

Případ rodiny s malým vzrůstem a „zkaženými“ zuby

MUDr. Andrea Hladíková, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Eva Šilhánová^{1,2}, MUDr. Jana Černá³, Mgr. Renata Taslerová, Ph.D.⁴, RNDr. Lenka Fajkusová, CSc.⁴

¹Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava

²Lékařská fakulta Ostravské Univerzity v Ostravě

³Klinika dětského lékařství FN Ostrava

⁴IHOK Centrum molekulární biologie a genové terapie FN Brno

Autoři popisují kazuistiku 4,5letého pacienta s malým vzrůstem a devastací chrupu; kombinace uvedených příznaků se vyskytuje v dominantní formě ve III generacích v rodině matky (pacient, jeho matka, matčina matka). Při podrobném rozboru anamnézy a zejména z původní lékařské ambulantní pediatrické dokumentace matky se zjistilo, že matka měla opakované zlomeniny v novorozeneckém a kojeneckém věku, které vymizely s nástupem puberty, její syn nikdy fraktury neměl. Molekulárně genetické vyšetření odhalilo kauzální mutaci v genu *COL1A2*, čímž se v rodině potvrdila diagnóza osteogenesis imperfecta.

Klíčová slova: anamnéza v pediatrii, malý vzrůst, amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta, osteogenesis imperfecta.

A case report of family with short stature and „rotten“ teeth

Authors present a case report of 4,5 years old boy with short stature and failure of teeth formation; these symptoms occur dominantly in III consecutive generations in mothers family (patient, her mother, maternal mother). Using detailed anamnestic analysis and particularly from the original medical practitioner pediatrician documentation of mother was found, that she suffered at repeated fractures during neonatal period and infancy, which disappeared with the onset of puberty, her son never had a fracture. Molecular genetic testing revealed causal mutation in *COL1A2* gene, thus in the family was confirmed the diagnosis of osteogenesis imperfecta.

Key words: family history in pediatrics, short stature, amelogenesis (dentinogenesis imperfecta), osteogenesis imperfecta.

Pediatr. praxi 2015; 16(4): 339–343

Úvod

Růst dítěte je za fyziologických okolností zákonitým procesem, ve kterém se uplatňuje množství genů (jedná se o polygenní záležitost). Finální výška je u lidí určena geny asi z 80%, zbytek připadá na vlivy prostředí, především výživy v dětství a dospívání (1). V roce 1883 měřil průměrný český rekrut 164,6 centimetrů, v roce 1951 měřil sedmnáctiletý český mladík v průměru 172,6 cm a v roce 2001 už 180,3 cm (2). Sledováním růstu dítěte, jeho tělesné výšky a jejím chronologickým zaznamenáním od narození do dospělosti pomocí percentilových grafů, získáváme růstovou křivku dítěte. Do dvou let věku dítě zaujme v růstové percentilové síti místo, které mu je geneticky predikované, a v tomto percentilovém pásmu by mělo pak růst plynule po celé své dětské růstové období (3). Zpomalení nebo urychlení růstu po 2. roce života může signalizovat závažné onemocnění dítěte. Zkušenosti ukazují, že porucha růstu se zpomalováním růstového tempa může předcházet někdy i několik let vlastní klinické manifestaci onemocnění (například sekundární deficit růstového hormonu u kraniofaryngeomu) (4). Zpomalením růstu dítěte jako sekundárním symptomem se mohou projevit jiná závažná základní onemocnění, např. Cushingův syndrom, těžká primární hypotyreóza, Crohnova

choroba, celiakie (5). Mezi nejčastější příčiny nedostatečného růstu v pediatrii patří deficit růstového hormonu u dětí, Turnerův syndrom, růstové selhání u dětí s chronickou renální insuficiencí, syndrom Prader – Williho, postnatální růstové selhání navazující na nitroděložní růstovou retardaci a deficit SHOX (6). Vyšetření dítěte s poruchou růstu musí být tedy vždy komplexní, spolupráce dětského lékaře, dětského endokrinologa a genetika je stěžejní. Následující kazuistika ukazuje, že při pátrání po příčině nedostatečného růstu se lékař někdy setká i se vzácnými nemocemi tzv. „rare disease“ (7), jejichž diagnostika je nelehká a stanovení správné diagnózy bývá častokrát ideálním výsledkem souhry vědomostí, dlouholetých klinických zkušeností ale někdy i dílem náhody a nutné dávky štěstí.

