

ORTOPEDSKO LIJEČENJE DJECE S RIJETKIM BOLESTIMA – KOŠTANIM DISPLAZIJAMA

OZREN KUBAT, DARKO ANTIČEVIĆ*

Cilj ovog rada je prikazati trenutačno stanje u ortopedskom liječenju rijetkih bolesti u svijetu, uz osvrt na praćenje trendova u liječenju bolesti iz ove skupine s kojima se najčešće susrećemo u Republici Hrvatskoj. Izvori podataka su baze podataka PubMed i MEDLINE, Scopus. Prema definiciji Europske komisije za Javno zdravstvo rijetke bolesti su sve one opasne za život i one kronične s prevalencijom koja je jednaka ili manja od 1:2000 ljudi. Prema procjeni Europske organizacije za rijetke bolesti takvih je trenutačno u svijetu između 5 i 7 tisuća. Velik broj bolesti iz ove skupine zahvaća muskuloskeletni sustav oboljelih te uzrokuje razne malformacije i deformacije. Ortopedija kao struka koja se bavi bolestima, deformacijama i ozljedama sustava za kretanje samo je jedna od mnogih koje sudjeluju u multidisciplinskom liječenju ovih bolesnika. Koštane displazije su heterogena skupina bolesti koje karakterizira poremećaj rasta hrskavice i kostiju. Prema reviziji Međunarodne nozologije i Klasifikacije genetičkih koštanih poremećaja iz 2006. godine ovoj skupini pripada 372 poremećaja svrstanih u 37 skupina, od kojih približno 70 može biti smrtonosno u perinatalnom razdoblju. U liječenju ovih bolesti najvažniji je timski pristup svih uključenih. U timu su neizbježni genetičar, pedijatar, ortoped, fizijatar i fizikalni terapeut te bolesnik s obitelji, koji moraju sudjelovati u svakom aspektu liječenja i donošenja odluka. Ortopedsko liječenje ovih bolesnika je izrazito zahtjevno i bitno je pravodobno donijeti točne odluke, bilo o pokušaju konzervativnog liječenja, čekanju primjerene dobi za operacijsko liječenje ili o samom operativnom postupku.

Deskriptori: RIJETKE BOLESTI; HRVATSKA; MUSKULOSKELETALNI SISTEM; DJECA

UVOD

Prema definiciji Europske komisije za Javno zdravstvo rijetke bolesti su sve one opasne za život i one kronične s prevalencijom koja je jednaka ili manja od 1:2000 ljudi. Prema procjeni Europske organizacije za rijetke bolesti (EURORDIS) trenutačno je takvih bolesti u svijetu između 5 i 7 tisuća. Iz projekta RARE proizašao je podatak kako u Europi od ovih bolesti boluje oko 400 milijuna ljudi. Velik broj bolesti iz ove skupine zahvaća, među ostalim, i muskuloskeletni sustav oboljelih te uzrokuje razne malformacije i/ili deformacije. Ortopedija, kao struka koja se bavi bolestima, deformacijama i ozljedama sustava za kretanje, samo je jedna

od mnogih koje sudjeluju u multidisciplinskom pristupu ljudima oboljelim od rijetkih bolesti. Cilj ovoga rada je prikazati trenutačno stanje u ortopedskom liječenju rijetkih bolesti u svijetu, uz osvrt na praćenje trendova u liječenju bolesti iz ove skupine s kojima se najčešće susrećemo u Republici Hrvatskoj.

KOŠTANE DISPLAZIJE

Koštane displazije su heterogena skupina bolesti koje karakterizira poremećaj rasta hrskavice i kostiju. Prema reviziji Međunarodne nozologije i Klasifikacije genetskih koštanih poremećaja iz 2006. godine, ovoj skupini pripada 372 poremećaja svrstanih u 37 skupina, od kojih približno 70 može biti smrtonosno u perinatalnom razdoblju (1). U nastavku će biti potanko opisane neke od češćih.

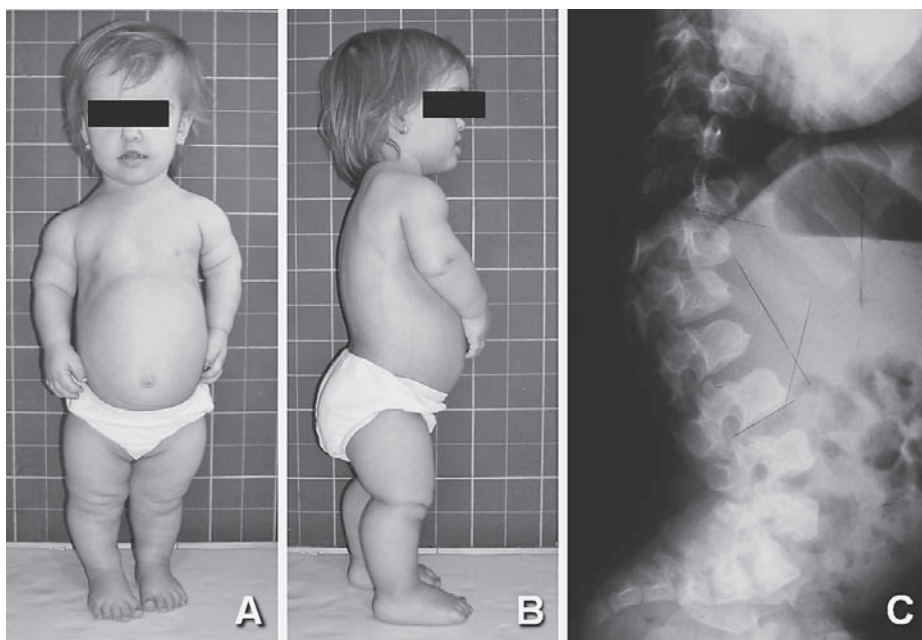
Ahondroplazija

Globalno najčešća koštana displazija s učestalošću od 1:30 000 živorođenih na godinu (2). Naziv ahondroplazija potječe

