

Osteogenesis imperfecta u dětí – co by měli vědět ošetřující lékaři

M. BAYER

Dětská klinika LF a FN; Univerzita Karlova v Praze – Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

SOUHRN

Bayer M.: **Osteogenesis imperfecta u dětí – co by měli vědět ošetřující lékaři**

Osteogenesis imperfecta je představována skupinou chorob na genetickém podkladě, známých jako syndrom lomivé kosti. Objevuje se přibližně jednou na 10 000–30 000 porodů. Většina případů je způsobena mutací genů kódujících kolagen I. typu, pouze asi desetina nemocných má mutaci jiného genu. Klinické projevy onemocnění jsou velmi pestré, od mírných forem až po letální průběh během perinatálního období. V posledních letech významně přibýlo poznatků o chorobě i zkušeností s její léčbou. Od prvního rozdělení osteogenesis imperfecta, publikovaného v roce 1979 (Dr. David Sillence), přibýlo několik nových typů. V léčbě se, zejména u těžších forem choroby, i u dětí uplatňují bisfosfonáty, které úspěšně vedou k nárůstu denzity kostního minerálu a poklesu počtu zlomenin. Jejich použití však dosud není oficiálně uznáno, protože není dostatečně podpořeno studiemi podle kritérií Evidence Based Medicine. Protože mírné a středně těžké formy osteogenesis imperfecta nijak nesnižují průměrnou délku života a choroba nemá žádný negativní vliv na mentální schopnosti, je třeba od narození nemocného dítěte velmi pečlivě pracovat s celou rodinou. Tento přehledný článek by měl být zdrojem informací pro zdravotníky v oblasti pediatrie, kteří o nemocné děti s osteogenesis imperfecta pečují.

Klíčová slova: osteogenesis imperfecta, děti, projevy, léčba

SUMMARY

Bayer M.: **Osteogenesis imperfecta in children – what attending physicians should know**

Osteogenesis imperfecta is a group of genetically determined disorders, commonly known as brittle bone disease. Osteogenesis imperfecta occurs once in every 10,000 to 30,000 births. Most cases are caused by mutation in the genes encoding type I collagen. Less than one tenth of cases are caused by mutations in other genes. Clinical manifestations of the disease are highly variable, from a mild form to a lethal course during the perinatal period. Knowledge about osteogenesis imperfecta and its treatment significantly increased during recent years. Several new types of the disease have been identified since the first classification was introduced by David Sillence in 1979. Bisphosphonates are known to successfully improve bone mineral density and decrease the number of fractures in severely affected children. However, this therapy has not been approved by regulatory authorities due to lack of evidence-based studies. Experts should cooperate with the whole family since the birth of a child with osteogenesis imperfecta to optimize his or her quality of life because mild and moderate forms of osteogenesis imperfecta neither affect life expectancy and nor cause any mental deficit. This review should serve as a source of information for medical professionals in paediatrics who care for patients with osteogenesis imperfecta.

Key words: osteogenesis imperfecta, children, manifestations, treatment

Osteologický bulletin 2009;14(2):49–57

Adresa: prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Dětská klinika LF a FN, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Došlo do redakce: 22. 4. 2009

Přijato k tisku: 4. 5. 2009

Úvod

Jako osteogenesis imperfecta (OI) je označována skupina geneticky determinovaných chorob, známá také jako syndrom lomivé kosti. Většina pediatriů a ostatních zdravotníků se s takto nemocnými dětmi během své praxe setká jen ojediněle nebo vůbec ne. Je proto vhodné o potřebné péči o nemocné děti s OI informovat širokou odbornou veřejnost.

Charakteristika onemocnění

OI je dědičné postižení pojivové tkáně. Objevuje se přibližně jednou na 10 000–30 000 porodů. Příslušnost k etnické skupině ani pohlaví nemá na výskyt choroby vliv.

Většina nemocných má mutaci jednoho ze dvou genů, COL1A1 nebo COL1A2, jež kódují kolagen I. typu. V genech COL1A1 a COL1A2, umístěných na chromoso-

mech 7 a 17, bylo již nalezeno více než 800 různých mutací. Lidé s OI mají kolagen horší kvality nebo je ho méně než u zdravých. Choroba tedy negativně ovlivňuje jak mechanické vlastnosti kostní hmoty, tak její množství. Různou měrou však mohou být postiženy všechny tkáně, které kolagen obsahují. Proto je paleta klinických projevů OI velmi široká a průběh onemocnění má řadu variací od mírných forem až po formu letální. Ačkoli nemocní s OI potřebují trvalou péči, mohou mít produktivní, plnohodnotný život.

Genetika

Mutace genů, kódujících výše zmíněné řetězce kolagenu I. typu (COL1A1 nebo COL1A2), jsou dominantní. Při rodinném výskytu tedy nemocné dítě získává OI od postiženého rodiče. V dané rodině je obvykle přítomna identická

mutace, ale míra závažnosti klinických projevů může u jednotlivých členů rodiny výrazně kolísat. Nemocné děti zdravých rodičů většinou mají spontánní novou mutaci. Tato situace může nastat u všech typů OI. Uvažovaná spojitost mezi výskytem nové mutace a poruchou výživy, expozicí toxinům či požíváním alkoholu v graviditě prokázána nebyla. U méně častých forem OI (typu V a VI, viz dále) se o mutace genů kolagenu I. typu nejedná [1]. Zatím není jasné, které mutace by je mohly zavinit. Kandidáty původu těchto typů OI jsou geny kontrolující vývoj a organizaci kostní hmoty.

U malého počtu (méně než 10 %) případů je onemocnění způsobeno mutací recesivní. Na vině jsou geny pro prolyl 3-hydroxylázu (LEPRE 1) [2] a „cartilage-associated protein“ (CRTAP) [3,4]. Byly objeveny u jedinců s letálním, závažným a středně závažným průběhem OI. Recesivní forma OI s mírnými projevy známa není. Jedna z mutací v LEPRE1 se častěji nachází u Afroameričanů. Mezi 78 jedinci s OI II. či III. typu bylo nalezeno šestnáct probandů s mutacemi v LEPRE1 a tři s mutací v CRTAP [5]. Některé vzácné formy OI mají genetický podklad stále neznámý – např. nedávno byly popsány dva případy nemocných s OI, zařazené zprvu jako OI IV. typu, na rozdíl od ní však se zlepšujícím se průběhem choroby. Vyšetření (genome-wide screening) prokázalo mutaci na dlouhém raménku 11. chromozomu [6].

Pokud jeden z rodičů trpí OI s dominantní dědičností, je riziko onemocnění pro každé jeho dítě 50 %. Je-li na vině spontánní výskyt nové mutace, dosahuje riziko OI v další graviditě pouze 2–5 %. Pokud se však jedná o parentální mozaicismus dominantní mutace, riziko stoupá na 10–50 %. Rodiče dítěte s recesivním typem OI mají stále 25 % riziko, že bude postiženo i další dítě. Narodí-li se zdravé, pak je v 50 % heterozytogramem a mutovanou alelu dále přenáší. Proto asymptomatictí rodiče s nemocným dítětem potřebují před každou další graviditou genetické poradenství. Genetické testování by mohlo prokázat, zda rodič má dosud nediagnostikovanou OI; mozaiku mutace pro dominantní typ OI nebo zda rodiče či sourozenci dítěte jsou přenašeči recesivní formy OI. V současné době však v ČR tato diagnostika není rutinně dostupná.

