli (oboustranně) - nízká vlasová hranice na šíji.

**Obr. 12.** Výsledek plastické operace - široká keloidní jizva.





Obr. 13a



Obr. 13b



Obr. 14a



Obr. 14b



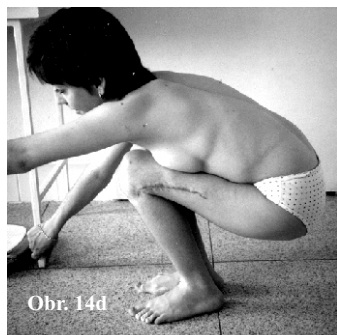
Obr. 14c

**Obr. 13a.** RTG páteře ve stoje v AP projekci - skolióza 2. stupně dle Cobba.

**Obr. 13b.** Velmi dobrá korekce korzetem (DKTO dle Černého).

**Obr. 14a.** Fixace suprakondylické valgizační osteotomie levého femuru úhlovou dlahou - operace v 15 letech a 4 měsících.

**Obr. 14b, c, d.** Výsledek operačního léčení - vyrovnání osy levé dolní končetiny, při dřepu flexe v levém kolenním kloubu 120 stupňů.



Obr. 14d

krční pterygia. Hrudník byl široký, mírně vpáčené sternum, větší vzdálenost mamil. V podbřišku byla široká jizva po urologické operaci a epicystostomii. V levém kolenním kloubu byla flekční kontraktura 40 stupňů způsobená laterálně luxovanou a fixovanou čéškou a zkráceným tractus iliotibialis. Byla provedena plastická operace s repozicí čéšky do sulcus femoralis (tenotomie tractus iliotibialis, prolongace šlachy m. biceps femoris, uvolnění kloubního pouzdra laterálně a mediální kapsulorafie). Operační rána se zhojila keloidní jizvou. Funkční výsledek v 5 letech byl dobrý, dolní končetiny stejně dlouhé, stereotyp chůze normální, rozsah pohybu v kolenou i dřep bez omezení, při flexi v kolenou 30 stupňů oboustranně docházelo k luxaci čéšek, vpravo s přeskočením. **Obr. 7** ukazuje RTG kolenních kloubů v předozadní projekci v 6 letech, kdy byla provedena reoperace luxované čéšky vlevo – laterální kapsulotomie, mediální rafáž pouzdra a hemitranspozice ligamentum patellae podle Goldthwaita.

Až v 15 letech se dostavila na vyšetření pro varozitu levého kolenního kloubu 20 stupňů - **obr. 8, 9**. Při vyšetření byl zjištěn vysoký stav čéšky, která byla lokalizována mediálně. Čéška pravého kolenního kloubu při flexi subluxeovala laterálně. Flexe v levém kolenním kloubu byla možná do 110 stupňů, vpravo do 140 stupňů. Obvod levého stehna byl menší o 3,5 cm, levého bérce o 2,5 cm, levá DK kratší o 1 cm (měřeno ve stoje podložním). Na **obr. 10** je zobrazeno gotické patro, pterygium colli na **obr.11**. **Obr. 12** ukazuje výsledek plastické operace pterygium colli, která byla provedena v 15 letech. Oboustranná Z-plastika se zhojila keloidní jizvou. V tomto věku byla zahájena léčba rehabilitací a

trupovou ortézou pro strukturální skoliózu. Na RTG snímku páteře v předozadní projekci ve stoje byl zjištěn 2. stupeň skoliózy podle Cobba, typ křivky King II - **obr. 13a**. Šterbina levého kyčelního kloubu byla distálnější o 1 cm, hlavice femurů oboustranně správně centrované a zastřešené. Skolióza je flexibilní, a proto i korekce dynamickým korzetem DKTO podle Černého byla velmi dobrá - **obr. 13b**. V 15 letech a 4 měsících byla provedena 30 stupňová valgizační suprakondylická osteotomie levého femuru, jež byla fixována úhlovou dlahou. Výsledek operace je ukázán na **obr. 14a, b, c**. **Obr. 14d** dokumentuje 120 stupňovou flexi v levém kolenním kloubu při dřepu a keloidní jizvu. V 16 letech a 3 měsících byla provedena operace subluxeující čéšky pravého kolenního kloubu (kapsulorafie s uvolněním pouzdra laterálně a reinzerce ligamentum patellae podle Hausera) a současně extrakce šroubů a kovové dlahy z levého femuru.



**Obr. 15a, b, c** ukazuje RTG kolenních kloubů v předozadní a bočních projekcích. Osteopenie vlevo.

Šroub fixující ligamentum patellae s kostním bločkem byl extrahován v 18 letech. Čéška pravého kolenního kloubu

zůstává ve femorálním žlábkú ve stoje i během flexe při dřepu. Pacientka je s výsledkem operačního léčení dolních končetin spokojená.

**Závěr:** u prezentované probandky s TS (karyotyp 45,XO) je vyjádřen klasický fenotyp a typické dysplastické skeletální příznaky i přidružené systémové vady. V rámci TS je vysoká - výška 157 cm, eutrofická - váha 53 kg. V rodokmenu nebyl zjištěn další případ vady tohoto typu. Matka má asymptomatickou oboustrannou habituální luxaci česek. V případě sňatku staršího bratra je u partnerky (jeho manželky) v graviditě fakultativně indikována amniocentéza. Na komplexním léčení úzce spolupracovali pediatr, dětský chirurg, specializovaný ortoped, endokrinolog a plastický chirurg, ale i specialista v ortopedické protetice a rehabilitaci. Densitometrické vyšetření páteře (L2 - L4) a krčků obou femurů (DEXA) prokázalo difusní osteopenii. Markery kostního metabolismu byly zvýšeny, a to jak ukazatelé kostní formace, tak resorpce, což bylo indikací k zavedení léčby bifosfonáty. I v dospělosti je pacientka dispenzarizována nefrologem, endokrinologem, kardiologem (kombinovaná aortální vada málo až středně významná) a ortopedem, který zajišťuje monitorované léčení kalciotropními léky.

## ZÁVĚR

Při diagnostice a léčení Turnerova syndromu je nezbytná mezioborová spolupráce vzhledem k výskytu přidružených vrozených vývojových vad (stejně jako u ostatních systémových vrozených chorob). Hormonální léčba je

indikována i k léčení osteoporózy. Léčení kalciotropními léky (např. bifosfonáty) na konci období obvyklého růstového spurtu a u mladých žen společně s přiměřenou rehabilitací by mohlo významně přispět k dosažení optimálního "peak bone mass". Ortopedické a ortotické symptomatické léčení je individuálně indikováno. Zcela výjimečně (podle výsledku antropologického vyšetření a na základě přání rodičů postižených dětí) je indikována prolongace bérců u případů, které nebyly včas hormonálně léčeny. Současná hormonální substituce během prolongace je významná i jako anabolická stimulace (s pozitivním vlivem na remodelaci kostních regenerátů a růst dětí během prolongace). O dostupnost léčení dětí s TS růstovým hormonem v České republice se zasloužil svou iniciativitou J. Lébl (2 - Lébl, Krásničanová 1996) a "Klub dívek s Turnerovým syndromem", založený začátkem devadesátých let díky obětavé práci manželů Kosinových.

## LITERATURA

1. Kuklík M, Klán Z, Holík F. Anomálie skeletu ruky, lebky a páteře u skupiny patnácti dětí s Turnerovým syndromem. *Čs Pediatr*, 35, 1980, č. 10, s. 529 - 531.
2. Lébl J, Krásničanová H. Růst dětí a jeho poruchy. Praha: Galén, 1996, 157 s.
3. Mařík I. Kostní dysplazie - disertační práce, svazek 1 a 2, Praha: Fakulta dětského lékařství, 1986, 470 s.
4. Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr*, 63, 1963, s. 468 - 70.
5. Taybi H, Lachman RS. Turner syndrome, s. 504 - 507. In: *Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders, and Skeletal Dysplasias*, 4th ed. St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby, 1996, 1135 s.
6. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology*, 23, 1938, s. 566 - 74.



---

## 2. 10. NEUROFIBROMATÓZA VON RECKLINGHAUSEN, TYP 1

Neurofibromatóza (NF) je známá jako Recklinghausenův syndrom od roku 1882, i když první popis choroby pochází od Silesia z roku 1793. Jako druhý popsal neurofibromatózu Smith v roce 1849 (15). NF je autosomálně dominantní blastomatózní či hamartomatózní onemocnění nervové tkáně (neuroektodermální a mesodermální dysplazie) způsobné poruchou kmenových nediferencovaných buněk nebo nervových obalů, které postihuje různé systémy. Choroba vzniká v období diferenciaci gangliových vláken při uzavírání neurální trubice v embryonální periodě. Nejčastější podtypy se označují NF-1 a NF-2.

**Etiopatogeneze (4 - Kuklík a Mařík 1995):** *NF-1* je monogenně dědičným autosomálně dominantním onemocněním. Příčinou je mutace (asi 50 % případů jsou nové mutace) v genu umístěném na 17. chromosomu v pericentromerické oblasti dlouhých ramének (v pozici 17q11.2). Produktem tohoto genu je protein neurofibrin, zvaný též fibromin (NF-1 protein). Tento gen bývá inaktivován mutací v neurofibromech, neurofibrosarkomech, neuroblastomech a ganglioneuroblastomech. Protein NF-1 je funkčně a strukturálně homologní s proteinem GAP aktivujícím guanosintrifosfatázu (GTP), což je enzym hydrolytické povahy, který inaktivuje určitý typ onkogenů (ras GTP) z aktivní formy na inaktivní (ras GDP). Předpokládá se, že stimulací GTP aktivity NF-1 protein brzdí funkci onkoproteinu ras. Hydrolytický protein NF-1 je přítomen v cytoplasmě nádorových buněk. Onkogen ras (resp. genová rodina onkogenů ras)

patří mezi geny kódující buněčné onkoproteiny typu G proteinů asociované s membránou. Penetrance NF-1 se uvádí téměř 100%. Široká klinická variabilita exprese choroby a vysoký mutační poměr NF-1 genu jsou pro toto závažné onemocnění typické.

*NF-2* („centrální“ neurofibromatóza, oboustranná neurofibromatóza akustiku) je také autosomálně dominantní syndrom s vysokou penetrancí, vyskytuje se i sporadicky. Etiopatogeneze NF-2 je odlišná. Je výsledkem mutace genu na dlouhém raménku 22. chromosomu (v oblasti 22q4.12). Protein kódovaný genem NF-2 je lokalizován ve vnitrobuněčných membránách. Funkce je nejasná, týká se pravděpodobně vazby membrán k cytoskeletu (8 - Narod et al. 1992).

**Incidence** NF-1 se uvádí 1 : 3 000 – 5 000, *NF-2* – 1 : 35 000 živě narozených dětí.

Obě formy NF mají vysoce variabilní průběh s progresí neurologických poruch, mutilacemi a útlakovými syndromy a vysokým rizikem malignizace, jejíž prevalence je vyšší u pacientů s NF-1 a nejvyšší u dětí s gliomem optiku a nelymfocytární leukémií.

**Symptomatologie** NF-1 (3 - Kolář a Zídková 1986, 4 - Mařík a Kuklík 1995, 17 - Taybi a Lachman 1996): v dětství se objevují pigmentové skvrny barvy bílé kávy. "Café au lait" skvrny se s růstem zvětšují a bývá jich více. V axilách a tříslech se objevující píhy o průměru 2 - 3 mm mají diagnostický význam u minimálně postižených příbuzných. V pozdějším věku se objevují mnohočetné měkké neurofibromy na kůži, které jsou přisedlé nebo se stopkou. Častá je elefantiáza očních víček. Tumory v mozku a míše způsobují neurologické projevy

---



podle jejich lokalizace. U 50 % případů NF-1 bývají neurofibromatózní ložiska uložena nitrokostně nebo v blízkosti kosti a způsobují těžké změny a deformace axiálního i končetinového skeletu, které se diagnostikují při RTG vyšetření. Radiografické kostní změny jsou nekonstantní a velmi variabilní. Bez vyjádření další symptomatologie nejsou patognomonické. K typickým patří *skolióza a kyfoskolióza* (lordo-skolióza), která se vyskytuje u více než 1/4 postižených (podle různých autorů od 10 do 60 %). Příčinou může být lokalizovaný neurofibromatózní tumor infiltrující skelet, endokrinní poruchy nebo mesodermální dysplazie. Skolióza se vyznačuje rychlou progresí až angulárních deformit páteře (gibbus) s dystrofickými změnami obratlů. Na obratlech a žebrech se prokazují rozšířená foramina intervertebralia. V místech, kde neurofibromy prorůstají z páteřního kanálu, mají nádory tvar přesýpacích hodin. Na povrchu obratlových těl se najdou dorzální nebo laterální exkavace, někdy i uzurace obratlového těla s jeho pediklem a obloukem. Žebra bývají ztenčena uzuracemi a zkroucená. Defekty jsou často ohraničeny sytým sklerotickým lemem. Rizikovým faktorem pro progresi deformity páteře je časný počátek skoliózy, vysoký Cobbův úhel, abnormální kyfóza, výrazná rotace na vrcholu zakřivení a vrchol zakřivení ve střední a dolní hrudní oblasti páteře. Nitrohrudní meningokély se prokazují jako homogenní měkké stíny uložené paravertebrálně. Intradurální lokalizace neurofibromů je běžná, často asymptomatická a vyskytuje se u mladých pacientů s NF-1 i NF-2. Doporučuje se screeningové vyšetření celé páteře magnetickou rezonancí. Jindy má skolióza

podobný průběh a prognózu jako idiopatická skolióza páteře. Na lebce se rentgenologicky zjišťuje asymetrické *makrokranium, dysplazie orbit*, postižená očníce bývá zvětšená, dno očníce je často posunuto kaudálně. Sella turcica může být prohloubená, aniž jde o projev nádoru hypofýzy nebo následky cévní malformace. Na končetinách se pozoruje vrozené zakřivení dlouhých kostí, pseudoartróza bérce, eroze kortikalis, nepravidelné periostózy až i spongioskleróza, hyperplazie nebo hypoplazie, nitrokostní defekty aj. *Elefantiáza* měkkých tkání (složka lymfango- a hemangiomatózní) vede k lokalizovanému gigantismu končetin (např. hypertrofické esovitě stočené kosti se zesílenou kortikalis a množením všech ostatních tkání). Ackland a Uthoff (1 - 1986) rozlišují pravý gigantismus charakterizovaný místním přerůstem všech tkání včetně kostí. Lokalizovaný či fokální gigantismus postihuje jednu kost nebo několik sousedních kostí např. skelet i měkké tkáně nohy. Obecně patologický růst nervové tkáně bývá doprovázen neuralgickými bolestmi různého stupně. Gigantismus může být parciální - např. makrodaktylie nebo je postižena celá končetina. Jako nepravý gigantismus označují převážný růst (přerůst) nervové tkáně v okolních strukturách, což způsobuje jejich involuci. Obličejová elefantiáza vede vždy k hypoplazii splanchnokrania. V 5 případech byla popsána sfenoidální dysplazie. Orofaciální manifestace se uvádějí v 4 -7 %. *Vrozené ohyby a pseudoartróza* postihují především tibií a fibulu (16 - Smrčka et al. 1999) vzácněji klíček, krček femuru, radius a ulnu, humerus. Asi 95 % vrozených paklobů vzniká na podkladě

neurofibromatózy. Pseudoartróza tibie se vyskytuje u 3 % pacientů s NF-1, kde se diagnostikuje v prvním roce života. Spojení neurofibromatózy s pseudoartrózou tibie popsal Ducroquet již v roce 1937 (2). Mezi netypické skeletální změny patří poruchy segmentace obratlů, spondylolistéza a synostózy žeber. Mezi výjimečné nálezy patří patologická luxace kyčelních kloubů, která byla popsána ve dvou případech. Luxace vznikla až v pozdějším věku. NF-1 byla popsána i ve spojení s předčasnou pubertou, poruchou růstu a opožděnou pubertou, s Polandovou anomálií, monosomií 7, syndromem fragilního X a s myotonickou dystofií. V jedné rodině byla popsána koincidence NF-1 a fibrosní kostní dysplazie u otce a jeho 3 dětí (16 - Taybi a Lachman 1996). Kullmann a Wouters v roce 1972 popsalí gigantismus komplikovaný rozsáhlým subperiostálním hematomem (cit. sec. 14 - Sharrad 1993). Podobnou komplikaci jsme pozorovali v diafýze tibie u jednoho z našich pacientů ve věku 12 let (pozn. autora).

NF-1 postihuje všechny systémy. Děti s neurofibromatózou bývají kratší postavy, někdy se zjišťují psychosociální problémy, mentální retardace, neschopnost učení a křeče. Neurofibromy v hypothalamu mohou zapříčinit gigantismus a indukovat předčasnou pubertu. Při generalizované neurofibromatóze dochází k malignizaci některého z ložisek u 5 – 10 % nemocných (5 - Matějovský et al. 1988).

**Diferenciálně diagnosticky** kromě NF-2 (u stejného jedince se může vyskytovat jak NF-1, tak NF-2) je nutno zvažovat mnoho příčin, a to chronický lymfedém, lymfangiomatózní a vaskulární malformace včetně angiodyplazie Klippel-Trenaunay, lipomatózní makrodystofii, autosomálně dominantní

familiární angioliipomatózu, mnohočetnou enchondromatózu, Maffucciho syndrom, Proteus syndrom, McCune-Albrightův syndrom, i nevysvětlenou hemihypertrofií sdruženou s intraabdominálními neoplazmaty aj.

**Symptomatologie NF-2 (18 - Taybi a Lachman 1996):** choroba se často projevuje ztrátou sluchu způsobenou růstem schwanomů nebo neuromů 8. hlavového nervu. Zjišťuje se tinitus, porucha vestibulárních funkcí, presenilní zadní subkapsulární katarakta, dále intrakraniální a míšní tumory (meningeomy, schwanomy a ependymomy), tumory z gliálních buněk (např. gliomy optiku), paraspinální tumory zadních kořenů míšních a jiné abnormality, například periferní neuropatie, obtíže s učením aj. Kožní léze (café-au-lait, neurofibromy aj) jsou méně běžné. Je možný výskyt NF-1 a NF-2 u jednoho postiženého (dědičnost od postiženého otce NF-1 a matky s NF-2). Pro diagnózu NF-2 je dostatečný průkaz oboustranných vestibulárních tumorů (schwanomů). Kompletní audiologické vyšetření je přínosné pro diagnostiku NF-2 u rodinných příslušníků.

**Léčení** je symptomatické, a to chirurgické, ortopedicko-ortotické, ortopedicko-chirurgické a spondylochirurgické, zaměřené na léčení všudypřítomných většinou benigních neurofibromů, skoliózy, pseudoartrózy, desaxací, lokalizovaného gigantismu a pod. Shapiro (12 - 2001) popsal u skupiny 17 pacientů přerůst postižené končetiny (s výskytem "café au lait" skvrn anebo subkutánních neurofibromů) v rozmezí 2,0 - 8,8 cm (průměrně 4,4 cm). Zkrácení dolní končetiny u NF pozoroval u 6 pacientů s pseudoartrózou tibie. Zkrat respektive přerůst dolní končetiny se nejčastěji vyvíjel

podle typu I vzorce zkratů (což znamená, že rozdíl délek DK rovnoměrně narůstá s věkem až do ukončení růstu), ačkoliv se pozoroval i typ II, III a V (13 - Shapiro 1982). Prerůst dolní končetiny lze řešit epifyzeodézou v oblasti kolenního kloubu podle antropologem predikovaného zbytkového růstu končetiny. Metodou léčebné volby při pseudoartróze tibie se ukazuje použití volného vaskularizovaného fibulárního štěpu fixovaného zevním fixátorem (14 - Sharrard 1993). Hojení pakloubu lze příznivě ovlivnit elektromagnetickou stimulací. Histologicky prokázaná malignizace kostního ložiska nebo sarkomatosní změny v postižených nervech lokalizované periferně jsou indikací k radikální chirurgické léčbě - amputaci.

**Osobní zkušenost:** 10 případů (7 chlapců, 3 dívky), operační léčení dolních končetin u 2 pacientů.

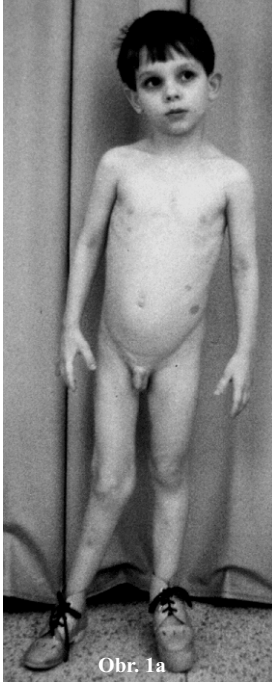
### **Kasuistika: Neurofibromatosis, typ 1**

Proband pocházel z 2. gravidity, která byla vedena jako riziková z indikace zdravotního stavu matky. Porod byl v stanoveném termínu per sectionem Cesaream, porodní hmotnost 3400 g, délka 52 cm, byl kříšen a první dva dny monitorován v inkubátoru. Další poporodní adaptace byla bez komplikací. Od kojeneckého věku trpěl na časté infekce horních cest dýchacích a bronchitidy (během 1. roku života byl 3x hospitalizován). Psychomotoricky se vyvíjel normálně.

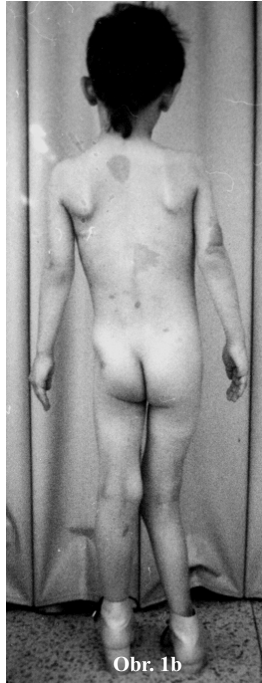
*Nynější onemocnění:* ve 3 letech byla pozorována valgozita pravého kolenního kloubu. Deformitě předcházela kontuze pravého kolenního kloubu a bylo vysloveno podezření na epifyzární

frakturu. Již za 1 měsíc po úraze při ortopedickém vyšetření v Orlové byl zjištěn prerůst pravé dolní končetiny o 3 cm a při RTG vyšetření byly prokázány změny skeletu, které byly suspektní pro diagnózu neurofibromatosis von Recklinghausen.

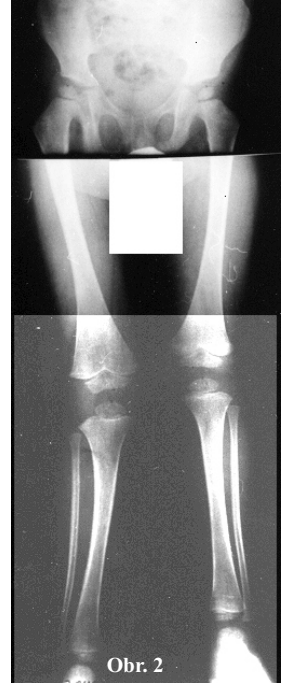
Diagnóza NF-1 byla potvrzena při hospitalizaci na dětské ortopedické klinice 2. LF UK v Praze ve věku 3 let a 7 měsíců. Tělesná výška byla 97 cm, hmotnost 12 kg. Při chůzi napadal na levou dolní končetinu, zkrat končetiny korigoval nášlapem na špičku levé nohy. Chlapec měl výrazně halonované oči, na kůži trupu, pravé paže a na levé hýždi byly skvrny bílé kávy. Nestejná délka DK byla korigována upravenou standardní obuví - **obr. 1a, b**. RTG snímek dolních končetin zobrazil prerůst pravého femuru o 20 mm, tibie o 14 mm a dvacetí stupňovou valgozitu v proximální třetině pravé tibie - **obr. 2**. RTG vyšetření páteře v předozadní a bočné projekci prokázalo vřetenovité rozšíření horního a středního mediastina, lordoskoliózu dolní hrudní páteře a dorsálně klínovitý tvar obratlových těl - **obr. 3**. Při antropologickém vyšetření byla predikována výška v dospělosti 175 cm a byl předpověděn prerůst pravého femuru v dospělosti o 5 cm, pravé tibie o 3 cm. Kefalometrickým a kranioetrickým měřením byla objektivizována brachycefalie, úzká lební baze (-2 SD), úzké čelo, kratší bitygomatická vzdálenost. Mandibula byla velmi úzká (-2,9 SD). Vzdálenost vnitřních očních koutků byla + 2,1 SD (euryopie). Při neurologickém vyšetření byla zjištěna celková hypotonie lehkého stupně. Při ORL vyšetření se zjistilo vyklenutí retrotonzilárního prostoru vpravo. Dítě bylo předáno do dispenzarizace onkologické a ORL ambulance FN v



Obr. 1a



Obr. 1b



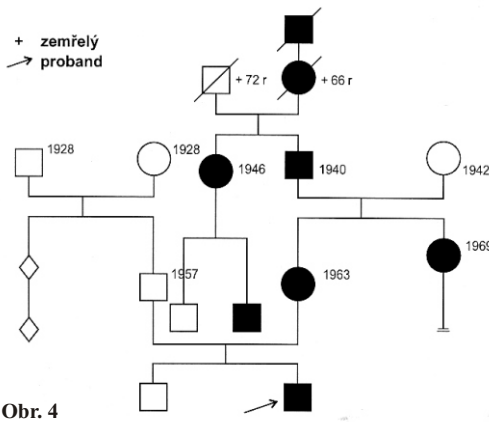
Obr. 2

**Obr. 1a, b.** Fenotyp chlapce ve 3 letech a 7 měsících - průměr pravé dolní končetiny o 3,5 cm.

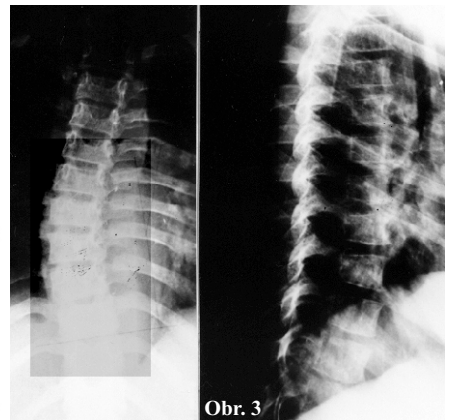
**Obr. 2.** RTG dolních končetin ve stoje - valgozita proximální diametafýzární oblasti pravé tibie.

