

KOŠTANE DISPLAZIJE – SPECIFIČNA ZDRAVSTVENA SKRB DJECE S HONDRODISPLAZIJAMA

IVO LIGUTIĆ¹, INGBORG BARIŠIĆ¹, DARKO ANTIČEVIĆ², JAVOR VRDOLJAK³, DRAGAN PRIMORAC⁴

Koštane displazije su klinički i genetički heterogena skupina poremećaja koštanog razvoja. U članku je opisana podjela koštanih displazija te vrijedost timskog pristupa u zbrinjavanju oboljelih od prirodnih nasljednih poremećaja rasta i razvoja kosti i hrskavice. Analizirana je ahondroplazija kao jedna od najčešćih hondrodisplazija koja dovodi do izrazito smanjenog rasta. Istaknuta je potreba specifične zdravstvene zaštite oboljelih, algoritam dijagnostičkih pretraga, te prednosti praćenja oboljelih u sklopu specijalizirane Ambulante za koštane displazije.

Deskriptori: OSTEONONDRODISPLAZIJE-klasifikacija, dijagnostika; AHONDROPLAZIJA-dijagnostika

Koštane displazije ili osteohondrodysplazije su prirodni poremećaji razvoja i rasta kosti i hrskavice. Od 1969. do 1992. nomenklatura i klasifikacija koštanih displazija temeljile su se na kliničkim i rendgenskim kriterijima. U skladu s međunarodnim dogovorima bolesti su svrstane prema morfološkim i pretpostavljenim patogenetskim sličnostima (1-8). Nakon treće revizije 1997. godine prihvaćena je nova, dobrim dijelom molekularno-genetska klasifikacija (7, 8). Unatoč tome, stare kliničko-rengenološke podjele još su i sad korisne kliničaru (1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11). Mnogobrojne i heterogene, monogene koštane bolesti, obuhvaćene skupnim nazivom koštane displazije ili osteohondrodysplazije, dijele se u tri velike skupine (tablica 1). Hondrodisplazije su najbrojnija i zapravo najvažnija skupina u dječjoj dobi, a dijele se u dvije grupe (tablica 2). U prvoj je skupini klinička slika jasno izražena pri rođenju i dijagnoza se u pravilu postavlja pri porodu ili u prvim mjesecima života. Razlikujemo letalne i neletalne oblike. Danas se sve veći broj hon-

drodisplazija iz ove grupe dijagnosticira i prije rođenja ultrazvukom i DNA analizom stanica ploda. U drugoj skupini hondrodisplazija simptomi bolesti se postupno razvijaju u prvim godinama života, a dijagnoza se obično postavi poslije.

Smetnje rasta različito zahvaćaju kralježnicu, epifize i metafize dugih kostiju. Prema tome koje od navedenih smetnji prevladavaju, a na temelju kliničkih i rendgenskih promjena, svrstane su u pet podskupina (tablica 2).

Tablica 1. Osteohondrodysplazije
Table 1. Osteochondrodysplasias

- | |
|---|
| <p>1. Poremećaji rasta cjevastih kosti i/ili kralješnice (hondrodisplazije - vidi tablicu 2. i 3.)
Defect of growth of tubular bones and/or spine (chondrodysplasias - see table 2. and 3.)</p> <p>2. Anarhični rast hrskavičnog ili fibroznog tkiva kosti (multiple egzostoze, fibrozna displazija i druge)
Disorganized development of cartilagenous or fibrous component of skeleton (multiple exostoses, fibrous dysplasia and others)</p> <p>3. Smanjenje ili povećanje gustoće kosti (više oblika osteogenesis imperfekta i osteopetroze, displazija Pyle i druge)
Decreased or increased bone density (various form of osteogenesis imperfecta and osteopetrosis, Pyle dysplasia and others)</p> |
|---|

Tablica 2. Podjela hondrodisplazija
Table 2. Classification of chondrodysplasias

- | |
|---|
| <p>I PREPOZNTLJIVE PRI ROĐENJU/RECOGNIZABLE AT BIRTH</p> <p>1. Letalne prije ili kratko nakon poroda/Lethal before or shortly after birth</p> <p>2. Pretežno neletalne/Usually non-lethal</p> <p>II PREPOZNTLJIVE KASNIJE/RECOGNIZABLE LATER</p> <p>1. Poliepipfizne/Polyepiphyseal</p> <p>2. Metafizne/Metaphyseal</p> <p>3. Epimetafizne/Epimetaphyseal</p> <p>4. Akrodisplazije/Acrodysplasias</p> <p>5. Platispondilije/Platyspondylies</p> |
|---|

¹ Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinička genetika

² Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za ortopediju

³ Klinika za dječje bolesti, Zavod za dječju ortopediju

⁴ Klinička bolnica Split, Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. Ivo Ligutić, Klinike za dječje bolesti Zagreb, Klinika za pedijatriju, 10000 Zagreb, Klaićeva 16, e-mail: ibarasic@white.kdb.hr