iz 19. stoljeća, a označava "izostanak stvaranja hrskavice rasta" (3). Karakterizira je tipičan izgled lica i glave, nizak rast te rizomelija – skraćivanje proksimalnih dijelova udova. Od promjena koje pripadaju području ortopedije u ovih bolesnika nalazimo spinalnu stenozu i stenozu foramena magnuma, torakolumbalnu kifozu te varus deformaciju koljena (4). Bolest uzrokuje mutacija gena koji kodira za receptor faktora rasta fibroblasta (*FGFR3*), a nalazi se na kratkom kraku kromosoma 4 (5). Najčešće mutacije u osoba s klasičnom kliničkom slikom ahondroplazije su c.1138 G>A (p. Gly380Arg) i c. 1138 G>C (p. Gly380Arg) (>99%) (5, 6). Mutacije gena *FGFR3* nalazimo i u osoba oboljelih od hipohondroplazije i tanaforične displazije, bolestima koje su klinički slične, no zahtjevnije za prepoznavanje i dijagnosticiranje od ahondroplazije. Ahondroplazija se nasljeđuje autosomno dominantno s potpunom penetrantnošću, a također je poznato da oko 80% oboljelih ima mutacije nastale *de novo* te su potomci zdravih roditelja (2).

* Klinika za ortopediju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 6-7, Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Ozren Kubat, dr. med., Klinika za ortopediju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 6-7, 10000 Zagreb, e-mail: ozren.kubat@gmail.com



Slika 1 A i B. Djevojčica s ahondroplazijom u dobi od 4 godine. Disproporcionalno smanjen rast (rizomelija), dismorfične crte lica (sedlast nos, makrokranija, izbočeno čelo), uzak prsni koš, torakolumbalna kifoza uz lumbalnu hiperlordozu, varus potkoljenica. C: Profilna RTG snimka torakolumbalne kralježnice: izražena niska torakalna i visoka lumbalna kifoza, lumbalna hiperlordoza.

Posljedica mutacija u genu *FGFR3* je skraćanje i slabiji razvoj dugih kostiju koje nastaju enhondralnom osifikacijom. Trenutačno medicinska literatura ne daje odgovor na pitanje zašto su zone rasta proksimalnih dijelova udova jače zahvaćene od onih distalnih te od zona rasta kostiju trupa. Bitno je naglasiti kako je stvaranje zglobove hrskavice u bolesnika s ahondroplazijom normalno.

Ahondroplazija je klinički vrlo karakteristična, pa je oboljelu djecu moguće prepoznati već kod rođenja. Nizak rast, dismorfične crte lica, rizomelično skraćanje udova, torakolumbalna kifoza i lumbalna hiperlordoza te varus deformacija koljena kliničke su osobitosti ovih bolesnika (slika 1). Uz navedene deformitete u prve dvije godine života važan medicinski problem je i apneja u snu, koja je vjerojatno uzrokovana pritiskom suženog foramena magnuma na medulu oblongatu (7). Ako je apneja u snu izrazito izražena, može se učiniti neurokirurška dekompresija foramena magnuma. S djetetovim rastom ovaj problem više nije toliko izražen, jer obično oko treće godine života rast foramena bude veći od rasta medule i kralježnične moždine. U djetinjstvu poteškoće mogu uzrokovati i uzak prsni koš, sužen farinks te otežana drenaža Eustahijevih tuba zbog hipoplazije srednjeg dijela lica, koja dovodi do čestih epizoda akutnih upala srednjeg uha (8).

U liječenju bolesnika s ahondroplazijom bitno je postavljanje ispravne dijagnoze, najčešće u suradnji s pedijatrom genetičarem, te edukacija obitelji o poteškoćama koje ova bolest donosi. Ortoped sudjeluje u liječenju ovih bolesnika kako konzervativnim tako i kirurškim metodama. Primarni problem ovih bolesnika je spinalna stenoza, koja zahvaća cijelu kralježnicu a obično je najizraženija u lumbalnime dijelu. Poremećaj enhondralne osifikacije rezultira morfološkim promjenama kralježaka, čija su tijela skraćena i uvećana u superoinferiornom smjeru. Karakteristično je smanjenje interpedikularne udaljenosti, osobito na razinama od L1 do L5. Uz to su intervertebralni diskovi hiperplastični, pa sve navedene abnormalnosti dovode do čak 40% smanjenja promjera spinalnog kanala (9). Liječenje ovisi o simptomima, pa se tako u slučaju blažih tegoba modificira aktivnost bolesnika, od lijekova se primjenjuju nesteroidni protuupalni lijekovi, a u slučaju težih tegoba, poput izrazitih klaukacija, retencije urina i neuroloških simptoma u mirovanju, potrebna je kirurška intervencija u smislu dekompresije spinalnog kanala. Kirurško liječenje potrebno je u otprilike 25% bolesnika. Važno je naglasiti i torakolumbalnu kifožu koja je najučestalija u djece u dobi od 1 do 2 godine (87%), a s vremenom opada na 39% u dobi od 2 do 5 godina te