**Obr. 3.** RTG hrudní páteře v základních projekcích - lordoskolióza, dorzálně klínovitý tvar obratlových těl Th7-9.

**Obr. 4.** Rodokmen - autosomálně dominantní přenos prokázán do 5. generace.



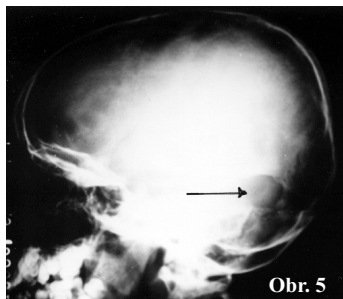
Obr. 4



Obr. 3

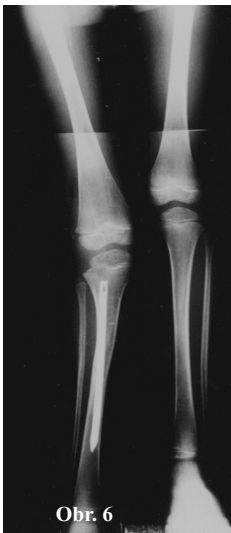
Motole. Genealogickým vyšetřením byl zjištěn vícečetný výskyt stejného onemocnění v rodině matky – postižení jsou matka, její bratr, otec matky, sestra otce matky a její syn, dále matka otce matky, jakož i její otec. Jedná se o prokázaný přenos do 5. generace - **obr. 4**. Při hospitalizaci na ortopedické klinice byla provedena korekční osteotomie pravého bérce (varizace) a zkrácení o 3 cm, fragmenty byly fixovány Küntscherovým hřebem. Ve 4 letech byla bronchoskopickým vyšetřením zjištěna stenóza trachey a výpočetní tomografie prokázala rozsáhlý nádorový proces v oblasti zadního mediastina s kompresí levého zadního bronchu. Ve 4 letech a 5 měsících byla provedena částečná exstirpace plexiformního neurofibromu a uvolnění komprimovaného bronchu na dětské chirurgické klinice FN v Motole. V 5 letech a 7 měsících byl resekován a reimplantován megaureter vpravo s plastikou ústí do močového měchýře na urologické klinice NsP v Olomouci. Od 6 let se u chlapce opakovaly kolapsové stavy. Na dětském neurologickém oddělení NsP v Ostravě byl na RTG lebky v bočné projekci zjištěn okrouhlý kostní defekt v okcipitální krajině v oblasti úponu tentorium cerebelli - **obr. 5**. Kolapsové stavy spontánně vymizely. V 7 letech a 9 měsících byl znovu operován na ortopedické klinice FN v Motole pro bolestivý neurofibrom v pravé popliteální krajině, revalgizaci pravého kolenního kloubu a přerůst tibiae. Stav před operací je dokumentován na RTG snímku DK v AP projekci - **obr. 6**, kde je nápadná valgozita distální metafýzy pravého femuru s přerůstem o 5 cm, valgozita proximální metafýzy pravé tibie a její přerůst o 2 cm, distálně odrostlý Küntscherův hřeb v tibiai (stav po operaci ve

3 letech a 7 měsících). **Obr. 7** ukazuje RTG pravého bérce ve 2 projekcích po operaci - byla provedena subtotální exstirpace tumoru v popliteální krajině, extrakce Küntscherova hřebu, varizace v oblasti proximální metafýzy pravé tibie a zkrácení diafýzy o 3 cm v distální třetině. Pro zjištěný přerůst femuru a valgozitu v suprakondylické krajině byl plánován k další operaci. V 8 letech a 4 měsících náhle vznikla porucha výslovnosti a diagnostikovala se paréza n. recurrens l. sin. s obrnou měkkého patra. Biopsie z nazofaryngu prokázala dysplazii sliznice a neurofibrom. V 8 letech a 6 měsících byly výpočetní tomografií CNS prokázány izodenzní tumorové infiltrace, šířící se od báze střední jámy lební distálně k míšnickému segmentu C6. V tomto věku utrpěl patologickou frakturu pravého femuru (uklouznul na mokré podlaze), pro kterou byl úspěšně léčen Weberovou extenzí a sádrovou spikou na ortopedické klinice FN v Motole. Následovala exstirpace krčních uzlin podél kývačů s histologickým průkazem neurofibromů v pouzdrech uzlin, subtotální exstirpace tumoru v pravém podkolení s průkazem částečně vazivově opouzdrěného neurofibromu se závěrem benigní tumor. V 9 letech byla provedena plánovaná varizační suprakondylická osteotomie pravého femuru se zkrácením o 6 cm a extrakce 2 skobek z proximální diametafyzární krajiny pravé tibie - **obr. 8**. V 9 letech a 5 měsících byl hospitalizován na dětské onkologické klinice FN Motol, kde byla provedena vyšetření rentgenologická, ultrasonografická i vyšetření MNR. Byla prokázána progresse zastínění v zadním mediastinu, fibrotické změny jater, sleziny a pankreatu. Retroperitoneum bylo vyplněno uzly rozličné velikosti s maximem v oblasti



Obr. 5

**Obr. 5.** RTG lebky v bočné projekci - šipka označuje kostní defekt v okcipitální krajině.



Obr. 6



Obr. 7



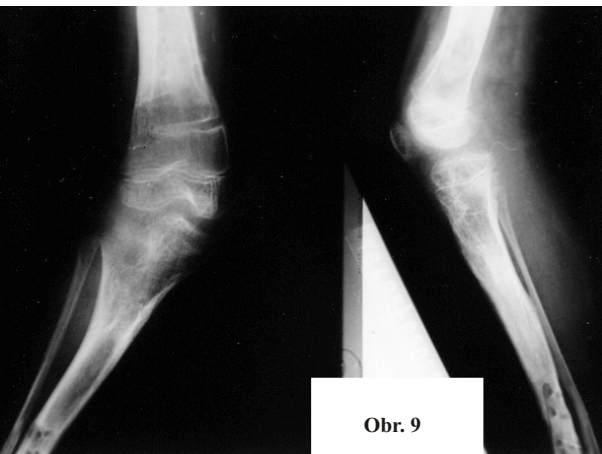
Obr. 8

**Obr. 6.** Dolní končetiny v předozadní projekci v 7 letech a 9 měsících - revalgizace v oblasti pravého kolenního kloubu - přerůst pravého femuru o 5 cm a pravé tibie o 2 cm.

**Obr. 7.** RTG pravého bérce ve 2 projekcích po operaci - varizace proximální diametafýzy a zkrácení diafýzy v distální třetině o 3 cm.

**Obr. 8.** Stav po varizační suprakondylické osteotomii pravého femuru se zkrácením o 6 cm a extrakci dvou skobek z proximální pravé tibie.

**Obr. 9.** Progrese valgozity a strukturální změn - na RTG snímku kolenních kloubů v AP projekci byl tibio-femorální úhel 40 stupňů.



Obr. 9



arteriálního trunku. Irigoskopie prokázala dolichosigmoideum. Vyšetření MNR prokázalo rozsáhlý infiltrát od lební baze kaudálně až k bránici, odpovídající v.s. neurofibromu. V oblasti retroperitonea při úponu bránice byly zjištěny hypodenzní hmoty, které byly nalezeny i v peritoneu, zjistilo se vrůstání do hilu jater. Proces se šířil podél větví v. portae do periférie jaterní tkáně. Hmoty obkružovaly většinu velkých cév intra- i retroperitoneálně s výjimkou aorty. Pankreas byl také postižen. Hmoty se nacházely i v radix mesenterii. Analogický proces byl nalezen i v mediastinu, kde zasahoval od bránice kraniálně až k bifurkaci trachey. U chlapce se později rozvinula spastická paraparéza s pyramidovou iritací bez poruchy hybnosti, přetrvávala paréza n. peroneus vpravo, byla zjištěna Hornerova trias a obrna měkkého patra.

V 9 letech a 10 měsících na ortopedické klinice FN Motol byla provedena extrakce pravouhlé AO dlahy z distální diafázy pravého femuru a diafázy pravé tibie. Za 10 měsíců od poslední operace došlo k recidivě a progresi valgozity pravého kolenního kloubu, kde na RTG snímku byl zjištěn tibiofemorální úhel 40 stupňů - **obr. 9**. Zvýraznily se i strukturální kostní změny, kde kontrastovala skleróza diafáz s osteoporózou a zhrubelou trámčinou distálního femuru a proximální tibie. Růstové epifýzy byly symetricky zúžené více na proximální tibii. V 10 letech se stal pacientem dětské onkologické kliniky FN v Motole.

**Závěr:** uvedený případ demonstruje lokalizovaný gigantismus pravé dolní končetiny při generalizované neurofibromatóze I. typu, které způsobila fatální konec již v dětském věku. Genealogickým vyšetřením byla zjištěna

variabilní expresivita v rámci postižené rodiny (onemocnění bylo retrospektivně diagnostikováno v 5 generacích). Na skeletu byly pozorovány poruchy kostní struktury na kalvě, obratlích, kde se vytvořila biomechanicky závažná progredující lordoskolióza a na pravé dolní končetině, kde progredoval přerůst a valgozita v oblasti kolenního kloubu bez ohledu na korekční operace. Opakovaně byl extirpován neohraničený neurofibrom v pravé popliteální krajině, rozvinula se paréza n. peroneus l. dx. a spastická paraparéza centrálního typu s pyramidovou iritací.

Patogenezi recidivující valgózní deformity a přerůst femuru a tibie (i fibuly) lze vysvětlit jako neuroadaptivní poruchu, kdy neurčitě ohraničený neurofibrom v popliteální krajině asymetricky stimuloval růst v oblasti pravého kolenního kloubu. Podle Rothova makroneurotrofního vlivu nervové tkáně na růst a modelaci skeletu neurofibrom prorostl v pravém podkolení tzv. Donaldsovým nervovým skeletem a asymetricky porušil neurálně dlouhivý růst (asymetricky narušil fyziologické "neurální růstové otěže"). Predikce přerůstu pravé DK podle vývojového vzorce typu I nestejně délky dolních končetin podle Shapira (13 - 1982) selhala. Pozorovali jsme další typ - Shapirem nepopsaný, a to urychlující se nárůst rozdílu délky DK. Vzhledem ke generalizovanému orgánovému postižení bylo upuštěno od plánované mediální epifýzeodézy distálního femuru a proximální tibie pravé DK.

## ZÁVĚR

Vysoká incidence neurofibromatózy v populaci s vysokým rizikem malignizace (5 - Matějovský et al. 1988), závažnost prognózy quod vitam, nákladné dlouhodobé léčení a současné možnosti diagnostiky NF-1 předurčují postižené rodiny pro prenatální diagnostiku molekulárně genetickými metodami (9 - Rodenhiser et al. 1993). Diagnostika metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) je dostupná i u nás (6 - Mazura et al. 1995, 7 - Mazurová et al. 1999). Celková anestézie při operačním léčení musí být vedena z aspektu možné cervikální instability, hypertenze a možnosti maligní hyperpyrexie. Makrodaktylii nebo fokální gigantismus lze vysvětlit lokálním působením neurofibromů na periferní nervový systém, který dominantně ovlivňuje adaptační změny rostoucího skeletu, jak ve svých experimentálních pracích opakovaně dokázal Roth (např. 10 - Roth 1995, 11 - Roth 2000). Léčebným problémem zůstává léčení atrofických paklobů dlouhých kostí i těžkých křivek - angulací páteře.

## LITERATURA

1. Ackland MK, Uhthoff HK. Idiopathic localized gigantism: a 26-year follow-up. *J Pediatr Orthop*, 6, 1986, s. 618 - 21.
2. Ducroquet RL. A propos des pseudarthroses et inflexions congénitales du tibia. *Mam Acad Surg*, 63, 1937, s. 863 - 68.
3. Kolář J, Zídková H. Nárys kostní radiodiagnostiky. Praha: Avicenum 1986. 419 s.
4. Mařík I, Kuklík M. Generalizovaná forma neurofibromatózy von Recklinghausen I. typu s lokalizovaným gigantismem: souborný referát s kasuistikou. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 4, s. 150-162.
5. Matějovský Z, Povýšil C, Kolář J. Kostní nádory. Praha: Avicenum, 1988, 447 s.
6. Mazura I, Mazurová F, Korabečná M, Petráková A. Diagnostika neurofibromatózy von Recklinghausen (NF-1) metodou polymerázové řetězové reakce (PCR). *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 3, s. 118 - 123.
7. Mazurová F, Mazura I, Mařík I. Možnosti diagnostiky achondroplazie a neurofibromatózy (NF-1) molekulárně genetickými metodami. *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 1, s. 6 - 10.
8. Narod SA, Parry DM, Parboosingh J et al. Neurofibromatosis type 2 appears to be a genetically homogenous disease. *Amer J Hum Genet*, 51, 1992, č. 3, s. 486 - 96.
9. Rodenhiser DI, Ainsworth PJ, Coulter-Mackie MB et al. A genetic study of neurofibromatosis type 1 (NF-1) in south-western Ontario. A PCR based approach to molecular and prenatal diagnosis using linkage. *J Med Genet*, 30, 1993, č. 5, s. 363 - 68.
10. 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.
11. Roth M. Neuroadaptive changes of seemingly primary bone affections. *Pohybové ústrojí*, 7, 2000, č. 1, s. 15 - 23.
12. Shapiro F. *Pediatric Orthopedic Deformities. Basic Science, Diagnosis, and Treatment*. San Diego, San Francisco, New York: Academic Press, 2001, 953 s.
13. Shapiro F. Developmental patterns in lower-extremity length discrepancies. *J Bone and Joint Surg*, Vol. 64-A, 1982, č. 5, s. 639 - 51.
14. Sharrard WJW. *Paediatric Orthopaedics and Fractures*. Vol. 3rd ed. Oxford, London, Edinburgh: Blackwell Scientific Publications, 1993, 718 s.
15. Smith RW. *A Treatise on the Pathology, Diagnosis and Treatment of Neuroma*. Dublin: Hodges & Smith, 1849.
16. Smrčka V, Mařík I, Dočkalová M, Svensonová M. Congenital deficiency of the tibia at a medieval monastic cemetery in Olomouc (Czech Republic). *Journal of Paleopathology*, 10, 1998, č. 3, s. 111-120.
17. Taybi H, Lachman RS. Neurofibromatosis I. In: *Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders, and Skeletal Dysplasias*. 4th ed. St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby, 1996, s. 345 - 351.
18. Taybi H, Lachman RS. Neurofibromatosis II. In: *Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders, and Skeletal Dysplasias*. 4th ed. St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby, 1996, s. 351 - 52.

---

## 2.11. FOKÁLNÍ FEMORÁLNÍ DEFICIENCE

## 2.12. KOMPLEX (SYNDROM) FEMUR - FIBULA - ULNA

**Fokální femorální deficiencie (FFD)** byla zařazena podle Mezinárodní nomenklatury konstitučních kostních chorob z roku 1983 do 3. podskupiny dysostóz - dysostózy s převažujícím postižením končetin (26 - 1983). Název FFD v sobě skrývá kontinuální stupnici femorálních defektů a přidružených malformací skeletu, kdy na jednom konci jsou postiženi s femorální hypoplazií a na druhém jedinci s úplnou aplazií femuru. FFD je poměrně častou sporadicky se vyskytující anomálií, která se zpravidla sdružuje s jinými abnormalitami končetin, páteře i obličjeje (viz níže).

*Vrozeně krátký femur (femorální hypoplazie)* se vyskytuje jednostranně nebo oboustranně bez dalších změn ve středních a distálních segmentech skeletu dolních končetin. Typické je zkrácení stehna, anterolaterální zakřivení femuru (někdy v místě konvexity femuru je kožní důlek), dolní končetina je v zevní rotaci, vnitřní rotace je různě omezená. Na RTG je krátký femur (někdy zakřivený s mediálním rozšířením kortikalis a zúžením dřevného kanálu) s opožděnou osifikací proximální epifyzy, pozdější vývoj hlavičky femuru a acetabula bývá normální. Zkrat femuru je okolo 10 % nepostiženého femuru a nepřesahuje většinou 6,5 cm.

*Vrozeně krátký femur s coxa vara* je spojen často s výrazným zkrácením tibia a fibuly. Klinické příznaky jsou výraznější - omezení abdukce a vnitřní rotace kyčelního kloubu může zavádět k diagnóze vrozeného vykloubení. Rentgenologicky se prokazuje mezera mezi proximálním

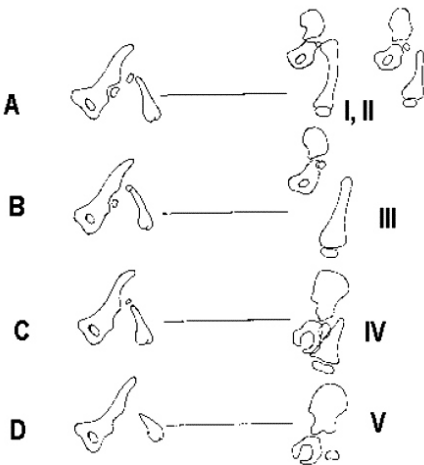
koncem femuru a pánví - krček i hlavičky jsou chrupavčité (tvar acetabula a proximálního femuru lze prokázat MRI vyšetřením). Varozita je v trochanterické nebo subtrochanterické krajině, kde se prokazuje i sklerosa a zúžení dřevného kanálu. Zkrat je okolo 30 % zdravého femuru a dosahuje na konci růstového období 7,5 - 15 cm. Nález je zcela odlišný od *coxa vara congenita*, kde zkrat femuru je do 5 %, diafýza femuru je normální, deformita se vyskytuje často oboustranně, při genealogickém vyšetření se zjišťuje rodinný výskyt (10 - Hamanishi 1980).

*Proximální fokální femorální defekt (PFFD)* je sdružen s defektem fibuly na stejné straně až v 80 % případů a abnormalitami i druhé DK a HK. Projevuje se flekčně abdukční a zevně rotační kontrakturou kyčelního kloubu (zkrácení m. sartorius a m. iliopsoas) a flekční kontrakturou v kloubu kolenním. Proximální konec femuru je chrupavčitý, varosní, diafýza femuru je hypoplastická, proximálně vzniká pseudoartróza. Zkrat postižené dolní končetiny bývá 35 - 50 %, takže hlezenní kloub na postižené DK bývá v úrovni kolenního kloubu zdravé DK. V případě fibulární aplazie je noha v equinovalgosisním rigidním postavení. Na základě RTG vyšetření ve 2. roce věku lze rozlišit 4 hlavní typy PFFD (2 - Aitken 1969, 3 - Amstutz 1969) - **obr. 1**.

**Dědičnost:** redukční anomálie dolních končetin, které se vyskytují jako izolované jednostranné vady, jsou většinou polygenního charakteru. U oboustranných FFD se předpokládá monogenní dědičnost. V rodokmenu se často nachází v antecedenci mikroformy této polygenní vady jako je hypoplazie hlavičky a krčku stehenní kosti, dysplazie kyčelního kloubu a nestejná délka DK. Asymetrie segmentů

AITKEN (1969)

AMSTUTZ (1969)



Obr. 1. Rozdělení typů PFFD dle Aitkena a Amstutze.

končetin je nezbytné ověřit antropometrickým vyšetřením. Dermatoglyfické charakteristiky mohou být využity jako indikátor minimální symptomatologie, ale i pro indikaci RTG vyšetření u rodičů dětí se syndromem femur - fibula - ulna (13 - Kuklík a Mařík 1999).

**Incidence** proximálního fokálního femorálního defektu (PFFD) podle novorozeneckého registru v Edinburghu byla 0,02 : 1000 živě narozených (20 - Rogala et al. 1974).

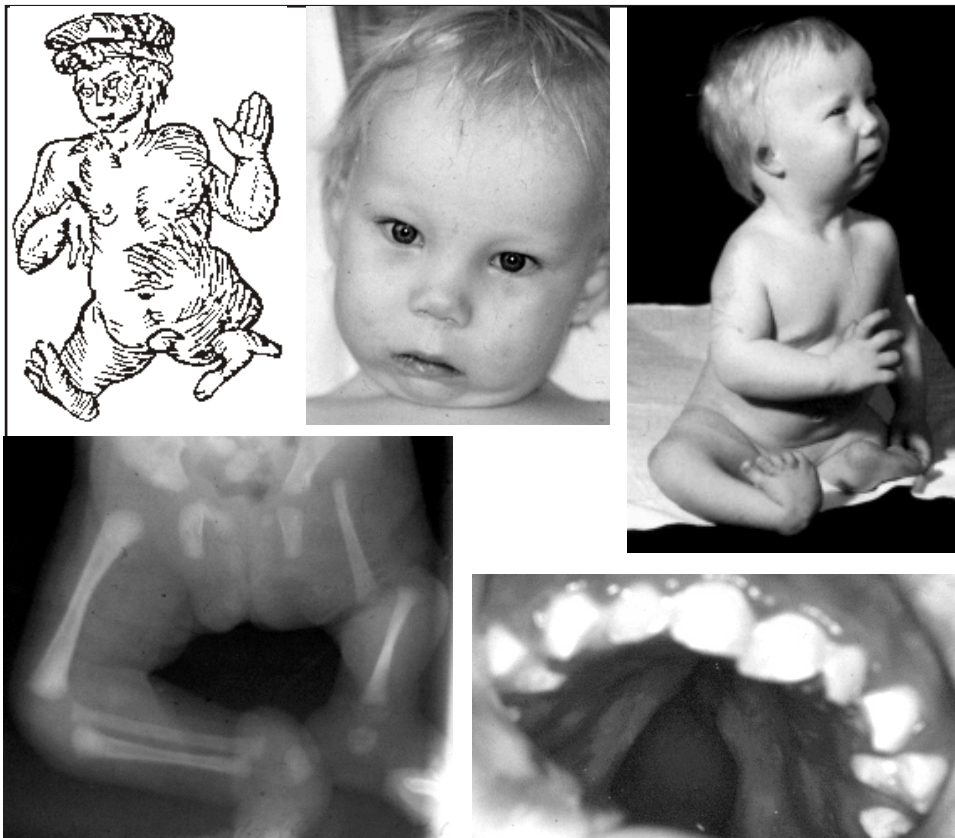
FFD se vyskytuje relativně často (jednostranně nebo oboustranně) jako symptom u dismorfických vad. Existují plynulé přechody k *syndromu femur - fibula (FF)* a *syndromu femur - tibie (FT)*, kdy je postižen horní a střední segment dolních končetin longitudinální hypoplázií (případně částečnou aplazií nebo aplazií).

Větší stupeň genetické exprese syndromu nacházíme u *syndromu femur - fibula - ulna (FFU)*, který je spojen s oligodaktylií nohy nebo i ruky - jedná se o fibulární nebo i ulnární terminální částečnou (úplnou) aplazii. U *syndromu femur - tibie - radius (FTR)* je longitudinální hypoplazie, částečná nebo i úplná aplazie skeletu na vnitřní (radiální, tibiální) straně (13 - Kuklík a Mařík 1999).

Variabilita všech těchto končetinových defektů je značná. Někdy je defekt dlouhých kostí vmezeřeným defektem, jindy je postižen i příslušný terminální radiální (tibiální) nebo ulnární (fibulární) paprsek, což se projevuje oligodaktylií (někdy oligosyndaktylií), tj. redukcí počtu prstů končetin preaxiálně nebo postaxiálně (ale i centrálně).

U FFD se setkáváme s těmito *přidruženými anomáliemi nohy* (pes equinovarus, calcaneovalgus, vrožený strmý talus), prstů (preaxiální polydaktylie, chybění nebo syndaktylie 2. a 3. prstu, chybění 4. a 5. paprsku nohy), pately a kolena (malá patela, někdy laterálně dislokovaná, jindy chybí, předozadní instabilita, flekční kontraktura anebo subluxace kolena, genu valgum, aplazie zkřížených vazů kolenních) a horní končetiny (humeroradiální synostóza s chyběním ulny, manus vara s chyběním radia, chybění předloktí nebo celé HK, syndaktylie mezi 2. a 3. prstem, někdy jsou přítomny pouze 1 až 4 prsty).