Na tablicama 3a i 3b prikazane su konatalne hondrodisplazije, dakle bolesti prepoznatljivije pri rođenju. Na tablici 3a navedene su relativne češće letalne hondrodisplazije. Spranger i Marotea u x (5) opisuju više od 50 letalnih koštanih displazija, uključivši među njih i letalne oblike osteogenesis imperfecta i hipofosfatazije. Tablicom 3b obuhvaćene su danas poznate hondrodisplazije spojive sa životom. Prema najupadljivijim kliničkim i rengenskim znacima svrstane su u pet podskupina. Međunarodna radna grupa za koštane displazije objavila je 1997. godine 3. Reviziju pariške nomenklature konstitucijskih koštanih bolesti iz 1972. godine (7, 8). Tom su se klasifikacijom bolesti svrstale prema najnovijim spoznajama molekularne genetike (12, 13). Od ukupnog broja bolesti dotad su u 84 bili poznati lokus, građa, proteinski produkt i funkcija gena, odnosno mutacija gena koja uzrokuje odgovarajuću bolest. U 10 je bio poznat samo lokus. Čak 255 različitih entiteta svrstano je u 32 skupine ili porodice (tablica 4) (7). Umjesto stare fenotipske klasifikacije, nova podjela je etiopatogenetska (tablica 5). Skupine čini niz bolesti koje su uzrokovane mutacijom istoga ge-

Tablica 3a. Perinatalne letalne hondrodisplazije
Table 3a. Perinatally lethal chondrodysplasias

THANATOFORIČNA DISPLAZIJA, tip I i II (1.) Thanatophoric dysplasia	AD
AHONDROGENEZA, tip IA (2.) I IB (6.)	AR
AHONDROGENEZA, tip II (8.) Achondrogenesis	AD
FIBROHONDROGENEZA (3.) Fibrochondrogenesis	AR
ATELOSTEOGENEZA, tip I (5.) Atelosteogenesis	SP
DISPLAZIJA KRATKA REBRA/ POLIDAKTILIJIA Tip I, II, III (4.) Short ribs dysplasia/polydactyly	AR
AHONDROPLAZIJA (homozigotna) (1.) Achondroplasia	AD
ATELOSTEOGENEZA, tip II (6.) Atelosteogenesis	AR
DISEGMENTNA DISPLAZIJA (Silverman-Handmaker) (7.) Dysegmental dysplasia	AR
LETALNE PLATISPONDILIČNE DISPLAZIJE (2.) Lethal platyspondilic dysplasia	SP
OSTALE DISPLAZIJE Other dysplasias	

(.) Pripadnost odgovarajućoj skupini koštanih displazija (vidi tablicu 4.)
AD autosomno dominantno
AR autosomno recesivno
SP sporadično

Tablica 3b. Pretežno neletalne konatalne hondrodisplazije
Table 3b. Usually non-lethal connatal chondrodysplasias

1. HONDRODISPLAZIJE S KRATKIM UDOVIMA
1. Chondrodysplasias with short limbs

AHONDRODISPLAZIJA (1.) Achondroplasia	AD
DIJASTROFIČNA DISPLAZIJA * (6.) Diastrophic dysplasia	AR
HONDRODISPLAZIJA S TOČKASTIM EPIFIZAMA Chondrodysplasia punctata stippled epiphyses group Rizomelični tip* Conradi-Hünermann, ostali oblici	AR, XVD, XVR
METATROPNA DISPLAZIJA (više oblika)* Metatropic dysplasia	AD
OMODISPLAZIJA (5.) I. i II. Omodysplasia	AD AR
MEZOMELIČNA DISPLAZIJA (16.) I AD i II AR* Mesomelic dysplasia (tip Langer AR, tip Reinhardt AD, tip Nievergelt AD, tip Robinow AR i AD)	AD i AR
AKROMEZOMELIČNA DISPLAZIJA (17.) Acromesomelic dysplasia	AR
DISPLAZIJA GREBE (17.) Grebe dysplasia	AR
OSTALE MIKROMELNE DISPLAZIJE Other micromelic dysplasias Atelosteogeneza tip III (5.) SP, mikrognatni nanizam, spondilometafizna displazija Kozlowski (14.) AD, hipohondroplazija (1.) AD	

*Displazije s većim ili manjim postotkom letalnog ishoda u ranom postnatalnom razdoblju

AD autosomno dominantno
AR autosomno recesivno
XVR-XLR X vezano recesivno
XVD-XLD X vezano dominantno
SP sporadično

2. HONDRODISPLAZIJE S KRATKIM TIJELOM I UDOVIMA
2. Chondrodysplasias with short trunk and limbs

KONGENITALNA SPONDILOEPIFIZNA DISPLAZIJA * (8.) Spondyloepiphyseal dysplasia (SED) congenita	AD
HIPOHONDROGENEZA* (8.) Hypochondrogenesis	AD
DISPLAZIJA KNIEST (8.) Kniest dysplasia	AD
SPONDILOEPIFIZNA DISPLAZIJA (Strudwick) (8.) Spondyloepiphyseal dysplasia Strudwick	AD
PSEUDODIASTROFIČNA DISPLAZIJA * (20.) Pseudodisastrophic dysplasia	AR
IMUNOKOŠTANA DISPLAZIJA Shimke (10.) Immuno-osseous dysplasia Shimke	AR
OPSISMODISPLAZIJA * (10.) Opsismodysplasia	AR
SPONDILOEPIFIZNA DISPLAZIJA S LAKSITETOM (10.) Spondyloepiphyseal dysplasia with joint laxity	AR
SPONDILOEPIFIZNA DISPLAZIJA S ABNORMALNIM KALCIFIKACIJAMA (10.) SEMT short limb-abnormal calcification	AR

3. HONDRODISPLAZIJE SA SAVINUTIM KOSTIMA
3. Bent-bone dysplasias

KAMPTOMELIČNA DISPLAZIJA* (19.) Campomelic dysplasia	AD
KIFOMELIČNA DISPLAZIJA (19.) Kyphomelic dysplasia	AR
DISPLAZIJA STUVE-WIEDEMANN (19.) S.W. dysplasia	AR