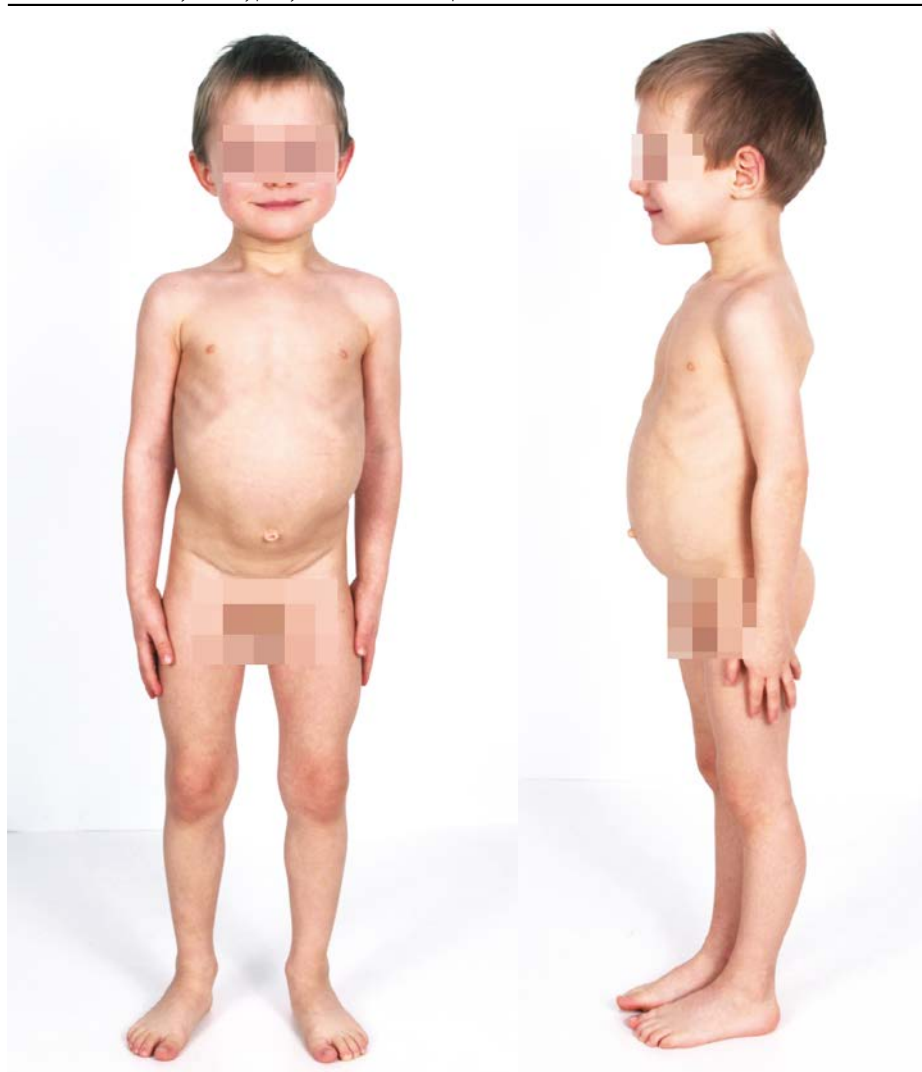
Popis případu

Ke genetickému vyšetření byl dětskou endokrinoložkou doporučen 4,5letý drobný chlapec, s aktuální výškou 100 cm (ve věku 2 let byla na úrovni 3%, od 2. roku věku se **výška propadla pod úroveň 3%**), hmotnost 14,9 kg (na úrovni 10%). V celkovém obraze dominuje výrazná hypotonie, uvolněné držení těla, hypermobilita kloubů a hyperlordóza s prominujícím břichem a drobnou pupeční hernií (obrázek 1). **Dentice**

je patologická, jedná se zatím o mléčný chrup s těžkou devastací, zuby jsou **žlutohnědého zabarvení** (obrázek 2). Hlava je mezocefalická, chlapec má jemné rysy, bez faciální genetické stigmatizace, ostatní klinický nález je při fyzikálním vyšetření je v normě. Z osobní anamnézy chlapce: proband je dítě z II. fyziologické gravidity nepřibuzných rodičů, porod proběhl spontánně v termínu záhlavím, eutrofický novorozenec (p. v. 3450 g/p. d. 51 cm) s adekvátní postnatální adaptací a navazujícím psychomotorickým vývojem bez jakékoliv odchylky od normy, kůže bez patologických eflorescencí, barva sklér je bílá. Řeč je bez potíží, s bohatou slovní zásobou, jemná motorika v normě, od 3 let navštěvuje předškolní zařízení. Postoj, chůze, běh i další motorické aktivity běžné věku jsou zcela v normě a bez omezení. U chlapce byla 1x kontuze lbi po pádu v posilovně ve věku 3 let s negativním neurotopickým nálezem i negativním rtg nálezem na lebečních kostech, 1x ve věku 4 let byla provedena sutura tržné rány na uchu po pádu na houpačce. Pro recidivující obstrukční bronchitidy a infekty dýchacích cest a pro atopický ekzém je ve sledování dětského alergologa, příležitostně užívá inhalační mimetika (Ventolin) a antihistaminika (Fenistil gtt). Chlapec byl na ambulanci