Malformace končetin popisované jako *syndrom femur - tibie - radius* se vyskytly ve vysokém počtu (více než 6 000 postižených dětí) v Německu začátkem šedesátých let 20. století jako následek podávání antiemetika thalidomidu (Contergan) ve 4. - 8. týdnu gravidity (24 - Willert a Henkel 1969, 22 - Swanson 1981).



**Obr. 2a.** Perokresba oboustranného FFD (Ambroise Paré - 1573).

**Obr. 2b, c, d, e.** Fenotyp a RTG dolních končetin dítěte se syndromem femorální hypoplazie a zvláštního obličej.

PFDD může být etiopatogeneticky příbuzný se *syndromem kaudální regrese*, který vzniká na podkladě dekompenzovaného těhotenského diabetu a následné poruchy homeostázy při organogenezi v tzv. embryonální vývojové periodě.

*Syndrom femorální hypoplazie - zvláštní obličej* byl popsán v roce 1975 (6 - Daentl 1975). Vyznačuje se kromě různého

typu FFD krátkým nosem s širokou špičkou, dlouhým filtrem, tenkým horním rtem, mikrognatíí a rozštěpem patra, deformitami uší. Někdy se přidružuje zkrácení humeru, Sprengelova deformita (s omezeným rozsahem pohybu ramenních a loketních kloubů), preaxiální polydaktylie, equinovarusní deformity nohou, abnormality dolní hrudní a bederní páteře, ale i anomálie ledvin a močopohlavního

---

ústrojí. Případy uvedené v literatuře byly sporadické (do roku 1994 bylo popsáno více než 55 případů). 35 % případů byly kojenci diabetických matek.

Perokresbou oboustranného femorálního fokálního defektu je ilustrována kniha "*Des monstres et prodiges*", jejímž autorem byl Ambroise Paré (1573), zakladatel moderní protetiky. Zobrazená stigmatizace obličejů a kombinované malformace končetin odpovídají velmi sugestivně syndromu femorální hypoplazie a zvláštního obličej - **obr. 2a**. Na **obr. 2b, c, d, e** je pro srovnání demonstrován fenotyp a RTG dolních končetin našeho nepublikovaného případu.

Tento typ končetinových vad provází zřejmě lidstvo po celou dobu jeho existence. Kuklík s Vlčkem (12 - 1994) popsali hypoplazii stehenní kosti na kostrách sourozenců objevených v mladopaleolitickém trojhrabu (lovci mamutů) v Dolních Věstonicích, kterou zařadili jako proximální femorální fokální deficienci.

**Komplex (syndrom) femur - fibula - ulna (FFU)** je označován také jako vrozené chybění fibuly, nebo vrozený longitudinální defekt fibulární, částečný nebo úplný. Dříve se užíval název paraaxiální fibulární hemimelie. Podobně jako FFD zahrnuje spektrum anomálií s různě vyjádřeným zkrácením fibuly až úplným chyběním, které se sdružuje s defekty nohy, tibie a femuru. Na RTG se prokazuje hypoplazie fibuly, chybění proximálního konce fibuly či proximální i střední části fibuly nebo úplná aplazie. Asi u 15 % případů bývá současně na stejné DK proximální femorální fokální defekt a přibližně u 75 % postižených bývá různě vyjádřený femorální fokální defekt

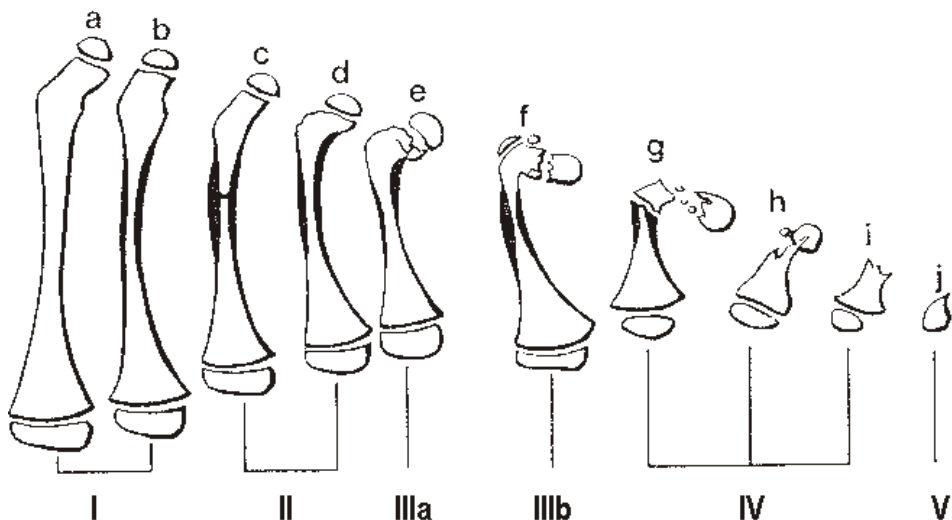
(femorální hypoplazie nebo femorální hypoplazie s coxa vara).

Klinickým a biomechanickým problémem syndromu FFU (nebo FFD) je především nestejná délka dolních končetin a nestabilita hlezenního kloubu (nebo kyčelního a kolenního). Oboustranné postižení proximálních nebo středních segmentů DK vede k disproporcionálnímu trpaslictví.

**Klasifikace:** Klasifikace FFD (i syndromu FFU) jsou založeny na RTG vyšetření, které vzhledem k opožděné osifikaci chrupavčitého proximálního femuru vede k zařazení defektu nejdříve ve 2 letech věku. V roce 1980 Hamanishi (10 - 1980) uvedl klasifikaci vrozeného krátkého femuru, kde se na základě RTG obrazu rozlišuje 5 typů - vyšší typy se vyznačují závažnou proximální transverzální femorální aplazií - **obr. 3**. Aitkenovo rozdělení proximálního fokálního femorálního defektu (PFFD) na 4 typy (2 - 1969) můžeme přirovnat k III., IV. a V. typu podle Hamanishiho (10 - 1980) nebo ke IV., III., II. a I. třídě klasifikace podle Pappase (19 - 1983), který rozlišuje 9 tříd. Pappas zohledňuje defekty proximální, střední a distální části femuru a přidružené abnormality dolních končetin.

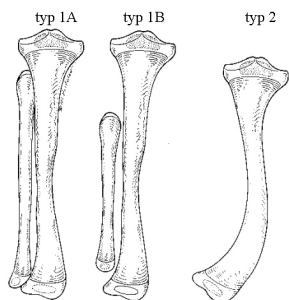
**RTG klasifikace syndromu FFU** rozlišuje 3 typy (5 - Coventry a Johnson 1952). U 1. typu není tibie zakřivena a noha je normálního tvaru i funkce. U 2. typu je částečné nebo úplné chybění fibuly, noha je fixována v equinovalgusní deformitě, chybí 1 - 2 fibulární parapsy, někdy se zjišťuje tarsální koalice. Na vrcholu tibiálního zakřivení (podobně jako na femuru u FFD) je charakteristický kožní důlek. Bérec je výrazně zkrácen. 3. typ fibulárního defektu se vyznačuje oboustranným postižením a sdružením s





Obr. 3. RTG klasifikace vroženého krátkého femuru podle Hamanishiho (1980).

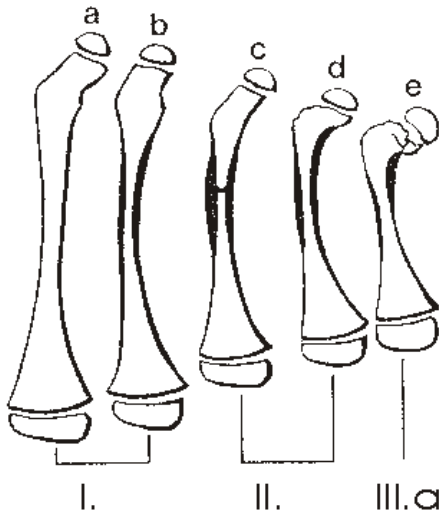
PFFD nebo s redukčními deformitami HK. Nověji Achterman a Kalamchi (1 - 1979) rozlišují 1A a 1B typ s ohledem na defekt fibuly a stabilitu hlezenního kloubu. U 1B typu je zkrácení fibuly o 30 - 50 % a úplná nestabilita hlezenního kloubu. Typ 2 se vyznačuje ještě výraznějším zkratem bérce s anteromediální angulací tibie, tarsální koalicí a aplazií fibulárních paprsků nohy - obr. 4.



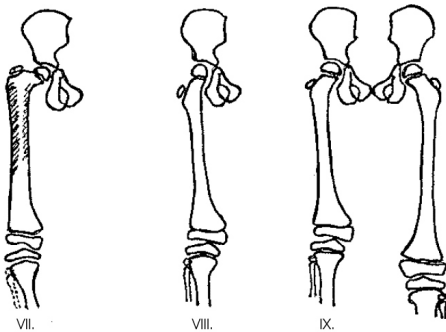
Obr. 4. RTG klasifikace syndromu FFU podle Achtermana a Kalamchiho (1979).

**Léčení fokální femorální deficeience:** taktika léčení závisí na predikovaném zkratu femuru (resp. tibie), femoropánevní stabilitě a stabilitě kolenního (resp. hlezenního) kloubu. Na komplexní léčebně preventivní péči vždy participuje ortoped, pediatr, specialista v ortopedické protetice, klinický antropolog a genetik. Podle Komana et al. (11 - 1982) je indikováno rekonstrukční léčení u případů jednostranného FFD, kde lze předpokládat dosažení femoropánevní stability, zkrácení femuru a tibie je predikováno menší než 17 cm a předpokládá se dosažení plantigrádního postavení nohy. Podle Pappase (19 - 1983) případy s FFD I. - VI. třídy je vždy nutno ošetřit ortoticko-proteticky (ortoprotézami). U nás největší zásluhu o ošetření těchto dětí měl I. Hadraba (9 - 1999). K prolongačnímu operačnímu léčení jsou podle naší zkušenosti (15 - Mařík et al. 1988, 16 - Mařík et al. 1988) individuálně indikováni

pacienti s FFD I. - III.a typu podle Hamanishiho (10 - 1980) nebo 7. - 9. třídy podle Pappase (19 - 1983) - obr. 5a, b.



Obr. 5a. Typ I-IIIa syndromu FFD dle Hamanishiho.



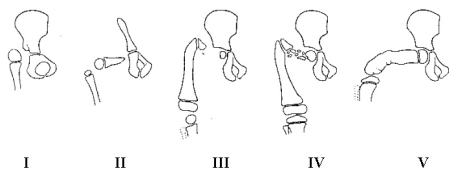
Obr. 5b. Třída VII-IX syndromu FFD dle Pappase.

U těchto typů (resp. tříd) FFD se předpokládá, že růst femuru (a tibie) je lineární ve srovnání s nepostíženou stranou a že relativní délka femuru (a tibie) se nemění během růstového období (10 - Hamanishi 1980, 11 - Koman et al. 1982, 19 - Pappas 1983 et al.). Lze tedy předvídat

velikost zkratu femuru (resp. tibie). Byly vypracovány antropometrické metody predikce zkratu femuru a tibie podle telorentgenogramů (18 - Moseley 1977, 16 - Mařík et al. 1988, 25 - Zemková a Mařík 1999), které se staly nezbytnou součástí indikace k prolongačnímu léčení. U vrozeně krátkého femuru s coxa vara (III.a někdy i III.b typ dle Hamanishiho) je v první době řešena stabilita kyčelního (korekce varozity a retroverze krčku femuru) případně kolenního kloubu (posterolaterální subluxace). U velkých zkratů femur prodlužujeme ve dvou etapách případně kombinujeme s epifýzeodézou v krajině kolenního kloubu na zdravé straně. Operační timing volíme pro 1. etapu v 5 - 6 letech, další prolougace po 10. roce života.

U *proximálního fokálního femorálního defektu* je možno postupovat radikálně chirurgicky, kdy je kolem 3. roku řešena pseudoartróza a provedena artrodéza kolenního kloubu (fixace Küntscherovým hřebem), za 2 měsíce při extrakci K hřebu je provedena amputace nohy podle Symeho. Cílem je vytvořit dobrý amputační pahýl pro standardní kolenní protézu. U Aitkenova typu D se někdy provádí fixace fragmentu femuru do pánve, tzv. pelvifemorální artrodéza (někdy po předchozí Chiariho osteotomii pánve) a kolenní kloub slouží jako kloub kyčelní (7 - Fixsen a Lloyd-Roberts 1974, 14 - Kundrát et al. 1979, 21 - Steel et al. 1987). Výkony mohou být kombinovány se Symeho amputací nohy nebo rotační plastikou podle Van Nese (23 - Van Nes 1950, 4 - Borggreve 1930), kde se rotuje femur i bérce zevně o 180 stupňů, pata je vpředu, hlezenní kloub představuje kloub kolenní a noha slouží k ovládní bérce protézy. Tyto rekonstrukční operace je lépe

provádět u větších dětí nebo adolescentů s jednostranným postižením. U nás největší zkušenost s rekonstrukčním operačním řešením PFFD má Dungal (8 - Grill a Dungal 1991). U všech případů lze postupovat konzervativně a až v období dospívání se spolu s postiženým rozhodnout o operačním řešení pseudoartrózy proximálního femuru a artrodéze kolenního kloubu s uvolněním měkkých tkání a o nejvhodnějším ortoticko-protetickém ošetření. Případy nevhodné k operačním rekonstrukcím (syndrom FFD I. - V. třídy podle Pappase - obr. 6a /19 - 1983/, přidružené systémové vady, obezita, nespolupráce, přání rodiny aj.) ošetřujeme pouze ortoprotézami - obr. 6b, c.



**Obr. 6a.** Třídy I - V syndromu FFD podle Pappase jsou nevhodné pro operační rekonstrukce.



**Obr. 6b.** 13letá dívka se syndromem FFD (III. třída dle Pappase nebo IV. g-h typ podle Hamanishiho).



**Obr. 6c.** Obézní pacientka je od batolecího věku ošetřována ortoprotézou levé dolní končetiny.

**Léčení syndromu femur - fibula - ulna:** U syndromu FFU se doporučuje již v kojeneckém věku operačně řešit equinovalgusní kontrakturu nohy (posterolaterální release s resekci fibrokartilaginózního fibulárního pruhu a následným ortotickým léčením). Prolongaci tibie (kalotaxí) indikujeme v 5 - 6 letech. Před koncem růstového spurtu indikujeme u velkých zkratů (více než 10 cm) distrakční epifýzeolýzu proximální tibie. V růstovém období je nutno řešit i častou valgozitu kolenního kloubu, která je způsobena posterolaterální kontrakturou kolenního kloubu a hypoplazií zevního kondylu femuru, případně i přidružený zkrat femuru. Zkrat tibie i femuru lze predikovat velmi přesně ověřenou antropometrickou metodou podle telerentgenogramů DK a kostního věku (16 - Mařík et al. 1989, 25 - Zemková a Mařík 1999). Operační léčení deformit nohy (resp. ruky) je individuálně indikováno. S ohledem na další sdružené vady a velikost zkratu dolní končetiny je indikováno prolongační léčení nebo primární ošetření

ortoprotézou, kdy je někdy nutno řešit biomechanicky závažný zkrat amputací nohy a vybavit dítě vhodnou protézou. K primární amputaci nohy podle Symeho (nebo Boyda) se rozhodujeme jednak při predikci biomechanicky závažného zkratu DK (10 - 15 cm) spojeného s těžkou malformací nohy a jednak podle postoje rodičů, kterým jsou léčebné postupy vysvětleny (případně ukázány výsledky léčení na fotografiích). Amputace nohy je indikována již ve věku 8 až 12 měsíců. Ve všech etapách léčení syndromu FFU stejně jako u FFD je využíváno ortoticko-protetické ošetření, které je neoddelitelnou součástí komplexního léčení (17 - Mařík et al. 1999).

**Osobní zkušenost:** 12 případů (6 chlapců a 7 dívek) s femorální fokální deficiencí, z nichž 11 bylo operováno. Ze 17 dětí (8 chlapců a 9 dívek) s komplexem femur-fibula-ulna bylo operačně léčeno 14.

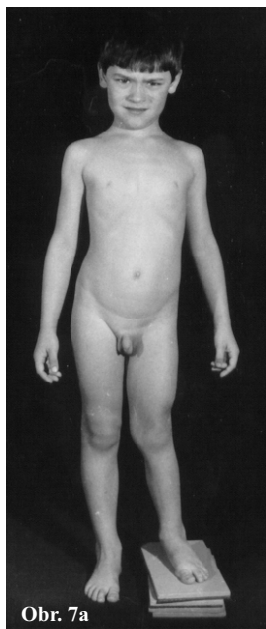
**Kasuistika 1:** Kombinace vrozené krátkého femuru a syndromu femur-fibula-ulna

Proband pochází z 2. těhotenství matky, které probíhalo bez komplikací. Porod byl v termínu, spontánní, hlavičkou, nebyl kříšen, porodní hmotnost byla 3750 g, délka 52 cm. Po narození byla zjištěna hypoplazie LDK, oligodaktylie nohy (byly vytvořeny 4 paprsky) s měkkou syndaktylií 2. a 3. prstu. Abdukce v levém kyčelním kloubu byla mírně omezená, výraznější planovalgozita levé nohy. Chlapec dobře prospíval, zvětšoval se zkrat LDK.

Ve věku 5 let a 7 měsíců byl pacient s vrozeným zkratem levé dolní končetiny (LDK) vyšetřen na ambulanci pro systémové a končetinové vady ve FN Motol a na základě antropometrického

vyšetření byl indikován k prolongačnímu léčení levého femuru. Fenotyp pacienta a vyrovnání zkratu LDK podložním je demonstrováno na **obr. 7a**. **Obr. 7b** zobrazuje oligodaktylii levé nohy - chybí 5. praporek. Chlapec měřil 125,5 cm - byl velmi vysoký s predikcí výšky v dospělosti 190 cm. Kostní věk odpovídal kalendářnímu věku. Celkový zkrat LDK v tomto věku byl podle klinického vyšetření 7,0 cm, což potvrdilo i měření z RTG snímku zhotoveného ve stoje - **obr. 7c**. Pravý femur měřil 34,2 cm, levý femur 29,8 cm, pravá tibia 27,2 cm, levá tibia 24,8 cm. Zkrat femuru byl 4,4 cm, tibia 2,4 cm. Růstový potenciál levého femuru činil 87,1 % zdravého pravého femuru a růstový potenciál levé tibie 91,2 % zdravé pravé tibie. Délku zdravého femuru v dospělosti jsme predikovali u tohoto vysokého chlapce na 57,5 cm, délka zkráceného levého femuru by v dospělosti činila 50 cm, tzn. predikovaný zkrat levého femuru byl 7,5 cm. Délku zdravé tibie v dospělosti jsme predikovali na 47,5 cm, délku postižené tibie na 43,3 cm, tzn. zkrat levé tibie byl predikován na 4,2 cm. Před plánovaným výkonem bylo provedeno vyšetření kardiologické a neurologické - nebyly zjištěny odchylky od normy. Genetickým vyšetřením byla potvrzena polygenní etiologie vady.

V 5 letech a 9 měsících byl aplikován zevní fixátor (ZF) POLDI 7 na laterální stranu levého femuru a byla provedena postupná prolougace o 7 cm. Distrakce fragmentů levého femuru je zobrazena na **obr. 8a**. Za 6,5 měsíce byl ZF extrahován, na kontrolním RTG byla prokázána infrakce distální metafýzy levého femuru při výrazné osteoporóze. Na dalších obrázcích (**obr. 8b,c**) je demonstrován výsledek prolongačního léčení. Délka



Obr. 7a



Obr. 7c



Obr. 8a

**Obr. 7a.** Chlapec se syndromem FFD (typ IIc dle Hamanishiho) ve věku 5 let a 7 měsíců - vyrovnání délek DK podložním vlevo o 7 cm.

**Obr. 7b.** Oligodaktylie levé nohy - aplazie 5. prstku.

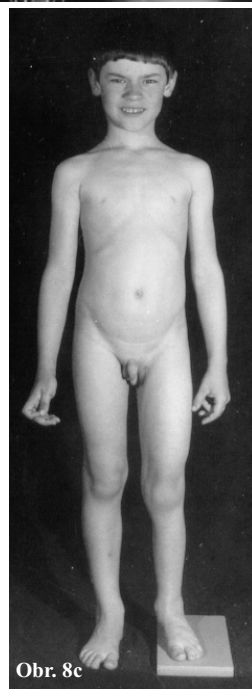
**Obr. 7c.** RTG snímek DK ve stoje s podložním LDK.



Obr. 7b



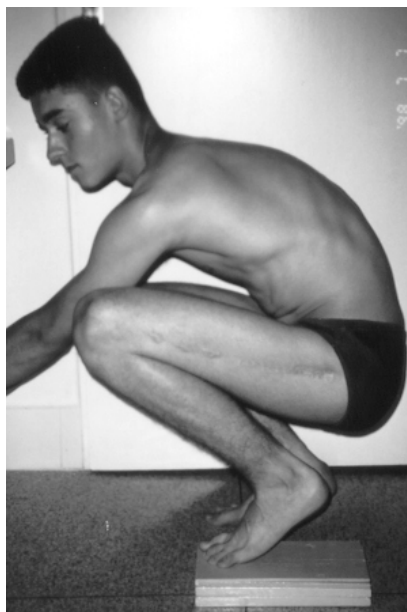
Obr. 8b



Obr. 8c

**Obr. 8a.** Prolongace levého femuru zevním fixátorem Poldi VII o předikovaný zkrat femuru 7,5 cm.

**Obr. 8b, c.** Výsledek prolongace v 7 letech. Varozita levého femuru vznikla v důsledku nedostatečné tuhosti zevního fixátoru Poldi VII.



**Obr. 9a -d.** Fenotyp pacienta a hypoplazie levé dolní končetiny ve věku 15 let - vyrovnání DK při podložení vlevo o 5 cm. Predikovaný zkrat levé tibie před prodloužení byl 4,2 cm. Extenze levé nohy je omezena.



končetin byla dočasně téměř vyrovnána díky prolongaci levého femuru o predikovaný zkrat. Podle predikce jsme předpokládali nárůst zkratu bérce na 4 cm, což by bylo možné řešit epifýzeodézou proximální tibie při kostním věku 13 let, případně epifýzeodézou proximální tibie a distální femuru při kostním věku 14 – 15 let.

Pacient se k dalšímu vyšetření dostavil až ve věku 15 let, kdy měřil 187 cm. V době růstového spurtu mezi 14 - 15 rokem se zvýraznil zkrat levého bérce. Pacient kompenzuje zkrat 5 cm upravenou obuví a je zdatným sportovcem. Na **obr. 9a – d** demonstrujeme zkrat a hypoplazii LDK. Při podložení LDK o 5 cm je postavení pánve horizontální a kolenní klouby jsou přibližně ve stejné výši od země. Obvod levého bérce je menší o 3 cm, česka je proximálně a mírně zevně lokalizovaná, bérce je rotován dovnitř o 10 - 15 stupňů. Dřep provede s dosednutím - flexe v kolenních kloubech není omezená, levá noha je ve středním postavení - nelze ale ani pasivně provést extenzi nohy.

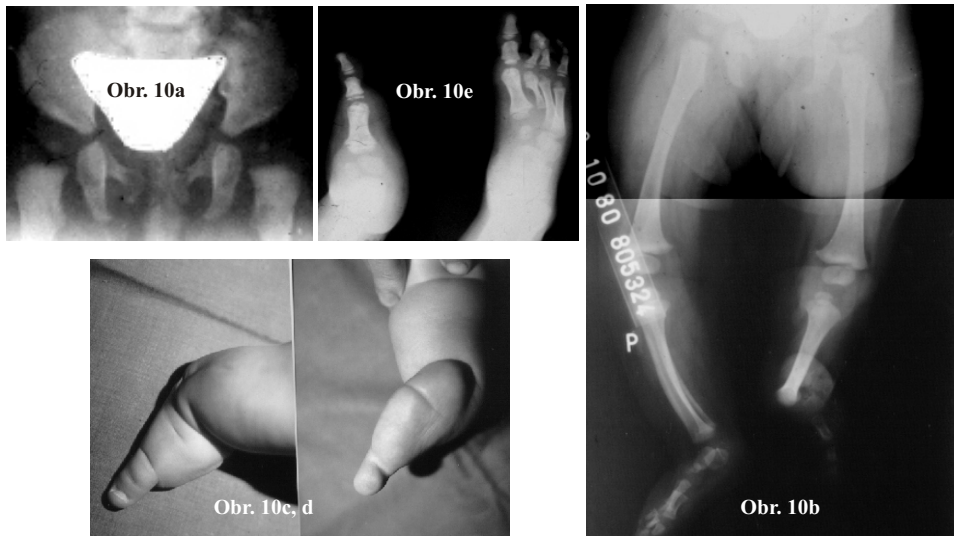
**Závěr:** klinické vyšetření chlapce v 15 letech potvrdilo diagnózu *vrozeně krátkého femuru a syndromu FFU typ 1A* podle Achtermana a Kalamchihho i správnost původní predikce zkratu femuru i tibie. Zkrat femuru byl adekvátně řešen prolongací femuru v předškolním věku. Prohnutí diafýzy femuru zevně vzniklo během prodloužování a bylo způsobeno nedostatečnou rigiditou ZF POLDI 7 - výkon byl proveden v době, kdy na našem trhu ještě nebyly dostupné kvalitnější ZF. Infrakce distální metafýzy femuru po prolongaci vznikla vlivem osteoporózy z inaktivity. Osteopenie či osteoporóza vždy provází prolongační léčení, častý je rozvoj Sudeckova algoneurodystrofického

syndromu. Po skončení růstu byla zjištěna dysplazie kolenního kloubu a česky, malpozice kolenního a hlezenního kloubu a hypoplazie bérce. Chlapci bylo nabídnuto prodloužení levého bérce o 5 cm kompresně-distrakční metodou dle Ilizarova - toto léčení lze provést i v dospělosti.