11% u dobi od 5 do 10 godina (10). Ovaj pad učestalosti pojavnosti kifoze koji prati odrastanje djece s ahondroplazijom objašnjava se time što djeca u prvih 6-12 mjeseci života imaju izraženo slabu muskulaturu trupa, bitnu za potporu kralježnice. Rastom djece, obično u dobi od 12 do 18 mjeseci i više, muskulatura trupa dobija na snazi te značajnije podupire kralježnicu. Ortoze za korekciju kifoze predlažu se kad je fiksna komponenta deformacije veća od 30° mjerjenjem prema Cobbu te postoji značajno suženje prednjeg dijela kralježaka (11). No ove činjenice nisu potkrijepljene studijama razine dokaza I. i II. u medicinskoj literaturi. Torakolumbalne ortoze koje se najčešće rabe imaju i loših strana, poput lošeg učinka na plućnu funkciju u djece u koje je ona već kompromitirana razvojnim poremećajima. U slučaju neuspjeha liječenja ortozom, može se pokušati upotrebom hiperekstenzijskog sadrenog povoja i kirurškog liječenja. Shirley i sur. predlažu kirurško liječenje kad kifoza uzrokuje neurološke simptome ili za kifoze koje prelaze 50°, ali ga odgađaju dok dijete navrš 4 godine, kad je dovoljno veliko da podnese uporabu instrumentacije za kralježnicu (11). Drugi autori, poput T o l o a i sur. navode kako stajanje i hodanje dovodi do spontane rezolucije torakolumbalne kifoze, a kirurško liječenje indiciraju u bolesnika u kojih je kifoza prisutna nakon navršenih 6 godina (8). Danas su opcije za korekciju stražnja spondilodeza s instrumentacijom ili kombinirana prednja i stražnja spondilodeza. Uz torakolumbalnu kifožu, u oko 80% djece s ahondroplazijom može se naći i lumbosakralna hiperlordoza.

Za ove bolesnike je karakteristična i bitna deformacija na koju se posebno osvrnuti varus koljena. Poznato je kako je u bolesnika s ahondroplazijom fibula gotovo uvijek dulja od tibije, što s rastom dovodi do progresivnog laksiteta lateralnog kolateralnog ligamenta. U liječenju se primjenjuju kako konzervativne metode, poput ortoza, tako i kirurške koje jedine mogu ispraviti varus. Korektivne osteotomije tibije s osteotomijom femura ili bez nje daju dobre rezultate, no danas je mnogo popularnija minimalno invazivna metoda korekcije pločicama "8" prema Stevensu (12).

Kao najizraženija karakteristika ove bolesti, smanjen rast u ovih bolesnika često uzrokuje najviše pitanja roditelja. Djeca s ahondroplazijom su prosječno

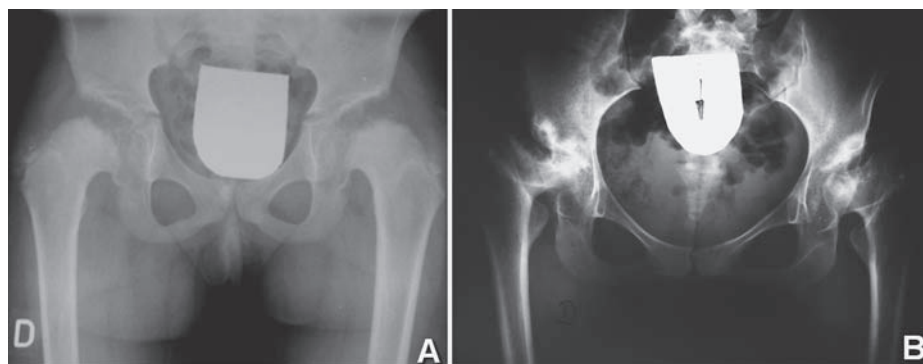
niža od vršnjaka za -1.5 SD pri rođenju, -4.4 SD u dobi od 1 godine i -5.0 SD u dobi od 2 godine. Prosječna visina odraslih bolesnika s ahondroplazijom iznosi 132 cm za muškarce te 125 cm za žene, što je za 6 do 7 SD manje od prosjeka zdravih ljudi (13). Produljenje donjih udova kako bi se postigao “rast” u visinu, moguće je i izvodi se, no odluka o takvim intervencijama radi primarno estetskih razloga je poprilično kontroverzna. Produljenje donjih udova je postupak uz koji se vežu komplikacije poput prijeloma, nerastanja koštanih ulomaka, poremećaja osovine udova, ukočenosti zglobova i infekcija. To je i vremenski izrazito dugotrajan proces, jer je prosječna brzina produljenja 1 cm na mjesec, što znači da proces obično traje 2, 3 pa i više godina (8).

Pseudoahondroplazija

Takozvana “lažna”, odnosno pseudoahondroplazija je autosomno dominantno nasljedna klinički heterogena koštana displazija, nalik na ahondroplaziju uglavnom po tjelesnim proporcijama oboljelih. Uzrokuje je mutacija gena koji kodira za hrskavični oligomerni protein matriksa (*COMP*). Ovi bolesnici imaju normalnu porođajnu duljinu te nemaju dismorfčnih crta lica. Često je vodeći simptom ove bolesti gegajući hod (14). Klinički se pseudoahondroplazija očituje niskim rastom, izraženom lumbalnom lordozom i varus deformacijom koljena. Tipično je da brzina rasta opada nakon druge godine života. Horton i sur. izradili su krivulje rasta za pseudoahondroplaziju koje se rabe za praćenje ovih bolesnika (15). Također tipičan simptom ove bolesti je u djetinjstvu bol u zglobovima, osobito velikim zglobovima donjih ekstremiteta. Na rendgenskim (RTG) snimkama dugih kostiju vide se nepravilnosti epifiza i metafiza, koje se smatraju glavnim uzrokom angularnih deformiteta udova u oboljelih. U djetinjstvu i mladosti, u ortopedskom liječenju primjenjuju se korektivne osteotomije dugih kostiju, no postoji sklonost povratku deformiteta nakon operacijskog liječenja. Gotovo polovica ovih bolesnika treba ugradnju totalne endoproteze kuka zbog progresivne degenerativne bolesti zglobova. Također su podložni razvoju osteoartritisa gornjih udova i kralježnice.