Klinické projevy a klasifikace choroby

OI má velmi širokou škálu závažnosti projevů. Základním příznakem jsou vždy **fraktury**, ale jejich četnost je zcela individuální (obr. 1). Pro některé typy OI je typická velice **malá postava**. Diskrepance v délce končetin mohou být způsobeny opakovanými zlomeninami a porušením růstových chrupavek. Trup se jeví zvláště krátký v přítomnosti kompresivních zlomenin obratlů. **Obvod hlavy** někdy přesahuje průměr a hlava se zdá relativně velká vůči trupu. Kojenci, zvláště s OI III. typu, mívají oploštěné záhlaví a hlavu hůře zvedají. Pro těžší formy OI je **typický trojúhelníkovitý tvar obličeje**. **Fontanely** se uzavírají později než obvykle. Asi u 60 % nemocných lze na lebce nalézt **wormiánské kůstky**, atypické přídatné kůstky v okolí švů. Nejsou však pro OI specifické a neznamenají tedy průkaz choroby. Sclery bývají tmavší než obvykle, s šedým nebo modravým nádechem. Ačkoli jsou modré sclery s OI velmi často spojovány, ve skutečnosti je má sotva polovina nemocných. Lehce na-

modralé sclery mohou naopak mít zcela zdravé děti do 18 měsíců věku. Sytější zabarvení nebo jeho přetrvávání i po druhém roce však již vede k podezření na poruchu kolagenu. I později intenzita zbarvení bělma kolísá. Jak dítě stárne, sclery blednou. **Dentinogenesis imperfecta** znamená průhlednou, odbarvenou a křehkou zubní sklovinu. Nachází se asi u 50 % pacientů s OI, zejména u těžších forem. Bývá patrná už po prořezání prvé dentice. Dítě, které má zdravé mléčné zoubky, už dentinogenesis imperfecta mít nebude. Poškození zubní skloviny má často familiární výskyt. Kromě fraktur patří mezi časté projevy OI různé **kostní deformity**, např. abnormální tvar žeber, pectus carinatum či excavatum, zakřivení dlouhých kostí, komprese obratlů, skolióza, kyfóza nebo abnormální tvar lbi (obr. 2). U neléčené choroby jsou závažnější [7]. Všechny typy OI provázejí také bolesti zad nebo kyčlí v důsledku vychýlení tělesné osy. **Klouby** bývají **nestabilní** s uvolněnými vazy, často se nacházejí ploché nohy. Stejně tak je u nemocných dětí častější výskyt **hernií** a na kůži se jim už po malém inzultu snadno tvoří **hematomy**. Většina dětí s OI má snížené množství svalové hmoty a s tím spojenou **svalovou slabost**. Kvůli zlomeninám a/nebo hypotonii bývá **opožděn vývoj hrubé motoriky**. S tím souvisí omezení soběstačnosti a poruchy chůze. Ve středním věku (jen vzácně dříve) dochází u části nemocných k **poruše sluchu**. Někteří pacienti s OI jsou citliví na teplo či chlad a **zvýšeně se potí**. Asi u 5 % všech jedinců s OI lze po operaci či fraktuře pozorovat na kosti vznik **nadměrného svalku**, což je typické pro OI V. typu (viz níže).

Je třeba zdůraznit, že **OI nijak nepostihuje mentální schopnosti**. Případné opoždění vývoje může souviset se zmíněnou poruchou motoriky. Některé děti potřebují logopeda, aby správně zvládly výslovnost.

Klasifikace

První dělení navrhl roku 1979 David Sillence [8]. Systém byl založen na způsobu dědičnosti, klinickém obraze a rtg nálezů. Popisy jednotlivých typů sice mohou lékařům či rodinám nemocných poskytnout určitou představu o jejich prognóze, ale nelze podle nich předjímat míru jejich fyzických schopností. Je důležité znovupřipomenout výraznou variabilitu závažnosti projevů bez ohledu na typ. Klasifikace se podle úrovně medicínských znalostí navíc dále rozvíjí.

OI I. typu

Je nejčastější a nejmírnější formou choroby. Má ji asi polovina všech nemocných. Zlomenin nemusí být mnoho, závažné kostní deformity se netvoří. Dokud dítě nechodí, nemusí k fraktuře dojít vůbec. Jsou zde ovšem také případy mnohočetných zlomenin dlouhých kostí a kompresí obratlůvých těl. Častěji než u zdravých jedinců se objevují dislokace kloubů (ramena, lokty). Intervaly mezi frakturami jsou různě dlouhé a po ukončení růstu jich výrazně ubývá. Nemocní s tímto typem OI mají často modré sclery. Výška postavy bývá mírně nižší než průměrná ve zdravé populaci, ale nevzácně ještě v mezích norem pro daný věk. U významné části případů dochází ke ztrátě sluchu, převážně až v dospělosti. Dentinogenesis imperfecta se objevuje zřídka. Typ I se dědí dominantně. Dochází k přenosu od po-

stiženého rodiče, nebo (pokud nejde o rodinný výskyt OI) ke spontánní nové mutaci – ty jsou poměrně časté. Struktura kolagenu I je normální, ale v tkáních je ho méně. Psychická zátěž nemocných s OI I. typu spočívá v kontrastu jejich normálního vzhledu a zvýšené fragility kostí, které musí podřizovat své chování. Nepřítomnost nápadných symptomů také někdy přispívá k nedorozuměním ve škole nebo s vrstevníky. Mezi významné problémy, jež s sebou typ I přináší, patří opoždění hrubé motoriky, nestabilita kloubů a vazů, svalová slabost. Děti s OI I. typu a jejich rodiče potřebují také psychickou podporu. Rodina by měla mít k dispozici dokumentaci o nemoci svého dítěte, aby se předešlo nedorozuměním či obviněním z týrání dítěte při řešení neobvyklých zlomenin. Léčebný plán se soustřeďuje na maximální mobilitu a funkčnost, dosažení co nejvyššího množství kostní hmoty (peak bone mass, PBM) a rozvoj svalové síly. Výsledky zlepšuje včasná rehabilitační péče a dostatek přiměřené fyzické aktivity.

OI II. typu

Je nejzávažnější formou. Již v době porodu má postižené dítě velmi krátké končetiny, malý hrudník a měkký lební kryt. Končetiny často drží v žabí pozici. Typický rtg nález zahrnuje chybějící či omezenou mineralizaci lbi, ploché obratle, krátká široká žebra, krátké široké femory a malformace dlouhých kostí. Na lebce, kostech končetin a obratlech jsou patrné již intrauterinní fraktury. Sclery mají obvykle šedou nebo tmavě modrou barvu. Může být přítomna makrocefalie. Porodní hmotnost bývá nízká, nepříznivou prognózu zhoršuje i častá hypoplázie plic. Postižené děti většinou umírají během několika týdnů. Málo časté delší přežití je spojeno s těžkými respiračními a kardiálními komplikacemi. OI II. typu bývá způsobena novou dominantní mutací genu pro kolagen I nebo je důsledkem parentálního mozaicismu. Fenotypicky podobné velmi závažné typy OI mohou být způsobeny recesivní mutací dalších genů (OI typu VII a VIII). V popředí zájmu je zde stanovení správné diagnózy, psychická podpora rodiny a péče o respirační a oběhové komplikace.

