

Pohybové ústrojí

Pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii



Vydává

Společnost pro pojivové tkáně ČLS J. E. Purkyně z.s.
Ortopedicko-protetická společnost ČLS J. E. Purkyně z.s.
Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, s.r.o.

ročník 29 / 2022 číslo 2

EMBASE / Excerpta Medica | Bibliographia medica Českoslovac

ISSN 2336-4777

BIOAKTIVNÍ KOLAGENNÍ PEPTIDY REGENERUJÍ

Kolagen je nezbytný pro pohyblivost kloubů, stabilitu kostí, odolnost a pevnost vazů a šlach a také pro zdravé svaly a hojně se vyskytuje i v cévách, meziobratlových ploténkách, hematoencefalické bariéře a rohovce, dentinu a střevní stěně – kolagen je životně důležitá složka celého těla.

KOLAGENNÍ
PEPTIDY

v denní dávce
3000 - 10000 mg jsou
jedinou formou kolagenu
s vědecky prokázanou
biologickou aktivitou
stimulující buňky chrupavek,
kostí a pojivových
tkání.

Kolagenní peptidy zvyšují syntézu kloubního kolagenu a proteoglykanů

Nejen sportovci jsou ve zvýšené míře náchylní ke kloubním problémům a léčba se u nich nijak neliší od jejího zvládání u běžné populace. Hlavním cílem je minimalizovat bolestivost a zlepšit funkčnost kloubů. Klinická studie provedená v Penn State University testovala účinek kolagenních peptidů na studenty sportovních škol, kteří trpěli kloubními problémy v důsledku mechanické zátěže. V porovnání s kontrolní skupinou došlo u studentů, kteří užívali kolagenní peptidy, k **výraznému snížení kloubních potíží a také ke zlepšení pohyblivosti**. Tyto pozitivní účinky byly patrné zejména u účastníků s problémy kolenních kloubů pocházejících z mechanické zátěže. (Clark K., Sebastianelli W., Flechsenhar K., Aukermann D., Meza F., Millard R., Deitch J., Sherbondy P., Affiliations A., 24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain, Curr Med Res Opin, 2008 May;24(5):1485-96)

Významný je i vliv kolagenních peptidů na hustotu kostí, zejména u osob s osteoporózou či osteopenií, potvrzeno už v roce 2010 pilotní studií s doplňkem stravy Calcidrink®.

V této studii se řešil „Vliv suplementace kolagenními peptidy, vápníkem a vitamínem D, resp. Calcidrinkem® na úbytek kostní hmoty a remodelaci kostí u postmenopauzálních žen s osteopenií“ (Ortopedie 2010, Gabriela Šimková, Revmatologická ambulance 1. PP Kladno). Výsledky byly velmi nadějně. U žádné pacientky se nevyskytly během sledovaného období jednoho roku žádné nové nízkozátěžové zlomeniny. Cílem bylo prokázat účinek pravidelného užívání přípravku Calcidrink (vitamin D, kalcium a kolagenní peptidy) na snížení úbytku kostní hmoty u postmenopauzálních žen s osteopenií. Výsledky studie tento efekt potvrdily.

Doplňky stravy Geladrink® a Calcidrink® s vysokým obsahem ověřených kolagenních peptidů Gelita®

Kolagenní peptidy Gelita® jsou obsaženy ve fyziologicky účinné dávce v originálních produktech české firmy Orling, s využitím všech nových poznatků ohledně jejich působení. Prof. MUDr. Milan Adam, DrSc. byl první, kdo objevil obrovský potenciál kolagenních peptidů a v průběhu let jej další vědci a lékaři opakovaně prokázali a ještě rozšířili oblast použití, pro které jsou kolagenní peptidy vhodné.



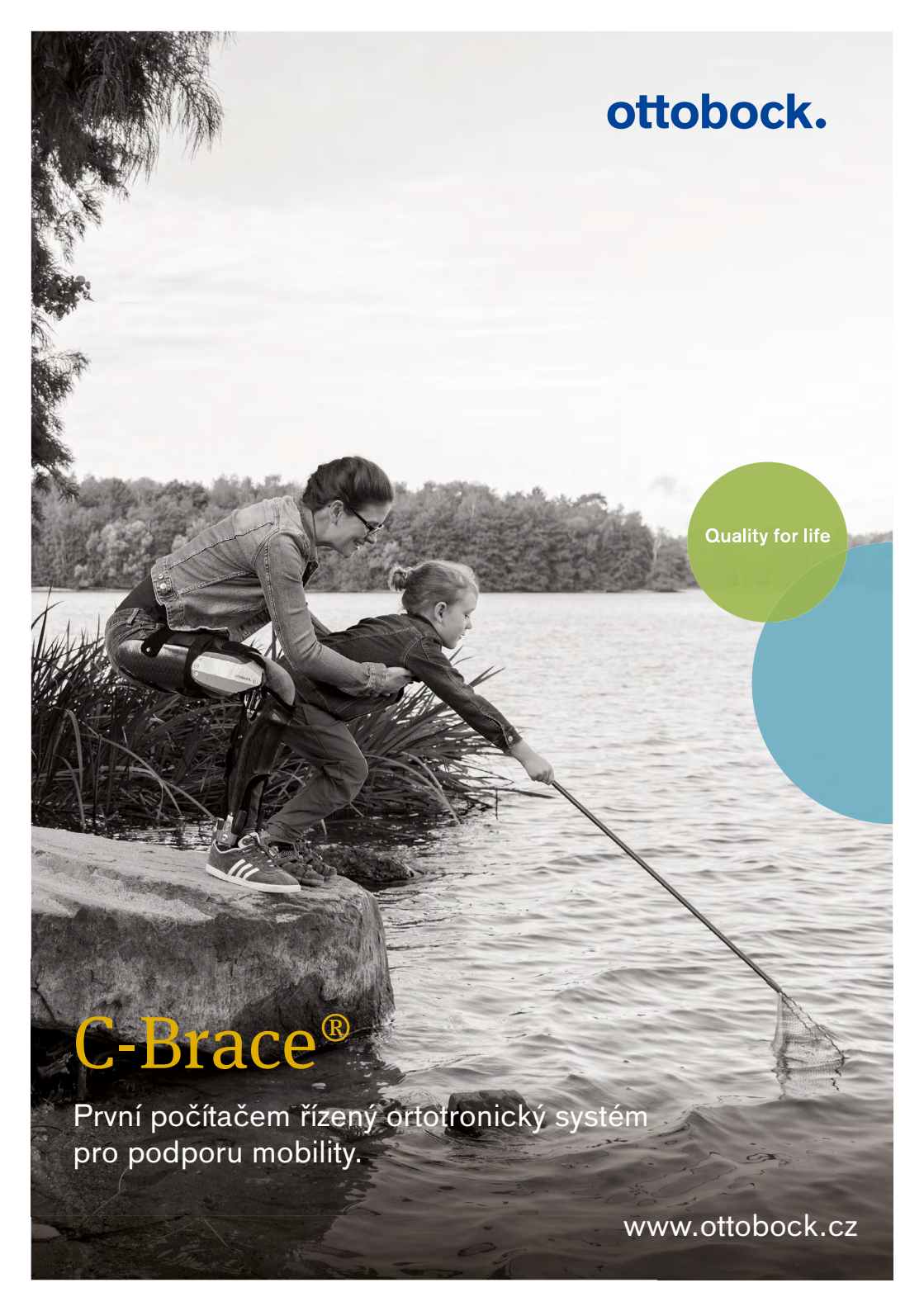
Prof. MUDr. Milan Adam, DrSc. Dr.h.c.
český revmatolog, zakladatel kloubní výživy Geladrink®



GELADRINK® a CALCIDRINK®
- PRO LEPŠÍ KVALITU ŽIVOTA



Více informací na WWW.ORLING.CZ



ottobock.

Quality for life

C-Brace®

První počítačem řízený ortotronický systém
pro podporu mobility.

www.ottobock.cz

POHYBOVÉ ÚSTROJÍ

ročník 29, 2022, číslo 2 | datum vydání: 30. 4. 2023

REDAKČNÍ RADA

VEDOUcí REDAKTOR: prof. MUDr. Ivo Mařík, CSc.
ZÁSTUPCI VEDOUcíHO REDAKTORA: prof. Ing. Miroslav Petrtyl, DrSc.
RNDr. Martin Braun, Ph.D.
VĚDECKÝ SEKRETÁŘ: doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.
ODPOVĚDNÝ REDAKTOR: ing. Pavel Lorenc, MBA

Ing. Pavel Černý, Ph.D.	prof. MUDr. Martin Krbec, CSc.	doc. RNDr. Petr Sedlak, Ph.D.
prof. Ing. Jan Čulík, DrSc.	prof. Ing. František Maršík, DrSc.	prof. MUDr. Václav Smrčka, CSc.
MUDr. Jiří Funda	doc. RNDr. Ivan Mazura, CSc.	prof. PhDr. Jiří Straus, DrSc.
Ing. Hana Hulejová	MUDr. Radek Myslivec	doc. MUDr. Ivan Vařeka, CSc.
prof. MUDr. Josef Hyánek, DrSc.	MUDr. Pavel Novosad	MUDr. Jan Všeticka
doc. MUDr. Petr Korbelař, CSc.	PhDr. Iveta Pallová, Ph.D.	RNDr. Daniela Zemková, CSc.
MUDr. Petr Krawczyk, Ph.D.	prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.	

MEZINÁRODNÍ REDAKČNÍ RADA

Professor Dr. Ing. Romuald Bedzinski, Wroclaw, Poland	Assist. Professor Jacek Karski, MD, PhD, Lublin, Poland
Assoc. Professor Michael Bellemore, F.R.A.C.S., Sydney, Australia	Professor Tomasz Karski, MD, PhD, Lublin, Poland
Professor Mikhail Dudin, MD, PhD, DSc., St. Petersburg, Russia	Professor Milan Kokavec, MD, PhD, Bratislava, Slovakia
Radwan Hilmi, MD, Lyon, France	Piet van Loon, MD Hengelo, The Netherlands

Pohybové ústrojí. Pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii.

ISSN 2336-4777 (od roku 2013 pouze on-line verze)

Vydává Společnost pro pojivové tkáně ČLS J. E. Purkyně z.s.

& Ortopedicko-protetická společnost ČLS J. E. Purkyně z.s.

& Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, s. r. o.

Excerptováno v Excerpta Medica a Bibliographia medica Československa.

Návrh a grafická úprava obálky Pavel Lorenc.

Časopis je na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice. Dvě čísla časopisu vycházejí v elektronické verzi jako ročník s průběžným vydáváním příspěvků po recenzii.

Při příležitosti sympozií je dvakrát ročně vydáváno supplementum.

Pro současné odběratele časopisu PÚ a další zájemce doporučujeme přihlásit se na <http://www.pojivo.cz/en/newsletter/>, zadat jméno a e-mailovou adresu, na kterou bude časopis posílán.

Na webové doméně SPT ČLS JEP <http://www.pojivo.cz/cz/pohybove-ustroj/> naleznete ve formátu PDF všechna jednotlivá čísla a dvojčísla časopisu (včetně Supplement) vydaná od roku 1997.

Rukopisy zasílejte na adresu *profesor MUDr. Ivo Mařík, CSc., Olšanská 7, 130 00 Praha 3, (ambul_centrum@volny.cz)* ve formátu doc. Vydavatel upozorňuje, že za obsah inzerce odpovídá výhradně inzerent. Časopis, jakožto nevýdělečný, neposkytuje honoráře za otištěné příspěvky.

LOCOMOTOR SYSTEM

Advances in Research, Diagnostics and Therapy

Published by The Society for Connective Tissues, Czech Medical Association of J. E. Purkyně, Prague, Society for Prosthetics and Orthotics, Czech Medical Association of J. E. Purkyně, Prague, Czech Republic and Centre for Defects of Locomotor Apparatus Prague, Czech Republic.

Call for papers

Support this journal by sending in your best and most interesting papers. The issue of the journal is published during whole year after proof acceptance of the reviewers. In occasion of the symposia (twice a year) is published the supplement.

Chief Editor: Ivo Mařík
Associate Editors: Miroslav Petrtyl, Martin Braun
Scientific Secretary: Štěpán Kutilek
Responsible Editor: Pavel Lorenc

Editorial board

Romuald Bedzinski	Radwan Hilmi	Petr Korbelář	Radek Myslivec	Jiří Straus
Michael Bellemore	Hana Hulejová	Petr Krawczyk	Pavel Novosad	Ivan Vařeka
Pavel Černý	Josef Hyánek	Martin Krbec	Iveta Pallová	Jan Všetická
Jan Čulík	Jacek Karski	Piet van Loon	Ctibor Povýšil	Daniela Zemková
Mikhail Dudin	Tomasz Karski	František Maršík	Petr Sedlak	
Jiří Funda	Milan Kokavec	Ivan Mazura	Václav Smrčka	

Submitted papers: Locomotor System will review for publication manuscripts engaged in diagnostics and interdisciplinary treatment of genetic and metabolic skeletal disorders, limb anomalies, secondary osteoporosis, osteo/spondyloarthritis and another disorders that negatively influence development and quality of locomotor apparatus during human life. Both papers on progress in research of connective tissue diagnostics, medical and surgical therapy of multiple congenital abnormalities of skeleton mainly in the fields of paediatric orthopaedic surgery and plastic surgery, orthotics and prosthetics treatment, and papers dealing with biomechanics, clinical anthropology and paleopathology are appreciated.

The journal has an interdisciplinary character which gives possibilities for complex approach to the problems of locomotor system. The journal belongs to clinical, preclinical and theoretical medical branches which connect various up-to-date results and discoveries concerned with locomotor system. You can find the volumes of Locomotor System journal at <http://www.pojivo.cz/cz/pohybove-ustroji/> since 1997 (free of charge). Since 2013 only electronic edition of the journal is available. That is why we recommend to all subscribers and those interested apply at <http://www.pojivo.cz/en/newsletter>, enter personal data, titles and e-mail address where the journal will be mailed.

Abstracts of presented papers are excerpted in EMBASE/Excerpta Medica (from the year 1994) and in the Bibliographia medica Čechoslovaca (from the year 2010). We prefer the manuscripts to be prepared according to Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (Vancouver Declaration, Brit med J 1988; 296, p. 401–405).

29. ročník časopisu Pohybové ústrojí – pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii
je věnován jubilantům, členům Společnosti pro pojivové tkáně ČLS J.E. Purkyně
a členům redakční rady časopisu

**prof. Ing. Františkovi Maršíkovi, DrSc. – 80 let,
prof. MUDr. Štěpánovi Svačinovi, DrSc. – 70 let,
odb. asistentovi MUDr. Josefovi Krausovi, CSc. – 71 let
MUDr. Jiřímu Vosátkovi – 72 let
a odb. asistentovi Jackovi Karskimu, MD, Ph.D. – 59 let**

The 29th volume of Locomotor System journal – Advances in Research, Diagnostics and Therapy
is dedicated to jubilarians, members of the Society for Connective Tissues
of the Czech Medical Association J.E. Purkyně and members of the Editorial Board of this journal

**Professor Ing. František Maršík, DrSc – 80 years
Professor Štěpán Svačina, DrSc – 70 years
Assist. Professor Josef Kraus, PhD – 71 years
Jiří Vosátka, MD – 72 years
and Assist. Professor Jacek Karski, MD, PhD – 59 years**

POHYBOVÉ ÚSTROJÍ – POKROKY VE VÝZKUMU, DIAGNOSTICE A TERAPII, 29, 2022, č. 2

Datum vydání: 30. 04. 2023

OBSAH

SLOVO ČTENÁŘŮM – EDITORIAL 178

OBRÁZEK NA TITULNÍ STRANĚ A POPIS

MAŘÍK IVO, MAŘÍKOVÁ ALENA, POVÝŠIL CTIBOR
Mnohočetné kartilaginosní exostózy (MCE) 183

DOPIS EDITOROVI

MUSILOVÁ ZDENA
Naše cesta s hemiparézou 194

PŘEHLEDOVÉ PRÁCE

ACHONDROPLAZIE V ČESKÉ REPUBLICE AKTUÁLNĚ 202

MAŘÍK IVO, ZEMKOVÁ DANIELA, MYSLIVEC RADEK, ČERNÝ PAVEL, MAŘÍKOVÁ ALENA, PETRÁŠOVÁ ŠÁRKA, KRAWCZYK PETR,
KRULISOVÁ VERONIKA, POVÝŠIL CTIBOR.
Achondroplazie: ortopedické a ortopedicko-protetické léčení dětí v České republice 204

ZEMKOVÁ DANIELA, PETRÁŠOVÁ ŠÁRKA, VÁŽNÁ ANNA, ANÝŽOVÁ TEREZA, MAŘÍKOVÁ ALENA, MAŘÍK IVO
Achondroplazie – auxologické aspekty 231

KRAUS JOSEF
Neurologické komplikace achondroplazie 240

Nová léčba pacientů s achondroplazií	256
--	-----

KASUISTIKY

KRULIŠOVÁ VERONIKA, MAŘÍK IVO, ZEMKOVÁ DANIELA, PASZEKOVÁ HELENA, MICHALOVSKÁ RENÁTA, VLČKOVÁ ZDĚNKA Radioulnární synostóza a talonavikulární koalice – neobvyklé projevy Feingoldova syndromu typu 1	262
---	-----

ZPRÁVY

Informace o Společnosti pro pojivové tkáně ČLS JEP	274
Přihláška řádného člena Společnosti pro pojivové tkáně ČLS JEP	275
Přihláška řádného člena Ortopedicko-protetické společnosti ČLS JEP	275

Oznámení úmrtí

Doc. Dr. Med. Kazimierz Kozlowski, M.R.A.C.R. (1928–2022)	278
Professor MUDr. Georg Neff (1938–2023)	284
Doc. MUDr. et MUDr. Jiří Ramba, DrSc. (1940–2023)	288

SMĚRNICE AUTORŮM	292
------------------------	-----

OBSAH ROČNÍKU 2021	297
--------------------------	-----

OBSAH ROČNÍKU 2022	301
--------------------------	-----

LOCOMOTOR SYSTEM –

ADVANCES IN RESEARCH, DIAGNOSIS AND THERAPY, 29, 2022, No. 2

Date of release 30. 4. 2023

CONTENT

A WORD TO READERS – EDITORIAL	180
-------------------------------------	-----

TITLE PICTURE AND DESCRIPTION

MAŘÍK IVO, MAŘÍKOVÁ ALENA, POVÝŠIL CTIBOR Multiple Cartilaginous Exostoses (MCE)	188
---	-----

LETTER TO EDITOR

MUSILOVÁ ZDENA Our journey with hemiparesis	194
--	-----

REVIEW ARTICLES

ACTUAL STATE OF ACHONDROPLASIA IN THE CZECH REPUBLIC	202
--	-----

MAŘÍK IVO, ZEMKOVÁ DANIELA, MYSLIVEC RADEK, ČERNÝ PAVEL, MAŘÍKOVÁ ALENA, PETRÁŠOVÁ ŠÁRKA, KRAWCZYK PETR, KRULISOVÁ VERONIKA, POVÝŠIL CTIBOR. Achondroplasia: orthopaedic and orthopaedic-prosthetic treatment of children in the Czech Republic	204
--	-----

ZEMKOVÁ DANIELA, PETRÁŠOVÁ ŠÁRKA, VÁŽNÁ ANNA, ANÝŽOVÁ TEREZA, MAŘÍKOVÁ ALENA, MAŘÍK IVO Achondroplasia – auxological aspects	231
---	-----

KRAUS JOSEF Neurological complications of achondroplasia	240
---	-----

ONDŘEJ SOUČEK, ZDENĚK ŠUMNÍK	
------------------------------	--

New treatment for achondroplasia patients	256
---	-----

CASE REPORTS

KRULÍŠOVÁ VERONIKA, MAŘÍK IVO, ZEMKOVÁ DANIELA, PASZEKOVÁ HELENA, MICHALOVSKÁ RENÁTA, VLČKOVÁ ZDĚNKA Radioulnar synostosis – uncommon manifestation of Feingold syndrome type 1	262
--	-----

NEWS

Information on the Society for Connective Tissues, Czech Medical Association J.E. Purkyně, Prague, CZ	276
--	-----

Membership application of The Society for Connective Tissues, Czech Medical Association J.E. Purkyně, Prague, CZ	277
---	-----

Membership application of The Orthopaedic and Prosthetic Society, Czech Medical Association J.E. Purkyně, Prague, CZ	277
---	-----

In Memoriam

Assoc. Professor Kazimierz Kozłowski, MD, M.R.A.C.R. (1928–2022)	278
--	-----

Professor Georg Neff, MD, (1938–2023)	284
---	-----

Assoc. Professor Jiří Ramba, MD, DSc. (1940–2023)	288
---	-----

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	295
--------------------------------	-----

CONTENTS OF VOLUME 2021	299
-------------------------------	-----

CONTENTS OF VOLUME 2022	304
-------------------------------	-----

Vážení čtenáři, autoři a inzerenti!

Děkujeme za Vaši nezastupitelnou pomoc při tvorbě mezioborového odborného recenzovaného časopisu „Pohybové ústrojí – pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii (dále PÚ).

Všechna čísla časopisu (včetně Supplement) vydaná od roku 1997 najdete ve formátu PDF na webové stránce Společnosti pro pojivové tkáně České lékařské společnosti J. E. Purkyně z.s. (SPT ČLS JEP) <http://www.pojivo.cz/cz/pohybove-ustroj/> (bezplatný přístup).

Časopis PÚ byl v roce 2008 zařazen Radou pro výzkum, vývoj a inovace vlády ČR na Seznam recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice. Od roku 2013 je časopis PÚ vydáván pouze v elektronické formě (v roce 2014 bylo přiděleno nové ISSN 2336-4777). V souvislosti se změnou v elektronickou formu vydávání v roce 2013 časopis nedopatřením vypadl z tohoto Seznamu. Od roku 2015 je elektronická forma Pohybového ústrojí opět na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik.

Od roku 2016 vydáváme v časopisu PÚ příspěvky přijaté po recenzi jako číslo 1 a 2, dále dvě Supplementa obsahující souhrny nebo abstrakta ze sympozií Kubátovy dny a mezinárodního symposia.

Čtenář v tomto čísle nalezne poučení o účinnosti časné fyzioterapie u nedonošeného dítěte s hemiparézou. Dočte se aktuální informace o závažné problematice a komplexním léčení dětí s achondroplazií v České republice z pohledu zkušených specialistů (dětského ortopeda, auxologa, dětského neurologa, genetika a pediatra), i o nejnovější léčbě syntetickým C natriuretickým peptidem (vosoritide), která je dnes dostupná pro české děti s achondroplazií od 2 let a která by mohla zmírnit typické komplikace u této kostní dysplazie a nahradit chirurgickou léčbu prodlužování končetin u nás i ve světě. Dále se dozví recentní informace o diagnostice a symptomatickém léčení vzácných genetických chorob pohybového aparátu.

Ve zprávách informujeme čtenáře o významných odbornících, kteří se zasloužili v minulých letech o mezinárodní symposium Praha-Sydney, Praha-Sydney-Lublin, Praha-Lublin-Sydney-St. Petersburg a přispěli k tvorbě časopisu PÚ svými vysoce odbornými příspěvky a recenzemi. Jejich čas se naplnil, a tak jsme jejich památce věnovali naši vzpomínku.

Koncem roku 2022 jsme opožděně vydali **číslo 1 časopisu PÚ, 29, 2022**. Při příležitosti tradičního jednodenního symposia **28. Kubátův den** (téma Ortopedická protetika – mezioborová spolupráce – adaptace a kompenzace zahrnoval pět sekcí: 1. Systémová onemocnění pojiva – revmatologie 2. Genetické choroby skeletu 3. Ortopedická protetika 4. Vybrané biochemické a biomechanické aspekty pojivové tkáně 5. Podiatrie), které se konalo 25. března 2023 osvědčenou hybridní formou, bylo publikováno **Supplementum 1 časopisu PÚ, 30, 2023**. Během zahájení symposia byli RNDr. Martinem Braunem, Ph.D. představeni jubilanti, čestní členové Společnosti pro pojivové tkáně (SPT) ČLS JEP vážený pan prof. MUDr. Josef Hyánek, DrSc. (90 let) a vážený pan prof. MUDr. Ctibor Povýšil,

DrSc. (80 let). Dále byli představeni prof. MUDr. Ivo Maříkem, CSc. jubilanti, kteří patří k zakladatelům a členům výboru Společnosti pro pojivové tkáně (SPT) ČLS JEP, a to paní Ing. Hana Hulejová (65 let), pan RNDr. Martin Braun, Ph.D. (50 let) a paní MUDr. Olga Hudáková, Ph.D. (50 let). Tito byli oceněni Diplomem čestné členství v SPT ČLS JEP. Odborné životopisy všech jubilantů a abstrakta velmi zajímavých sdělení jsou publikovány v Suplementu 1 časopisu PÚ, 30, 2023, které je dostupné na webových stránkách obou symposií organizujících společností www.pojivo.cz a www.ortoprotetika.cz. V dohledné době zde naleznete i video záznam přednášek velmi úspěšného symposia, kterého se v tomto roce zúčastnilo 348 posluchačů (148 mužů a 200 žen).

Posláním časopisu PÚ je, jako v minulých letech, uveřejňovat vědecké práce zabývající se diagnostikou a mezioborovým léčením genetických kostních chorob, vrozených defektů končetin, sekundární osteoporózy, osteo/spondylartrózy, ale i jiných chorob, které ve svých důsledcích negativně ovlivňují růst, vývoj a kvalitu pohybového ústrojí v průběhu lidského života. Ceněny jsou práce vycházející z výzkumu pojivových tkání na všech úrovních poznání, práce orientované na biochemickou, morfologickou, genetickou a molekulární diagnostiku chorob pohybového ústrojí. Zvláštní pozornost je přikládána pracím z oblasti ortopedické a antropologické biomechaniky, neuroadaptačním změnám skeletu v období růstu, řízené remodelaci pojivových tkání, studiím muskuloskeletálních a neuronálních interakcí v závislosti na léčebných metodách (kalciotropní léky, rehabilitace, ortoticko-protetické a operační léčení aj.) a v neposlední řadě studiím antropologickým a paleopatologickým. Oceňujeme především interdisciplinárně zaměřené práce. V anglickém jazyce jsou publikována sdělení zahraničních i našich autorů. Žádaným doplněním obsahu časopisu jsou zprávy ze sjezdů a konferencí. Zveřejňujeme oznámení o životním výročí členů RR časopisu, SPT ČLS JEP z.s., OPS ČLS JEP z.s. a významných osobností, sdělení o prioritních pozorováních, ze studií a poznávacích cest aj.

V každém ročníku najdete směrnice pro autory příspěvků, kterým věnujte prosím pozornost při tvorbě Vašich vědeckých sdělení. Souhrny prací publikovaných v časopisu jsou excerpovány v EMBASE / Excerpta Medica (od r. 1994) a v Bibliographia medica Československa (od r. 2010).

K prosazení časopisu Pohybové ústrojí mezinárodně přispívá citovat práce publikované v našem časopisu v příspěvcích posílaných do zahraničních impaktovaných časopisů. Pro zvýšení mezinárodního zájmu o časopis PÚ je žádoucí získávat původní kvalitní práce a kazuistiky v angličtině. Souhrny všech prací doporučujeme psát co nejvýstižněji, strukturovaně, česky a anglicky (objectives, methods, results and discussion), s klíčovými slovy.

Těšíme se na Vaši spolupráci a tvůrčí připomínky v roce 2023.

Redakční rada



A WORD TO READERS

Dear readers, authors and advertisers!

Thank you for your indispensable help in the creation of the interdisciplinary peer-reviewed journal Locomotor System – Advances in Research, Diagnosis and Therapy (journal LS).

All issues of the journal (including the Supplement) published since 1997 can be found in PDF format on the web page of the Society for Connective Tissues of the Czech Medical Association J. E. Purkyne (SCT CMA JEP) <http://www.pojivo.cz/cz/pohybove-ustroji/> (free access).

In 2008, the journal was included by the Council for Research, Development and Innovation of the Government of the Czech Republic in the List of peer-reviewed non-impacted periodicals published in the Czech Republic. Since 2013, the journal has been published only in electronic form (in 2014, a new ISSN 2336-4777 was assigned). In connection with the change to electronic publication in 2013, the journal inadvertently dropped from this List. Since 2015, the electronic form of the journal Locomotor System is again on the List of peer-reviewed non-impacted journals.

Since 2016, we have been publishing papers accepted after peer review as Issues 1 and 2, as well as two Supplements containing summaries or abstracts from the Kubát Days and International Symposia.

The lack of submissions is the reason for the delay in the publication of this **issue 2 of LS, 29, 2022**, which will not be published until April 2023.

In this issue, the reader will find instruction on the effectiveness of early physiotherapy in the premature infant with hemiparesis. He will read up-to-date information on the serious issue and complex treatment of children with achondroplasia in the Czech Republic from the perspective of experienced specialists (paediatric orthopaedist, auxologist, paediatric neurologist, geneticist and paediatrician), as well as the latest treatment with synthetic C natriuretic peptide (vosoritide, Voxzogo), which is now available for Czech children with achondroplasia from 2 years of age and which could alleviate typical complications of this bone dysplasia and replace surgical treatment of limb lengthening in the Czech Republic and worldwide. He will also learn recent information on the diagnosis and symptomatic treatment of rare genetic musculoskeletal diseases.

In the news we inform the readers about the distinguished experts who have contributed in the past years to the international symposium Prague-Sydney, Prague-Sydney-Lublin, Prague-Lublin-Sydney-St. Petersburg and have contributed to the creation of the Locomotor journal with their highly professional contributions and reviews. Their time has come to an end and we have dedicated our memorial to their memory.

At the end of 2022, we belatedly published **issue 1 of the journal PÚ, 29, 2022**.

On the occasion of the traditional one-day symposium **28th Kubát's Day** (topic Orthopaedic Prosthetics – Interdisciplinary Collaboration – Adaptation and Compensation included five sections: 1. Systemic connective tissue diseases – rheumatology 2. Genetic skeletal diseases 3. Orthopaedic Prosthetics 4. Selected Biochemical and Biomechanical Aspects of Connective Tissue 5. Podiatry), held on March 25, 2023 in a proven hybrid format, was published **Supplement 1 of the journal LS 30, 2023**. Martin Braun, RNDr., Ph.D., presented the jubilarians, honorary members of the Society for Connective Tissues (SCT) of the Czech Medical Association J. E. Purkyne (CMA JEP), esteemed Prof. Josef Hyánek, MD, DrSc. (90 years) and esteemed Prof. Ctibor Povýšil, MD, DrSc. (80 years). Furthermore, the jubilarians who belong to the founders and members of the Committee of the SCT CMA JEP were introduced by Prof. Ivo Mařík, MD, PhD: Eng. Hana Hulejová (65 years), Mr. RNDr. Martin Braun, PhD (50 years) and Mrs. Olga Hudáková, MD, PhD (50 years). They were awarded the Diploma of Honorary Membership in SCT CMA JEP. The professional biographies of all the jubilarians and abstracts of very interesting communications are published in Supplement 1 of the journal LS, 30, 2023, which is available on the websites of both symposium organizing companies www.pojivo.cz and www.ortoprotetika.cz. In the near future, you will also find a video recording of the lectures of the very successful symposium, which was attended by 348 participants (148 men and 200 women) this year.

The mission of the journal is to publish scientific papers dealing with the diagnosis and interdisciplinary treatment of genetic bone diseases, congenital defects of the limbs, secondary osteoporosis, osteo/spondylarthritis, as well as other diseases that adversely affect the growth, development and quality of the musculoskeletal system during human life. Works based on research on connective tissues at all levels of knowledge, works oriented on biochemical, morphological, genetic and molecular diagnostics of musculoskeletal diseases are valued.

Particular attention is paid to works in the field of orthopaedic and anthropological biomechanics, neuroadaptive changes of the skeleton during the growth period, controlled remodelling of connective tissues, studies of musculoskeletal and neuronal interactions in relation to therapeutic methods (calciotropic drugs, rehabilitation, orthotic-prosthetic and surgical treatment) and, last but not least, anthropological and palaeopathological communications. We particularly appreciate the interdisciplinary work. Communications by foreign and national authors are published in English. Reports from congresses and conferences are a welcome addition to the content of the journal. In the news section, we publish announcements of life anniversaries of members of the editorial board of the journal, Society for Connective Tissues CMA JEP & Society for Prosthetics and Orthotics CMA JEP and important personalities, announcements of priority observations, study and discovery trips, etc.

In each edition, you will find guidelines for authors of papers, which please pay attention to when drafting your scientific communications. Summaries of papers published in the journal are excerpted in EMBASE / Excerpta Medica (since 1994) and in Bibliographia medica Českoslovacica (since 2010).

The citation of papers published in our journal in papers sent to foreign impacted journals contributes to the promotion of the journal Locomotor System internationally. In order to increase the international interest in the journal of Locomotor System, it is desirable to obtain original high quality papers and case reports in English. Abstracts of all papers are recommended to be written as concisely as possible, structured, in Czech and English (objectives, methods, results and discussion), with key words.

We look forward to your cooperation and creative comments in 2023.

Editorial Board



OBRÁZEK NA TITULNÍ STRANĚ ČASOPISU: MNOHOČETNÉ KARTILAGINOSNÍ EXOSTÓZY

OBRÁZEK NA TITULNÍ STRANĚ ČASOPISU časopisu (**obr. 1**) demonstruje typické rentgenologické obrazy a lokalizaci na skeletu u **Mnohočetných kartilaginوسných exostóz (MCE)**. V literatuře se pro MCE užívají synonymní názvy: dědičné mnohočetné exostózy, diafyzární aklazie, exostózová chondrodysplazie, juvenilní osteokartilaginózní exostózy a mnohočetné exostózy typ I, II a III.

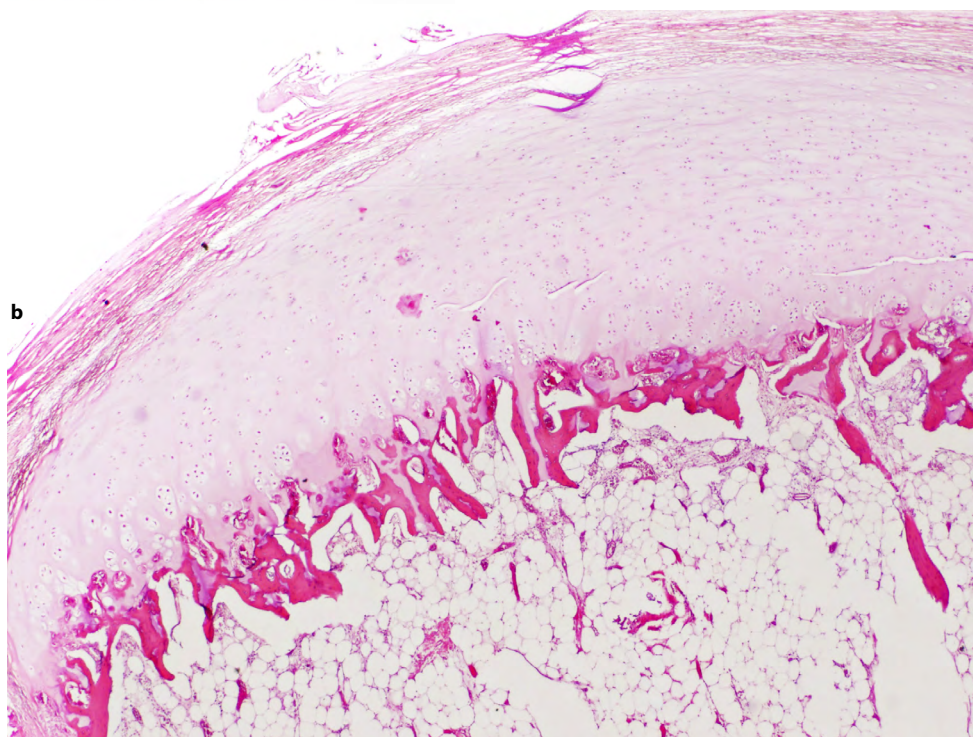
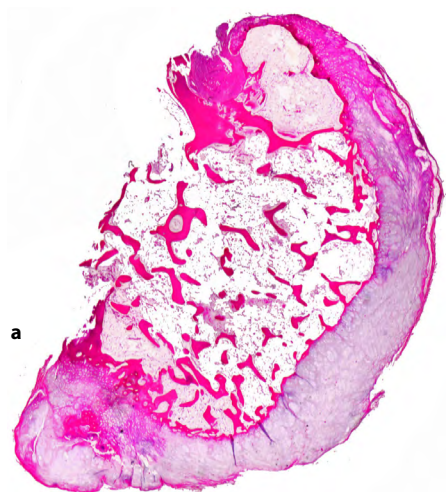
V 19. století několik typických případů popsal Virchow (**1876**). Volkov (**1972**) uvedl, že MEC je některými autory řazena mezi nádorům podobná onemocnění kostí a že byla zjištěna na vykopaných kostrách neolitického muže a lidoopa (*Pithecanthropus*).

Podle *Nosologie a klasifikace genetických kostních chorob: revise 2019* (**Mortier et al. 2020**) je MEC zařazena ve 29. skupině nazvané **Dezorganizovaný vývoj kostních komponent** (OMIM No. 133700, 133701, 600209, AD dědičnost, gen EXT1, EXT2, ([609577](#)) ([609577](#)) ORPHANET kód 321).

MCE je výsledkem vývojové poruchy epifyzární chrupavky (viz **obr. 2 a, b**). Kostní struktura uvnitř exostózy odpovídá spongióze a přímo přechází do spongiózy metafýzy. Kompakta exostózy rovněž přechází plynule v kompaktu dlouhé kosti. Na vrcholu exostózy se někdy prokazuje bezstrukturný



Obr. 1.



Obr. 2 a, b. Histologie: a) histotopogram osteochondromu, b) osteochondrom – zvětšeno 80x, HE. S laskavým svolením profesora MUDr. Ctibora Povýšila, DrSc.

vápenatý stín, odpovídající kalcifikované chrupavčité čepičce. Exostózy anebo sekundární deformity se obvykle pozorují do 12 let. Na RTG snímcích se zjišťují exostózy na rozšířených metafýzách, exostózy se s růstem zvětšují a migrují z metafýz do diafýz. Růst lézí se během adolescence zpomaluje a v dospělosti se nové léze neobjevují. Lokalizace kartilaginózních exostóz bývá polyostotická, polytopní a není symetrická. RTG obraz je pro diagnózu rozhodující.

Obrázek na titulní straně (obr. 1) je složen ze snímků obvyklých radiologických skeletálních znaků. MCE a typické expanze metafýz se vyskytují obvykle v oblasti kolenních kloubů a na horních koncích humerů, což jsou místa s největším růstovým potenciálem (**Spranger et al. 1974, Mařík 2001**): **vlevo nahoře a dole:** dvě exostózy *pravého proximálního humeru* – chlapec 13 let – a dvě exostózy *zevního konce pravého klíčku* – dívka 8 let. **Uprostřed dole:** *Prsty pravé nohy* – chlapec 9 let: hypoplazie středních článků 2.–5. prstu, drobné exostózy na distálním článku 1., 3.–5. prstu. *Levá ruka a zápěstí* – dívka 9,5 roku: uzavřená růstová fýza **základního článku 4. prstu a růstové fýzy 3.–5. metakarpu**, které jsou zkrácené. Rozšířené metafýzy základního a středního článku 3. prstu a středního článku 4. prstu, kde jsou patrné drobné exostózy. Ulna je distálně zkrácená a přihrocená, artikulace zápěstí je mezi radiem, os lunatum a naviculare. Exostózy mezi distálním koncem radia a ulny. **Uprostřed nahoře:** *pravý kyčelní kloub* – chlapec 13 let: difúzní expanze proximálního femuru, široký valgósni krček a plochá epífýza hlavice femuru; exostózy v okolí velkého a malého trochanteru, při zevním okraji acetabula a zevně od spina iliaca anterior superior. Lehká protruze acetabula do pánve. **Vpravo:** *pravé koleno* – chlapec 9,5 roku: difúzní expanze metafýz, přisedlé a stopkaté exostózy, osmičkové dlahy aplikované s cílem dočasné mediální hemi-epifyzeodézy a postupné korekce valgosity kolen.

Použity kopie RTG snímků z archivu Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu s.r.o., Olšanská 7, 130 00 Praha 3.

Radiografické znaky

Pozorují se nepravidelně rozšířené metafýzy s přisedlými nebo stopkovitými výrůstky, které směřují k diafýzám dlouhých kostí. Postižené dlouhé kosti jsou často zkrácené, někdy se prokazuje tibiofibulární nebo radioulnární synostóza (častěji distální), která brání supinaci a pronaci předloktí. Distální konec ulny a proximální konec fibuly může být zkrácený, rozšířený nebo přihrocený. V kolenním a hlezenním kloubu pak vzniká valgózní deformita. Na prstech rukou či nohou se může vytvořit klinodaktylie nebo brachydaktylie. Exostózy se vyskytují i v plochých kostech, častěji podél crista ossis ilei a na vertebrálním okraji lopatky, na koncích klíčních kostí a na žebrech. Vzácně jsou na tělech obratlů, křížové kosti a dolní čelisti, nevyskytují se na klenbě lebky.

Klinické příznaky se projevují obvykle v prvních 10 letech. V predilekčních lokalizacích se zjišťují mnohotné tuhé výrůstky, někdy při palpaci bolestivé. Porušeným růstem dlouhých kostí dochází k asymetrickému zkrácení a zakřivení dlouhých kostí, ke kloubním deformitám s omezením rozsahu pohybu. Častá a typická je ulnární a volární deviace ruky označovaná jako Madelungova deformita, způsobená poruchou růstu distálního konce ulny osteochondromem (**Spranger et al., 2018, Mařík**

2001). Analogická porucha růstu vzniká někdy na distálním konci fibuly a vede k biomechanicky závažné valgozitě a instabilitě horního hlezenního kloubu.

Dědičnost je AD se 100% penetrancí pro muže a menší penetrancí pro ženy. Vyšší incidence a těžší projevy ECH jsou u mužů. V jedné rodině je značně variabilní expresivita postižení, 1/3 případů se vyskytuje sporadicky.

Průměrná **incidence** se uvádí okolo 1 : 50 000 živě narozených dětí. Frekvence výskytu ale významně kolísá.

Etioopatogeneze

Většina případů MCE je způsobena mutacemi *EXT1* genu, který je lokalizován na chromosomu 8q24.11-q24.13 nebo *EXT2* genu na chromosomu 11p11-p12. Tyto geny kódují exostosin 1 a 2, transmembránové glykoproteiny, které katalyzují polymerizaci heparan sulfátu. Výsledkem mutací je ztráta tumorosní suprese. Exostózy vznikají u heterozygotů po somatické mutaci druhé, funkční alely (ztráta heterozygosity). Maligní degenerace mnohočetných exostóz je způsobena mechanismy zahrnujícími jiné geny. Nejtěžší formy choroby a maligní transformace jsou sdruženy s mutacemi *EXT1*. Třetí gen způsobující MCE je umístěn na chromosomu 19p (**Le Merrer et al.**, 1994, citováno podle **Spranger et al.**, 2018).