lékařské genetiky vyšetřen v doprovodu svojí **37leté matky**. Z její osobní anamnézy – matka uvádí, že jako dítě měla stejné **problémy se zuby** (devastace chrupu od útlého dětství, které se týkají jak mléčného tak později i stálého chrupu) s nažloutlými a patologicky utvářenými zuby, pro které v dětství psychicky velmi trpěla, stranila se kolektivu ostatních dětí pro posmívání a šikanu; **spolužáci i dospělí (!) se jí vysmívali, že si neumí čistit zuby a „přecpává se“ sladkostmi**; v dospělosti pak problémy vyřešila kompletní náhradou chrupu. Matka má **malou finální výšku** 150 cm (pod úrovní 3 %), svůj celkový zdravotní stav hodnotí jako dobrý (obrázek 3), zabarvení sklér je bílé. Věnuje se jezdecktví a **uvádí občasné zlomeniny po pádu z koně**, nyní i „řidnutí kostí“, pro které je od věku 36 let ve sledování ortopeda, provedené vyšetření kostní denzitometrie prokazuje difúzně sníženou kostní denzitu L páteře, nález odpovídá osteopenii, nález na kyčli je v normě. Matka má ještě staršího 7letého syna, který má normální výšku (127 cm – úroveň 75 %), je zdravý a má zdravý mléčný i prořezávající se stálý chrup. Další graviditu následující po narození druhého syna, u kterého se objevila porucha růstu a zejména patologicky utvářené skloviny, z obavy, že by se jí mohla narodit dívka, které by trpěla stejně jako ona, se rozhodla raději přerušit. Matčina 41letá sestra je zdravá, má normální výšku 165 cm (50 %) a nikdy neměla problémy se zuby, její dcera je rovněž s normální výškou a zdravým chrupem. **Matčina matka** zemřela ve věku 41 let na akutní pankreatitidu, měřila 153 cm (**pod úrovní 3 %**) a měla **stejně patologicky utvářené zuby** jako její dcera a dceřin syn (naš proband). 57letý bratr matčiny matky je zdravý, má normální chrup a měří 190 cm. Další údaje z rodinné anamnézy matčiny rodiny jsou nedostupné. 39letý otec chlapce je zdravý, měří 177 cm (50 %), s fyziologickým chrupem, v jeho rodině se do III. generace zpět vyskytují běžná onemocnění. V diferenciální diagnostice připadala do úvahy izolovaná familiárně podmíněná konstituční porucha růstu v kombinaci s další nozologickou jednotkou týkající se poruchy utváření zubů (tabulka 1) typu amelogenesis/dentinogenesis imperfecta a/nebo amelogenesis imperfecta v kombinaci s nefrokalcinózou, které by se dědily v rodině dominantně, anebo se jedná v rodině o jednu společnou (zatím nespecifikovanou) nozologickou jednotku. Doplněné ultrasonografické vyšetření urotraktu matky i chlapce bylo negativní. V určení správné diagnózy v rodině bylo rozhodující, že matka **donesla svojí ambulantní pediatrikou dokumentaci** (záznam o zdraví a nemocech dítěte a mladistvého) od svého bývalého obvod-

Obrázek 1. Celkový fenotypový obraz 4,5letého probanda



Obrázek 2. Detail zubů 4,5letého chlapce; dentice je patologická, s těžce zdevastovaným chrupem, zuby jsou žlutohnědého zabarvení



ního pediatra (obrázek 4). Probráním anamnézy a nahlédnutím do dokumentace se zjistilo, že se narodila ze III. gravidity, po spontánním porodu záhlavím jako donošený novorozenec s hmotností 3800 g a 49 cm délkou, s neonatální **frakturou levé klavikuly**, ve věku 5 měsíců měla **bilaterální fraktury diafýz femuru**, ve věku 10 měsíců **frakturu kosti parieto-temporální vpravo**, ve věku 2 let **infrakci tibie vpravo**, valgózní koleno. Mléčný chrup – prořezalo se u ní všech 20 zubů, byl pediatrem hodnocen jako **hypoplastický**

zubní sklovina, pediatr celkový nález hodnotil jako **zvýšená lomivost kostí**, skelet bez známek systémového onemocnění, kyčle – založena jádra, koncem 1. roku života pediatr bedlivě zaznamenává „**tmavé zuby**“!. V dalším období se v dívčím věku a až dodnes matka věnovala jezdecktví na koni, následující úrazy, které utrpěla, byly vždy až po úrazovém mechanismu pádu z koně: ve věku 16 let fraktura frontální kosti vpravo, zlomenina obou zápěstí, ve věku 19 let zlomenina pravé lopatky, ve věku 24 let fisura kalvy okcipitálně