OI III. typu

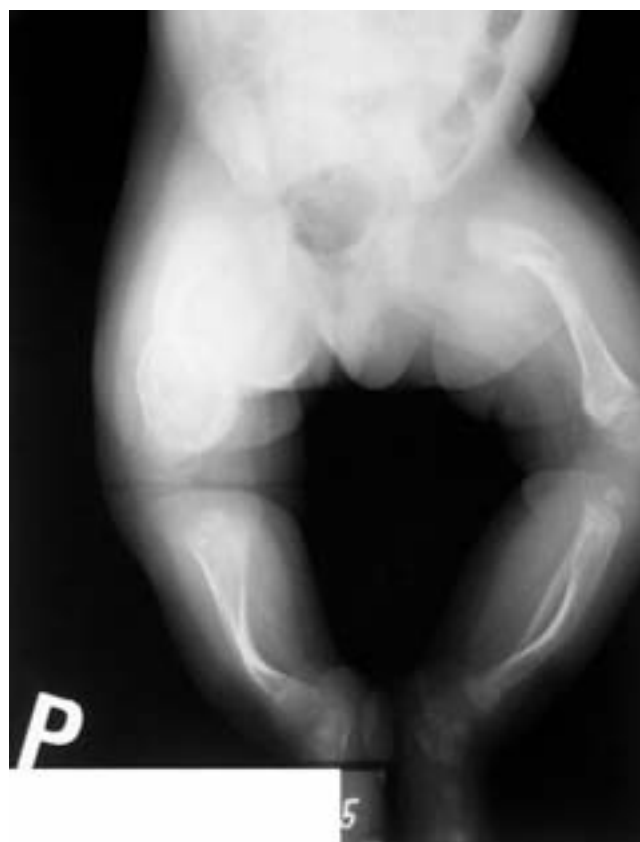
Nejtěžší přežívající forma. Míra kostní fragility a počty zlomenin se v jednotlivých případech velmi liší. U této formy nejde pouze o snížené množství kolagenu I ve tkáních, je defektní i jeho struktura. Po narození mají postižené děti zkrácené a zakřivené končetiny, malý hrudník a měkkou lebku. Problémy s dýcháním a polykáním jsou u nich běžné. Již při narození bývají patrné vícečetné zlomeniny včetně žebíř. Poranění růstových plotének, tah svalů za měkké kosti a časté fraktury dlouhých kostí vedou k progresi deformit. Nemocní mají velice malou postavu, v dospělosti obvykle do jednoho metru. Stav dále komplikují patologická zakřivení páteře, kompresivní zlomeniny obratlů a abnormity tvaru hrudníku. Porušená struktura růstových plotének dává metafyzám a epifyzám vzhled pražené kukuřice („popcorn-like“). Hlava je většinou velká vůči tělu a typický vzhled doplňuje trojúhelníkovitý obličej v důsledku nepoměrného růstu lebeční klenby a hypoplázie obličejového skeletu. Sclery mohou mít nádech do modra či šeda. Dentinogenesis imperfecta je běžná, nikoli však pod-

mínkou. Tento typ OI má původ v dominantní mutaci genů pro kolagen I, často spontánní. Mívá podobnost se závažnými typy OI (VII a VIII), způsobenými recesivní mutací jiných genů. Nejtěžším úkolem o nemocného s OI III. typu je snaha o snížení počtu fraktur, správné načasování ortopedické operační léčby (nitrodřeňové hřebování), monitorování rozvoje skoliózy a poklesu respiračních funkcí, řešení problémů spojených s velmi malou postavou a zvýšenou únavností. Rodina potřebuje psychologickou podporu, zejména během pacientova prvního roku života. Na místě je léčba bisfosfonáty. Později přicházejí otázky sociální integrace, účast na zájmových aktivitách a udržování výkonnosti. Terapeutický plán směřuje ke zvýšení hybnosti a soběstačnosti, podpoře nárůstu kostní hmoty a svalové síly. Stav přiměřená fyzická aktivita je žádoucí.

OI IV. typu

Nemocní jsou postiženi mírněji, ačkoli klinický stav kolísá od několika málo zlomenin jako u typu I až po těžké formy připomínající typ III. Diagnóza může být stanovena i později po narození. Dítě nemusí mít fraktury, dokud nechodí. Mírné až závažnější opoždění růstu může být jediným ukazatelem, rozlišujícím tyto jedince od nemocných s OI typu I. K zakřivení dlouhých kostí dochází, ovšem výrazně méně než u typu III. Světle modrý nádech scler během kojeneckého věku se může postupně ztrácet a do

Obr. 1.
Vícečetné fraktury u novorozence s OI: čerstvá na levém femoru, svalek na pravém femoru, deformity na obou bérkách



konce dětství i zcela vymizí. Děti mají kratší femory a humery, jejich tělesná hmotnost je nižší. Zlomeniny dlouhých kostí, komprese obratlů, skoliózy a nestabilita vazů se vyskytuje v různé míře. Dentinogenesis imperfecta je možná. Tento typ OI se dědí autozomálně dominantně. V mnoha případech jde o novou mutaci. Také zde je přítomna defektní struktura kolagenu I. Péče o nemocné spočívá v prevenci zlomenin, načasování ortopedické invaze, observace rozvoje skoliózy, přípravě ve zvládnutí situací s malou postavou a svalovou únavností. Psychologická podpora rodiny a terapie bisfosfonáty jsou dalšími postupy. Podobně jako u typu I je třeba zabránit ev. obvinění členů rodiny z týrání dítěte při neznalosti základní diagnózy. Postupná sociální integrace, zájmová činnost a utužování výdrže je součástí základního léčebného plánu vedení k soběstačnosti, nárůstu kostní hmoty a svalové síly, umožňující přiměřenou fyzickou aktivitu.

Studie kanadských vědců (zejména prof. F.H. Glorieux) v posledních deseti letech vyčlenily skupinu nemocných, kteří by klinicky patřili do OI IV. typu, ale vlastnosti jejich kostní hmoty se liší. Ke klasifikaci podle Silience tak přibýly dva typy OI: V a VI [9,10]. U žádného z nich nejde o deficit kolagenu I a místo poruchy genetického materiálu není dosud známo. Jejich diagnóza vyžaduje rozbor histologického vzorku kostní tkáně.

OI V. typu

Není formou příliš závažnou. Co se týče frekvence zlomenin a stupně kostních deformit, podobá se typu IV. Charakteristickým znakem tohoto typu je tvorba nápadně hypertrofického svalku po fraktuře nebo operačním zákroku na kosti. Často také dochází ke kalcifikaci interosseální membrány mezi radiem a ulnou, což významně omezuje rotační pohyb předloktí (vážně supinace-pronace). Následkem může být dislokace hlavičky radia. Onemocnění se dědí dominantně a představuje asi 5 % mírně až středně závažných případů OI.

OI VI. typu

Je velmi vzácná. Připomíná formu IV. Odlišit se dá jen nálezem typické poruchy mineralizace v bioptickém vzorku kostní tkáně. Dědí se možná recesivně, bližší údaje zatím nemáme.

OI VII. typu

Někteří nemocní budí dojem typu IV, jiní se spíše podobají OI typu II, mají však bílé sclery, malé hlavy a oválné obličej. Zkrácení femoru, humeru a malá postava jsou časté, stejně jako varózní postavení v kyčlích. Příčinou stavu je recesivní mutace genu CRTAP. Částečná (10 %) exprese CRTAP vede k středně těžké kostní dysplázii, jeho celková absence má letální účinky – toto bylo prokázáno u všech zatím popsanych případů [4].

OI VIII. typu

Nemocní jsou vzhledem podobní typu II nebo III, mají však bílé sclery. Onemocnění je typické těžkou růstovou retardací a demineralizací skeletu. Je způsobeno nepřítomností nebo těžkým deficitem aktivity prolyl 3-hydroxylázy v důsledku recesivní mutace genu LEPRE1 [2].

Diagnóza a diferenciální diagnostika

Je převážně založena na klinických projevech. U mírných forem může tedy její stanovení zejména v útlém věku činit obtíže. Proto je třeba, aby dítě vyšetřil lékař, který má v problematice projevů OI různých typů zkušenosti. Laboratorní vyšetření může ev. vyloučit jiné stavy, případně potvrdit diagnózu (je-li možná identifikace konkrétní mutace). Stanovení diagnózy se opírá o osobní anamnézu (včetně údajů o graviditě a porodu), rodinnou anamnézu a fyzikální vyšetření.