Průběh a prognóza

Průměrná výška mužů se uvádí 170 cm, žen 155 cm. Deformity, porucha kloubního rozsahu, centrace a disproporcionalita dlouhých kostí ovlivňují funkční postižení. V dospělosti se již exostózy nezvětšují a nové se netvoří. Exostózy mohou způsobovat útlak nervů (např. nervus peroneus communis), cév, míšních kořenů i míchy, vzácně mohou být příčinou obstrukce močových cest, střevní obstrukce nebo malpozice dělohy u těhotných. Byl popsán hemothorax u dvanáctileté dívky jako důsledek exostózy žebra (**Taybi a Lachman** 1996). Sarkomatózní degenerace se různými autory odhaduje na 2–10–20 % případů MCE. Podezřelé jsou rychle rostoucí, bolestivé exostózy v dospělosti. Nejčastěji v krajinně kyčelního kloubu, proximálního konce humeru a v osteochondromech plochých kostí. Vzácně k malignizaci dochází před 10. rokem a po 50. roce života.

RTG známkou malignizace je ztráta kostní struktury, neostré ohraničení exostózy a rozpouštění kalcifikací v chrupavčité čepičce, kde se vyvíjí chondrosarkom. Při suspektní malignizaci indikujeme kostní scintigrafii, CT, MRI a ultrazvukové vyšetření (**Matějovský et al.** 1988). Životní prognóza je dobrá, pokud nedojde k malignizaci. Dispenzarizace postižených s ohledem na detekci prekancerotických změn je nutná po celý život. Významné se jeví zjišťování onkogenních markerů v dospělosti (**Mařík** 2001). Časné osteolytické změny lze zachytit monitorováním markerů osteoresorpcí v moči (**Mařík et al.** 2000).

Léčení

Chirurgické odstranění exostózy se indikuje v případech, kdy exostózy způsobují bolest, omezení pohybu kloubu (exostóza může prorůst do kloubní štěrbiny), uzuraci sousední kosti, či útlak nervů, cév a jiných měkkých tkání v okolí exostózy. Exostózy podezřelé z malignizace se musí ihned odstranit i s periostem a chrupavčitou čepičkou. Postižené jedince dispenzarizujeme jako prekancerózu, poučíme je o nutnosti sebepozorování. Madelungovu deformitu předloktí je možno řešit korekční osteotomií radia a prodloužením ulny (**Masada et al.** 1989). V období růstu desaxace kolen a hlezenních kloubů a nestejnou délku dolních končetin indikujeme k epifýzeodéze trvalé (návrtové) částečné či úplné. Timing výkonu řešíme ve spolupráci s antropologem. U desaxací v oblasti kolen a hlezen dnes preferujeme dočasnou hemi-epifýzeodézu s využitím osmičkových dlah. Po skončení růstu nestejnou délku (a současně i desaxce) je možné řešit prolongací končetiny pomocí zevního fixátoru (**Mařík 2001**) nebo korekčními osteotomiemi. Kostní remodelace při těchto výkonech je velmi dobrá (zkušenost autora).

Diferenciální diagnóza (Taybi a Lachman 1996):

1. Enchondromatóza se vyznačuje enchondromy v metakarpech (metatarzech) a falangách rukou (nohou), v metafýzách dlouhých kostí se rentgenologicky prokazují pruhovitá projasnění. Exostózy jsou malé a ojedinělé. Ojedinělé exostózy se nalézají i u případů metachondromatózy. Maffucciho syndrom se kromě mnohočetných enchondromů a ekchondromů projevuje mnohočetnými hemangiomy. U obou těchto generalizovaných chondromatóz je vysoké procento malignizace, a to v rozmezí 30–50 % (**Matějovský et al.** 1988). Jako Ollierova choroba se označuje enchondromatóza lokalizovaná na jednu končetinu nebo na polovinu těla.
2. Solitární osteochondromy se nedají rentgenologicky ani histologicky odlišit od mnohočetně se vyskytujících exostóz.
3. Exostózy se mohou vyvinout i u některých jiných kostních chorob a syndromů, např. u trichorinofalangeálního syndromu, typ 2 (Langer-Giedion), Turnerova syndromu, brachydaktylie typu E a XYY. Popisují se i koincidence hypochondroplazie nebo achondroplazie a mnohočetných exostóz. Exostózy byly zjištěny dále ve spojení s pseudohypoparathyreoidismem, morbus Legg-Calvé-Perthes, kardiopatií a ve spojení s mentální retardací, schizofrenií, Wilmsovým tumorem a pod.
4. Ojedinělé exostózy mohou být následkem mechanického dráždění periostu, subperiostálního poúrazového krvácení nebo periostitidy.

THE FIGURE ON THE TITLE PAGE OF THE JOURNAL: MULTIPLE CARTILAGINOUS EXOSTOSES

The figure on the title page of this journal demonstrates the typical radiological images and skeletal localization in **Multiple Cartilaginous Exostoses (MCE)**. In the literature, synonymous names for MCE are used: *hereditary multiple exostoses*, *diaphyseal aclasia*, *exostosis chondrodysplasia*, *juvenile osteochondilaginous exostoses*, and *multiple exostoses types I, II, and III*.

In the 19th century, several typical cases were described by **Virchow**, 1876. **Volkov** 1972 reported that MEC is classified by some authors as a tumor-like bone disease and that it has been found in excavated skeletons of Neolithic man and an ape (*Pithecanthropus*).

According to the Nosology and Classification of Genetic Bone Diseases: 2019 Revision **Mortier et al.**, 2020 MEC is classified in the 29th group called Disorganized development of skeletal components (OMIM No. 133700, 133701, 600209, AD inheritance, gene EXT1, EXT2, (609577) (609577) ORPHANET code 321, 321).



Figure 1. The cover image is composed of images of common radiological skeletal features. MCEs and typical metaphyseal expansions are usually found at the knee joints and at the upper ends of the humeri, the sites with the greatest growth potential (**Spranger et al.** 2018, **Mařík** 2001).

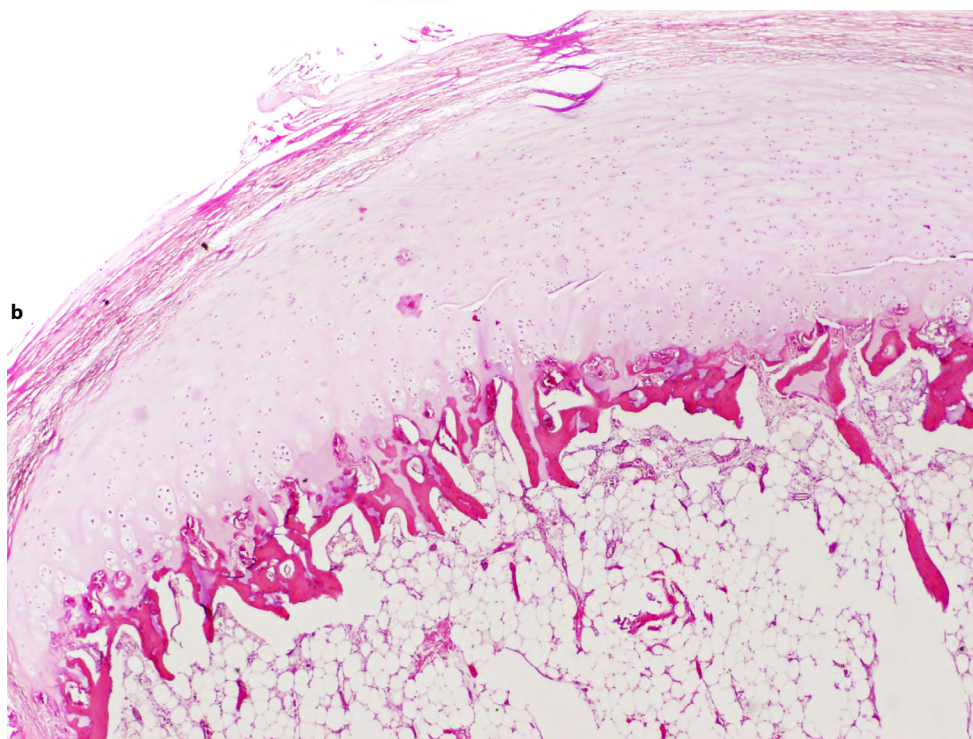
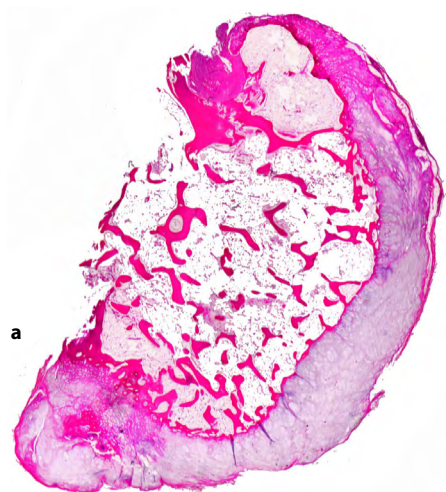


Figure 2 a, b. Histology: a) histotopogram of osteochondroma, b) osteochondroma, magnified 80x, HE. Courtesy of Professor Ctibor Povýšil, MD, DSc.

MCE is the result of a developmental disorder of the epiphyseal cartilage (see **Fig. 2 a, b**). The bone structure within the exostosis corresponds to spongiosis and directly transitions into spongiosis metaphysis. The compact of the exostosis also transitions smoothly into the compact of the long bone. The apex of the exostosis sometimes shows a structureless calcareous shadow, corresponding to a calcified cartilaginous cap. Exostoses and/or secondary deformities are usually observed by 12 years of age. Radiographs reveal exostoses on enlarged metaphyses, and exostoses increase in size with growth and migrate from the metaphyses to the diaphyses. Lesion growth slows during adolescence and no new lesions appear in adulthood. The localization of cartilaginous exostoses tends to be polyostotic, polytopic and not symmetrical. The radiographic picture is decisive for the diagnosis.

Left (top and bottom): two exostoses of the right proximal **humerus** – boy 13 years old – and two exostoses of the outer end of the right clavicle – girl 8 years old. **Bottom centre:** Toes of right **foot** – boy 9 years old: hypoplasia of middle phalanges of 2nd–5th toes, small exostoses on distal phalanges of 1st, 3rd–5th toes. **Left hand and wrist** – girl 9.5 years old: closed growth physis of the basal article of the 4th finger and growth physes of the 3rd–5th metacarpals, which are shortened. Extended metaphyses of the base and middle article of the 3rd finger and the middle article of the 4th finger, where small exostoses are visible. Ulna is distally shortened and pronounced, wrist articulation is between radius, os lunatum and naviculare. Exostoses between distal end of radius and ulna. **Middle top:** right **hip joint** – boy 13 years old: diffuse expansion of the proximal femur, wide valgus neck and flat epiphysis of the femoral head; exostoses around the greater and lesser trochanter, at the outer edge of the acetabulum and externally from the spina iliaca anterior superior. Slight protrusion of the acetabulum into the pelvis. **Right:** right **knee** – boy 9.5 years old: diffuse metaphyseal expansion, sessile and pedunculated exostoses, two eight splints applied with the aim of temporary medial hemi-epiphyseodesis and gradual correction of knee valgus.

Copies of radiographs from the archive of the Centre for Defects of Locomotor apparatus, Olšanská 7, 130 00 Praha 3 were used.

Radiographic features

Irregularly expanded metaphyses with sessile or pedunculated growths are observed, which are directed towards the diaphyses of long bones. The affected long bones are often shortened, sometimes showing tibiofibular or radioulnar synostosis (more often distal), which prevents supination and pronation of the forearm. The distal end of the ulna and the proximal end of the fibula may be shortened, widened or convoluted. A valgus deformity then develops at the knee and ankle joints. A clinodactyly or brachydactyly may develop on the fingers or toes. Exostoses also occur in the flat bones, more commonly along the crista ossis ilei and on the vertebral edge of the scapula, at the ends of the clavicles and on the ribs. They are rare on the vertebral bodies, sacrum and mandible, but do not occur on the skull vault.

Clinical symptoms usually appear in the first 10 years. In predilection localizations, multiple rigid growths are found, sometimes painful on palpation. The impaired growth of the long bones

leads to asymmetrical shortening and curvature of the long bones, to articular deformities with restricted range of motion. A common and typical ulnar and volar hand deformity is referred to as Madelung's deformity, caused by impaired growth of the distal end of the ulna by an osteochondroma (Spranger et al. 2018, Mařík 2001). An analogous growth disorder sometimes occurs at the distal end of the fibula and leads to biomechanically severe valgus and instability of the upper ankle joint.

Mode of Inheritance is AD with 100% penetrance for males and lesser penetrance for females. The higher incidence and more severe manifestations of MCE are in males. There is considerable variability in the expression of disability within a family, with 1/3 of cases occurring sporadically. The average **incidence** is reported to be around 1 : 50,000 live births. However, the frequency of occurrence varies considerably.

Molecular basis and pathogenesis

Most cases of MCE are caused by mutations in the *EXT1* gene located on chromosome 8q24.11-q24.13 or the *EXT2* gene on chromosome 11p11-p12. These genes encode exostosin 1 and 2, transmembrane glycoproteins that catalyze the polymerization of heparan sulfate. Mutations result in loss of tumor suppression. Exostoses arise in heterozygotes after somatic mutation of the second, functional allele (loss of heterozygosity). Malignant degeneration of multiple exostoses is caused by mechanisms involving other genes. The most severe forms of disease and malignant transformation are associated with mutations in *EXT1*. A third gene causing MCE is located on chromosome 19p (Le Merrer et al., 1994, cited by Spranger et al., 2018).

Course and prognosis

The average height of men is 170 cm, women 155 cm (Spranger et al. 2018). Deformities, impaired joint range, centration and disproportionality of the long bones affect functional disability. In adulthood, exostoses no longer enlarge and new ones do not form. Exostoses can cause oppression of nerves (e.g. nervus peroneus communis), blood vessels, spinal roots and spinal cord, and rarely can cause urinary tract obstruction, intestinal obstruction or uterine malposition in pregnant women. Haemothorax has been described in a 12-year-old girl as a consequence of rib exostosis (Taybi and Lachman 1996). Sarcomatous degeneration is estimated by various authors to account for 2–10% of MCE cases. Rapidly growing, painful exostoses in adulthood are suspected. Most commonly in the hip region, proximal end of the humerus and in osteochondromas of the flat bones. Rarely, malignancy occurs before age 10 and after age 50. The radiographic sign of malignancy is loss of bone structure, blurred exostosis and dissolution of calcifications in the cartilaginous cap where chondrosarcoma develops. When malignancy is suspected, bone scintigraphy, CT, MRI, and ultrasound are indicated (Matejovsky et al. 1988). Life prognosis is good if malignancy does not occur. Dispensing of affected patients with regard to detection of precancerous changes is necessary throughout life. Detection of oncogenic markers in adulthood appears to be important (Mařík 2001). Early osteolytic changes can be detected by monitoring urinary markers of osteoresorption (Mařík et al. 2000).

Treatment

Surgical removal of exostoses is indicated in cases when exostoses cause pain, limitation of joint movement (the exostosis may grow into the joint space), the closure of adjacent bone, or oppression of nerves, blood vessels and other soft tissues around the exostosis. Exostoses suspected of malignancy must be removed immediately with the periosteum and cartilaginous cap. Affected individuals are dispensed as precancerous, and instructed on the need for self-examination. Madelung's deformity of the forearm can be addressed by corrective osteotomy of the radius and extension of the ulna (**Masada et al.** 1989). In the growing period of desaxation of the knee and ankle joints and unequal length of the lower limbs, we indicate epiphysiodesis for permanent (drilling) partial or complete. The timing of the procedure is discussed in collaboration with the anthropologist. For desaxations in the knees and ankles, we now prefer temporary hemi-epiphyseodesis using eight-plates. After growth has ceased, unequal length (and at the same time desaxation) can be addressed by lengthening the limb with an external fixator (**Mařík** 2001) or corrective osteotomies. Bone remodelling during these procedures is very good (author's experience).

Differential diagnosis (Taybi and Lachman 1996, Spranger et al. 2018)

1. Enchondromatosis is characterized by enchondromas in the metacarpals (metatarsals) and phalanges of the hands (feet), with radiologic evidence of streaky lucencies in the metaphyses of the long bones. Exostoses are small and sporadic. Isolated exostoses are also found in cases of enchondromatosis. Maffucci syndrome presents with multiple hemangiomas in addition to multiple enchondromas and exochondromas. In both of these generalized chondromatoses, the percentage of malignancy is high, ranging from 30% to 50% (**Matejovsky et al.** 1988). Enchondromatosis localized to one limb or half of the body is referred to as Ollier's disease.

2. Solitary osteochondromas cannot be distinguished radiologically or histologically from multiple exostoses.

3. Exostoses may also develop in some other bone diseases and syndromes, e.g. trichorhinophalangeal syndrome, type 2 (Langer-Giedion), Turner syndrome, brachydactyly type E and XYY. Co-occurrence of hypochondroplasia or achondroplasia and multiple exostoses has also been described. Exostoses have also been found in association with pseudohypoparathyroidism, morbus Legg-Calvé-Perthes, cardiopathy, and in association with mental retardation, schizophrenia, Wilms tumor, etc.

4. Isolated exostoses may result from mechanical irritation of the periosteum, subperiosteal post-traumatic hemorrhage or periostitis.

References

KUKLÍK M, MAŘÍK I. Bone Dysplasias Known as Praecanceroses. 14th International Congress of Aleš Hrdlička, Prague and Humpolec, 31.8.–4.9.1999. In: *Pohybové ústrojí*, 6, 1999, č. 3+4, s. 280–81.

MAŘÍK I, HULEJOVÁ H, ŠPAČEK P, HYÁNEK J, ADAM M, HYÁNKOVÁ E, MAZUROVÁ F, ZEMKOVÁ D. Hodnoty některých biochemických ukazatelů kostního metabolismu u kostních dysplazií. *Čes-slov Pediat*, 55, 2000, č. 1, s. 9–15.

MAŘÍK I. Hypofosfatemická křivice. In: Systémové, končetinové a kombinované vady skeletu – část: vybraná kasuistická sdělení, *Pohybové ústrojí* 2001; 8, (3–4):171–182.

MASADA K, TSUYUGUCHI Y, KAWAI H, KAWABATA H et al. Operations for forearm deformity caused by multiple osteochondromas. *J Bone Joint Surg (Br)*, 71B, 1989, s. 24–29.

MATĚJOVSKÝ Z, POVÝŠIL C, KOLÁŘ J. Kostní nádory. Praha: *Avicenum / zdravotnické nakladatelství*, 1988, 448 s.

SPRANGER JW, BRILL PW, HALL CH, NISHIMURA G, SUPERTI-FUNGA A, UNGER S. Bone Dysplasias An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development. 4th ed. *Oxford University Press*, 2018: 728–731.

TAYBI H, LACHMAN RS. Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders, and Skeletal Dysplasias. 4th ed. St. Louis, Baltimore, Boston: *Mosby*, 1996, s. 818–20.

VIRCHOW R. Ueber die Entstehung des Enchondroms und seine Beziehungen zur Enchondrosis und Exostosis cartilaginea. *Monatsber Kon Preuss Akad Wissensch*, 1876, s. 760.

VOLKOV MV. Childhood Osteology. Bone Tumours and Dysplasias. Moscow: *Mir Publishers*, 1972, 466 s.

MORTIER GR, COHN DH, CORMIER-DAIRE V, HALL Ch, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet Part A*. 2020;1–27. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61366>

Professor Ivo Mařík¹, MD, PhD

Alena Maříková, MD¹

Professor Ctibor Povýšil, MD, DSc.²

¹ Centre for Defects of Locomotor Apparatus I.L.C.

Faculty of Health Care Studies, West Bohemia University; Pilsen, Czech Republic

Olšanská 7, 130 00 Prague, Czech Republic

E-mail: ambul_centrum@volny.cz

² Institute of Pathology, 1st Faculty of Medicine and General University Hospital, Prague; Czech Republic

E-mail: ctibor.povysil@lf1.cuni.cz

NAŠE CESTA S HEMIPARÉZOU OUR JOURNEY WITH HEMIPARESIS

Musilová Zdena

zdencamusil@gmail.com

Naše cesta začala 21. července 2020, kdy se mi v ukončeném 33. týdnu těhotenství rozběhl HELLP syndrom (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) a akutním císařským řezem se narodil syn Teodor. Od 20. týdne jsem byla hlídána pro vysoké riziko preeklampsie a hlavně pro pomalejší růst plodu. Ve 29. týdnu mi byly podány kortikoidy pro urychlení maturace plic. I díky tomu měl Teodor po porodu Apgar score 9-10-10, dýchal sám, pouze 2 dny měl minimální kyslíkovou podporu. Byl však extrémně hypotrofický, vážil 1250 g a měřil 36 cm. Druhý den po porodu mu bylo zjištěno mozkové krvácení 1. stupně vlevo, kde následně vznikla pseudocysta 20×22 mm a vyvinula se periventrikulární leukomalácie.

V porodnici jsme strávili měsíc, syn dobře prospíval, do 2 týdnů byl plně kojený. Propustili nás s hmotností 1740 g. Měla jsem obrovský strach, jaké následky krvácení zanechá, protože pracuji jako fyzioterapeut s dětmi s dětskou mozkovou obrnou a napadaly mě černé scénáře. O to víc jsem se upnula k Vojtově metodě¹ (**1, 3**).

Cvičit jsme začali poctivě 4× denně již v porodnici ještě 5 týdnů před termínem porodu (tedy od 35. týdne). Začínali jsme pouze dílčím modelem reflexního plazení (RP), bohužel Teodor se velice rychle unavil. Byla jsem si vědoma, že potřebuje sílu nejen na cvičení, ale i na kojení.

Po návratu domů jsme postupně přidali 1. a 2. fázi reflexního otáčení (RO). Snažila jsem se být v cvičení co nejpreciznější, chtěla jsem pro syna udělat opravdu vše. Nedařilo se mi jej ale zacvičit dostatečně rychle, naopak se mi ho podařilo přetížít. Teodor byl ještě více uplakaný a předrážděný. Požádala jsem tedy o konzultaci a diagnostické vyšetření ve výukovém centru RL-Corpus s.r.o. v Olomouci. Paní ředitelka Bc. Věra Skaličková-Kováčiková vyšetřila primitivní reflexy, provedla polohové testy a pozorovala spontánní motoriku Teodora. Na základě tohoto vyšetření zhodnotila, že je Teodor velmi ohrožen spastickým vývojem (centrální koordinační porucha 3. stupně). Nabídla nám, že můžeme dojíždět na cvičení do jejich centra. Samozřejmě jsem okamžitě souhlasila, i když to znamenalo dojíždět 2× týdně do 70 km vzdálené Olomouce. Ke všemu jsem doma měla starší syny na distanční výuce (1. a 9. třída), což mi situaci neulehčovalo. Naštěstí mi hodně pomohla moje maminka, která mě v mé nepřítomnosti zastoupila i mi velmi pomohla s uplakaným miminkem.

Byla to náročná doba, ale současně vím, že to bylo nejlepší rozhodnutí. Ve 3 měsících kalendářního věku Teodora (v 5 týdnech gestačně) jsme se v RL-Corpus v Olomouci dostali ke skvělým fyzioterapeutkám, k Mgr. Markétě Procházkové, Ph.D. a později k Mgr. Lence Pospíšilové, které

nás svým profesionálním i lidským přístupem provází terapií doposud. Z důvodu již zmíněného přetížení se nejprve upravila délka jednoho cvičení na 2–4 minuty, víc Teodor nezvládl. Pro mě to znamenalo zacvičit rychle a efektivně. Celkem jsme měli vždy 4 modely (různé varianty zajištění modelů RO a RP), stejné jsme cvičili v 1. a 3. cvičení a stejné ve 2. a 4. V každém ze 4 denních cvičení se prostřídaly maximálně 2 modely, jeden model jsme zacvičili do obou stran 2×, druhý model 1×. V dalším cvičení obráceně. Postupně se přidaly 3. a 4. fáze RO a kolem roku i 1. pozice na kolenou. Držení v jednotlivých modelech se rychle obměňovalo podle toho, co jsme potřebovali právě ovlivnit a také v závislosti na Teodorových únicích z poloh. Občas jsem musela ubrat na délce cvičení, ale frekvenci 4x denně jsem dodržovala poctivě. Brzy byly vidět výsledky. V 13/6 týdnech (vždy kalendářně/gestačně) spojil ruce, v 5,5/4 měsících se otočil na břicho přes obě strany, v 9/7,5 měsících se plazil, v 10/8,5 měsících lezl symetricky po čtyřech, v 10,5/9 měsících se postavil u opory, v 11/9,5 měsících začal obcházet (na obě strany) a sám se posadil (i když kyfoticky). V 18,5/17 měsících jsme se dočkali i samostatné chůze. Takže jeho vývoj byl téměř ideální. Ale i přesto mu byla v 16 měsících stanovena diagnóza Dětská mozková obrna – pravostranná spastická hemiparéza.

Náš každodenní život ale neprovází jen Vojtova metoda. Teodor byl velmi předrážděný a uplakané miminko, proto byla důležitá už i manipulace s ním. Od malička jsme ho nosili v klubičku zády k nám, mluvili na něj klidně. Nevydržel ležet volně, proto jsme využívali pevné zavazování. Potřeboval neustálý fyzický kontakt. Asi od 3. měsíce jsme začali používat i prvky z NDT (Neurodevelopmental Treatment, Bobath koncept). Z této metody jsem vždy volila cviky vzhledem k věku a momentálnímu dovednostem, vše formou hry. Nesměla jsem Teodora ovšem přetížít, nevyspal se z únavy jako většina jiných dětí, byl pak uplakaný další dva dny.

Dávala jsem si blízké cíle vztahující se k následnému vývojovému milníku. Jejich dosažení mě pobízelo k další práci. Když udržel hlavičku, začala jsem s nácvikem otáčení na bříško, vždy na obě strany. Následoval nácvik šikmých sedů, polohy na čtyřech, lezení přes překážky, opory o horní končetiny, nakročení u opory s postavením, přenášení váhy z jedné nohy na druhou. Postupně jsme přidali cvičení na válci, na kterém jsme v asistovaném sedu zatěžovali vždy jednu dolní končetinu, přenášeli váhu a současně opačnou rukou sahal Teodor po hračce nahoru do prostoru nad sebou. Na kulatém míči nejprve vyvažoval vleže na břiše s oporou o předloktí, později v šikmém sedu, v kleku na čtyřech, v sedu na patách a ve volném sedu. Na oválném physiorollu jsme trénovali oporu o horní končetiny vleže na břiše a vsedě obkrožmo oporu o dolní končetiny. Toto cvičení jsme zařazovali různě během dne, na rozdíl od Vojtovy metody se Teodorovi líbilo.

Asi od 12. měsíce se začalo více projevovat vyšší svalové napětí na pravostranných končetinách, zejména na akru horní končetiny. Zavedla jsem tedy rituál, kdy každé ráno za doprovodu říkanek a písniček pravostranné končetiny protahuji. Využívám Kabatových diagonál (proprioceptivní nervosvalová facilitace, PNF) a měkkých technik. Měkké techniky začínám kořenovými klouby a pokračuji až k prstům nejprve na horních, poté i na dolních končetinách. Vždy si dávám pozor, aby byl pohyb veden v ose. Z lehu na zádech přejdeme do polohy na břiše, potom do kleku na čtyřech, kde zařazujeme rotace hrudní páteře a protažení kontralaterálních končetin do dálky, pokračujeme do nakročení a vytažení se do stoje, protažení Achillových šlach v ose ve dřepu,

přenášení váhy na dolních končetinách, až do stoje na 1 dolní končetině bez rekurvace kolene. Zkoušíme i nácvik pádů na ruce, většinou se daří i na otevřenou ruku. Tímto každodenně začínáme den, pokračujeme Vojtou.

Od 17 měsíců dojíždíme na ergoterapii do FN Motol v Praze. Dostali jsme spoustu návodů na zapojení pravé horní končetiny při hře i v běžných denních činnostech. Soustředíme se na bimanuální činnosti, se kterými neustále trochu bojujeme. Velkým pomocníkem, co se týče nápadů na zapojení paretické ruky do hry, se mi stala skripta *Therapeutic Play Activities for Children* (3). Pravé ruce nabízíme rozmanité vjemy prostřednictvím různých povrchů, vnímání tepla a chladu, vibrací, různých hmot. Palec pravé ruky častěji zůstával v addukci, proto jsem pro jeho správnou polohu pořídila neoprenovou ortézu, která ho drží v abdukci.

Využívám také tejpování (kineziotape), které je z mého pohledu velmi efektivní. Na horní končetině tejuji korekčně palec do abdukce, na dolních končetinách koriguji valgózní držení pat. Tejp nechávám nalepený 3–4 dny, poté jsou končetiny 3–4 dny bez tejpů.

Nyní má Teodor 25 měsíců, chodí, běhá, udělá dřep na patách, při chůzi do schodů střídá nohy. Největší radost mám z toho, že nemá na horní ani dolní končetině nic zkráceného, kyčle jsou v pořádku (rentgenové vyšetření) a hlavně má pravou horní končetinu vřazenou do běžných denních činností. Není samozřejmě tak šikovná jako ruka levá, zejména v jemné motorice, ale sám ji vzpaží, vezme do ní hračku, vědomě ji pustí, zvládne pinzetový úchop, diferencovaně ukáže ukazovákem nebo jím i zmáčkne vypínač. Sám neudělá plnou supinaci, pouze částečně, občas při činnosti, na kterou se více soustředí, drží pravou ruku v pěst. Zatím spolupracuje omezeně, těším se, až si bude více uvědomovat, proč cvičíme, a bude pravou ruku zapojovat ještě aktivněji. Svou roli jistě hraje i to, že vyrůstá ve velké milující rodině, tři starší bratři ho velice táhnou dopředu a současně ho uvědoměle nabádají, aby při hře s nimi zapojoval vždy i pravou ruku.

Naše cesta zdaleka nekončí, je to běh na dlouhou trať. Každopádně ale vím, že zásadní pro Teodora už nyní bylo to, že jsme co nejvíce využili plasticitu mozku v raném věku, zatnula jsem zuby a mnohokrát i s velkým sebezapřením jsem opravdu pravidelně 4x denně cvičila. Letos jsme poprvé ve 2 letech věku Teodora vysadili cvičení na 9 dní a užili jsme si dovolenou. Tím, že je od miminka pravidelně cvičený a na vrcholu svých motorických možností, se jeho stav kupodivu nezhoršil, udržel se. Cvičení už bereme jako běžnou součást našeho života, jsem vděčná, že nás dostalo až takto daleko. Zpočátku jsem v to snad ani nedoufala. Věřím, že povede plnohodnotný normální život bez většího omezení, bude soběstačný, sebevědomý a šťastný člověk. To bude pro mě ta největší odměna a nyní je to pro mě hnací motor.

Věk zahájení metody	Léčebná metoda				
	Vojtova metoda	Prvky NDT	Měkké techniky	Ergoterapie	Kineziotaping
od 2.t/35.tt	4× denně (+ <i>handling</i>)				
od 3 měsíců	4× denně	různě během dne			
od 12 měsíců	4× denně	různě během dne	protahování PHK v diagonálách (PNF) měkké techniky na PHK (rameno-loket-ruka), PDK (kyčel-koleno-kotník)		
od 17 měsíců	4× denně	různě během dne	protahování PHK v diagonálách (PNF) měkké techniky na PHK (rameno-loket-ruka), PDK (kyčel-koleno-kotník)	zaměřeno na PHK + neo-prenová ortéza	na HK – zaměřeno na postavení palce do abdukce na DK – zaměřeno na valgózní postavení pat

Tabulka 1. Léčebné metody – Teodorův věk jejich zahájení.

Poznámka. PHK – pravá horní končetina, PDK – pravá dolní končetina, HK – horní končetina, DK – dolní končetina, t – týden, tt – týdny, NDT - Neurodevelopmental Treatment (Bobath koncept).

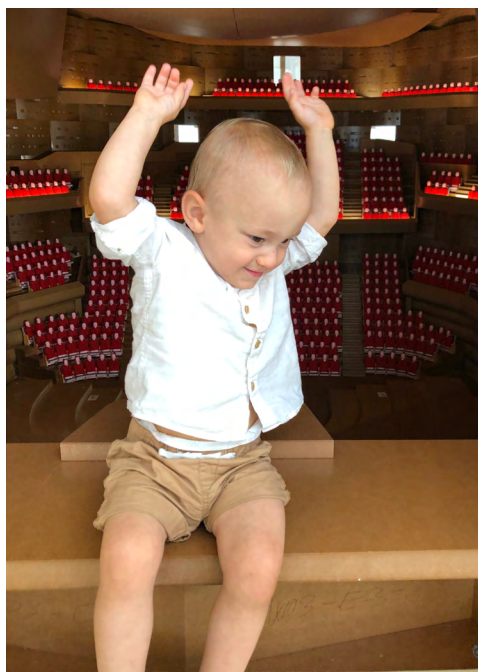
Věk Teodora	Motorický milník	V ideálním vývoji
13t / 6t	kontakt ruka–ruka	3m
5,5m / 4m	otočka ze zad na břicho (bilaterálně)	4,5–6m
9m / 7,5m	plazení	nepatří do ideálního vývoje
10m / 8,5m	lezení po čtyřech	8–9m
10,5m / 9m	stoj u nábytku	8–9m
11m / 9,5m	samostatný volný sed	8–9m
11m / 9,5m	obcházení nábytku (bilaterálně)	10m
18,5m / 17m	samostatná bipedální lokomoce	14–16m
25m / 23,5m	chůze do schodů	

Tabulka 2. Dynamika a rychlost vývoje – Teodor, ideální vývoj.

Poznámka. 13t / 6t–13 týdnů kalendářně / 6 týdnů gestačně, m – měsíc.



Obrázek 1. Model reflexní plazení – aktivace akromionu a paty. Kalendářní věk 10 měsíců.



Obrázek 2. Elevace horních končetin na povel: „Teo, jak jsi veliký?“ Kalendářní věk 24 měsíců.



Obrázek 3. Elevace horních končetin na povel: „Teo, dosáhneš na klíče?“ Kalendářní věk 24 měsíců.



Obrázek 4. Pinzetový úchop pravé ruky. Kalendářní věk 24 měsíců.

Poděkování

Chtěla bych tímto poděkovat našim fyzioterapeutkám, Mgr. Markétě Procházkové, Ph.D. a Mgr. Lence Pospíšilové, které jsou již dva roky součástí našich životů, které se s námi radují z každého Teodorova pokroku a snaží se nám vždy co nejlépe poradit, abychom se posunuli zase o kousek dál. Velký dík jim patří i za odbornou pomoc a rady při psaní této mé „zpovědi“, za vytvoření **tabulek** s léčebnými metodami a motorickými milníky mého syna. Velice si jejich práce vážím.

Léčebné metody

Vojtova metoda pracuje s geneticky zakódovanými pohybovými vzory (globálními modely reflexní lokomoce), které jsou uloženy v centrálním nervovém systému. Na základě odpovídající proprioceptivní stimulace vyvoláváme přesnou pohybovou odpověď. Tato odpověď obsahuje dílčí části ideálních motorických vzorů, které se vyskytují v průběhu vývoje a které následně používáme po celý život. Cílenou aktivaci těchto pohybových vzorů reflexní lokomoce používáme pro ovlivnění (obohacení) patologických koordinací. Díky tomu dochází ke zlepšení funkčních možností pacienta.

NDT (Neurodevelopmental Treatment, Bobath koncept) klade důraz na zlepšení hrubé motorické funkce u pacientů s neurologickým deficitem, na základě čehož se pak zlepší jejich nezávislost v běžném životě.



Obrázek 5. Neoprenová ortéza, výrobce Protetika Štěpánová a spol., s.r.o., Skuteč.

Dovětek: MUDr. Josef Kraus, CSc.

Diagnóza DMO nesouvisí s četností ani s intenzitou cvičení. Stanovuje se na základě dvou diagnostických kritérií. Prvním je přítomnost rizikových patogenních faktorů a druhým je nález při MR zobrazení nebo zjištění poruchy hybnosti při klinickém vyšetření.

Teo má v anamnéze:

1. Hlavně růstovou restrikcí plodu (IUGR),
2. Pseudocystu 20x22 mm a periventrikulární leukomalácií,
3. Byl velmi ohrožen spastickým vývojem (byla centrální koordinační porucha 3. stupně). Tyto tři kritéria vedla k diagnóze DMO.

Avšak pokud nejsou u dítěte obě požadovaná diagnostická kritéria přítomna, nelze vyslovit, že se jedná o diagnózu DMO. Ale uvádí se: riziko možného vzniku DMO a zahajuje se obdobná komplexní terapie se dvěma záměry: včas optimalizovat neuro-plasticitu a umožnit podporu dítěte i jeho rodiny nebo pečovateli.

DMO je heterogenní skupinou syndromů. Proto je třeba při vyslovení diagnózy DMO dále pokračovat v dalších vyšetřeních s cílem diagnózu specifikovat. V indikovaných situacích se provádějí metabolická i genetická vyšetření.

Vždy je přitom třeba, aby byla prováděná komplexní terapie správně načasovaná a měla potřebnou intenzitu. Aby nebyla ani předčasná ani opožděná a aby neměla nadměrnou ani nedostatečnou intenzitu. Je nezbytné péči individualizovat. Platí to pro všechny složky komplexní terapie, pro cvičení, pro dlahování, pro použití medikace i pro případné potřebné ortopedické korekce i další složky léčby. Vždy je také třeba pomyslet na potřebu odpočinku k regeneraci. U Teodora to znamenalo z důvodu zmíněného přetížení vhodně upravit délku jednoho cvičení, což vedlo k jasným pozorovaným výsledkům.

LITERATURA

1. SKALIČKOVÁ-KOVÁČIKOVÁ, V. (2017). Diagnostika a fyzioterapie hybných poruch dle Vojty. Olomouc: RL-Corpus s.r.o.
2. SKALIČKOVÁ-KOVÁČIKOVÁ, V. (2020). Vojtova metoda není jen technika. Olomouc: RL-Corpus s.r.o.
3. RICE, M., THOMPSON, T. (2017). Therapeutic Play Activities for Children. New York: Your Therapy Source, Inc.

Adresa autorky:

zdencamusil@gmail.com

Tel.: 776 838 000

ACHONDROPLAZIE V ČESKÉ REPUBLICE AKTUÁLNĚ ACTUAL STATE OF ACHONDROPLASIA IN THE CZECH REPUBLIC

ÚVOD

První sekce symposia 27. Kubátův den, které se konalo 12. března 2022 v Lékařském domě v Praze, byla nazvána **Achondroplazie v České republice aktuálně** (předsedající: doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., prof. MUDr. Ivo Mařík, CSc., doc. MUDr. Ondřej Souček, PhD)

Videozáznamy přednášek jsou v nezkrácené formě dostupné na webových stránkách dvou pořadajících společností České lékařské společnosti J.E. Purkyně www.pojivo.cz a www.ortoprotetika.cz (viz Přednášky 27. Kubátova dne | POJIVO nebo <http://www.pojivo.cz/cz/nase-akce/prednasky-27-kubatova-dne/>).

Cílem přednášek bylo upozornit lékařskou veřejnost, reprezentanty zdravotních pojišťoven, pacienty s achondroplazií organizované ve sdružení „Paleček“ a všechny zainteresované občany ČR jednak na závažné důsledky vyplývající z poruchy enchondrálního růstu dlouhých kostí, páteře a baze lebny u dětí s achondroplazií, která se manifestuje krátkou disproporcionální postavou, rhizomelickým zkrácením končetin, typickou orofaciální dysmorií a stenózou páteřního kanálu a jednak upozornit na základě 30leté zkušenosti na překážky a komplikace spojené s metodou prodlužování dlouhých kostí dolních končetin. Tato léčebná chirurgická metoda neřeší stenózu foramen magnum a páteřního kanálu, kompresi míchy a míšních kořenů ani závažné neurologické komplikace.

Léčení pacientů s Achondroplazií v České republice (ČR) v současnosti je symptomatické, zaměřené pouze na komplikace, které jsou řešeny mezioborově pediatry, neurochirurgy, ORL specialisty, neurology, ortopedy, ortopedickými protetiky, kardiology, fyzioterapeuty a dalšími odborníky.

Začátkem roku 2022 po dvouletém „kovidovém“ období se znovu začalo intenzivně jednat s reprezentanty Všeobecné zdravotní pojišťovny ČR o úhradě velmi nákladné léčby růstovým přípravkem Voxzogo (vosoritide) ze zdravotního pojištění. Vosoritide je podle dosavadních výzkumů prvním lékem pro léčení poruchy růstu u dětí s achondroplazií, který byl schválen Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro kauzální léčení dětí s achondroplazií od 2 let věku.

Zástupci pediatrické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně navrhli indikační kritéria pro zahájení terapie Voxzogo u českých dětí s achondroplazií a důvody pro pokračování či ukončení léčby (verze únor 2022).

První pacienti s molekulárně ověřenou diagnózou achondroplazie, indikovaní k této perspektivní terapii, nebyli schváleni Všeobecnou zdravotní pojišťovnou ČR s odůvodněním, že dle literatury mohou pacienti s achondroplazií za účelem zvýšení konečné výšky podstoupit operativní prodlužování končetin s využitím různých chirurgických technik.

Až podzimní jednání (2022) zástupců pediatrické společnosti ČLS JEP s VZP ČR vedlo k dohodě a úhrada léčení byla odsouhlasena pro více než 30 dětí v roce 2023. V současné době se shromažďují zkušenosti s léčením Voxzogo u prvních desítek dětí s achondroplazií.

28. 12. 2022 Státní ústav pro kontrolu léčiv v Praze 10 (SÚKL) vyzývá K SOUČINNOSTI POSKYTOVÁNÍ INFORMACÍ a zahajuje správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS229753/2022 s těmito účastníky řízení:

BioMarin International Limited, všechny zdravotní pojišťovny zastoupené Svazem zdravotních pojišťoven ČR, z.s., Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky, Česká asociace pro vzácná onemocnění, z.s., Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z.s, a to: Česká pediatrická společnost, Společnost lékařské genetiky a genomiky, Společnost dětské neurologie, Ortopedicko-protetická společnost, Česká pediatricko-chirurgická společnost, Společnost pro metabolická onemocnění skeletu, Česká neurologická společnost, Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Společnost pro rehabilitační a fyzikální medicínu.

SÚKL uvádí, že České doporučené postupy pro management péče a léčby o pacienty s achondroplazií nejsou k dispozici.

Výše uvedená fakta nás motivovala k publikaci zásadních sdělení, abychom podali současné znalosti a zkušenosti s aktuální komplexní péčí o dětské pacienty s achondroplazií v České republice.