Multipla epifizna displazija (MED)

MED je tip osteohondrodysplazije karakteriziran nepravilnim rastom epifiza



Slika 2 A. Anteroposteriorna RTG snimka zdjelice bolesnice s multiplom epifiznom displazijom u dobi od 11 godina. Displastična zglobna hrskavica zgloba kuka obostrano. B: Ista bolesnica u dobi od 25 godina. Progresija propadanja zglobne hrskavice.

perifernog kostura, dok kralježnica u najvećem broju slučajeva nije zahvaćena. Nasljeđuje se i autosomno dominantno i recesivno, a zahvaćeni geni su *COMP*, *COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3* i *MATN3*. U 30-tim godinama prošlog stoljeća ovu su bolest neovisno opisali Ribbing i Fairbank, prema kojima se bolest klasificira u blaži i teži oblik. MED tipa Ribbing podrazumijeva zakašniju osifikaciju i displastične epifize zgloba kuka (slika 2). Tip Fairbank karakterizira zahvaćenost svih ili većine epifiza. Epifize šaka i stopala obično su normalne, iako može biti odgođene osifikacije kostiju karpusa i tarzusa. Između ovih krajnjih oblika postoji čitav spektar varijabilnosti kliničke slike (16). Bolesnici su obično normalno visoki ili nešto niži te imaju uredan izgled lica (17). Prema Sprangeru visina ovih bolesnika kreće se od 145 cm do 170 cm (17). Od dijagnostičke je važnosti i nalaz patele bipartite u frontalnoj ravnini na RTG-u koljena, patognomoničan za ovu bolest.

Ortopedsko liječenje podrazumijeva postavljanje dijagnoze zajedno s pedijatrijskim genetičarom, praćenje te ugradnja totalnih endoproteza velikih zglobova donjih ekstremiteta zbog propadanja zglobne hrskavice.

Mukopolisaharidoze (MPS)

Mukopolisaharidoze čine skupinu metaboličkih bolesti koje uzrokuje nakupljanje glikozaminoglikana (mukopolisaharida), posljedično nepostojanju ili nefunkcioniranju lizosomalnih enzima važnih u procesu njihove razgradnje. S vremenom se ove molekule nakupljaju u stanicama, krvi i vezivnom tkivu, pa uzrokuju razne tjelesne i mentalne poremećaje. Dio su porodice lizosomskih bolesti

nakupljanja, skupine od više od 40 genetičkih poremećaja, koje su posljedica poremećaja rada samo jednog organa ljudskih stanica – lizosoma.

Ove bolesti variraju težinom kliničke slike, no sve dijele neke zajedničke značajke poput grubih crta lica, niskog rasta, disproporcionalno kratkog trupa, displazije kostiju, uvećanja organa (osobito jetre i slezene), zadebljale kože i pojačane dlakavosti te kontraktura zglobova. Oboljeli od MPS-a imaju i varijabilno izražene neurološke simptome, kao i bolesti srca i dišnog sustava, ovisno o tipu genskog defekta. Izrazito je važno imati na umu progresivan karakter ovih bolesti, koji prati postupno nakupljanje glikozaminoglikana u organizmu posljedično kompromitaciji funkcije lizosoma.

Postoji 7 različitih tipova MPS-a s brojnim podtipovima, koji su klinički različiti, ali ih sve povezuje varijabilno razdoblje normalnog razvoja u djetinjstvu, praćen postupnim pogoršanjem tjelesnog i mentalnog zdravlja. Ovih 7 tipova su, poimence, Hurlerov sindrom (MPS I.), Hunterov sindrom (MPS II.), Sanfilipov sindrom (MPS III.), sa 4 podskupine, Morquio sindrom (MPS IV.) sa 2 podskupine, Maroteaux-Lamyjev sindrom (MPS VI.), Slyev sindrom (MPS VII.) te Natowiczjev sindrom (MPS IX.).

Konstelacija radioloških abnormalnosti koje se redovito susreću u oboljelih od MPS-a naziva se *dysostosis multiplex*, a posljedica je poremećenog enhondralnog i membranoznog okoštavanja (17). Karakterizira je zadebljanje kostiju lubanje, široke ključne kosti i rebra, hipoplastične epifize i zadebljale dijafize dugih kostiju, hipoplazija tijela kralježaka s posljedičnom kifozom sa skoliozom ili bez nje, subluksacija ili dislokacija kukova zbog plitkih acetabuluma te valgus koljena.

Glavni ortopedski problem u MPS-u bolesnika je torakolumbalna kifoza koja se redovito nalazi u bolesnika s MPS-om I., a učestala je i u drugih tipova MPS-a (18, 19). Kifoze veće od 40° pokazuju sklonost progresiji u ovih bolesnika (19). Skolioze se također javljaju, osobito u MPS-u I., II. i III., no rjeđe zahtijevaju kirurške intervencije. Kirurško liječenje se preporuča za kifoze veće od 70° i skolioze veće od 50° (19). Srednja dob za operaciju kralježnice u MPS bolesnika, prema literaturi, iznosi oko 8 godina (18, 19). Radi tehnički lakšeg izvođenja operacije često je potrebno pričekati s kirurškim liječenjem. Danas se preporuča fuzija prednjim i stražnjim pristupom, praćena nošenjem ortoze kroz 3 do 6 mjeseci.