### **Kasuistika 2: Oboustranný komplex femur-fibula-ulna**

Probandka pochází ze 3. gravidity zdravé matky, která je gracilní (hmotnost 47 kg, výška 160 cm). V těhotenství matka měla váhový přírůstek 15 kg, diabetes mellitus nebyl prokázán. Porod byl v termínu záhlavím, kříšena nebyla, porodní hmotnost 3300 g, délka 50 cm, anomálie obou DK byly zjištěny po porodu. První gravidita matky, kdy pracovala jako sportovní trenér, skončila spontánním potratem ve 2. měsíci. Druhé těhotenství bylo ukončeno v 7. měsíci předčasným porodem syna, který zemřel po porodu - byla zjištěna agenese jedné ledviny. O 1 rok mladší sestra je zdráva, v těhotenství byla provedena fetoskopie v ÚPMD v Praze Podolí s negativním nálezem.

**Obr. 10a,b** zobrazuje RTG kyčlí a dolních končetin u 4 resp. 6 měsíčního kojence s oboustranným komplexem femur-fibula-ulna (FFU). Acetabulární oboustranná dysplazie se spontánně reparovala v prvním roce života. Rudimentární noha levé dolní končetiny byla v rigidním equinovalgózním postavení - **obr. 10c,d** a byla tvořena pouze palcovým paprskem. Na pravé noze chyběl pátý paprsek. Na **obr. 10e** je RTG snímek obou nohou ve 4 letech. V 7 měsících byl proveden posterolaterální release levé nohy. Výsledek operace v 6 letech je dokumentován na obrázcích **11 a,b**. Na



**Obr. 10a, b.** Oboustranný komplex femur - fibula - ulna. RTG kyčlí u 4 měsíčního kojence, RTG dolních končetin v 6 měsících.

**Obr. 10c, d.** Rudimentální noha tvořená palcovým paprskem levé DK.

**Obr. 10e.** RTG snímek nohou ve 4 letech.

**Obr. 11a, b.** Výsledek operace v 6 letech.

**Obr. 12.** Fenotyp 6 leté pacientky.



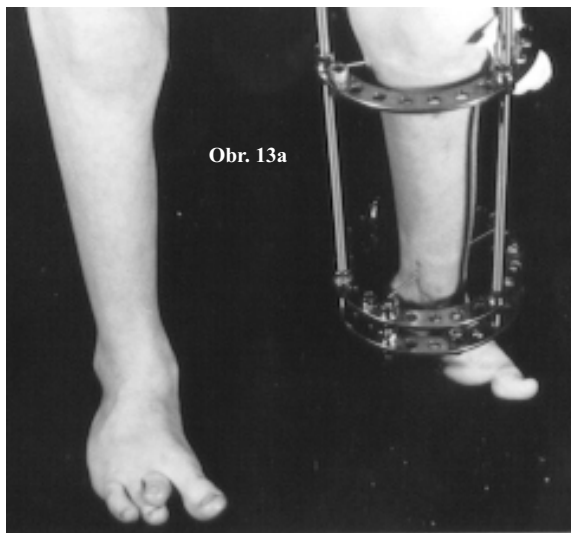
**obr. 12** je fenotyp 6 leté pacientky, která chodila v ortopedické obuvi s napadáním na LDK. V tomto věku byla provedena prolongace levého bérce o 5 cm zevním fixátorem (ZF) Ilizarov a zkrat byl vyrovnán - **obr. 13a,b**.

Ve 12 letech byla indikována další prolongace levého bérce pro biomechanicky významný zkrat LDK. Výška dívky byla 147,5 cm, relativní zkrácení DK vůči trupu bylo -2,4 SD a týkalo se výhradně bérců. Predikce výšky v dospělosti byla 161 cm. Zkrat levého femuru byl predikován na 1,3 - 2,6 cm. Přesnost predikce zkratu levé tibie byla komplikována předchozími operačními výkony. Proto jsme k predikci použili telorentgenogramů DK z kojeneckého věku - **obr. 10a**. Podle tohoto snímku měla levá tibie 71,4 % růstového potenciálu pravé tibie, což by odpovídalo zkratu tibie v dospělosti asi 9 - 10 cm. Ze zkušenosti víme, že u fibulární aplazie se téměř vždy vyskytuje závažná částečná aplazie tarsálních kostí (často koalice talokalkaneární), což se uplatňuje na zkratu postižené DK v rozmezí 3 - 4 cm. Predikovaný zkrat celé DK bez léčení by činil 13,3 - 16,6 cm. U 12 leté dívky byla provedena postupná prolongace levé tibie o 5 cm - **obr. 14**. V téže etapě byla provedena artrodéza hlezenního kloubu s fixací nohy dalším kruhem. Hojení kožního krytu bylo p.s.i. a bylo řešeno transplantací autoepidermálního štěpu na posterolaterální krajinu hlezenního kloubu. Také hojení kostního regenerátu levé tibie bylo opožděné. Komplikace regenerace kostní tkáně a hojení kožního krytu byly způsobeny Sudeckovým algoneurodystrofickým syndromem. Komplexní rehabilitační léčení bylo

prováděno v Kostelci nad Černými lesy, kde začala plně zatěžovat LDK se ZF a levý kolenní kloub byl mobilizován do plné extenze.

Ve 14,5 letech byl RTG vyšetřením obou DK ve stoje verifikován zkrat LDK o 5,7 cm (převážně zkrat tarzálních kostí a femuru) a byla zjištěna valgozita 11 stupňů v proximální metafýze levé tibie. V 15,5 letech byla provedena třetí aplikace ZF Ilizarov na levý bérce, který byl postupně prodloužen o 5 cm se současnou korekcí valgozity proximální tibie - **obr. 15**. Dostatečná osifikace kostního regenerátu byla na RTG prokázána za 6 měsíců po operaci, kdy byl ZF destabilizován a za další 2 měsíce extrahován. Během prolongace pro osteitidu kolem jednoho Kirschnerova drátu byl krátkodobě podáván Oxacilin v terapeutické dávce s výborným účinkem. Výsledek prolonační terapie u 17 leté pacientky je zobrazen na **obr. 16 a - d**. **Obr. 16e** ukazuje RTG obou bérců v bočné projekci, levý bérce je po třech prolongacích delší než pravý, což koriguje zkrat tarsu způsobený talokalkaneární anomálií. **Obr. 17** demonstuje podogramy nohou, kde vlevo je patrné rovnoměrné rozmístění koncentrace tlakových napětí.

**Závěr:** nestejná délka DK při oboustranném syndromu FFU (levostranná longitudinální terminální fibulární aplazie 2. typu a pravostranná částečná longitudinální fibulární aplazie typu 1A podle Achtermana a Kalamchiho) byla vyřešena opakovanými prolongacemi levého bérce - celkem o 15 cm. Po skončeném komplexním léčení nebyl omezen rozsah pohybu v kyčelních a kolenních kloubech, v levém hlezenním kloubu



Obr. 13a

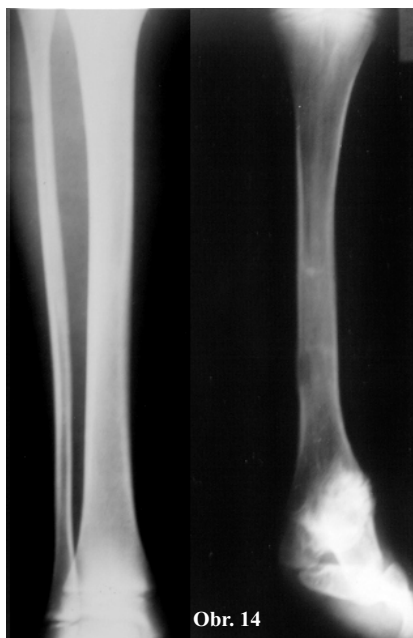


Obr. 13b

**Obr. 13a, b.** Prolongace levého bérce o 5 cm zevním fixátorem Ilizarov v 6 letech - vyrovnání délky DK (**obr. 13b**).

**Obr. 14.** Stav po další prolongaci levé tibie o 5 cm a artrodéze hlezenního kloubu ve 12 letech.

**Obr. 15a, b.** Třetí prolongace levého bérce zevním fixátorem Ilizarov v 15,5 letech - současně byla provedena korekce valgosity proximální tibie.



Obr. 14



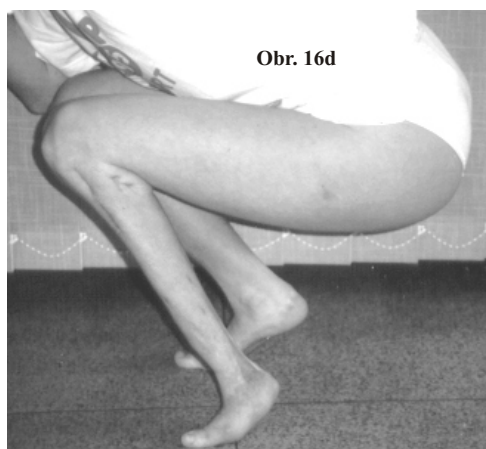
Obr. 15a



Obr. 15b



**Obr. 16a - d.** Výsledek korekce rudimentární nohy a etapové prolongace levého bérce u 17 leté pacientky.  
**Obr. 17.** Podogramy nohou.





bylo artrodézou dosaženo biomechanicky správného postavení rudimentární levé nohy pro plné zatížení při stoji i chůzi. Rudimentární levá noha (**obr. 18a**) je ošetřována speciální sandálkovou ortézou z usně, aby nedocházelo k otlakům a poranění kožního krytu - **obr. 18b**. Pacientka dosáhla tělesné výšky 164,3 cm. Hmotností 48,5 kg je vzhledem k věku a výšce na 10. percentilu. Zkrácení dolních končetin - převážně bérců - vůči trupu je 3 - 4 cm. Pravá tibia měří 35,5 cm. Levá tibia po třech prodlouženích měří 40,6 cm. Podle uvedené predikční metody bez prodloužení léčeni by levá tibia měřila pouze 25,3 cm. Rozdíl 15 cm odpovídá provedeným výkonům.

Genealogické vyšetření svědčí pro polygenní etiologii vady, nelze však vyloučit vyšší empirické riziko. Proto je v případě těhotensví u probandky (ale i u její zdravé mladší sestry) indikováno opakované ultrasonografické vyšetření eventuelně i fetoskopické vyšetření.

## ZÁVĚR

Syndromy FFD a FFU uvádíme pro častou vzájemnou koincidence společně. Oba syndromy obsahují kontinuální stupnici femorálních resp. fibulárních defektů a přidružených malformací skeletu (defekty nohy, tibie, femuru, ruky aj). Podobně dědičnost izolovaných jednostranných vad dolních končetin je většinou polygenní a oboustranných redukčních vad monogenní.

Růstový potenciál epifyzárních plotének dlouhých kostí je snížen u vrozených dysostóz. Zkrat se může do určité míry měnit během období růstu. Záleží na zbytkovém potenciálu aktivní růstové ploténky, zda se zkrat bude rovnoměrně či nerovnoměrně zvětšovat nebo naopak korigovat.

Zavedení predikčních metod do problematiky končetinových vad usnadnilo ortopedům rozhodování při naplánování nejvhodnějších operačních metod (amputace, epifyzeodéza, prodloužení,



**Obr. 18a, b.** Rekonstrukčním operačním léčením bylo dosaženo biomechanicky optimálního postavení rudimentární levé nohy, která je chráněna proti otlakům sandálkem z usně.



prolongace s korekcí dislokace ad axim a ad periferiam) a o nevhodnějším načasování operačních výkonů. Jako zcela nevhodné období pro prolongační léčení osteotaxí se ukázaly periody růstového urychlení zejména pak puberta, kdy se navíc nežádoucím způsobem uplatňují hormonální a psychické změny. K prolongačnímu operačnímu léčení jsou podle naší zkušenosti (15 - Mařík et al. 1988, 16 - Mařík et al. 1988) individuálně indikováni pacienti s FFD I. - III.a typu podle Hamanishiho (10 - 1980) nebo 7. - 9. třídy podle Pappase (19 - 1983). Vlastní predikční metoda používaná u zkratů při syndromu FFD a FFU se ukázala jako dosti přesná pro klinickou praxi. Na klinickém materiálu jsme potvrdili, že diskrepance v délce femuru (a tibie) rovnoměrně narůstá s věkem až do ukončení růstu. Uvedené typy syndromu FFD a syndrom FFU odpovídají 1. typu vývojového vzorce zkratů DK podle Shapiro (cit. sec. 25 - Zemková a Mařík 1999). Lze tedy předvídat velikost zkratu femuru resp. tibie. U malých jednostranných zkratů, kde metodou léčebné volby se ukazuje epifýzeodéza v oblasti kolenního kloubu zdravé DK, je nutná dobrá spolupráce rodiny a pacienta v předoperačním období, kdy je třeba sledovat sexuální maturaci, růstovou rychlost a zvětšování zkratu v krátkých (3 měsíčních) intervalech.

U velkých jednostranných zkratů je metodou léčebné volby distrakční epifýzeolýza v oblasti kolenního kloubu, kterou indikujeme na konci druhého růstového spurtu po zvážení všech nežádoucích faktorů. Při distrakční epifýzeolýze vzniká kvalitní kostní regenerát v šíři celé růstové chrupavky, který velmi rychle osifikuje. Operační

prolongační léčení rudimentárních končetin (osteotaxí či epifyzární distrakcí) je téměř vždy provázeno Sudeckovým algoneurodystrofickým syndromem, který bývá různě závažně vyjádřen a je příčinou zmíněných komplikací (infrakce distální metafýzy femuru při osteoporóze u případu 1, osteoporóza a opožděná osifikace kostního regenerátu s poruchou hojení kožního krytu v případě 2). Sudeckův syndrom se zřejmě uplatňuje v dočasné retardaci růstu prodlužovaného segmentu, jak jsme pozorovali u pacientky číslo 2 během druhé prolongace a po artrodéze tibiokalkaneární prováděné ve 12 letech (délka kostního regenerátu levé tibie byla větší než reálné prodloužení při srovnání s růstem pravé tibie). V současné době je metodou volby při léčení Sudeckova syndromu včasné zavedení léčby kalciotropními léky (kalcitonin, bifosfonáty aj.) spolu s adekvátní individuální rehabilitací od začátku prolongační terapie. Autor pozoroval velmi příznivé působení systémové enzymoterapie. U velkých zkratů dolních končetin se autor na základě mnohaletých zkušeností přiklání k indikaci ortopedicko-protetického ošetření jako konečného řešení.

## LITERATURA

1. Achterman C, Kalamchi A. Congenital absence of the fibula. *J Bone Joint Surg*, 61-B, 1979, s. 133 - 37.
2. Aitken GT. Proximal femoral focal deficiency - definition, classification and management. In: Aitken GT (ed.) *Proximal Femoral Focal Deficiency - A Congenital Anomaly. A symposium held in Washington DC, June 13, 1968.* Washington DC: National Academy of Sciences, 1969, s. 1 - 22.
3. Amstutz H. Morphology, natural history, and treatment of proximal femoral focal deficiencies. In: Aitken GT (ed.) *Proximal Femoral Focal Deficiency - A Congenital Anomaly. A symposium held in*

- Washington DC, June 13, 1968. Washington DC: National Academy of Sciences, 1969, s. 50 - 76.
4. Borggreve J. Kniegelenkserartz durch das in der Beinlängsachse um 180° gedrehte Fussgelenk. Arch Orthopädi Chir, 28, 1930, s. 175 - 78.
  5. Coventry MB, Johnson EW. Congenital absence of fibula. J Bone Joint Surg, 33-A, 1952, s. s. 941 - 55.
  6. Daentl DL et al. Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome. J Pediatr, 86, 1975, s. 107- 111.
  7. Fixsen JA, Lloyd-Roberts GC. The natural history and early treatment of proximal femoral dysplasia. J. Bone Joint Surg, 56-B, 1974, č. 1, s. 86 - 95.
  8. Grill F, Dungal P. Lengthening for congenital short femur. Results of different methods. J Bone Joint Surg, 73-B, s. 439 - 47.
  9. Hadraba I. Sofistika stavby ortoprotéz dolních končetin. Ortopedická protetika, 1, 1999, 1, s. 18 - 22.
  10. Hamanishi C. Congenital short femur. J. Bone Joint Surg, 62-B, 1980, č. 3, s. 307 - 320.
  11. Koman LA, Meyer LC, Warren FH. Proximal femoral focal deficiency: a 50-year experience. Develop Med Child Neurol, 24, 1982, s. 344 - 55.
  12. Kuklík M. Úvaha k nálezům z mladopaleolitického trojhrubu v Dolních Věstonicích z pohledu genetika. In: E. Vlček, ed. Acta Musei Nat Pragae. Praha: Pierot, 1994, s. 148 - 151.
  13. Kuklík M, Mařík I. Genetika končetinových vad. Pohybové ústrojí, 6, 1999, č. 3-4, s. 168 - 179.
  14. Kunderát J, Spiššák L, Veselský J. Hypoplasia femoris proximalis congenita. Acta Chir orthop Traum čech. 46, 1979, č. 1, s. 34 - 43.
  15. Mařík I, Frýdl J, Meluzín J. Možnosti řešení nestejných délek končetin u komplexu femur - fibula - ulna. Referátový výběr ortopedie, traumatologie a příbuzné obory, 32, 1988, č. 2, s. 130 - 134.
  16. Mařík I, Krásničanová H, Zemková D, Kubát R. Predikce růstu segmentů dolních končetin u femorálního fokálního defektu. Acta Chir orthop Traum čech, 55, 1988, č. 5, s. 449 - 455.
  17. Mařík I, Smrčka V, Kuklík M, Kříž V, Hadraba I. Klasifikace, biomechanické aspekty a komplexní léčení vrozených končetinových anomálií u generalizovaných skeletálních vad. Pohybové ústrojí, 6, 1999, č. 3+4, s. 187 - 223.
  18. Moseley F. A straight-line graph for leg-length discrepancies. J Bone Joint Surg, 59-A, 1977, s. 174 - 79.
  19. Pappas AM. Congenital abnormalities of the femur and related lower extremity malformations: classification and treatment. J. Pediatr orthop, 3, 1983, č. 1, s. 45 - 60.
  20. Rogala EJ, Wynne-Davies R, Lifflejohn A, Gormley J. Congenital limb anomalies: frequency and aetiological factors. Data from the Edinburgh Register of the Newborn (1964 - 1968). J Med Genet, 11, 1974, s. 221 - 33.
  21. Steel HH, Lin PS, Betz RR, Kalamchi A, Clancy M. Ileo-femoral fusion for proximal femoral focal deficiency. J Bone Joint Surg., 69-A, 1987, s. 837 - 43.
  22. Swanson AB. Congenital limb defects - classification and treatment. Clinical Symposia CIBA, 33, 1981, č. 3, s. 3 - 32.
  23. Van Nes CP. Rotation-plasty for congenital defects of the femur. J. Bone and Joint Surg, 32-B, 1950, s. 12 - 16.
  24. Willert HG, Henkel HL. Klinik und Pathologie der Dismelie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1969, 147 s.
  25. Zemková D, Mařík I. Predikce růstu a zkratů segmentů u končetinových vad. Pohybové ústrojí, 6, 1999, č. 3-4, s. 224 - 43.
  26. International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bone. The International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. Ann Radiol, 26, 1983, s. 457 - 462.

## 2.13. KOMPLEX FEMUR - TIBIE - RADIUS

*Komplex femur - tibie - radius* analogicky jako *FFD* a *syndrom FFU* zahrnuje spektrum anomálií s různě vyjádřenou hypoplazií, částečnou aplazií nebo aplazií tibie, jež se sdružuje s jinými abnormality končetin, např. *FFD* (5 - Hamanishi 1980, 14 - Pappas 1983), zdvojeným femurem (13 - Matzen et al. 1976), preaxiální polydaktylií i zrcadlovými malformacemi ruky či nohy (15 - Pfeiffer a Roeskau 1971), rozštěpem ruky, radiální aplazií, chyběním tibiálních paprsků nohy, skoliózou, anomáliemi gonád, břišními kýlami, vrozenými defekty srdce (10 - Kalamchi a Dawe 1985) aj. Dosud se užívají názvy *tibiální hemimelie*, *paraaxiální tibiální hemimelie*, *vrozené chybění tibie a longitudinální deficiencie tibie*. Oboustranné postižení se vyskytuje u 30 % popsáných případů. Z biomechanického aspektu je FTR komplex zrcadlovým obrazem syndromu FFU. Po narození se zjišťuje výrazné zkrácení a zakřivení postižené dolní končetiny. Fibula může mít normální tvar i délku, většinou však je dorsálně zakřivená, zkrácená a ztluštělá, což je výsledek funkční kostní adaptace, která se v klinické praxi označuje jako *tibializace fibuly* (19 - Stuerz a Witt 1980). Distální konec fibuly artikuluje se zadním zevním okrajem talu. Hlavička fibuly bývá dislokována proximálně. Noha je v rigidním equinovarusním postavení a chybí částečně nebo úplně 1. praporek (12 - Koebke a Brade 1981). Setkáváme se s fixovanou kolenní kontrakturou, někdy bývá popliteální pterygium a kožní důlek na dorsu kolenního kloubu a nad prominujícím distálním koncem fibuly. Deformitu provází hypoplazie m.

quadriceps a česky. Když je vyvinut proximální konec tibie, není patrná flekční kontraktura kolena a funkce extenzorů kolenního kloubu je zachována. Častá je talokalkaneární fúze. V krajině tarsu se zjišťují variace šlach flexorů prstů (11 - Koebke a Brade 1980). Svaly vykazují nové atypické inserce do kostí tarsu. Ve 3 vyšetřovaných případech byla prokázána inserce m. tibialis anterior do šlach flexorů prstů, což ukazuje na spojení mezi šlachami svalů různých blastémů (17 - Selke a Bogusch 1989). A. tibialis anterior může chybět a oblouk plantární artérie je neúplný.

**Incidence** FTR komplexu je velmi nízká, v USA se odhaduje přibližně 1: 1 000 000 živě narozených dětí (1 - Brown 1971). V písemnictví bylo uveřejněno asi 250 případů (10 - Kalamchi a Dave 1985). První případ v německé literatuře byl publikován již v roce 1841.

**Dědičnost** se popisuje jako autosomálně dominantní (2 - Clark 1975, 9 - Jones et al. 1978) nebo recesivní (4 - Emami-Ahari a Mahloutji 1974, 16 - Richieri-Costa et al. 1987), nejvíce případů se ale vyskytuje sporadicky (3 - Czeizel et al. 1993).

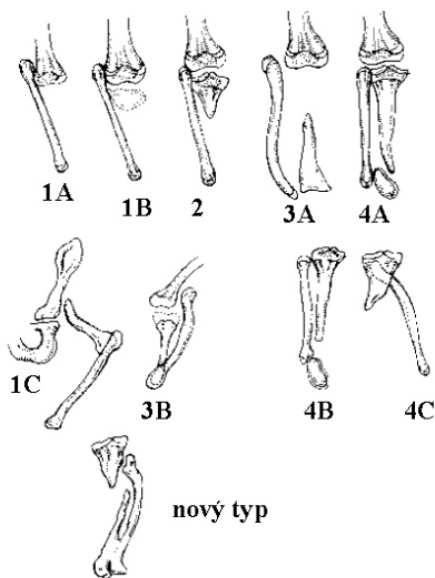
Rozsáhlý přehled o FTR komplexu u tzv. *dysmelických thalidomidových embryopatií* podali Henkel a Willert v monografii "*Klinik und Pathologie der Dysmelie*" (6 - 1969). Mezi dysmelie řadí longitudinální defekty, které rozdělili na dolní (horní) končetině do 4 hlavních typů: 1. *ectromelia - distální forma* (chybění nebo abnormality tibiální strany nohy, tibie a femuru resp. radiální strany ruky, radia a humeru), 2. *ectromelia - axiální forma*, 3. *phocomelia* a 4. *amelia*. Autoři poukázali na existenci disto-proximální posloupnosti defektu kostí v distální polovině končetiny

s nejmírnějšími formami ektromelie postihující palec nohy (ruky) a těžšími formami s postižením palce nohy, tibiální strany tarsu a tibie (palce ruky, radiální strany karpu a radia). Střední a nejzávažnější distální formy defektů jsou spojeny s defekty femuru (resp. humeru), kde se defekt manifestuje v proximodistální posloupnosti. Např. zbývá dolní konec femuru, fibula a fibulární část nohy (dolní konec humeru, ulna a ulnární strana ruky). Na malformované končetině se pozoruje retardace osifikace, defekty jsou často bilaterální a symetrické. Horní končetiny mohou být postiženy samostatně, ale postižení dolních končetin je vždy sdruženo s nějakým defektem horních končetin. Mnohočetné malformace končetin se vyskytly u 30 % postižených dětí.