ACHONDROPLAZIE: ORTOPEDICKÉ A ORTOPEDICKO- -PROTETICKÉ LÉČENÍ DĚTÍ V ČESKÉ REPUBLICE ACHONDROPLASIA: ORTHOPAEDIC AND ORTHOPAEDIC- -PROSTHETIC TREATMENT OF CHILDREN IN THE CZECH REPUBLIC

Mařík Ivo^{1,2}, Zemková Daniela^{1,5}, Myslivec Radek^{1,5}, Černý Pavel^{2,4}, Maříková Alena¹,
Petrášová Šárka¹, Krawczyk Petr⁶, Krulišová Veronika⁷, Povýšil Ctibor⁸

¹ Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu s.r.o., Praha

² Fakulta zdravotnických studií, Západočeská univerzita v Plzni

³ Ortopedicko-traumatologické oddělení oblastní nemocnice, Příbram

⁴ Ortotika s.r.o., Praha – Motol

⁵ Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁶ PROTEOR CZ, s.r.o., Ostrava

⁷ GHC Genetics, s.r.o., Praha

⁸ Ústav patologie 1. LF UK a VFN v Praze

Klíčová slova: achondroplazie, molekulární etiologie a patogenese, klinicko-radiologická diagnostika, léčení ortotické, operační, analog C natriuretického peptidu (BMN-111)

Keywords: achondroplasia, molecular etiology and pathogenesis, clinical and radiological diagnosis, orthotic treatment, surgery, C natriuretic peptide analogue (BMN-111)

ÚVOD

Cílem sdělení je prezentovat důsledky poruchy enchondrálního růstu dlouhých kostí, páteře a baze lebni, které se projevují u achondroplazie (ACHP) – nejčastěji se vyskytující kostní dysplazie – krátkou disproporcionální postavou, rhizomelickým zkrácením a zakřivením končetin, typickou orofaciální dysmorfii, stenózou foramen magnum a páteřního kanálu. První dva autoři mají 30leté zkušenosti s diagnostikou, antropometrií, hodnocením symptomatického léčení (ortopedicko-ortotického a ortopedicko-chirurgického) u souboru 100 pacientů. Zkušenost prvního autora s prodlužováním dolních končetin dětí s achondroplazií zahrnuje 23 pacientů. Prodlužování dlouhých kostí dolních končetin je provázeno problémy, překážkami a komplikacemi (**31**), neřeší poruchu vývoje baze lebni, stenózu páteřního kanálu, kompresi míchy a míšních kořenů, které se od narození i v dospělosti projevují různě závažnými neurologickými komplikacemi a komplikacemi (**12**).

Podle *Nosologie a klasifikace genetických kostních chorob: revise 2019* (25) je Achondroplazie zařazena v 1. skupině nazvané **FGFR3 chondrodysplazie** (OMIM No. 100800, AD dědičnost, *gen FGFR3*, (609577)(609577) ORPHANET kód 15).

Achondroplazie – nejčastěji se vyskytující kostní dysplazie

Paleopatologické nálezy achondroplazie z doby prehistorické, které jsou staré více než 5000 let a dokumentace postižených ve starodávném sochařství a malířství jsou důkazem existence této nejčastěji se vyskytující kostní dysplazie během vývoje lidstva (7). Diagnóza byla potvrzena jednak podle typických morfologických změn na částech archeologických koster (5) a jednak podle typické faciální dysmorfologie a krátké typicky disproportionální postavy.

Název achondroplazie, který použil poprvé Parrot v roce 1878 (34), není správný, neboť tvorba chrupavky není zcela zastavena, ale kvantitativně pouze snížena. Termín achondroplazie se ale již v odborné literatuře vžil (15). Přesto se dosud užívají *synonymní názvy* jako chondrodystrophia fetalis, chondrodysplasia fetalis, nanismus chondrodystrophicus nebo Parrotova-Marieova choroba (41).

Epidemiologické studie (9) uvádějí incidenci achondroplazie 3–4 : 100 000 živě narozených dětí (tj. 1 : 26 000 – 1 : 15 000). Odhaduje se, že achondroplazie tvoří asi 80 % z celkového počtu vzácně se vyskytujících kostních dysplazií.

Dědičnost je autosomálně dominantní (AD). Achondroplazie v 80–90 % vzniká jako spontánní nová mutace (vyšší věk otců – nad 37 let) na krátkém raménku 4. chromosomu (v oblasti 4p16.3). Riziko opakování achondroplazie u sourozenců dětí s achondroplazií u nepostižených rodičů je nízké – 0.02% (42). Pokud je jeden z rodičů pacientem s achondroplazií, je riziko stejného onemocnění pro potomka 50 %. Když oba rodiče mají achondroplazii, pak platí 25% pravděpodobnost, že potomek bude bez achondroplazie, 50% pravděpodobnost, že bude rovněž pacientem s achondroplazií a 25% pravděpodobnost, že bude homozygot. Homozygotní achondroplazie nepřežívá.

Molekulární příčina a patogeneze

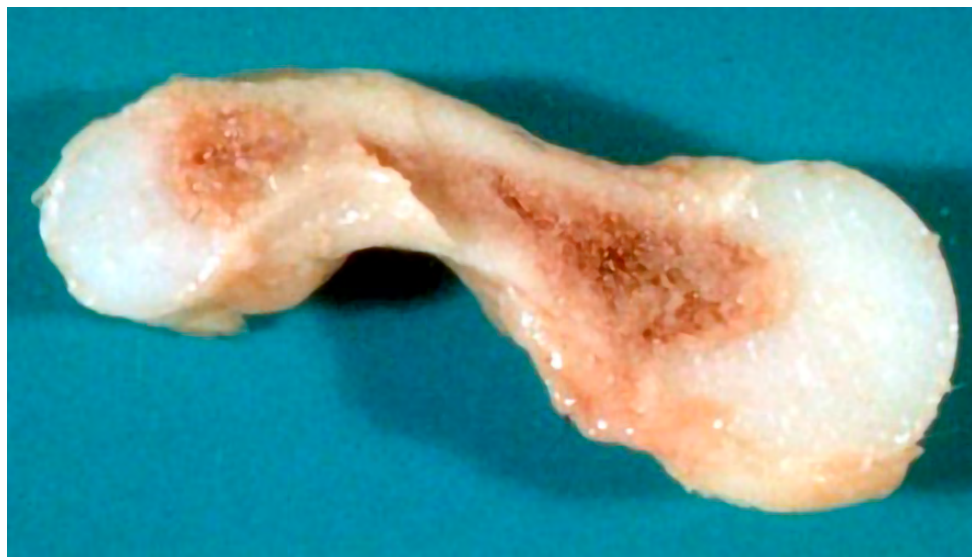
Více než 99 % případů vzniká bodovými mutacemi (G – A nebo G – C) v nukleotidu 1138 v transmembránové doméně genu pro receptor 3 fibroblastů, vážící růstový faktor *FGFR3* (fibroblast growth factor receptor 3 gene). Výsledek obou těchto mutací je substituce glycinu argininem v kodonu 380. Detekce běžných mutací c.1138G>A (přítomná u 98 % pacientů s achondroplazií) a c.1138G>C (přítomná u 1 % pacientů s achondroplazií) probíhá metodou přímého Sangerova sekvenování, vyšetření je tedy snadno proveditelné (3). Molekulární diagnostika byla v ČR zavedena v druhé polovině 90. let 20. století pro všechny narozené děti se suspektní diagnózou (23).

FGFR3–gen se uplatňuje při vývoji chrupavky, kostní formaci a v CNS. Prokázalo se, že normální funkce receptoru má negativní regulační účinek na enchondrální růst. Proto mutace typu „gain-of-function“ je aktivující – brzdí množení a zrání buněk růstové chrupavky (fýzy), předčasně stimuluje kostní buňky; důsledkem je významná restrikce růstu (47).

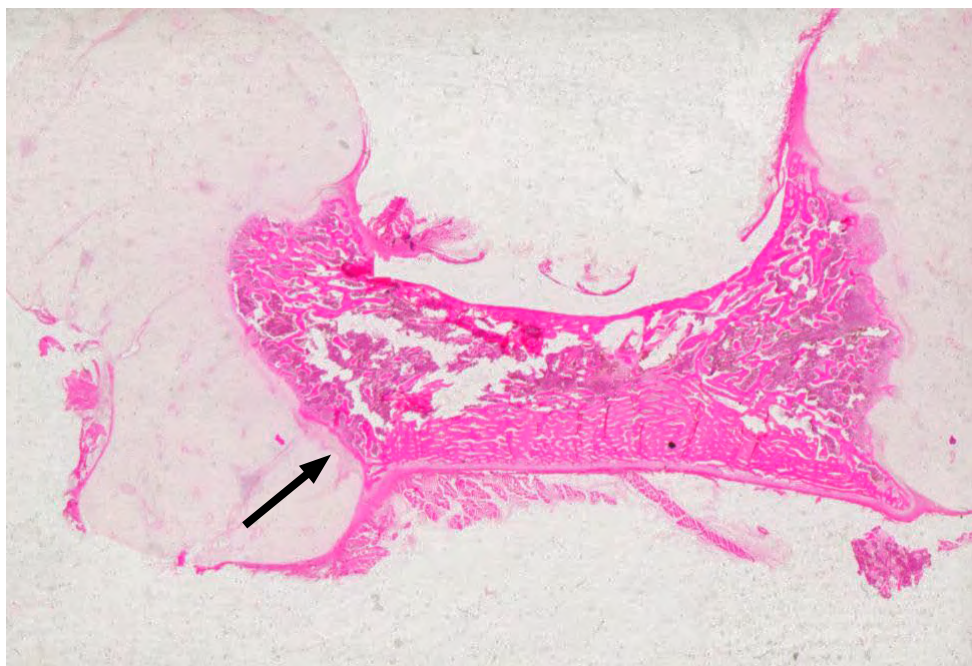
Histologické vyšetření

Histologickým vyšetřením (21) lehčích případů bylo zjištěno normální uspořádání růstových chrupavek, pouze ojediněle se nacházejí skupiny zvětšených chondrocytů obklopených vazivovými septy. Navíc se ve větší míře, na rozdíl od normálních jedinců, vyskytují nekrotické chondrocyty (4). U těžší homozygotní achondroplazie oblast enchondrální osifikace je výrazněji dezorganizována v souvislosti s přítomností nepravidelných sloupců chondrocytů a zúžením růstové zóny. Někde se vyskytují proliferaáty chondrocytů přesahující hranici mezi chrupavkou a kostí (2). U obou forem periostální kost přerůstá do periferních oblastí epifyzárních chrupavek za hranici osteochondrálního přechodu, kde probíhá osifikace (**obr. 1 a, b**). Nově vytvořené trámečky kosti jsou mnohdy orientovány transversálně za hranici mezi kostí a chrupavkou růstové ploténky (1 c). Chondrocyty růstové chrupavky netvoří sloupce kolmé k linii růstové chrupavky (1 d). Příčina těchto změn je nejasná. Pro srovnání uvádíme snímek plodu s normální enchondrální osifikací (1 e). Elektronmikroskopické studie nepřinesly jednoznačně specifické nálezy (11).

Klinická a rentgenologická symptomatologie je způsobená výše uvedenými bodovými mutacemi, které se na skeletu manifestují porušením enchondrálního růstu. Na skeletu se projevuje retardací růstu dlouhých kostí (mikromelie) i krátkých kostí (mikrodaktylie), těl a oblouků obratlů (**obr. 2 a**) a utlumením růstu baze lebni i v oblasti sfenookcipitální synchondrózy (**obr. 2 b**) (30).



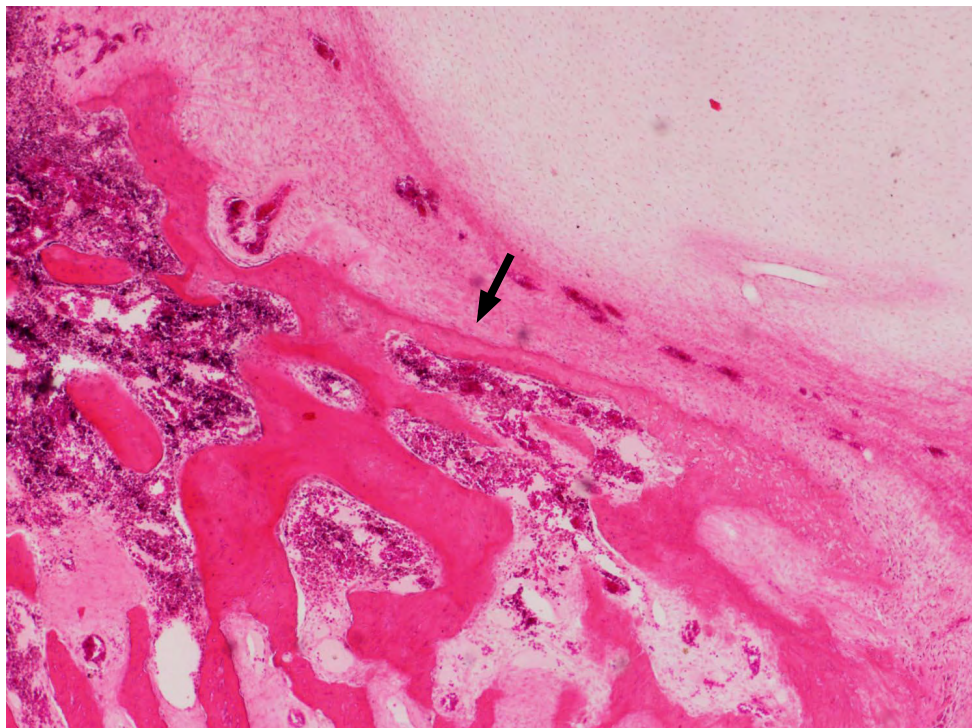
Obr. 1a. Podélný řez femurem nedonošence s achondroplazií.



Obr. 1b. Histotopogram z histologického řezu femurem od nedonošeného plodu s achondroplazií. Epifýzy jsou relativně normální, diafýza je zkrácená. Šipkou je označeno přerůstání kortexu přes osteochondrální hranici na epifýzu.

Klinická symptomatologie

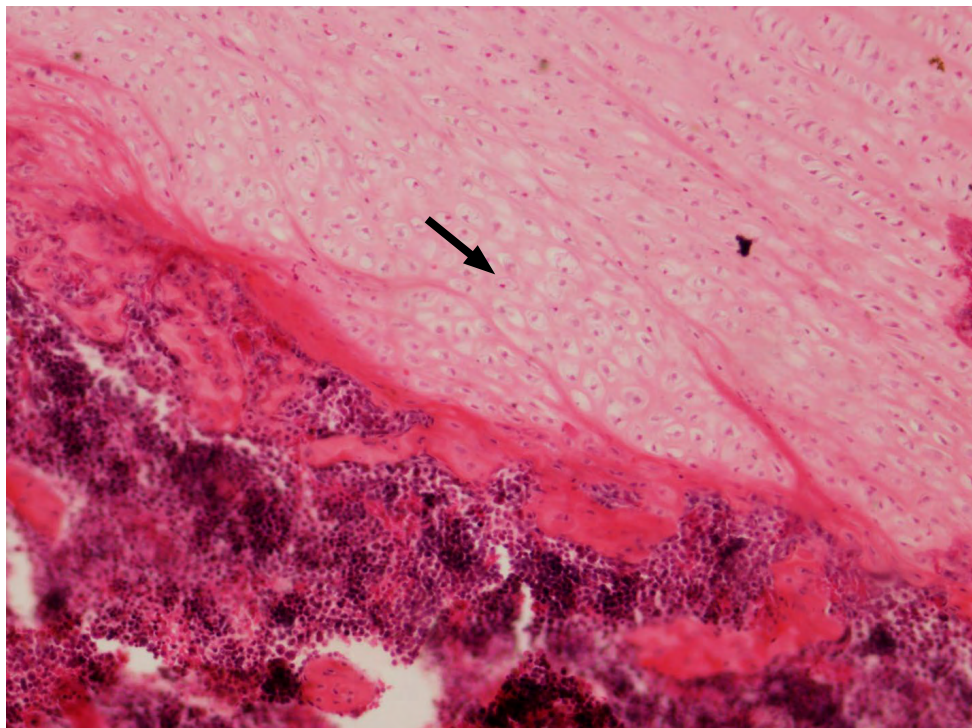
Klinická symptomatologie (**42, 19, 21**): porodní délka kolem 47 cm, porodní hmotnost se neliší od průměru; typická facies s vpáčeným kořenem nosu, velká hlava s vyklenutým čelem, Obvod hlavy je již při narození větší – u poloviny se zjišťuje makrocefalie. Mezi prvním a třetím rokem života mozkovna roste rychleji a makrocefalie se zvyrazňuje (**49**) (**obr. 3a, b**). Kojenci jsou hypotoničtí a opoždějí se v motorickém vývoji, chodit začínají až mezi 24. a 36. měsícem. Následkem hypotonie a kloubní hypermobility vzniká torakolumbální kyfóza (**obr. 3 c, d**) a nápadná bederní lordóza, pánev je dopředu skloněná, prominují hýždě a břicho. S úpravou svalového tonu se torakolumbální kyfóza zmenšuje. Hrudník je plochý s malým objemem. Úzké horní cesty dýchací se svalovou hypotonií způsobují respirační obtíže u kojenců. Těžká obstrukční spánková apnoe může vyústit v kardiorepirační selhání a vést ke smrti (**43**). Závažnost těchto komplikací odpovídá stupni stenózy foramen magnum (průměr lze hodnotit na CT řezech), stenózy jugulárních kanálků a kanálků podjazykových nervů. Cervikomedulární komprese také způsobuje neurologické poruchy končetin (hyperreflexie, klonus, parézy). S rozvojem vnitřního a zevního hydrocefalu se nápadně zvětšuje obvod lebky během prvních třech let života. *Příznaky nitrolební hypertenze* zahrnují dráždivost, vyklenutí velké fontanely, bolest hlavy, zvracení, edém papil očního nervu, parézu nervus abducens, hemiplegii, ztrátu vědomí, hypertenzi, brachykardii. Tyto případy jsou indikovány k akutnímu



Obr. 1c. Detail z oblasti enchondrální osifikace nedonošeného plodu s achondroplazií – kostní trámec je lokalizován napříč mezi růstovou fýzou a kostní složkou – viz šipka.

ventrikuloperitoneálnímu (V–P) zkratu (**14**) (**obr. 4 a, b**). U většiny pacientů se hydrocefalus spontánně stabilizuje, Vývoj intelektu bývá normální kromě opoždění řeči u dětí s opakovanými záněty středouší a neléčenou poruchou sluchu. Typické je disproporcionální rhizomelické zkrácení horních a dolních končetin (**4 c**). Ruka s krátkými prsty má tvar trojzubce (vidličky) – viz **obr. 4 d**.

Byly vypracovány standardní růstové křivky pro výšku, rychlost růstu, poměr horního a dolního segmentu těla a obvod hlavy, které poskytují podklad pro predikci růstu dětí s achondroplazií, sledování makrocefalie, zhodnocení účinnosti prolongačních operací (**10, 24**). České růstové studie achondroplazie nejsou dostatečně reprezentativní, aby mohly sloužit pro hodnocení růstu pacientů a účinnosti léčby, ale ukazují, že můžeme využívat studie zahraniční (**18, 48, 19, 1, 35, 49**). Růst se výrazně zpomaluje již v prvním roce života. Výška dospělých je v rozmezí 106–142 cm. Muži dosahují průměrné výšky 131 cm $\pm$ 5,6 a ženy 124 cm $\pm$ 5,9 (**42**). S růstem progreduje varozita bérců (přibližně u 40 % dětí). Závažněji je porušen růst tibie než fibuly (nesprávně se hovoří o «přerůstu» fibuly – *poznámka autora*). Trup roste na dolní hranici normy, zkrat dolních končetin bývá v dospělosti v rozmezí 25–40 cm (**48**). Průměrná hmotnost dospělých mužů je 55 kg, dospělých žen 46 kg, většina má sklon k obezitě.

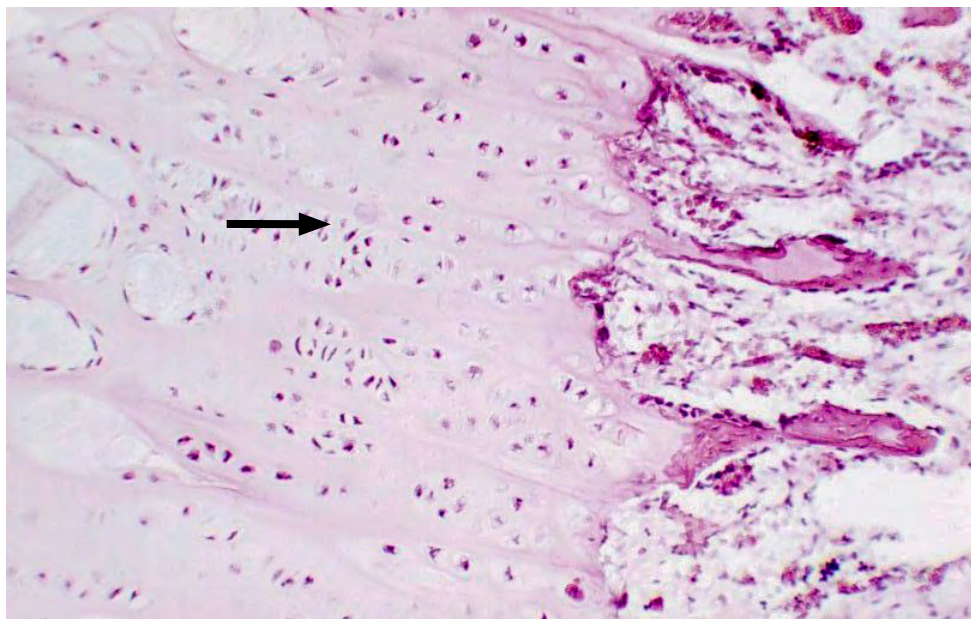


Obr. 1d. Defekt proliferace chondrocytů – chondrocyty netvoří sloupce kolmé k linii růstové chrupavky – viz šipka.

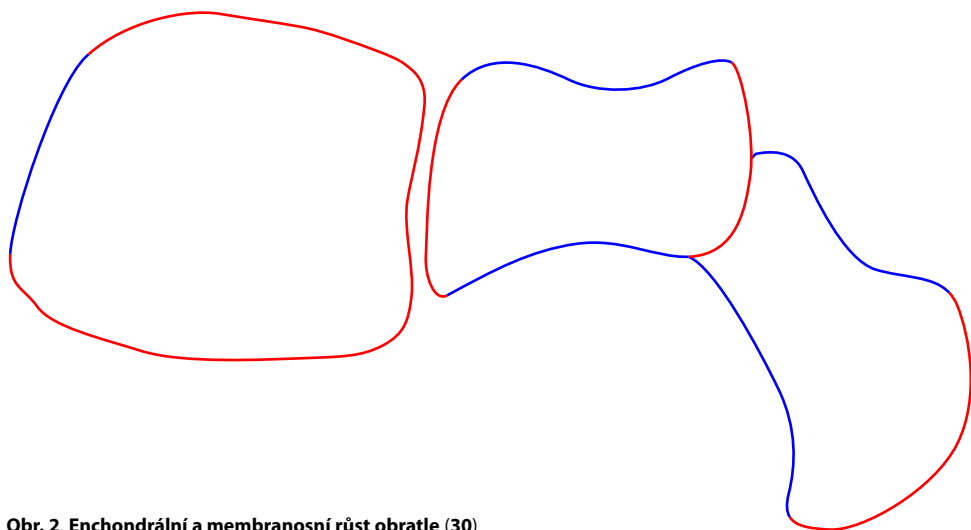
Intelligence bývá normální. Kvůli různým komplikacím, uvedeným níže, se celková očekávaná délka života v současné populaci achondroplastiků zkracuje přibližně o 10 let (45).

Rentgenologické příznaky

Rentgenologické příznaky (15, 41, 42, 19, 21): lebka je velká s vypouklým čelem, baze lební krátká, foramen magnum zúžené (4 b). Lopaty kyčelních kostí jsou malé, zakulacené nebo čtverhranné («uši slona»), acetabula jsou horizontální, sakroischiadické zářezy jsou krátké a úzké (4 e). Dlouhé kosti jsou zkrácené, masivní, promínují svalové úpony. Epifyzární osifikace je opožděná, ale epifyzární dysplastické změny jsou diskrétní a nejsou příčinou časně osteoartrózy. Růstové epifýzy dolních konců femurů mají zářezy ve tvaru obráceného „V“ a relativní přerůst fibuly je příčinou varozity bérců (4 f). Metafýzy jsou rozšířené, nepravidelně ohraničené, krčky femurů jsou krátké, valgusní (4 e). U kojenců se prokazuje oválné projasnění v proximálních metafýzách femurů a humerů. Obratlová těla jsou krátká a plochá, na bederní páteři se kaudálním směrem zmenšuje interpedikulární vzdálenost (4 g), pedikly jsou krátké, častá je dysplazie obratlových těl Th 12 a L1, které jsou klínovité, kanál páteřní je úzký. Žebra jsou krátká s konkávními ventrálními konci (3d a 4h).

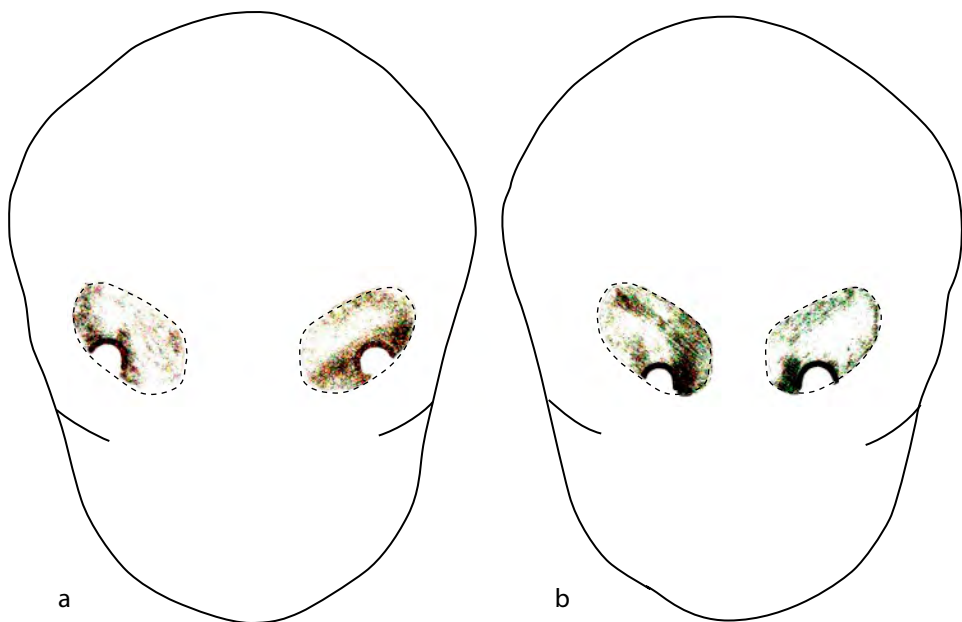


Obr. 1e. Normální chondrogenese – sloupce chrupavky jsou orientované kolmo k linii mezi růstovou chrupavkou a tvořící se kostí – viz šipka.



Obr. 2. Enchondrální a membranosní růst obratle (30)

Obr. 2 a. Krycí destičky a zadní okraj obratlového těla roste **enchondrálně (červeně)**. **Přední okraj obratle** roste **membranosně (modře)**. Části obratlového oblouku rostou **enchondrálně (červeně)** části odpovídající diafýze rostou **membranosně**.



Obr. 2b. Semicirkulární kanálky kosti skalní u achondroplazie se promítají blíže k střední čáře.

Diferenciální diagnostika

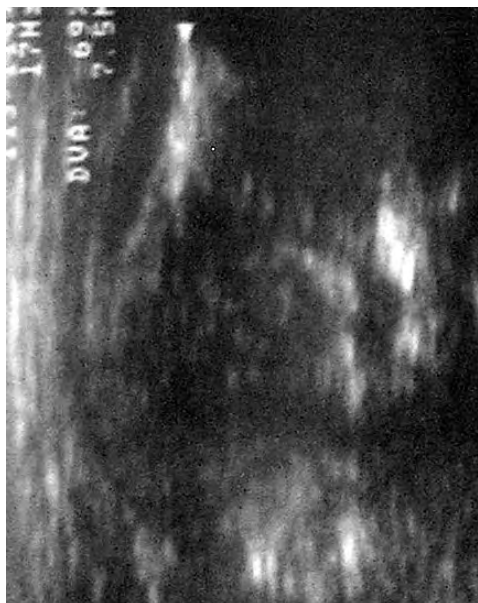
Diferenciálně diagnosticky nejčastěji zvažujeme *hypochondroplazii* (HyCHP), která je alelickou chorobou; pacienti s HyCHP mají analogicky krátkou disproportionální postavu s rhizomelickým zkrácením končetin, dosahují vyšší tělesnou výšku, nepozoruje se faciální dysmorfie. Skeletální změny jsou kvalitativně podobné ale kvantitativně mírnější. Pro diagnózu HyCHP je významný snímek kyčlí, ruky, pánve a zejména bederní páteře, kde v předozadní projekci se rozšiřuje odstup pediklů směrem kaudálním.

Léčení

Léčení je i v současnosti především symptomatické. V *kojeneckém a batolecím věku* je častá makrocefalie a komunikující hydrocefalus, jež je důsledkem zvýšeného intrakraniálního venosního tlaku. Nekomunikující (vnitřní) hydrocefalus vzniká při stenóze aquaeductus mesencephali. V těchto případech je nutné včasné *neurochirurgické léčení*, a to ventrikuloperitoneální drenáž. Obtížné je rozhodnutí o indikaci a timingu venózní dekomprese a operaci cervikomedulární komprese, která se může i spontánně vyřešit (8). Individuálně se doporučují neuro zobrazovací postupy a polysomnografie. U některých jedinců se projevují příznaky cervikomedulární komprese v oblasti abnormálně malého foramen magnum a je indikována neurochirurgická okcipito-cervikální dekomprese. Klinickými indikacemi k akutnímu výkonu jsou bolesti hlavy, hypopnoe anebo život ohrožující apnoe, těžká



Obr. 3a. Achondroplazie, 1 měs.: délka 48 cm (-2,4SD), temenokostrční délka 34 cm (-0,2SD), subischialní délka 14 cm (-2,4SD), hmotnost 3500 g, OHI je 37,2/37,4 cm (0,8SD), VF 4x 3 cm. Diagnóza susp. Achondroplazie byla stanovena UZ vyšetřením v 35. týdnu; diagnóza byla potvrzena z odběru pupečnickové krve molekulárně genetickým vyšetřením. Porod 37 + 4, spontánní, záhlavím, nekříšena, AS 10-10-10, p.h. 2990 g, p.d. 45 cm. Genetická stigmatizace: facies, rhizomelie, úzký hrudník, flexibilní dorsolumbálníkyfóza.



Obr. 3b. USG kyčlí – bil. v normě (lehce atypický obraz).



Obr. 3c, d. Achondroplazie, batole 2 roky – torakolumbální kyfóza při lehké dysplazii těla L2; krátká žebra s konkávními ventrálními konci.

svalová hypotonie, ataxie, inkontinence (**12**). Existují jasná chirurgická intervenční kritéria (**44**) na základě zjištění abnormální polysomnografie, abnormálních subkortikálních somatosensorických evokovaných potenciálů a abnormálního nálezu magnetické rezonance nebo CT vyšetření (malý průměr foramen magnum ve srovnání s vrstevníky s achondroplazií, komprese míchy anebo blokáda toku cerebrospinálního moku při funkční studii flexe a extenze hlavy, syringomyelie).

U *starších dětí a dospělých* častým problémem jsou bolesti dolní hrudní a bederní páteře, slabost, hyperreflexie a dysfunkce močového měchýře. Vyvíjí se progresivní quadraparéza a syndrom kaudy equiny způsobená vaskulární lézí nebo kompresí míchy a nervových kořenů s klaudikacemi. V těchto případech se zvažuje neurochirurgické léčení. Laminektomie v bederní krajině je indikována přibližně u 30 % pacientů (**42**).



Obr. 4. Rentgenologické a klinické příznaky.

4a, b. Lebka, 18 měsíců – hruškovitý tvar lebky, makrocefalie způsobená komunikujícím hydrocefalem, baze lební je krátká, do parietooccipitální krajiny se promítá ventil V-P drenáže.

Nezbytné je odpovídající léčení častých infekcí horních cest dýchacích, zánětů středního ucha a nedoslýchavosti převodního typu, jež bývá příčinou opoždění rozvoje řeči (42).

U starších dětí je nutná příslušná ortodontická terapie zubní malokluze (přibližně u 50 % dětí starších 10 let), jež je způsobená hypoplazií maxily a dietní opatření s cílem prevence nadváhy a obezity u dospělých (42).

Léčení *ortopedicko-ortotické* se individuálně indikuje od batolecího věku z důvodu torakolumbální kyfózy případně varozity a vnitřní torse bérců (trupové a končetinové ortézy (6, 19, 13). *Spondylochirurgické* operace páteře – dekomprese, přední a zadní fúze s instrumentací aj. se indikují při neurologických komplikacích.

Prolongace dolních končetin

Vhodné případy bez neurologických komplikací byly individuálně indikovány k *prolongačnímu* léčení dolních končetin. V současné době se terapeutické postupy s cílem zvýšit výšku postavy a zlepšit proporционаlitu končetin v České republice běžně neprovádějí. V minulosti léčba růstovým hormonem přinesla dočasně povzbudivé výsledky, ale vliv této léčby na konečnou výšku postavy byl nevýznamný (46).



Obr. 4c. Děvče, 6 let – rhizomelické zkrácení horních a dolních končetin, varozita distální 1/4 bérců.



Obr. 4d. Ruka, 4 roky – tvar trojzubce, krátké, široké a konické články prstů, konické epifýzy základních článků 3. a 4. prstu, masivní krátké metakarpy, pseudoepifýza 2. metakarpu.



Obr. 4e. Kyčle a pánev, 2 roky – krátké valgosní široké krčky femurů v anteversi, lopaty kyčelních kostí jsou malé, zakulacené, acetabula jsou horizontální, větší sedací zářez je úzký.

V 80. letech 20. století se začala v Československé republice užívat metoda prodlužování končetin podle Ilizarova (po představení kompresně distrakční metody týmem Ilizarova v Praze v roce 1981) převážně u vrozených a získaných jednostranných zkratů dolních končetin. Na Ortopedické klinice dětí a dospělých ve FN Motol byla 1. operace pacientky s achondroplazií provedena v roce 1985. Indikací byla těžká varozita a vnitřní torze obou bérců. I v dalších letech k prodlužování dolních končetin zevním fixátorem byli indikováni pacienti s achondroplazií pro deformity dolních končetin. Na žádost rodičů se stalo cílem také zvýšit tělesnou výšku a zlepšit proporcionalitu. Od roku 1994 byli další pacienti operováni na oddělení ortopedie a traumatologie v NsP v Příbrami (dnes ON s poliklinikou v Příbrami).



Obr. 4f. Kolena a bérce, 5 let – růstové epifýzy distálního femuru mají zářezy ve tvaru obráceného „V“, varosní zakřivení kolen a bérců je projevem rychleji rostoucí fibuly.



Obr. 4g. LS páteř vAP projekci, 9 let -zobrazeno zužování interpedikulární vzdálenosti kaudálním směrem.



Obr. 4h. v bočné projekci, 4 roky -dorsolumbální kyfóza způsobená klínovitým tvarem obratlových těl L1 a Th12, nápadné je předozadní zkrácení pediklů, které je příčinou stenózy páteřního kanálu; žebra jsou krátká s konkávními ventrálními konci.

Osobní zkušenost prvního autora s prodlužováním dolních končetin dětí s achondroplazií zahrnuje 23 pacientů. Prodlužování obou bérců a obou femurů bylo prováděno ve třech etapách. U všech těchto dětí byly prodlouženy oba bérce, u 12 dětí i oba femury. V letech 1985–2012 prodlužování pacienti představovali přibližně $\frac{1}{4}$ sledovaných pacientů s achondroplazií. Ukázalo se, že prolongaci bérců bylo vhodnější provádět u dětí kolem 10 let se ziskem 6–8 cm. Oba bérce jsme prodlužovali v jedné etapě kruhovým zevním fixátorem dle Ilizarova, současně byla korigována častá varosita a vnitřní torse. Prolongace femuru byla indikována ve 2 etapách až po prodloužení bérců (a vyřešení překážek a komplikací). Používali jsme jedno rovinový zevní fixátor (Wagner



Obr. 5a. 6,5letý pacient, prodlužování bérců zevními fixátory (ZF) o 8 cm: vlevo kruhový ZF – Ilizarov, vpravo jednorovinnový ZF Wagner. Při prodlužaci bérců byla současně korigována varozita a vnitřní torze bérců.

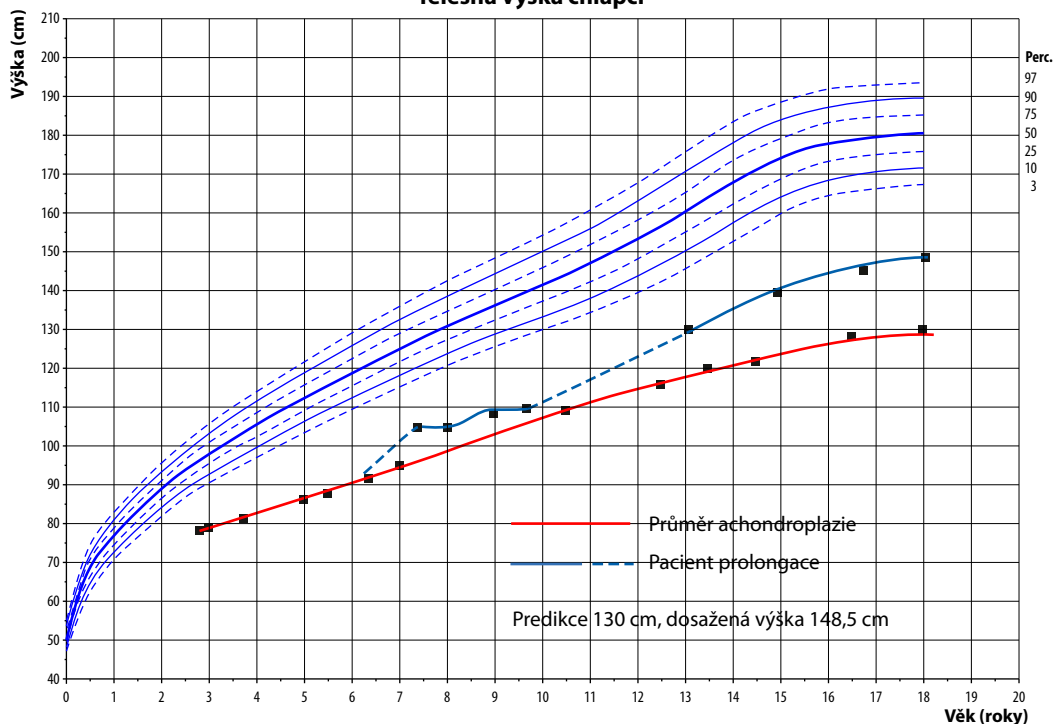


Obr. 5b. Stav po prodlužaci pravého femuru o 10 cm.



Obr. 5c. 21 let, prolongace dolních končetin ve třech etapách vedla ke zvýšení predikované výšky v dospělosti o 18,5 cm a zlepšení proporcionality postavy, držení těla i stereotypu chůze, rozsah pohybu v kloubech DK nebyl prodlužováním omezen.

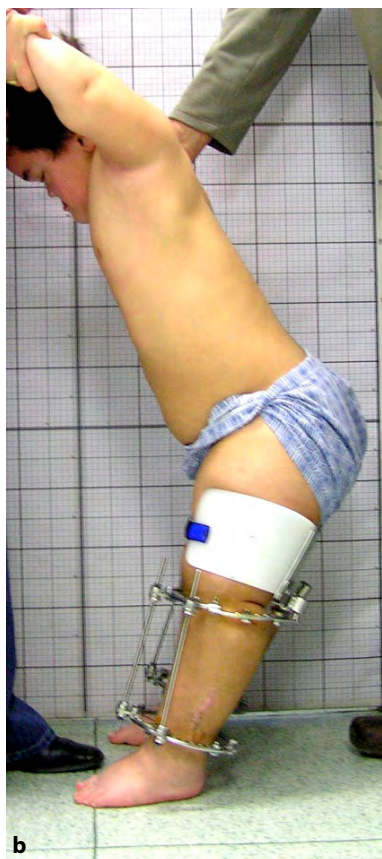
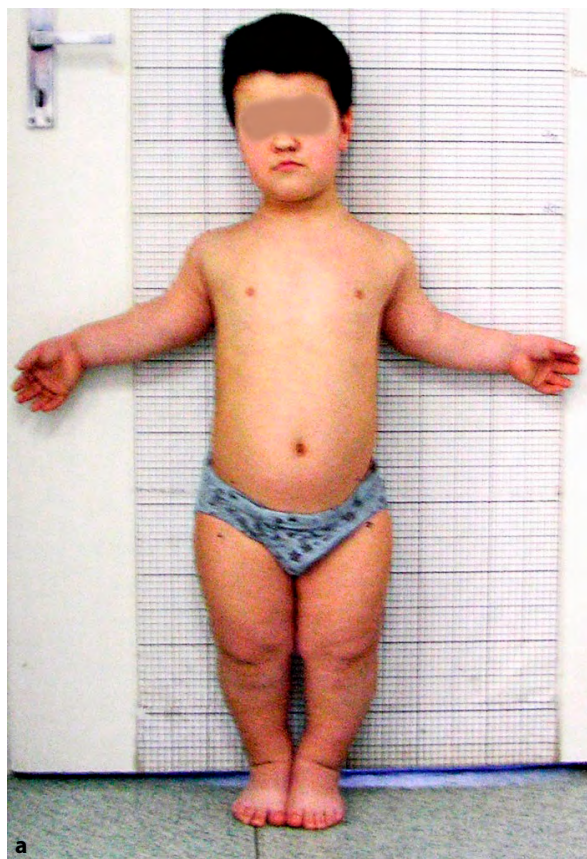
Tělesná výška chlapci



Obr. 5d. Prolongační léčení bylo monitorováno opakovaným antropologickým měřením. Pacient ve věku 21 let dosáhl výšky 148,5 cm.

nebo Prospan). Prodloužení o 8–10 cm v jedné etapě bylo reálné. Jedna etapa prolonačního léčení trvala 6–12 měsíců. Prolongační operací jsme dosahovali zvýšení tělesné výšky o 5–20 cm – viz **obr. 5a–d**, což je v souladu s většinou publikovaných literárních údajů (**39, 33**).