RTG nálezy na skeletu potvrzují zlomeniny (nové i již zhojené), zakřivení dlouhých kostí, komprese obratlů, prořídnutí kostní struktury a wormiánské kůstky v lebečních švech. Wormiánské kůstky jsou malé nadpočetné ostrůvky kostí lbi v místech, kde má být kost jednodílná. Jak už bylo řečeno, jejich nepřítomnost či přítomnost není průkazem ani vyloučením choroby a je třeba je hodnotit pouze v kontextu s ostatními klinickými projevy.

Denzitometrie skeletu přináší informaci o kvantitě kostní hmoty (ne o její kvalitě). Nejčastěji se používá dvouenergiová rtg absorpciometrie – DXA. Pokles hodnot má určitý prognostický význam predispozice ke zlomeninám. Denzita kostního minerálu může být snížena u všech typů OI. Výsledek měření spolu s klinickými nálezy pomáhá v rozhodování o terapii, je však jej nutno vždy korigovat na aktuální velikost postavy dítěte.

Laboratorní vyšetření – je-li zavedena, patří sem molekulární analýza genů COL1A1 a COL1A2 ze vzorku krve nebo slin, analýza proteinů kolagenu z kultury fibroblastů získaných biopsií kůže či molekulárně genetické techniky ke zjištění mutací genů LEPRE 1 a CRTAP u recesivních forem OI. Analýza DNA dnes může odhalit více než 90% mutací, způsobujících dominantní formu OI. Je však třeba zdůraznit, že negativní nález OI nijak nevylučuje. Ostatní laboratorní vyšetření nebývá pro diagnózu přínosem. Po zlomenině lze pochopitelně zachytit zvýšenou plazmatickou aktivitu alkalické fosfatázy. U těžších forem OI je častá hyperkalciurie, jež by měla být sledována. Pokud však nezpůsobuje nefrolitiázu, léčba není nutná. Nefrokalcinóza při OI není vzácností a nemá na renální funkci vliv.

Kostní biopsie může pomoci při identifikaci kteréhokoli typu OI. V našich podmínkách však nepatří u dětí s OI k rutinním vyšetřením. Jedná se o invazivní výkon, vyžadující celkovou anestezii. Nejčastěji se provádí z lopaty kosti kyčelní. K izolované biopsii nejsou indikovány děti s hmotností pod deset kilogramů. Vzorek kostní hmoty lze však také úspěšně získat během kterékoli ortopedické operace.

Diferenciální diagnostika

Další typy onemocnění s vysokou lomivostí kosti se vyskytují zřídka:

Osteoporóza s pseudogliomem je těžká forma OI, způsobující též slepotu. Příčinou je mutace genu pro LRP5 – „low density lipoprotein receptor-related protein 5“ [11].

Cole-Carpenterův syndrom představuje OI, provázenou kraniosynostózou a proptózou bulbů.

Bruckův syndrom má kromě OI vrozené kontraktury kloubů. Vzniká na podkladě mutace genu kódujícího kostní specifickou lysyl-hydroxylázu (procollagen-lysine, 2-oxog-

lutarate 5 dioxygenase 2; PLOD2), jež ovlivňuje vznik vazeb mezi řetězcí kolagenu [12,13].

Osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlosův syndrom spojuje lomivé kosti a extrémně nestabilní klouby. Malé děti s tímto syndromem mívají rychle se zhoršující zakřivení páteře.

Týrané dítě

Bylo zjištěno, že 7 % dětí s nevysvětlenými frakturami má nějaké základní chronické onemocnění [14]. U dětí, jejichž zlomeniny neodpovídají mechanismu úrazu, by se mělo na OI nebo jinou chorobu myslet. Zejména tehdy, jedná-li se o fraktury vícečetné a/nebo je-li v tomto ohledu významná rodinná anamnéza. Zde je důležitá spolupráce lékařů (genetik, ortoped), kteří mají s OI zkušenosti. Mírná forma OI s negativní rodinnou anamnézou se týranému dítěti velmi podobá. Nutno mít na paměti, že OI je diagnóza klinická. Negativní nálezy molekulárně genetického vyšetření OI nevylučuje, neboť může jít o mutaci v jiných genech, než které se vyšetřují. Děti s OI mohou utrpět všechny možné typy fraktur, na jakékoli kosti. Odlišení od týrání je velmi obtížné a vyžaduje pečlivé vyšetření zkušeným odborníkem. Denzitometrie skeletu zde může významně pomoci.

Terapeutické postupy

Onemocnění nelze vyléčit. Léčba se zahajuje a řídí podle komplexního zhodnocení stavu dítěte, počtu utrpěných fraktur a výsledků vyšetření. Zaměřuje se na snížení počtu zlomenin, chirurgické korekce deformit, snížení fragility kostí zvýšením denzity kostního minerálu, léčbu bolesti a snahu o dosažení maximální hybnosti a soběstačnosti.

Životní styl

Od vyslovení podezření na diagnózu OI je třeba pro dítě zvolit jeho věku vhodný životní styl. Okolí (doma i později ve škole) by mělo být přizpůsobeno malé postavě a svalové síle nemocného dítěte. Zdravá strava a pohybové aktivity by měly vést k maximálnímu nárůstu kostní hmoty, svalové síly a bránit rozvoji obezity. Většina dětí s OI má prospěch ze včasné, stavu přiměřené rehabilitační terapie a zájmové činnosti.

Rehabilitace a fyzická aktivita

Fyzická aktivita včetně rekreačního sportování a rehabilitačních cvičení prospívá všem nemocným dětem. Léčebný plán by měl směřovat k podpoře a udržení maximální funkce pohybového aparátu. Znamená to včas začít s posilováním, cvičením s prvky aerobiku a chůzí s oporou. Přiměřený tréninkový program pod dohledem zvyšuje u dětí s OI aerobní kapacitu, svalovou sílu a zmírňuje pocity únavy [15]. Již kojenecký věk skýtá řadu možností k posílení svalových skupin a zábraně deformit. Polohováním lze předcházet kontrakturám a malformacím. Jakákoli imobilizace snižuje svalovou sílu a odolnost kardiovaskulárního aparátu i denzita kostního minerálu při ní rychle klesá. Dítě s OI by se nemělo nechávat po delší dobu v jedné poloze, ať už vleže či vsedě. Hlavním cílem rehabilitační péče je zvýšení zdatnosti a nezávislosti na okolí. Výběr cviků musí samozřejmě respektovat specifickou situaci a potřeby každého

konkrétního jedince. Pro děti s OI je zejména vhodný pohyb ve vodě – rehabilitace i plavání. Je třeba se vyhýbat skokům, otřes a rotace škodí zvláště páteři. Nácvik správných technik stoje, sezení a vstávání naopak páteř ochraňuje. Mezi pomocné postupy se při zlepšování hybnosti možná zařadí i celotělové vibrace [16]. Rekreační pohybová aktivita je velmi žádoucí – i pro děti s OI je zdrojem zábavy, integrace do společnosti a fyzické zdatnosti.

Ortopedická léčba

Cílem ortopedické péče je terapie zlomenin a prevence či korekce kostních deformit. Kromě operačních technik se používají ortopedické pomůcky – korekční dlahy. Fraktury kostí se při OI většinou hojí stejně dobře jako u zdravých dětí. Protože dlouhodobá imobilizace vede k významné ztrátě kostní hmoty a použití sádky způsobuje nové zlomeniny, ortopedi se zkušenostmi v péči o nemocné OI doporučují co nejlehčí fixační materiály a znehýbnění na nejkratší možnou dobu. Léčebná strategie proto spočívá v co nejrychlejší vertikalizaci a obnovení hybnosti. Při opakovaných zlomeninách dlouhých kostí a/nebo jejich výrazném zakřivení je metodou volby nitrodřeňové hřebování, jež je v současnosti považováno za dostatečně účinné a bezpečné [17]. K modernímu způsobu této léčby patří použití teleskopických hřebů, jež se během růstu kosti prodlužují a oddaluje se tak potřeba jejich výměny. Neteleskopické hřeby vyžadují s růstem výměnu častější. Jsou však jedinou možností u dětí s velmi krátkými a tenkými kostmi. Jiné operační techniky odborníci při OI nedoporučují. Při operačním použití šroubů či kovových dlah se kost často láme nad či pod zpevněným místem. Šrouby také nelze v nekvalitní kostní tkáni dobře ukotvit a kost se dále zeslabuje.