Obrázek 3. Celkový fenotypový obraz matky probanda

vpravo, opakované kontuze hlavy a hematomy a distorze oblasti hlavy, kolen, zápěstí a kotníků. Na základě výše uvedeného bylo vysloveno podezření na osteogenesis imperfecta a ve spolupráci s brněnským pracovištěm bylo provedeno molekulárně genetické vyšetření genu *COL1A2* pro osteogenesis imperfecta: matka i syn jsou heterozygoti pro kauzální mutaci c.1171G>A (p. Gly391Ser), určený genotyp: c. 1171G>A (p. Gly391Ser)/. Vzhledem k autozomálně dominantnímu typu dědičnosti byla v rodině molekulárně

geneticky **potvrzena diagnóza osteogenesis imperfecta**. Uvedená mutace c.1171G>A (resp. P.Gly391Ser) vede k substituci glycinu aminokyselinou serin během syntézy prokolagenového vlákna, což v konečném důsledku ovlivňuje stabilitu a funkčnost kolagenového vlákna. Mutace má autozomálně dominantní projev a je odpovědná za rozvoj onemocnění osteogenesis imperfecta. Matka chlapce se tak po dlouhé době 37 let konečně dozvěděla pravou příčinu svých potíží, jako i přivítala možnost využití předimplantační

diagnostiky s cílem mít zdravou dceru. Matka i její syn byli dále doporučeni do odborné péče ortopeda, zubního lékaře, endokrinologa, kardiologa, ORL lékaře a fyzioterapie, u chlapce i pneumoalergologa.

Diskuze

Osteogenesis imperfecta je vzácné geneticky podmíněné onemocnění. Představuje skupinu geneticky determinovaných onemocnění, kdy může jít o dědičné postižení pojivové tkáně s autosomálně dominantním nebo recesivním přenosem, v rodinách bez předchozí zátěže může jít o spontánní (de novo) mutace. Většina nemocných má mutaci jednoho ze dvou genů, *COL1A1* nebo *COL1A2*, jenž kódují kolagen I. typu. V genech *COL1A1* a *COL1A2*, umístěných na chromozomech 7 a 17, již bylo nalezeno více než 800 různých mutací. Choroba se vyskytuje 1 : 10 000–30 000 porodů (8). Pacienti mají kolagen zhoršené kvality nebo se ho tvoří méně, není tedy postižen pouze skelet (mechanické vlastnosti a množství kostní hmoty), ale všechny tkáně, které kolagen obsahují. Nemoc byla popsána již v 19. století Lobsteinem a Vrolikem (9). Nejčastěji používané dělení je podle Sillence na 4 typy, kdy typ II je původně popsáný typ Vrolikova syndromu, který je letální. Ostatní typy I, III a IV jsou různě modifikované, například postižením dentinu – amelogenesis/dentinogenesis imperfecta (typ I a IV). Typ III je charakteristický těžkou kostní lomivostí, přítomností zlomenin již při narození a na základě zlomenin i těžkou retardací růstu (10). Glorieux publikoval rozdělení až na 9 subtypů (11), ale v zásadě se v klinické praxi používá dělení do V. až VII. typu (tabulka 2). Klasická trias příznaků, **modré sklery, sklon ke zlomeninám a hluchota**, pozbyla síce – vzhledem k typům IV, V a vyšším – na významu, ale stále je barva sklér důležitá zvláště v dětském věku. Prvním důvodem je správná diagnostika, protože modré bělmo může být prvním příznakem, který na možnost této vrozené choroby upozorní, ale může být i důležitým prognostickým faktorem, jelikož společně s dalším klinickým, radiologickým a biochemickým vyšetřením, event. vyšetřením