Léčba našich pacientů byla provázena problémy (bolesti), překážkami (svalová a kloubní kontraktura, zlomení drátů či pinů v místě střížných napětí na zevním fixátoru, uvolnění drátů či pinů v místě koncentrací smykových napětí na rozhraní kosti a kovu, infekce – osteitis, osteomyelitis) a komplikacemi (opožděné hojení kostního regenerátu, paklob, Sudeckův algoneurodystrofický syndrom, hypotrofie prodlužované končetiny, ireversibilní kontraktury kloubů, vznik pseudoartrózy, po sejmutí zevního fixátoru ohnutí – infarktce či fraktura kostního regenerátu (**26, 27, 28**), ale i orgánové poškození z medikamentosní léčby, ztráta tělesné zdatnosti, psychické poruchy, obezita (**31, 20**). Bolesti a intermitentní infekce měkkých tkání v okolí Kirschnerových drátů či pinů vyžadují lokální léčení nebo dokonce výměnu těchto komponent zevního fixátoru. Individuálně byla indikována analgetika, antibiotika, vitamin D, kalciové a chondroprotektivní preparáty, systémová enzymoterapie aj. Pacienti byli vyřazeni po většinu doby léčení z normálního života, studia



Obr. 6a–d. Prodlužování bérků v jedné etapě ve věku 9,5 let o 8,0 cm bylo komplikováno kontrakturami kolenních a hlezenních kloubů s nutností redresu v celkové anestézii a následné dočasné fixaci ortézami. Psychické strádání a dočasná imobilizace pacienta byla nepochybně příčinou navýšení hmotnosti do pásma obezity. **6a** – 9,5 roku: výška 111 cm, hmotnost 36,5 kg. **6b** – 10 let: po redresu kolenních a hlezenních kloubů v celkové anestézii byl ZF Ilizarov spojen se statim zhotovenými stehenními ortézami, aby byla zajištěna dočasná fixace kolenních kloubů v extenzi.

a kolektivitu vrstevníků. Hypomobilita se projevila neúměrným navýšením hmotnosti (**obr. 6 a–d**). Během komplexního léčení byla nutná péče druhé osoby, ambulantní rehabilitace, u většiny dětí komplexní RHB v lůžkách.

Prolongační léčení bérků a femurů bylo přínosem zejména pro chlapce, dívky se často spokojily s korekcí varosity a vnitřní torze bérků (na dosažené výšce jim tolik nezáleželo).



Obr. 6c, d. 11 let: výška po prolongaci za 1,5 roku po operaci byla 120 cm, hmotnost 45 kg; normální rozsah pohybu velkých kloubů obou DK.

Pouze u jedné pacientky byla provedena prolongace obou humerů bez překážek a komplikací (29). Ostatní pacienti se pro prodloužení pažních kostí nerozhodli. Rizika spojená s oboustranným prodlužováním pažní kosti prezentuje Laufer et al. (16).

Po prolongačním léčení dolních končetin jsme u všech prodloužených dětí s achondroplazií verifikovali antropometrickým vyšetřením zpomalení až zastavení růstu prodlužované končetiny na různou dobu, což se projevilo negativně na konečném zisku tělesné výšky v dospělosti (19).

Z důvodu výše uvedených komplikací jsme od prodlužování dolních končetin dětí s achondroplazií ustoupili. Poslední pacientka byla prodlužována v 15 letech věku na vlastní žádost v letech 2012–13.

V současné době se prodlužování pacientů s achondroplazií provádí jen v několika specializovaných centrech v Evropě např. ve Švýcarsku (40) a na Floridě (Paley Orthopedic & Spine Institute, Florida, USA, (32)), kde se provádí opakované současné prodlužování obou femurů a tibií, (tj. pacienti

podstoupili 2x prolongaci čtyř segmentů v jedné etapě) s výsledkem prodloužení DK o 30–40 cm. Tato centra v posledních letech začala prodlužovat technikou teleskopických nitrodřeňových hřebů (např. intramedullary skeletal kinetic distractor), která má nižší procento komplikací a je lépe pacienti tolerována. U nás se tato technika neujala z ekonomických důvodů.

Ortotické léčení a hemiepifýzeodézy dolních končetin

Aktuálně děti s achondroplazií v kojeneckém a batolecím věku individuálně indikujeme ke korzetoterapii s cílem korekce dorsolumbální kyfózy a bederní lordózy (**obr. 7a, b**). V předškolním věku je individuálně indikováno ortotické léčení deformit dolních končetin. Ve školním věku zvažujeme

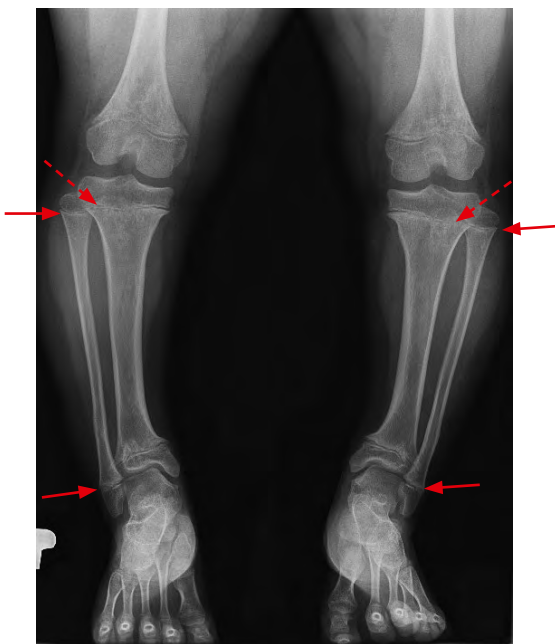


Obr. 7a–b. Achondroplazie, batole 2 roky (typická facies, makrocefalie a rhizomelické zkrácení končetin). Korekce torakolumbální kyfózy reklinačním korzetem (nízký model, typ Černý, 1995).

mini invazivní operace, tzv. hemiepifýzeodézy v oblasti kolenních a hlezenních kloubů s cílem korigovat porušenou biomechanickou osu DK (**obr. 8a–d**). Po skončení růstu jsou metodou volby korekční osteotomie.

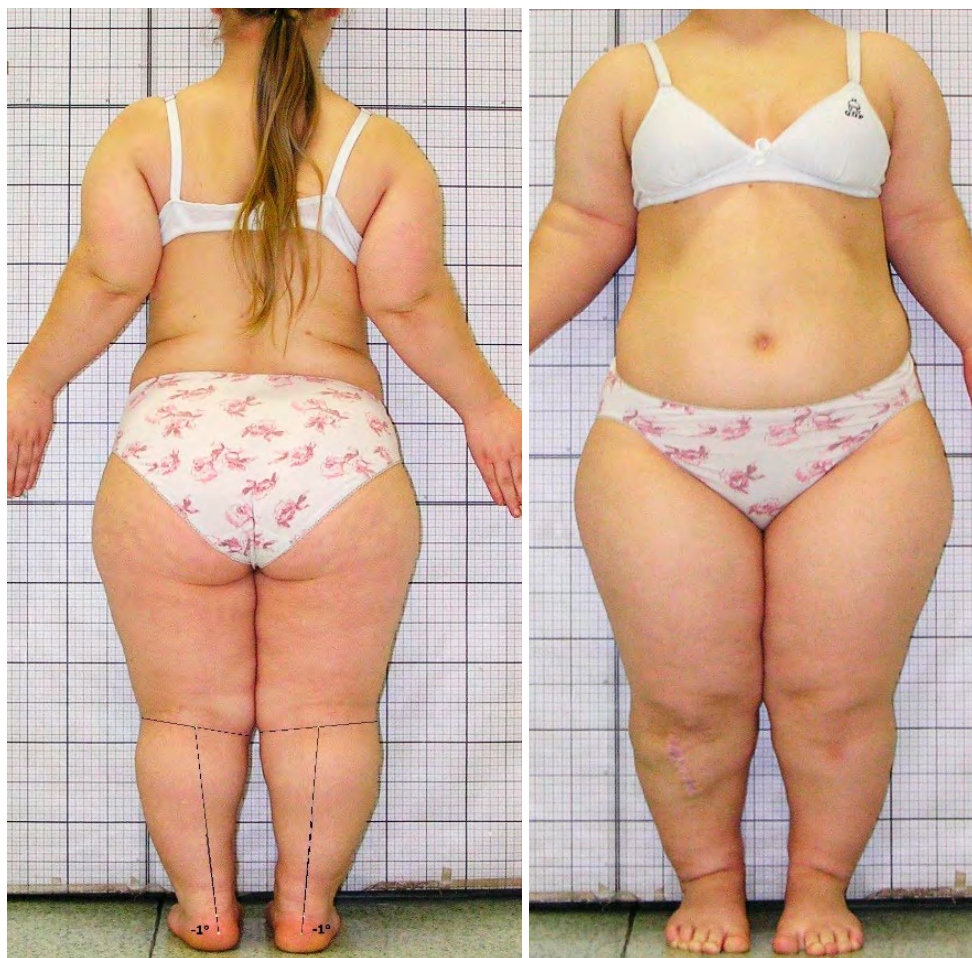
Kauzální léčení

Od r. 2016 probíhají klinické studie různých preparátů, které by mohly zmírnit průběh achondroplazie: modifikovaný rekombinantní C natriuretický peptid, BMN111, rozpustný FGFR3 a meclo-sine (**22**). C natriuretický peptid inhibuje abnormálně aktivní FGFR3 dráhu. Na myších modelech



Obr. 8a–d. Korekce deformit DK u dívky s achondroplazií hemi-epifýzeodézou v oblasti bérce.

8a, b. 10 let 7 měs. Částečná návrtová zevní hemi-epifýzeodéza horní fýzy tibie – viz přerušovaná šipka; úplná epifýzeodéza horní a dolní fýzy fibuly – viz šipka.



Obr. 8c–d. 15 let 7 měs. Tibio-femorální úhel a úhel paty je oboustranně v normě.

achondroplazie byla demonstrována schopnost tohoto léku korigovat trpasličí fenotyp (**17, 36**). Zhodnocení 2. a 3. fáze studie s Vosoritide (syntetický C natriuretický peptid): za 54 měs. oproti kontrolní skupině dětí s achondroplazií (5–14 let) byl průměrný nárůst o 9 cm, tj. 1,57 cm/rok (**37, 38**).

Vosoritide je v současnosti lékem volby dostupným i pro české děti s Achondroplazií od 2 let věku.

ZÁVĚR

Autoři shrnují své zkušenosti s diagnostikou a léčením 100 pacientů s achondroplazií za období 35 let.

Fenotyp a rentgenologické dysplastické změny skeletu pacientů s achondroplazií jsou pro potvrzení diagnózy typické od narození do dospělosti. *Přesto pro indikaci k zavedení kauzální léčby se vyžaduje molekulárně genetické potvrzení diagnózy.*

Chirurgické prodlužování končetin v České republice nikdy nebylo považováno za standardní léčení pro všechny pacienty s achondroplazií. Zejména pro bolestivost, uvedené problémy, překážky a vysoké riziko komplikací považujeme prodlužování dětí s achondroplazií za kontroverzní. Primárním cílem použití zevních fixátorů byla trojrozměrná korekce biomechanické osy dolních končetin. Na přání rodičů u motivovaných pacientů druhořadým cílem bylo prodloužit bérce a stehenní kosti.

Jsme si vědomi, že prodlužování dolních končetin zvyšuje pouze tělesnou výšku, ale neřeší primární genetickou poruchu enchondrální osifikace a abnormální morfogenezi kostry (zúžené foramen magnum, stenóza páteřního kanálu v C a LS krajině, dorsolumbální kyfóza při porušené formaci obratlových těl T12–L2, změny tvaru dentu), ani její závažné neuromuskulární důsledky (hydrocefalus, komprese prodloužené míchy, kořenová míšní symptomatologie včetně syndromu kaudy, paraparéza/plegie, tetraparéza/plegie a jiné). V případě včasného podání Vosoritide (platí čím dříve, tím lépe) lze předpokládat zmírnění těchto komplikací.

Předpokládáme, že léčba syntetickým C natriuretickým peptidem (vosoritide) nahradí chirurgickou léčbu prodlužování končetin u nás i ve světě. Stejný názor vyslovil prof. Dror Paley (vedoucí pracoviště, které dosahuje v prodlužování pacientů s Achondroplazií největších úspěchů) v závěru své práce „Extensive Limb Lengthening for Achondroplasia and Hypochondroplasia“ v roce 2021.

Jsme si vědomi, že v současnosti je Vosoritid považován za účinnou léčbu pro urychlení růstu u dětí s achondroplazií. Není však známo do jaké míry se zvýší konečná výška dospělého, jak se rozšíří páteřní kanál, foramen magnum, jak poroste baze lebni, ani jaké mohou být nežádoucí účinky dlouhodobé léčby. Další otazníky brzy vyřeší první zkušenosti s léčením Voxzogo dětí s achondroplazií, které bylo zahájeno v ČR v roce 2023.

Předpokládáme, že v blízké budoucnosti kauzální léčení se bude analogicky studovat u hypochondroplazie a některých dalších raritních KD.

LITERATURA

1. ANÝŽOVÁ T. Růst českých pacientů s achondroplazií a možnosti predikce jednotlivých tělesných segmentů. Diplomová práce. PFF UK 2018
2. ATERMAN K, WELCH JP, TAYLOR PG. Presums homozygous achondroplasia. Path Res Pract 1983; 178: 27–39.

3. BELLUS GA, HEFFERON TW, ORITZ DE LUNA RI, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet*, 1995; 56: 368–373.
4. BRINER J, GIEDION A, SPYCHER MA. Variation of Quantitative and qualitative changes of enchondral ossification in heterozygous achondroplasia. *Path Res Pract* 1991; 187: 271–278.
5. BROTHWELL, D., SANDISON, A. T.: Diseases in antiquity. A Survey of the Diseases, Injuries and Surgery of Early Populations. Springfield, Illinois, USA, Charles C. Thomas, 1967.
6. ČERNÝ P, MAŘÍK I, ZUBINA P, HADRABA I. Aplikace ortotiky jako prostředku technické rehabilitace u kostních dysplazií. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, č. 3+4, s. 145–151. ISSN 1212-4575
7. ENDERLE A, MEYERHÖFER D, UNVERFEHRT G. Small People – Great Art. Restricted growth from an artistic and medical viewpoint. Hamm – Germany: Artcolor Verlag, 1994, 324 s.
8. GORDON N. The neurological complications of achondroplasia. *Brain and Development*, 22, 2000, s. 3–7.
9. HAGENÄS L. Auxological standards in bone dysplasias. *Horm Res*, 45 (suppl. 2), 1996, s. 24–34.
10. HORTON, W.A. et al.: Standard growth curves for achondroplasia. *Journal of Pediatrics*, 93, 1978, s. 435–438.
11. HWANG WS, TOEK EPC, TAN KL. The pathology of cartilage in chondrodysplasias. *J Pathol* 1979; 127: 11–18.
12. KRAUS J. Neurologické komplikace achondroplazie. *Pohybové ústrojí* 29, 2022, č. 2, s. 240–255
13. KRAWCZYK P, ČERNÝ P, MAŘÍKOVÁ A, MYSLIVEC R, MAŘÍK I. Ortoticko-protetické léčení tělesně postižených dětí – komplexní péče. *Pohybové ústrojí*, 23, 2016, č. 1, s. 49–80.
14. KUBOTA T, ADACHI M, KITAOKA T et al. Clinical practice guidelines for achondroplasia. *Clin Pediatr Endocrinol.*, 29 (2020), pp. 25–42. cit. 2022-12-21]. ISSN 0918-5739. Dostupné z: doi:10.1297/cpe.29.25. Dostupné: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6958518/pdf/cpe-29-025.pdf>
15. LANGER LO, BAUMAN PA, GORLIN RJ. Achondroplasia. *Am J Roentgen*, 1967, 100: 12–26.
16. LAUFER A, RÖLFING JD, GOSHEGER G, et al. What are the risks and functional outcomes associated with bilateral humeral lengthening using a monolateral external fixator in patients with achondroplasia? *Clin Orthop Relat Res*. 2022 Sep 1;480(9):1779–1789.
17. LORGET F, KACI N, PENG J et al. Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a FGFR3 mouse model recapitulating achondroplasia. *Amer J Hum Genet*, 9, 2012, No. 6, s. 1108–1114. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.10.014.
18. MAŘÍK I, ZEMKOVÁ D, KUBÁT R et al. Predikce tělesné výšky a zkrácení dolního segmentu těla v dospělosti u achondroplazie. *Acta Chir orthop Traum čech*, 56, 1989, č. 6, s. 507–515.
19. MAŘÍK I. Achondroplazie. In: Systémové, končetinové a kombinované vady skeletu: vybraná kazuistická sdělení – 2. část. Monografie. In: *Pohybové ústrojí*, 8, 2001, č. 3–4, s. 109–115. ISSN 1212-4575
20. MAŘÍK I. Překážky a komplikace prodlužování končetin dětí s achondroplazií. *Kazuistiky. Časopis praktických lékařů pro děti a dorost*. 2012; 12 (4): 24–30. Dostupné z: https://www.detskylekar.cz/files/show-nodefile?attachment_id=7644&node_id=19548
21. MAŘÍK I, MAŘÍKOVÁ A, POVÝŠIL C. Kostní genetické choroby. In: Ctibor Povýšil et al. *Patomorfologie chorob kostí a kloubů*, Galén, 2017, s. 25–31.
22. MATSUSHITA M, KITOH H, OHKAWARA B, MISHIMA K, KANEKO H, ITO M, MASUDA A, ISHIGURO N, OHNO K, GUALILLO O. 2013. Medcozine facilitates proliferation and differentiation of chondrocytes by attenuating abnormally activated FGFR3 signaling in achondroplasia. *PLOS ONE* 8, 2013, p. 1–9.
23. MAZUROVÁ F, MAZURA I, KUKLÍK M, MAŘÍK I. Možnosti prenatální diagnostiky achondroplazie molekulárně genetickými metodami. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 4, s. 145–49. ISSN 1210-7182
24. MERKER A, NEUMEYER L, HERTEL NT et al. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. *Am J Med Genet A*. 2018 Aug;176(8):1723-1734.

-
25. MORTIER GR, COHN DH, CORMIER-DAIRE V, HALL Ch, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet Part A*. 2020;1–27. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61366>
 26. MYSLIVEC R, MAŘÍK I, ZEMKOVÁ D, MAŘÍKOVÁ A, PETRTYL M. X ray assessment of the callus in leg lengthening of achondroplastic patients aimed at prediction of its strength. *Human Biomechanics* 2008; 29. 9.–1. 10. 2008, Praha
 27. MYSLIVEC R, MAŘÍK I, ZEMKOVÁ D, MAŘÍKOVÁ A, PETRTYL M. Modelace kostního svalku po sejmutí zevního fixátoru u prolongovaných pacientů s achondroplazií. *Pohybové ústrojí* 16, 2009, č. 1–2, s. 134–7. ISSN 1212-4575
 28. MYSLIVEC R, PETRÁŠOVÁ Š, MAŘÍK A., ZEMKOVÁ D, MAŘÍK I. Antropologické a biomechanické hodnocení proloužení dolních končetin u achondroplazie: kasuistika. *Pohybové ústrojí*, 18, 2011, č. 1–2, s. 69–84. ISSN 1212-4575
 29. MYSLIVEC R, MAŘÍK I, ŠMÍD S, MAŘÍKOVÁ A, PETRTYL M, DANEŠOVÁ J. Remodelace syntetických kostních štěpů v diáfýze femuru při jednodobé prolongaci. *Pohybové ústrojí*, 18, 2012, č. 1–2, s. 96–107. ISSN 1212-457
 30. OESTREICH AE. Growth of pediatric skeleton: A primer for radiologists. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 2008, 95 p.
 31. PALEY D. Problems, obstacles and, complications of limb lengthening by the Ilizarov technique. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1990; 250:81-104.
 32. PALEY D. Extensive Limb Lengthening for Achondroplasia and Hypochondroplasia. *Children* [online]. 2021, 8(7), 540 [cit. 2022-12-21]. ISSN 2227-9067. Dostupné z: doi:10.3390/children8070540
 33. PARK K-W, GARCIA R N, REJUSO CH A, CHOI J-W, SONG H-R. Limb Lengthening in Patients with Achondroplasia. *Yonsei Medical Journal* [online]. 2015, 56(6) [cit. 2022-12-21]. ISSN 0513-5796. Dostupné z: doi:10.3349/ymj.2015.56.6.1656. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4630057/pdf/ymj-56-1656.pdf>
 34. PARROT JM. Sur les malformations achondroplasiques et le dieu. *Ptah Bull Soc Antropol (Paris)* 1878; 1: 296-309.
 35. PESL M, VERESCAKOVA H, SKUTKOVA L, et al. A registry of achondroplasia: a 6-year experience from the Czechia and Slovak Republic. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Jun 16;17(1):229.
 36. SAVARIRAYAN R et al. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. *N Engl J Med*, 2019. 381(1): p. 25–35.
 37. SAVARIRAYAN R, TOFTS L, IRVING M, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 2020 Sep 5;396(10252):684-692.
 38. SAVARIRAYAN R, TOFTS L, IRVING M, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med.* 2021 Dec;23(12):2443-2447.
 39. SCHIEDEL F, RÖDL R. Lower limb lengthening in patients with disproportionate short stature with achondroplasia: a systematic review of the last 20 years. *Disabil Rehabil.* 2012;34(12):982-7.
 40. SHABTAI L, JAUREGUI JJ, HERZENBERG JE, GESHEFF MG, STANDARD SC, MCCLURE PK. Simultaneous bilatereal femoral and tibial lengthening in achondroplasia. *Children* 2021, 8, 749:1–12.
 41. SPRANGER JW, BRILL PW, POZNANSKI A. Achondroplasia. In: *Bone Dysplasias: An atlas of genetic disorders of skeletal development*. 2nd Ed., Urban-Fisher Verlag, Munchen 2002 & Oxford University Press, Inc., New York, 2002, s. 83– 89.
 42. SPRANGER JW, BRILL PW, HALL CH, NISHIMURA G, SUPERTI-FURGA A, UNGER S. *Bone Dysplasias An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development*. 4th ed. Oxford University Press, 2018, p. 5–11.
 43. TENCONI R, KHIRANI S, AMADDEO A, et al. Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia. *Am J Med Genet*, 2017; 173: 858–878.
 44. WHITE KK, BOMPADRE V, GOLDBERG MJ, et al. Best practices in the evaluation and treatment of foramen magnum stenosis in achondroplasia during infancy. *Am J Med Genet*, 2015; 170: 42–51.
-

-
45. WYNN J, KING TM, GAMBELLO MJ et al. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet*, 2007; 143A: 2502-2511.
 46. YORIFUJI T, HIGUCHI S, KAWAKITA R. Growth Hormone Treatment for Achondroplasia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2018 Sep;16(Suppl 1):123–128.
 47. YOUNG ID. Genetics for Orthopedic Surgeons. The molecular genetic basis of orthopedic disorders. Series Ed. E. Hatchwell. London, Remedica Publishing, 2002, 211 s.
 48. ZEMKOVÁ D, MAŘÍK I. Antropometrie a její využití v komplexní péči o pacienty s kostními dysplaziemi. *Pohybové ústrojí*, 5, 1998, s. 119–126. ISSN 1212-4575
 49. ZEMKOVÁ D, PETRÁŠOVÁ Š, VÁŽNÁ A, ANÝŽOVÁ T, MAŘÍKOVÁ A, MAŘÍK I. Achondroplazie – auxologické aspekty. *Pohybové ústrojí*, 29, 2022, č. 2, 231–239.

Adresa pro korespondenci:

Prof. MUDr. Ivo Mařík, CSc.

předseda Společnosti pro pojivové tkáně ČLS JEP, z.s.

vědecký sekretář Ortopedicko-protetické společnosti ČLS JEP, z.s.

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu s.r.o.

Olšanská 7, 130 00 Praha 3

Tel.: +420 222 582 214

ACHONDROPLAZIE – AUXOLOGICKÉ ASPEKTY ACHONDROPLASIA – AUXOLOGICAL ASPECTS

Zemková Daniela¹, Petrášová Šárka², Vážná Anna^{2,4}, Anýžová Tereza^{2,4}, Maříková Alena²,
Mařík Ivo^{2,3}

¹ Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

² Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu s.r.o., Praha

³ Fakulta zdravotnických studií, Západočeská univerzita v Plzni

⁴ Ústav antropologie a genetiky člověka, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy, Praha

ÚVOD

Achondroplazie patří mezi nejčastější neletální kostní dysplazie. Vyznačuje se krátkou postavou s významně zkrácenými zakřivenými končetinami a makrocefalií. Vyskytuje se v 1 případě na 28 až 17 tisíc živých novorozenců.

Příčinou je aktivující mutace v genu *FGFR3* (3. typ receptoru pro fibroblastový růstový faktor), bodová mutace (G–A nebo G–C) v nukleotidu 1138 v transmembránové doméně. Výsledkem obou těchto mutací je substituce glycinu argininem v kodonu 380. Dědičnost je AD. *FGFR3* se uplatňuje při vývoji chrupavky, kostní formaci a v CNS (**24**). Uvedené mutace v genu *FGFR3* jsou příčinou závažné poruchy enchondrální osifikace, tedy vývoje kostí, které se tvoří na podkladě chrupavky. Sem patří větší část skeletu (**25**). Naproti tomu u většiny lebečních kostí, kostí klíčních, pánevních a lopatek se kost tvoří přímo ve vazivu z mesenchymálních buněk – hovoříme o membranózní osifikaci. Baze lebni se však vyvíjí enchondrálně.

Růst končetin

U achondroplazie je nejvýraznější porucha růstu končetin. Podobně jako u zdravých jedinců se vytváří nejprve chrupavčitý model kosti, který se postupně směrem od středu přeměňuje v kost. Kost ovšem dokáže přirůstat pouze po okrajích, pro intersticiální růst do délky má chrupavka zásadní význam. Když se v epifýzách vytvoří sekundární osifikační centra, mezi diafýzou a epifýzou zůstává chrupavčitá ploténka, umožňující pokračování růstu kosti do délky. Růst do šířky je zajištěn z periostu a endostu, což v principu odpovídá membranózní osifikaci (**obr. 1**, podle **13**). Na růstové ploténce pak můžeme vidět celý proces enchondrální osifikace. Působí zde hormony a parakrinní faktory (IGF1 – insulin like growth factor 1; BMP – bone morphogenetic protein; IHH – indian hedgehog; PTHrP – parathormon related protein; CNP – C-natriuretic peptid), které v různém poměru stimulují proliferaci a diferenciaci chondrocytů. Roli negativního regulátoru, obrazně řečeno „brzdy“,

hrají fibroblastové růstové faktory (**2, 14**). Je zajímavé, že fibroblastová signalizace v jiných tkáních má spíše stimulační význam. A dokonce v embryonálním vývoji chrupavky má zpočátku stimulační vliv a roli negativního regulátoru získává až později, s rozvojem sekundárních osifikačních center. Jak působí hyperaktivace FGFR3 u achondroplazie? Tento receptor přenáší signál dál do buňky a buněčného jádra. Klíčovou roli hraje signální dráha MAPK (Mitogen activated protein kinázy). Její nadměrná aktivita vede ke zpomalení proliferace a terminální diferenciaci. Vzhledem k široké interakci s dalšími signálními drahami dochází i k degradaci chrupavčité ECM (extracelulární matrix) a dezorganizaci růstové ploténky. Nový lék Vosoritide (Voxzogo) je upraveným analogem CNP, který má na dráhu MAPK inhibiční vliv (**14**). Výsledky klinické studie jsou slibné (**18**) a v současné době se možnost této nové léčby otvírá i našim pacientům (**26**).

U achondroplazie jsou tedy kosti krátké, relativně široké, s širšími metafýzami (**obr. 1**). Zkrácení dlouhých kostí se nejvíce podílí na snížení tělesné výšky. Všechny kosti však nejsou ovlivněny stejnou měrou (zkrácení je rhizomelické), více je postižen růst stehenních a pažních kostí. Méně postižen je růst fibuly než tibie, a proto dochází k přerůstu vůči tibii, což má za následek zakřivení bérců, varozitu kolenních a hlezenních kloubů. Vidíme i nepravidelné tvary karpálních kůstek.

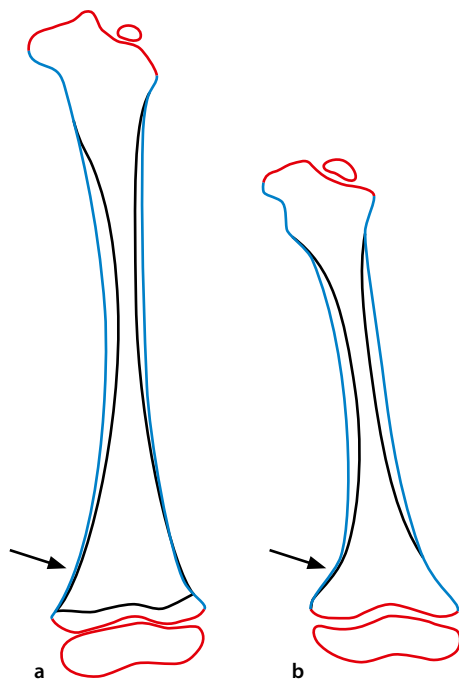


Figure 1. Schematické znázornění rostoucího femuru u zdravého jedince (a) a u achondroplazie (b), kde akcentovaná metafyzární konkavita je důsledkem zpomaleného enchondrálního růstu. Červeně vyznačena enchondrální osifikace (vývoj kosti z chrupavčitého základu), modře membranózní (tvorba kosti přímo ve vazivu). Podle Oestreicha (**13**).

Růst obratlů a páteře

Tradovalo se, že růst páteře u achondroplazie není narušen. Je to omyl, i když růst trupu do délky je ovlivněn podstatně méně než růst dlouhých kostí. I obratle rostou z růstových zón, což jsou chrupavky mezi osifikačními centry. Růst do výšky/délky zajišťují terminální destičky („ring apofýzy“). Výška trupu u dospělých osob s achondroplazií je v průměru na dolní hranici běžné populace. Nás však ještě více zajímá průsvit páteřního kanálu a jeho zvětšování během růstu. Klíčovou roli hraje synchondróza mezi tělem obratle a obloukem obratlovým, která osifikuje mezi 3. a 6. rokem. Zaniká tedy podstatně dříve, než růstové ploténky dlouhých kostí a terminální destičky obratlových těl. Je to však v období, kdy se již neurální růst výrazně zpomaluje (mozek v 6 letech dosahuje 90 % konečné velikosti). Aktivace FGFR3 navíc stimuluje předčasnou osifikaci, což vede k zúžení páteřního kanálu. Většinou v dětství je zde určitá rezerva. S věkem a postupem degenerativních změn dochází ke stenóze páteřního kanálu a častému rozvoji neurologické patologie z komprese míchy a míšních kořenů.

Růst lebky

Baze lební osifikuje enchondrálně a její růst je proto výrazně postižen. Vzniká zúžení baze lební, zhoršuje se odtok cerebrospinálního moku. Kosti kalvy, které osifikují membranózně, na to reagují rychlejším růstem, zvětšuje se obvod hlavy. Může dojít jak k rozvoji hydrocefalu a ke zvýšení nitrolebního tlaku, tak i k cervikomedulární kompresi. Retardovaný růst baze lební ovlivňuje i růst obličejové části. Důsledkem je hrůskovitý tvar hlavy a ORL komplikace u většiny pacientů.

Monitorování obvodu hlavy u dětí s achondroplazií patří k běžné praxi. Specifické grafy pro achondroplazii (**8**, **11** aj.) ukazují excesivní růst obvodu hlavy v prvních dvou letech života, pak se růstová dynamika normalizuje, ale obvod hlavy zůstává velký ve srovnání s běžnou populací (tzv. makrocefalie). Nárůst obvodu hlavy, překračující hodnoty obvyklé u achondroplazie, signalizuje vysoké riziko hydrocelalu. O hydrocefalus, vyžadující intervenci, se však může jednat i v případě, že nárůst odpovídá průměrné achondroplazii!

Poruchou enchondrální osifikace tedy můžeme vysvětlit nejen disproporcionální poruchu růstu, ale i většinu komplikací spojených s touto diagnózou, které významně zvyšují morbiditu a snižují kvalitu života. Je to především zúžení baze lební a páteřního kanálu s jejich důsledky a respirační komplikace včetně spánkové apnoe. Bude nově zavedený lék působit i jako prevence těchto komplikací? K tomu zatím nemáme žádná data. Zásadní bude umožnit co nejčasnější začátek léčby.

Tělesná výška – srovnání českých pacientů se zahraničními daty

Nejnápadnějším znakem achondroplazie však zůstává malý vzrůst. Růstové grafy pro achondroplazii, které publikoval v roce 1978 Horton et al. (**8**), byly donedávna užívány po celém světě. I my jsme s nimi v 90. letech porovnali 20 českých pacientů s achondroplazií a zjistili, že tyto děti rostou v souladu s americkými údaji. Od té doby jsme je používali k monitorování růstu našich pacientů a k vyhodnocování výsledků prolungační léčby.

Další studie pochází z Japonska z roku 1997 (20). V té době v Japonsku začali léčit pacienty s achondroplazií růstovým hormonem (19). První výsledky byly slibné, ale dlouhodobé sledování ukázalo, že finální výška se zvýšila nedostatečně (u chlapců o 3,5 a u dívek o 2,8 cm po 10,7 resp. 9,3 letech léčby) (6).

Další studie růstu u pacientů s achondroplazií se objevily s další nadějí na léčbu (5, 10). Abychom mohli objektivně vyhodnotit její účinnost, je třeba důkladně zmapovat růst dětí s achondroplazií, vývoj jejich onemocnění a komplikací. Nejprve byla publikována argentinská studie (4), po 6 letech pak v krátkém sledu studie z USA (7), z Austrálie (21) a evropská studie (11). Jednotlivé studie se od sebe navzájem, i od Hortonovy práce z roku 1978, liší jen nepatrně. Vyplyvá z toho, že mutace FGFR3 překrývá všechny ostatní vlivy, a to jak sekulární trend, tak rozdíly etnické. Nejnižších hodnot dosahuje zejména v období během dospívání a na prahu dospělosti argentinská studie.

V ČR máme dvě pilotní studie – pražskou a brněnskou. Pražská studie má retrospektivní charakter. T. Anýžová v rámci své diplomové práce v roce 2018 (1, 22) zpracovala veškeré dostupné údaje o pacientech sledovaných od roku 1990 do r. 2017 v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze 3 a ve Fakultní nemocnici Motol. Jednalo se o více než 500 měření od 79 pacientů. Z toho 20 pacientů podstoupilo prodlužovací operace a 5 pacientů roční léčbu růstovým hormonem. Data ovlivněná léčbou nebyla do studie zahrnuta, a tak pouze u 9 pacientů máme k dispozici růstová data od raného dětství až do dospělosti. V jednotlivých věkových kategoriích do 8 let je 14–33 pacientů, mezi 8.–12. rokem 10–15 jedinců, zatímco po 12. roce pouze 2–8 pacientů. Dále máme údaje o výšce v dospělosti od 8 mužů a 8 žen. Náš soubor tedy není dostatečně reprezentativní, aby mohl sloužit jako kontrola pro pacienty léčené novou terapií.

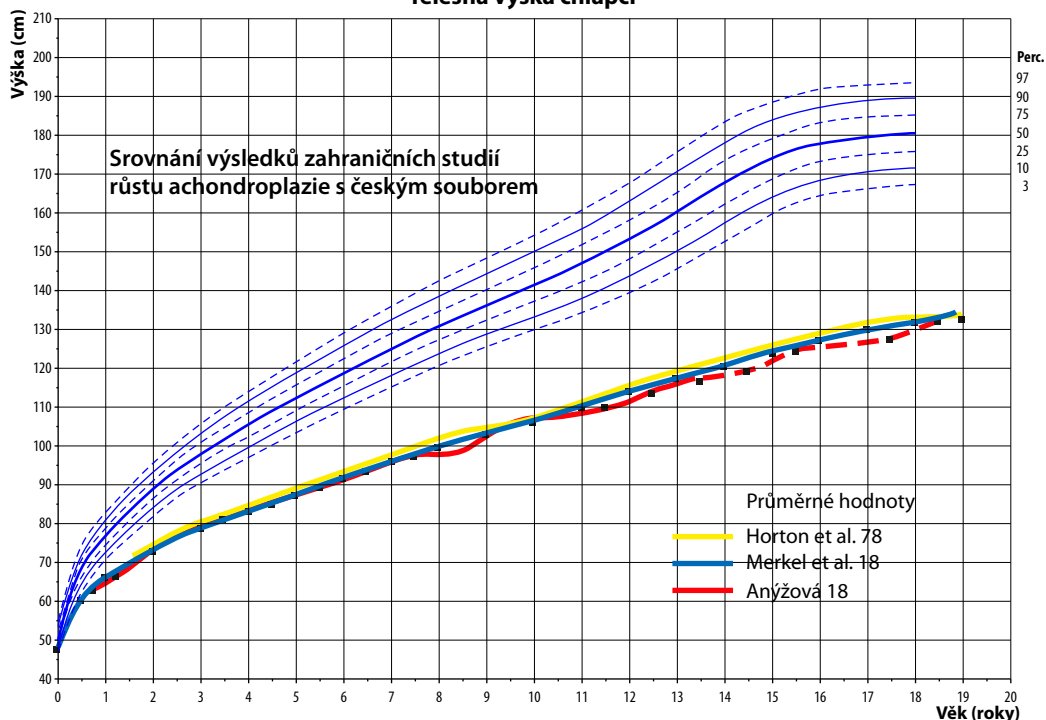
Naproti tomu brněnská studie (16, 17) je prospektivní a je jedním z výstupů českého registru achondroplazie. V publikované studii jsou data z 89 měření od 51 pacientů ve věku od narození do 14 let. Oba soubory se částečně překrývají. Porovnání růstových grafů brněnské studie s průměrnými hodnotami studie pražské nesvědčí pro významný rozdíl (23). Pracujeme na určitém propojení a sloučení dat z obou studií.

Zvláštní pozornost jsme věnovali porovnání českých dat se zahraničními studiemi (Obr. 2 a 3). Pro statistické zpracování jsme použili pražskou studii. Zaměřili jsme se především na srovnání s Hortonovou studií, kterou jsme dosud užívali jako referenční soubor pro achondroplazii, dále s argentinskou a zejména evropskou studií.

Srovnání s Hortonovou studií vykazuje naprostý soulad v období před pubertou. Od 11 let je výška českých pacientů nižší. U chlapců rozdíly nedosahují statistické významnosti, u dívek jsou významné na 5% hladině.

Naši pacienti se významně neliší od argentinské studie.

Tělesná výška chlapci

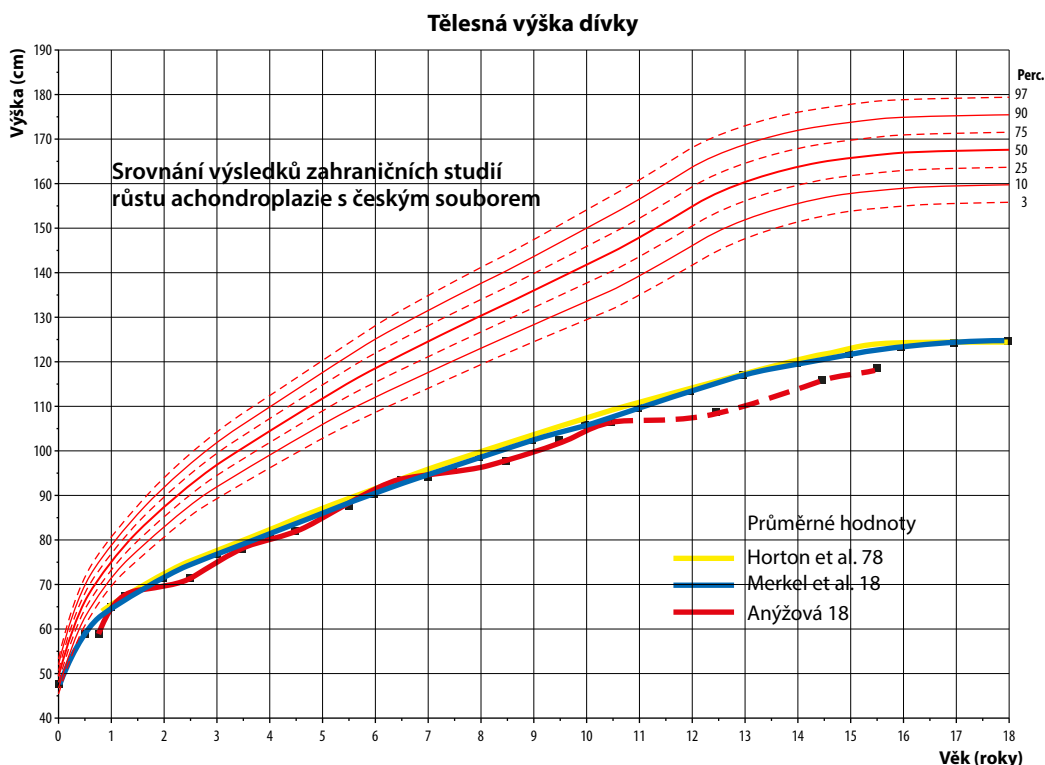


Obr. 2. Srovnání průměrných hodnot českého souboru pacientů s achondroplazií s českým referenčním souborem a s průměrnými hodnotami Hortonovy studie (1978) a nové evropské studie (Merker 2018). Chlapci.

Srovnání s evropskou studií je podobné jako se studií Hortonovou. Na rozdíl od Hortonovy práce však jsme ke statistickému zpracování měli ve všech věkových kategoriích k dispozici počty pacientů, průměrné hodnoty a směrodatné odchylky k provedení t-testu. Nižší hodnoty tělesné výšky se u našich pacientů objevují již od kategorie osmiletých. U chlapců kromě vychýlení v 8,5 letech ($p=0,046$) však dále nejsou rozdíly statisticky významné. U dívek jsou rozdíly statisticky významné pouze v kategorii 8letých a 9letých, dále jsou vzhledem k malému počtu jedinců nevýznamné. Naše pacienti jsou menší, ale nevybočují z variability evropské studie.

Tělesnou výškou v dospělosti (**tab. 1**) se naši pacienti neliší od ostatních studií. Porovnáme-li dospělou výšku různých zahraničních studií z různých koutů světa, všechny jsou překvapivě uniformní. Výjimkou je Argentina. Nabízí se otázka, do jaké míry argentinský soubor zachycuje skutečnou finální výšku a do jaké míry tzv. výšku „blízkou finální“.

Z uvedených srovnání vyplývá, že reprezentativní zahraniční studie můžeme používat jako referenční data pro hodnocení našich pacientů, jejich nativního růstu i výsledků léčby. Jako nejvhodnější se nabízí nová evropská studie (**11**).



Obr. 3. Srovnání průměrných hodnot českého souboru pacientů s achondroplazií s českým referenčním souborem a s průměrnými hodnotami Hortonovy studie (1978) a nové evropské studie (Merker 2018). Dívky.