4. PREVLAĐAVAJUĆI SIMPTOMI, A NE SMETNJE RASTA
4. Prevalating symptoms, but not growth retardation

TORAKALNA ASFIKIČNA DISPLAZIJA* (4.) Asphyxiating thoracic dysplasia	AR
HONDROEKTODERMALNA DISPLAZIJA (Ellis van Creveld) (4.) Chondroectodermal dysplasia	AR
KLEIDOKRANIJALNA DISPLAZIJA (18.) Cleidocranial dysplasia	AD
DISPLAZIJA YUNIS-VARON* (18.) Y-V. dysplasia	AR
SINDROM LARSEN (20.) Larsen syndrome	AD
SINDROMI SLIČNI S. LARSEN Larsen-like syndromes	

5. OSTALE DISPLAZIJE
5. Other dysplasias

OSTEODISPLASTIČNA DISPLAZIJA 22. I i II Osteodysplastic dysplasia I and II	AR
---	----

Tablica 4. Međunarodna nomenklatura osteohondrodisplazija
Table 4. International nomenclature of osteochondrodysplasias

1. Grupa ahondroplazije/Achondroplasia group
2. Spondilodisplastične i druge perinatalne letalne grupe/Spondylodysplastic and other perinatally lethal groups
3. Metatropična grupa/Metatropic dysplasia group
4. Displazija s kratkim rebrima (s ili bez polidaktilije)/Short-rib dysplasia (SRP) (with or without polydactyly) group
5. Grupa atelosteogeneza-omodisplazija/Atelosteogenesis-omodysplasia group
6. Grupa diastrofična displazija/Diastrophic dysplasia group
7. Grupa disegmentna displazija/Dyssegmental dysplasia group
8. Kolagenopatija tip II/Type II collagenopathies
9. Kolagenopatije tip XI/Type XI collagenopathies
10. Ostale spondiloepi-(meta)-fizne(SE(M)D) displazije/Other spondyloepi-(meta)-physeal (SE(M)D) dysplasias
11. Multiple epifizne displazije i pseudoahondroplazija/Multiple epiphyseal dysplasias and pseudoachondroplasia
12. Točkasta hondrodisplazija (grupa točkastih epifiza)/Chondrodysplasia punctata (stippled epiphyses group)
13. Metafizne displazije/Metaphyseal dysplasias
14. Spondiloepifizne displazije (SMD)/Spondylometaphyseal dysplasias (SMD)
15. Brahiolmične spondilodisplazije/Brachyolmia spondylodysplasias
16. Mezomelične displazije/Mesomelic dysplasias
17. Akromelične i akromezomelične displazije/Acromelic and acromesomelic dysplasias
18. Displazije s pretežno zahvaćenim membranoznim kostima/Dysplasias with prominent membranous bone involvement
19. Grupa displazija sa savinutim kostima/Bent-bone dysplasia group
20. Multiple dislokacije s displazijama/Multiple dislocations with dysplasias
21. Grupa dizostosis multipleks/Dysostosis multiplex group
22. Osteodisplastična grupa s gracilnim kostima/Osteodysplastic slender bone group
23. Displazije sa smanjenom gustoćom kostiju/Dysplasias with decreased bone density
24. Displazije s defektnom mineralizacijom/Dysplasias with defective mineralization
25. Povećana gustoća kostiju bez promjene oblika/Increased bone density without modification of bone shape
26. Povećana gustoća kostiju sa zahvaćenim dijafizama/Increased bone density with diaphyseal involvement
27. Povećana gustoća kostiju sa zahvaćenim metafizama/Increased bone density with metaphyseal involvement
28. Teške neonatalne sklerotične displazije/Neonatal severe osteosclerotic dysplasias
29. Letalne hondrodisplazije s fragmentiranim kostima/Lethal chondrodysplasias with fragmented bones
30. Dizorganizirani razvoj hrskavičnog i fibroznog tkiva skeleta/Disorganized development of cartilaginous and fibrous components of the skeleton
31. Osteolize/Osteolyses
32. Patela displazije/Patella dysplasias

na, odnosno promjenama u građi istoga genskog produkta (mutacija gena receptora 3 za fibroblastni faktor rasta odgovorna za ahondroplaziju i bolesti iz te skupine; mutacije gena za kolagen tip II za kolagenopatije tip II itd.) (14, 15, 16). Različite mutacije na istom genu (alelna heterogenost) uzrokuju i različite proteinske defekte i različite kliničke manifestacije. Prema tome, mnoge bolesti ili nozološki entiteti unutar jedne skupine bolesti zapravo su široki spektar istog poremećaja (17). Spoznaje molekularne genetike omogućavaju precizno postavljanje prenatalne i postnatalne dijagnoze, a ujedno otvaraju perspektivu uzročnog liječenja bolesti.

Koštane displazije su rijetke bolesti, incidencija dijagnosticiranih prenatalno ultrazvukom i pri rođenju iznosi 2-3 djece na 10 000. Od letalnih oblika najčešće su thanatoforička displazija i ahondrogeneza (1: 35-40 000), dok su među neletalnim oblicima najčešće ahondroplazija i osteogenesis imperfecta (1: 15-20.000) (18, 19). U većine djece s hondrodisplazijom glavna klinička oznaka je patološki neproporcionalno niski rast. Ovisno o zahvaćenom tkivu, posrijedi je niski rast s

kratkim udovima (mikromelični nanižam) ili s kratkim trupom (platispondilije) ili s kratkim trupom i udovima (tablica 3b). U svakog djeteta s neproporcionalnim niskim rastom pri rođenju ili kasnije treba pomisliti na hondrodisplaziju i odgovarajućom obradom je potvrditi ili isključiti. Konatalne hondrodisplazije imaju dosta zajedničkih kliničkih i rendgenskih simptoma i znakova, ali i specifične fenotipske karakteristike, tijek, komplikacije i ishod.