**Klasifikace:** Jones et al. (9 -1978) rozlišují na základě rentgenologického vyšetření 4 typy longitudinálních tibiálních defektů: *typ 1A* označuje aplazii tibie a hypoplazii distální epifyzy femuru. *Typ 1B* se vyznačuje také rentgenologicky prokázaným chyběním tibie, ale distální epifyza femuru má normální velikost a tvar. Později se objevuje osifikace proximálního chrupavčitého konce tibie. U *typu 2* se po narození na RTG zjišťuje proximální konec tibie různé velikosti. Hlavička fibuly artikuluje s distálním koncem zevního kondylu femuru a s růstem migruje proximálně a laterálně. *Typ 3* se vyskytuje nejzřetelněji. Fibula je dislokována proximálně, na RTG se prokazuje distální konec tibie, distální epifyza femuru je normální.

Vzácně se vyskytující *typ 4* je charakterizován zkrácením distálního konce tibie, proximální migrací fibuly a distální tibiofibulární diastázou.

Kalamchi a Dawe (10 - 1985) u souboru 21 dětí (24 tibiálních defektů) pozorovali 3 typy: *Typ I* - úplné chybění tibie, výrazná flekční kontraktura kolenního kloubu a výrazná inverze a addukce nohy, *typ II* - aplazie distální 1/2 - 2/3 tibie, flekční kontraktura kolenního kloubu 25 - 45 stupňů a *typ III* - částečná aplazie distální tibie s diastázou tibiofibulární syndesmózy. Nepozorovali *typ 3* uváděný Jonesem et al. (9 - 1978).



Obr. 1a

**Obr. 1a** ukazuje schéma výše uvedených longitudinálních tibiálních defektů a doplnění dalších typů (*1C*, *3B*, *4B* a *4C*) na základě zkušeností autora s léčením 7 pacientů (4 dívky a 3 chlapci, 10 tibiálních defektů). Jako *nový typ* je ve schématu zařazena vymezená částečná longitudinální tibiální aplazie, která byla nalezena u skeletu z hrobu v klášteře v Olomouci - **obr. 1b**.



**Obr. 1b.** Vmezežená částečná longitudinální tibiální aplazie (Olomoucký klášter - 11. století).

Antropologický skelet pocházel z 11. století a vykazoval i další anomálie na levé horní a dolní končetině (18 - Smrčka et al. 1998). Diferenciálně diagnosticky uvažujeme i o vrozené pseudoartróze tibie, neurofibromatóze von Recklinghausen (7 - Hofmann a Galanski 1976) a monostotické formě fibrosní dysplazie (8 - Landreau-

Jolivet et al. 1992) jako dalších možných příčinách objevené malformace tibie.

**Léčení:** Kalamchi a Dawe (10 - 1985) uvedli, že funkce m. quadriceps a závažnost flekční kontraktury kolenního kloubu jsou důležité faktory při výběru operace, která bude mít nejlepší funkční výsledek. I podle našich zkušeností je biomechanicky závažná flekční kontraktura v kolenním kloubu indikací k exartikulaci v kolenním kloubu zejména u oboustranného postižení - typ 1A. Brownova operace (1 - Brown 1971) s centralizací hlavičky fibuly do interkondylárního žlábků femuru (tzv. fibular transfer) je indikována u jednostranných defektů, kde je možná aktivní plná extenze v kolenním kloubu a provádí se v 1. roce života. Typ 1B a typ 2 mívá funkční kolenní kloub a metodou volby je proximální tibiofibulární synostóza (side-to-side nebo end-to-end) kombinovaná se Symeho amputací, anebo distální rekonstrukcí, kdy se distální konec fibuly implantuje do talu při equinosním postavení nohy (cílem je i prodloužení DK). Výhodou je zde vyčkat, až proximální chrupavčitý rudiment tibie zosifikuje. Fibula spojená s proximálním rudimentem tibie s růstem zesiluje (tzv. tibializace fibuly). U typu 2, kde je těžká kontraktura kolenního kloubu, je indikována exartikulace. Typ 3 je indikován k amputaci nohy podle Symeho nebo v úrovni Chopartova kloubu. Typ 4 je řešen individuálně buď amputací podle Symeho, nebo rekonstrukcí distální tibiofibulární diastázy případně i prolongací tibie (18 - Smrčka et al. 1998).

V současné době je pro většinu pacientů s tibiálním defektem metodou léčebné volby amputace (exartikulace v kolenním kloubu nebo Symeho amputace) a následné ortoticko-protetické ošetření.

**Osobní zkušenost:** 7 pacientů (2 chlapci a 5 dívek, celkem 10 tibiálních defektů), kteří byli léčeni rekonstrukčními ortopedickými operacemi (případně amputací) a ošetření ortoticko-proteticky. Na základě našich zkušeností s diagnostikou a léčením vlastního souboru pacientů doporučujeme rozlišovat i další 4 subtypy (1C, 3B, 4B a 4C), které jsou uvedeny na **obr. 1a**.

### **Kasuistika: Komplex femur - tibie - radius**

Probandka pochází z první gravidity matky, která pro močovou infekci a horečku byla léčená v začátku těhotenství Furantoinem a trpěla pozdní gestózou. Těhotenství bylo ukončeno sekci pro polohu koncem pánevním a nepostupující porod. Vrozené končetinové malformace byly zjištěny hned po porodu, porodní hmotnost byla 2600g, délka 48 cm, kříšená nebyla. Do 1 roku života byla v kojeneckém ústavu (matka studovala), pak již v domácí péči. Matka má centrální defekt pravé ruky, stejnou vadu má její matka. Druhá gravidita matky probandky skončila spontánním abortem ve 2. měsíci. Při třetím neplánovaném těhotenství byla indikována fetoskopie ve 4. měsíci, která ukázala rozštěpovou vadu pravé ruky, a proto na přání matky byla gravidita ukončena interrupcí.

U pacientky se jedná o oboustrannou *aplazii longitudinální tibiální (typ 1A)* a oboustranný *centrální paprskový defekt rukou*. **Obr. 2a** dokumentuje fenotyp tříletého dítěte. Úchop je vpravo normální, vlevo mezi palcem a 2. prstem, 2. a 5. prstem je nůžkovitý - **obr. 2b, c**. DK jsou v kolenních kloubech varosní, bérce zkrácené a rotované dovnitř, nohy v rigidní equinovarovitě - **obr. 2d**. V kolenou byla aktivní extenze v omezeném rozsahu. Na

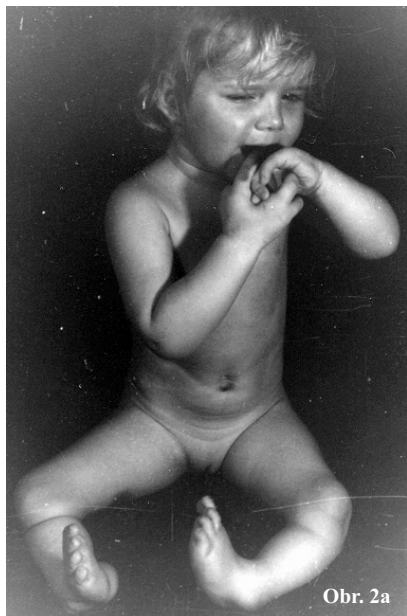
dalších obrázcích je RTG nález rukou a bérců. Pravá ruka je čtyřprstá, mezi 1. a 2., 4. a 5. paprskem je vmezeřen vidličkovitě rozštěpený 3. metakarp, 3. prst chybí - **obr. 3a**. Levá ruka je tvořena třemi paprsky - chybí 3. a 4. - **obr. 3b**. Meziprstní prostor mezi palcem a ukazovákem je zúžen, karpální kůstky jsou na RTG oboustranně přítomny. Na DK chybí oboustranně tibie - **obr. 4a**, proximální konce fibul jsou mírně subluzovány proximálně a dorsálně - **obr. 4b**. Nohy jsou v equinovarovním postavení, na pravé noze není vytvořen 1. metakarp, hypoplastický palec je srostlý s tříčlankovým 2. prstem. Dítě odpovídalo duševním vývojem kalendářnímu věku, hlava, trup, horní končetiny a femury byly proporcionální.

Ve 3 letech byla na pravé DK provedena astragalectomia s prolongací tendinis calcanei a centralizací distálního konce fibuly na kalkaneus a současně repozice s centralizací hlavičky fibuly do fossa intercondylaris femoris (Brownova operace nebo tzv. fibular transfer). Postavení v kolenním a hlezenním kloubu bylo oboustranně fixováno K dráty.

Ve 3 letech a 3 měsících byl stejný výkon proveden na levé DK. Na **obr. 5a** je stav po zhojení a extrakci K drátů z levé DK, dítě bylo vybaveno bandážemi kolenních kloubů a vertikalizováno. Centralizace hlaviček fibul do obou fossa intercondylaris femoris je zobrazena na RTG snímku - **obr. 5b**.

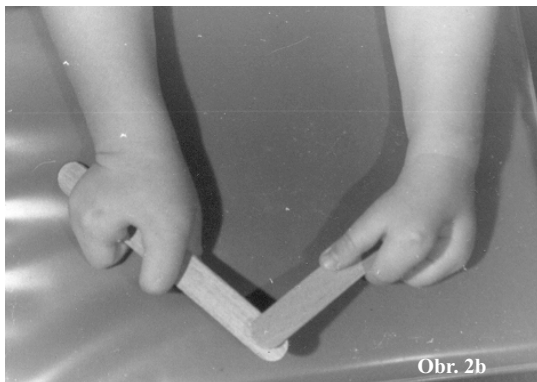
Rekonstrukce rozštěpu pravé ruky byla provedena ve spolupráci s plastickým chirurgem ve 3,5 letech - **obr. 6**, levé ruky ve 4 letech. Vpravo byl exstirpován vidličkovitě rozštěpený 3. metakarp. Výsledek rekonstrukčních operací dolních končetin a rukou u 13 leté pacientky je na **obr. 7, 8a, b, c**. RTG obraz bérců je na **obr.**



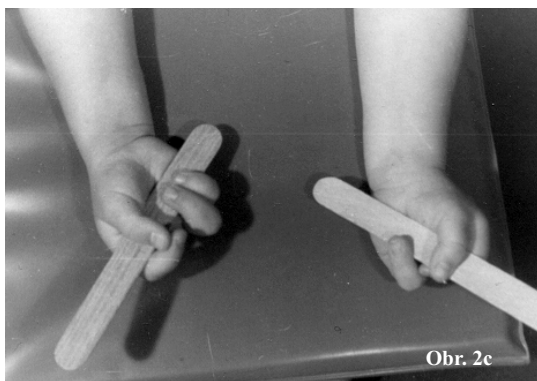


Obr. 2a

**Obr. 2a.** Fenotyp 3 leté probandky.



Obr. 2b



Obr. 2c

**Obr. 2b, c.** Centrální paprskový defekt obou rukou - vlevo nůžkový úchop mezi palcem a ukazováčkem v důsledku malrotace palce.



Obr. 2d

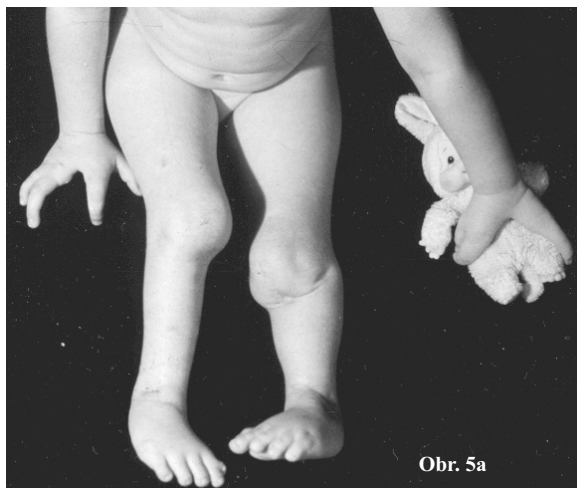
**Obr. 2d.** Kompletní instabilita kolenních kloubů, bérce jsou zkrácené a rotované dovnitř, nohy v rigidní equinovarozitě.



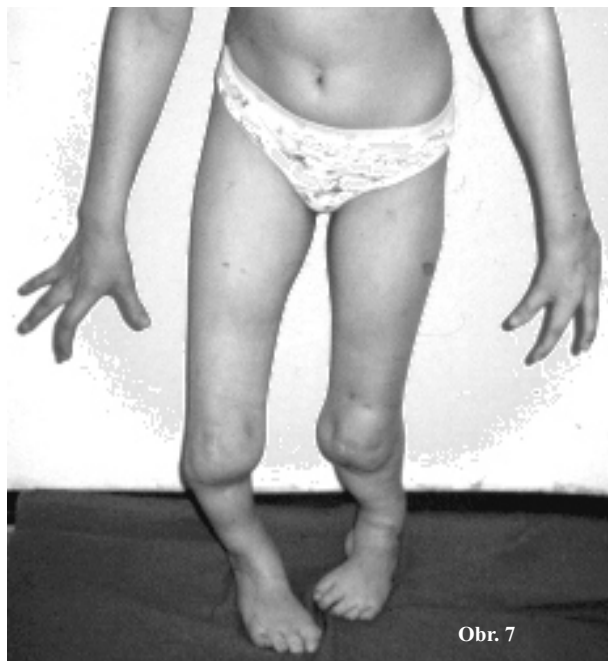
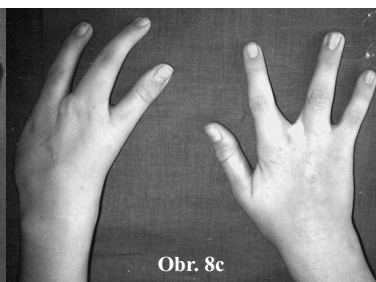
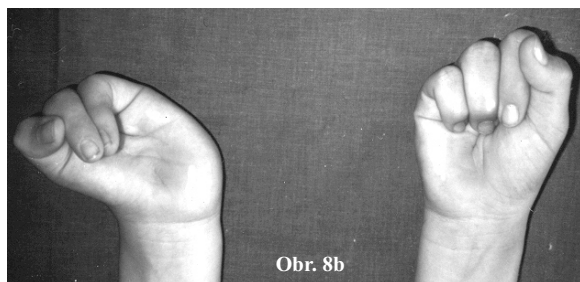
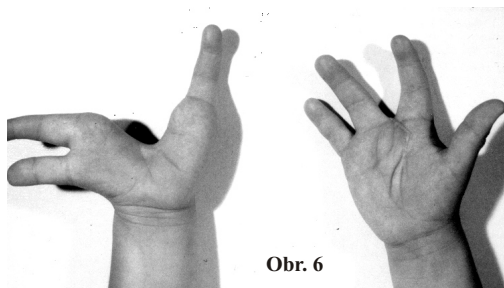
**Obr. 3a, b.** Levá tříprstá a pravá čtyřprstá ruka - na pravé ruce je mezi 2. a 4. metakarpem vidličkovitě rozštěpený 3. metakarp.



**Obr. 4a, b.** Oboustranná aplazie tibiální, proximální a dorzální subluxace fibul.



**Obr. 5a, b.** Stav po centralizaci hlaviček fibuly do fossa intercondylaris femoris, distální konec po extirpaci talu centrován na kalkaneus.



**Obr. 6.** Stav po rekonstrukci rozštěpu pravé ruky provedené ve 3,5 letech.

**Obr. 7.** Výsledek operačního léčení dolních končetin u 13 leté pacientky.

**Obr. 8a, b, c.** Stav po operacích rukou u 13 leté pacientky.

**9a, b.** RTG rukou dokumentuje **obr. 9c.** Doma je schopna chůze i bez ortéz. V tomto věku byla provedena na přání pacientky korekce malpozice pravého kolenního a hlezenního kloubu (derotace, valgizace a extenze proximálního konce tibializované fibuly). Po nekomplikovaném zhojení byla vybavena novými ortézami. K vyrovnání délky DK je nutno zvyšovat podešev levé boty o 25 mm - **obr. 10a, b.** V 16 letech dosáhla výšky 140 cm, a váhy 55 kg. Pravá noha je v equinovarosním postavení, pravý kolenní kloub ve flexi 30 stupňů - **obr. 11a,** aktivní flexi proti odporu provede do 80 stupňů. Levý kolenní kloub je zcela instabilní, aktivní rozsah pohybu proti odporu je od 10 do 90 stupňů. Výrazná varozita distální třetiny fibuly a paty způsobuje zatížení zevní hrany nohy při stoji - **obr. 11b.** Je schopna chůze po místnosti bez pomoci, při chůzi cirkumdukuje pravou DK. S pomocí ortéz je schopna ujit 6 km.

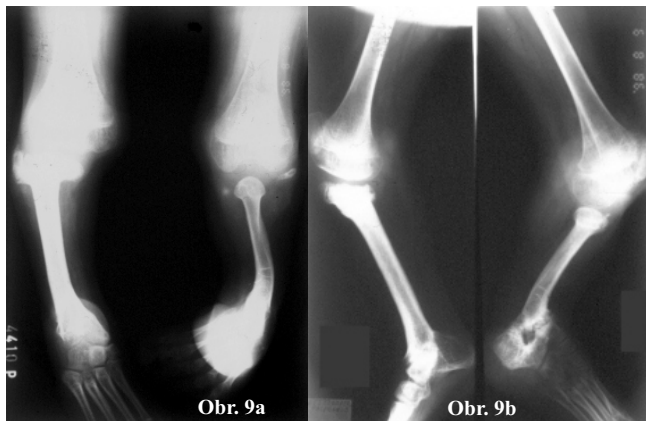
Závěr: z genealogického vyšetření vyplynulo, že se v rodině jedná o autosomálně dominantně dědičnou končetinovou anomálii (50% riziko přenosu pro potomky) s variabilní penetrancí a expresivitou (centrální longitudinální defekt ruky byl diagnostikován u matky, matky matky probandky a při fetoskopickém vyšetření v průběhu 3. gravidity matky, která byla ukončena interrupcí). Ze 4. chtěné ultrasonograficky monitorované gravidity se narodila zdravá heterozygotická dvojčata.

Pacientka studuje úspěšně 2. ročník gymnasia, do školy dojíždí tramvají. Vzhledem k aktivní hybnosti v kolenních kloubech v dostatečném rozsahu byla pacientce navržena Symeho amputace nohou a ošetření protézami podkolenního

typu nebo ortoprotézami s kolenními klouby, což by řešilo částečně i její disproportionálnost a výšku postavy. Pacientka o navrženém léčení uvažuje stejně jako o doporučeném prohloubení meziprstí mezi palcem a ukazovákem levé ruky se současnou rotací palce do opozice.

## ZÁVĚR

Oboustranná longitudinální tibiální aplazie (typ 1A) se vyskytuje velmi zřídka a zpravidla se sdružuje s dalšími končetinovými anomáliemi - u našeho případu s oboustranným centrálním defektem rukou. Autor navrhl doplnění klasifikace longitudinálních tibiálních defektů o typ 1C, 3B, 4B a 4C - **obr. 1a.** Indikace k Brownově operaci - centralizaci hlavičky fibuly do interkodylárního žlábků femuru (tzv. fibular transfer) je vhodná u jednostranných tibiálních defektů, kde je zachována aktivní plná extenze v kolenním kloubu (typ 1A, 1B, 2). Tibiální aplazie s flekční kontrakturou kolenního kloubu jsou indikovány k exartikulaci. Případy s aktivní extenzí v kolenním kloubu a defektem distální tibie nebo distální tibiofibulární diastázou jsou vhodné pro rekonstrukční řešení (typ 4A, 4B).



**Obr. 9a, b.** RTG obraz bérců v AP i bočné projekci - stav po korekci proximálního konce tibializované fibuly vpravo ve 13 letech.

**Obr. 9c.** RTG obou rukou ve 13 letech.



**Obr. 10a, b**



**Obr. 9c**

**Obr. 10a, b.** Pro chůzi pacientka používá plastové ortézy stabilizující kolenní klouby, vlevo je patrný zkrat 2,5 cm.



**Obr. 11a, b**

**Obr. 11a, b.** Dolní končetiny u stojící 16 leté pacientky - equinovarozita obou nohou, vlevo výrazná varozita paty, flekční kontraktura pravého kolenního kloubu.



---

## LITERATURA

1. Brown FW. The Brown operation for total hemimelia tibia. In: Aitken GT. Selected Lower-Limb Anomalies: Surgical and Prosthetics Management, Washington, DC: National Academy of Sciences, 1971, s. 21-8.
2. Clark M. Autosomal dominant inheritance of tibial mesomelia. *J Bone Joint Surg (A)*, 52-A, 1975, s. 262.
3. Czeizel AE, Vitez M, Kodaj I, Lenz W. A family study on isolated congenital radial and tibial deficiencies in Hungary 1975-1984. *Clin Genet*, 44, 1993, s. 32-36.
4. Emami-Ahari Z, Mahloudji M. Bilateral absence of the tibias in three sibs. *Birth Defects Orig Art Ser*, X, 1974, č. 5, s. 197-200.
5. Hamanishi C. Congenital short femur - clinical, genetic and epidemiological comparison of the naturally occurring condition with that caused by thalidomide. *J Bone Jt Surg (Br)*, 62-B, 1980, s. 307-320.
6. Henkel L, Willert H. Dismelia: A classification and a pattern of malformation of a group of congenital defects of the limbs. *J Bone Joint Surg (Br)*, 51-B, 1969, s. 399-414.
7. Hofmann P, Galanski M. Congenital bowing of the tibia in neurofibromatosis von Recklinghausen (in German). *Rofo Fortschritte auf dem Gegiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 125, 1976, č. 5, s. 417-421.
8. Landreau-Jolivet I, Pilliard D, Taussig G. Unilateral tibia vara in young children caused by focal fibrocartilaginous dysplasia - Apropos of 4 new cases (in French). *Revue de Chirurgie Orthopedique et Reparatrice de L'Appreil Moteur*, 78, 1992, č. 6, s. 411-414.
9. Jones D, Barnes J, Lloyd-Roberts GC. Congenital aplasia and dysplasia of the tibia with intact fibula: classification and management. *J Bone Joint Surg (Br)*, 60-B, 1978, s. 31-9.
10. Kalamchi A, Dawe RV. Congenital deficiency of the tibia. *J Bone Joint Surg (Br)*, 67-B, 1985, č. 4, s. 581-584.
11. Koebke J, Brade A. Anatomical investigations on the lower leg and foot in cases of hypoplasia and aplasia of the tibia (in German). *Anatomischer Anzeiger*, 148, 1980, č. 4, s. 350-362.
12. Koebke J, Brade A, Hippe P. Axial displacement of the leg and hindfoot in congenital malformations of the tibia (in German). *Orthopadische Praxis*, 17, 1981, č. 3, s. 175-177.
13. Matzen KA, Kuesswetter W, Baumann D. Aplasia of the tibia and reduplication of the femur (in German). *Archives of Orthopaedic and Traumatic Surgery*, 86, 1976, č. 2, s. 211-217.
14. Pappas AM. Congenital abnormalities of the femur and related lower extremity malformations: classification and treatment. *J pediat Orthop*, 3, 1983, s. 45-60.
15. Pfeiffer RA, Roeskau M. Agenesis of the tibia, duplication of the fibula and mirror foot (diplopodia) in mother and child (in German). *Zeitschrift fur Kinderheilkunde*, 111, 1971, č. 1, s. 38 - 50. IMD=7201.
16. Richeiri-Costa A, Ferrareto I, Masiero D, da Silva CRM. Tibial hemimelia: report on 37 new cases, clinical and genetic considerations. *Am J Med Genet*, 27, 1987, s. 867-884.
17. Selke B, Bogusch G. Study of alterations of the foot skeleton and the arrangement of inserting tendons of the lower leg muscles in tibial aplasia (in German). *Actas Anatomica*, 136, 1989, č. 1, s. 69-75.
18. Smrčka V, Mařík I, Dočkalová M, Svensonová M. Congenital deficiency of the tibia at a medieval monastic cemetery in Olomouc (Czech Republic). *Journal of Paleopathology*, 10, 1998, č. 3, s. 111-120.
19. Stuerz H, Witt AN. Aplasia of the tibia - a case report with observation for 38 years (in German). *Zeitschrift fur Orthopadie und Ihre Grenzgebiete*, 118, 1980, č. 6, s. 862-867.



---

## 2.14. TAR(K) SYNDROM Trombocytopenie - absence radiální - (dysplazie kolenních kloubů) syndrom

*Vrozené chybění radia* (manus vara congenita, radial club hand, terminální radiální aplazie), patří mezi častěji se vyskytující končetinové defekty. Malformaci poprvé popsal Petit v roce 1733 (4 - Heikel 1959). Do roku 1924 bylo publikováno okolo 250 případů (5 - Kato 1924).

**Incidence** 1 : 35 000 živě narozených (11 - Schöllner 1972). Mezi končetinovými defekty se v četnosti výskytu řadí na 2. místo za longitudinální fibulární defekt. Dalšími v pořadí jsou defekty femuru, tibie, ulny a humeru (9 - Sharrard 1993).

**Etiopatogeneze** je multifaktoriální, teratogen zasahuje ve stadiu rané diferenciacce blastémů. Slačálková v experimentu na kuřecím embryu prokázala, že se svalovina vyvíjí i v nepřítomnosti skeletu a že závislost na skeletu je pouze prostorová (12 - 1980, 13 - 1981).