Sljedeći učestali problem u djece s MPS-om je displazija kukova, s karakteristično slabo razvijenim acetabulima i *coxa valgum*. Kombinacija ovih defekata dovodi do progresivne nestabilnosti kukova i postupnom subluksacijom te luksacijom. Displaziju kukova nalazimo u gotovo sve djece s MPS-om I., II., III., IV. i VI. (20, 21). Kirurško liječenje obuhvaća kombinaciju neke od raznih opisanih osteotomija na zdjelici s osteotomijom proksimalnog dijela femura, kako bi se reducirala obično značajna valgus deformacija vrata femura (22).

Valgus koljena također karakterizira bolesti iz ove skupine. Obično se smatra kako je kut između anatomskih osovina tibije i femura veći od 15° indikacija za kirurško liječenje. Upotreba Blountovih kopči je dokumentirana, no danas se sve više rabe slične, ali poboljšane tehnike, poput privremene epifizeodeze pločicom "8" prema Stevensu (12, 23). Ove se metode služe djetetovim rastom za korekciju deformiteta, tako da je od najveće važnosti na vrijeme indicirati operacijsko liječenje. Teži slučajevi mogu uvjetovati potrebu za korektivnim osteotomijama, koje se obično izvode na tibijama, odakle deformitet najčešće potječe.

Kompresija kralježične moždine najčešće se događa u razini vratne kralježnice djece s MPS-om i često je opasna za život. Za ovu stenozu kanala odgovorno je nakupljanje glikozaminoglikana oko odontoidnog nastavka *axisa*, drugog vratnog kralješka, koje pridonosi suženju i nestabilnosti. Atlanto-aksijalna nestabilnost s posljedičnom mijelopatijom i spastičnom kvadriparezom dokumentirana je u MPS-u IV. i VI. (24, 25, 26, 27). Dodatno,

u MPS-u VI. često se može naći cervikalna stenoza na više razina (28). Stoga neki autori preporučuju profilaktičnu dekompresiju i fuziju okcipitocervikalnog spoja u ranoj dobi za MPS IV. (12, 24, 29). Preporuke za dekompresiju i fuziju su, prema današnjoj literaturi, manje od 14 mm prostora u kanalu za moždinu te nestabilnost vratne kralježnice veća od 8 mm (19). U dvije trećine ovih bolesnika nalazimo sindrome kompresije perifernih živaca (npr. sindrom karpalnog kanala). Spomenuta stenoza kralježične moždine na razini vratne kralježnice često može otežavati dijagnozu ovih sindroma.

Klinički vrlo izražen simptom u bolesnika s MPS-om je nizak rast. Nakupljanje glikozaminoglikana ne zaobilazi ni ploču rasta, što u kombinaciji s poremećenim radom hipofize, štitne žlijezde, testisa ili ovarija pridonosi ovom kliničkom obilježju bolesnika s MPS-om. Što se medikamentoznog liječenja tiče, terapija rekombinantnim enzimom za tipove I., II. i VI. je u širokoj upotrebi. Ovo liječenje uspješno zaustavlja nakupljanje glikozaminoglikana u parenhimnim organima, dok ne utječe na nakupljanje u zglobovima, mozgu i očima zbog fizioloških barijera za prolazak enzima (30). Zadovoljavajući rezultati postignuti su i transplantacijom ljudskih matičnih stanica (HSCT), koje se kombinira s radioterapijom čitavog tijela za prekondicioniranje (31, 32, 33, 34).

Zbog zahvaćanja gotovo cijelog tijela, opcije za kirurško liječenje MPS-a su široke, pa je stoga potrebno naglasiti da ti bolesnici imaju izrazito povišen perioperativni rizik od anestezije (35, 36). Ovaj rizik vezan je uz inherentne poremećaje dišnog sustava i vratne kralježnice, bolesti pluća i srca te pojačane sekrecije iz usta i nosa, što sve zajedno znatno povećava opasnost od intubacije. Liječenje ovih bolesnika zahtijeva multidisciplinski pristup.