Achondroplazie – výška v dospělosti

	Muži	Ženy
USA (Horton et al., 1978)	130,7 ± 6,5	125 ± 6
Japonsko (Tachibana 1997)	130,4 ± 5,9	124 ± 5,3
Austrálie (Tofts et al., 2017)	134 ± n/a	125 ± n/a
Argentina (del Pino et al., 2011)	128 ± 7,7	119,9 ± 7,2
Evropa (Merker et al., 2018)	132,3 ± 4,9	124 ± 4,6
ČR Praha (Anýžová 2018)	130,1 ± 7,1	124,6 ± 7,51

Tab. 1. Výška dospělých pacientů s achondroplazií ve světě a u nás

Růstový vzorec achondroplazie

Růst u achondroplazie se výrazně zpomaluje až ke konci fetálního vývoje. Růst končetin se začíná zpomalovat po 20. týdnu těhotenství a až ve třetím trimestru je zkrácení nápadné (12). Průměrná porodní délka je podle evropské studie 47,7 cm u chlapců a 47,3 cm u dívek. Srovnáme-li růstovou křivku achondroplazie s růstovou křivkou normální populace, vidíme, že k největší „ztrátě výšky“ dochází v prvních dvou letech života (komponenta I-infancy – podle Karlberga 9), kdy zdravé děti vyrostou v průměru 38 cm, zatímco při achondroplazii pouze 25 cm. Po 2. roce se růst zdravých dětí až do puberty zpomaluje ze 7 na 5 cm/r (komponenta C – childhood). V té době děti s achondroplazií rostou téměř rovnoběžně se zdravou populací, mírně podprůměrnou růstovou rychlostí kolem 4 cm/r. Rozdíl od zdravé populace se pak výrazně zvětší v pubertě. Na první pohled by se zdálo, že u achondroplazie růstový spurt chybí. Analýza dat longitudinálně sledovaných pacientů z argentinské studie (4) ale prokázala, že i zde jsou změny růstové rychlosti v pubertě. Graf růstových rychlostí ukazuje zpomalení před pubertou, výraznější u chlapců kolem 11 let a růstový výšvih vrcholící v průměru u dívek po 11. roce a u chlapců před 14. rokem. Růstová rychlost na vrcholu pubertálního spurtu však dosahuje u chlapců 5 cm/r, u dívek méně. Nejsou tedy schopni vyvinout růstovou rychlost odpovídající normálnímu pubertálnímu spurtu, ale v procentech dosažené finální výšky pubertální komponenta růstu odpovídá zdravým jedincům. Nástup a průběh puberty je obdobný jako u normální populace, i zde se vyskytují děti s časnější nebo opožděnější pubertou. Tomu odpovídá i naše zkušenost.

Orientační predikci finální výšky můžeme provádět pomocí specifických růstových grafů pro achondroplazii, nejlépe evropské (11) či americké Hortonovy studie (8) s případnou korekcí při výraznějším opoždění či urychlení puberty. Paleyho multiplikační metoda (15) se nám neosvědčila (1).

Shrnutí

Achondroplazie je způsobena aktivující mutací v genu *FGFR3*, která vede k těžké poruše enchondrální osifikace. Tou můžeme vysvětlit nejen malý vzrůst, ale i většinu závažných komplikací. Vliv mutace *FGFR3* na růst je určující, zcela překrývá vlivy etnické i sekulární trend.

Růst se začíná lišit od normy až v druhé polovině fetálního období. K nejvýraznějšímu zpomalení růstu a rozvoji disproporcí dochází **do 2 let**. Charakteristické je zkrácení končetin. Růst trupu do výšky je postižen méně, zpomaluje se postupně po 3. roce života. Pro vývoj páteřního kanálu je zásadních prvních 6 let života (+/- 2 r). Pubertální urychlení existuje i u achondroplazie, ale růstová rychlost při něm je tak nízká, že se v pubertě rozdíl mezi achondroplazií a zdravou populací zvýrazní.

České růstové studie achondroplazie nejsou dostatečně reprezentativní, aby mohly sloužit pro hodnocení růstu pacientů a účinnosti léčby. Naše srovnání však ukazuje, že až na malé odchylky, způsobené nízkou četností našeho souboru v některých věkových kategoriích, se naši pacienti významně neliší od reprezentativních světových studií. Doporučujeme proto pro použití v klinické praxi evropskou studii (11). Grafy z tohoto výzkumu jsou pro každého pacienta k dispozici na <https://www.achondroplasia-growthcharts.com/>.

Dosud byla léčba achondroplazie pouze symptomatická. Kauzální léčba, zejména při včasném zahájení, by mohla přinést pacientům nesrovnatelně větší benefit nejen co se týče dosažené tělesné výšky, ale i komplikací a kvality života.

Klíčová slova: achondroplazie, enchondrální osifikace, růstové grafy.

Key words: achondroplasia, endochondral ossification, growth charts

LITERATURA

1. ANÝŽOVÁ T. Růst českých pacientů s achondroplazií a možnosti predikce jednotlivých tělesných segmentů. Diplomová práce. PŘF UK 2018
2. BARON J, SAVENDAHL L, DE LUCA F. Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 735-746 doi: 10.1038/nrendo.2015.165. Lebl J. et al.: Dětská endokrinologie a diabetologie. Galén, Praha, 2016. ISBN 978-80-7492-271-8
3. DEL PINO M, FANO V AND LEJARRAGA H. Growth reference for height, weight and head circumference for Argentine children with achondroplasia. *Eur J Pediatr*. 2011, Vol. 170, No 4: 453-459
4. DEL PINO M, FANO V, ADAMO P. Growth velocity and biological variables during puberty in achondroplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Mar 28;31(4):421-428. doi: 10.1515/jpem-2017-0471. PMID: 29466240.
5. FUJII T, KOMATSU Y, YASODA A, KONDO E, YOSHIOKA T, NAMBU T, KANAMOTO N, MIURA M, TAMURA N, ARAI H, MUKOYAMA M, NAKAO K. Circulating C-type natriuretic peptide (CNP) rescues chondrodysplastic CNP knockout mice from their impaired skeletal growth and early death. *Endocrinology*. 2010 Sep;151(9):4381-8. doi: 10.1210/en.2010-0078. Epub 2010 Jul 7. PMID: 20610569.
6. HARADA D, NAMBA N, HANIOKA Y et al. Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients. *Eur J Pediatr* 176, 873–879 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2923-y>
7. HOOVER-FONG J, MCGREADY J, SCHULZE K et al. A height-for-age growth reference for children with achondroplasia.: Expanded applications and comparison with original reference data. *Am.J.Med.Genet. A*, 2017, Vol.173, No 5: 1226-1230.
8. HORTON WA, ROTTER JL, RIMOIN DL, SCOTT CI AND HALL JG. Standard growth curves for achondroplasia. *J.Pediatr*. 1978, Vol 93, No.3: 435–438
9. KARLBERG J A: Biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *ActaPaediatr Scand Suppl* 1989; 350:70.
10. LORGET F, KACI N, PENG J, BENOIST-LASSELIN C, MUGNIERY E, OPPENEER T, WENDT DJ, BELL SM, BULLENS S, BUNTING S, TSURUDA LS, O'NEILL CA, DI ROCCO F, MUNNICH A, LEGEAI-MALLET L. Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia. *Am J Hum Genet*. 2012 Dec 7;91(6):1108-14. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.10.014. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23200862; PMCID: PMC3516592.
11. MERKER A, NEUMEYER L, HERTEL NT et al. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. *Am J Med Genet A*, 2018, 176 (8) 1723–1734. <http://doi.org/10.1002/amjg.a.38853>
12. MODAFF P, HORTON VK, PAULI RM. Errors in the prenatal diagnosis of children with achondroplasia. *Prenatal Diagnosis* 16 (1996), pp. 525–530.
13. OESTREICH A E. Growth of the Pediatric Skeleton A Primer for Radiologists. Springer Berlin Heidelberg New York 2008

-
14. ORNITZ DM, LEGEAI-MALLET L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. *Dev Dyn*. 2017 Apr;246(4):291-309. doi: 10.1002/dvdy.24479. Epub 2017 Mar 2. PMID: 27987249; PMCID: PMC5354942.
 15. PALEY D, MATZ AL, KURLAND DB, LAMM BM, HERZENBERG JE. 2005. Multiplier Method for Prediction of Adult Height in Patients with Achondroplasia. *Journal of Pediatric Orthopaedics [Internet]* 25:539–542.
 16. PEŠL M, VEREŠČÁKOVÁ H, KOTRYLOVÁ J, KREJČÍ P. Register of achondroplasia 2015–2021 Registr Achondroplazie 2015–2021. Abstrakt. *Pohybové ústrojí* 2021, 28, Suppl.2, 44.
 17. PESL M, VERESCAKOVA H, SKUTKOVA L, STRENKOVA J, KREJCI P. A registry of achondroplasia: a 6-year experience from the Czechia and Slovak Republic. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Jun 16;17(1):229. doi: 10.1186/s13023-022-02374-x. PMID: 35710503; PMCID: PMC9205086.
 18. SAVARIRAYAN R, TOFTS L, IRVING M et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med* 23, 2443–2447 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01287-7>
 19. SEINO Y, YAMANAKA Y, SHINOHARA M, IKEGAMI S, KOIKE M, MIYAZAWA M, INOUE M, MORIWAKE T, TANAKA H. Growth hormone therapy in achondroplasia. *Horm Res*. 2000;53 Suppl 3:53-6. doi: 10.1159/000023534. PMID: 10971105.
 20. TACHIBANA K, SUWA S, NISHIYAMA S, MATSUDA I. Study on height in patients with achondroplasia by national survey. *Shounika Sinryou* 1997;60: 1363–9 (In Japanese).
 21. TOFTS L, DAS S, COLLINS F AND BURTON KLO. Growth charts for Australian children with achondroplasia. *Amj Med Genet A*, 2017, 173 (8), 2189–2200. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38312>
 22. ZEMKOVÁ D, ANÝŽOVA T, MAŘÍKOVÁ A, MAŘÍK I. Growth data of Czech achondroplasia patients. Abstrakt. *Pohybové ústrojí* 2018, 25, Suppl. 2, 101.
 23. ZEMKOVÁ D, MAŘÍK I, PETRÁŠOVÁ Š, VÁŽNÁ A, MAŘÍKOVÁ A. Porovnání růstových charakteristik českých dětí s achondroplazií se zahraničními daty. Abstrakt. *Pohybové ústrojí* 2022; 29, Suppl.1, 18–19.
 24. KRAUS J. Neurologické komplikace achondroplazie. *LOCOMOTOR SYSTEM* vol. 29, 2022, No. 2 / POHYBOVÉ ÚSTROJÍ, ročník 29, 2022, č. 2, s. 240–255.
 25. MAŘÍK I, ZEMKOVÁ D, MYSLIVEC R, ČERNÝ P, MAŘÍKOVÁ A, PETRÁŠOVÁ Š, KRAWCZYK P, KRULISOVÁ V, POVÝŠIL C. Achondroplazie: ortopedické a ortopedicko-protetické léčení dětí v České republice. Achondroplasia: orthopaedic and orthopaedic-prosthetic treatment of children in the Czech republic. *LOCOMOTOR SYSTEM* vol. 29, 2022, No. 2 / POHYBOVÉ ÚSTROJÍ, ročník 29, 2022, č. 2, s. 204–229.
 26. SOUČEK O, ŠUMNÍK Z. Nová léčba pacientů s achondroplazií. *LOCOMOTOR SYSTEM* vol. 29, 2022, No. 2 / POHYBOVÉ ÚSTROJÍ, ročník 29, 2022, č. 2, s. 256–261.

Adresa autorky:

RNDr. Daniela Zemková, CSc.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

E-mail: dezem@email.cz

NEUROLOGICKÉ KOMPLIKACE ACHONDROPLAZIE NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF ACHONDROPLASIA

Josef Kraus

Klinika dětské neurologie, 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole

Klíčová slova: achondroplazie, spinální stenóza, makrocefalie, komunikující hydrocefalus, klaudikace

Achondroplazii charakterizuje disproporcionální trpaslictví s krátkými končetinami a malý vzrůst v dospělosti. Patří k nejčastějším kostním dysplaziím. Porucha enchondrální osifikace má autozomálně dominantní dědičnost (gen *FGFR3*, 4p16.3) (**obr. 1 a 2**). Ale až 90 % dětí se rodí s novou mutací (rizikovým faktorem je zejména vyšší věk otce, nad 35 let – avšak mechanismus efektu pokročilého otcovského věku není dosud objasněn). Incidence je 1 na 26 000; prevalence je přibližně 4,6 na 100 000 se značnými regionálními rozdíly (**4, 27**). Prenatální diagnostika je při sonografii rutinní (**2**). Vede k prevenci porodního poranění plodu a matky. Riziko spočívá v zúžených porodních cestách a možné makrocefalii.

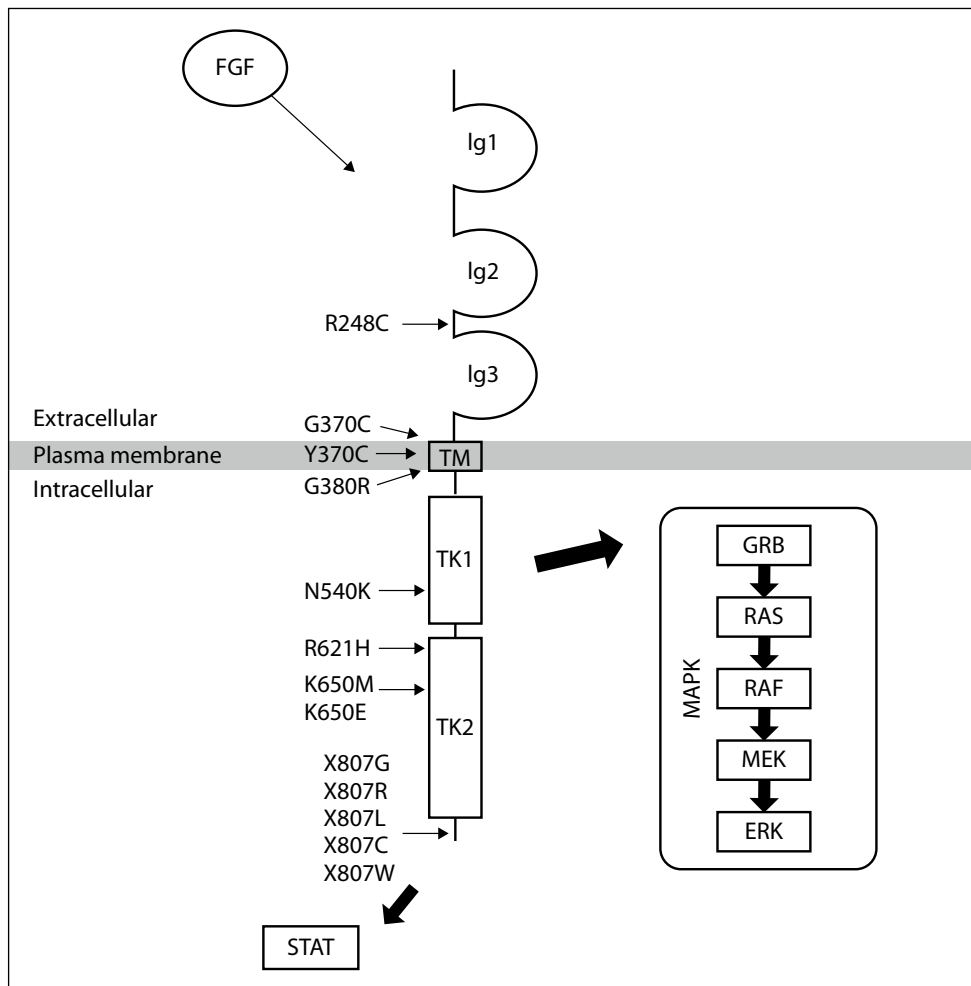
Klinické rysy jsou charakteristické. Obličej má vyčnívající čelo, a hypoplazii střední části obličeje. Je bederní hyperlordóza a kloubní abnormity včetně genu varum, omezená extenze lokte s hyperextenzibilitou ostatních kloubů, krátké prsty na ruce jsou ve tvaru trojzubce (tzv. trojzubec) (**14, 39**).

Achondroplazie má respirační i neurologické komplikace, s vlivem na morbiditu a mortalitu (**33**). První zahrnují obstrukční spánkovou apnoi, epizody cyanózy při probuzení a chronickou respirační insuficienci a selhání. Mnohdy souvisí s neurologickými abnormalitami. Ve všech věkových skupinách je vyšší mortalita. Náhlé úmrtí může nejčastěji nastat u dětí do 4 let. Ve věku 25 až 54 let se k neurologickým a respiračním stavům přidávají kardiovaskulární příčiny (**5, 34**). Z těchto důvodů komplikace vyžadují bezodkladné řešení (**26**).

Neurologické komplikace achondroplazie se připisovaly kostním defektům. V průběhu života jedince se může jednat o nedostatečný rozvoj prostoru pro mozek, mozkový kmen a páteř nebo o ztlustění kosti a deformace foramin. Oba mechanismy změnou konfigurace tlačují nervovou tkáň. Následkem je léze nervového systému. Kompresi může také přispět ztlustění pojivových struktur, např. ligamentum flavum.

První a nejzávažnější neurologickou komplikací je **cervikomedulární komprese (obr. 3)**. Je to důsledek stenózy a ohroženého vývoje zadní jámy, kraniocervikálního spojení a foramen magnum. Vzniklé změny rozměrů mohou časem nebo při poranění krku vést ke kompresi kmene, horní části

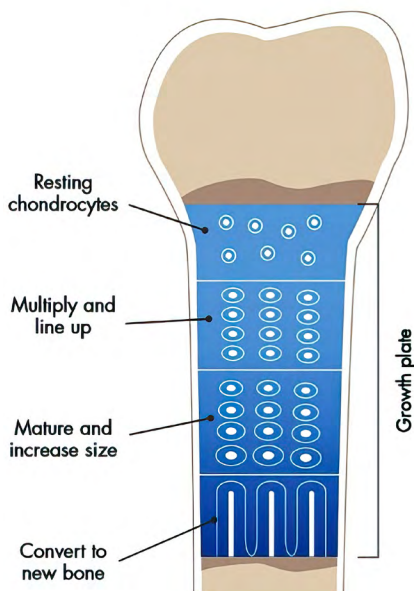
krční míchy a k závažným funkčním poruchám. Riziko komprese míchy a nervových kořenů se také zvyšuje s věkem jedince. Pro všechny věkové skupiny představují malformace foramen magnum a dentu riziko, zejména při traumatu hlavy a krku. Navíc kosti mají relativně nedostatečnou pevnost. Vzhledem k této „měkkosti“ se mohou struktury, jako foramen magnum, časem deformovat (**obr. 4**). Což dále zvyšuje pravděpodobnost komprese krční míchy (**38**).



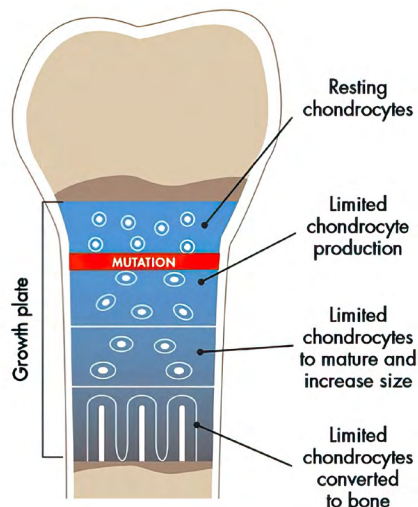
Obr. 1. Struktura lidského proteinu FGFR3 a signální transdukce FGFR3.

Označena místa reprezentativních patogenních variant v genu FGFR3. Ig, doména podobná imunoglobulinu; TM, transmembránová doména; TK, tyrosinkinázová doména; STAT, převod signálu a aktivátor transkripce; MAPK, mitogenem aktivovaná proteinkináza.

Typical Bone Growth



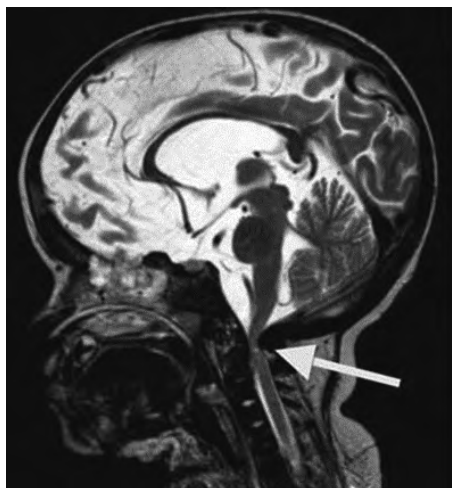
Irregular Bone Growth in Achondroplasia



Obr. 2. Achondroplazie je způsobena patogenní variantou genu pro receptor fibroblastového růstového faktoru 3 (FGFR3). Vyvolává nadměrnou aktivaci signální dráhy FGFR3, což vede ke snížení proliferace a zrání chondrocytů růstové ploténky a k inhibici tvorby endochondrální kosti.

Kromě abnormit foramen magnum mohou být v důsledku úzkého výstupního otvoru v lebce a páteře ohroženy mozkové nervy a lebeční vaskulární struktury, např. úzké foramen jugulare. Komprese nervových struktur a cév potom mohou snižovat venózní odtok z krania, což může mít časem významné důsledky. Výsledný „komunikující hydrocefalus“ je nepochybně jednou z důležitých příčin makrocefalie u těchto pacientů.

Cervikomedulární komprese se klinicky projevuje okcipito-cervikální bolestí, ataxií, inkontinencí, apnoí a zástavou dechu. Jedním z příznaků progresivních komplikací může být nástup rostoucí svalové slabosti končetin. Nález zobrazení jsou charakteristické. Somatosenzorické evokované potenciály bývají abnormální. Kromě stenózy foramen magnum, stenózy páteřního kanálu, laxicity ligament a stenózy jugulárního foramen mohou k neurologické morbiditě přispět i změny tvaru dentu, natahující prodlouženou míchu. Následkem může být náhlá smrt kojence, spánková apnoe, poruchy dýchání, myelopatie, syringobulbie, syringomyelie a hydrocefalus.



Obr. 3. Cervikomedulární komprese.

Nálezy zobrazení jsou charakteristické:

- stenóza foramen magnum,
- stenózy páteřního kanálu,
- změny tvaru dentu, natahující prodlouženou míchu



Obr. 4. Stenóza foramen magnum.

Tvar oválný, ve tvaru slzy nebo klíčové dírky.



Obr. 5. Makrocefalie.

Většinou se na ní podílí hydrocefalus: může být nekomunikující, při stenóze Sylviova mokovodu (na obrázku), nebo komunikující – je častější.

Makrocefalie

Makrocefalie, s velikostí hlavy nad věkovým průměrem o více než dvě směrodatné odchylky, je charakteristickým příznakem. Zvažují se různé příčiny: nadměrný růst kalvy i subdurální hematom bez anamnézy traumatu, s rozšířeným subarachnoidálním prostorem a s poškozením přemostujících žil. Tyto možné příčiny se projevují zejména u dětí do věku dvou let. Je také častější megalencefalie (zvětšený mozek s normálními nebo jen mírně zvětšenými komorami). Pravděpodobně se jedná o důsledek chronické mírné změny odtoku žilní krve z mozku, a tím i mírného zvýšení tlaku v lebečních dutinách (**obr. 5**). Makrocefalie a megalencefalie jsou častým jevem, a proto jsou k dispozici standardní růstové křivky rozměrů hlavy i výšky a hmotnosti.

Na makrocefalii se však většinou podílí **hydrocefalus**. Může být nekomunikující, při stenóze Sylviova moku, nebo komunikující. Ten je častější, a může být obtížně odlišitelný od pouhého mírného rozšíření komor.

Stenóza akvaduktu není častá. Naproti tomu obstrukce odtoku mozkomíšního moku přes bazální cisterny a zadní jámu, kvůli kostním deformitám lebky je pravděpodobnější a častější příčinou hydrocefalu. U většiny těchto případů komunikujícího hydrocefalu se jedná o snížení venózního odtoku z mozku a kalvy, např. přes foramen jugulare (**29**).

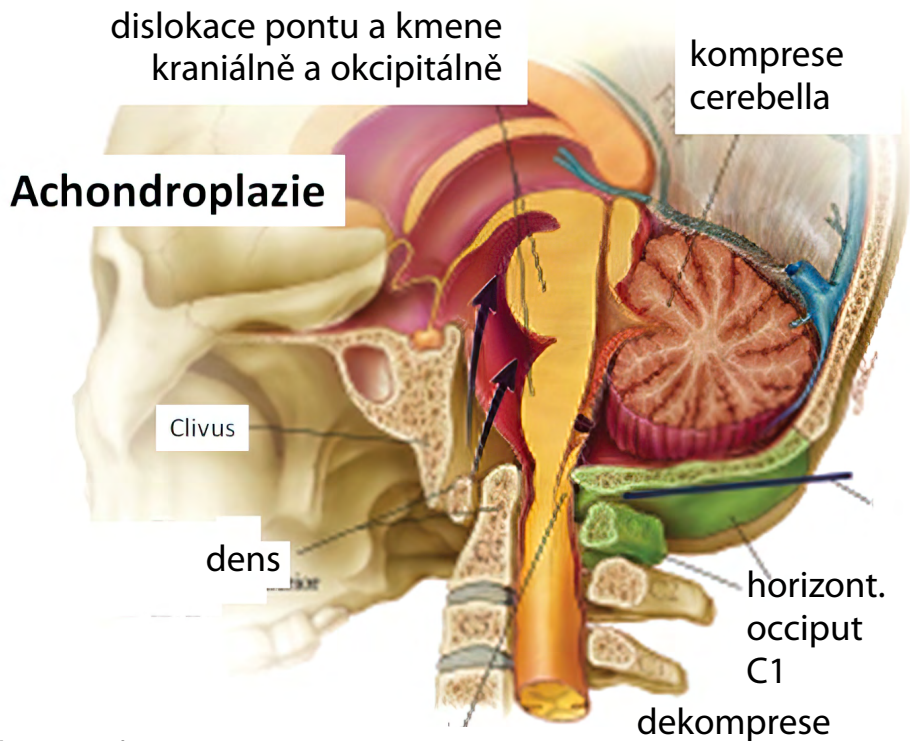
Klinickými projevy jsou dilatované žilní struktury ve skalpu a obličeji, vyklenutí velké fontanely a bolest hlavy, vomitus. Přetrvávání komunikujícího hydrocefalu se nemusí projevit, dokud se neobjeví změny chůze či rozvoj příznaků léze míšních drah. Z toho důvodu se při podezření na hydrocefalus doporučují pravidelné kontroly zobrazení hlavy. Při rozvoji neurologických příznaků se zobrazení dělá bezodkladně.

Zavedení zkratu při komunikujícím hydrocefalu není vždy účinné. Nejúčinnějším přístupem je dekomprese zadní jámy a foramen magnum umožňující lepší odtok likvoru a venózní krve. Při stenóze akveduktu se uplatňuje endoskopická ventrikulostomie (**16**).

Naproti tomu **kraniosynostóza** se vyskytla současně s achondroplazií u 9/1374 (0,65 %; 65.5/10000; 95 % CI: 32.5–119.2) pacientů, což je četnost mnohem vyšší než v typické populaci 3,1–7,2 na 10000 (**18**).

Anomálie kraniocervikálního spojení

Baze lební a oblouky obratlů rostou a zvětšují se endochondrální osifikací. Avšak současně je baze lební pod neustálým tlakem hmotnosti hlavy a napětí krčních svalů. Důsledkem těchto sil je invaginace foramen magnum vzhůru do dutiny lební a současná ztráta jeho integrity. Následné abnormality kraniovertebrálního spojení se sestávají ze stenózy foramen magnum, stenózy horního krčního vertebrálního kanálu, z abnormálního postavení a tvaru dentu, vazivové laxicity a stenózy krční páteře (**obr. 6**).



Obr. 6. Stenóza foramen magnum.

S vyznačenými abnormitami morfologie kraniocervikálního spojení a zadní jámy.

Růst lebky, silný a významný v prvních 18 měsících života, je u pacientů s achondroplazií pomalejší. Snížení růstu týlních kostí má za následek malé malformované foramen magnum s kritickým zmenšením sagitálního i příčného rozměru. Foramen magnum je obvykle malé již při narození a zůstává malé, zejména v příčném rozměru. Mezi symptomatickými a asymptomatickými pacienty je přitom jen velmi malý rozdíl ve velikosti foramen; u dospělých u pacientů má příčný průměr velikost jenom jako u průměrného normálního novorozence a v sagitálním průměru velikost jako u průměrného 2letého dítěte.

Dalším faktorem selhání růstu foramen je předčasná fúze a aberantní vývoj zadních synchondróz na bazi lební. To může přispět k hypertrofii okraje zadní části foramen magnum. Vzniklý kostěný trám pak vyčnívá proti mozkovému kmene a horní krční míše. Důsledkem je komprese kraniocervikálního spojení, spodní části mozkového kmene a riziko trvalého poškození nervového systému v této etáži. Situaci dále zhoršuje abnormální velikost a poloha horních dvou krčních obratlů tvořících atlantoaxiální komplex. Přispívají k dalšímu zúžení vertebrálního kanálu. Ke klinickým příznakům patří myelopatie, apnoe, bulbární syndrom (poruchy polykání, řeči apod.) a náhlá smrt (**10, 12, 36**).

K neurologické morbiditě může také přispět změna tvaru, velikosti a polohy dentu C2. Může vyčnívat zpět do již tak malého foramen a stlačit míchu. Může nastat i poškození a. spinalis anterior, mozkového kmene, krční míchy. K možnosti poranění tkání nervového systému přispívá i laxicitá vazivových struktur v kraniovertebrální oblasti páteře. Známkou jsou příznaky míšních drah včetně mírnějších poruch chůze i kvadruparézy.

Nestabilita kraniospinálního spojení způsobená vazivovou laxitou spolu s kostní stenózou a makrocefalií způsobují poranění míchy, což činí kojence zvláště zranitelným při traumatu hlavy. To může mít za následek náhlou smrt kojence, syndrom spánkové apnoe, respirační selhání, myelopatii, syringobulbii, syringomyelii a hydrocefalus.

Myelopatie

Akutní a chronické poranění dolní části kmene a horní části krční míchy je dobře známou komplikací a vyskytuje se v každém věku. Nicméně u dětí s achondroplazií jsou tato poranění častější. Naproti tomu u dospělých pacientů jsou častější spinální stenózy s kompresí kaudy, konu a foraminostenózy s radikulopatií.

Kojenec s achondroplazií má ranou hypotonii. Případné poranění míchy vyústí ve změnu do spastického hypertonu a k pyramidové iritaci. Starší děti mohou mít míšní symptomatiku se změnou chůze, s prokazatelně pozitivní Rombergovou zkouškou, se spastickou ataxickou chůzí a s kvadruparézou.

U dospělých s achondroplazií, s věkem související spondylózou, hypertrofií ligamentum flavum, foraminální a spinální stenózou může komprese konusu medullaris nebo cauda equina způsobit spinální klaudikace, dysfunkci močového měchýře, střev a dysfunkci sexuální.

Syringobulbie/syringomyelie

(v mozkovém kmeni – syringobulbie; v míše – syringomyelie)

Vznik syringu je konečným výsledkem chronické změny tlaku, spojeného se změnou vaskulárního toku, v důsledku těsného foramen magnum. Někdy je syrinx nalezen náhodně, při MR zobrazení z jiného důvodu. Pacient může mít příznaky z kmene a krční míchy dříve, ještě před nevratným poškozením a před rozvojem dutin. Změny pak představují pozdní stadium ve vývoji kompresivního poškození nervového systému, a pro intervence jsou méně důležité. Kazuistiky dvou pacientů popisují také gliové novotvary v dutině syrinx (9).

Míšní ischemie

Míšní ischemie je další komplikací. Kazuistika uvádí běžícího chlapce s algii mezi lopatkami a v levém rameni a s rychlým rozvojem plegie dolních končetin a pravé paže s paresteziemi. Porucha čítí byla od segmentů Th3,4 s inkontinencí (6).

Stenóza vertebrálního kanálu

Abnormity obratlů, charakteristické pro achondroplazii, jsou patrné již při narození. Endochondrální osifikace mění další růst obratlů. Většina sekundárních neurologických obtíží je pro krátké pedikly a zúženou interpedikulární vzdálenost. Méně časté jsou komprese obratlů a výskyt zadní centrální kostní ostruhy. Stenóza páteřního kanálu se vyskytuje ve všech etážích. Ale klinicky významná bývá jen ve výši krční a bederní intumescence (**obr. 7**). Navíc lumbální hyperlordóza může zúžení kanálu dále zhoršit. V rané dospělosti se obvykle stává lumbální stenóza symptomatickou (**7**). Častým faktorem tohoto zhoršení je výrazná lordóza a nadměrná hmotnost.

Klinické příznaky do značné míry závisí na etáži a na závažnosti komprese nervové tkáně. Mohou tvořit spektrum od postupného zhoršování chůze, ataxie a pádů, až po spasticitu, kvadruparézu nebo kvadruplegii. Spolu s algiiemi jsou často prvními příznaky. K dalším významným symptomům patří změna funkce močového měchýře, klaudikace konu či kaudy. Jakmile se objeví, znamenají indikaci k vyšetření případné komprese dolní míchy (**1**).

Při klaudikacích pacienti udávají bolest, parestézie nebo dysestézie vyvolané minimální zátěží (např. chůzí na krátkou vzdálenost). Obdobně jako i u jiných chronických neurologických afekcí, může i zdánlivě lehké trauma vyvolat náhlé zhoršení. I menší narušení potom může způsobit dekompenzaci dosud kompenzované komprese míchy, někdy s katastrofálními následky. Podstatou obtíží je hraniční perfuze, která nemůže reagovat na zvýšené požadavky při větší pohybové aktivitě. Nedostatečná perfuze se projeví známkami klaudikace: algii a svalovou slabostí. Úlevou je posazení k odpočinku nebo dřep s oporou o stěnu nebo o sloupek.



Obr. 7. Stenóza způsobená achondroplazií. Charakterizována je přítomností krátkých a silných pediklů, stenózy v sagitálním průměru a zúžením intervertebrálních foramin.

Tyto manévry dočasně zvýší perfuzi. Nicméně výskyt uvedených příznaků je indikací k vyšetření pro prevenci trvalé míšní léze.

Etáž komprese míchy lze v některých případech stanovit klinickým vyšetřením. Funkci zadních provazců prokáže testování vibrací a propriocepce. U mladších může být výhodnější vyšetření somatosenzorických evokovaných potenciálů (23). Bolest nebo Lhermitteův příznak při flexi krku značí stenózu a kompresi krční míchy. Při podezření na kompresivní myelopatii u pacientů s achondroplazií zobrazení magnetickou rezonancí usnadňuje hodnocení stavu. Nicméně klinická dovednost, zejména při péči o děti, je významným doplňkem pro získání kvalitních snímků.

Porucha statiky páteře

Obdobně jako u kojenců s hypotonií, je také u kojenců s achondroplazií běžná hyperkyfóza thorakolumbální páteře. Přitom u nich existuje riziko vzniku komprese obratlů. V raném věku je však neobvyklé. Ale u starších dětí je riziko závažnější. Proto jakmile se tato deformita zjistí, jsou potřebné pravidelné kontroly. Někteří doporučují ortézování, ale v tomto věku většina dětí ortézy netoleruje. Vzácně, zejména u starších, je angulace závažná a fixovaná. Zjištěná myelopatie s intermitentními klaudikacemi či s paraparézou vyžaduje ortopedickou korekci deformity.

Skolióza ani kyfóza nejsou u pacientů s achondroplazií časté. Nejsou ani významnou příčinou neurologického postižení. Obdobně lumbální hyperlordóza a thorakolumbální kyfóza, i když mnohem častější, jsou jen zřídka příčinou neurologických obtíží. Relativně častější malformací jsou abnormity křížové kosti; pokud je provázíolisthéza je situace významnější. Občas totiž dochází ke kompresi kořenů. Pacienti s deformitou páteře uvádí klaudikace, algie, intoleranci cvičení. Je tendence ke kyfotizaci a snaha opírat se zády o zeď nebo sloup.

Komprese nervových kořenů

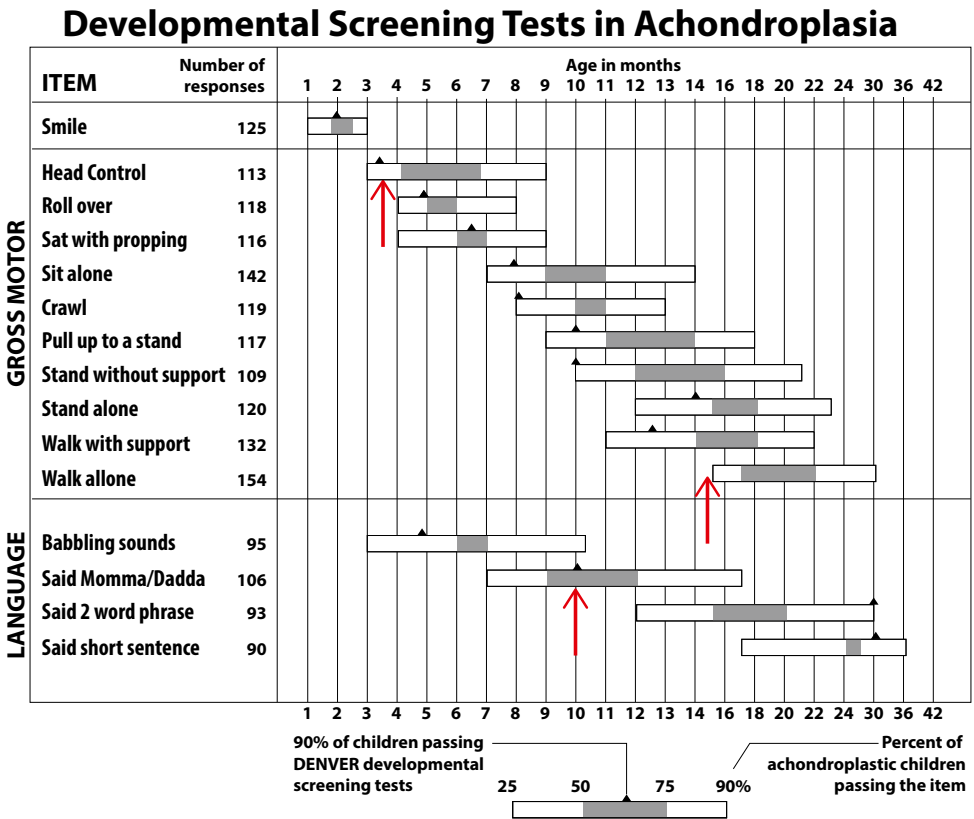
Komprese míšního kořene je u pacientů s achondroplazií poměrně častá. Podílí se na ní abnormální zkrácení obratlových pediklů a zmenšení foramin. Zúžení foramin se obvykle vyskytuje v několika, ne-li mnoha segmentech. Ale příznaky se většinou projevují jen při postižení krční a bederní etáže. Nejčastější stížností jsou algie. Ale jsou i dysestézie a parestézie v kořenové distribuci; je pocit brnění, necitlivost, i okcipitální neuralgie a bolesti hlavy.

Proto jedním ze syndromů komprese nervových kořenů, které nejsou způsobeny vertebrálními anomáliemi, je komprese okcipitálního nervu nebo okcipitální neuralgie. Tento syndrom je způsoben sevřením nervu při výstupu z míšního kanálu přes zadní atlantookcipitální membránu. Je častější u achondroplazie kvůli anomáliím foramen magnum, obratle C1 a C2. Pečlivá anamnéza bolestí hlavy obvykle pomůže určit místo úžiny. U některých případů však může být obtížné odlišit okcipitální neuralgii od závažnější komprese nervových struktur v oblasti kraniovertebrálního spojení. Pro rozlišení těchto dvou možností lze využít schopnost reprodukovat algiu manuální kompresí okcipitálního nervu (21). Striktura okcipitálního nervu může být také důsledek zajizvení po výkonech

zvětšujících foramen magnum. Existuje celá řada možností léčby okcipitální neuralgie (15). Svalové oslabení a alterace myotatických reflexů jsou indikace pro intervence.

Vývojové psychomotorické opoždění

Vývojové psychomotorické opoždění se u kojenců a dětí s achondroplazií pozoruje poměrně často. Primárně se jedná o opoždění v motorických milnících a zejména v hrubé motorice (obr. 8). K faktorům přispívajícím retardaci obecně patří: nápadná hypotonie, vazivová laxicita, kostní deformity, relativně velká a těžká hlava. Již samotná hypotonie může způsobit mírné zpoždění v získávání



Obr. 8. Vývojový screeningový test pro děti s achondroplazií. Obdélníky vodorovně vyznačují časový interval pro splnění určité položky hrubé hybnosti a řečové funkce; tmavý střed obdélníku zvýrazňuje období, ve kterém položku splní 50 až 75 % dětí s achondroplazií. Tři červené šipky a malé černé trojúhelníky v horní části pruhu ukazují věk, ve kterém 90 % typických dětí splní stejnou položku (např. držení hlavy ve 3 měs. a samostatná chůze v 15 měs.).

Growth References. 3rd ed. 2011. Greenwood Genetic Center.

motorických dovedností (**13, 35**). Přitom intelektuální funkce jsou u těchto hypotonických, motoricky opožděných dětí obvykle normální (**37**). Z těchto důvodů je třeba každé dítě s achondroplazií a s více než čistě motorickým opožděním dále vyšetřit, aby se vyloučila jiná neurologická příčina opoždění. Obdobně každá abnormalita při neurologickém vyšetření, která není způsobena pouhou hypotonií, vyvolává podezření na jinou etiologii. Ve studii dětí mladších 40 měsíců byl průměrný index mentálního vývoje 96 a průměrný index motorického vývoje 65 (s použitím škály vývoje kojence od Bayleyové). To naznačuje, že se opoždění vývoje omezuje na samotné motorické milníky (**13**).

Jednou z běžných příčin obtíží je porucha rozvoje řeči se správnou artikulací. Podílí se na ní sekundární vytlačování jazyka v důsledku hypoplazie střední části obličeje. Náprava této dysarthrie vyžaduje logopedickou péči.

Existuje mnoho důvodů, proč může dítě s achondroplazií zaostávat v kognitivních milnících. Pokud dítě vykazuje zpoždění v získávání kognitivních i motorických milníků, je třeba tyto příčiny hledat. Mezi nejčastější důvody jak kognitivního, tak i motorického opoždění jsou poruchy sluchu, poruchy spánku, hydrocefalus, a stenóza foramen magnum s míšní kompresí.

Spánková apnoe a poruchy dýchání

K abnormitám achondroplazie patří **hypoplazie střední části obličeje a hypertrofie tonzil**. Vedou k obstrukci horních cest dýchacích. Dysplazie baze okciputu, okcipitální kosti a kraniovertebrálního spojení vedou ke stenóze foramen magnum a kompresi foramen jugulare s následnou kompresí cervikomedulární míchy, s cerebrální venózní hypertenzí a hydrocefalem; a s možným omezením pohybů hrudního koše (**24**). Také bývá **těžký gastroezofageální reflux** a zhoršující se plicní testy při poškození plicního parenchymu. Obojí může být další faktorem, který se projeví obstrukcí dýchacích cest. Nakonec se připojí obstrukce horních cest dýchacích s obstrukční spánkovou apnoí jako výsledek centrálních příčin vedoucích k faryngeální hypotonii, zvláště výrazné během spánku s rychlými pohyby očí.

Je běžné, že děti s achondroplazií mají v anamnéze nadměrné noční chrápání (ronchopatii) s denní spavostí a další příznaky. Nadměrné chrápání, zvláště když je vleže spojené se **retroflexí** hlavy, může být důležitým signálním příznakem pro spirometrické vyšetření s kontrolami a pro zobrazení anatomie kranio cervikálního spojení.

Poruchy spánku obvykle souvisí s **obstrukční spánkovou apnoí**, dále se **spánkovou apnoí svalové** etiologie a často s hydrocefalem a malým foramen magnum. U nejvážněji postižených se vyvinulo cor pulmonale.