Některé typy OI často provází závažná skolióza. Prevalence deformity páteře mezi jedinci s těžší formou OI je vysoká a deformity páteře s věkem přibývá. Stupeň skoliózy významně pozitivně koreluje s BMI (body mass index) a negativně s denzitou kostního minerálu [18]. Využití korzetů má své limity – většinou progresi zakřivení zcela nezastaví. Rychle se zhoršující těžká zakřivení páteře často

Obr. 2.

Deformita horní končetiny po opakovaných zlomeninách



vyžadují operační zákrok. Řada nemocných dětí s trpí kyfózou a u všech typů OI se objevují kompresivní fraktury obratlů. Imobilizace spojená s jakoukoli ortopedickou operací vede ke ztrátě kostní a svalové hmoty a síly. U dětí s jakoukoli formou OI se včasná rehabilitace po zlomenině nebo operaci vyplácí. Operatři dále musí uvážit rizika anestezie spojená s dentinogenesis imperfecta, případnou chlopenní vadou a možností hypertermie. Vzhledem k poslední jmenovanému riziku je v současné době dávána při výkonech přednost anestezii intravenózní před inhalační [19]. Mezi další problémy lze řadit i riziko fraktury při polohování k operačnímu výkonu a snadnou tvorbu hematomů.

Léčba farmaky

V minulosti byla zkoušena řada preparátů, jež se však neosvědčily: vitamín C, magnesium, kalcitonin (u dospělých ještě fluoridy či anabolické steroidy). Ačkoli řada nemocných s OI má menší postavu, růstový hormon do doporučených postupů léčby nepatří. U dospělých se v léčbě osteoporózy nyní uplatňuje svým profarmačním účinkem také parathormon. U dětí není tato terapie povolena vzhledem k riziku vzniku kostního tumoru.

V současné době mají vedoucí úlohu při léčbě dětské OI bisfosfonáty. Podle praktických zkušeností a literárních údajů bisfosfonáty i u dětí s OI snižují počet zlomenin, zlepšují densitu kostního minerálu a omezují bolesti. Kombinace terapie bisfosfonáty a fyzikální léčby u nemocných zvyšují míru hybnosti. Nejlepší výsledky léčby lze zaznamenat u dětí s těžším průběhem choroby [20] a během prvních tří či čtyř let terapie [21]. Účinek je závislý na růstu, takže čím mladší je pacient, tím výraznější odezva. Nejvíce zkušeností v léčbě dětské OI bylo prezentováno s i.v. pamidronátem, zkoušen byl též neridronát [22], dobře účinný a bezpečný je podle posledních zpráv i zoledronát [23]. V současné době nejsou dostupná žádná data, vyhovující kritériím Evidence Based Medicine, jež by podporovala indikaci terapie bisfosfonáty u mírných forem OI. Léčba se proto doporučuje u OI III. typu nebo při opakovaných frakturách dlouhých kostí. Její účinnost byla nedávno ověřena i při OI VII typu [24]. U OI VI. typu sice vede použití pamidronátu také ke zvýšení kostní hmoty a poklesu počtu zlomenin, nicméně ne tak výrazně jako u jiných typů choroby [25]. Dolní věková hranice terapie bisfosfonáty u těžké formy OI stanovena není [26]. Mezi její nejčastější nežádoucí účinky patří horečnatá „flu-like“ reakce akutní fáze, zejména při prvním i.v. podání u malého dítěte. Vzhledem k dlouhému poločasu bisfosfonátu v kostní tkáni existuje nejistota ve vztahu k možnému poškození plodu při budoucí graviditě léčené dívky [27]. Dosud bylo shromážděno celkem 51 pozorování expozice bisfosfonátům bezprostředně před a nebo během gravidity. 32x šlo o alendronát, 11x o pamidronát, 5x o etidronát, 2x o risedronát, 1x o zoledronát. Ani u jednoho z narozených dětí nebyla pozorována skeletální či jiná vrozená malformace [28]. Také ve způsobu aplikace není zatím jasno. Podle některých autorů je účinnost perorálně podávaných bisfosfonátů s i.v. pamidronátem srovnatelná [29,30,31,32], nicméně recentní randomizovaná a placebem kontrolovaná studie s perorálním risedronátem to neprokazuje [33]. Jednalo se zde ovšem o mírnou formu onemocnění.

Léčba bisfosfonáty není při OI kauzální. To s sebou stále přináší řadu dalších nezodpovězených otázek: ačkoli při terapii stoupá densita kostního minerálu, nemusí u všech léčených dojít k výraznému poklesu počtu zlomenin. Není bezpečně ověřený algoritmus dávkování ani délky terapie [34,35]. Zkouší se postupy s nízkými dávkami [36], intermitentní terapie s přestávkou po 3–5 letech nebo postupné vysazování preparátu. Mezi dlouhodobé účinky léčby nepochybně patří proužkování v oblasti metafyz na nativním radiogramu, tzv. „zebra lines“ [37] (obr. 3). Pokles kostního obratu u léčených dětí údajně metafyzární remodelaci snižuje [38], ale pro tvrzení, že při terapii bisfosfonáty nemůže dojít ke vzniku hyperdenzní a křehké kostní tkáně, nemáme jednoznačný důkaz. Během léčby je popsáno i opožděné hojení zlomenin nebo operačních osteotomií [39], ačkoli se tak v 70 % případů neděje [40]. Na kvalitu zhojení fraktury jeho případné opoždění vliv nemá. Během terapie i.v. pamidronátem lze ve vzorku kostní tkáně také zastihnout zvětšené osteoklasty s vyšším počtem jader. Zatím není jasné, čeho jsou známkou. Uvažované teorie o toxickém působení pamidronátu nijak doloženy nebyly [41]. Když je léčba bisfosfonáty ukončena či přerušena, dítě dále roste. Ačkoli ještě dva roky po terapii je kostní obrat prokazatelně utlumen, v nově vzniklé kostní tkáni v oblasti metafyz může riziko zlomeniny stoupat [42,43]. Nejvhodnější způsob, trvání a dlouhodobý bezpečnostní profil léčby dětí s OI bisfosfonáty bude třeba ověřit dalšími studiemi [32].

U dospělých se v současné době hojně diskutuje o vztahu terapie bisfosfonáty a výskytu osteonekrózy čelisti. Ve většině případů se jedná o nemocné s onkologickou problematikou, kteří dostávají bisfosfonáty ve významně vyšší dávce než pacienti s OI a rozvoj osteonekrózy spustí stomatologický zákrok v dutině ústní. U nemocných s OI je i při dlouhodobé terapii bisfosfonáty riziko osteonekrózy čelisti velice nízké [44]. U dětí nebyla dosud při terapii bisfosfonáty komplikace typu osteonekrózy čelisti popsána vůbec. Přitom existují doklady o šedesáti extrakcích zubů u dětí a mladistvých, provedených během terapie bisfosfonáty [45]. Nicméně pro jistotu je vhodné dodržovat některá opatření: je-li to možné, plánované invazivní stomatologické zákroky provést ještě před zahájením léčby bisfosfonáty. Nepokračovat v podávání bisfosfonátu, dokud není rána po výkonu řádně zhojena.