Osteogenesis imperfecta

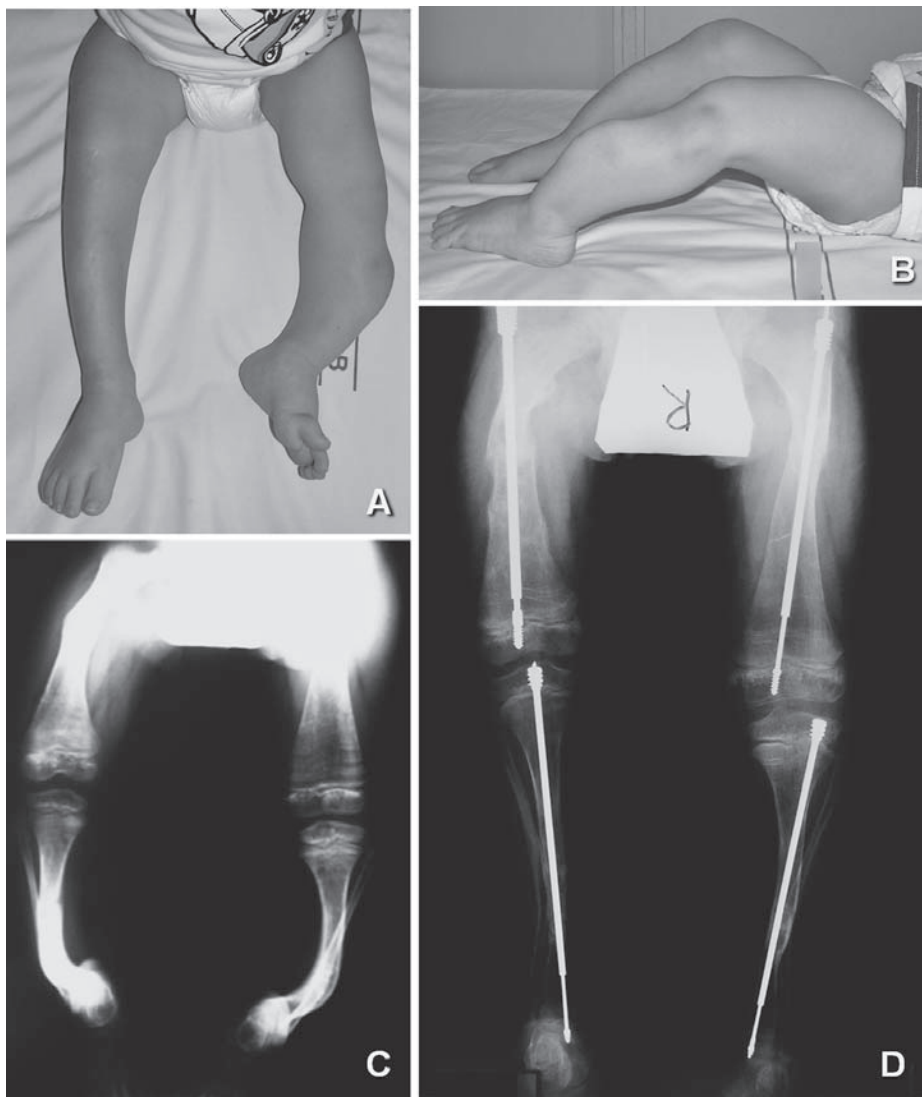
Osteogenesis imperfecta (OI) rijetka je nasljedna bolest koju karakterizira fragilnost kostiju i smanjenje koštane mase te velika varijabilnost fenotipa unutar same bolesti (slika 3). Prevalencija ove bolesti u svijetu iznosi 6-ero do 7-ero bolesnika na 100 000 ljudi (37). Najveći broj bolesnika, njih oko 90%, ima mutaciju gena *COL1A1* ili *COL1A2* koji kodiraju kolagen tipa I., najzastupljeniji protein u kostima. Oni su tradicionalno klasificirani u

4 skupine prema Sillenceu (38, 39). U novije vrijeme otkrivene su i nove mutacije, poput onih gena *CRTAP*, *P3H1* te *LEPRE1*, a bolesnici s ovim mutacijama svrstani su u proširenu Sillenceovu klasifikaciju, kao tipovi V., VI., VII. i VIII. (40, 41). Nasljeđivanje ove bolesti može biti autosomno dominantno i autosomno recesivno, ovisno o tipu bolesti.

Liječenje OI-a je kompleksno i uključuje edukaciju bolesnika i obitelji, farmakološku terapiju te konzervativne i kirurške ortopedске postupke, sve radi sprječavanja budućih prijeloma i korekcije postojećih deformiteta. Što se farmakološke terapije OI-a tiče, najraširenija je ona antiresorptivnim bisfosfonatima poput pamidronata, neridronata, alendronata itd. U tijeku su istraživanja djelovanja ljudskog paratiroidnog hormona (1-34 hPTH) na odraslim OI bolesnicima te utjecaja hormona rasta (42).

U ortopedskom liječenju bolesnika s OI-om primjenjuju se konzervativne i kirurške metode. Upotreba ortoza u djece s OI-om daje ograničene rezultate u pomno odabranim slučajevima, pa je tako u literaturi opisano da koljenske ortoze u djece s OI-om tip III. mogu pomoći samo pri stajanju, no ne i hodanju. Kod izrazitih valgus deformacija gležnja praćenih bolovima, može se pokušati s ulošcima za cipelu koji mogu biti izrazito neudobni za dijete. Steznici za deformacije torakolumbalne kralježnice pokazali su se neadekvatnima za zaustavljanje progresije skolioza zbog laksiteta spoja rebara i kralježaka te deformacije rebara (43, 44).

Što se liječenja prijeloma tiče, obično je dovoljno dovesti koštane ulomke u pravilan položaj (redukcija) i zadržati stabilnim (imobilizacija) te se očekuje cijeljenje u normalnom vremenskom okviru. Dva tipa prijeloma specifična za OI, avulzija vrška olekranona lakatne kosti i avulzija vrška patele, potrebno je zbrinuti kirurški zbog velike mogućnosti nesrastanja. Deformiteti dugih kostiju izrazito pridonose smanjenju kakvoće života u OI bolesnika, a danas se najčešće liječe korektivnim osteotomijama i postavljanjem samoelongirajućih intramedularnih čavala, prema Fassier-Duvalu (43). Ovi čavli ispravljaju kosti te zadržavaju postignutu korekciju s rastom. Obično omogućuju 4 godine tzv. kontroliranog rasta („guided growth“) prije no što dostignu maksimum elongacije. Indikacije za primjenu ovih čavala su rekurentni prijelomi ili izrazite deformacije. Bolesnici bi trebali biti stariji od 4-5 godina, a preporuča se



Slika 3 A i B. Bolesnik s osteogenesis imperfectom u dobi od 5 godina. Antekurvatum i varus femura i tibija. C: Anteroposteriorna RTG snimka donjih ekstremiteta prije operacijskog liječenja. D: Anteroposteriorna RTG snimka donjih ekstremiteta nakon operacijskog liječenja metodom korektivnih osteotomija dugih kostiju i fiksacijom intramedularnim čavlima prema Fassier-Duvalu.

obostrana korekcija istih segmenata dugih kostiju u jednome aktu. Problemi s kralježnicom su također pravilo u bolesnika s OI-om, zbog razlika u kolagenim komponentama ligamenata i diskova kao dodatku deformacijama kralježaka. Kirurška korekcija deformacija kralježnice služi očuvanju plućne funkcije i stasa bolesnika. Najbolja dob za operaciju je nakon početka puberteta. Preporuča se kontrola „zavoja“ bez fuzije čitave kralježnice, ako je tehnički moguće (44, 45, 46). Poslije operacijska imobilizacija u ortozama ili sadrenim povojima obično nije potrebna.