Tabulka 1. Poruchy utváření zubů

Amelogenesis imperfecta	Amelogenesis imperfecta s nefrokalcinózou
Genetická porucha utváření zubů, kdy je sklovina měkká, poddajná a nedostatečně kalcifikovaná. Chrup má žlutou až hnědou barvu. Zuby jsou potaženy vrstvou abnormálně formované skloviny, skrz kterou prosvítá přilehlý dentin (proto žlutohnědé zabarvení). Prevalence kolísá od 1 : 700 až po 1 : 14 000 podle různých populačních studií. Výskyt může být sporadický, popsána je i dědičnost autozomálně dominantní, autozomálně recesivní nebo X – vázaná.	Nález taky enamel-renal syndrom , je extrémně vzácná nologická jednotka charakterizována hypoplastickou amelogenesis imperfecta (hypoplastická zubní sklovina) a nefrokalcinózou (nález ledvinových kamenů složených ze solí kalcia).
U X – vázané formy se prokázalo, že porucha může být způsobená mutacemi v genu pro amelogenin AMELX . Mutace v genu pro enamelin ENAM , bývají příčinou dominantně dědičných forem amelogenesis imperfecta. Autozomálně recesivní formy se popisují v rodinách, které mají v rodokmenu příbuzenský vztah. V současnosti se diagnóza stanovuje na základě klinického obrazu a dědičnost se určuje podle analýzy rodokmenu . Molekulárně genetická diagnostika je na úrovni vědecko-výzkumné.	Nefrokalcinóza může být dlouho asymptomatická a může se projevit až opakovanými genitourinárními problémy (recidivující močové infekce, zánět ledvin) nebo jako renální tubulární acidóza, někdy při nedostatečné prevenci až renálním selháním.
Léčba (a korekce) patří do rukou zkušeného zubního lékaře, ortodontisty a dentální hygieny.	

typu kolagenu umožňuje zařadit do subtypů (12). S osteogenesis imperfecta jsou typicky spojovány **modré skléry**. Jsou tmavší a mohou mít šedý nebo modravý nádech, tento projev má ovšem ve skutečnosti pouze asi polovina nemocných. Na druhou stranu mírně namodralé skléry mohou mít i zcela zdravé děti ve věku do 18 měsíců. Modré skléry znamenají závažnější klinickou manifestaci a jsou častěji patrné při mutacích na některé z prvních stovacet aminokyselin N-terminálního řetězce alfa-1. Ale i postižení jedinci z různých rodin mají za předpokladu téže mutace shodný výskyt dentinogenesis imperfecta v 90% (a modrých sklér v 75%) (8). **Fenotypový obraz** pacientů s osteogenesis imperfecta je **velmi variabilní**. Postižení mohou mít trojúhelníkový obličej nebo caput quadratum, jsou podle závažnosti onemocnění velmi malé postavy. Typický obraz zahrnuje modré skléry a nadpočetné kůstky v lebce (wormian-ské kůstky), nejvýraznější změny jsou samozřejmě na dlouhých kostech, kde deformity a jejich závažnost jsou úměrné závažnosti onemocnění (13). U závažných forem dominuje zakřivení a ohnutí dlouhých kostí, deformity hrudníku i páteře ve všech rovinách. Kvantitativní a/nebo kvalitativní porucha kolagenu nepostihuje pouze kostní tkáň, děti mají uvolněné vazy, což vede k **hypermobilitě** (postupně mizí) a nestabilitě kloubů, často se tvoří hematomy a hernie, nemocní mají ploché nohy (8, 13, 14). Děti mají častější **infekty dýchacích cest**

Obrázek 4. Detail původní ambulantní pediatrické dokumentace matky z r. 1977; záznamy o zlomeninách, zvýšené lomivosti kostí, hypoplastické zubní sklovině a tmavé barvě zubů

The image shows a handwritten medical record on a grid. The text is in Czech and includes various medical terms and abbreviations. Key sections include:

- První vyšetření v porodě (event. v rodině):** 23. 4. 77, 1. 5. 77, 1. 6. 77, 1. 7. 77, 1. 8. 77, 1. 9. 77, 1. 10. 77, 1. 11. 77, 1. 12. 77.
- Koncem 1. roku:** 1. 1. 78, 1. 2. 78, 1. 3. 78, 1. 4. 78, 1. 5. 78, 1. 6. 78, 1. 7. 78, 1. 8. 78, 1. 9. 78, 1. 10. 78, 1. 11. 78, 1. 12. 78.
- Koncem 3. roku:** 1. 1. 79, 1. 2. 79, 1. 3. 79, 1. 4. 79, 1. 5. 79, 1. 6. 79, 1. 7. 79, 1. 8. 79, 1. 9. 79, 1. 10. 79, 1. 11. 79, 1. 12. 79.
- Koncem 6. roku:** 1. 1. 80, 1. 2. 80, 1. 3. 80, 1. 4. 80, 1. 5. 80, 1. 6. 80, 1. 7. 80, 1. 8. 80, 1. 9. 80, 1. 10. 80, 1. 11. 80, 1. 12. 80.
- Operace:** Fractura claviculae p. sin., Fractura claviculae p. dex., Fractura humeri p. sin., Fractura humeri p. dex., Fractura radii p. sin., Fractura radii p. dex., Fractura ulnae p. sin., Fractura ulnae p. dex., Fractura tibiae p. sin., Fractura tibiae p. dex., Fractura fibulae p. sin., Fractura fibulae p. dex., Fractura femoris p. sin., Fractura femoris p. dex., Fractura tibiae p. sin., Fractura tibiae p. dex., Fractura fibulae p. sin., Fractura fibulae p. dex., Fractura femoris p. sin., Fractura femoris p. dex.
- História onemocnění:** Zlomeniny, deformity, hypermobilita, nestabilita kloubů, hematomy, hernie, ploché nohy, infekty dýchacích cest.