Přestože bisfosfonáty nejsou pro OI lékem kauzálním, zatím se osvědčily nejlépe. Do budoucna jsou výzkumně řešeny otázky genové terapie. Intrauterinní transplantace fetálních mesenchymálních kmenových buněk plodům myši s geneticky navozenou OI u nich významně snižuje počty fraktur a kostních deformit [46].

Projevy choroby kromě zlomenin

Respirační trakt: těžké formy OI s deformitami páteře a žeber provází nedostatečný objem hrudníku a restriktivní plicní choroba. Mimo zlomenin žeber a kyfoskoliózy se na rozvoji těchto obtíží podílí snížená síla mezižeberních svalů, chronická bronchitida či astma. Může dojít k bronchomalácii, ojediněle vedoucí k obstrukci horních cest dýchacích a vyžadující až tracheostomii [47]. U závažných průběhů OI, zvláště III. typu, patří respirační komplikace

a těžké pneumonie k častým příčinám úmrtí. Bronchodilatační terapie a léčba kyslíkem, případně s pozitivním přetlakem, může pomoci. Strukturální abnormality kolagenu vedou k poruše plicních funkcí u všech typů OI. Mezi nemocnými je vyšší výskyt pneumonií a astmatu než ve zdravé populaci.

Neurologická problematika: u závažnějších průběhů OI mohou být nemocní ohroženi bazilární invaginací [48]. Jedná se o životu nebezpečnou komplikaci, jejíž výskyt nelze předvídat. U některých dětí s těžší OI se rozvíjí i hydrocefalus. Většinou bývá komunikující a nevyžaduje vždy řešení zkratem.

Pojivová tkáň: u nemocných s OI velmi snadno vznikají hematomy a odřeny. Jejich pokožka je méně elastická, mohou mít těž dysbalanci koagulačních proteinů. Po šití u nich zůstávají výrazné jizvy. Svalová síla je snížena, nejvíce u těžších forem onemocnění. Hypermobilita kloubů je běžná. V důsledku toho u nemocných OI snáze dochází k podvrtnutí nebo vymknutí kloubu. Většina nemocných má ploché nohy. Častěji než v ostatní populaci se objevují hernie.

Kardiovaskulární aparát: výskyt vrozených srdečních vad se u dětí s OI neliší od ostatní populace. Lidé s OI však mohou inklinovat k onemocnění aortální chlopně a k prolapsu chlopně mitrální. Jsou u nich popsány úspěšné náhrady chlopní. Mutace v genech řídících tvorbu řetězců kolagenu mohou znamenat vyšší predispozici k aneurysmatu aorty.

Zuby: asi u poloviny dětí s OI můžeme nalézt dentinogenesis imperfecta. Stupeň poškození zubní skloviny nijak nesusouvisí se závažností nálezu na kostech a může se výrazně lišit i mezi členy jedné rodiny. Zuby mléčného chrupu mají vždy horší kvalitu než zuby trvalé. Často se vyskytují poruchy skusu, vyžadující ortodontickou terapii. Při hypoplázii maxilly je někdy nutné provést i stomatologický operační výkon. Léčba bisfosfonáty může podle některých prací také způsobit opožděné prořezání zubů [49].

Sluch: ke ztrátě sluchu dochází nejčastěji ve třetí či čtvrté dekádě života. Příčinou jsou strukturální poruchy převodních kůstek středního ucha, někdy i abnormality v oblasti vnitřního ucha [50]. Sluch je třeba u dětí s OI opakovaně vyšetřovat, dysfunkce středního ucha ve spojitosti s otitidami ohrožují nemocné mladší dvaceti let mnohem častěji než jejich zdravé vrstevníky [51].

Oči: barevný odstín bělma zčásti závisí na rozptylu určitých vlnových délek světelného spektra, způsobeném abnormální a/nebo zeslabenou vazivovou matrix. U všech typů OI bývá ztenčena rohovka [52]. Nemocní častěji než zdravá populace trpí myopií. Popsána byla spontánní ruptura sclery s prolapsem uvey a ohrožením zraku [53]. Při OI I. typu může být u dítěte patrný arcus corneae, ale s hypercholesterolemií to nesusouvisí.

Ledviny: při OI lze velmi často zastihnout hyperkalciurii různého stupně. Asi u pětiny nemocných s OI a hyperkalciurií dochází k rozvoji nefrolitiázy. Kontroly kalciurie jsou proto vhodné zvláště při suplementaci vyšší dávkou vápníku.

Gastrointestinální trakt: nemocní OI často trpí obstipací. U těžších případů k tomu přispívá výraznější pocení, protruze acetabula a deformace pánve.

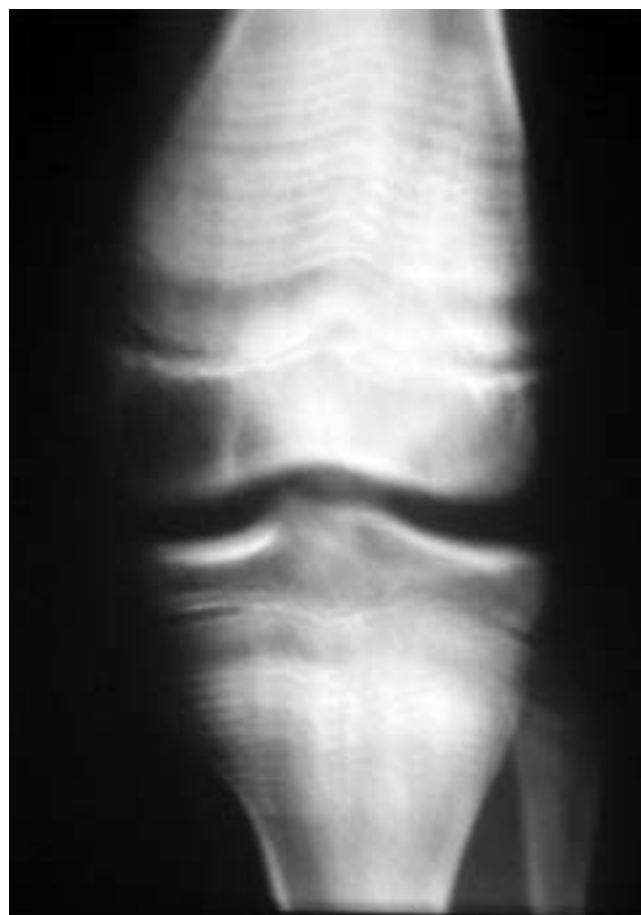
Obecný přístup k nemocnému dítěti s OI

Ošetřující praktický lékař pro děti a dorost by se neměl péče o dítě s OI zbytečně obávat. Jeho úlohou je koordinovat práci řady potřebných odborníků. Pro dítě je třeba stanovit léčebný plán k optimalizaci kvality života a dosažení co nejvyššího PBM, s důrazem na co nejmenší závislost na okolí a co největší začlenění jedince do společnosti. Úzká spolupráce celé rodiny je naprosto nezbytná. Vyrovnat se s existencí dítěte s OI je pro rodinu velkou zkouškou. Rodiče potřebují laskavý a otevřený přístup zdravotníků i komplexní odbornou spolupráci. Měli by být také včas nasměrováni k orgánům sociální péče.