Opakované epizody apnoe mohou vést k vícenásobnému probuzení, k špatné efektivitě spánku, k somnambulismu, denní ospalosti a enuréze (**8, 28**). Další méně známým efektem může být nadměrné přibírání na váze, což je častý problém u jedinců s achondroplazií. Nedostatek dostatečného spánku se může, kromě přírůstku hmotnosti a denní ospalosti, projevat poruchou tělesného

růstu, retencí tekutin, bolestmi hlavy, změnami chování a dušností. Chronické nadměrné chrápání může vést k cor pulmonale s retencí CO₂ a k reaktivnímu zúžení plicních cév.

Ukázalo se, že spánková apnoe, o níž se předpokládá, že je způsobena obstrukcí horních cest dýchacích v důsledku tonzilární hypertrofie, glosoptózy a laxicity stěny hltanu, je častěji vyvolána centrálními příčinami spánkové apnoe.

Polysomnografické studie prokázaly obstrukční, centrální a smíšenou spánkovou apnoei. Po chirurgické dekompresi kmene a horní krční páteře se pozorují zlepšení jak obstrukční, tak i centrální spánkové apnoe. Z obou je zřejmé, že je příliš zjednodušující považovat obstrukční a centrální spánkovou apnoe za odlišné jednotky. Není pochyb o tom, že stenóza foramen magnum s lézemi kmene a horní krční páteře může narušovat normální průběh spánku. Může být ovlivněna činnost motorických jader v mozkovém kmeni i činnost reflexní dráhy zahrnující hrtan a hltan. Následkem pak jsou nekoordinované pohyby svalů horních cest dýchacích během nádechu, přispívající k obstrukci dýchacích cest.

Při abnormitách spánku se ukazuje potřeba dalšího vyšetření a zvážení případné chirurgické dekomprese kmene anebo krční páteře. Až u 85 % dětí s achondroplazií se projevují respirační dysfunkce nesouvisející se spánkem. Souvisí s celou řadou faktorů, které u těchto dětí přispívají k poruchám ventilace a k dušnosti.

Děti s achondroplazií mají relativně malý obvod hrudníku, což by teoreticky mohlo omezovat jeho pohyb. Ve skutečnosti se však nezdá, že by se tento parametr významně podílel na syndromu spánkové apnoe. Koncem druhého roku věku je již obvykle růst hrudník dostatečný a objem hrudníku nepředstavuje žádné riziko. Komprese krční míchy může narušit hybnost při dýchání. Vzácná není ani léze nervus phrenicus patřící mezi komplikace dekompresní operace.

U pacientů s achondroplazií **MR obvykle zobrazí** hluboký transversální temporální sulcus. Dalšími běžnými nálezy bývá neúplná rotace hippocampu, mezo-temporální polymikrogyrie i ztráta šedo-bílé diference; je také trojúhelníkový tvar temporálního rohu. I přes tyto **malformace temporálního laloku**, neexistují žádné zprávy týkající se zvýšeného výskytu epileptických záchvatů specificky spojených s achondroplazií (**20**).

Poprvé však popsali zvýšený výskyt **epileptických záchvatů** u achondroplazie Dixit a spol. v roce 2000. V souboru 155 pacientů mělo záchvaty 5,1 % (8/155 s achondroplazií a 1/18 s hypochondroplazií, při které je epilepsie poměrně častější [6/13 pacientů, **19**]). Začátek byl od narození do věku 20 let. Nejčastěji záchvaty začínaly v prvním roce života. Apnoe, zejména denní, byla často vyvolána záchvaty. Téměř polovina pacientů s dokumentovanými záchvaty měla dlouhodobou protizáchvatovou léčbu. Obdobně, údaje nedávné studie potvrdily zvýšenou četnost. Prevalence byla 27/1374 pacientů (2%). Což je zjevný přebytek při porovnání s typickou populací (**18**). Pacienti s prokázanou epilepsií měli často zavedený ventrikuloperitoneální zkrat (11/27 = 41 %) a provedenou kranio-cervikální dekompresi (13/27 = 48 %). Záchvat měl také jeden pacient s kraniosynostózou.

V raném dětství je častou komplikací **otitis media**. Část dětí se léčí grometami. Ve skupině 51 dětských pacientů sledovaných 6 let postihl akutní zánět středního ucha (AOM) 24 (47,1 %, n = 51) dětí; u většiny v prvních 2 letech života. Téměř všechny děti s ACH prodělaly více než jednu AOM (20/24; 83,3 %), 66,7 % mělo více než dvě AOM a 45,8 % mělo více než tři. Byli i pacienti s 15 a 20 AOM (**27**).

Ztráta sluchu není obvyklá; bývá převodního typu a má souvislost s nemocemi středního ucha, ale i s abnormalitami kůstek. Může se také objevit senzori-neurální surditas. Porucha sluchu je rizikem pro vývoj řeči. Proto je důležité včasné stanovení diagnózy. Dochází také k poruchám artikulace. Mohou souviset s maxilomandibulární abnormitou nebo s malokluzí.

Náhlé a nečekané úmrtí

Riziko náhlého úmrtí u dětí s achondroplazií je 50krát vyšší při porovnání s riziky v typické populaci. Je 7,5 % u dětí do jednoho roku a 2,5 % ve věku 1 až 4 roky. Zvýšení rizika je způsobené kompresí dolní části mozkového kmene a míchy na úrovni foramen magnum (**11, 25, 38**). Byly také zaznamenané opakující se diurnální epizody apnoe, někdy protražované a často zaměňované za záchvatovou aktivitu. Autopsie prokázaly gliózu, edém a cystickou myelomalacii na úrovni kraniovertebrálního spojení a dolního kmene v důsledku akutní anebo chronické komprese míchy a kmene v této etáži.

Také u dospělých s achondroplazií je zvýšená frekvence těchto příhod. Oproti běžné populaci je zvýšení, související s kardiovaskulárními chorobami, více než desetinásobné. Rovněž je zvýšená četnost neurologických příčin úmrtí, nicméně bez jasné specifikace rizikových faktorů.

ZÁVĚR

Pacienti s achondroplazií jsou ohroženi četnými kostními a neurologickými komplikacemi, a proto vyžadují komplexní **multioborovou péči**. Podílí se na ní zejména genetik, neurolog, pneumolog, neurochirurg, ortoped, osteolog, rehabilitační lékař a další specialisté. Priorita jednotlivých problémů je do určité míry závislá na věku.

Diagnostika s charakteristickými rysy není obtížná. Diagnóza se obvykle stanoví při narození. Následuje neurologické vyšetření ke stanovení základního nálezu. Pokračují pravidelná kontrolní vyšetření hodnotící svalový tonus, hybnost, reflexy a jevy, určuje se dosažení motorických a kognitivních milníků, sleduje se růst hlavy a případné známky nitrolební hypertenze. Jakákoli odchylka od očekávaných typických hodnot vede k dalším testům.

Přínosem je současný vývoj *zobrazení* MR s použitím různých protokolů. Značně usnadňuje kontrolní hodnocení struktur zejména na bazi lební a uvnitř páteřního kanálu. *Longitudinální péče* o jedince s achondroplazií je nezbytná pro zajištění prevence, včasné identifikace a zmírnění vznikajících komplikací a komorbidit. Příkladem je rozpoznání vlivu spánkových a respiračních abnormalit. Výsledkem je aktivnější přístup k hodnocení a intervenci související s těmito potenciálními kom-

pplikacemi onemocnění. *Povědomí o spektru* rozmanitých komplikací umožňuje včasné a účinnější intervence. Tím se zmírní povaha a závažnost dlouhodobých účinků neurologických komplikací u pacientů s achondroplazií. Také *anticipace* hrozících obtíží je pro pacienty optimální a zajišťuje dlouhodobé přežití s minimálním neurologickým postižením.

Dosavadní léčba byla symptomatická. V současnosti se začínají používat nově doporučené a schválené léčebné přípravky, které modifikují fenotyp pacientů (31). Nejaktuálnějším příkladem je využití terapeutických cílů založených na pochopení molekulárních mechanismů onemocnění (30). Ale teprve až výsledky dlouhodobé terapie ukáží, jak se bude u nemocných jejich fenotyp měnit.

V současnosti existuje výrazná variabilita v postupech a protokolech, které používají kliničtí lékaři pro péči o dětské a dospělé pacienty. Proto skupina 55 mezinárodních odborníků ze všech kontinentů vypracovala konsenzuální prohlášení a doporučení, jejichž cílem je podchytit klíčové body a optimální léčbu achondroplazie v každém období života i dílčí oblasti specializací. Primárním účelem tohoto prvního mezinárodního doporučení je po celém světě usnadnit standardizaci a zlepšení péče o děti a dospělé s achondroplazií s cílem optimalizovat klinické výsledky a zlepšit kvalitu jejich života (31).

LITERATURA

1. BENGLIS DM, SANDBERG DI. Acute neurological deficit after minor trauma in an infant with achondroplasia and cervicomedullary compression. Case report and review of the literature. *J Neurosurg.* 2007; 107: 152–5.
2. CORMIER-DAIRE V, ALSAYED M, ALVES I, et al. Optimising the diagnosis and referral of achondroplasia in Europe: European Achondroplasia Forum best practice recommendations. *Orphanet J Rare Dis.* 2022; 17: 293. doi: 10.1186/s13023-022-02442-2. PMID: 35897040.
3. DIXIT SN, SHETH RD, PAULI R. Epilepsy in patients with achondroplasia and related disorders associated with FGFR3 mutations. American Epilepsy Society Meeting Dec 1, 2000; Los Angeles, CA. <https://cms.aesnet.org/abstractslisting/epilepsy-in-patients-with-achondroplasia-and-related-disorders-associated-with-fgfr3-mutation>
4. FOREMAN PK, VAN KESSEL F, VAN HOORN R, VAN DEN BOSCH J, SHEDIAC R, LANDIS S. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Med Genet Part A.* 2020; 182A: 2297–2316. <https://doi-org.ezproxy.is.cuni.cz/10.1002/ajmg.a.61787>
5. FREDWALL SO, LINGE J, LEINHARD OD, et al. Cardiovascular risk factors and body composition in adults with achondroplasia. *Genet.Med.* 2021; 23: 732–739. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01024-6>
6. GORDON N. The neurological complications of achondroplasia. *Brain & Development.* 2000; 22: 3–7.
7. GROVES ML, KASHANIAN A, DANIELPOUR M, STADLER JA. Neurosurgical Evaluation and Management of Adults with Achondroplasia. *Neurosurg Clin N Am* 2022; 33: 25–35 <https://doi.org/10.1016/j.nec.2021.09.011>
8. HAPONIK EF, GIVENS D, ANGELO J. Syringobulbia-myelia with obstructive sleep apnea. *Neurology.* 1983; 33: 1046–9.
9. HECHT JT, BUTLER IJ, SCOTT CI Jr. Long-term neurological sequelae in achondroplasia. *Eur J Pediatr.* 1984; 143: 58–60.

-
10. HECHT JT, NELSON FW, BUTLER IJ, HORTON WA, SCOTT CI JR, WASSMAN ER, et al. Computerized tomography of the foramen magnum: achondroplastic values compared to normal standards. *Am J Med Genet.* 1985; 20: 355–60.
 11. HECHT JT, FRANCOMANO CA, HORTON WA, ANNEGERS JF. Mortality in achondroplasia. *Am J Hum Genet.* 1987; 41: 454–64.
 12. HECHT JT, HORTON WA, REID CS, PYERITZ RE, CHAKRABORTY R. Growth of the foramen magnum in achondroplasia. *Am J Med Genet.* 1989; 32: 528–35.
 13. HECHT JT, THOMPSON NM, WEIR T, PATCHELL L, HORTON WA. Cognitive and motor skills in achondroplastic infants: neurologic and respiratory correlates. *Am J Med Genet.* 1991; 41: 208–11.
 14. HORTON WA, HALL JG, HECHT JT. Achondroplasia. *Lancet Lond Engl.* 2007; 370: 162–72.
 15. KADAŇKA Z JR, BEDNAŘÍK J. Klinické syndromy z oblasti cervikálního plexu. *Cesk Slov Neurol N* 2019; 82/115(6): 616–620
 16. KASHANIAN A, STADLER JA, Danielpour. Neurosurgical Evaluation and Management of Children with Achondroplasia, *Neurosurgery Clinics of North America* 2022; 33: 17–23. doi.org/10.1016/j.jnc.2021.09.003.
 17. LEGARE JM. Achondroplasia. 1998 Oct 12 [Updated 2022 Jan 6]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
 18. LEGARE, JM, PAULI, RM, HECHT, JT, et al. CLARITY: Co-occurrences in achondroplasia—craniosynostosis, seizures, and decreased risk of diabetes mellitus. *Am J Med Genet Part A.* 2021; 185A: 1168–1174. <https://doi-org.ezproxy.is.cuni.cz/10.1002/ajmg.a.62096>
 19. LINNANKIVI T, MÄKIE O, VALANNE L, TOIVIAINEN-SALO S. Neuroimaging and neurological findings in patients with hypochondroplasia and FGFR3 N540K mutation. *Am J Med Genet Part A.* 2012; 158A: 3119–3125.
 20. MANIKKAM SA, CHETCUTI K, HOWELL KB, SAVARIRAYAN R, FINK AM, MANDELSTAM SA. Temporal lobe malformations in achondroplasia: Expanding the brain imaging phenotype associated with FGFR3-related skeletal dysplasias. *Am J Neuroradiol.* 2018; 39: 380–84, DOI: 10.3174/ajnr.A5468
 21. MAŘÍK I, ZEMKOVÁ D, MYSLIVEC R, ČERNÝ P, MAŘÍKOVÁ A, PETRÁŠOVÁ Š, KRAWCZYK P, KRULIŠOVÁ V, POVÝŠIL C. Achondroplazie: ortopedické a ortopedicko-protetické léčení dětí v České republice. *Achondroplasia: orthopaedic and orthopaedic-prosthetic treatment of children in the Czech republic. LOCOMOTOR SYSTEM* vol. 29, 2022, No. 2 / POHYBOVÉ ÚSTROJÍ, ročník 29, 2022, č. 2, s. 204–230
 22. NAROUZE S. Occipital neuralgia diagnosis and treatment: the role of ultrasound. *Headache.* 2016; 56: 801–7.
 23. NELSON FW, GOLDIE WD, HECHT JT, BUTLER IJ, SCOTT CI. Shortlatency somatosensory evoked potentials in the management of patients with achondroplasia. *Neurology.* 1984; 34: 1053–8.
 24. NELSON FW, HECHT JT, HORTON WA, BUTLER IJ, GOLDIE WD, MINER M. Neurological basis of respiratory complications in achondroplasia. *Ann Neurol.* 1988; 24: 89–93.
 25. PAULI RM, SCOTT CI, WASSMAN ER JR, GILBERT EF, LEAVITT LA, VER HOEVE J, et al. Apnea and sudden unexpected death in infants with achondroplasia. *J Pediatr.* 1984; 104: 342–8.
 26. PAULI RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14: 1–49
 27. PESL M., VERESCAKOVA H., SKUTKOVA L. et al. A registry of achondroplasia: a 6-year experience from the Czechia and Slovak Republic. *Orphanet J Rare Dis* 17, 229 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02374-x>
 28. REID CS, METZ SJ, PHILLIPS JA, et al. Respiratory abnormalities in achondroplasia. *Am J Hum Genet.* 1984; 36: 705.
 29. REKATE HL. Pathogenesis of hydrocephalus in achondroplastic dwarfs: a review and presentatin of a case followed for 22 years. *Childs Nerv Syst.* 2019;35:1295–301
-

-
30. SAVARIRAYAN R, IRVING M, BACINO CA, BOSTWICK B, CHARROW J, CORMIER-DAIRE V, et al. C-Tupe Natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia. *N Engl J Med*. 2019; 381: 25–35
 31. SAVARIRAYAN R., IRELAND P., IRVING M. et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multi-disciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18: 173–189. <https://doi-org.ezproxy.is.cuni.cz/10.1038/s41574-021-00595-x>
 32. SOUČEK O, ŠUMNÍK Z. Nová léčba pacientů s achondroplázií. *LOCOMOTOR SYSTEM* vol. 29, 2022, No. 2 / POHYBOVÉ ÚSTROJÍ, ročník 29, 2022, č. 2, s. 256–261
 33. STENDER M, PIMENTA JM, CHEUNG M, IRVING M, MUKHERJEE S. Comprehensive literature review on the prevalence of comorbid conditions in patients with achondroplasia. *Bone* 2022; 162: 116472. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116472>.
 34. SUKHAVASI A, O'MALLEY TJ, MAYNES EJ, CHOI JH, GORDON JS, PHAN K, TCHANTCHALEISHVILI V. Cardiac interventions in patients with achondroplasia: a systematic review, *J Thor Dis*. 2020; 12: 998–1006, <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.02.05>.
 35. TODOROV AB, SCOTT CI JR, WARREN AE, LEEPER JD. Developmental screening tests in achondroplastic children. *Am J Med Genet*. 1981;9:19–23.
 36. WANG H, ROSENBAUM AE, REID CS, ZINREICH SJ, PYERITZ RE. Pediatric patients with achondroplasia: CT evaluation of the craniocervical junction. *Radiology*. 1987; 164: 515–9.
 37. WIGG K, TOFTS L, BENSON S, PORTER M. The neuropsychological function of children with achondroplasia. *Am J Med Genet A* 2016; 170: 2882–8.
 38. WYNN J, KING TM, GAMBELLO MJ, WALLER DK, HECHT JT. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A: 2502–11.
 39. ZEMKOVÁ D, PETRÁŠOVÁ Š, VÁŽNÁ A, ANÝŽOVÁ T, MAŘÍKOVÁ A, MAŘÍK I. Achondroplazie – auxologické aspekty, Achondroplasia – auxological aspects. *LOCOMOTOR SYSTEM* vol. 29, 2022, No. 2 / POHYBOVÉ ÚSTROJÍ, ročník 29, 2022, č. 2, s. 231–239

Adresa autora:

MUDr. Josef Kraus, CSc.

Klinika dětské neurologie, 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole

E-mail: josef.kraus@lfmotol.cuni.cz

NOVÁ LÉČBA PACIENTŮ S ACHONDROPLAZIÍ NEW TREATMENT FOR ACHONDROPLASIA PATIENTS

Ondřej Souček, Zdeněk Šumník

Pediatrická klinika 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole

Klíčová slova: achondroplazie, léčba, vosoritid

ÚVOD

Achondroplazie je onemocnění charakterizované disproporčně malým vzrůstem s prevalencí 1/25-30 tisíc lidí (14). Onemocnění je v současnosti nejčastěji zachyceno již prenatálně „in utero“ díky skríninkovému vyšetření ultrazvukem, nebo hned po narození. V obou případech je to pro nápadné zkrácení končetin. Průměrná délka života jedinců s achondroplazií je zkrácená asi o 10 let oproti populační normě, především v důsledku syndromu náhlého úmrtí kojence (v kterém nejspíše hraje roli útlak míchy z důvodu útlaču a nestability v oblasti kraniokaudálního přechodu) a dále zvýšené kardiovaskulární morbiditě ve středním dospělém věku (14).

Achondroplazii lze diagnostikovat klinicky na základě souboru fenotypických projevů, mezi které kromě disproporčně malého vzrůstu patří zkrácené prsty na rukou a jejich tříramenné uspořádání nápadné zejména u novorozence, omezená extenze v lokti, hypermobilita kyčlí a kolenou, makrocefalie s nápadně velkým prominujícím čelem, naopak hypoplazie a oploštění střední obličejové části a hrudní hyperkyfóza a bederní hyperlordóza (14). Tyto a další zevně neodhalitelné anatomické změny mají funkční následky v podobě syndromu náhlého úmrtí kojence, restrikce plicních funkcí, hydrocefalu a kraniostenózy, opoždění psychomotorického vývoje (samostatná chůze až v 17.–26. měsíci života), dysfunkce středního ucha, obezity, malé konečné dospělé výšky (ženy 115–137 cm, muži 120–145 cm) a syndromu spánkové obstrukční apnoe.

Některé z výše zmíněných projevů lze řešit operačně. V rozsáhlé observační studii zahrnující 1374 jedinců s achondroplazií bylo zjištěno, že 4/5 z nich podstoupí během svého života alespoň jeden operační zákrok, nejčastěji v ORL oblasti (65 %), prodlužovací a další operace končetin (21 %), na kraniokaudálním přechodu (20 %) a na páteři (13 %) (4). To částečně demonstruje omezenou kvalitu života těchto jedinců.

Achondroplazie je způsobená abnormálně prolongovanou konstituční aktivitou receptoru pro fibroblastový růstový faktor (FGFR3), která znemožňuje normální proliferaci a diferenciaci chondroblastů

a produkci extracelulární matrix chondrocyty v růstové chrupavce (**16**). Poznámka: Porucha enchondrální osifikace způsobená patogenní variantou genu pro FGFR3 je schematicky znázorněna na **obr. 2** v práci J. Krause (2022) (**7**) – strana 242. Genetickou zajímavostí je, že téměř všichni jedinci s achondroplazií mají záměnu guaninu na 1138. nukleotidovém místě genu pro FGFR3, z toho asi 98 % má místo guaninu adenosin a 1 % cytosin. Tato záměna vede k zařazení argininu místo glycinu v aminokyselinovém řetězci. Uniformní aminokyselinová záměna vysvětluje velmi charakteristický fenotyp jedinců s achondroplazií. Druhou genetickou zajímavostí je to, že mutace v *FGFR3* (na jiných místech nukleotidové sekvence genu) vedou k několika dalším onemocněním, která spojuje postižení skeletu a disproporčně malý vzrůst. FGFR3 protein je tak zásadní pro vývoj skeletu a pochopení jeho komplexní funkce může v budoucnu přinést nové možnosti léčby nejen achondroplazie.

MOŽNOSTI LÉČBY

Ortopedické prodlužování končetin

Velmi malý vzrůst jedinců s achondroplazií není jen kosmetickým problémem, ale pojí se s fyzickými limitacemi v běžných každodenních činnostech a sebeobsluze, což může vést k psychickým obtížím (**1**). Normalizace výšky je tak velkým motivem mnoha jedinců. Ortopedické přístupy k prodlužování končetin u jedinců s achondroplazií jsou detailně popsány kolegy Maříkem a spol. na jiném místě tohoto vydání (**9**) – strana 204. Bez ohledu na zvolený ortopedický postup se závažné komplikace vyskytují u 30–85 % jedinců (**6**). Proto dnes není ortopedické prodlužování končetin považováno za standardní léčbu, ale spíše za možnost pro jedince a rodiny, které zmíněná rizika neodradí.

Lidský rekombinantní růstový hormon

Růstový hormon je lety prověřený bezpečný lék, který zvyšuje produkci inzulinu podobného růstového faktoru 1 a působí na metabolismus chondrocytů v růstové chrupavce (**8**). Přestože se růstový hormon úspěšně používá u několika onemocnění, jejichž podstatou není nedostatek růstového hormonu, dlouhodobé výsledky nebyly u jedinců s achondroplazií povzbuzující. Konečná dospělá výška jedinců léčených růstovým hormonem byla v průměru jen o 3 cm vyšší než u jedinců neléčených (muži +3,5 a ženy +2,8 cm), zatímco růstový hormon spolu s prodloužením tibií a femurů vedl k navýšení v průměru o 17 cm (**3**). Meta-analýza prospektivních studií ukázala, že děti s achondroplazií sice urychlí svůj růst v prvních dvou letech léčby růstovým hormonem v průměru o 1,0 SDS (tj. zhruba 6,5 cm), ale další 3 roky rostou stejně jako děti neléčené (**13**). Efekt na konečnou dospělou výšku v této studii nebylo možno posoudit, mnoho dětí v době ukončení studie ještě nedosáhlo dospělosti. Tyto a další studie ukazují, že léčba lidským rekombinantním růstovým hormonem není pro děti s achondroplazií velkým přínosem.

Výzkum nových léků

Byť mutace *FGFR3* genu vede k prolongované konstituční aktivitě FGFR3 receptoru, je aktivace receptoru do jisté míry stále závislá na sérových koncentracích přirozených ligandů, tedy fibroblastových růstových faktorů. Jejich inhibice se tak nabízí jako jeden z možných terapeutických přístupů. Bylo prokázáno, že parenterální aplikace solubilního FGFR3, který s velkou afinitou vyvazuje přirozené ligandy FGFR3 receptoru a snižuje tak jejich působení na extracelulární vazebnou část mutovaného FGFR3 receptoru v chondrocytární membráně, vede k prevenci rozvoje achondroplastického fenotypu u myši (2). Klinický výzkum molekuly nesoucí extracelulární vazebnou doménu FGFR3 s názvem recifercept se dostal do fáze II a očekávají se její výsledky. Na podobném principu funguje ribonukleotidový aptamer RBM-007, který se primárně vyvíjí pro léčbu makulární degenerace (10).

Na opačném konci molekuly FGFR3 receptoru, tedy v intracelulární části fungující jako inhibitor tyrozin kinázy, působí další z testovaných molekul, infigratinib. Ten byl primárně vyvíjen jako součást protinádorové léčby, ale nyní se v klinické studii fáze II zkoumá jeho potenciál u achondroplazie (15).

Další úroveň, kde lze ovlivnit intracelulární kaskádu signálů indukovaných FGFR3, je inhibice RAS-MAPK dráhy (11). Meclozin, zavedené pooperační antiemetikum a lék proti kinetickým závratím, který působí skrz MAPK dráhu (21), stimuloval růst a zlepšoval kvalitu trabekulární kosti v preklinické studii u myši s fenotypem achondroplazie (12). Zatím proběhlo klinické zkoušení fáze I na 12 dětech s achondroplazií, které dobře tolerovaly jednu i dvě dávky meklozinu denně, stabilní plazmatické koncentrace bylo dosaženo po 10 dnech užívání a vyšší koncentrace byly indukované jídlem v porovnání s užitím nalačno (5).

Zcela odlišným mechanismem působení na patologicky změněné chondrocyty je využití receptoru pro C-natriurický peptid (NPR-B), jehož aktivace inhibuje aktivitu RAS-MAPK dráhy (20) a tím mírní patologicky zvýšenou aktivitu FGFR3 receptoru u achondroplazie. Stále probíhá výzkum několika látek využívajících tento mechanismus, ale doposud jediná získala povolení k použití u jedinců s achondroplazií a tou je vosoritid, uměle vyrobený analog C-natriurického peptidu.

Poznámka: Struktura lidského proteinu FGFR3 a signální transdukcce FGFR3 je schematicky vyobrazena na **obr. 1** v práci J. Krause (2022) (7) – strana 241.

Bezpečnost a efektivita vosoritidu v léčbě achondroplazie

V klinickém zkoušení fáze II bylo zjištěno, že vosoritid podávaný subkutánně jednou denně dětem s achondroplazií ve věku 5–14 let po dobu 24 měsíců byl dobře tolerovaný, vedl k závažným nežádoucím účinkům u 11 % (4/35) dětí (u 1 bylo důvodem k ukončení léčby) a v dávce 15 µg/kg vedl k průměrnému urychlení růstové rychlosti o 2,0 cm/rok (95% konfidenční interval 0,6 až 3,4 cm) po 6 měsících léčby v porovnání s růstovou rychlostí před zahájením léčby (17). V navazující studii byl lék podáván celkem průměrně 42 měsíců a z těchto dat vyplynulo nevýznamné roční urychlení růstu při dávce 15 µg/kg v průměru o 1,5 cm/rok (95% konfidenční interval -0,2 až 3,1 cm/rok). Na

základě těchto výsledků proběhlo randomizované, placebem kontrolované, klinické zkoušení fáze III, do kterého bylo zahrnuto 60 dětí v každém ze dvou terapeutických ramen (15 µg/kg s.c. každý večer vs. placebo, po dobu 52 týdnů), a jehož výsledkem bylo zvýšení růstové rychlosti o 1,6 cm/rok (95% konfidenční interval 1,2 až 1,9 cm/rok) v aktivním terapeutickém rameni oproti placebu (**18**). Příznivý efekt na růst trval i ve druhém roce léčby v rámci otevřené navazující studie (**19**). Na základě těchto stěžejních publikací dostal vosoritid (komerční název Voxzogo) v roce 2021 schválení od FDA a později i EMA pro děti od pěti (resp. dvou) let věku až do uzavření růstových šterbin a je zhruba od druhé půlky roku 2022 k dispozici i českým dětem s achondroplazií. Zatímco uvedené studie kromě bezpečnosti primárně sledovali efekt na celkový tělesný růst, netrpělivě jsou očekávány výsledky studií zaměřujících se na děti do dvou let věku a především na další závažné projevy onemocnění jako je nápadná tělesná disproporce, zúžení foramen magnum či stenóza páteřního kanálu. I přes slibné recentní výsledky nových farmakologických přístupů budou jedinci s achondroplazií zřejmě ještě dlouho muset využívat i odbornou péči ortopedů, neurochirurgů, spondylochirurgů, rehabilitačních lékařů, ergoterapeutů a dalších odborníků.

SHRNUTÍ A ZÁVĚRY

Achondroplazie je vzácné onemocnění charakterizované malým vzrůstem s rizomelickým zkrácením končetin. Má závažné skeletální i extraskeletální projevy, které významně ovlivňují kvalitu života nemocných. Molekulární podstatou je konstituční aktivace FGFR3 v chondrocytech bránící jejich vyžrávání a množení. Zatím nejnadějnější farmakologickou léčbou je nově schválený analog C-natriuretického peptidu vosoritid. Zatímco lék dostávají první pacienti v ČR, očekáváme nové studie popisující efekt léku na růst v dalších letech užívání a na další projevy onemocnění (např. prevence stenóz foramen magnum či páteřního kanálu). Nelze zapomínat na důležitou roli pediatrů, neurologů, ORL specialistů, ortopedů, ortopedických protetiků, neurochirurgů, spondylochirurgů, kardiologů, rehabilitačních lékařů, fyzioterapeutů, ergoterapeutů a dalších odborníků, kteří participují na komplexním léčení pacientů s achondroplazií a kteří v současnosti svou zkušeností a zainteresovanou péčí přispívají k mírnění projevů onemocnění a nepochybně i ke zvýšení kvality života těchto jedinců.

LITERATURA

1. CONSTANTINIDES, C., LANDIS, S. H., JARRETT, J., QUINN, J. & IRELAND, P. J. 2022. Quality of life, physical functioning, and psychosocial function among patients with achondroplasia: a targeted literature review. *Disabil Rehabil*, 44, 6166-6178.
2. GARCIA, S., DIRAT, B., TOGNACCI, T., ROCHET, N., MOUSKA, X., BONNAFOUS, S., PATOURAUX, S., TRAN, A., GUAL, P., LE MARCHAND-BRUSTEL, Y., GENNERO, I. & GOUZE, E. 2013. Postnatal soluble FGFR3 therapy rescues achondroplasia symptoms and restores bone growth in mice. *Sci Transl Med*, 5, 203ra124.
3. HARADA, D., NAMBA, N., HANIOKA, Y., UYAMA, K., SAKAMOTO, N., NAKANO, Y., IZUI, M., NAGAMATSU, Y., KASHIWAGI, H., YAMAMURO, M., ISHIURA, Y., OGITANI, A. & SEINO, Y. 2017. Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients. *Eur J Pediatr*, 176, 873-879.

4. HOOVER-FONG, J. E., ALADE, A. Y., HASHMI, S. S., HECHT, J. T., LEGARE, J. M., LITTLE, M. E., LIU, C., MCGREADY, J., MODAFF, P., PAULI, R. M., RODRIGUEZ-BURITICA, D. F., SCHULZE, K. J., SERNA, M. E., SMID, C. J. & BOBER, M. B. 2021. Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): a multicenter retrospective cohort study of achondroplasia in the United States. *Genet Med*, 23, 1498-1505.
5. KITOH, H., MATSUSHITA, M., MISHIMA, K., NAGATA, T., KAMIYA, Y., UEDA, K., KUWATSUKA, Y., MORIKAWA, H., NAKAI, Y. & ISHIGURO, N. 2020. Pharmacokinetics and safety after once and twice a day doses of meclizine hydrochloride administered to children with achondroplasia. *PLoS One*, 15, e0229639.
6. KO, K. R., SHIM, J. S., CHUNG, C. H. & KIM, J. H. 2019. Surgical Results of Limb Lengthening at the Femur, Tibia, and Humerus in Patients with Achondroplasia. *Clin Orthop Surg*, 11, 226-232.
7. KRAUS J. Neurologické komplikace achondroplazie. *Pohybové ústrojí* 29, 2022, č. 2, s. 240-255.
8. MAGHNIE, M., RANKE, M. B., GEFFNER, M. E., VLACHOPAPADOPOULOU, E., IBANEZ, L., CARLSSON, M., CUTFIELD, W., ROOMAN, R., GOMEZ, R., WAJNRACH, M. P., LINGLART, A., STAWERSKA, R., CLAYTON, P. E., DARENDELIER, F., HOKKEN-KOELEGA, A. C. S., HORIKAWA, R., TANAKA, T., DORR, H. G., ALBERTSSON-WIKLAND, K., POLAK, M. & GRIMBERG, A. 2022. Safety and Efficacy of Pediatric Growth Hormone Therapy: Results From the Full KIGS Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 107, 3287-3301.
9. MAŘÍK IVO, ZEMKOVÁ DANIELA, MYSLIVEC RADEK, ČERNÝ PAVEL, MAŘÍKOVÁ ALENA, PETRÁŠOVÁ ŠÁRKA, KRAWCZYK PETR, KRULISOVÁ VERONIKA, POVÝŠIL CTIBOR. Achondroplazie: ortopedické a ortopedicko-protektické léčení dětí v České republice. *Pohybové ústrojí* 29, 2022, č. 2, s. 204-230.
10. MATSUDA, Y., NONAKA, Y., FUTAKAWA, S., IMAI, H., AKITA, K., NISHIHATA, T., FUJIWARA, M., ALI, Y., BHISITKUL, R. B. & NAKAMURA, Y. 2019. Anti-Angiogenic and Anti-Scarring Dual Action of an Anti-Fibroblast Growth Factor 2 Aptamer in Animal Models of Retinal Disease. *Mol Ther Nucleic Acids*, 17, 819-828.
11. MATSUSHITA, M., ESAKI, R., MISHIMA, K., ISHIGURO, N., OHNO, K. & KITOH, H. 2017. Clinical dosage of meclozine promotes longitudinal bone growth, bone volume, and trabecular bone quality in transgenic mice with achondroplasia. *Sci Rep*, 7, 7371.
12. MATSUSHITA, T., WILCOX, W. R., CHAN, Y. Y., KAWANAMI, A., BUKULMEZ, H., BALMES, G., KREJCI, P., MEKIKIAN, P. B., OTANI, K., YAMAURA, I., WARMAN, M. L., GIVOL, D. & MURAKAMI, S. 2009. FGFR3 promotes synchondrosis closure and fusion of ossification centers through the MAPK pathway. *Hum Mol Genet*, 18, 227-40.
13. MICCOLI, M., BERTELLONI, S. & MASSART, F. 2016. Height Outcome of Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Achondroplasia Children: A Meta-Analysis. *Horm Res Paediatr*, 86, 27-34.
14. PAULI, R. M. 2019. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*, 14, 1.
15. SAVARIRAYAN, R., DE BERGUA, J. M., ARUNDEL, P., MCDEVITT, H., CORMIER-DAIRE, V., SARAFF, V., SKAE, M., DELGADO, B., LEIVA-GEA, A., SANTOS-SIMARRO, F., SALLES, J. P., NICOLINO, M., ROSSI, M., KANNU, P., BOBER, M. B., PHILLIPS, J., 3RD, SAAL, H., HARMATZ, P., BURREN, C., GOTWAY, G., CHO, T., MUSLIMOVA, E., WENG, R., ROGOFF, D., HOOVER-FONG, J. & IRVING, M. 2022a. Infigratinib in children with achondroplasia: the PROPEL and PROPEL 2 studies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 14, 1759720X221084848.
16. SAVARIRAYAN, R., IRELAND, P., IRVING, M., THOMPSON, D., ALVES, I., BARATELA, W. A. R., BETTS, J., BOBER, M. B., BOERO, S., BRIDDELL, J., CAMPBELL, J., CAMPEAU, P. M., CARL-INNIG, P., CHEUNG, M. S., COBOURNE, M., CORMIER-DAIRE, V., DELADURE-MOLLA, M., DEL PINO, M., ELPHICK, H., FANO, V., FAUROUX, B., GIBBINS, J., GROVES, M. L., HAGENAS, L., HANNON, T., HOOVER-FONG, J., KAISERMANN, M., LEIVA-GEA, A., LLERENA, J., MACKENZIE, W., MARTIN, K., MAZZOLENI, F., MCDONNELL, S., MEAZZINI, M. C., MILERAD, J., MOHNIKE, K., MORTIER, G. R., OFFIAH, A., OZONO, K., PHILLIPS, J. A., 3RD, POWELL, S., PRASAD, Y., RAGGIO, C., ROSSELLI, P., ROSSITER, J., SELICORNI, A., SESSA, M., THEROUX, M., THOMAS, M., TRESPEDI, L., TUNKEL, D., WALLIS, C., WRIGHT, M., YASUI, N. & FREDWALL,

-
- S. O. 2022b. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*, 18, 173–189.
17. SAVARIRAYAN, R., IRVING, M., BACINO, C. A., BOSTWICK, B., CHARROW, J., CORMIER-DAIRE, V., LE QUAN SANG, K. H., DICKSON, P., HARMATZ, P., PHILLIPS, J., OWEN, N., CHERUKURI, A., JAYARAM, K., JEHA, G. S., LARIMORE, K., CHAN, M. L., HUNTSMAN LABED, A., DAY, J. & HOOVER-FONG, J. 2019. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. *N Engl J Med*, 381, 25–35.
18. SAVARIRAYAN, R., TOFTS, L., IRVING, M., WILCOX, W., BACINO, C. A., HOOVER-FONG, J., ULLOT FONT, R., HARMATZ, P., RUTSCH, F., BOBER, M. B., POLGREEN, L. E., GINEBRED, I., MOHNIKE, K., CHARROW, J., HOERNSCHEMEYER, D., OZONO, K., ALANAY, Y., ARUNDEL, P., KAGAMI, S., YASUI, N., WHITE, K. K., SAAL, H. M., LEIVA-GEA, A., LUNA-GONZALEZ, F., MOCHIZUKI, H., BASEL, D., PORCO, D. M., JAYARAM, K., FISHELEVA, E., HUNTSMAN-LABED, A. & DAY, J. 2020. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 396, 684–692.
19. SAVARIRAYAN, R., TOFTS, L., IRVING, M., WILCOX, W. R., BACINO, C. A., HOOVER-FONG, J., FONT, R. U., HARMATZ, P., RUTSCH, F., BOBER, M. B., POLGREEN, L. E., GINEBRED, I., MOHNIKE, K., CHARROW, J., HOERNSCHEMEYER, D., OZONO, K., ALANAY, Y., ARUNDEL, P., KOTANI, Y., YASUI, N., WHITE, K. K., SAAL, H. M., LEIVA-GEA, A., LUNA-GONZALEZ, F., MOCHIZUKI, H., BASEL, D., PORCO, D. M., JAYARAM, K., FISHELEVA, E., HUNTSMAN-LABED, A. & DAY, J. R. S. 2021. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med*, 23, 2443–2447.
20. SILBERBACH, M. & ROBERTS, C. T., JR. 2001. Natriuretic peptide signalling: molecular and cellular pathways to growth regulation. *Cell Signal*, 13, 221–31.
21. TAKEMOTO, G., MATSUSHITA, M., OKAMOTO, T., ITO, T., MATSUURA, Y., TAKASHIMA, C., CHEN-YOSHIKAWA, T. F., EBI, H., IMAGAMA, S., KITOH, H., OHNO, K. & HOSONO, Y. 2021. Meclozine Attenuates the MARK Pathway in Mammalian Chondrocytes and Ameliorates FGF2-Induced Bone Hyperossification in Larval Zebrafish. *Front Cell Dev Biol*, 9, 694018.

Korespondující autor:

Doc. MUDr. Ondřej Souček, Ph.D.

Pediatrická klinika 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole
ondrej.soucek@lfmotol.cuni.cz

RADIOULNÁRNÍ SYNOSTÓZA A TALONAVIKULÁRNÍ KOALICE – NEOBVYKLÉ PROJEVY FEINGOLDOVA SYNDROMU TYPU 1

RADIOULNAR SYNOSTOSIS AND TALONAVICULAR COALITION – UNCOMMON MANIFESTATION OF FEINGOLD SYNDROME TYPE 1

Krulišová Veronika¹, Mařík Ivo^{2,3}, Zemková Daniela^{2,4}, Paszeková Helena¹, Michalovská Renáta¹, Vlčková Zdenka¹

¹ GHC Genetics, Prague

² Centre for Defects of Locomotor Apparatus I.L.c.; Prague

³ Faculty of Health Care Studies, West Bohemia University; Pilsen

⁴ Dept. of Paediatrics; University Hospital Motol; Prague

Keywords: Feingold syndrome type 1, *MYCN* gene, congenital radioulnar synostosis, talonavicular coalition, genetic testing, clinical exome

SUMMARY

Feingold syndrome type 1 (FS1) is a rare genetic syndrome characterized by microcephaly, facial stigmatization, congenital defects, finger anomalies and intellectual disability. The syndrome is caused by heterozygous pathogenic variants in the *MYCN* gene. The aim of the case report is to present a patient diagnosed with FS1, in whom the most striking feature was bilateral congenital radioulnar synostosis. X-ray examination also showed brachymesophalangy of the 5th fingers of both hands and talonavicular coalition of the left foot. While brachydactyly is a typical phenotypic feature of FS1, neither radioulnar synostosis nor talonavicular coalition is listed in the genetic databases as a part of FS1. The remaining features present in the proband corresponded to the diagnosis of FS1. A causal variant c.964C>T (p.Arg322Ter) in a heterozygous state in the *MYCN* gene was found by the clinical exome analysis. Since the *MYCN* protein acts prenatally as a transcription factor in a number of tissues including the skeletal system, we hypothesize that radioulnar synostosis and talonavicular coalition represent undescribed symptoms of FS1.

INTRODUCTION

Feingold syndrome type 1 (FS1) is a rare genetic syndrome first described by Murray Feingold (7, 8) and characterized by facial dysmorphism, microcephaly, congenital defects, numerous digital anomalies and mild learning deficit (1).

Facial stigmatization in FS1 is characterized by abnormal palpebral fissures (short, narrow, upslanting), epicanthal folds, broad nasal bridge, flat nasal tip, prominent lips, high-arched palate and micrognathia. Microcephaly is present in most cases, face might be triangular.

Digital anomalies include brachymesophalangy – typically shortening of the 2nd and 5th middle phalanx of the hand and clinodactyly of the 5th finger, and thumb symphalangism. Toes are short, toes syndactyly of toes 2–3 and/or 4–5 is frequent.

The most serious manifestations that are noted in approximately half of the cases are esophageal and duodenal atresia. Jejunal or anal atresia is rare.