Tabulka 2. Rozdělení osteogenesis imperfecta; volně upraveno podle Bayer M. (8) a Vyskočil V. (12)

Typ osteogenesis imperfecta	Charakteristika nálezů
Typ I	Nejčastější (50%) a nejmírnější forma. Pacienti mají syté modré skléry, které postupem času blednou, nástup výskytu zlomenin se u jednotlivých jedinců liší, nikdy však nedochází ke vzniku těžkých deformit, ačkoliv skolióza je u tohoto typu častá. Počty zlomenin jsou různé, po ukončení růstu jich významně ubývá. Postižení mají jen mírně sníženou postavu a porucha zubní skloviny se vyskytuje zřídka. Častá svalová slabost a nestabilita kloubů. Dědičnost je autozomálně dominantní, časté jsou de novo mutace.
Typ II – letální typ	Nejzávažnější forma. Zlomeniny mohou být přítomny intrauterinně, manifestace onemocnění je ihned po porodu, typický je soudkovitý hrudník a pravoúhlý odstup končetin. V důsledku tvaru hrudníku a mnohočetných zlomenin žebra pacienti umírají zpravidla záhy po narození na respirační insuficienci (hypoplázie plic). Velmi častá jsou i intrakraniální krvácení. Dědičnost je autozomálně recesivní, dominantní nebo parentální mozaicismus.
Typ III	Jde o těžkou s životem slučitelnou formu, mnohdy nazývanou přežívající letální typ. Zlomeniny rovněž již prenatálně, postižení mají extrémně zakřivené a zkrácené končetiny, sníženou výšku a disproporci mezi objemem hlavy a délkou končetin. Přítomná těžká skolióza komplikuje plicní funkce u již silně deformovaného soudkovitého hrudníku. Mobilita pacientů je těžce alterována a pacienti jsou i přes léčbu odkázáni na vozík. Šedomodré skléry jsou pravidlem, dentinogenesis imperfecta častá. Tuto formu způsobuje nejčastěji spontánní nová dominantní mutace.
Typ IV	Jde o pacienty s mírným průběhem onemocnění, skléry jsou bílé, k diagnóze může kromě deformit kostí přivést přítomná dentinogenesis imperfecta. Poruchy sluchu jsou vzácné, jejich manifestace bývá až po 40. roce věku. Od jedinců typu I může odlišit závažnější opoždění růstu. Dědičnost je autozomálně dominantní.
Typ V	Představuje asi 5% mírně až středně závažných případů s osteogenesis imperfecta. Klinicky se prakticky neliší od typu IV. Pacienti mají velmi vysoký výskyt zlomenin. Při hojení zlomenin vzniká extrémně hypertrofický svalek, který je třeba odlišit od osteosarkomu. Častá též kalcifikace intraosseální membrány mezi radiem a ulnou, což ovlivňuje rotační pohyb v zápěstí (vázne supinace – pronace). Přestože nebyla prokázána žádná mutace u tohoto typu, jde o autozomálně dominantní typ.
Typ VI	Velmi vzácný typ, připomíná formu IV. Charakteristický zvláště vysokou přítomností osteoidu, diagnostika je převážně histologická. První známkou může být zvýšená hodnota ALP. Hodnoty sérového vápníku a fosforu jsou obvykle normální. Podobně ani u této formy nebyla prokázána žádná mutace kolagenu.
Typ VII	Postižení klinicky podobní typům II až IV. Mají bílé skléry a zkrácené dlouhé kosti končetin. Dysplazie skeletu je středně těžká až závažná. Jde o recesivní mutaci.
Typ VIII	Závažná forma s výraznými deformitami. Těžká retardace růstu a demineralizace skeletu jsou pravidlem. Autozomálně recesivní dědičnost.