Kojenec

Nevyžaduje zvláštní úpravu postýlky, postačí běžná matrace. Všechny děti s OI mají měkké lebeční kosti. Aby se předešlo deformacím tvaru lbi, je třeba omezit tlak na záhlaví. Toho lze dosáhnout několika režimovými opatřeními – v poloze na zádech používat pod hlavičku kruhovou podložku, preferovat polohu dítěte na boku s oporou a často ji měnit, přenášet kojence opřeného o vlastní rameno nebo v bezpečném závěsu. Při přebalování dítěte nezvedejte pánev tahem za kotníky, mohlo by dojít k fraktuře. Je vhodné je přidržet jednou rukou v kříži, druhou je očistit a vyměnit

Obr. 3.
Příčné proužkování typu „zebra lines“ po podávání bisfosfonátů



plenu. Dítě nemusí být ukládáno a přenášeno jen na měkké podložce. Měla by mu být ponechána možnost postupně se zvyšující spontánní pohybové aktivity, zejména ve vodě při koupání. Nošení, chování a ukládání na bok s častou změnou polohy kojencům s OI prospívá. Drtivou většinu z nich lze v běžném držení dobře kojít. Problémem někdy může být slabší intenzita sání, vyžadující častější a kratší krmení. Zejména u těžších forem OI mohou kojení ztížit dechové obtíže a problémy s polykáním. Pomalejší růst a kratší délka těla budí někdy mylný dojem neprospívání. Odříhnout po jídle je třeba kojence s OI nechat s jemným držením přes ruku a lehkým poklepem nebo třením na zádičkách. U starších kojenců a batolat se běžným způsobem pozvolna přechází na tužší stravu. Při manipulaci s kojencem je nutné používat pomalé a jemné pohyby. Žádné tlaky, tahy, rotace, ohýbání či napřimování končetin proti jeho odporu nejsou na místě, významně zvyšují riziko zlomeniny. Nezvedejte děti s OI držení v axillách nebo stiskem okolo hrudního koše, mohla by nastat fraktura žeber. Nejlepší je jednou rukou podložit hlavičku a trup a druhou vzít dítě pod zadečkem. Při úchopu mějte prsty roztažené, aby se jejich tlak rozprostřel na větší plochu. Při převlékání a ukládání dítěte chraňte jeho předloktí, prsty a kotníky. Oděv se šetrně navléká na končetiny. Tahání, rotace nebo uvíznutí končetin v oděvu může vést ke zlomenině. Děti s OI potřebují tak jako ostatní kojenci fyzický kontakt. Rodiče a členové rodiny by je měli chovat a dotýkat se jich. Lze je nosit na rukou, opřené o rameno. Ramena k opoře dítěte střídáme, aby se stimulovaly jeho krční svaly na obou stranách. Kdo chce dítě zvednout, měl by se k němu sklonit, přiložit je k sobě a vzpřimovat se už s ním. Je to lepší než je do výšky dospělého zvedat pouze rukama. Jakmile je dítě schopno bezpečně držet zpřímá hlavičku, nosí se obličejem vpřed, se zády opřenými o hrudník přenášející osoby. Ta drží dítě jednou rukou okolo trupu a druhou pod zadečkem.

Kojenci s frakturou mají postiženou končetinu fixovanou dlahou. S jejími rozměry a vahou nutno počítat při polohování dítěte a manipulaci s ním. Při jakékoli zlomenině je nutné podávat léky s analgetickým účinkem. Tvzení, že u nemocných s OI bolí fraktura méně, je nesmyslné. Kojenci s chronickou bolestí jsou rozmrzelí a plačtiví, brání se pohybu nemocné části těla, někdy se zdají apatičtí. Nedokážou bolest nijak lokalizovat. Rozmrzelost dítěte proto může být známkou nové fraktury. Fixace místa předpokládané zlomeniny vede k uklidnění dítěte. Bolest může být zmírněna také teplou koupelí.

Používaná autosedačka by měla odpovídat hmotnosti a velikosti dítěte a jeho schopnosti sedět. Měkká podložka s omyvatelným povrchem je nejlepší. Důležitou součástí sedačky jsou vhodné polstrované popruhy k uchycení dítěte a opěrka hlavy. Děti s nejtěžší formou OI je někdy nutné převážet vleže, autosedačka se pro ně nehodí.

Ačkoli péče o kojence s OI má být co nejohleduplnější, je plně v zájmu dítěte dopřát mu možnost pohybu a stimulů okolí. Omezení hybnosti by vedlo ke ztrátě svalové a kostní hmoty a důsledkem by byly jen častější fraktury.

Starší dítě

Přístup k nim se v základu neliší od péče o ostatní dětskou populaci. S nemocnými s OI je pouze nutno zacházet se zře-

telem na základní chorobu, aby při fyzikálním vyšetření nebo nešetrné rehabilitaci zbytečně nedošlo ke zlomenině. OI sama o sobě není kontraindikací očkování. Očkování proti chřipce a původcům respiračních chorob je naopak vhodné. Dítě by mělo absolvovat rutinní screeningová vyšetření, před začátkem školní docházky je na místě vyšetření audiologické. Při prohlídkách by měl praktický lékař pátrat po počínající skolióze.

Hmotnost by měla být udržována přiměřená výšce postavy. Nemocní s malou postavou a omezením pohybu mohou mít sklon k obezitě, která není žádoucí. V závislosti na tíži choroby a počtu prodělaných zlomenin se snažíme dopřát dítěti co nejvíce přiměřené fyzické aktivity. Jeho obratnost a schopnost udržet rovnováhu je nejlepší prevencí pádu, při kterém hrozí zlomenina nejčastěji. Dítě s lehčí formou OI může bez problémů navštěvovat mateřskou školu, bude-li personál srozuměn s vyšší mírou dohledu a rodiče tolerantní vůči možnosti zlomeniny. Je to lepší než dítě z kolektivu vrstevníků zcela vyřadit. Začátek školní docházky nemusí být odkládán. Učitelé by samozřejmě měli být informováni o povaze choroby. Ne všichni vědí, že OI mentální defekt nepůsobí. Škola by měla mít bezbariérový přístup a prostředí ve škole je vhodné nemocnému dítěti co nejvíce přizpůsobit. Je důležité učitelům připomínat, že chronicky nemocné dítě má potřebu intelektuálního rozvoje a sociální interakce stejnou jako jeho zdraví vrstevníci. Ve spolupráci s ošetřujícím lékařem je potřeba individuálně určit, kterých školních činností se dítě vzhledem k jeho zdravotní situaci může zúčastnit. Paušální zákaz zejména všech fyzických aktivit je zcela nevhodný.

Často se zapomíná, že nejen rodiče (a někdy i sourozenci), ale také nemocné dítě samo zejména při těžší formě OI potřebuje psychologické vedení, aby ve starším školním a posléze dorostovém věku získalo dostatek sebevědomí a možnost sociální integrace ve skupině vrstevníků. Mělo by se naučit samostatnosti a zodpovědnému chování, aby v dospělosti ve společnosti plně obstálo.

Závěr

Péče o dítě s OI by měla být přizpůsobena individuálním potřebám každého nemocného jedince. Vždy musí být týmová. Kromě genetického poradenství rodině by se na ní měl podílet pediatr se zkušenostmi s dětskou OI, ortoped, rehabilitační pracovník, psycholog a podle potřeby neurolog, otorhinolaryngolog, logoped, atd. Mírné a lehké formy onemocnění předpokládanou délku života nijak neovlivňují. Progredující deformity u OI III. typu mají prognózu horší díky zvýšené vnímavosti k respiračním infekcím a zhoršení funkce kardiovaskulárního aparátu. K obtížím však nezřídka dochází až v pozdním středním věku nebo u seniorů. Frekvence zlomenin je přísně individuální, po ukončení růstu klesá. Nemocní však patří mezi velmi rizikovou skupinu ve vztahu k rozvoji pozdější osteoporózy, u žen zejména v souvislosti s menopauzou. **OI nijak neovlivňuje fertilitu.** Řada nemocných má své vlastní děti. Dívky a ženy s OI by proto měly být včas informovány o problémech gravidity a porodu.