Veliki broj rijetkih, klinički i rendgenski sličnih bolesti, oskudni i netočni opisi u općim pedijatrijskim i ortopedskim knjigama, nedostatak vlastitog iskustva liječnika (pedijatra, rengenologa, patologa, ortopeda), te činjenica da su djeca s hondrodisplazijama često mrtvorodena ili umiru ubrzo nakon poroda, razlozi su da se točna dijagnoza ne postavi brzo. Nerijetko liječnici ne poznaju osobitosti tijeka, komplikacije i liječenje određene bolesti. Zbog toga se u svijetu formiraju timovi liječnika koji se bave koštanim displazijama (20, 21). Prva i osnovna zadaća ovog tima stručnjaka je postavljanje točne dijagnoze bolesti kao temelj medicinske i genetičke prognoze te specifične

skrbi. Nakon postavljene dijagnoze, po mogućnosti potvrđene DNA pretragama, potrebne su redovite kontrole uz usku suradnju s roditeljima i liječnikom primarne zaštite, odnosno s pedijatrom. Obavještavajući roditelje o svim bitnim čimbenicima vezanim za bolest, medicinskim savjetima, te ciljanim dijagnostičkim, preventivnim i terapijskim postupcima, nastoje se spriječiti komplikacije i omogućiti optimalan rast i razvoj u okviru osnovne bolesti.

Na primjeru ahondroplazije, jedne od najčešćih koštanih displazija, upozorit ćemo na potrebu ciljane specifične zdravstvene skrbi, te prednosti njenog provođenja u sklopu stručnog specijaliziranog liječničkog tima.

AHONDROPLAZIJA

I. Klinička slika

Ahondroplazija (MIM 100800) najčešća je i najpoznatija konatalna hondrodisplazija. Dugo je godina bila sinonim za sve letalne i neletalne hondrodisplazije pod starim nazivom fetalne hondrodistrofije. Javlja se u 2,3-6 na 100.000 novo-

Tablica 5. *Hondrodisplazije skupine 1. i 5.*
Table 5. *Chondrodysplasias groups 1. and 5.*

SKUPINA, NAZIV BOLESTI I NAČIN NASLJEDIVANJA Group, name of disease and mode of inheritance	PRISUTNA PRI PORODU Present at birth	KROMOSOMSKI LOKUS Chromosomal locus	GEN Gene	PROTEIN Protein
I. SKUPINA AHONDROPLAZIJA 1. Achondroplasia group				
THANATOFORIČNA DISPLAZIJA TIP I AD Thanatophoric dysplasia type I	+	4p16.3	FGFR3*	FGFR3
THANATOFORIČNA DISPLAZIJA TIP II Thanatophoric dysplasia type II	+	4P16.3	FGFR3	FGFR3
AHONDROPLAZIJA Achondroplasia	+	4p16.3	FGFR3	FGFR3
HIPOHONDROPLAZIJA Hypochondroplasia	-	4p16.3	FGFR3	FGFR3
OSTALI FGFR3 POREMEĆAJI Other FGFR3 disorders				

*Fibroblast growth factor receptor 3
Receptor 3 fibroblastnog faktora rasta

2. KOLAGENOPATIJE TIP II
2. Type II collagenopathies

AHONDROGENEZA II AD Achondrogenesis II	+	12q13.1-q13.3	COL2A1	KOLAGEN TIP II
HIPOHONDROGENEZA AD Hypochondrogenesis	+	12q13.1-q13.3	COL2A1	KOLAGEN TIP II
DISPLAZIJA KNIEST AD Kniest dysplasia	+	12q13.1-q13.3	COL2A1	KOLAGEN TIP II
KONG. SPONDILOEPIFIZNA DISPLAZIJA AD Spondyloepiphyseal dysplasia cong.	+	12q13.1-q13.3	COL2A1	KOLAGEN TIP II
SPONDILOEPIMETAFIZNA DISPLAZIJA (SEMD), tip Strudwick) AD Spondyloepimetaphyseal dysplasia (SEMD)	+	12q13.1-q13.3	COL2A1	KOLAGEN TIP II
SED SA BRAHIDAKTILIJOM AD SED with brachydactyly	+	12q13.1-q13.3	COL2A1	KOLAGEN TIP II
BLAGA SED S RANOM ARTROZOM AD Mild SED with premature arthrosis	+	12q13.1-q13.3	COL2A1	KOLAGEN TIP II
DISPLAZIJA STICKLER AD (heterogena, neki nisu povezani s COL2A1) Stickler dysplasia (heterogenous, some not linked to COL2A1)	+	12q13.1-q13.3	COL2A1	KOLAGEN TIP II

rođenih (10, 18, 19, 22). Nasljeđuje se autosomnodominantno s potpunom penetrantnošću, no više od 90% slučajeva javlja se sporadično, obično povezano sa starijom dobi očeva (15). Uzrokovana je mutacijom u genu koji kodira receptor-3 čimbenika rasta fibroblasta (FGFR-3). Riječ je u oko 98% slučajeva o FGFR3 G380R mutaciji, koja dovodi do poremećaja u transmembranskoj regiji ovog receptora (23, 24). FGFR-3 je receptor tirozin kinaze koji ograničava osteogenezu, a i bitan je čimbenik normalne enhondralne osifikacije (25, 26). Mutacije u FGFR uz-