ZAKLJUČAK

U liječenju rijetkih bolesti najvažniji je timski pristup svih uključenih. U timu

su neizbježni genetičar, pedijatar, ortoped, fizijatar i fizikalni terapeut, no taj tim bio bi beskoristan bez bolesnika s obiteljima koji moraju sudjelovati u svakom aspektu liječenja i donošenja odluka. Ortopedsko liječenje ovih bolesnika, kao i ono svake druge specijalnosti u timu, izrazito je zahtjevno i bitno je u pravo vrijeme donijeti prave odluke, bilo da je riječ o pokušaju konzervativnog liječenja, čekanju primjerene dobi za operacijsko liječenje ili o samom operativnom postupku. Napredak medicine donosi velike pomake, kako u medikamentoznom, tako i u kirurškom liječenju ovih bolesnika, pa samo praćenjem novina i njegovanjem timskog rada možemo osigurati našim bolesnicima bolji život uz što kraće boravke u bolnici.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

- Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet A*. 2007;143:1.
- Oberklaid F, Danks DM, Jensen F, Stace L, Ross-handler S. Achondroplasia and hypochondroplasia: Comments on frequency, mutation rate, and radiological features in skull and spine. *J Med Genet*. 1979;16:140-6.
- Parrot MJ. Sur la malformation achondroplasique et le Dieu Phtah. *Bull Soc Anthropol*. 1878;1:296-308.
- Bailey JA II. Orthopaedic aspects of achondroplasia. *J Bone Joint Surg Am*. 1970;52:1285-1301.
- Mäkitie O. Molecular Defects Causing Skeletal Dysplasias. In: Camacho-Hübner C, Nilsson O, Sävendahl L, eds. *Cartilage and bone development and its disorders*. 1st ed. Basel: Karger; 2011:78-84.
- Horton WA. Recent milestones in achondroplasia research. *Am J Med Genet A*. 2006;140:166-9.
- Bagley CA, Pindrik JA, Bookland MJ, Camara-Quintana JQ, Carson BS. Cervicomedullary decompression for foramen magnum stenosis in achondroplasia. *J Neurosurg*. 2006;104(suppl 3):166-72.
- Tolo VT. Skeletal Dysplasias. In: Skaggs DL, Flynn JM, eds. *Staying out of trouble in pediatric orthopaedics*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins; 2006:246-57.
- Lutter LD, Langer LO. Neurological symptoms in achondroplastic dwarfs: Surgical treatment. *J Bone Joint Surg Am*. 1977;59:87-92.
- Kopits SE. Thoracolumbar kyphosis and lumbosacral hyperlordosis in achondroplastic children. *Basic Life Sci*. 1988;48:241-55.
- Shirley ED, Ain MC. Achondroplasia: Manifestations and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009;17:231-41.
- Stevens PM. Guided growth for angular correction a preliminary series using a tension band plate. *J Pediatr Orthop*. 2007;27:253-9.
- Horton WA, Rotter JJ, Rimo DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr*. 1978;93:435-8.
- McKeand J, Rotta J, Hecht JT. Natural history study of pseudoachondroplasia. *Am J Med Genet*. 1996;17:406-10.
- Horton WA, Hall JG, Scott CI, Pyeritz RE, Rimo DL. Growth curves for height for diastrophic dysplasia, spondyloepiphyseal dysplasia congenita, and pseudoachondroplasia. *Am J Dis Child*. 1982;136:316-9.
- Lachman RS, Krakow D, Cohn DH, Rimo DL. MED, COMP, multilayered and NEIN: an overview of multiple epiphyseal dysplasia. *Pediatr Radiol*. 2005;35:116-23.
- Haga N, Nakamura K, Takikawa K, Manabe N, Ikegawa S, Kimizuka M. Stature and severity in multiple epiphyseal dysplasia. *J Pediatr Orthop*. 1998;18:394-7.
- White KK. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*. 2011;50(suppl 5):26-33.
- White KK, Steinman S, Mubarak SJ. Cervical stenosis and spastic quadriplegia in morquio disease (MPS IV). A case report with twenty-six-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91:438-42.
- White KK HS, Raff M, Goldberg MJ. Musculoskeletal health in MPS II: Pediatric outcomes data collection instrument (PODCI) demonstrates functional improvements in patients on ERT. Paper presented at World Symposium, San Diego, CA, USA, 2009.