Mild learning deficit is frequent in FS1. Mental retardation is rare, but intelligence is below average when compared to the general population and unaffected family members.

Some reports show that growth is impaired in FS1 (13). Severe short stature is uncommon but the average height is below that of the general population.

The minority of affected persons suffer from renal abnormalities (horseshoe kidneys, dysplastic kidneys, hydronephrosis and pelvic dilatation, chronic nephritis, vesicourethral reflux) and/or cardiac abnormalities (patent ductus arteriosus, ventricular septal defects, tricuspid valve atresia/stenosis, interrupted aortic arch). Conductive and sensorineural hearing loss may be present (14).

FS1 is a congenital malformation syndrome with a prevalence of less than 1:1,000,000. The inheritance is autosomal dominant (AD). FS1 is caused by a pathogenic (and likely pathogenic) variant (i.e. mutation) or deletion/duplication in the *MYCN* gene located in 2p24.3 region. *MYCN* gene encodes a protein that is expressed in various tissues during embryonic development.

Besides FS1, FS type 2 (FS2) exists and is typically distinguished from FS1 by the absence of gastrointestinal atresia and has different genetic background.

The **aim** of this case report is to present a patient, a 16-year-old boy, with FS1 in whom the most conspicuous symptom was congenital bilateral radioulnar synostosis, an uncommon sign for FS1.

CASE REPORT

The boy was born at term from the second physiological pregnancy of his mother with a birth weight of 3280 g and a length of 48 cm. The spontaneous delivery was ended by using vacuum extraction. Apgar score was 7-9-10. No congenital defects were noticed after the delivery. The boy was discharged home as a healthy newborn.

At the age of 2 years, parents noticed limited mobility of upper extremities in the boy. Following clinical and radiological examination revealed congenital bilateral radioulnar synostosis (CRUS). Since CRUS can be associated with chromosomal abnormalities (especially gonosomal aberrations), karyotype was performed at the age of 4. The karyotype showed normal male result and the patient was not tested for other genetic syndromes at that time.

Diabetes mellitus type 1 (DM1) manifested at the age of 5 years. The boy was diagnosed with hypothyroidism at the age of 11 years. He has been treated with NovoRapid, Tresiba and Euthyrox.

At the age of 14 years, clinical examination confirmed flexion contracture of 40 degrees in the right elbow and 30 degrees in the left elbow. Flexion in both elbows was unrestricted. The right forearm was fixed at 80 degrees of pronation and the left forearm at 30 degrees of pronation. There was a normal range of motion in both shoulder and wrist joints.

In addition to the bilateral limited elbow joint mobility, brachydactyly and clinodactyly of the 5th fingers of both hands were evident (**Figure 1**). Mild clinodactyly of the 2nd toes of both feet, incomplete syndactyly of the 2nd and 3rd toes and the 4th and 5th toes of both feet were present (**Figure 2**).

X-ray examination of both elbows, hands and feet confirmed bilateral congenital proximal radioulnar synostosis (**Figure 3a, 3b**) brachymesophalangy of the 5th finger and already closed pseudoepiphyses of the metacarpal bones of the left hand – see arrows (**Figure 4**) and revealed brachymesophalangy of the 2nd to 5th toes of both feet (**Figure 5**) and talonavicular coalition of the left foot (**Figure 5**).

Anthropometric examination proved mildly short stature 160 cm (-1,2 SD), weight 44,5 kg (-1,1 SD), BMI 17,4 (-0,9 SD) at the age of 14 years. The amount of subcutaneous fat was above average and muscle development was weaker. Sitting height 82.5 cm (-0.7 SD), subischial length 77.5 cm (-0.7 SD), upper extremities -2.4/-1.6 SD. The head was dolichocephalic with its circumference 51.1 cm (-2.6 SD) that was indicative of microcephaly.

Patient's mental and motor development has always been normal, but he had learning difficulties in primary school.

According to phenotype and X-ray examination of the patient described above, the genetic background was presumed. At the age of 16, the patient was referred for genetic counselling. The patient was of a proportionate shorter stature (-1,2 SD) compared to his hereditary predisposition (mother 172 cm, i.e. +0,8 SD, father 187 cm, i.e. +1 SD). Microcephaly and mild facial stigmatization



Figures 1. 14-year-old boy. Brachydactyly of the 2nd and 5th finger.



Figures 2. 14-year-old boy. The toes are short, note the short soft syndactylies of the 2nd and 3rd toes and the 4th and 5th toes. The wider space between the 1st and 2nd toe is also unusual.

characterized by a narrow face, narrow palpebral fissures, broad nose tip and prominent lips were present (**Figure 6**). A slight difference between both earlobes was present (**Figure 7**).

The boy was the only person with such skeletal symptoms in his family. On the other hand, his sister was diagnosed with DM1 at the age of 18 months. Furthermore, DM1 was diagnosed in his mother's uncle at the age of 40 years. Hypothyroidism was diagnosed in the mother, her siblings and her mother (**Figure 8**).

Considering the patient's phenotype, a chromosomal aberration was suspected and testing by the array method (array Comparative Genome Hybridization; SurePrint G3 ISCA V2 CGH 8x60, Agilent Technologies) was performed. The array proved normal male profile, no rearrangement was detected.

Furthermore, genetic analysis using clinical exome (SOPHiA GENETICS Clinical Exome Solution v2, NextSeq – Illumina) was performed. Applied clinical exome panel is based on new generations sequencing (NGS) technology and covers the coding regions of more than 4,900 genes with known mendelian/inherited disease-causing mutations.



Figure 3a. 14-year-old boy; X-ray of both elbows in AP projection shows bilateral proximal radioulnar synostosis.

The performed DNA analysis revealed a variant c.964C>T (p.Arg322Ter) in a heterozygous state in the *MYCN* gene. The nonsense c.964C>T variant in the *MYCN* gene has been already described in patients with FS1 (12) and is considered pathogenic.

Based on the phenotype of our patient and the result of genetic testing we diagnosed the patient with FS1.

DISCUSSION

FS1 is a rare syndrome first described by Feingold (7) in 1975. The penetrance for the syndrome, especially for digital abnormalities, is complete, but clinical expression can be very variable. To date, approximately 200 affected individuals with FS1 have been reported (15).



Figure 3b. 14-year-old boy; X-ray of both elbows in lateral projection shows bilateral proximal radioulnar synostosis.

We introduced a patient with FS1 in whom the most significant symptom was CRUS (congenital radius ulna synostosis). CRUS is a rare condition where there is an abnormal connection between the radius and ulna bones and occurs as a failure of segmentation of the adjacent radius and ulna at the seventh week of development *in utero*. Most cases of CRUS are sporadic and approx. 60% are bilateral. Isolated bilateral CRUS can be associated with family history of autosomal dominant inheritance (5, 6). Furthermore, CRUS can also be part of rare genetic syndromes – there are more than 70 genetic syndromes listed in Human Phenotype Ontology (HPO) Database (9). However, CRUS is not listed as a part of FS1 according to the HPO database (10, 11). Similar to our case, Burnside et al (2) described a patient with CRUS. Unlike to our patient, their case had severe phenotype caused by large deletion comprising *MYCN* gene on 2p chromosome.

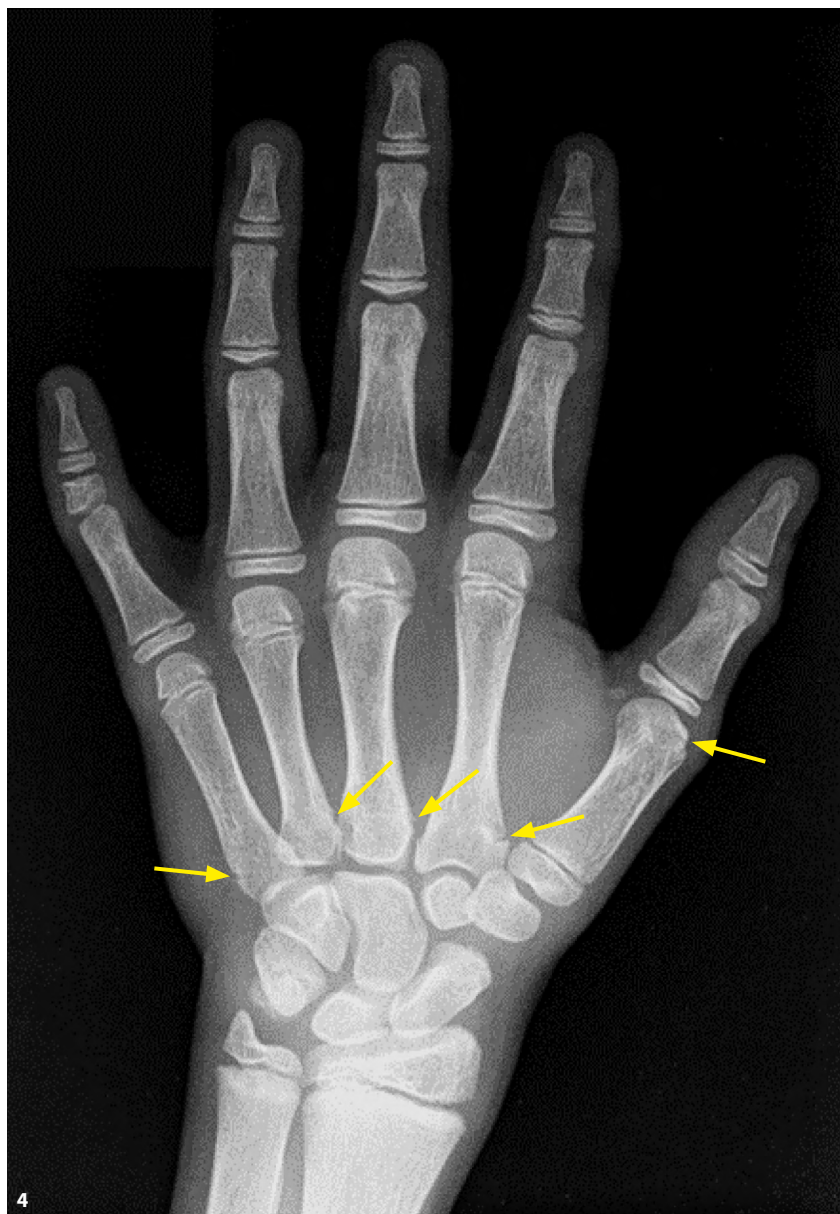


Figure 4. 14-year-old boy; X-ray of left hand in AP projection shows brachymesophalangy and clinodactyly of the 5th finger and already closed pseudoepiphyses of the metacarpal bones – see arrows.



Figure 5. 14-year-old boy. X-ray of both feet in AP projection shows clinodactyly of the 2nd toes and brachymesophalangy of the 2nd to 5th toes and talonavicular coalition of the left foot. At the right foot is visible only elongated medial part of navicular bone.



Figure 6. 14-year-old boy; facial stigmatization: Narrow face, broad nose tip, prominent lips.



7a



7b

Figure 7a, b. 14-year-old boy. Face left and right profile: Slight difference between both earlobes.

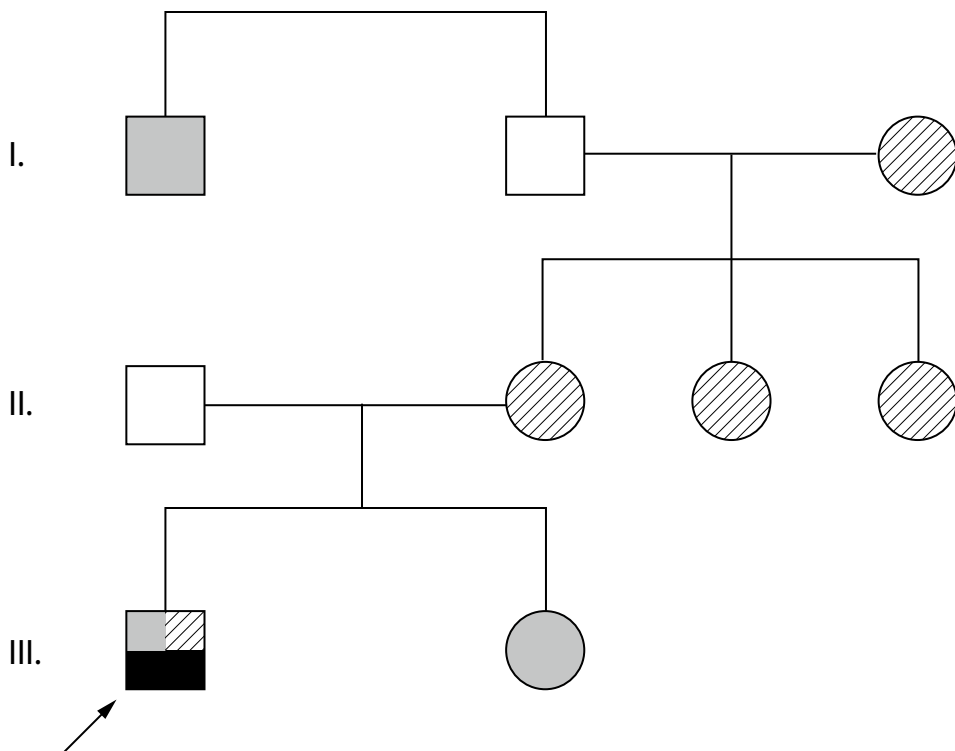


Figure 8. Patient's family tree. Arrow indicates the proband. Black filling represents Feingold syndrome type 1. Grey filling represents diabetes mellitus type 1. Striped pattern represents hypothyroidism. White filling represents healthy person.

Talonavicular coalition is one of the less common types of tarsal coalitions. Talonavicular coalition of the left foot identified in our patient has not been described in FS1 patients in literature to our knowledge so far. Genetic databases do not list talonavicular coalition as a part of FS1 either (**10, 11**).

The *MYCN* gene provides instructions for making a protein that plays a role in the formation of tissues and organs during prenatal development. Studies in animals suggest that this protein is necessary for the normal development of the limbs, heart, kidneys, lungs, nervous system, and digestive system. The *MYCN* protein works as a transcription factor regulating the activity of other genes by binding to specific regions of DNA and controlling transcription (**3**).

Both CRUS and talonavicular coalition occurs as a failure of embryotic segmentation *in utero*. The fact, that the *MYCN* gene is involved in bone development, enables us to postulate that other skeletal abnormalities than the typical ones (i.e. brachymesophalangy, thumb symphalangism), may

be present. Furthermore, we can postulate that talonavicular coalition might be underdiagnosed in patients with FS1 (and in non-syndromic persons as well) since this abnormality has poor clinical manifestation and thus X-ray examination of feet is not always performed. Thus, we draw a conclusion that the presence of CRUS and talonavicular coalition represent symptoms of FS1.

Other symptoms described in our patient, i.e. short stature, microcephaly, brachymesophalangy, toes syndactylies, facial dysmorphism and learning difficulties, are consistent with FS1 diagnosis. The previously closed pseudoepiphyses of the metacarpal bones observed on the radiograph of the left hand have not been reported in the literature. This sign has been observed in many genetic skeletal disorders and is probably not another sign of FS1. The absence of some typical symptoms lacking in our patient (e.g. gastrointestinal atresia) is common (4) and refers to variable expressivity typical for genetic syndromes in general.

Although both patient's parents are free of congenital defect and FS1 symptoms, they were offered to undergo testing for c.964C>T variant in the *MYCN* gene. The testing was declined by the parents. Since both parents are without suspicion of FS1 diagnosis, *de novo* mutation in our patient (or gonadal mosaicism in one of the parents) is presumed.

Besides FS1, our patient is suffering from DM1 and hypothyroidism. His sister and his mother's uncle were diagnosed with DM1 as well. Hypothyroidism was diagnosed in the mother, her siblings and her mother (**Figure 8**). As DM1 and hypothyroidism is not FS1 symptom listed in databases and both diseases occur in relatives without FS1, we presume that DM1 and hypothyroidism in our FS1 patient represent a coincidence.

The aetiology of DM1 and hypothyroidism is usually multifactorial. Since AD forms of DM1 are known (e.g. various types of Maturity-Onset Diabetes of the Young; MODY), genes associated with DM1 were evaluated within exome sequencing. However, no causal variant for monogenic determined DM1 was identified.

CONCLUSIONS

The patient was diagnosed with FS1, an ultra-rare genetic syndrome with a prevalence of less than 1 in 1,000,000. The exact prevalence is not known. Clinical genetic databases do not mention either CRUS or talonavicular coalition as a symptom of FS1. However, we consider both these symptoms as a part of FS1.

Treatment of the patient is only symptomatic. From a biomechanical and orthopaedic point of view, the patient was offered corrective surgery to change the hyperpronation of the right forearm. In case of footwear difficulties, the method of choice is to equip the patient with orthopaedic shoes with individual insoles and to consider surgery (resection) of the prominence of the medial edge of the talonavicular coalition of the left foot or even the medial part of elongated navicular bone of the right foot.

Prenatal diagnosis or preimplantation genetic testing of embryos is possible to prevent FS1 in the patient's future offspring. The decision to perform these interventions is up to the boy and his partner following genetic counselling.

LITERATURE

1. BRUNNER HG, WINTER RM. Autosomal dominant inheritance of abnormalities of the hands and feet with short palpebral fissures, variable microcephaly with learning disability, and oesophageal/duodenal atresia. *J Med Genet.* 1991;28:389–94.
2. BURNSIDE RD, MOLINARI S, BOTTI C, BROOKS S, CHUNG W, MEHTA L, SCHWARTZ S, PAPENHAUSEN P. Features of Feingold syndrome 1 dominate in subjects with 2p deletions including MYCN. *Am J Med Genet A.* 2018 Sep;176(9):1956–1963.
3. CHARRON J, GAGNON JF, CADRIN-GIRARD JF. Identification of N-myc regulatory regions involved in embryonic expression. *Pediatr Res.* 2002 Jan;51(1):48–56.
4. CHEN CP, LIN SP, CHERN SR, WU PS, CHANG SD, NG SH, LIU YP, SU JW, WANG W. A de novo 4.4-Mb microdeletion in 2p24.3 → p24.2 in a girl with bilateral hearing impairment, microcephaly, digit abnormalities and Feingold syndrome. *Eur J Med Genet.* 2012;55(11):666–669
5. CLEARY JE, OMER GE Jr. Congenital proximal radio-ulnar synostosis. Natural history and functional assessment. *J Bone Joint Surg Am.* 1985 Apr. 67 (4):539–45.
6. FAKOOR M. Radioulnar synostosis in a father and his 5 year old daughter. *Pak J Med Sci.* 2006;22(2):191–93.
7. FEINGOLD M. Case Report 30. *Synd Ident.* 1975;3:16–7.
8. FEINGOLD M. An unusual microcephaly. *Hosp. Pract.* 1978;13:44–49.
9. Human Phenotype Ontology. Human Phenotype Ontology [online]. Available from: <https://hpo.jax.org/app/browse/term/HP:0002974>
10. Human Phenotype Ontology. Human Phenotype Ontology [online]. Available from: <https://hpo.jax.org/app/browse/disease/OMIM:164280>
11. Human Phenotype Ontology. Human Phenotype Ontology [online]. Available from: <https://hpo.jax.org/app/browse/disease/ORPHA:391641>
12. MARCELIS CL, HOL FA, GRAHAM GE, et al. Genotype-phenotype correlations in MYCN-related Feingold syndrome. *Hum Mutat.* 2008;29(9):1125–1132.
13. SHAW-SMITH C, WILLATT L, THALANGE N. Growth deficiency in oculodigitoesophagoduodenal (Feingold) syndrome-case report and review of the literature. *Clin Dysmorphol.* 2005;14:155–8.
14. TESZAS A, MEIJER R, SCHEFFER H, GYURIS P, KOSZTOLANYI G, VAN BOKHOVEN H, KELLERMAYER R. Expanding the clinical spectrum of MYCN-related Feingold syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 140A: 2254–2256, 2006
15. ZEKA N, BEJQI R, GERGURI A, ZOGAJ L, JASHARI H. A new variant of MYCN gene as a cause of Feingold syndrome. *Clin Case Rep.* 2022 May 23;10(5):e05886.

Corresponding address:

MUDr. Veronika Krulišová, Ph.D.

GHC Genetics, Prague, Czech Republic

E-mail: krulisova@ghcgenetics.cz

INFORMACE O SPOLEČNOSTI PRO POJIVOVÉ TKÁŇĚ ČLS J. E. PURKYNĚ (SPT)



Vážená paní kolegyně, vážený pane kolego,

dovolujeme si Vás informovat o možnosti stát se členem **Společnosti pro pojivové tkáně (SPT)**, která v roce 2004 navázala na plodnou desetiletou činnost Společnosti pro výzkum a využití pojivových tkání vedenou panem prof. MUDr. M. Adamem, DrSc. Posláním SPT je podpora rozvoje výzkumu pojivových tkání, šíření nových poznatků týkajících se všestranných analýz tkání z obecného pohledu, moderních klinických přístupů k diagnostice a léčbě. Dalším posláním SPT je usnadnění styků mezi jednotlivými odborníky navázáním spolupráce s různými vědeckými, odbornými, výrobními a farmaceutickými společnostmi.

Vědecké poznání a aplikace nejnovějších poznatků v klinické praxi nabyly v posledních letech nebyvalého zrychlení, a to nejenom v zahraničí, ale i u nás. Tato skutečnost bezprostředně souvisí s kvalitativním rozvojem poznání i v nebiologických vědách a v moderních inženýrských přístupech. Stále více se prokazuje, že vše se vším souvisí – není náhodou, že nové poznatky a objevy vznikají na rozhraní oborů a různých vědních disciplín. Lidská společnost v posledních desetiletích dosáhla nové civilizační kvality – ve vědě a v jejích aplikacích zcela jistě, avšak v morálce a etice ne tak příliš. Biomedicína je v současné době rozsáhlou interdisciplinární vědou, která bez kooperace s jinými vědními obory by byla odsouzena ke stagnaci. Proto cílem SPT je nejenom integrovat odborníky v biomedicíně, ale i v technických sférách.

Prioritní snahou SPT je prezentovat odborné veřejnosti a specialistům v klinické praxi nejnovější poznatky v oblasti pojivových tkání. SPT je i společenskou organizací klinických pracovníků, vědců, pedagogů, která si klade za cíl společensky sblížit nejenom pracovníky v aktivní službě, ale i kolegyně a kolegy v důchodovém věku a v neposlední řadě i studenty a mladé doktorandy z vysokých škol, universit a akademických ústavů.

SPT organizuje během každého roku alespoň dvě odborná a společenská setkání, kde vedle odborných přínosů je kladen důraz také na společenské – přátelské diskuse všech vás, kteří nechtějí stagnovat a kteří nechtějí přemýšlet o nových poznatcích izolovaně a osamoceně.

Pro uhrazení nejzákladnějších nákladů na korespondenci se členy společnosti, jejich informovanost a pořádání odborných kolokvií, symposií a společenských odborných setkání byl stanoven **roční členský příspěvek pro aktivní kolegyně a kolegy 200 Kč a pro studenty a důchodce 100 Kč.**

SPT vydává časopis Pohybové ústrojí – pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii, do kterého se i vy můžete aktivně zapojit odbornými články a vašimi zkušenostmi. **Pro současné odběratele časopisu PU a další zájemce doporučujeme přihlásit se na <http://www.pojivo.cz/en/newsletter/>, zadat jméno a e-mailovou adresu, na kterou bude časopis posílán. Na webové doméně SPT ČLS JEP <http://www.pojivo.cz/cz/pohybove-ustroji/> naleznete ve formátu PDF všechna jednotlivá čísla a dvojčísla časopisu (včetně Suplement) vydaná od roku 1997 (bezplatný přístup).**

Milí kolegové, nestůjte opodál a připojte se k české inteligenci – v oblasti pojivových tkání, ke které i Vy zcela jistě patříte. V naší krásné české zemi je třeba, aby prameny poznání byly stále živé a permanentně udržované. Poslání každého z nás není náhodné. Jsme velice zavázáni našim předkům, kteří rozvíjeli kvalitu odbornosti v naší zemi. Nepřipustíme útlum vědy u nás. Nenechme se zmanipulovat programovanou lhostejností, vyrůstající z neobdobnosti, závisti a z patologického prosazování ekonomicko-mocenských zájmů.

Těšíme se na Vás a na Vaše zkušenosti – přijďte mezi nás!

Za výbor společnosti:

Prof. MUDr. Ivo Mařík, CSc. – předseda

Prof. MUDr. Josef Hyánek, DrSc. – čestný předseda

Prof. Ing. Miroslav Petrtyl, DrSc. – místopředseda

RNDr. Martin Braun, PhD – vědecký sekretář

Ing. Jana Zelenková – pokladník

Příhlášku do Společnosti pro pojivové tkáně ČLS JEP, z.s. najdete na adrese:

http://www.pojivo.cz/cz/wp-content/uploads/2020/02/PrihlaskaCLS_JEP_SPT_form.pdf

Příhlášku do Ortopedicko-protetické společnosti ČLS JEP, z.s. najdete na adrese:

http://www.pojivo.cz/cz/wp-content/uploads/2020/02/PrihlaskaCLS_JEP_OPS_form.pdf

INFORMATION ABOUT SOCIETY FOR CONNECTIVE TISSUES CMA J. E. PURKYNĚ (SCT)



Dear Sir/Madam, dear Colleagues,

We have great pleasure to inform you about the possibility of joining the **Society for Connective Tissues** (SCT) that was established in 2004 in order to continue the ten-year fruitful activities of the Society for Research and Use of Connective Tissue headed by Professor M. Adam, MD, DSc. The activities of the SCT are aimed at supporting the research development in the field of connective tissues, the dissemination of knowledge related to the all-purpose analyses of the tissues in general, and the application of the up-to-date approaches to the diagnostics and clinical practice. Further, the SCT is determined to facilitate contacts between the respective specialists by means of collaboration with various research, professional, production and pharmaceutical companies.

In the last few years, the scientific knowledge and the application of the latest findings in the clinical practice have accelerated on an unprecedented scale, not only abroad, but also in this country. This fact is closely connected with the qualitative development of the knowledge in the non-biological sciences and in the up-to-date engineering approaches. The fact that all things are mutually connected is becoming more and more evident. It is fairly obvious that the new knowledge and discoveries arise on the dividing line between the different fields and disciplines of science. In the last few decades, the human society has reached the new qualities of civilization. This applies, in particular, for the disciplines of science and their applications; however, this statement can hardly be used with reference to the moral and ethical aspects of the human lives. At present, the biomedical science is a wide-ranging interdisciplinary science which, in case of lack of cooperation with other scientific disciplines, would be condemned to stagnation. That is the reason why the SCT is aimed at integrating the specialists both within the biomedical science and within the engineering fields.

The priority objective of the SCT is to present the professional public and specialists involved in the clinical practice with the latest knowledge in the field of connective tissues. The SCT is also a civic society whose aim is to bring people close together by joining members of the clinical staff, researchers and teachers including the retired ex-colleagues and, last but not least, the undergraduates and PhD students from universities and academic establishments.

The SCT is planning to organize at least two professional and social meetings each year. Beside the professional contribution of these meetings, emphasis will be laid on social activities – informal

discussions of all those who do not want to stagnate and who do not want to acquire the new knowledge in solitary confinement.

The annual membership fee is 200 Czech crowns for full workers, and 100 Czech crowns for students and pensioners. This membership fee shall be used to cover the basic costs on correspondence with the members of the Society in order to inform them about organizing colloquiums, symposiums and social meetings.

The SCT is also engaged in publishing of the interdisciplinary journal entitled **Locomotor System – Advances in Research, Diagnostics and Therapy**. You are invited to contribute to the journal writing professional articles, exchanging experience or, simply sharing your opinions. You can find the volumes of Locomotor System journal at <http://www.pojivo.cz/cz/pohybove-ustroji/> since 1997 (free of charge). Since 2013 only electronic edition of the journal is available. That is why we recommend to all subscribers and those interested apply at <http://www.pojivo.cz/en/newsletter>, enter personal data, titles and e-mail address where the journal will be mailed.

Dear Colleagues, do not stand aside (suffering from terrible lack of time) and join the professional people in the field of connective tissues to whom you undoubtedly belong. In this beautiful country, the sources of knowledge should be kept alive and maintained permanently. Our role in this process is not accidental. We are much obliged to our ancestors who had developed the qualities of proficiency in this country. Do not allow the decline of science. Do not let the programmed indifference arising from lack of professionalism, enviousness, and pathological promotion of economic and power interests manipulate us.

We are looking forward to meeting you. We will be pleased if you join us and share your experience with us.

On behalf of the committee of the Society for connective tissues:

Professor Ivo Marik, MD, PhD – chairman

Professor Josef Hyánek, MD, DSc – honorary chairman

Professor Miroslav Petráň, MSc, DSc – vice-chairman

Martin Braun, Dr, PhD – scientific secretary

Jana Zelenková, Eng – treasurer

Membership application form of the Society for Connective Tissues, Czech Medical Association J.E. Purkyně, Prague can be found at the following link:

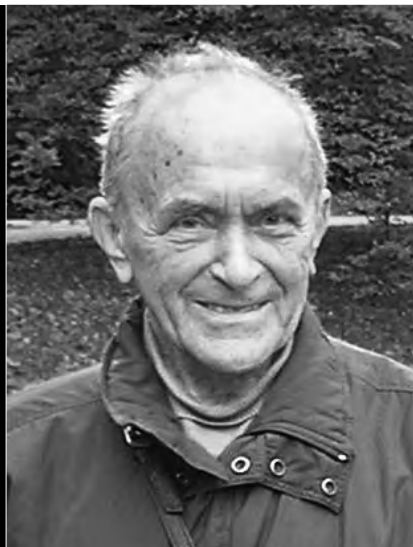
http://www.pojivo.cz/cz/wp-content/uploads/2020/02/PrihlaskaCLS_JEP_SPT_form.pdf

Membership application form of the Orthopaedic-Prosthetic Society, Czech Medical Association J.E. Purkyně, Prague can be found at the following link:

http://www.pojivo.cz/cz/wp-content/uploads/2020/02/PrihlaskaCLS_JEP_OPS_form.pdf

VZPOMÍNKA NA DOC. DR. MED. KAZIMIERZE S. KOZŁOWSKÉHO, M.R.A.C.R. REMEMBERING ASSOC. PROFESSOR KAZIMIERZ KOZŁOWSKI, MD, M.R.A.C.R.

(6. 6.1928–11.12.22)



Pan docent Kazimierz S. Kozłowski se narodil v Poznani v Polsku v roce 1928, kde vystudoval medicínu a rozhodl se věnovat radiologii. Díky sponzorství Rockefellerovy nadace se dostal na pracoviště dětské radiologie na Kolumbijské universitě v New Yorku, kde pracoval pod vedením profesora Johna P. Caffeyho. Od roku 1966 byl přednostou radiologického oddělení v Americké nemocnici pro výzkum v Krakově. Od roku 1969 zaujímal stejný post na Dětské klinice v Poznani. Po dvou letech však emigroval do Sydney v Austrálii, kde byl vřele přijat na radiologickém pracovišti v Royal Alexandra Hospital for Children. V této nemocnici působil více než 20 let v postavení konsultanta dětské radiologie. Se svým mateřským pracovištěm, které se přestěhovalo z centra Sydney do nového areálu ve Westmead (The Children's Hospital at Westmead), pokračoval v odborné spolupráci i jako důchodce.

Doc. Kozłowski byl světově respektovaný odborník především v diagnostice kostních dysplazií a kostních tumorů u dětí. Napsal několik monografií o této problematice, z nichž nejznámější je „Gamut Index of skeletal Dysplasias – an Aid to Radiodiagnosis“ (kniha byla opakovaně vydána

v letech 1984, 1995 a 2001) a „Primary bone Tumors and Tumorous Conditions in Children – Pathologic and Radiologic Diagnosis“. Se spoluautory publikoval více než 500 originálních převážně kasuistických prací, z nichž mnohé byly prioritními popisy nových kostních genetických chorob. Je jedním z autorů Pařížské nomenklatury konstitučních kostních chorob, která byla poprvé vydána v roce 1969 a pozdějších jejích revizí z let 1977, 1983 a 1992. Po celou svoji profesní kariéru byl žádaným konsultantem v oblasti diagnostiky kostních chorob na pracovištích dětské ortopedie, radiologie, lékařské genetiky a pediatrie v různých státech světa, např. Polsko, Bulharsko, Maďarsko, Slovensko, Česká republika, Tunis aj.

V Praze jsme pana docenta Kozlowského poprvé přivítali na semináři pořádaném ortopedickou klinikou 2. LF UK v Praze – Motole v létě roku 1993 a blíže se s ním seznámili při jeho návštěvě NsP v Kostelci nad Černými lesy, kde byla zajišťována komplexní léčebná rehabilitace dětí se systémovými, končetinovými, kombinovanými vadami a neuro-ortopedickými chorobami po celou ČR (v letech 1991–2000). Od té doby byl zván každoročně do Prahy. Při jeho návštěvě byly Ambulantním centrem pro vady pohybového aparátu (Olšanská 7, Praha 3), pořádány diagnostické konference (tzv. Case presentation conferences). Jeho hluboké znalosti genetických kostních chorob využívali i kolegové z Kliniky dětí a dorostu 1. LF UK v Praze (prof. MUDr. J. Zeman, DrSc.) a oddělení lékařské genetiky v Praze 2 (doc. MUDr. A. Baxová, CSc.). Pan doc. Kozlowski se během svých krátkých pobytů v Praze aktivně zúčastnil i několika konferencí a symposií v ČR. Například v roce 1995 přednášel na 33. kolokviu o pojivu v Nebřichu na Slapské přehradě, v roce 1999 se zúčastnil Mezinárodního kongresu Dr. Aleše Hrdličky v Praze a Humpolci, kde byl jedním z předsedajících symposia „Defekty pohybového aparátu“. Od roku 1997 se stal členem redakční rady časopisu „Pohybové ústrojí – pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii“, kde uveřejnil několik zajímavých původních kasuistických prací. Jeho zásluhou se uskutečnilo v Praze v roce 2000 poprvé The Prague-Sydney Symposium (na půdě Katedry antropologie a genetiky člověka, PřF UK v Praze, jejímž přednostou byl pan doc. RNDr. I. Mazura, CSc.). Od tohoto roku se mezinárodní symposia každoročně opakují až do současnosti.

V roce 2003 bylo uděleno panu doc. Kazimierzovi Kozlowskému čestné členství Společnosti pro pojivové tkáně při příležitosti jeho 75. narozenin. V roce 2013 byl oceněn medailí Za zásluhy o rozvoj oboru a vědy a ve stejné roce Čestnou medailí České lékařské společnosti J.E. Purkyně.

Z naší mnohaleté spolupráce, diagnostických konferencí a symposií se zákonitě zrodilo jak blízké kolegiální přátelství, tak více než 20 společných publikací uveřejněných v zahraničních a domácích periodících. Několik prioritních prací bylo publikováno i v impaktovaných časopisech a objevily se v mezinárodních citačních indexech. Zejména si ceníme naší společné práce s názvem Česká kostní dysplazie, metatarsální typ, která byla v roce 2006 diagnostikována i na molekulárně genetické úrovni (díky spolupráci s prof. Geertem Mortierem, MD, PhD z Gentu). Původní 2 prioritní práce (popisující Českou dysplazii) byly zařazeny i do „London Dysmorphology & Neurogenetics Databases“ a „POSSUM Project“. Tato nová genetická jednotka je zařazena s názvem „Spondyloepiphyseal dysplasia with metatarsal shortening (formely Czech dysplasia) v Nosologii a klasifikaci genetických kostních poruch – revize 2010 (autorů M.L. Warman et al., Am. J. Med. Genet. A. 2011 May, 155A(5): 943–968), i v dalších revizích, které se opakují přibližně po 5 letech. Poslední roky se konaly „Case



Private case presentation, Lublin 23.6.2016. From the left: Daniela Kozłowski, MD, Assoc. Professor Kazimierz Kozłowski, M.R.A.C.R., Alena Maříková, MD, Professor Ivo Mařík, MD, PhD., Miloslav Kuklík, MD, Ph.D.

presentation conferences“ nepravidelně ve Varšavě a v Poznani, rodném městě pana Kozłowského, naposledy při příležitosti jeho 90. narozenin.

Doc. Kozłowski, stejně jako my, jeho žáci, si velmi cenil obrovského pokroku v molekulární genetice během posledních let – based on new generations sequencing (NGS) technology. Díky jeho celoživotním zkušenostem uměl upozornit na dosud neznámé nepopsané souvislosti klinických nálezů a RTG příznaků a nasměrovat molekulární diagnostiku.



Alena and Ivo Mařík last meeting with Kazimierz Kozłowski – 90 years, Warsaw 16. 6. 2018.

Associate Professor Kazimierz S. Kozlowski was born in Poznan, Poland in 1928, where he studied medicine and decided to pursue radiology. Thanks to the sponsorship of the Rockefeller Foundation, he joined the Department of Pediatric Radiology at Columbia University in New York City, where he worked under Professor John P. Caffey. From 1966 he was head of the radiology department at the American Hospital for Research in Krakow. From 1969 he held the same post at the Children's Clinic in Poznan. After two years, however, he emigrated to Sydney, Australia, where he was warmly received at the radiology department of the Royal Alexandra Hospital for Children. He worked at this hospital for more than 20 years as a consultant in paediatric radiology. He continued his professional association with his parent department, which had moved from the centre of Sydney to a new site in Westmead (The Children's Hospital at Westmead), even in retirement.

Professor Kozlowski was an internationally respected expert in the diagnosis of bone dysplasias and bone tumours in children. He wrote several monographs on this subject, the best known of which are "Gamut Index of skeletal Dysplasias – an Aid to Radiodiagnosis" (the book was reprinted in 1984, 1995 and 2001) and "Primary Bone Tumors and Tumorous Conditions in Children – Pathologic and Radiologic Diagnosis". With co-authors, he published more than 500 original, mostly casuistic papers, many of which were priority descriptions of new bone genetic diseases. He is one of the authors of the Paris Nomenclature of constitutional bone diseases, first published in 1969 and subsequent revisions in 1977, 1983 and 1992. Throughout his professional career, he has been a sought-after consultant in the field of bone disease diagnosis in departments of paediatric orthopaedics, radiology, medical genetics and paediatrics in various countries of the world, e.g. Poland, Bulgaria, Hungary, Slovakia, Czech Republic, Tunisia, etc.

For the first time we welcomed Mr. Kozlowski in Prague at a seminar organized by the orthopedic clinic of the 2nd Faculty of Medicine of Charles University in Prague – Motol in the summer of 1993, and we got to know him better during his visit to the Hospital in Kostelec nad Cerny lesy, where complex medical rehabilitation of children with systemic, limb and combined defects and neuroorthopedic diseases was implemented for the whole Czech Republic (in years 1991–2000). Since then he has been called to Prague every year. During his visits, so-called "Case presentation conferences" were organized at the Centre for Defects of Locomotor Apparatus (Olšanská 7, Prague 3).

During his short stays in Prague, Kozlowski actively participated in several conferences and symposia in the Czech Republic. In 1995, for example, he gave a lecture at the 33rd Colloquium on Connective tissues in Nebrich on the Slapy Dam. In 1999 he participated in the International Congress of Dr. Aleš Hrdlička in Prague and Humpolec, where he was one of the chairs of the symposium "Defects of the musculoskeletal system". In 1997 he became a member of the editorial board of the journal "Locomotor System – Advances in Research, Diagnosis and Therapy", where he published several interesting original case reports papers. He was responsible for the first edition of The Prague-Sydney Symposium in 2000 (at the Department of Anthropology and Human Genetics, Faculty of Science, Charles University in Prague, headed by Assoc. Professor RNDr. I. Mazura, Ph.D.). Since that year, the international symposia have been repeated annually until the present day.

In 2003, doc. Kazimierz Kozlowski was awarded honorary membership of the Society for Connective Tissues on the occasion of his 75th birthday. In 2013 he was awarded the Medal for Merit for the Development of the Field and Science and in the same year the Honorary Medal of the Czech Medical Association J.E. Purkyně. From our many years of cooperation, diagnostic conferences and symposia, both close collegial friendship and more than 20 joint publications published in foreign and domestic journals were born. Several priority papers have also been published in impacted journals and appeared in international citation databases. In particular, we appreciate our joint work entitled Czech bone dysplasia, metatarsal type, which was diagnosed in 2006 also at the molecular genetic level (thanks to the collaboration with Prof. Geert Mortier, MD, PhD from Ghent). The original two priority papers (describing Czech dysplasia) were also included in the "London Dysmorphology & Neurogenetics Databases" and the "POSSUM Project". This new genetic entity is included with the name "Spondyloepiphyseal dysplasia with metatarsal shortening (formally Czech dysplasia) in the "Nosology and classification of genetic bone disorders – revision 2010 (by M.L. Warman et al., Am. J. Med. Genet. A. 2011 May, 155A(5): 943–968), as well as in subsequent revisions that recur approximately every 5 years. In recent years, "Case presentation conferences" have been held irregularly in Warsaw and Poznan, Mr. Kozlowski's hometown, most recently on the occasion of his 90th birthday. Professor Kozlowski, like us his students, greatly appreciated the huge progress in molecular genetics during the last years based on new generations sequencing (NGS) technology. Thanks to his lifelong experience, he was able to point out previously unknown undescribed connections between clinical findings and X-ray signs and direct molecular diagnostics.

Dear Kazimierz,

Thank you! We remember you with respect.

Your colleagues in the Czech Republic

Prof. MUDr. Ivo Mařík, CSc.

Editor-in-Chief of the journal Locomotor System – Advances in Research, Diagnostics and therapy.

Chairman of the Society for Connective Tissues of the Czech Medical Association J.E. Purkyně (SCT CMA JEP)

and

Members of the Editorial Board of the journal Locomotor System and members of the SCT CMA JEP Committee.

VZPOMÍNKA NA PROFESORA GEORGE NEFFA

REMEMBERING PROFESSOR GEORG NEFF (23.5.1938–16.1. 2023)



Professor Georg Neff was orthopedic surgeon at the University Orthopedics Department in Heidelberg and Berlin. For many years he headed the department of orthopaedic technology and rehabilitation – Technische Orthopädie und Rehabilitation – at the „Oscar-Helene-Heim“, Orthopaedic Hospital of the Free University of Berlin.

Professor Georg Neff's main field of activity was crippled children. In this field of orthopaedics he was one of the most respected and renowned experts not only in Europe. He shared his life-long experience with us on the occasion of The 11th Prague-Sydney-Lublin Symposium, which took place as part of the Vth International Anthropological Congress of Aleš Hrdlička, May 2–5, 2009, Praha-Humpolec, Czech Republic (lecture *“Treatment of Limb Deficiencies present at Birth: Lower Extremity”*), as well as on the occasion of The 14th Prague-Sydney-Lublin Symposium, 16–23 September 2012, “Sophia Bryza Rehabilitations Center”, Sarbinowo, Poland (lecture *“Surgical options for functional improvement after upper limb amputation”*) and The 16th Prague-Lublin-Sydney-St. Petersburg Symposium, 21–25 September 2014, Military University's Hospital, Lublin, Poland (lecture *“Orthopaedics, Prosthetics and Orthotics in the Third World Countries”*).