rokuju i druge koštane displazije, kao npr. thanatoforičnu displaziju tip I i II, hipohondroplaziju, akrocefalopolisindaktilije (Apert, Crouzon, Pfeifer, Saethre-Chotzen) i dr. U osoba s ahondroplazijom, zbog poremećaja enhondralnog rasta, sve su duge kosti i kralježnica smanjenog rasta. Ipak, poremećajem su jače zahvaćeni udovi, posebno natkoljenice i nadlaktice, što uzrokuje neproporcionalnost. Patuljasti rast s kratkim udovima, posebno proksimalnim, dakle rizomelni nanizam, glavna je klinička manifestacija. No kao sastavni dio kliničke slike često su prisutni i

drugi simptomi, posebno respiratornog, živčanog i lokomotornog sustava. Na posljeticu, u djece s ahondroplazijom može doći do ozbiljnih i za život opasnih komplikacija koje su, na sreću, rijetke. Treba dobro poznavati kliničku sliku i komplikacije kako bi se moglo na vrijeme razlučiti relativno blage poremećaje od simptoma i znakova koji prethode ili upućuju na ozbiljne komplikacije.

Radi preglednosti klinički i patogenetski isprepletene smetnje i komplikacije svrstali smo u tri skupine.

1. Lokomotorni poremećaji i komplikacije

1.1. U djece se relativno često opaža blaže ograničenje ekstenzije, nekad i pronacije u području lakti. Opisana kontraktura ne izaziva funkcijske smetnje, ne progredira i u pravilu je nije potrebno liječiti.

1.2. Torakolumbalna kifoza. Zbog mišićne hipotonije tijekom dojenačkog razdoblja, u većine djece postoji blaga, arkuarna kifoza. Kifoza najčešće spontano nestaje kada dijete prohoda, a zatim se postupno razvija hiperlordoza (20). U malom postotku može se razviti fiksirana angularna kifoza (27). Nastanku angularnog gibusa pogoduje istodobno postojanje klinastih lumbalnih kralježaka, koji su u dječjoj dobi iznimni (4), a postoji i rjedak oblik ahondroplazije s progresivnom kifozom ili tzv. gibusna ahondroplazija (28). Važno je spriječiti nastanak rigidne ili angularne kifoze koja u odrasloj dobi, uz stenozu spinalnog medularnog kanala, može dovesti do kompresije medule spinalis. Osnovno načelo prevencije jest da se djetetu tijekom prve godine zabrani sjedenje bez potpore (20). Druga korisna mjera je fizikalna terapija radi jačanja ledne muskulature. Kod svakog djeteta u rastu s jednim ili više hipoplastičnih, klinastih kralježaka potrebno je primijeniti jedan od steznika da se spriječi progresija kifoze. Prema tome, u djece s ahondroplazijom temelj prevencije razvoja fiksirane grbe (angularnog gibusa) u dojenačkoj dobi i dobi malog djeteta, kao i kompresije medule spinalis u odraslih, jest sjedenje s potporom i provođenje fizikalne terapije. U rjeđim slučajevima bit će potrebna primijena platnenog ili sadrenog steznika ili operativni zahvat (4, 16, 27).

Lumbalna hiperlordoza mnogo se teže liječi od kifoze. Nastanak lumbalne lor-

doze vezan je za ograničenu ekstenziju kukova koja je u ove djece gotovo stalna. Odgovarajuća fizikalna terapija fleksijske kontrakture kukova mnogo je učinkovitija od nošenja steznika. U slučajevima kad je prisutna i displazija acetabuluma, u obzir dolazi i osteotomija zdjelice (4).

Često je prisutna i varus deformacija donjih udova. U slučaju progresije deformiteta, kad je konzervativna terapija bila neuspješna, indicirana je korektivna osteotomija tibije ili femura prije ili za vrijeme adolescencije.

2. Respiracijski simptomi i komplikacije

Djeca s ahondroplazijom često imaju blaže respiratorne poremećaje. Teže bolesti i komplikacije, poput rekurentnih pneumonija, kronične hipoksije i plućnog srca, apneja i iznenadne smrti su rijetke. Više patogenetskih čimbenika pridonosi većoj učestalosti bolesti dišnih putova: suženje gornjih i srednjih dišnih puteva zbog hipoplazije srednjeg dijela lica i anomalija gornjeg dijela respiratornog trakta, kompresije traheje, relativno mala pluća, mehaničke disfunkcije zbog uskog i kratkog prsnoga koša, centralne kao i opstruktivne apneje zbog kompresije medule spinalis (29, 30, 31). Zbog načina šelekcije i malog broja bolesnika teško je pouzdano procijeniti zastupljenost pojedinih poremećaja i komplikacija, ali što su poremećaji blaži, to su češći. Znaci opstrukcije gornjih dišnih putova u spavanju čine se najznačajnijim poremećajima disanja (31). U skupini bolničke djece prevalencija apneja iznosila je oko 12% (10 od 85) (30). *Cheryl Reid* (29) je respiratorne poteškoće u djece svrstala u tri skupine:

2.1. Poteškoće vezane za slabiju pokretljivost prsnoga koša

Iz mehaničkih razloga smanjene su ekurzije prsnoga koša i otežano je iskašljavanje što pogoduje upalama dišnih putova i pluća. U novorođene djece s ahondroplazijama iznimno su zapažene teške i za život opasne respiratorne smetnje, koje su prilično česte u djece s torakalnom asfiktikom i kongenitalnom spondiloepifiznom displazijom. Pri rođenju opseg toraksa manji je za 2-2.5 cm u odnosu na zdravu djecu i tijekom idućih 15 mjeseci rast je izrazito usporen. Poslije ubrzanim rastom prsni koš doseže opsegom donju granicu normale opće populacije. Dosad provedena ispitivanja ipak nisu potvrdila

uzročnu povezanost opsega prsnoga koša i respiratornih komplikacija (30). U liječenju upala preporuča se brza i primjerena antibiotska i fizikalna terapija. U određenim slučajevima treba razmotriti i cijepjenje protiv gripe te raspoloživim antibakterijskim cjepivima.