21. Kanazawa T, Yasunaga Y, Ikuta Y, et al. Femoral head dysplasia in Morquio disease type A: bilateral varus osteotomy of the femur. *Acta Orthop Scand*. 2001;72:18-21.
22. Antičević D, Bergovec M, Đapić T. Suvremeni pristup terapiji mišićno-koštanih komplikacija u djece s mukopolisaharidozom i *osteogenesis imperfecta*. *Paediatr Croat*. 2005;49:157-61.
23. Odunusi E, Peters C, Krivit W, et al. Genu valgum deformity in Hurler syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: correction by surgical intervention. *J Pediatr Orthop*. 1999;19:270-4.
24. Lipson SJ. Dysplasia of the odontoid process in Morquio's syndrome causing quadriplegia. *J Bone Joint Surg Am*. 1977;59:340-4.
25. Svensson O, Aaro S. Cervical instability in skeletal dysplasia. Report of 6 surgically fused cases. *Acta Orthop Scand*. 1988;59:66-70.
26. Hughes DG, Chadderton RD, Cowie RA, et al. MRI of the brain and craniocervical junction in Morquio's disease. *Neuroradiology*. 1997;39:381-5.
27. Thorne JA, Javadpour M, Hughes DG, et al. Craniovertebral abnormalities in Type VI mucopolysaccharidosis (Maroteaux-Lamy syndrome). *Neurosurgery*. 2001;48:849-52.
28. Mut M, Cila A, Varli K, et al. Multilevel myelopathy in Maroteaux-Lamy syndrome and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107:230-5.
29. Ransford AO, Crockard HA, Stevens JM, et al. Occipito-atlanto-axial fusion in Morquio-Brailsford syndrome. A ten-year experience. *J Bone Joint Surg Br*. 1996;78:307-13.
30. Barišić I. Oblici i način liječenja mukopolisaharidoza. *Medix*. 2008;77:68-73.
31. Staba SL, Escolar ML, Poe M, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med*. 2004;350:1960-9.
32. Vellodi A, Young EP, Cooper A, et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Arch Dis Child-hood*. 1997;76:92-9.
33. Polgreen LE, Tolar J, Plog M, et al. Growth and endocrine function in patients with Hurler syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:1005-11.
34. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab*. 2007;90:171-80.
35. Baum VC, O'Flaherty JE. Anesthesia for genetic, metabolic, and dysmorphic syndromes of childhood. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:145-7.
36. Belani KG, Krivit W, Carpenter BL, et al. Children with mucopolysaccharidosis: perioperative care, morbidity, mortality, and new findings. *J Pediatr Surg*. 1993;28:403-8.
37. Steiner R, Pepin M, Byers P. Osteogenesis Imperfecta. www.genetests.com
38. Sillence D, Senn A, Danks D. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979;16:101-6.
39. Antičević D, Zergollern-Čupak Lj, Janković S, et al. *Osteogenesis imperfecta*: A current overview of musculoskeletal radiology and new genetic concepts. *Acta Clin Croat*. 2002;41(Suppl 2):101-11.
40. Cabral W, Chang A, Barnes M, et al. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe *osteogenesis imperfecta*. *Nat Genet*. 2007;39:359-65.
41. Morello R, Bertin TK, Chen Y, et al. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive *osteogenesis imperfecta*. *Cell*. 2006;127:291-304.
42. Marini JC, Hopkins E, Glorieux FH, et al. Positive linear growth and bone responses to growth hormone treatment in children with types III and IV *osteogenesis imperfecta*: high predictive value of the carboxy-terminal propeptide in type I procollagen. *J Bone Mineral Res*. 2003;18:237-43.
43. Zeitlin L, Fassier F, Glorieux F. Modern approach to *osteogenesis imperfecta*. *J Pediatr Orthop B*. 2003;12:77-87.
44. Sponseller PD, Mesfin A. Spine deformity secondary to dysplasias and other diseases. In: Kim DH, Betz RR, Huhn SL, Newton PO, eds. *Surgery of the pediatric spine*. 1st ed. New York, NY: Thieme Medical Publisher; 2008:555-9.
45. Song D, Maher CO. Spinal disorders associated with skeletal dysplasias and syndromes. *Neurosurg Clin N Am*. 2007;18:499-514.
46. Widmann RF, Bitan FD, Laplaza FJ, et al. Spinal deformity, pulmonary compromise, and quality of life in *osteogenesis imperfecta*. *Spine*. 1999;24:1673-8.

Summary

ORTHOPEDIC TREATMENT IN CHILDREN WITH RARE DISEASES – BONE DYSPLASIAS

O. Kubat, D. Antičević

Aim is to present the current state in orthopedic treatment of rare diseases, with reference to the trends in the treatment in this group of patients that are most commonly encountered in the Republic of Croatia. Data sources are PubMed, MEDLINE, Scopus. Rare diseases are, by definition of the European Commission for Public Health, all those life-threatening and chronic diseases with prevalence equal to or less than 1:2.000. According to estimates by the European Organisation for Rare Diseases, currently there are about 5.000-7.000 of different disorders described. A large proportion of patients with rare diseases have problems with locomotor system. Orthopedics as a profession that deals with malformations, deformities and injuries of the locomotor system, is just one of many participating in the multidisciplinary treatment of these patients. Skeletal dysplasias are a heterogeneous group of disorders characterized by a growth disorder of cartilage and bone. According to the revision of the International Nosology and Classification of Genetic Skeletal disorders in 2006, this group includes 372 disorders classified in 37 groups, of which approximately 70 can be lethal in the perinatal period. In the treatment of these diseases is the most important team approach of all involved. The team consists of: geneticist, pediatrician, orthopedist, physiatrist and physical therapist as well as patient with his family, who must participate in every aspect of treatment and decision making. Orthopedic treatment of these patients is very demanding and it is important to bring a correct decision at the right time, whether on any attempt of conservative treatment, pending the right age for surgical treatment or the operative procedure.

Descriptors: RARE DISEASES; CROATIA; MUSCULOSKELETAL SYSTEM; CHILDREN

Primljeno/Received: 15. 10. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 25. 11. 2012.