**Incidence syndromu TAR(K)** je na rozdíl od *manus vara congenita* velmi nízká - 1 : 500 000 – 1 : 1 000 000 živě narozených (14 - Taybi a Lachman 1996).

**Klinicko - radiologická charakteristika** (6 - Mařík 1986): oboustranná vymezená radiální aplazie (úplné chybění vřetenních kostí, různý stupeň hypoplazie palcového paprsku - palec je schopný opozice, brachymesofalangie 5. prstu) bývá sdružená s dysplazií ramenních, kyčelních a kolenních kloubů, torzí tibii a deformitami nohou. Přidruženy bývají hematologické poruchy, abnormality

gastrointestinálního a močového ústrojí a srdeční vady (Fallotova tetralogie a defekty septa). V kojeneckém věku se rozvíjí trombocytopenie, která se spontánně upravuje po 6. měsíci života, nejpozději do 3. roku (3 - Hall 1987). V 1. roce se objevuje leukemoidní reakce provázená hepatosplenomegalií, častá je anémie. Kojenecká úmrtnost je vysoká, kolem 30 % postižených zemře do 1 roku (většinou na nitrolební krvácení).

**Dědičnost** je autosomálně recesivní, pozoruje se intrafamiální a interfamiální variabilita, byla popsána konsanguinita (8 - Seemanová et al. 1985). Prenatální diagnostika je možná pomocí ultrasonografického vyšetření a kordocentézy (2 - Donnenfeld et al. 1990).

**Diferenciální diagnóza:** Fanconioho pancytopenický syndrom, Holtův - Oramův syndrom, Robertsův syndrom, VACTER syndrom (14 - Taybi a Lachman 1996).

**Léčení:** V některých případech je úspěšná stimulace produkce destiček *thrombopoetinem*. Manus vara se od narození koriguje polohováním v ortéze, kolem 1 roku uvolnění vazivových sept na radiální straně zápěstí s maximálním šetřením svalů (12 - Slačálková 1980). Po založení jednotlivých osifikačních jader karpu je indikována tzv. centralizace ruky vzhledem k poloze ulny, kterou vhodným způsobem upravujeme (osteotomií, resekci, rozštěpením distálního konce) a fixujeme do připraveného lože v karpu (exstirpace lunata a hlavičky kapitata) (1 - Blauth a Schneider-Sickert 1981). Centralizaci ruky jako metodu volby upřednostňuje většina autorů, poprvé byla popsána Sayrem v roce 1893 (7 - Sayre 1893). Rekonstrukční operační léčení při závažné trombocytopenii (s nebo bez

---

projevů krvácivosti) se zajišťuje transfuzemi trombocytárního náplavu.

Ortoprotetické ošetření HK i DK se individuálně indikuje ve všech etapách léčení. Pacienta je třeba vybavit vhodnými kompenzačními pomůckami, které umožní sebeobsluhu, vhodná je speciální úprava automobilů a pod.

V roce 1987 byla založena "Thrombocytopenia Absent Radius Syndrome Association - tarsa" (212 Sherwood Dr. Linwood, New Jersey, 08221-9745 USA), která sdružuje více než 100 rodin z USA (17). V roce 1981 P.L. Schoenecker první poukázal na vrozené postižení kolenních kloubů (10 - Schoenecker 1984). Až v roce 1993 H. Watts uvedl klasifikaci syndromu TAR s ohledem na dysplazii kolenních kloubů:

Skupina A - postižena pouze předloktí (HK)

Skupina B - postižení předloktí, kolenních kloubů a nohou (rozsah pohybu v kolenních kloubech je 60 a více stupňů)

Skupina C – těžké postižení HK a DK (rozsah pohybu v kolenních kloubech je menší než 60 stupňů)

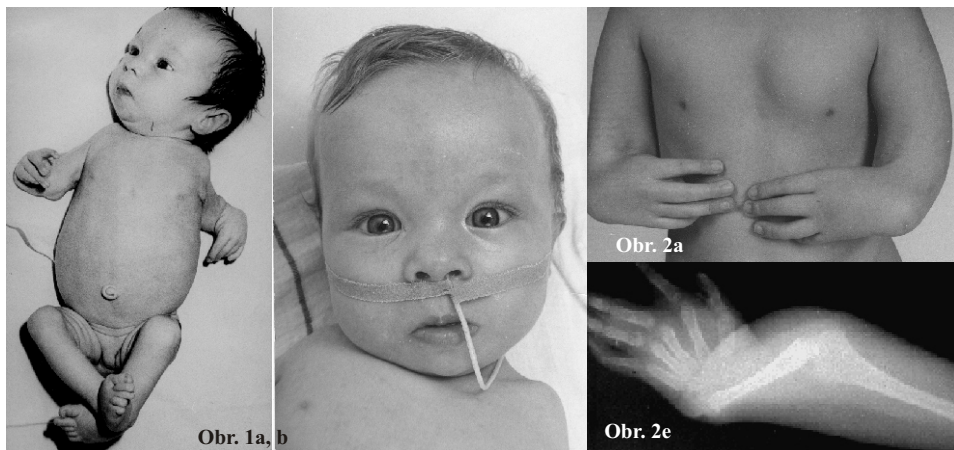
**Osobní zkušenost:** 1 případ TAR - dívka, 4 případy TARK - 2 chlapci a 2 dívky, operační léčení všech 5 pacientů.

**Kasuistika: TARK syndrom a syndrom Mayerův-Rokitanského-Küsterův**

Dítě pochází z 3. gravidity (1x spontánní abortus, sestra narozená v r. 1983 zemřela na perforaci rektosigmoidea). Ve 3. měsíci těhotenství byla provedena cerclage. Porod byl spontánní ve 40. týdnu, záhlavím, porodní hmotnost 2900 g, délka 46 cm, nebyla kříšena. Po narození byly zjištěny malformace HK a DK a orofaciální stigmatizace.

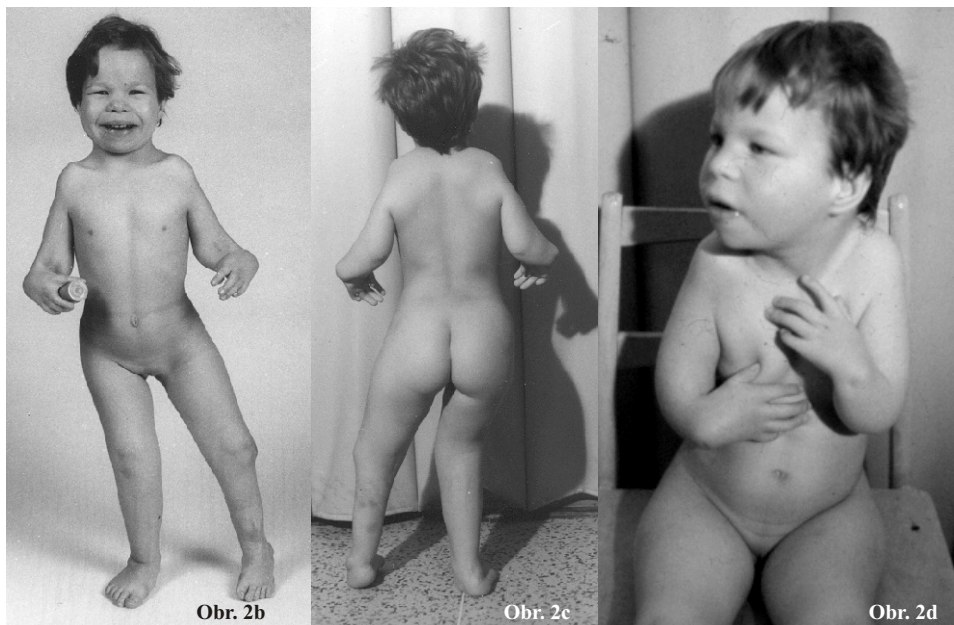
Opakovaně byla hospitalizována v 1. roce života pro neprospívání (Písek, Praha - Motol). Byly zjištěny protilátky proti kravskému mléku. **Obř. 1a, b** ukazuje fenotyp šestimesíčního kojence, který byl živěn nasogastrickou sondou. Uvažovalo se o Fanconio anémii vzhledem k občasným nálezům anémie a trombocytopenie a průkazu chromosomálních zlomů. Od 3 let začala prospívat. V 5 letech a 5 měsících bylo provedeno komplexní vyšetření na dětské klinice v Motole vzhledem k plánovanému operačnímu léčení. Nebyla prokázána anémie, trombocytopenie ani porucha hemokoagulace. Při psychologickém vyšetření aktuální úroveň rozumových schopností byla hodnocena na hranici pásma podprůměru. Genetické vyšetření potvrdilo diagnózu syndromu TAR s rizikem opakování vady v další graviditě 25 %, rodiče jsou přenašeči AR syndromu. Při ortopedickém konziliu v 5 letech a 5 měsících byly zjištěny tyto anomálie - **obr. 2a - d**: oboustranná vmezeřená radiální aplazie (**obr. 2a, d, e**), zkrácená předloktí v pronaci, hypoplastické addukované palce schopné opozice, prsty rukou v drápotivém postavení s výrazným omezením pohybu v PIP a DIP kloubech, 5. prsty zakřiveny, v loketních kloubech flexe od 40 do 130 stupňů, úzká ramena v důsledku hypoplazie ramenních pletenců, úzký hrudník s mírně vpáčeným sternem. Výrazné omezení rozsah pohybu v pravém kyčelním kloubu, obou kloubech kolenních, rigidní pes EQV vlevo, flexibilní pes planovalgus 3. stupně vpravo.

Na RTG snímcích byla prokázána vysoká luxace pravého kyčelního kloubu - **obr. 3a, b**, subluxe pravého kolenního kloubu - extenční typ (flexe možná do 20 st.), varozita a flekční kontraktura levého



**Obr. 1a, b.** Fenotyp šestiměsíčního kojence, který musel být živěn nasogastrickou sondou.

**Obr. 2a, b, c, d.** Fenotyp a anomálie u dítěte v 5 letech a 5 měsících: vmezežená radiální aplazie se zkrácením předloktí a varozitou rukou - drápovité kontraktury prstů, hypoplazie ramenních pletenců - úzká ramena. Úzký hrudník s vpáčeným sternem, pes EQV vlevo, pes planovalgus gravis vpravo. Luxace pravého kyčelního kloubu, subluxace obou kolenních kloubů. **Obr. 2e.** RTG pravé horní končetiny - manus vara při vmezežené radiální aplazii.

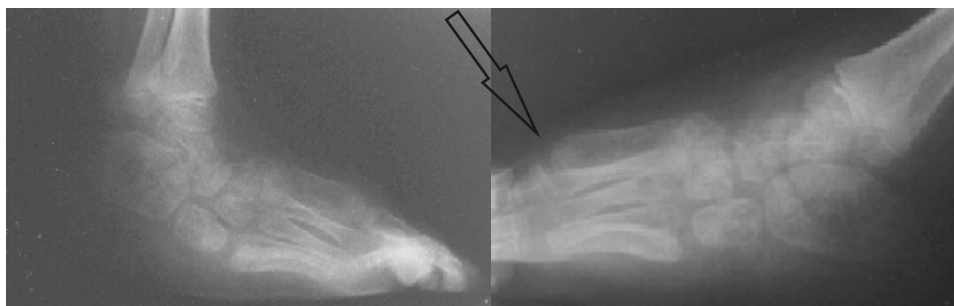




**Obr. 3a, b.** RTG kyčlí v AP a axiální projekci ukazuje vysokou luxaci pravého kyčelního kloubu.



**Obr. 3c, d.** RTG kolenních kloubů v AP a bočné projekci - vpravo extenční typ subluxace, vlevo varozita, flekční kontraktura a dorzální subluxace tibie.



**Obr. 3e, f.** RTG nohou v bočné projekci - vlevo pes EQV, vpravo pes planovalgus, oboustranně hallux flectus.

kolenního kloubu s dorsální subluxací tibie a vnitřní torzi bérce (flexe v rozsahu od 20 do 40 st.) - **obr. 3c, d**, pes equinovarus congenitus vlevo - **obr. 3e**, pes planovalgus vpravo. Na RTG snímku obou nohou v bočné projekci je patrná deformita palce označovaná jako hallux flectus - **obr. 3f**. Až v tomto věku byla určena diagnóza syndrom TARK.

Komplexní léčení bylo zaměřeno na deformity nohou, subluxace kolenních kloubů, manus vara bilateralis, luxaci pravého kyčelního kloubu, vyrovnání biomechanické osy LDK a vyrovnání nestejné délky DK.

Operační timing a provedené operace jsou uvedeny v **tabulce 1**. Výsledky jsou dokumentovány na obrázcích.

Somatický nálezn při vyšetření v 15,5 letech je zobrazen na **obr. 13a - c**. Operačním léčením byla dosažena optimální biomechanická osa obou DK, přednoží jsou v ose, podogramy oboustranně výrazně zlepšeny (plochonozí z 2. -3. stupně se zlepšilo na 1.-2. stupeň, vpravo je výrazná koncentrace tlakových napětí pod hlavičkou 4. a 5. metatarsu - **obr. 9c, 10c**. V kyčlích je oboustranně VR i ZR do 40 stupňů, abdukce vpravo do 20 a vlevo do 30 stupňů, flexe oboustranně do 120 a extenze oboustranně do 10 stupňů. Flexe v levém kolenním kloubu je v rozsahu od 0 do 52 stupňů, v pravém od 0 do 66 stupňů. K vyrovnání délek DK je třeba podložení vlevo o 15 - 20 mm. U pacientky během prolouge levého bérce ještě rostl pravý femur. Na RTG snímku DK ve stoje je štěrbinu levého kyčelního kloubu distálněji o 27 mm, hlavice jsou subluxovány, CE úhel oboustranně je 15 stupňů, došlo k velmi dobré remodelaci pravého acetabula. Během etapovitého léčení podstoupila komplexní RHB léčení 3x v Kostelci n. Č.l.

a 5x v Léčebně Dr. Filipa v Poděbradech.

Podle antropologického vyšetření dosáhla výšky 136 cm (pod 3.P), váha 39 kg je přiměřená výšce. Sexuální maturace odpovídá kalendářnímu věku, menarcho dosud neměla. Trup i dolní končetiny jsou zhruba rovnoměrně zkráceny (-3,9 SD resp. 4,9 SD). Významné je zkrácení HK (-8,7 SD) a úzká ramena. Obvod hlavy 53 cm (10. P) je v souladu se základními somatickými parametry. K vyrovnání délek DK stačí zvýšení podešve levé boty o 15 - 20 mm.

Pro obtíže při udržování osobní hygieny vzhledem ke zkrácení obou HK se rozhodla pro prolouge pravého předloktí - **obr. 14a**. Prodlužování bylo komplikováno zvětšující se kontrakturou v pravém loketním kloubu v důsledku loketního pterygia (kožního i svalového). Na konci prolouge pravého předloktí o 4,5 cm - **obr. 14b** - byla flekční kontraktura v pravém loketním kloubu okolo 80 stupňů i přes léčení extenční ortézou - **obr. 14c**. Na začátku léčení byla flekční kontraktura pravého lokte 30 stupňů, levého 15 stupňů.

Vzhledem k amenorhoe v 16,5 letech při normálně vyvinutých sekundárních pohlavních znacích byla vyšetřena dětským gynekologem a zjistila se aplazie pochvy a dělohy (per rectum a ultrasonografickým vyšetřením), jako anatomická vývojová vada Müllerových vývodů, která je známá pod názvem *syndrom Mayerův-Rokitanského-Küsterův* (15 - Taybi a Lachman 1996). Tento syndrom bývá v 10 % sdružen se skeletálními anomáliemi, např. radiální dysplazií, brachyfalangií rukou, karpálními abnormalitami, fokomelií, vertebrálními anomáliemi, oboustrannou femorální hypoplazií aj. Z dalších vad se vyskytují faciální abnormality, Turnerův a

## Tabulka. Provedené výkony a operační timing.

VĚK	DEFORMITA	OPERACE
5,5	pes EQV cong. rigidus l. sin.	astragalektomie, prolongace tendinis calcanei
6	subluxace kolenního kloubu l.dx.	prolongace šlachy quadricepsu a uvolnění kloubu
6,5	subluxace kolenního kloubu l. sin. - obr. 4	uvolnění kloubu (abnormální tvar proximální tibia a distálního femuru)
7 a 7,5	manus vara cong. bil.	Centralizace karpu pravé a levé ruky na distální konec ulny - obr. 5a, b
9,5	vysoká luxace kyčelního kloubu l.dx	krvavá repozice, zkrácení a varizace proximál. femuru, acetabuloplastika - obr. 6
10,5	malpozice LDK, flekční kontraktura kolen. kloubu l. sin. 30 st.	derotace prox. femuru a prox. tibiae - obr. 7a, b
11,5	dysplastické acetabulum l. dx.	osteotomie pánve dle Kalamchiho - 15 let (obr. 8a, b)
12,5	1. metatarsus varus a hallux flectus ped. l. sin. - obr. 9a, c 2. pes planovalgus gravis l. dx - obr. 9b, c	1. plastika palcového paprsku dle Lapiduse osteotomie bázi MTT - obr. 10a, c 2. artrodéza TC dle Grice - obr. 10a,b, c
13,5	varozita a flexe v kolenním kloubu l.sin	korekční OT distální epifýzy femuru l. sin. - obr. 11
14,5	zkrat LDK o 3,5 cm, vnitřní torse bérce	korekce osy a prolongace bérce ZF Ilizarov o 4 cm obr. 12a, b
15,5	biomechanicky významný zkrat obou předloktí	aplikace ZF Wagner na pravou ulnu prolongace předloktí o 4,5 cm - obr. 14a
16,5	opožděné hojení kostního regenerátu	spongioplastika ulny
17,0	flekční kontraktura a pterygium pravého loketního kloubu - obr. 14b	extrakce ZF Wagner a reinzerce abnormálního úponu flexoru lokte



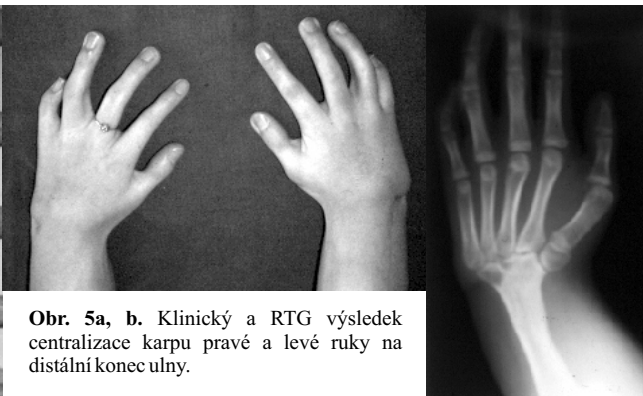
Goldenharův syndrom, vrozená hluchota aj.

V 17 letech byl extrahován zevní fixátor (Wagner malý) a provedena plastická operace kontraktury a pterygia pravého loketního kloubu - **obr. 15a**. Bylo provedeno zkrácení neidentifikovatelného svalu, který se upínal na bazi I. metakarpu a jeho reinzerce do radiálního flexoru předloktí. Kožní defekt, vzniklý po uvolnění flekční kontraktury lokte, byl

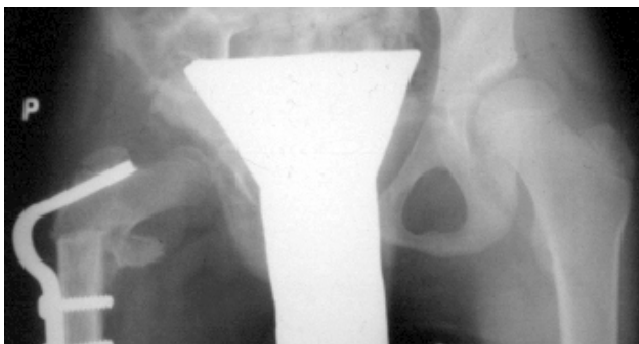
řešen posunem 2 laloků. Po zhojení následovalo ortotické (**obr. 15b**) a rehabilitační léčení s velmi dobrým funkčním výsledkem - **obr. 15c, d, e, f**. Za 1/2 roku po operaci byl rozsah pohybu v sagitální rovině jako před prolongací (30 - 90 - 140 stupňů), pacientka je díky prolongaci pravého předloktí schopna sebeobsluhy a je soběstačná - **obr. 16a,b**. Do lázní nastoupila bez doprovodu matky.



**Obr. 4.** Přetrvávající varozita, flekční kontraktura a zadní subluxace v levém kolenním kloubu v 6,5 letech.



**Obr. 5a, b.** Klinický a RTG výsledek centralizace karpu pravé a levé ruky na distální konec ulny.



**Obr. 6.** Stav po krvavé repozici, zkrácení a varizaci proximálního konce femuru vpravo a acetabuloplastice dle Pembertona.



Obr. 7a



Obr. 7b



Obr. 8a



Obr. 9a



Obr. 8b



Obr. 9b



Obr. 9c

**Obr. 7a, b.** RTG snímky po derotaci proximálního femuru a proximální tibie vlevo.

**Obr. 8a, b.** Výsledek osteotomie pánve podle Kalamchiho (RTG v 15 letech).

**Obr. 9a, b.** Metatarsus varus a hallux flectus levé nohy, pes planovalgus gravis vpravo.

**Obr. 9c.** Podogram před operací nohou.

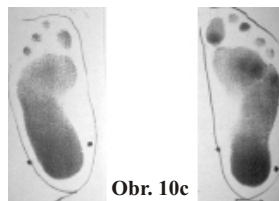


Obr. 10a

Obr. 10b

**Obr. 10a.** Výsledek rekonstrukce palcového paprsku levé nohy podle Lapiduse, osteotomie bází metatarzů.

**Obr. 10b.** Talokalkaneární artrodéza dle Grice pravé nohy.



Obr. 10c

**Obr. 10c.** Podogram nohou dokumentuje dobré rozložení koncentrace tlakových napětí po operacích.

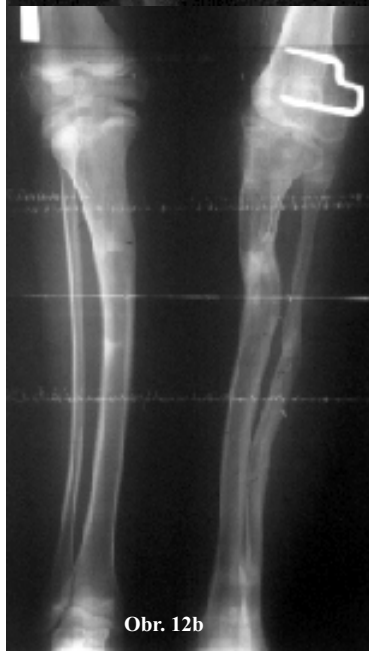
**Obr. 11.** Stav po korekční valgizační osteotomii distální epifýzy levého femuru.

**Obr. 12a.** Prolongace a korekce levého proximálního bérce zevním fixátorem Ilizarov - stabilizace osy kolenního kloubu během prolongace individuální ortézou.

**Obr. 12b.** RTG snímek bérců po prolongaci.



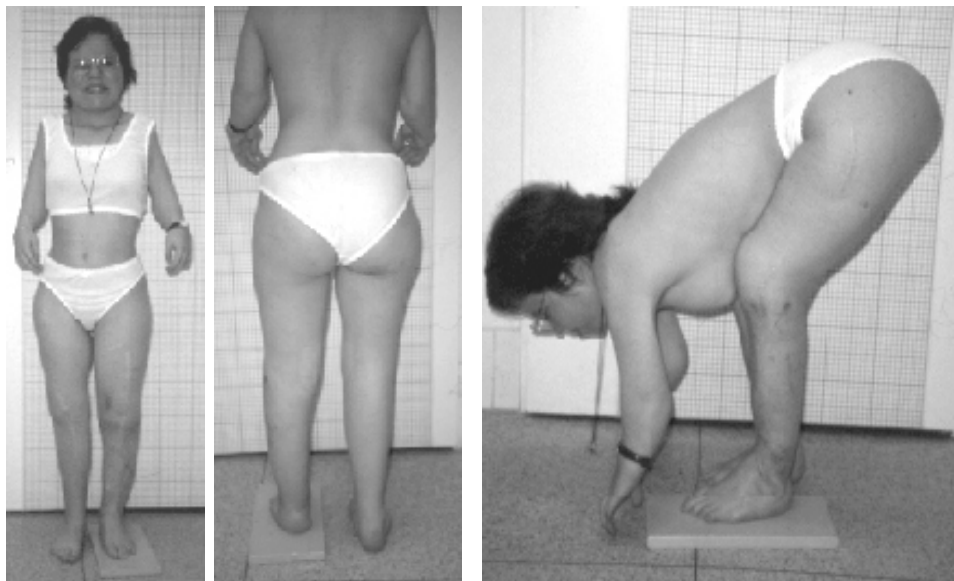
Obr. 11



Obr. 12b



Obr. 12a



**Obr. 13a, b, c.** Somatotyp 15,5 leté dívky po operačním léčení. Vyrovnání délek DK podložkou výšky 17 mm.

**Obr. 14a.** Prolongace pravé ulny zevním fixátorem Wagner (malý).

**Obr. 14b.** RTG snímek na konci prolongace o 4,5 cm.

**Obr. 14c.** Flekční kontraktura pravého loketního kloubu léčená ortézou.



Obr. 14a

Obr. 14b

Obr. 14a



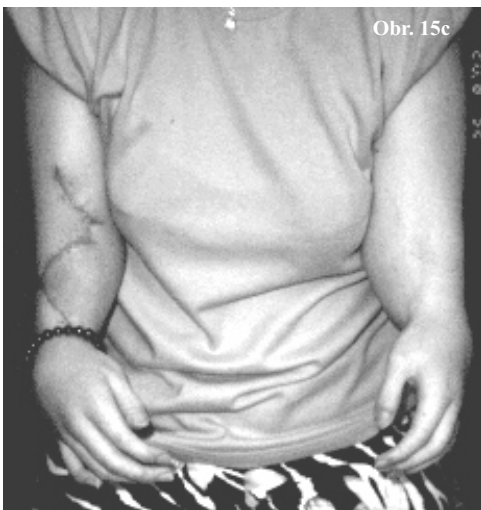
Obr. 15a

**Obr. 15a.** Pterygium pravého loketního kloubu způsobuje kontrakturu 80 stupňů.

**Obr. 15b.** Postupná korekce kontraktury pravého lokte po operaci ortézou s dynamickým přepětím.



Obr. 15b



Obr. 15c

**Obr. 15c, d, e, f.** Výsledek operačního, ortotického a rehabilitačního léčení. Rozsah pohybu v pravém loketním kloubu je stejný jako před prolongací (30-90 - 140°).