2.2. Opstruktivne smetnje gornjih dišnih putova

Zbog otežanog prolaza zraka kroz nos i hipofarinks u djece s ahondroplazijama često su prisutni tipični simptomi suženja gornjih dišnih putova - hrkanje, disanje na usta, isprekidan i nemiran san, kratke opstruktivne apneje u spavanju, slabiji tek i tjelesno napredovanje (4, 29, 32). Već davno je utvrđeno da su ova djeca sklona čestim upalama srednjeg uha, kroničnom seroznom otitisu i sinusitisu. Nепреpoznate i nepřимјерено liječene upale srednjeg uha uzrokuju provodno oštećenje sluha, pa i poremećaj u razvoju govora u dječjoj dobi kao i visoku prevalenciju konduktivne naglušnosti u odraslih. U literaturi se uz provodno spominje i perceptivno oštećenje sluha (4, 11, 33). Zbog suženih gornjih dišnih putova i drugih pogodnih čimbenika u djece s ahondroplazijom javljaju se i mnogo ozbiljnije, nepřепознate i neliječene komplikacije povezane s opstruktivnim apnejama. Apneje u spavanju mogu imati ozbiljne kardiorespiratorne i neurorazvojne posljedice. Kao posljedica kronične hipoksije razvija se plućna hipertenzija i plućno srce sa znakovima zatajenja desnog srca, pa i smrt. Tijekom recidivnih apneja česta je pojava srčanih aritmija, koje iznimno mogu uzrokovati i iznenadnu smrt. Kao posljedica isprekidanog sna i ponavljanih buđenja u djece s recidivnim apnejama, javljaju se pospanost, hiperaktivnost, smetnje ponašanja, neuspjeh u školi, te loš utjecaj na cjelokupni psihomotorni razvoj (4, 29, 32). *M. Zucconi i sur.* (31) proveli su polisomnografsko ispitivanje respiratornih funkcija tijekom spavanja u 16-ero djece s ahondroplazijom prosječne dobi od 4,5 godine. U kontrolnoj skupini bilo je 25-ero djece s hipertrofijom adenoida i tonzila. U 12-ero djece (75%) utvrđena je značajna opstrukcija gornjih dišnih putova sa simptomima hrkanja i kratkim opstruktivnim apnejama i hipopnejama (parcijalna opstrukcija). U odnosu na kontrolnu skupinu nije bilo razlike u obrascu spavanja kao ni u apneja-hipopneja indeksu (broj apneja na sat koji je u djece normalno 1, a u odraslih

5-10). Budući da se dijagnoza opstruktivskih apneja postavlja kasno ili se uopće ne prepozna, potrebno je u sve djece s ahondroplazijom provesti polisomnografsko ispitivanje da se utvrdi postojanje, tip i težina apneja. Načelo liječenja je jasno i jednostavno: osloboditi dišne putove od opstrukcije. Kad je istodobno prisutna hipertrofija tonzila i adenoida, može biti korisno operativno odstranjenje. Nekad su potrebni i drastičniji zahvati kao što su proširenje nosne šupljine, pa i traheotomija. U djece u koje kirurški zahvat iz bilo kojeg razloga nije indiciran, primjenjuje se kontinuirani nazalni pozitivni tlak preko maske za vrijeme spavanja i kisik uz polisomnografsku kontrolu (4, 30, 32).

2.3. Centralne apneje

Zbog stenozе foramena okcipitale magnuma dolazi do pritiska i oštećenja centra za disanje koji uzrokuju središnje apneje, a rijetko i iznenadnu smrt. Važno je znati da sve apnoičke atake i nagle smrti nisu uzrokovane centralnim razlozima i ne mogu se uvijek pripisati kompresiji moždanog debla. Isto tako, opstruktivne apneje mogu biti posljedica centralnih poremećaja, a ne samo periferne opstrukcije. Ove napomene imaju bitne i praktičke implikacije pri odluci o načinu prevencije i liječenja.

3. Neurološki simptomi i komplikacije

Sustavnom obradom i pažljivim pregledom djece s ahondroplazijom neurološke manifestacije otkrivaju se u 20-47% slučajeva (34). *M. Ruiz-Garcia i sur.* ispitali su učestalost neuroloških manifestacija u 30-oro djece s ahondroplazijom u dobi od 3 mjeseca do 17 godina. U sve djece bili su prisutni mišićna hipotonija i usporen motorni razvoj. Kompjuteriziranom tomografijom u 20-ero je dijagnosticirana kortikalna atrofija, u 18-ero komunicirajući hidrocefalus, u 28-ero abnormalnosti u području foramena okcipitale magnuma, a u 6-ero cervikomedularna kompresija. Troje djece imalo je rekurentne apneje, jedno radikularni sindrom, jedno parestezije donjih udova (34). Kliničke manifestacije neuroloških komplikacija obično su neupadljive, a rana dijagnoza bitna za uspješnu prevenciju i liječenje (35).