V řadě zemí pracují sdružení rodičů a pacientů s OI. Možnost napojení na takovou organizaci může pro rodinu nemocného dítěte mnoho znamenat. S její pomocí dokáže

řešit řadu problémů, které v osamocení mohou vypadat nepřekonatelně. V Evropě aktivity mnoha států zastřešuje OI-FE (Osteoporosis Imperfecta Federation Europe – viz webová stránka <http://www.oife.org/>); v USA pracuje OIF (Osteogenesis Imperfecta Foundation <http://www.oif.org/>). Možná se v tomto ohledu blýská na lepší časy i v ČR. Jedna mladá žena s OI III. typu u nás začíná organizovat sdružení pro osoby s OI. Podívejte se na webové stránky <http://www.lomivky.webnode.cz/> a pokud znáte nebo máte ve své péči nemocné s OI, upozorněte je na ně.

Literatura

- Byers PH, Krakow D, Nunes ME et al. Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI). *Genet Med* 2006;8(6):383–388.
- Cabral WA, Chang W, Barnes AM, et al. Prolyl-3-hydroxylase 1 deficiency cause a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nature Genet* 2007;39(3):359–365.
- Morello R, Bertin TK, Chen Y et al. CRTAP is required for prolyl-R-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell* 2006;127(2):291–304.
- Barnes AM, Chang W, Morello R et al. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 2006 Dec 28;355(26):2757–2764.
- Baldrige D, Schwarze U, Morello R et al. CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat* 2008;29(12):1435–1442.
- Kamoun-Goldrat A, Pannier S, Huber C et al. A new osteogenesis imperfecta with improvement over time maps to 11q. *Am J Med Genet A* 2008;146A(14):1807–1814.
- Land C, Rauch F, Munns CF et al. Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Effect of intravenous pamidronate treatment. *Bone* 2006;39(4):901–906.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16(2):101–116.
- Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000;15(9):1650–1658.
- Glorieux FH, Ward LM, Rauch F et al. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* 2002;17(1):30–38.
- Ai M, Heeger S, Bartels CF et al. Clinical and molecular findings in osteoporosis-pseudoglioma syndrome. *Am J Hum Genet* 2005;77(5):741–753.
- Ha-Vinh R, Alanay Y, Bank RA et al. Phenotypic and molecular characterization of Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with contractures of the large joints) caused by a recessive mutation in PLOD2. *Am J Med Genet* 2004;131(2):115–120.
- Berg C, Geipel A, Noack F et al. Prenatal diagnosis of Bruck syndrome. *Prenat Diagn* 2005;25(7):535–538.
- Marlowe A, Pepin MG, Byers PH. Testing for osteogenesis imperfecta in case of suspected non-accidental injury. *J Med Genet* 2002;39(6):382–386.
- Van Brussel M, Takken T, Uiterwaal CS et al. Physical training in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 2008;152(1):111–116.
- Semler O, Fricke O, Vezyroglou K et al. Results of a prospective pilot trial on mobility after whole body vibration in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Clin Rehabil* 2008;22(5):387–394.
- Wolf H, Sarahrudi K, Vécsei V. Intramedullary osteosynthesis for fracture associated with osteogenesis imperfecta. *Injury* 2009;40(3):315–320.
- Watanabe G, Kawaguchi S, Matsuyama T, Yamashita T. Correlation of Scoliotic Curvature With Z-Score Bone Mineral Density and Body Mass Index in Patients With Osteogenesis Imperfecta. *Spine* 2007;32(17):E488–E494.
- Ogawa S, Okutani R, Suehiro K. Anesthetic management using total intravenous anesthesia with remifentanyl in a child with osteogenesis imperfecta. *J Anesth* 2009;23(1):123–125.
- Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res* 2005;20(7):1235–1243.
- Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric effects of long-term therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):511–516.
- Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2005;20(5):758–763.
- Brown JJ, Zacharin MR. Safety and efficacy of intravenous zoledronic acid in paediatric osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22(1):55–63.
- Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Intravenous Pamidronate in Osteogenesis Imperfecta Type VII. *Calcif Tissue Int* 2009;84(3):203–209.
- Land C, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta type VI in childhood and adolescence: Effects of cyclical intravenous pamidronate treatment. *Bone* 2005;40(3):638–644.
- Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S et al. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 2006;149(2):174–179.
- Chan B, Zacharin M. Maternal and infant outcome following pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia and osteogenesis imperfecta before conception: a report of four cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2017–2020.
- Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(12):1146–1148.
- Dimeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006;21(1):132–140.
- Shah I, Johari A. Oral bisphosphonate treatment for osteogenesis imperfecta – an Indian perspective. *Ann Trop Paediatr* 2007;27(1):39–43.
- Akcaý T, Turan S, Guran T, Berek A. Alendronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr* 2008;45(2):105–109.
- Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD005088.
- Rauch F, Munns C, Land C et al. Risedronate in the Treatment of Mild Pediatric Osteogenesis Imperfecta: A Randomized Placebo-Controlled Study. *J Bone Miner Res* 2009 Mar 3. [Epub ahead of print].
- Rauch F, Glorieux FH. Treatment of children with osteogenesis imperfecta. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4(4):159–164.
- Poyrazoglu S, Gunoz H, Darendeliler F et al. Successful results of pamidronate treatment in children with osteogenesis imperfecta with emphasis on the interpretation of bone mineral density for local standards. *J Pediatr Orthop* 2008;28(4):483–487.
- Goksen D, Coker M, Darcan S et al. Low-dose intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *Turk J Pediatr* 2006;48(2):124–129.
- Al Muderis M, Azzopardi T, Cundy P. Zebra lines of pamidronate therapy in children. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(7):1511–1516.
- Senthilnathan S, Walker E, Bishop NJ. Two doses of pamidronate in infants with osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2008;93(5):398–400.
- Munns CF, Rauch F, Zeitlin L et al. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res* 2004;19(11):1779–1786.
- Alharbi M, Pinto G, Finidori G et al. Pamidronate treatment of children with moderate-to-severe osteogenesis imperfecta: A note of caution. *Horm Res* 2009;71(1):38–44.
- Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Large osteoclasts in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving intravenous pamidronate. *J Bone Miner Res* 2009;24(4):669–674.
- Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta: Effect of Treatment Discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1268–1274.
- Rauch F, Cornibert S, Cheung M, Glorieux FH. Long-bone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2007;40(4):821–827.
- Malmgren B, Åström E, Söderhäll S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med* 2008;37(4):196–200.
- Schwartz S, Joseph C, Iera D, Vu DD. Bisphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions: a case series. *J Can Dent Assoc* 2008;74(6):537–542.
- Guillot PV, Abass O, Bassett JH et al. Intrauterine transplantation of human fetal mesenchymal stem cells from first trimester blood repairs bone and reduces fractures in osteogenesis imperfecta mice. *Blood* 2008;111(3):1717–1725.
- Johnson K, Pineda M, Darrow D et al. Neonatal upper airway obstruction in osteogenesis imperfecta: series of three cases and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008;117(1):27–31.
- Ibrahim AG, Crockard HA. Basilar impression and osteogenesis imperfecta: a 21-year retrospective review of outcomes in 20 patients. *J Neurosurg Spine* 2007;7(6):594–600.
- Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Le Merrer M. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci* 2008;116(3):195–198.
- Mnari W, Hafsa C, Salem R et al. L'ostéogénèse imparfaite, cause rare de surdit  chez l'enfant *Arch Pediatr* 2008;15(11):1663–1666.
- Pillion JP, Shapiro J. Audiological findings in osteogenesis imperfecta. *J Am Acad Audiol* 2008;19(8):595–601.
- Evereklioglu C, Madenci E, Bayazit YA et al. Central corneal thickness is lower in osteogenesis imperfecta and negatively correlates with the presence of blue sclera. *Ophthalmic Physiol Opt* 2002;22(6):511–515.
- Pirouzian A, O'Halloran H, Scher C et al. Traumatic and spontaneous scleral rupture and uveal prolapse in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2007;44(5):315–317.