Professor Tomasz Karski, MD, Ph.D. from Lublin, Poland, an honorary member of the Connective Tissue Society of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně and a member of the Editorial Board

of the journal *Locomotor System*, has written his memories of orthopedist Georg Neff, which we are publishing.

In Lublin 7. 2. 2023

I met Georg Neff in 1972 at the Orthopedic University Department in Heidelberg. At this time I was a participant of the German Scholarship Institution – DAAD (*Deutscher Akademischer Austausch Dienst*) – in Heidelberg's Orthopedic Department. My stay in Heidelberg was from October 1972 – till May 1973 and then I continued my stay – with Professor Karl Friedrich Schlegel at the Orthopedic Department in Essen.

Georg Neff in Heidelberg has been an assistant in many various Wards of the University Orthopedics Department. Mostly, he worked in the Dysmelie Ward (German – „*Abteilung für Dysmelie und Technische Orthopädie*“) as Assistant to Prof. Ernst Marquardt, also in other ward to Prof. Volkmar Paeslack – Chief of Paretical Patients and the Rehabilitation Unit (German – *Querschnittgelähmten Zentrum und Rehabilitations-Medizin*). During this time Georg Neff and myself cooperated in the “field of orthopedics” in many others Wards – with Professors – like Prof. Harald Thom – Cerebral Palsy Ward, Prof. Gerhard Rompe – General Ward & Children's Ward, Prof. Rochus Plaue – General Ward & Infections Ward and with the Chief of the whole University Departments (German – *Orthopädische Universitäts-Klinik – Schlierbach*) – Prof Horst Cotta.



Participants of The 14th Prague-Sydney-Lublin Symposium, 16–23 September 2012, “Sophia Bryza Rehabilitations Center”, Sarbinowo, Poland. Professor George Neff and his wife Sieglinde – the 6th and 7th from the right.



The 16th Prague-Lublin-Sydney-St. Petersburg Symposium, 21–25 September 2014, Military University's Hospital, Lublin, Poland. From the left: Miloslav Kuklik, MD, PhD, Professor Georg and Siegy Neff.

Two Professors – Prof. Harald Thom and Prof. Rochus Plaue – visited me at our Lublin University Pediatric Orthopedic Department and also at the Sanatorium in Krasnoblód under the name of Dr. Janusz Korczak over the next years.

But mostly – during these 50 years – I have been in friendly contact with Prof. Georg Neff. These meetings were during the Orthopedic Congresses in Hungary, Slovak Republic (at this time it was Czechoslovakia), next – during Prague-Lublin-Sydney Symposia in many places, also in Poland.

The main subject of activity of Prof. Georg Neff was crippled children. On this theme Prof. Neff had written many articles, also about crippled children in Africa and Asia.

For many years Prof. Neff was the Chief of the Orthopedic Ward in Oscar Helene Heim in Berlin. He was the head of the Department of Technique and Rehabilitation of the Otopedic Department – German name „Technische Orthopädie und Rehabilitation“. This orthopaedic hospital – under the name – „Oskar Helene Heim“ – was founded in 1905 as the first orthopaedic department in Europe thanks to Oscar and Helene Pintsch. At the same time – in 1913 – the first Polish orthopaedic hospital was founded in Poznan under the name „Gasiowski Hospital“ – this was done in close connection with Oskar Helene Heim. Why? Here I will cite what my professor Stanislaw Piatkowski –

the founder of the orthopaedic university in Lublin in 1954 – told me: the Gasiorowski family was interested in “orthopaedics” because their two children had contracted Hejny’s medina (poliomyelitis). The children were treated many times by Oscar Helene Heim. Therefore, the Gasiorowski family decided to organize an orthopedic hospital in Poznan instead of going to Berlin. During the following years, the first Polish university orthopaedic department was established in Poznan in 1921. In 1996 – for two weeks I visited Georg Neff and His Ward in Oskar Helene Heim. It was an occasion to learn orthopedics and to discuss some problems. At this time I had my first lecture in the Germany about “Etiology of the So-Called Idiopathic Scoliosis” for the Team in Oskar Helene Heim. Etiology is connected with the asymmetry movement of the hips – and the next connection is with the function – of “walking” and “the permanent standing position ‘at ease’ on the right leg”. The asymmetry of movements of the hips is a part of the symptoms in “Syndrome of Contractures” (in German *Siebenersyndrom*) described by the Teacher of Orthopedics of Georg Neff – Professor Hans Mau from Tübingen. Georg Neff told me – that after his stay in Heidelberg – from 1976 he had been many years in Tübingen with Prof. Hans Mau.

Over the next years our Lublin Team – visited Berlin during Congresses – and it was an occasion then – to see and to speak with Professor Neff.

In the following years after the Symposium in 2012, Georg Neff with his wife Sieglinde and their grand-son Tarik – Son of Neff’s daughter Maja – were many times in Sarbinowo for a one month stay, for rest and to have holidays at the Baltic seaside. It was a great occasion to be closely together in friendly discussion about orthopedics.

Our last meeting took place in 2018 in Berlin – during the celebration of the 80th anniversary of the birth of Georg Neff.

Throughout the years – Georg Neff was kind to patients and colleagues, friendly, full of heart for all people – which I could see and remember – from my Heidelberg tenure in 1972 – for the next 50 years.

Tomasz Karski, Lublin, Poland tmkarski@gmail.com

Honor the memory of George Neff!

On behalf of the members of the Committee of the Society for Connective Tissues of the Czech Medical Association J. E. Purkyně

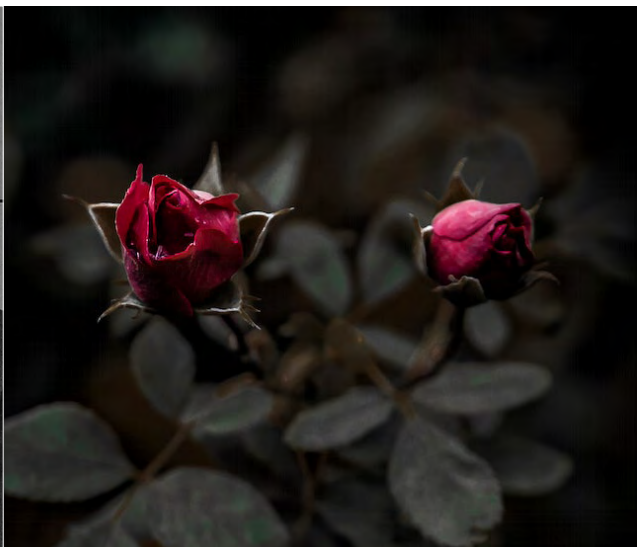
and for

Members of the Editorial Board of the journal *Locomotor System* – research, diagnostics and therapy

Professor Ivo Mařík, MD, CSc.

VZPOMÍNKA NA DOC. MUDR. JIŘÍHO RAMBU, DrSc. REMEMBERING ASSOC. PROFESSOR JIŘÍ RAMBA, MD, DSC.

(1940–2023)



Vážení čtenáři, dovoluujeme si vám sdělit, že nás opustil náš vážený kolega doc. MUDr. Jiří Ramba, DrSc., nositel Čestného uznání České stomatologické společnosti Jana Evangelisty Purkyně z let 1986 a 1988, nositel čestného titulu České stomatologické komory Osobnost české stomatologie z r. 2017.

Vystudoval stomatologii a všeobecné lékařství na Univerzitě Karlově. Třicet let pracoval na Dětské stomatologické klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole. Získal dvě atestace ze stomatologie a atestaci z ústní, čelistní a obličejové chirurgie.

Celoživotně se především zajímal o akutní dětskou traumatologii obličeje a o problematiku dlouhodobých změn, s cílem včasné diagnostiky hrožících deformací a jejich rozvoje, které negativně ovlivňují psychiku dítěte. Jeho vědeckou práci významně ovlivnili prof. MUDr. Josef Kufner, DrSc. a prof. MUDr. Jaroslav Toman, DrSc. (obličejoví chirurgové), prof. MUDr. Jaroslav Komínek, DrSc. (stomatolog), prof. MUDr. Milan Doskočil, DrSc. (anatom) a prof. MUDr. Emanuel Vlček, DrSc. (antropolog).

Popsal růstovou asymetrii obličeje po zlomenině kloubního výběžku dolní čelisti. Pomocí klinické biomechaniky prokázal závažnost poruch kloubních výběžků dolní čelisti, které nerozpoznány mohou vést k různě výrazným deformitám obličeje. Kloubní výběžky obsahují růstovou chrupavku, ze které čelist roste do výšky a do stran, a proto představují jakési „řídící“ centrum vývoje obličeje. Do literatury uvedl „*Pouřazovou růstovou asymetrii obličejové kostry po zlomenině kloubního výběžku dolní čelisti*“. Byl řešitelem základního výzkumného úkolu „*Biomechanika obličeje*“, kde zkoumal vliv přenosu sil v obličejovém skeletu, což mimo jiné napomohlo k objasnění dosud neznámé příčiny vývoje *zdvojeného kloubního výběžku dolní čelisti*. Na základě zjištěných poznatků zavedl do praxe novou léčebnou metodu tzv. *řízenou remodelaci čelistí pomocí odstupňovaného přetěžování* u hrozcích či již probíhajících anomálií, což příznivě ovlivňuje vývoj i ostatních kostí obličeje.

Vypracoval techniku fixace jazyka u novorozenců s anomálií dle Pierre Robina, u kterých hrozí akutní obturace dýchacích cest zapadáním jazyka. Dosavadní léčebné způsoby nebyly dostatečně spolehlivé z důvodu prořezání stehů fixujících jazyk. Nová metoda zabraňuje riziku poškození mozku asfyxií



Doc. MUDr. Jiří Ramba, DrSc a doc. RNDr. Ivo Brettschneider, CSc. – spolužáci z pražského gymnasia.

od zapadajícího jazyka. Podílel se na výzkumném úkolu „*Fosilní člověk Evropy*“ a na „*Antropologicko-lékařském průzkumu historických osobností českých dějin*“.

Další oblastí jeho zájmu bylo studium fyziologie čelistního kloubu. Zavedení panoramatického snímku při maximálně otevřených ústech velmi výrazně napomohlo v diagnostice dysfunkce čelistních kloubů. Nefyziologické poměry, přítomné někdy ve vyvíjejícím se kloubu, jej během více než čtyřiceti let přivedly k závěru, že *čelistní osteoartróza* je poruchou dětského věku. Díky získaným poznatkům o pohybové fyziologii, lze cíleně ovlivňovat a upravovat funkci čelistního kloubu pomocí speciálních rehabilitačních cvičení, tím navodit trvalejší úpravy pohybových vzorců a zklidnění či odstranění potíží. Čelistní osteoartróza je velmi často i důsledkem vrozených či získaných asymetrií dolní čelisti.

Svou specializaci na obličejovou chirurgii využil i při archeologických výzkumech. Od roku 1982 se stal společně s profesorem Jaroslavem Komínkem spolupracovníkem prof. Emanuela Vlčka. Podílel se na antropologicko-lékařském vyšetřování lebek historických osobností, jako byli Bedřich Smetana, Karel IV., Václav IV., Ladislav Pohrobek, Jiří z Poděbrad, Maxmilián II., Rudolf II., Eleonora Habsburská a Matouš Ferdinand Sobek z Bílenberka, či dvou žen z doby lovců mamutů z Dolních Věstonic, zapsané v mezinárodním katalogu H. Moviusa a H. Valloise 1952 pod označením *Dolní Věstonice III* a *Brno III*. Na lebkách obou žen našel známky zhojené zlomeniny kloubních výběžků dolní čelisti v dětském věku, které vedly k různě výrazné růstové asymetrii obličeje. Zabýval se i rozbořem anomálie obličejové kostry lebky muže označeného *Dolní Věstonice XVI*, který kupodivu své těžké a rozsáhlé zranění přežil. Třírozměrná antropologická rekonstrukce podoby ženy *Dolní Věstonice III* (zvané šamanka s „křivou“ tváří) byla představena veřejnosti v Moravském zemském muzeu dne 11. května 2017. V ateliéru sochaře Ondřeje Bílka vznikla za odborné spolupráce antropoložky Evy Vaníčkové, a představuje naprosto unikátní projekt v celosvětovém měřítku. Bysta je nyní umístěna v brněnském pavilonu *Anthropos*.

Z vědeckých prací dlužno zmínit jeho poslední dvě publikace v časopisu *Pohybové ústrojí*, kde shrnul své celoživotní zkušenosti: Ramba Jiří. *Růstová asymetrie obličeje po zlomenině kloubního výběžku dolní čelisti – etiopatogeneze anomálie. Nová jednotka v traumatologii obličejové kostry u dětí. (Pohybové ústrojí, 27, 2020, č. 2, s.118–196.)* a Ramba Jiří. *Etiopatogeneze anomálií mandibulárního kondylu – zdvojené kondyly dle Dr. Hrdličky. (Pohybové ústrojí, 28, 2021, č. 1. s. 38–62.)*

Své znalosti a zkušenosti uplatnil také v literární tvorbě jako autor monografií *Zlomeniny obličejových kostí u dětí!* (Avicenum 1990) a *Slavné české lebky* (Galen 2005, 2009). V r. 2015 vydal monografii *Tajemství Karla IV. – Čeští panovníci ve světle antropologicko-lékařských zkoumání* (Akropolis) a v roce 2020 mu konečně vyšla monografie *Záhada nemoci Karla IV. Osobnosti českých dějin z hlediska obličejové chirurgie* (Karolinum). Poslední roky svého život věnoval své poslední monografii *Osudná hra Bedřicha Smetany*, která je připravena k publikaci.

Při příležitosti 80. životního jubilea byl předán váženému panu kolegovi Diplom čestného členství ve Společnosti pro pojivové tkáně České lékařské společnosti J.E. Purkyně jako symbol ocenění jeho celoživotní klinické a vědecké práce.

Děkujeme váženému kolegovi, vědci a pedagogovi za všechny jeho odborné a společenské aktivity a také za jeho spolupráci se Společností pro pojivové tkáně České lékařské společnosti J.E. Purkyně (ČLS JEP)

Čest jeho památce!

Za výbor Společností pro pojivové tkáně ČLS JEP a za redakční radu časopisu Pohybové ústrojí – pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii

Prof. MUDr. Ivo Mařík, CSc.,
Prof. Ing. Miroslav Petrtýl, DrSc.
a **doc. RNDr. Ivo Brettschneider, CSc.**

TÉMATIKA PŘÍSPĚVKŮ

K uveřejnění v časopise Pohybové ústrojí se přijímají rukopisy prací z oblasti pohybového ústrojí člověka, které se týkají především funkce, fyziologického i patologického stavu kosterního a svalového systému na všech úrovních poznání, diagnostických metod, ortopedických a traumatologických problémů, příslušné rehabilitace a léčebné i preventivní péče. Předmětem zájmu jsou týmové práce z oboru dětské ortopedie a osteologie, dále problémy z oboru biomechaniky, patobiomechaniky a bioreologie, biochemie a genetiky. Redakce časopisu má zájem publikovat články kvalitní, vysoké odborné úrovně, které přinášejí nové poznatky, jsou zajímavé z hlediska aplikací a nebyly doposud nikde uveřejněny s výjimkou publikace ve zkrácené formě.

Redakce přijímá původní práce a kazuistiky, souborné články, které informují o současném stavu v příslušných oblastech souvisejících s pohybovým ústrojím a abstrakty příspěvků z národních a mezinárodních konferencí, věnovaných hlavně pohybovému ústrojí. Původní práce a kazuistiky doporučuje publikovat v anglickém jazyce. Rukopisy jsou posuzovány 2–3 oponenty redakční rady. Redakční rada si vyhrazuje právo provádět recenze a drobné úpravy, případně zkrácení rukopisu. Je velmi žádoucí, aby autor reagoval na případné připomínky.

Nevyžádané rukopisy ani přílohy se nevracejí. Redakce si před uveřejněním prací vyhrazuje rovněž právo na určení pořadí umístění v časopise i jazykovou korekturu.

Příspěvky, uveřejňované v časopise, jsou excerповány v periodických přehledech EMBASE/Excerpta Medica, vydávaných nakladatelstvím Elsevier a Bibliographia medica Českoslovača. Při výběru příspěvků k uveřejnění dáváme přednost rukopisům, zpracovaným podle jednotných požadavků pro rukopisy, zasílané do biomechanických časopisů – Uniform Requirements Submitted to Biomedical Journals (Vancouver Declaration, Br. Med. J., 1988, 296, pp. 401–405).

ÚPRAVA RUKOPISŮ

Rukopis se píše v textovém editoru Word ve formátech doc, docx nebo rtf. Na titulní straně uveďte název článku, pod ním jméno autora, případně autorů, úřední název jejich pracoviště a konečně adresu prvního autora. U českých rukopisů uvádějte název článku a pracoviště také v angličtině.

Na další straně uveďte stručný souhrn (do 250 slov), který má informovat o cílech, metodách, výsledcích a závěrech práce, doplněný překladem do angličtiny. Za ním připojte nejvýše šest klíčových slov v češtině resp. angličtině.

Vlastní text je u původních prací obvykle rozdělen na úvod, materiál a metodiku, výsledky, diskusi, závěr a případné poděkování. Souborné referáty, diskuse, zprávy z konferencí apod. jsou bez sou-

hrnu a jejich členění je dáno charakterem sdělení. Před začátky jednotlivých odstavců nekládejte žádné mezery ani tabelátory, odstavce by měly mít alespoň čtyři řádky.

TABULKY A OBRÁZKY

Tabulky a obrázky doplněné legendou vkládejte do dokumentu na zvláštním listě s příslušným označením nahoře, příp. jako samostatný soubor. Vyobrazení se číslují v pořadí, v jakém jdou za sebou v textu. V dokumentu označte jejich předpokládané umístění v textu. U českých rukopisů uvádějte texty k obrázkům i v angličtině. Obrázky by měly mít rozlišení 150 dpi u perokreseb (schémata a grafy 600 dpi) a uložené jako typ TIFF File (*.tif) nebo JPEG Bitmap File (*.jpg) tabulky a grafy uložené ve formátech Microsoft Excel (*.xls) nebo jako vektorové obrázky ve formátech (*.eps, *.pdf).

Pojmenování souborů

Název souboru by neměl obsahovat znaky s diakritikou a znaky: „“”„‘’‘’“”? Pro lepší následnou orientaci v záplavě souborů je vhodné v názvu souboru uvádět **verzi**, **jméno autora** (bez diakritiky) a **název článku** (bez diakritiky).

LITERATURA

Seznam odkazů na literaturu se připojí v abecedním pořadí na konci textu. Odvolání na literaturu uvádějte ve vlastním textu příslušnými čísly v kulatých závorkách.

V seznamu citované literatury uvádějte údaje o knihách v pořadí: příjmení a iniciály prvních tří autorů s případným dodatkem „et al.“, název knihy, pořadí vydání, místo vydání, nakladatel, rok vydání, počet stran: Frost HM. The Laws of Bone Structure. 4 ed. Springfield: C.C.Thomas, 1964. 167 s.

Citace z časopisů uvádějte tímto způsobem: příjmení a iniciály prvních tří autorů (u více autorů vložte za jménem třetího autora et al., za jmény autorů nemusí být tečky), název článku, název časopisu nebo jeho uznávaná zkratka, ročník, rok vydání, číslo, strany: Sobotka Z, Mařík I. Remodelation and Regeneration of Bone Tissue at some Bone Dysplasias. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 1:15–24.

Příspěvky ve sbornících (v knize) se uvádí v pořadí: příjmení a iniciály prvních tří autorů, název článku, editor, název sborníku, díl, místo, nakladatelství a rok vydání, strany ve sborníku (knize): Mařík I, Kuklík M, Brůžek J. Evaluation of growth and development in bone dysplasias. In: Hajniš K. ed. Growth and Ontogenetic Development in Man. Prague: Charles University, 1986, s. 391–403.

KOREKTURY

Redakce považuje dodaný rukopis za konečné znění práce. Větší změny při korekturách nejsou přípustné. Prosíme, aby autoři pečlivě zkontrolovali text, tabulky a legendy k obrázkům. Pro zkrácení publikační lhůty je možno připojit prohlášení, že autor netrvá na autorské korektuře. V rámci časových možností je snahou redakce všechny příspěvky zaslat autorům zpět k odsouhlasení konečné úpravy prací. Korektury prosím provádějte s využitím korekturních nástrojů v programu Acrobat Reader. Prosíme o co nejrychlejší zpětnou vazbu redakci časopisu.

ADRESA PRO ZASÍLÁNÍ PŘÍSPĚVKŮ

Rukopisy zasílejte na adresu:

Prof. MUDr. Ivo Mařík, CSc.

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu s.r.o., Olšanská 7, 130 00 Praha 3

Tel.: (+420) 222 582 214, e-mail: ambul_centrum@volny.cz

SUBJECT MATTER OF CONTRIBUTIONS

The journal *Locomotor System* will publish the papers from the field of locomotor apparatus of man which are above all concerned with the function, physiological and pathological state of the skeletal and muscular system on all levels of knowledge, diagnostic methods, orthopaedic and traumatologic problems, rehabilitation as well as the medical treatment and preventive care of skeletal diseases. The objects of interest are interdisciplinary papers on paediatric orthopaedics and osteology, further object of interest are problems of biomechanics, pathobiomechanics and biorheology, biochemistry and genetics. The journal will accept the original papers of high professional level which were not published elsewhere with exception of those which appeared in an abbreviated form.

The editorial board will also accept the review articles, case reports and abstracts of contributions presented at national and international meetings devoted largely to locomotor system. The papers published in the journal are excerpted in EMBASE / *Excerpta Medica* and *Bibliographia medica* Českoslova.

MANUSCRIPT REQUIREMENTS

Manuscripts should be submitted in text editor Microsoft Word in format *.doc, docx or *.rtf. While no maximum length of contributions is prescribed, the authors are encouraged to write concisely. The first page of paper should be headed by the title followed by the name(s) of author(s) and his/her (their) affiliations. Furthermore, the address of the corresponding author should be indicated to receive correspondence and proofs for correction. Papers are reviewed by two (and/or three) reviewers.

The second page should contain a short Abstract (up to 250 words) followed by the key words (no more than 6). The proper text of original paper is laid out into introduction, material and methods, results, discussion and if need be acknowledgement. The reviews, discussions and news from conferences are without summaries and their lay-out depends on the character of communication. The paragraphs should not begin with any spaces from the left margin nor tabs and should contain at least four rows.

ILLUSTRATIONS AND TABLES

Authors should supply illustrations and tables on separate sheets in the document. They should be numbered in the same order as is their desired location in the text. The figures should include the relevant details. Pictures should have resolution min. 150 dpi, drawings and graphs in bitmap resolution 600 dpi. They should be saved as tif or jpg format, tables and graphs in Microsoft Excel or as vector graphics in formats *.eps or *.pdf. Figure legends should be provided for all illustrations.

tions on a separate page and grouped in numerical order of appearance. On the back of figures, their number and name of the author should be indicated.

REFERENCES

References must be presented in a numerical style. They should be quoted in the text in parentheses, i.e. (1), (2), (3, 4), etc. and grouped at the end of the paper in alphabetical order.

The references of books should contain the names and initials of the first three authors, with eventual supplement „et al.“, title of book, number of edition, place of publishing, name of publisher, year of appearance and number of pages, for instance: Frost HM. The Laws of Bone Structure. 4. ed. Springfield: C.C.Thomas, 1964, 167 p.

The references of papers published in journals should be arranged as follows: the names and initials of the first three authors (eventually after the name of the third author introduce et al.), title of the paper, journal name or its abbreviation, year, volume, number and page numbers, for instance: Sobotka Z, Mařík I. Remodelation and Regeneration of Bone Tissue at Some Bone Dysplasias. Locomotor System 1995; 2, No.1:15–24.

The references of papers published in special volumes (in a book) should be arranged in the following order: names and initials (there do not have to be dots after initials) of the first three authors, title of paper, editor(s), title of special volume (a book), place of publication, publisher, year of publication, first and last page numbers, for instance: Mařík I, Kuklík M, Brůžek J. Evaluation of growth and development in bone dysplasias. In: Hajniš K. ed. Growth and Ontogenetic Development in Man. Prague: Charles University, 1986:391–403.

Manuscripts and contributions should be sent to the Editor-in-chief:

Professor Ivo Mařík, M.D., Ph.D.

Ambulant Centre for Defects of Locomotor Apparatus

Olšanská 7

130 00 Prague 3

Czech Republic

Phone: (+420) 222 582 214

e-mail: ambul_centrum@volny.cz

OBSAH ROČNÍKU 2021

SLOVO ČTENÁŘŮM – EDITORIAL	1/21, s. 13
.....	2/21, s. 160

OBRÁZEK NA TITULNÍ STRANĚ A POPIS

MAŘÍK IVO, MYSLIVEC RADEK

Infantilní kortikální hyperostóza	1/21, s. 15
Infantilní kortikální hyperostóza	2/21, s. 164

PŘEHLEDOVÉ REFERÁTY

DUDIN M., PINCHUK D., PANKRATOVA G., BOBIOR S., UZDENNIKOVA M., MAYSTRENKO V

Adolescentní idiopathická kyphoskolióza a lordoskolióza	1/21, s. 22
---	-------------

RAMBA JIŘÍ

Etiopatogeneze anomálií mandibulárního kondylu – zdvojené kondyly dle Dr. Hrdličky.	1/21, s. 38
---	-------------

ZWIPP HANS

Klasifikace následků kompartment syndromu (CS) nebo postischemického syndromu (PIS) dolní končetiny a nohy u dospělých, adolescentů a dětí	2/21, s. 171
---	--------------

KARSKI JACEK, KARSKI TOMASZ, PYRC JAROSŁAW, SŁOWIŃSKA BEATA, BORYGA BARTOSZ

Test flexe prstů k rozpoznání patologie nohy. Klinické příznaky. Profylaxe. Terapie .	2/21, s. 181
---	--------------

PŮVODNÍ PRÁCE

FUNDA J.

De Quervainova choroba – operační léčba formou otevřené dekomprese	1/21, s. 63
--	-------------

MARIK IVO, ZEMKOVA DANIELA, SKOCZYLAŚ MICHAŁ M., BIAŁEK MILANA, DROZDOWSKA AGATA, PONCYLJUSZ WOJCIECH,
HUĐÁKOVÁ-MAŘÍKOVÁ OLGA

Spondyloepifyzární dysplazie s krátkými metatarsy – dříve Česká dysplazie: literární přehled a kasuistiky	1/21, s. 76
--	-------------

JAROŠ MARTIN, BEJVLVÁ JARMILA, SMRČKA VÁCLAV

Extenzorové léze v zóně III – Boutonnierova deformita	2/21, s. 192
---	--------------

KRAWCZYK PETR, MACHÁČKOVÁ JITKA, KUTÁČ PETR, UCHYTIL JAROSLAV, MAŘÍK IVO, ZEMKOVÁ DANA, BUŽGA MAREK

Duální emisní rentgenová absorpciometrie pro stanovení hmotnosti amputované
části končetiny po transtibiální amputaci 2/21, s. 200

KAZUISTIKY

MAŘÍK IVO, ZEMKOVÁ DANIELA, MYSLIVEC RADEK, DOKTOROVÁ HELENA, POVÝŠIL CTIBOR

Ollierova choroba s postižením dolní končetiny u české dívky – výsledek
komplexního léčení 1/21, s. 114

VÁŽNÁ ANNA, MAŘÍK IVO, ZEMKOVÁ DANIELA, KRULÍŠOVÁ VERONIKA, VLČKOVÁ ZDĚNKA, HRUŠKOVÁ LUCIE, PASZEKOVÁ
HELENA, MICHALOVSKÁ RENÁTA

Metafyzární anadysplazie s varózními femury a malými českami: nová varianta metafyzární
anadysplazie typu 1 u českých sourozenců 2/21, s. 213

ZPRÁVY

Informace o Společnosti pro pojivové tkáně ČLS JEP 1/21, s. 139
..... 2/21, s. 227

SMĚRNICE AUTORŮM 1/21, s. 143
..... 2/21, s. 231

OBSAH ROČNÍKU 2020 2/20, s. 238

OBSAH ROČNÍKU 2021 2/20, s. 242

CONTENTS OF VOLUME 2021

A WORD TO READERS – EDITORIAL	1/21, p. 13
.....	2/21, p. 162

TITLE PICTURE and DESCRIPTION

MAŘÍK IVO, MYSLIVEC RADEK

Infantile cortical hyperostosis	1/21, p. 18
Infantile cortical hyperostosis	2/21, p. 167

REVIEW ARTICLES

DUDIN M., PINCHUK D., PANKRATOVA G., BOBIOR S., UZDENNIKOVA M., MAYSTRENKO V.

Adolescent idiopathic kyphoscoliosis and lordoscoliosis	1/21, p. 22
---	-------------

RAMBA JIŘÍ

Etiopathogenesis of mandibular condyle anomalies – bifid condyles according to Dr. Hrdlička	1/21, p. 38
---	-------------

ZWIPP HANS

Classification of sequelae of compartment syndrome (CS) or postischemic syndrome (PIS) of the lower leg and foot in adults, adolescents and children	2/21, p. 171
--	--------------

KARSKI JACEK, KARSKI TOMASZ, PYRC JAROSŁAW, SŁOWIŃSKA BEATA, BORYGA BARTOSZ

Flexions toes test to recognize the pathology of the foot. Clinical symptoms. Prophylaxis. Therapy	2/21, p. 181
--	--------------

ORIGINAL PAPERS

FUNDA J.

De Quervain's disease – operative treatment using open release	1/21, p. 63
--	-------------

MARIK IVO, ZEMKOVA DANIELA, SKOCZYLAŚ MICHAŁ M., BIALEK MILANA, DROZDOWSKA AGATA, PONCYLIJUSZ WOJCIECH, HUDAKOVA-MARIKOVA OLGA.

Spondyloepiphyseal dysplasia with short metatarsals - formerly Czech dysplasia: review of literature and case reports	1/21, p. 76
---	-------------

JAROŠ MARTIN, BEJVOVÁ JARMILA, SMRČKA VÁCLAV

Extensor lesions in zone III – Boutonniere's deformity	2/21, p. 192
--	--------------

KRAWCZYK PETR, MACHÁČKOVÁ JITKA, KUTÁČ PETR, UCHYTIŁ JAROSLAV, MAŘÍK IVO, ZEMKOVÁ DANA, BUŽGA MAREK

Dual-emission X-ray absorptiometry for determining the weight of an amputated limb part after transtibial amputation	2/21, p. 200
--	--------------

CASE REPORTS

MARIK IVO, ZEMKOVA DANIELA, MYSLIVEC RADEK, DOKTOROVA HELENA, POVYSIL CTIBOR.

Ollier's disease with lower limb involvement in a Czech girl – result of complex treatment 1/21, p. 114

VÁŽNÁ ANNA, MARÍK IVO, ZEMKOVÁ DANIELA, KRULISOVÁ VERONIKA, VLČKOVÁ ZDĚNKA, HRUŠKOVÁ LUCIE, PASZEKOVÁ HELENA, MICHALOVSKÁ RENÁTA

Metaphyseal anadysplasia with varus femurs and small kneecaps: a new variant of Metaphyseal anadysplasia type 1 in Czech siblings 2/21, p. 213

NEWS

Information on the Society for Connective Tissues, Czech Medical Association

J.E. Purkyně, Prague, CZ 1/21, p. 141
..... 2/21, p. 229

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 1/21, s. 146
..... 2/21, s. 231

CONTENTS OF VOLUME 2020 2/21, s. 238

CONTENTS OF VOLUME 2021 2/21, s. 242

OBSAH ROČNÍKU 2022

SLOVO ČTENÁŘŮM – EDITORIAL	1/22, s. 11
.....	2/22, s. 178

OBRÁZEK NA TITULNÍ STRANĚ A POPIS

MAŘÍK IVO, MYSLIVEC RADEK

Mnohočetné kartilaginosní exostózy (MCE)	1/22, s. 15
Mnohočetné kartilaginosní exostózy (MCE)	2/22, s. 183

DOPIS EDITOROVI

MUSILOVÁ ZDENA

Naše cesta s hemiparézou	2/22, s. 194
--------------------------------	--------------

PŘEHLEDOVÉ REFERÁTY

FUNDA JIŘÍ, JUN

Metabolicky zdravá obezita: zdravá tuková tkáň chrání před metabolickou poruchou	1/22, s. 26
---	-------------

KARSKI TOMASZ, KARSKI JACEK, KARSKA KLAUDIA, DOMAGALA MARIAN, ZIMNY JACEK, STRUŚ MIECZYSLAW,
SZCZOTKA KRZYSZTOF

Geotermální voda používaná při léčebné rehabilitaci. Vodní zdroje v Polsku pro pacienty s poruchami pohybového aparátu. Znalosti pro fyzioterapeuty	1/22, s. 36
--	-------------

MAŘÍK IVO, MYSLIVEC RADEK, ZEMKOVÁ DANIELA, MAŘÍKOVÁ ALENA, KAPIŠINSKI PETER, HUDÁKOVÁ OLGA

Hypofosfatemická křivice: přehled a případ stresové zlomeniny u 30,5letého pacienta léčeného od dětství konvenční léčbou	1/22, s. 58
---	-------------

ACHONDROPLAZIE V ČESKÉ REPUBLICE AKTUÁLNĚ

MAŘÍK IVO, ZEMKOVÁ DANIELA, MYSLIVEC RADEK, ČERNÝ PAVEL, MAŘÍKOVÁ ALENA, PETRÁŠOVÁ ŠÁRKA, KRAWCZYK PETR,
KRULISOVÁ VERONIKA, POVÝŠIL CTIBOR

Achondroplazie: ortopedické a ortopedicko-protetické léčení dětí v České republice	2/22, s. 204
---	--------------

ZEMKOVÁ DANIELA, PETRÁŠOVÁ ŠÁRKA, VÁŽNÁ ANNA, ANÝŽOVÁ TEREZA, MAŘÍKOVÁ ALENA, MAŘÍK IVO

Achondroplazie – auxologické aspekty	2/22, s. 231
--	--------------

KRAUS JOSEF

Neurologické komplikace achondroplazie 2/22, s. 240

ONDŘEJ SOUČEK, ZDENĚK ŠUMNÍK

Nová léčba pacientů s achondroplazií 2/22, s. 256

PŮVODNÍ PRÁCE

ZEMKOVÁ DANIELA, MAŘÍK IVO, KRULISOVÁ VERONIKA, VÁŽNÁ ANNA, KOLOUŠKOVÁ STANISLAVA, MALÍKOVÁ MARCELA,
PASZEKOVÁ HELENA, MICHALOVSKÁ RENÁTA, VLČKOVÁ ZDĚNKA

Mnohočetná epifyzární dysplazie, typy 1, 4 a 5 v klinických případech: srovnání
radioklinických znaků s genetickým pozadím 1/22, s. 98

KASUISTIKY

ČERNÁ ŠARKA, LAŠTŮVKOVA JANA, ZEMKOVÁ DANIELA, ČERNÝ JAN, MAŘÍK IVO

Časná molekulárně genetická diagnostika Spondylometaphyseální dysplazie –
typ Kozłowski 1/22, s. 133

KRULISOVÁ VERONIKA, MAŘÍK IVO, ZEMKOVÁ DANIELA, PASZEKOVÁ HELENA, MICHALOVSKÁ RENÁTA, VLČKOVÁ ZDĚNKA

Radioulnární synostóza – neobvyklý projev Feingoldova syndromu typu 1..... 2/22, s. 262

ZPRÁVY

Jubileá

MAŘÍK I.

RNDr. Jaroslav Jambor – 90 let1/22, s. 149

Informace o Společnosti pro pojivové tkáně ČLS JEP 1/22, s. 152

..... 2/22, s. 274

Příhláška řádného člena Společnosti pro pojivové tkáně ČLS JEP 1/22, s. 153

..... 2/22, s. 275

Příhláška řádného člena Ortopedicko-protetické společnosti ČLS JEP 1/22, s. 153

..... 2/22, s. 275

Oznámení úmrtí

MAŘÍK I.

Vzpomínka na odb. asistenta MUDr. Jacquese Cheneau1/22, s. 156

MAŘÍK I.

Vzpomínka na Doc. Dr. Med. Kazimierz Kozłowski, M.R.A.C.R. (1928–2022)2/22, s. 278

MAŘÍK I.

Vzpomínka na Professora MUDr. Georg Neff (1938–2023)2/22, s. 284

MAŘÍK I.

Vzpomínka na Doc. MUDr. et MUDr. Jiří Ramba, DrSc. (1940–2023)2/22, s. 288

SMĚRNICE AUTORŮM 1/22, s. 160

..... 2/22, s. 292

OBSAH ROČNÍKU 2021 2/22, s. 297

OBSAH ROČNÍKU 2022 2/22, s. 301

CONTENTS OF VOLUME 2022

A WORD TO READERS – EDITORIAL	1/22, p. 13
.....	2/22, p. 180

TITLE PICTURE and DESCRIPTION

MAŘÍK IVO, MYSLIVEC RADEK

Multiple Cartilaginous Exostoses (MCE)	1/22, p. 20
Multiple Cartilaginous Exostoses (MCE)	2/22, p. 188

LETTER TO EDITOR

MUSILOVÁ ZDENA

Our journey with hemiparesis	2/22, s. 194
------------------------------------	--------------

REVIEW ARTICLES

FUNDA JIŘÍ, JUN

Metabolically healthy obesity: healthy adipose tissue protects from metabolic disorder	1/22, p. 26
---	-------------

KARSKI TOMASZ, KARSKI JACEK, KARSKA KLAUDIA, DOMAGALA MARIAN, ZIMNY JACEK, STRUŚ MIECZYSLAW,
SZCZOTKA KRZYSZTOF

Geothermal water used in medical rehabilitation. Water resources in Poland for patients with locomotor system disorders. Knowledge for physiotherapists	1/22, p. 36
--	-------------

MAŘÍK IVO, MYSLIVEC RADEK, ZEMKOVÁ DANIELA, MARIKOVÁ ALENA, KAPISINSKI PETER, HUDAKOVÁ OLGA

Hypophosphatemic rickets: a review and a case of stress fracture in a 30.5-year-old patient on conventional treatment since childhood	1/22, p. 58
--	-------------

ACTUAL STATE OF ACHONDROPLASIA IN THE CZECH REPUBLIC

2/22, p. 202

MAŘÍK IVO, ZEMKOVÁ DANIELA, MYSLIVEC RADEK, ČERNÝ PAVEL, MAŘÍKOVÁ ALENA, PETRÁŠOVÁ ŠÁRKA, KRAWCZYK PETR,
KRULÍŠOVÁ VERONIKA, POVÝŠIL CTIBOR

Achondroplasia: orthopaedic and orthopaedic-prosthetic treatment of children in the Czech Republic	2/22, p. 204
---	--------------

ZEMKOVÁ DANIELA, PETRÁŠOVÁ ŠÁRKA, VÁŽNÁ ANNA, ANÝŽOVÁ TEREZA, MAŘÍKOVÁ ALENA, MAŘÍK IVO

Achondroplasia – auxological aspects	2/22, p. 231
--	--------------

KRAUS JOSEF

Neurological complications of achondroplasia 2/22, p. 240

ONDŘEJ SOUČEK, ZDENĚK ŠUMNÍK

New treatment for achondroplasia patients 2/22, p. 256

CASE REPORTS

CERNA SARKA, LASTUVKOVA JANA, ZEMKOVA DANIELA, CERNY JAN, MARIK IVO

Early molecular genetic diagnosis of spondylometaphyseal
dysplasia – Kozłowski type 1/22, p. 133

KRULIŠOVÁ VERONIKA, MARIK IVO, ZEMKOVÁ DANIELA, PASZEKOVÁ HELENA, MICHALOVSKÁ RENÁTA, VLČKOVÁ ZDĚNKA

Radioulnar synostosis – uncommon manifestation of Feingold syndrome type 1 .. 2/22, p. 262

NEWS

Jubilee

RNDr. Jaroslav Jambor – 90 years 1/22, p. 149

Information on the Society for Connective Tissues, Czech Medical Association

J.E. Purkynje, Prague, CZ 1/22, p. 141
..... 2/22, p. 276

Membership application of The Society for Connective Tissues,

Czech Medical Association J.E. Purkynje, Prague, CZ 1/22, p. 155
..... 2/22, p. 277

Membership application of The Orthopaedic and Prosthetic Society,

Czech Medical Association J.E. Purkynje, Prague, CZ 1/22, p. 155
..... 2/22, p. 277

In Memoriam

MARIK I.

Assist. Professor Jacques Cheneau, MD 1/22, p. 156

MARIK I.

Assoc. Professor Kazimierz Kozłowski, MD, M.R.A.C.R. (1928–2022) 2/22, p. 278

MAŘÍK I.	
Professor Georg Neff, MD, (1938–2023)	2/22, p. 284
MAŘÍK I.	
Assoc. Professor Jiří Ramba, MD, DSc. (1940–2023)	2/22, p. 288
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	1/22, s. 163
.....	2/22, s. 295
CONTENTS OF VOLUME 2021	2/22, s. 299
CONTENTS OF VOLUME 2022	2/22, s. 304



Právní služby poskytovatelům zdravotních služeb:

- obchodní právo - založení společnosti, transformace soukromé ordinace na společnost, registrace poskytovatele zdravotních služeb,
- konzultace v oblasti medicínského práva – školení personálu ve věcech vedení a nakládání se zdravotnickou dokumentací, informovaný souhlas pacienta,
- smluvní agenda – nájemní smlouvy, kupní a úvěrové smlouvy, smlouvy o službách,
- smlouvy se zdravotními pojišťovnami – úprava smluvních dokumentů, korekce plateb,
- otázky náhrady škody na zdraví a z titulu zásahu do osobnostních práv – konzultace vznesených nároků, jednání s pacienty, zastupování v soudním řízení,
- a všechny další otázky, s nimiž se poskytovatelé zdravotních služeb v praxi setkávají

V případě zájmu o nezávaznou konzultaci a poskytnutí bližších informací nás neváhejte kontaktovat.

SVOBODA & KUČERA | **ADVOKÁTI**



PROTEOR CZ s. r. o. – nestátní zdravotnické zařízení

Ostrava | U Parku 2/2720 | 702 00 Ostrava | tel.: 596 139 259, 596 139 295

Provozovna Olomouc | Mošnerová 7/1184 | 779 00 Olomouc | tel.: 585 414 776, 585 414 823

Provozovna Brno | Milady Horákové 50 | 602 00 Brno | tel. 733 184 083

E | ostrava@proteorczech.cz | olomouc@proteorczech.cz | brno@proteorczech.cz | www.proteorczech.cz

lékařská péče v oborech ortopedie a ortopedická protetika • zdravotní péče v ortotice a protetice • konsilia pro zdravotnická zařízení • výjezdová pracoviště v kraji • zakázková činnost pro zdravotnická zařízení • skoliotická poradna pro léčbu skoliózy páteře mladistvých • aplikace a výroba individuálních ortopedických vložek pro sport • výroba individuálních zdravotnických prostředků – protéz končetin, ortéz, ortopedických vložek • podologická poradna pro pacienty s problémy nohou (syndrom diabetické nohy, bolesti nohou) • specializované centrum pro aplikaci a výrobu myoelektrických protéz horních končetin