3.1. Mišićna hipotonija

Mišićna hipotonija, laksitet zglobova, pojačano znojenje, usporen motorni a

uredan mentalni razvoj, sastavni su dio kliničke slike u dojenačkoj dobi. Mišićni tonus se normalizira u 2. ili 3. godini, dok laksitet, posebno interfalangalnih zglobova, može ustrajati tijekom djetinjstva. Jaka mišićna hipotonija može biti i jedini znak kompresije ledne moždine u području vrata. Odstupanje u motornom razvoju posljedica je anatomskih razlika u djece s ahondroplazijom (36). Odrasle osobe su inteligentne i snažne mišićne građe.

3.2 Makrocefalija i hidrocefalus

Već pri rođenju povećan je opseg glave s tipičnom kraniofacijalnom dismorfijom: izražen neurokranij, visoko čelo, uvučen korijen nosa, hipoplazija srednjeg dijela lica i relativna progenija. Tijekom prve godine opseg glave je iznad 97. centile, ali je krivulja rasta paralelna s normalnom krivuljom, dakle ne pokazuje ubrzanje ili prijelaz na veću centilnu krivulju. Dva su razloga makrokraniji: zbog poremećenog enhondralnog rasta baza lubanje i dio lica sporije rastu, pa je baza kratka a svod lubanje pojačanog rasta. U sve djece s ahondroplazijom moždane komore su na gornjoj granici normale odnosno prisutan je komunicirajući hidrocefalus s blagim proširenjem ventrikula (4). Čini se da je to posljedica povećanog venskog intrakranijalnog tlaka zbog suženja foramena jugulare. U većini slučajeva otežana se resorpcija normalizira i daljnja dilatacija prekida. U ahondroplaziji kao i u nekim sindromima s kraniostenozom, češće se opisuje jugularna atrezija. Vrlo rijetko dolazi do opstruktivnog hipertenzivnog hidrocefalusa zbog otežanog otjecanja likvora u području velikog zatiljnog otvora. Prema tome, u ove djece povećan opseg glave (makrocefalija hidrocefaličnog tipa) redovita je pojava, dok je razvoj progresivnog hipertenzivnog hidrocefalusa rijedak i zahtijeva operaciju. Stoga djeci s ahondroplazijom treba redovito i pažljivo mjeriti brzinu rasta opsega glave da se na vrijeme uoči ubrzan rast. Prijelaz u višu centilnu krivulju indicira dodatnu obradu ultrazvukom, uključujući i kolor duplex dopler, tomodenzitometriju i prema potrebi CT i MRI.

3.3 Centralne apneje i iznenadna smrt

Opisujući neurološke komplikacije u bolesnika s ahondroplazijom, mnogi autori navode da su u djece mlađe od 4 godine znatno češće recidivirajuće centralne apneje i iznenadna smrt (4, 30, 34, 37). Hecht i sur. proveli su longitudinalno

ispitivanje 730 bolesnika različite dobi. U svim dobnim skupinama povećan je mortalitet, a posebno u prve 4 godine u odnosu na opću populaciju. Očekivano trajanje života je za 10 godina manje. Najčešći neposredni uzrok smrti u djece do 4. godine bio je sindrom iznenadne smrti (od 13-ero djece kod 9-ero je nastupila iznenadna smrt). Rizik nagle smrti u 1. godini iznosio je 7.5%, a od 1. do 4. godine 2.5% (38). Uzrok opisanim pojavama često je prisutna stenoza foramen okcipitale magna s kompresijom u donjem dijelu moždanog debla i gornjem dijelu vratne kralježnice. Kao što je vidljivo, kliničke manifestacije pritiska vrlo su raznolike, od hipotonije do tetraplegije. Tako i ponavljane apnoičke atake (središnje, ali i opstruktivske i miješane) mogu biti jedini znak kompresije moždine. Pauli (20) tvrdi da zapravo mali broj djece s ahondroplazijom ima povećan rizik za iznenadne i neočekivane respiratorne poteškoće koji mogu ugroziti život. On preporuča određene zaštitne mjere kojima smanjujemo rizik kompresije, kao što su podupiranje vrata, sjedenje na stražnjem sjedištu automobila, izbjegavanje igara kod kojih su moguće nagle kretnje i trauma. Kao što smo već istakli, centralni razlozi ne izazivaju samo središnje apneje već i opstruktivske, a smetnje disanja tijekom noći mogu ostati dugo nezapažene.

3.4. Tetraplegija

Kod kompresije medule spinalis u području vratne kralježnice može proći dosta vremena do razvoja spastične tetrapareze. Početni simptomi su nespecifični (hipotonija, apnoičke atake), a prvi simptomi su bolovi u vratu, hiperrefleksija gornjih i donjih ekstremiteta, i gubitak osjeta vibracije. Somatosenzorni evocirani potencijali vrlo su korisna pretraga za rano otkrivanje abnormalnosti u području moždanog debla i ledne moždine (34). U slučaju jasnih znakova kompresije indicirana je neurokirurška dekompresija, odnosno subokcipitalna kraniektomija. Stoga u sastavni dio rutinske obrade djeteta s ahondroplazijom do 5. godine treba uvrstiti kompletni neurološki pregled, polisomnografiju, te CT ili MR područja baze mozga, odnosno foramena ovale magna (20, 34, 38).