a poruchu plicních funkcí v důsledku abnormality žeber, obratlů a páteře, snížené síly mezižebních svalů a nedostatečného vývinu hrudníku. Ve třetí a čtvrté dekádě života jsou nemocní ohroženi **poruchou sluchu**, proto je nutná pravidelná dispenzární péče. Příčinou jsou strukturální poruchy převodních kůstek středního ucha, někdy i abnormality v oblasti vnitřního ucha. Sluch je proto nutné u dětí s osteogenesis imperfecta opakovaně vyšetřovat, dysfunkce středního ucha ve spojitosti s otitidami ohrožují nemocné mladší dvacet let mnohem častěji než jejich zdravé vrstevníky (8). U všech typů bývá také ztenčena rohovka, nemocní mají častěji než zdravá populace **myopii**. Mezi nejčastější kardiovaskulární projevy patří **dilatace aortálního kořene** s následnou aortální či mitrální regurgitací (8). U závažnějších případů může **nestabilita C1–C2** páteře způsobit život ohrožující komplikaci, bazilární invaginaci a kompresi kmene, kterou nelze předvídat, projev se bolestmi hlavy, nystagmem, spazmy v obličeji, slabostí končetin a pádem (15). Souvislost mezi peroperační hyperpyrexii při anesteziích u pacientů s osteogenesis imperfecta nebyla na větším souboru pacientů prokázána (16). **Matně průhledná a křehká zubní sklovina** je nálezem při dentinogenesis/amelogenesis imperfecta; u pacientů s osteogenesis imperfecta se vyskytuje u 50 % případů (8). **Dentinogenesis imperfecta** se projevuje nápadným zbarvením zubů, atypickým tvarem kořenů a charakteristickým rtg obrazem. Postihuje obě dentice, ale silněji je vyznačena na dočasném chrupu. Tyto zuby mají barvu tmavě medovou, sklovina vytváří na zubech pouze ostrůvky nebo zcela chybí, zuby jsou opalescentní a snadno abraďují. Bolesti zubů nebývají (17).

Diagnostika onemocnění vzhledem k různě míře vyjádření příznaků není snadná, je výsledkem multioborové spolupráce dětského lékaře, endokrinologa, genetika a zkušeného ortopeda. Pokud se u dítěte vyskytují opakovaně zlomeniny; naopak; diagnóza se přímo nabízí, i zde však je potřeba diferenciálně diagnosticky odlišit např. juvenilní idiopatickou osteoporózu, Cole Carpentierův syndrom, Bruck syndrom, kongenitální hypofosfatázii a samozřejmě i syndrom týraného dítěte (8, 14, 18). Vzhledem k charakteru onemocnění je **léčba** vždycky komplexní a zahrnuje jak chirurgickou, tak konzervativní, medikamentózní, protetickou, rehabilitační a psychologickou. Cílem léčby je u závažných forem primárně minimalizovat počet fraktur, zabránit deformitám páteře a končetin a umožnit mobilizaci a zlepšit sebeobsluhu pacienta. Druhotně pak minimalizovat dopad na psychiku a sociální oblast (12). Základem medikamentózní léčby je terapie kalcem v dávkách doporučených nejprve pro dětský věk, pak pro

věk dospělý. Druhým základním přípravkem stejně jako u léčby osteoporózy je vitamin D. Co se týče farmakologické léčby, dosud se v terapii dětské osteogenesis imperfecta nejvíce osvědčily bisfosfonáty. Jejich včasné užití pomáhá předcházet kompresivním zlomeninám obratlů a omezuje výskyt fraktur dlouhých kostí končetin, což snižuje deficit výšky postavy (8). Nejlepší výsledky léčby lze zaznamenat u dětí s těžším průběhem choroby a během prvních tří či čtyř let terapie (8). Nejčastěji se podává pamidronát, s nímž jsou i nejdelší zkušenosti, a v poslední době i alendronát (8, 12, 18, 19). Rozhodování u jednotlivých pacientů je vždy individuální a záleží na typu osteogenesis imperfecta, věku, stavu skeletu z hlediska denzity a tíže deformit (8, 12, 13).