Obr. 15d, e



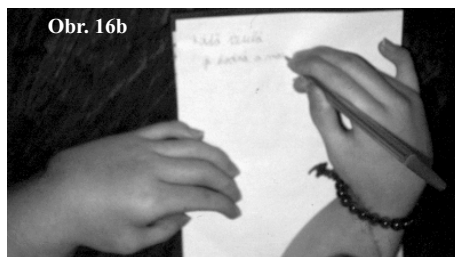
Obr. 15f



**Závěr:** Diagnóza *syndrom TARK* byla stanovena ve věku 5 let a 5 měsíců. Pro syndrom TAR resp. TARK je typická vymezená radiální aplazie, kde je přítomen palcový paprsek s více či méně funkčním palcem.

Operačním léčením (podstoupila 15 rekonstrukčních operací na dolních a horních končetinách) a komplexní terapií byl výrazně zlepšen stereotyp chůze, byla dosažena "optimální" biomechanická osa i funkce obou DK. Pouze jednou byla indikována transfuze trombocytárního náplavu. Vzhledem k omezení flexe kolenních kloubů (rozsah pohybu je vlevo od 0 do 52, vpravo od 0 do 66 stupňů) pacientku klasifikujeme do C skupiny podle Wattse. Hybnost v kyčelních kloubech je téměř v normálním rozsahu, flexe v kolenních kloubech umožňuje posazení a zvedání ze židle bez větších obtíží, nohy jsou v plantigrádním postavení s dobrým rozložením koncentrace tlakových napětí na obou chodidlech. Růst je ukončen, dosáhla výšky 136 cm (pod 3. P), hmotnost 39 kg je přiměřená výšce postavy. Pacientka se stala soběstačnou díky prolongaci pravého předloktí, vycvičila si i jemnou motoriku (zapne si knoflíčky, zašněruje boty apod.). Dosud navštěvuje základní školu (vzhledem k odkladu školní docházky a opakovanému přerušení studia během operačního léčení), učí se podprůměrně.

Při genetickém vyšetření probandky a obou rodičů byla zjištěna zvýšená frekvence chromosomálních zlomů, u matky navíc mosaika buněk 45,X0.



**Obr. 16a, b.** Po prolongaci pravého předloktí je dívka soběstačná a schopna sebeobsluhy. Zlepšila se i jemná motorika.

## ZÁVĚR

Až v 16,5 letech se zjistila aplazie pochvy a dělohy a byla určena diagnóza *syndrom Mayerův-Rokitanského-Küsterův*. Podle našeho závěru se jedná o koincidenci obou syndromů. Prezentovaný případ syndromu TARK se vyznačuje i obličejovou stigmatizací, která je velmi podobná tzv. "elfin" facies u *Williamsova - Beurenova syndromu* (16 - Taybi a Lachman 1996).



---

## LITERATURA

1. Blauth W, Schneider-Sickert F. Congenital Deformities of the Hand. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1981, 387 s.
2. Donnenfeld AE, Wiseman B, Lavi E, Weiner S. Prenatal diagnosis of thrombocytopenia absent radius syndrome by ultrasound and cordocentesis. *Prenat Diagn*, 10, 1990, s. 29 - 35.
3. Hall JG. Thrombocytopenia and absent radius (TAR) syndrome. *J Med Genet*, 24, 1987, s. 79 - 83.
4. Heikel HVA. Aplasia and hypoplasia of the radius. *Acta Orthop Scand, Supplementum* 39, 1959.
5. Kato K. Congenital absence of the radius. *J Bone Joint Surg*, 6, 1924, s. 589 - 625.
6. Mařík I. Kostní dysplazie. Kandidátská disertační práce, 1. a 2. svazek. Praha: Fakulta dětského lékařství University Karlovy, 1986, 470 s.
7. Sayre RH. A contribution to the study of club-hand. *Trans Am Orthop Ass*, 6, 1893, s. 208 - 36.
8. Seemanová E, Špičáková V, Kulovaný E, Salichová J, Vepřek P, Zwinger A. TAR syndrom u tří nepřibuzných dětí. *Čs Pediat*, 40, 1985, č. 9, s. 511 - 14.
9. Sharrard WJW. Paediatric Orthopaedics and Fractures. Vol 1, 3rd ed. Oxford, London, Edinburgh: Blackwell Scientific Publications, 1993, 718 s.
10. Schoenecker PL et al. Dysplasia of the knee associated with the syndrome of thrombocytopenia and absent radius. *J Bone Joint Surg Am*, 66-A, 1984, s. 421 - 26.
11. Schöllner D. Die Klumphand bei Radiusaplasie Aktuelle Orthopädie, Heft 5. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1972.
12. Slačálková J. Manus vara congenita. *Acta Chir orthop Traum čech*, 47, 1980, č. 1, s. 26 - 35.
13. Slačálková J, Seichert V. Vzájemný vztah skeletu a svaloviny. *Acta Chir orthop Traum čech*, 48, 1981, č. 4, s. 281 - 87.
14. Taybi H, Lachman RS. TAR Syndrome, s. 484 - 85. In: *Radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias*, 4th ed, St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby, 1996, 1135 s.
15. Taybi H, Lachman RS. Mayer-Rokitansky-Küster syndrome, s. 303 - 304. In: *Radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias*, 4th ed, St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby, 1996, 1135 s.
16. Taybi H, Lachman RS. Williams syndrome, s. 528 - 30. In: *Radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias*, 4th ed, St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby, 1996, 1135 s.
17. **tarsa news** (Thrombocytopenia Absent Radius Syndrome Association), 7, Winter 1994-95, č. 1, s. 1 - 4.

## 2.15. VATER ASOCIACE

Synonymní názvy užívané v literatuře jsou VACTEL, VACTERL, VACTER.

Asociace je definována následujícími anomáliemi: **V** - vertebrální (vyskytují se v 37 % případů), vaskulární defekty, **A** - anální anomálie (v 63 %), aurikulární defekty, **C** - kardiovaskulární anomálie (v 77 %), **T** - tracheo-ozofageální píštěl (ve 40 %), **E** - ezofageální atřezie, **R** - renální anomálie (v 72 %), radiální defekty (v 58 %), žeberní anomálie, **L** - končetinové anomálie (**6** - Taybi a Lachman 1996).

**Incidence** se uvádí 1,6 : 10 000 živě narozených (**5** - Khoury et al. 1991). Z toho nejfrekventovanější jsou VATER asociace, kde jsou sdruženy 3 systémové anomálie.

**Etiologie:** faktory zevního prostředí před 35. dnem těhotenství mohou způsobit defektní vývoj mesodermu v embryogenezi. Ze zevních faktorů se uvádí olovo, lovastatin, dibenzepin, léčení pohlavními hormony (HRT) aj.

**Dědičnost:** opakování VATER asociace bylo popsáno i u příbuzných (**1** - Auchterlonie a White 1982). Czeizel et al. (**4** - 1988) u velkého souboru pacientů oddělili *pravou* VACTERL asociaci, kde se nezjistily genetické příčiny od *smíšené* VACTERL asociace, která představuje heterogenní skupinu, kde se v etiologii vzniku uplatňují mutace a chromosomální aberace. Skupina smíšených VACTERL asociací zahrnovala přidružené diagnózy, např. Rokitsanského syndrom, Klippelova-Feilova sekvence, Goldenharův syndrom, Wildervanckův a kardiofaciální syndrom, chromosomální

aberace aj.

Klinický a rentgenologický obraz: popisují se sdružené systémové anomálie nejrůznějšího typu. Pro diagnózu je rozhodující postižení alespoň tří systémů. Z anomálií končetin se popisují kromě radiální dysplazie (hypoplazie, částečné aplazie nebo aplazie) hypoplazie palce, tříčlankový palec, radiální (preaxiální) polydaktylie, radioulnární synostóza, hypoplazie humeru, centrální anomálie ruky, klinodaktylie, syndaktylie, hypoplazie středního článku 5. prstu, malpozice prstů, aplazie pubické kosti, femuru, tibie, fibuly a 2 paprsků nohy. Z dalších anomálií skeletu byly popsány Sprengelova deformita, Klippelů-Feilův syndrom, vertebrální hypersegmentace, cervikální kyfóza, okuloaurikulovertebrální sekvence, retardace růstu, rozštěp patra, páteře, stenóza aqueductu, hydrocephalus aj. (**3** - Czeizel a Ludányi 1984, **6** - Taybi a Lachman 1996).

**Léčení** je vždy komplexní podle postižených systémů. Anomálie pohybového aparátu -končetin a páteře - jsou individuálně indikované k ortopedicko-chirurgickému (např. **2** - Blauth a Schneider-Sickert 1981) a ortopedicko-ortotickému léčení, které je od narození provázeno komplexní rehabilitací.

**Osobní zkušenost:** 1 chlapec a 2 dívky, kteří byli operačně léčeni.

### **Kasuistika: VACRL asociace**

Proband byl doporučen k vyšetření v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze pro mnohočetné vrozené vývojové vady (VVV) se suspektní diagnózou Holtův-Oramův syndrom.

Dítě pochází z 1. gravidity zdravé matky (19 let). Porod byl spontánní ve 41. týdnu, záhlavím, Apgarové score bylo 4, 7, 10, byl resuscitován. Placenta, pupečník a plodová voda byly bez patologického nálezu. Porodní

hmotnost byla 3650 g, délka 48 cm. Pro malformace zjištěné po narození byl chlapec 2,5 měsíce hospitalizován na neonatologickém oddělení FN Plzeň. Byl zjištěn rozštěp obratlových těl C páteře, horní Th páteře, kde v.s. i poloobratle, pedes equinovari cong. bil., oboustranná aplazie vřetených kostí i 1. metakarpů. USG vyšetření kyčlí bylo v mezích normy. Sonografické vyšetření mozku prokázalo agenezi septi pellucidi. Kardiologickým vyšetřením bylo zjištěno foramen ovale apertum s nevýznamných zkratem. Pro opakované ublinkávání bylo provedeno sonografické vyšetření jícnu, které svědčilo pro gastroesofageální reflux. V 2. týdnu života prodělal Klebsiellovou infekci močových cest (ATB léčení). Na scintigrafii ledvin byla snižená filtrační funkce ledvin při v.s. nezralosti funkčního parenchymu, sonografický obraz ledvin byl v mezích normy. PM vývoj byl velmi dobrý. Dítě bylo přeloženo do KÚ Plzeň. Ve 3 měsících bylo dítě svěřeno do péče prarodičů.

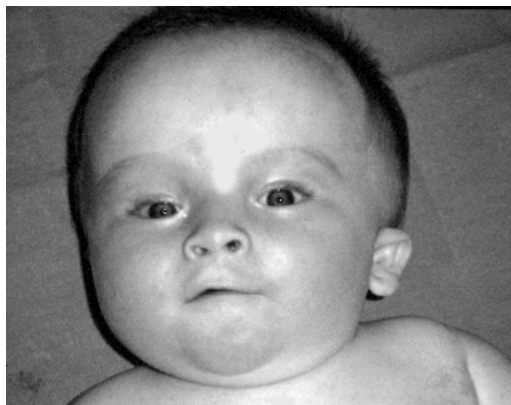
Při vyšetření v 6,5 měsících (**obr. 1a, b, c, d**) byl kojeneček eutrofický (8300 g), usměvavý, živý, opálený. Záhlaví bylo vpravo oploštělé, hlava rotovaná doprava, obličej byl vlevo zploštěný (tzv. skolióza obličeje). Pohyblivost hlavy byla výrazně omezená, krk krátký, boltce ušní byly anomální, před levým ušním boltcem 2 drobné kožní výrůstky. Nad kořenem nosu byl plošný hemangiom o průměru asi 3 cm. Obvod hlavy byl 47 cm, VF 5 x 5 cm, obvod hrudníku 45 cm. Na HK i DK byly povrchní amniální zaškrceniny, které se v.s. uplatnily při vzniku equinvarosních kontraktur nohou. DK byly proporcionální, kyčle stabilní, pohyb symetrický bez omezení,

na kolenních kloubech byl normální nález. Na HK byla oboustranná manus vara v důsledku radiální aplazie a afunkční plovoucí palce. Postavení rukou bylo pasivně korigovatelné do středního postavení. Ostatní somatický a organový nález byl v normě.

V 7 měsících bylo zahájeno ortotické léčení oboustranné manus vara congenita a pedes equinovari (střídavě sádrovými korekčními obvazy a polohovacími ortézami). Babička dítěte byla zacvičena do reflexní Vojtovy rehabilitace, pečlivě prováděla i redresní protahování kontraktur nohou a rukou. Neurotopický nález byl bez odchylky, dítě se opožďovalo v posturální reaktivitě vlivem malformace HK a blokové šjní koordinace (kostní tortikolis). Bipedální lokomoce byl schopen od 20 měsíců. Sonografické vyšetření břicha a retroperitonea neprokázalo anatomickou abnormalitu jater, žlučových cest, pankreatu, sleziny, ledvin a močových cest.

Pro rebelující equinvarosní kontrakturu pravé nohy - **obr. 2a** a porušený Kiteův úhel, zjištěný při RTG vyšetření - **obr. 2b**, byla ve 2 letech provedena operace pes EQV cong. I. dx. (modifikovaný výkon dle McKaye) a dítě bylo dále ortoticky léčeno - **obr. 2c**. Na **obr. 2d** je stav po operaci ve 2,5 letech. **Obr. 2e** dokumentuje extenzi pravé nohy při dřepu ve 3 letech. Až ve 3 letech pro poruchu vývoje řeči a mnohočetnou dyslalií bylo indikováno ORL vyšetření - byla zjištěna těžká nedoslýchavost vlevo a zbytky sluchu vpravo. Ve 4 letech byla provedena adenotomie a na základě audiometrického vyšetření (tympanometrie) byla stanovena diagnóza hypacusis perceptiva gravis bilateralis. Dítě bylo vybaveno sluchadly a naučilo se mluvit.

Chlapec ve 4,5 letech výškou 102,7 cm odpovídal 12. percentilu (malý). Hmotnost 19,6 kg byla vzhledem k výšce na horní hranici normy. Mozkovna byla



**Obr. 1a, b, c, d.** Kojenec s VACRL asociáci.



Obr. 2a



Obr. 2b

**Obr. 2a, b.** Rebelující pes EQV vpravo s porušeným Kiteovým úhlem.



Obr. 2c

**Obr. 2c.** Ortotické léčení po operaci provedené ve 2 letech.

**Obr. 2d.** Výsledek operačního léčení 6 měsíců po výkonu.

**Obr. 2e.** Při dřepu je patrna extenze pravé nohy.



Obr. 2d



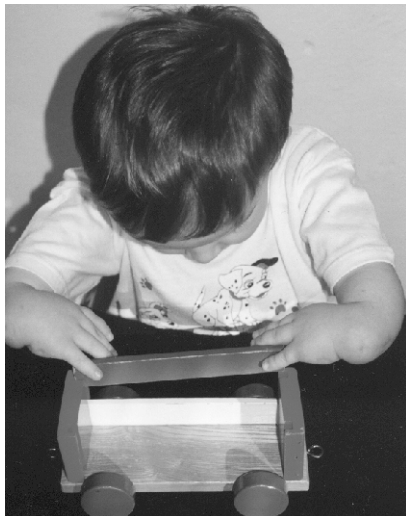
Obr. 2e



**Obr. 3a, b.** Hypotrofie pravého bérce, mírnou addukcí přednoží pravé nohy dokumentuje podogram.



**Obr. 4a, b.** Varozita 90° obou rukou je způsobena vmezeřenou radiální aplazií (vlevo aplazie i 1. metakarpu).



**Obr. 5a, b.** Nůžkovitý úchop mezi 4. a 5. prst.





Obr. 6



Obr. 7a

**Obr. 6.** Korekce varozity rukou plastovými ortézami.

**Obr. 7a, b.** Ortotické léčení po policizaci 2. prstu a centralizaci karpu pravé ruky provedené v 6 letech.



Obr. 8a



Obr. 7b



Obr. 8b



Obr. 8c

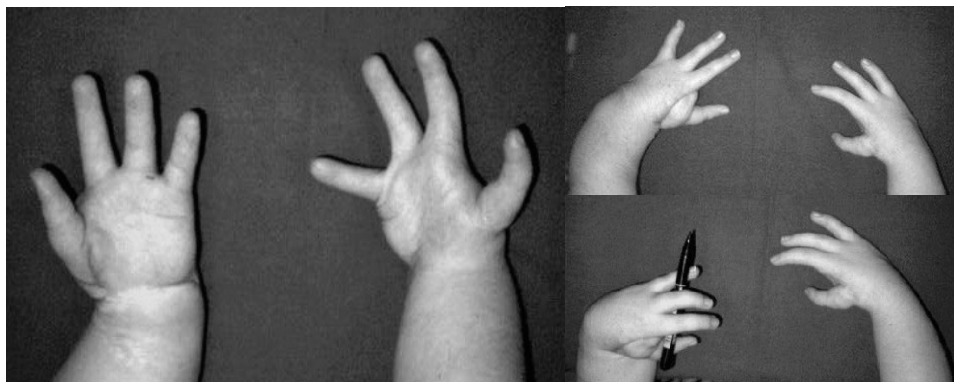
**Obr. 8a, b, c.** Za tři měsíce po operaci chlapec provedl addukci a abdukci palce v rozsahu  $40^\circ$  a flexi v interfalangeálním kloubu palce  $20^\circ$ .



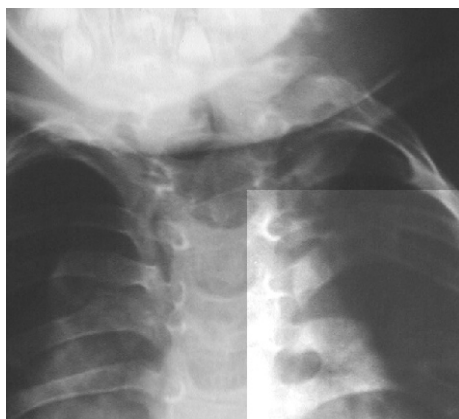
**Obr. 9a, b.** RTG rukou a předloktí v předozadní (obr. 9a) a bočné (obr. 9b) projekci dokumentuje operační léčení.

Na levé ruce byla provedena tenodéza a transpozice šlach s cílem korigovat varositu. Levé zápěstí zůstává dislokováno volárně.

Na pravé ruce byla současně provedena policizace 2. prstu a centralizace karpu na distální konec ulny.



**Obr. 10a, b, c.** Výsledek operačního přesunu ukazováku na místo palce s rotací do opozice - policizace 2. prstu (operační technika dle Buck-Gramcko). Chlapec drží tužku mezi 2. a 3. prstem a současně nůžkovitě mezi 3. a 4.



**Obr. 11a.** RTG krční páteře v bočné projekci ukazuje poruchu segmentace (kostěný blok C1-3) s redukcí počtu obratlů. **Obr. 11b.** RTG horní hrudní páteře v AP projekci dokumentuje dorzální srůst 4.-5. a 6.-7. žebra vlevo.

hyperbrachycefální s širokým čelem, výrazně asymetrická, hypertelorismus. Menší levé ucho bylo distálněji - **obr.5b**. Zvýraznila se hypotrofie pravého bérce (obvod byl menší o 3,5 cm), přednoží pravé nohy je v mírné addukci - **obr.3a,b**. Téměř 90 stupňová varozita rukou - **obr. 4a** - byla zobrazena i při RTG vyšetření, které ukázalo oboustrannou aplazii radiální, aplazii 1. metakarpu vlevo a částečnou aplazii 1. metakarpu vpravo - **obr. 4b**. Od jednoho roku byla varozita rukou korigována ortézami, které vyráběla babička, později ortézami plastovými - **obr. 6**. Úchop rukou byl nůžkovitý mezi 4. a 5. prst, palce byly afunkční - **obr. 5a, b**. Při fixaci zápěstí ortézami ve středním postavení se úchop posunoval mezi 2. a 3. prst, a proto byla doporučena částečná tenodéza zápěstí. Chlapec byl při vyšetření stále velmi bázlivý, přetrvávala výrazná akrální potivost.

V 5 letech byla plastickým chirurgem provedena centralizace levé ruky tenodézou a transpozicí šlach na ulnární straně ruky (šlachový štěp získán z extensorů prstů nohy). Střední postavení levé ruky bylo trvale zajišťováno ortézou. V 6 letech ve spolupráci s plastickým chirurgem byla provedena policizace 2. prstu pravé ruky a současně centralizace karpu na distální konec ulny (technika operace podle Blautha a Schneidera-Sickerta). Postavení rukou bylo i nadále zajišťováno ortézami - **obr. 7a, b**. Za 3 měsíce po operaci chlapec provedl aktivní addukci a abdukci palce v rozsahu asi 40 stupňů - **obr. 8a, b, c** a flexi v interfalangeálním kloubu palce 20 stupňů. RTG výsledek operací rukou je dokumentován na **obr. 9a, b**. Na snímku

v bočné projekci je karpus levé ruky dislokován volárně, ruka je ale v předozadní projekci v ose ulny. Karpus pravé ruky je v obou projekcích správně centrován na distální konec ulny, čtyřprstá ruka v ose ulny, 2. prst zkrácen a otočen do opozice.

V 7 letech pro plavající palec 3. stupně levé ruky (klasifikace podle Buck-Gramcko) byl proveden transfer ukazováku na místo palce s rotací do opozice - **obr. 10a, b, c**. Kirschnerovy dráty fixující neopalec byly extrahovány za 6 týdnů po operaci. Combicastovou fixací bylo zajištěno postavení neopalce v opozici a ruky v ose předloktí a 20 stupňové extenzi na další 4 týdny, kdy již probíhala asistovaná mobilizace prstů (3. - 5.) i palce v interfalangeálním kloubu.

RTG páteře krční a horní hrudní páteře ukazuje poruchu segmentace s redukcí počtu krčních obratlů, fúzi obratlů C1 - C3 a proximálních Th obratlů, částečný srůst 4. a 5. žebra, 6. a 7. vlevo dorsálně v délce 3 cm respektive 4 cm - **obr. 11a, b**. Distálně od Th 8 nebyla prokázána porucha formace ani segmentace páteře.

**Závěr:** U chlapce byla po narození stanovena suspektní diagnóza Holtův-Oramův syndrom. Klinicko-genetickým a rentgenologickým vyšetřením byla kombinovaná vada u našeho pacienta zařazena mezi *VACTERL asociace* s neúplnou expresí. U rodičů se předpokládá AR dědičnost s 25% rizikem opakování vady. V případě dalšího těhotenství u stejných rodičů je nutná prenatalní diagnostika.

Na základě zjištěných anomálií končetin (oboustranná vmežerená radiální aplazie s afunkčními palci rukou), páteře (porucha segmentace i formace krční a hrudní páteře), žeber (fúze), uší (abnormální boltce a závažná porucha sluchu), srdce (foramen ovale apertum), CNS (ageneze septi pellucidi) se

---

jedná o *VACRL asociaci*. Uvedené anomálie lze zahrnout i do okuloaurikulovertebrální sekvence (hypertelorismus a další již uvedené vady). Rebelující equinovarusní deformity nohou byly v.s. způsobeny neúplnými amniálními zaškrceninami končetin. Díky komplexnímu léčení a vzorné péči prarodičů bylo dosaženo normálního psychomotorického vývoje u 6 letého chlapce. Sluchová porucha je uspokojivě korigována sluchadly. Operačním, ortotickým a rehabilitačním léčením byl korigován rigidní pes equinovarus pravé nohy, pokračuje ortotické léčení addukce přednoží obou nohou. Ve spolupráci s plastickým chirurgem je vyřešena manus vara congenita obou rukou a předpokládá

se, že policizací 2. prstu obou rukou bude vycvičen špetkový úchop.