Objevují se nové poznatky v případě letálních mutací, které jsou umístěny v klíčových oblastech pro vazbu kolagenu v kostní matrix. Podle recentních prací také záleží na poškození struktury kolagenních proteinů a jejich orientaci ve fibrilách (8). Odchytky nanostruktury kostní tkáně vedou k významným poruchám jejich mechanické odolnosti, identifikace mutace tak nabývá na důležitosti při určení rizika a plánování prenatalní péče (8). **V naší kazuistice** se jedná o rodinu s méně závažnými fenotypovými příznaky; zavádějící a matoucí údaje z rodinné a osobní anamnézy (zlomeniny u matky až po pádu z koně), absence zlomenin i zakřivení či zkrácení končetin při klinickém vyšetření dítěte, nepřítomnost modrých skléř, údaje o poškozené zubní sklovině z jiného než dědičného důvodu; dlouhá léta nevedly ke stanovení správné diagnózy. Až 37 let stará **pediatrická ambulantní dokumentace, ve které byl záznam o spontánních frakturách u probandovy matky v novorozeneckém/kojeneckém věku, byla stěžejním momentem**, který vedl k podezření na osteogenesis imperfecta. Následující molekulárně genetické vyšetření s určením typu konkrétní, méně fenotypově závažné mutace, toto podezření potvrdilo a rodině mohla být stanovena správná diagnóza.

Závěr

Významný pokrok v moderních diagnostických metodách umožnil odhalení podstaty mnoha nemocí na molekulární úrovni; na druhé straně přinesl do medicíny obrovský nával informací, které jedna lékařská odbornost ani při nejlepší vůli není schopna absorbovat. Multioborová spolupráce je tak v současné klinické praxi nevyhnutelná, s cílem objevit a pojmenovat příčinu pacientových potíží v případě nemoci nebo příznaků, které nepatří mezi běžnou rutinu. Uvedené kazuistické sdělení pouka-

zuje na fakt, že při pátrání po správné diagnóze je dosažení správného cíle výsledkem souhry mravenčí poctivé práce všech zainteresovaných odborníků a platí, že **podrobně vedená lékařská dokumentace od praktického lékaře pro děti a dorost má nesmírnou diagnostickou cenu** nejenom pro každého konkrétního jednotlivce ale i pro jeho následující generace.

Literatura

1. Wood AR, Esko T, Yang J, et al. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nature Genetics* 2014; 46: 1173–1186.
2. Vrtiška O. Jedna mutace čahouna nedělá. <http://vesmir.cz/2014/10/18/jedna-mutace-čahouna-nedělá/>.
3. Lebl J, Zapletalová J, Koloušková S, et al. Trendy soudobé pediatrie. Dětská endokrinologie. Praha: Galén, 2004.
4. Pomahačová R, Lebl J, et al. Růst dětí s kraniofaryngeomem. *Čes Slov Pediatr* 2000; 55: 190–191.
5. Pomahačová R. Současný stav léčby poruch růstu. *Pediatr Praxi*. 2012; 13(2): 83–87.
6. Lebl J, Zapletalová J. Léčba růstovým hormonem v pediatrii. Historie a současnost. *Pediatr Praxi* 2011; 25(1): 18–23.
7. Kovacs L. Ojedinelé choroby – nová výzva aj pre pediatriu. *Pediatr Praxi* 2010; 2: 1.
8. Bayer M. Osteogenesis imperfecta v dětském věku z pohledu klinika. *Postgraduální medicína* 2011; 13(7): 702–708.
9. Mařík I. Systémové končetinové a kombinované vady skeletu. 2. část. *Pohyb ústrojí* 2001; 8: 142–155.
10. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101–106.
11. 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.
12. Vyskočil V. Osteogenesis imperfecta – diagnostika a medikamentózní a chirurgická léčba. *Postgraduální medicína* 2009; 11(1): 57–61.
13. Trč T, Schejbalová A. Ortopedická léčba osteogenesis imperfecta. *Postgraduální medicína* 2011; 13(7): 709–711.
14. Schejbalová A. Osteogenesis imperfecta. *Ortopedie* 2010; 4: 195–201.
15. Ibrahim AG, Crockard HA. Basilar impression and osteogenesis imperfecta: a 21-year retrospective review of outcomes in 20 patients. *J Neurosurg Spine* 2007; 7: 594–600.
16. Bojanic K, Kivela JE, Gurrieri C, et al. Perioperative course and intraoperative temperatures in patients with osteogenesis imperfecta. *Eur J Anesthesiol* 2011; 28: 370–375.
17. Stehlíková J, Vyskočil V, Hecová L, et al. Novější názory na osteogenesis imperfecta a dentinogenesis imperfecta. *Česká stomatologie* 1994; 94(2): 79–88.
18. Šumník Z, Souček O. Dítě s recidivujícími frakturami – doporučení pro diagnostiku a terapii. *Pediatr Praxi* 2015; 16(1): 24–27.
19. Vyskočil V, Píkník R, Kutilek S. Effect of alendronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Joint Bone Spine* 2005; 72(5): 416–423.

Článek doručen redakci: 17. 4. 2015

Článek přijat k publikaci: 26. 5. 2015

MUDr. Andrea Hladíková, Ph.D.

Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava
17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava
andrea.hladikova@fno.cz