## LITERATURA

1. Auchterlonie IA, White MP. Recurrence of the VATER association within a sibship. *Clin Genet*, 21, 1982, č. 2, s. 122 - 24.
2. Blauth W, Schneider-Sickert F. *Congenital Deformities of the Hand. An Atlas of Their Surgical Treatment*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer - Verlag, 1981, 387 s.
3. Czeizel A, Ludányi I. VACTERL-association. *Acta Morph Hung*, 32, 1984, s. 75 - 79.
4. Czeizel A, Telegdi L, Tusnády G. VACTERL-association, s. 247 - 280. In: *Multiple congenital abnormalities*. Budapest: Akadémiai Kiadó, 1988, 462 s.
5. Khoury MJ et al. A population study of the VACTERL association: evidence for its etiologic heterogeneity. *Pediatrics*, 71, 1983, s. 815 - 820.
6. Taybi H, Lachman RS. VATER association, s. 510 - 12. In: *Radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias*, 4th ed, St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby, 1996, 1135 s.

---

### 3. ZÁVĚR

Cílem 2. části monografie "*Systémové, končetinové a kombinované vady skeletu: vybraná kasuistická sdělení*" bylo doplnit kapitolu *Komplexní léčení*, ale i ostatní kapitoly uveřejněné v 1. části monografie - zaměřené na diagnostické, terapeutické a biomechanické aspekty. V úvodu v tabulce 1 je uvedena charakteristika souboru pacientů 15 vybraných nozologických jednotek generalizovaných abnormalit skeletu dlouhodobě sledovaných a komplexně léčených v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze v letech 1994 - 2001. Soubor zahrnuje 296 pacientů (143 chlapců/mužů, 145 dívek/žen, 8 s Turnerovým syndromem), z nichž 115 bylo (a je) operačně léčeno. V kasuistikách jsou ukázány jak klinicko-radiologické a genetické charakteristiky, tak výsledky komplexního léčení. V závěru každé kasuistiky je shrnuta konkrétní i obecná problematika na základě vlastních zkušeností autora.

Již v 1. části monografie byla uvedena skutečnost, že na planetě Země žije přibližně 300 - 500 000 lidí s nějakou závažnou osteochondrodysplazií a že jen v České republice se každoročně narodí přibližně 100 - 200 novorozenců s kostní dysplazií či jinou biomechanicky závažnou systémovou vadou pohybového aparátu. V ČR žije např. kolem 400 postižených syndromem vrozené lomivosti kostí.

I přes úžasné objevy v biochemii kolagenu a proteoglykanů, cytogenetice a molekulární genetice téměř polovina malformačních syndromů uniká správné genetické diagnóze. Mapování lidského genomu v roce 2001, které bylo zahájeno přibližně před 10 lety, učinilo velký pokrok.

Byly shrnuty a zveřejněny základní poznatky o skladbě lidské DNA. Aplikace molekulárně biologických technik v medicíně umožňuje např. studium mutací a polymorfismů v lidském genomu daného individua a jeho příbuzných, což se využívá při populačním nebo selektivním screeningu, prenatální diagnostice, selektivním umělém přerušení těhotenství a pod. Dnes je známo více než 3000 definovaných lidských dědičně vázaných chorob, jejichž příčinou jsou mutace v jediném genetickém lokusu - tzv. monogenní onemocnění. V blízké budoucnosti se jistě dočkáme prenatální a genové terapie některých metabolických chorob, např. umístěním normálního klonovaného genu nebo genu supresorového do genomu člověka.

U nás jedna z prvních kostních dysplazií diagnostikovaných molekulárně genetickou metodou byla achondroplazie a neurofibromatosis von Recklinghausen, typ 1. Poruchy v biosyntéze kolagenu a proteoglykanů způsobují systémové vrozené vady pojivové tkáně. Příčinou jsou mutace genů COL1A1, COL1A2 a COL2A2, které kódují 1. a 2. typ kolagenních řetězců. Uvedené pokroky v analýze molekulární podstaty vrozených chorob kolagenu (např. osteogenesis imperfecta, Marfanův a Ehlersův-Danlosův syndrom) nevedly dosud k závěrům, které by směřovaly k vypracování všeobecně dostupné prenatální diagnostiky.

Zavedení *molekulárně genetických metod* pro diagnostiku achondroplazie, hypochondroplazie (gen FGFR-3), neurofibromatózy typ I a zejména první výsledky molekulárně genetických vyšetření těžkých dominantních a recesivních typů osteogenesis imperfecta,

---

kteřá budou rutinně včas dostupná pro všechny rodiny, kde se OI diagnostikovala, představují nové možnosti pro prenatální diagnostiku s cílem snížení počtu porodů takto závažně postižených jedinců. V tkáňových bankách je možno skladovat tkáňové kultury fibroblastů od pacientů s mendelovskými dědičnými systémovými vadami pohybového ústrojí, které mohou být v budoucnu využity k molekulárně genetickým studiím. Předmětem aktuální diskuse je hodnocení souladu mezi aplikacemi molekulární biologie v praxi, skutečnými klinickými potřebami, analytickými možnostmi, úrovní vzdělání v DNA diagnostice, etickými problémy, komerčními (státními) zájmy a efektivitou nákladů, v neposlední řadě i zájmem postižených a jejich rodin o tato vyšetření. Určení genetické diagnózy je i v současné době založeno především na klinicko-radiologickém vyšetření a je předpokladem pro indikace metod prenatální diagnostiky.

Na vrozené vady skeletu nahlížíme jako na experimenty přírody, které využíváme jak k objasnění etiopatogeneze jejich vzniku, tak při vypracování biomechanicky racionálních postupů léčeni. Pro léčeni některých systémových vad se jako perspektivní jeví výzkum zaměřený na kultivaci pluripotentních buněk kostní dřeni, na trojrozměrnou kultivaci chondrocytů růstových či kloubních chrupavek, který již nachází aplikace v diagnostice KD i v terapii defektů kostní tkáňe a kloubních chrupavek.

Včasné zjištění opožděné osifikace hlavic femurů při preventivním ultrasonografickém vyšetřování kojenců je suspektní z vrozené poruchy vývoje epifýz (např. u mnohočetné epifyzární dysplazie, spondyloepifyzární či jiné KD) a je indikací

k RTG vyšetřeni a dispenzarizaci těchto dětí (9 - Mařík et al. 2000). Včasné konzervativní i operační léčeni individuálně indikované, podloženi studiem biomechaniky a porozuměni patobiomechanice růstu skeletu u jednotlivých KD, nám pomáhá včas volit nejúčinnější ortopedicko-chirurgickou i ortopedicko-ortotickou léčbu včetně vývoje nových technických prostředků.

Autor podle vlastních zkušeností s léčeni 7 pacientů s *komplexem femur-tibię-radius* (10 tibiálních defektů) navrhl a publikoval doplněni klasifikace longitudinálních tibiálních defektů o typ 1C, 3B, 4B a 4C. Zavádí nové postupy při léčeni deformit končetin využitím kombinované léčby ortotické a chirurgické, např. při řešení varozity bérců zkráceni fibuly a následnou korekcí speciálními ortézami s dynamickým ohybovým předpětím (vhodné např. u achondroplazie, metafyzární dysplazie typ Schmid, pseudoachondroplazie, hypofosfatemické křivice aj.). Analogické je využití kombinované léčby při hypervalgozitě kolenních kloubů u metabolických kostních chorob (např. osteomalatický syndrom se zvýšeným kostním obratem, idiopatická juvenilní osteoporóza, *osteogenesis imperfecta*, mukopolysacharidóza typ IV aj.). U dětí na konci růstového spurtu, když ortotické léčeni je nedostatečně účinné, se indikuje mediální epifyzeodéza. Zasvěcená spolupráce s klinickým antropologem je v těchto případech nezbytná. Byly zlepšeny výsledky konzervativního léčeni deformit páteře zaváděni nových typů korzetů s větším korekčním účinkem. Autor je zastáncem kombinované léčby (fyzioterapie, reflexní rehabilitace podle Vojty, elektroléčba, případně i

---



---

elektrostimulace). Korzetoterapii doporučuje prodloužit až do dospělosti (ve shodě se zkušenostmi J. Cheneau).

Zasloužil se o zavedení prodlužovacích operací u dětí s krátkou postavou. Indikace k tomuto rekonstrukčnímu velmi náročnému léčení je vždy individuální a záleží na mnoha okolnostech. I v těchto případech je nutná úzká spolupráce s antropologem. Složitý komplex problémů léčby pacientů s krátkou postavou je příčinou jistě zdrženlivosti při indikování prodlužovacích operací. Významnými faktory jsou psychický stav dítěte a jeho rodinné zázemí, které je vždy nutno velmi pečlivě a individuálně zvážit. Jako zcela nevhodné období pro prolonační léčení se ukázaly periody růstového urychlení zejména pak puberta, kdy se navíc nežádoucím způsobem uplatňují hormonální a psychické změny. Prodlužování rudimentárních segmentů končetin trvá déle a je častěji provázáno překážkami (Sudeckův syndrom, opožděná osifikace kostních regenerátů, infekce kolem drátů či šroubů aj.) nebo komplikacemi (desaxace, kloubní kontraktury, osteoporóza, uvolnění nebo porucha zevního fixátoru, aj.), které je nutno řešit během i po skončení prolonační terapie. Nezbytné je propracování individuální rehabilitace vedené od začátku prolonační terapie. Prodlužování metodou distrakční epifyzeolýzy je vhodné u velkých jednostranných zkratů na konci druhého růstového spurtu po zvážení všech nežádoucích faktorů. Při distrakční epifyzeolýze vzniká kvalitní kostní regenerát v šíři celé růstové chrupavky, který velmi rychle osifikuje. Prodlužovací léčení (osteotaxi i epifyzární distrakci) je téměř vždy provázáno jistým stupněm

Sudeckova algoneurodystrofického syndromu, který je účinně léčitelný kalcitropními léky zejména kalcitoninem. Jako metodu volby lze doporučit i využití systémové enzymoterapie (pozorování autora). U velkých jednostranných zkratů dolních končetin se autor na základě mnohaletých zkušeností přiklání k indikaci ortopedicko-protetického ošetření jako konečného řešení.

Autor prosazuje aktivní přístup k léčení syndromu vrozené lomivosti kostí (i jiných osteopenických syndromů) zavedením dlouhodobého (několik let trvajících) monitorovaného léčení kalcitropními preparáty a individuálně vedenou rehabilitací (s cílem dosáhnout maximální BMD). Kombinací medikamentózního léčení, ortotického ošetření a ortopedického konzervativního i operačního léčení zlomenin a deformit končetin (repozice zlomenin v celkové anestézii, vícečetné osteotomie s nitrodřeňovou pokud možno "izoelastickou" fixací fragmentů, co nejkratší fixace po repozici či operaci, co nejčasnější zavedení individuální rehabilitace, ortézy dle Sarmienta aj.) bylo dosaženo významného pokroku při léčení těchto velmi závažných systémových vad.

Na *komplexní léčení* musí navazovat *komplexní dlouhodobá péče*, která zahrnuje somatickou, psychickou a sociální rehabilitaci postiženého dítěte. Tato péče se týká i jeho rodiny a je zajišťována více či méně společností, ve které žije. *Problematika osteochondrodysplazií (kostních dysplazií), končetinových defektů, dismorfických (kombinovaných) vad a genetických syndromů je celospolečensky velmi závažná a ekonomicky nesmírně nákladná. Za ukazatele vyspělosti státu se*

celosvětově uznává, jak se stará o občany zdravotně postižené. S cílem zrekapitulovat výstižně problematiku občanů s krátkou disproporcionální postavou v České republice je v závěrečné kapitole uveřejněna korespondence, a to vyžádané vyjádření autora k zdravotní problematice *Společnosti malých lidí ("Paleček")*, které bylo určeno k oslovení Vládního výboru pro zdravotně postižené MZ ČR (Palackého náměstí 4, 120 00 Praha 2). Dopis již byl publikován: Mařík I. Lékaři nám pomáhají. *Zpravodaj PALEČEK*, číslo 2, 2000, strana 18 - 23. Možnosti státní podpory jsou uvedeny v dopisu - odpovědi ředitele Odboru zdravotní péče MZ ČR pana MUDr. Březovského. Oba dopisy jsou uvedeny v původním znění.

Vládní výbor pro zdravotně postižené

MZ ČR

Palackého nám. 4

120 00 Praha 2

V Praze dne 6. 5. 2000

Věc: Vyjádření a rozklad k zdravotní problematice občanů s krátkou disproporcionální postavou (achondroplazie a jiné kostní dysplazie)

Byl jsem požádán jménem výkonné rady společnosti lidí malého vzrůstu "Paleček" o vyjádření k zdravotní problematice občanů s krátkou disproporcionální postavou. Příslušné platné právní předpisy se omezují na diagnózu chondrodystrofie, pro kterou se dnes celosvětově užívá název achondroplazie. Achondroplazie je ale pouze jednou z nejčastěji se vyskytujících

kostních dysplazií. Předmětné právní předpisy se vztahují převážně na postižené s výškou postavy menší než 120 cm.

Kostní dysplazie (KD) neboli osteochondrodysplazie (OCHD) jsou různorodou (heterogenní) skupinou dědičných chorob skeletu, které vznikají jako vrozené poruchy metabolismu chrupavčité, kostní a vazivové tkáně. Vyznačují se zpravidla krátkou disproporcionální (nesouměrnou) postavou, abnormalitami tvaru lebky, hrudníku, pánve, rukou, nohou a často deformovanými dlouhými kostmi končetin. Současně bývá různě porušená funkce kloubů končetin a páteře od vrozené kloubní hypermobility (bývá i jistý stupeň svalové hypotonie) až k značně omezenému rozsahu pohybu vlivem vrozené kloubní dysplazie a předčasně se rozvíjející preosteoartrózy (v období růstu) a osteoartrózy (již v časně dospělosti) z důvodů biochemických (vrozené defekty kolagenu typu II, I, IX, X, XI, porucha metabolismu proteoglykanů, kalciofosfátového metabolismu aj.) a biomechanických (vlivem kloubní inkongruence, porušené osy končetin a páteře, ale i mikrotvrdosti zejména subchondrální kostní tkáně či abnormálních biomechanických vlastností kloubní chrupavky). Někdy bývá porušen i duševní vývoj primárně nebo sekundárně vlivem tělesného postižení. Systémové vady skeletu se často kombinují i s vrozenými vadami jiných systémů jako např. kardiovaskulární, hemopoetický, centrální nervový systém, časté jsou i přidružené vady močopohlavního ústrojí, smyslových orgánů, kůže a kožních adnex a další vrozené vývojové či metabolické vady (hyperlipoproteinemie, hyperhomocysteinemie, poruchy kostního

metabolismu aj.)

Pro kostní dysplazie většinou platí mendelovská dědičnost, KD často vznikají jako čerstvé dominantní mutace, typická je genetická variabilita a heterogenita u některých nozologických jednotek a různě závažná exprese mutovaného genu v rodokmenu.

V současné době se rozlišuje podle Mezinárodní nomenklatury konstitučních chorob kostí více než 150 nozologických jednotek - diagnóz a průměrná incidence ve světovém písemnictví se uvádí 0,3 - 0,45 : 1000 živě narozených dětí. Některé OCHD se však vyskytují zcela raritně (i specializovaný osteolog je zná jen z odborných většinou kazuistických publikací nebo se s nimi setká pouze jednou v životě), jiné jako achondroplazie jsou častější a tím i známější. Protože se jedná o velkou skupinu chorob skeletu, vyskytují se relativně často. Podle dostupných statistik vrozených vývojových vad (VVV) odhadujeme, že se v ČR ročně narodí 200 - 300 novorozenců s kostní dysplazií nebo kombinovanou končetinovou vadou (např. artrogrypóza).

OCHD se dělí do 3 hlavních kategorií:

1. Chondrodysplazie (epifyzární či metafyzární - např. achondroplazie - chondrodysplazie - s nebo bez postižení páteře),
2. Deorganizovaný vývoj chrupavky a fibrosních složek (např. exostózová choroba a enchondromatóza),
3. Osteodysplastie (osteopenické a osteoporotické syndromy - např. osteogenesis imperfecta, sklerotické KD - např. pyknodysostóza /francouzský malíř Toulouse Lautrec/ a idiopatické osteolýzy). Podle dřívějších verzí Mezinárodní nomenklatury osteochondrodysplazií se jako samostatná skupina uváděly i

chromosomální aberace (odchylky). U nás se problematikou např. Turnerova syndromu zabývá Klub dívek s TS.

Jako ortoped a pediatr se již 20 let zabývám diagnostikou a léčením převážně vrozených vad pohybového aparátu. S týmem spolupracovníků v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze 3 zajišťujeme komplexní léčení i péči o pacienty s kostními dysplaziemi (KD nebo OCHD) od začátku roku 1994.

Na tělesném postižení dětí a dospělých s KD se kromě krátké postavy nepříznivě uplatňuje disproporcionalita postavy, která různě závažně porušuje držení těla - páteře (což se projevuje hyperkyfózou a hyperlordózou častěji však biomechanicky závažnější kyfoskoliózou a lordoskoliózou). Jak již bylo zmíněno, postižení je různé podle lokalizace dysplastických změn na skeletu (epifyzy, metafýzy, obratle) a změněné struktury kostní tkáně (sekundární osteopenie, osteoporóza či osteoskleróza). Klinicko-radiologický obraz každopádně dříve či později vyústí v různé závažné deformity dlouhých kostí a páteře s primárními či sekundárními degenerativními změnami (osteoartróza nosných kloubů končetin a spondylartróza páteře), které jsou příčinou trvalého zdravotního postižení. Lidé s kostními dysplaziemi se stávají závislí na pomoci druhých osob, neobejdou se v běžném životě bez podpůrných ortopedicko-protetických pomůcek, různých adjuvatik a kompenzačních pomůcek (např. individuální končetinové a trupové ortézy, hole, berle, chodítka, různé nástavce a speciální držáky), pohybují se někdy na mechanickém či dokonce elektrickém invalidním vozíku. Ti šťastnější zůstanou mobilní díky speciálním aloplastikám nosných kloubů

---

dolních končetin, případně operacím páteře. Krátká postava často vyžaduje speciální bezbariérové prostředí (úprava bytu, pracoviště - výška schodů, židlí, umyvadel, vypínačů, WC aj.).

Společnost "*Paleček*" sdružuje a zastřešuje děti a dospělé s achondroplazií, ale i jiné diagnózy kostních dysplazií včetně nepostižených zdravých rodinných příslušníků. Výška postavy postižených s KD většinou není až tak rozhodující pro schopnost sebeobsluhy a nezávislosti na pomoci druhých. Je to právě disproporcionalita a uvedené degenerativní změny kloubů končetin a páteře spolu s poruchou kvality kostní, chrupavčité a vazivové tkáně. Navíc bývají časté již uvedené přidružené vady jiných systémů. Velmi závažné je postižení u některých typů syndromu vrozené kostní lomivosti (osteogenesis imperfecta), tyto postižení se stávají vozíčkáři, ale přesto jsou schopni s jistou pomocí se uplatnit v zaměstnání, jsou schopni řídit i speciálně upravené automobily (automatická převodovka, nastavitelná výška sedadla, které je pohyblivé i do strany, aby umožnilo postiženému řidiči nasednutí a vysednutí, nastavitelná vzdálenost volantu a pedálů apod.).

Je nezbytné, abychom si všichni uvědomili, že komplexní léčení a péče o pacienty s kostními dysplaziemi je mimořádně náročná a nákladná. Náklady na technické zajištění operačních výkonů (např. zevní fixátory pro korekce a prolongace končetin, speciální individuální endoprotézy, instrumentaria pro operativu páteře a další), individuální ortotické vybavení pacientů (ortézy pro konzervativní i pooperační dlouhodobé léčení), kompenzační pomůcky a invalidní vozíky, medikamentosní léčbu

(kalciotropní léky) vysoce přesahují průměrné úhrady zdravotních pojišťoven.

Pro nás lékaře a zdravotnický i technický personál Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze je morální povinností nabídnout všem postiženým se systémovými vadami pohybového ústrojí moderní léčebně-preventivní metody a léky, které umožňují vědecko-technický pokrok. Z našich zkušeností jednoznačně vyplývá, že komplexní péče od narození do dospělosti musí být vedena týmem specializovaných odborníků, pokud možno "pod jednou střechou" či v úzké dostupné spolupráci, protože centralizace specializované komplexní péče vede k zlepšení kvality komplexního léčení, k ekonomické koncentraci pacientů, zaškoleného personálu a materiálních prostředků i k hodnocení výsledků léčení a novým vědeckým poznatkům.

Smyslem činnosti svépomocných organizací a společností postižených je mimo jiné racionálně změnit příslušné stávající právní předpisy (většinou zastaralé a nevyhovující - např. výška menší než 120 cm jako kritérium "disability") tak, aby umožnily postiženým přístup k některým formám pomoci a státní podpory.

Jsem přesvědčen, že při adekvátní komplexní péči (vedené zainteresovanými odborníky, společenskými organizacemi a státními orgány), trvajících od narození po neohraničeně dlouhé období, lze postiženým s osteochondrodysplaziemi (ale i závažnými končetinovými a kombinovanými vadami) umožnit důstojný, smysluplný a spokojený život a integrovat je do společnosti jako maximálně plnohodnotné jedince s dobrým sociálním zázemím.

---

---

MUDr. Ivo Mařík, CSc., F.A.B.I.  
*pediatr, ortoped, ortopedický protetik*  
vedoucí Ambulantního centra pro vady  
pohybového aparátu  
při Katedře antropologie a genetiky  
člověka, PíF UK v Praze,

vedoucí redaktor časopisu "Pohybové  
ústroj - pokroky ve výzkumu, diagnostice  
a terapii",

zakládající člen a člen výboru  
Společnosti pro výzkum a využití  
pojivových tkání (předseda prof. MUDr.  
M. Adam, DrSc.),

zakládající člen a člen výboru pracovní  
skupiny pro osteologii a fosfokalciový  
metabolismus - OPCAM při České  
pediatrické společnosti J.E. Purkyně  
(předseda doc. MUDr. Milan Bayer, CSc.)

zakládající člen a člen výboru České  
lékařské společnosti ortopedicko-  
protetické (předseda MUDr. Jiří Hrabák)

*Na vědomí:*

Paleček - společnost lidí malého věku  
Ministr zdravotnictví ČR

### ***Odpověď***

Ministerstvo zdravotnictví  
České republiky  
Palackého nám. č.4  
128 01 PRAHA 2

Vážený pan  
MUDr. Ivo Mařík, CSc.  
Ambulantní centrum pro vady pohybového  
aparátu  
Olšanská 7  
130 00 Praha 3

V Praze dne 18. 9. 2000

Vážený pane doktore,

kancelář ministra nám předala Vaše  
vyjádření k zdravotní problematice občanů  
s krátkou disproportionální postavou. Se  
zájmem jsme se seznámili s Vaším  
obsáhlým rozbohem.

Zmiňujete i činnost svépomocných  
organizací a společností postižených, které  
usilují o to, aby byl umožněn postiženým  
přístup k některým formám pomoci a státní  
podpory.

Odbor zdravotní a sociální péče  
Ministerstva zdravotnictví poskytuje v  
rámci dvou dotačních programů podporu  
občanským sdružením zdravotně  
postižených občanů. Jedná se o Program  
podpory občanských sdružení a  
humanitárních organizací a Národní plán  
vyrovnávání příležitostí pro občany se  
zdravotním postižením.

V současné době vyhlásilo  
Ministerstvo zdravotnictví dotační  
programy na rok 2001, které jsou pro  
všechny zájemce k dispozici na webových  
stránkách MZ ([www.mzcr.cz](http://www.mzcr.cz)) pod heslem  
dotace. Možnosti požádat o státní dotaci  
může využít i Společnost lidí malého  
věku - Paleček.

Děkujeme Vám za Vaši záslužnou  
práci, kterou přispíváte ke zkvalitnění  
zdravotní a sociální péče o pacienty s  
vadami pohybového aparátu.

Přejeme Vám mnoho úspěchů v  
pracovním i osobním životě.

S pozdravem

MUDr. Pavel Březovský  
ředitel Odboru zdravotní a sociální péče  
MZ ČR

K zajišťování odborné individuální

---

komplexní péče je nezbytné nejen porozumění široké veřejnosti, společenská a vládní podpora, ale i účelně uvolňované státní dotace, bez nichž nákladné komplexní léčení nelze provádět. Jednou z možností jak získávat prostředky (dotace) na nákladné technické zajištění operačních výkonů, ortotické vybavení pacientů, kompenzační ortopedicko-protetické pomůcky a adjuvatika je i oboustranná spolupráce se „*Společností lidí malého vzrůstu - Paleček*“, která se stává zastřešující organizací i pro skupiny některých velmi závažných postižení pohybového aparátu se zcela specifickou

p r o b l e m a t i k o u ( n a p ř . pseudoachondroplazie a osteogenesis imperfecta). Informace týkající se založení *Společnosti „malých lidí“*, členské základny a hlavních cílů „Palečka“ byly publikovány v roce 1998 v časopisu *Pohybové ústrojí*, ročník 5, číslo 3+4, strana 206 - 208. „Paleček společnost lidí malého vzrůstu“ každoročně vydává svůj Zpravodaj, občasník (zodpovědný redaktor je Mgr. Tomáš Cíkr, kontakt: Zdravotnické noviny, Karlovo náměstí 31, 121 00, tel. 296 162 718, [ciki@quick.cz](mailto:ciki@quick.cz)), kam můžete posílat své návrhy, zkušenosti a nápady, jak prospět svým bližním.