3.5 Kompresija ledne moždine u L-S regiji u odraslih

Uz hiperlordozu i kifoza, stenoza vertebralnog kanala L-S dijela osnovni je razlog da se u odraslih često javljaju znakovi kompresije medule spinalis, korje-

nova i kaude ekvine (kaudalni dio medule spinalis zajedno s lumbalnim, sakralnim i kokcigealnim prednjim i stražnjim korijenima). Pritisak na L-S lednu moždinu ili na gornji dio kaude ekvine izaziva iste podražajne simptome i simptome ispada. Hernija diskusa, artroze i osteofiti u odraslih znatno pogoduju neurološkim ispadima. U dječjoj dobi mogu se rijetko javiti znakovi kompresije i to u adolescenata.

3.5.1. Spinalna klaudikacija

Prolazni bolovi koji se javljaju nakon većih fizičkih napora ili vježbi, i koji nestaju nakon odmora posljedica su pritiska nabubrelih, hiperemičnih krvnih žila na živce. S godinama su sve učestaliji i javljaju se u 50% odraslih s ahondroplazijom.

3.5.2. Klinički znaci kompresije medule spinalis ili kaude ekvine

Kod pritiska kosti na živce može doći do trajnog oštećenja živaca. Klinički se očituje stalnim, oštrim i sijejavućim radikularnim bolovima u nogama ili asimetričnom mišićnom slabošću, te smetnjama stolice i mokrenja. Svi ti znakovi upućuju na potrebu hitne obrade, a u slučaju dokazane kompresije indicirana je lumbalna laminektomija. Znakovi kompresije medule spinalis javljaju se u 10 do 12 % odraslih (4, 20).

4. Ostali simptomi i komplikacije

4.1. Porod zdrave žene koja nosi dijete s ahondroplazijom najčešće je uredan, ali zbog veličine glave može biti kompliciran.

4.2. Pretilost

Djeca i odrasli naginju patološkoj debeljini. Pretilost je rizični čimbenik za kardiovaskularne bolesti, koje se također češće javljaju u ahondroplaziji i pogodujući su čimbenik za opstruktivske apneje.

4.3. Perzistencija i retencija mliječnih zuba, impakcija stalnih, te malokluzija zbog pseudoprogenije, razlozi su koji zahtijevaju kontrolu i nadzor stomatologa i ortodonta.

4.4. Psihosocijalni problemi u vezi s niskim rastom i neobičnim izgledom

Liječnik mora uočiti postojanje određenih psihosocijalnih poteškoća u djeteta i/ili u obitelji te ga uputi specijaliziranim stručnjacima – psiholozima i prema potrebi psihijatrima, a i sam nastojati pružiti psihološku podršku cijeloj obitelji.

5. Medikamentozno i kirurško liječenje smanjenog rasta

Danas je u svijetu prihvaćeno liječenje niskog rasta hormonom rasta i produženje udova metodom Ilizarova. Ne ulazeći u podrobnu analizu različitih mišljenja, stajališta i uputa naglašavamo ovo:

- nema jedinstvenog stava u odnosu na indikacije i korist od oba načina liječenja
- produženje udova ne preporuča se prije 8. godine u dječaka, a prije 15. godine u djevojčica (39). *M a r o t e a u x* ne indicira elongaciju prije adolescencije i prepušta odluku djetetu (3). Postoji individualan odgovor na liječenje s hormonom rasta (40). Većina ispitivanja je utvrdila da dolazi do ubrzanja rasta i veće konačno dosegnute visine u odrasloj dobi (41, 42). Obično je u prvim godinama liječenja rast ubrzan, a zatim utjecaj na brzinu rasta opada (43). Nisu zapažena štetna popratna djelovanja.

PROTOKOL SPECIFIČNE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE

1. Kontrola i specifični nadzor

Provodi se u Ambulanti za koštane displazije u suradnji s roditeljima i pedijatrom koji skrbi za dijete. Dijete se poziva na pregled, a trajanje pregleda je bar 30 minuta. Tijekom prve godine dijete se poziva na kontrolu četiri puta godišnje, a nakon toga dvaput godišnje. Prema potrebi kontrole mogu biti češće, posebno u fazi ubrzanog rasta.

2. Sadržaj i način rada ambulate

2.1. Prva i osnovna zadaća je postaviti preciznu dijagnozu. Na temelju anamneze, kliničkog i rendenskog nalaza u većini slučajeva može se postaviti točna dijagnoza, a danas i potvrditi molekulskim analizama. Nerijetko se vidi da se dijete godinama vodi pod dijagnozom blage ahondroplazije, a da zapravo boluje od druge koštane displazije koja se razlikuje tijekom prognozom, pa i genetičkim rizikom ponavljanja (hipohondroplazija, kongenitalna spondiloepifizna displazija, diastrofička displazija, torakalna asfiktika displazija, ektodermalna displazija, obiteljska rizomelia i dr.) (4, 5, 9, 44).

2.2 Uz pažljivu heteroanamnezu i fizički pregled, neophodno je obaviti pre-

gled i pretrage kod roditelja, a obvezno je sljedeće:

a) longitudinalno praćenje tjelesnog rasta i antropometrijska mjerenja: dužina, odnosno visina, težina, raspon ruku, omjer gornji/donji segment tijela, opseg prsnog koša, opseg glave. Redovita mjerenja treba unositi u odgovarajuće krivulje rasta za visinu, težinu, opseg glave, opseg prsnog koša, kao i krivulju brzine rasta. Korisna je uporaba specijalnih krivulja rasta za visinu, opseg prsnog koša i opseg glave djece istog spola oboljele od ahondroplazije (30, 45).

b) rendenske snimke kostiju najvažnije su pretrage za postavljanje ispravne dijagnoze svih hondrodisplazija. Prema preporuci Internacionalnog registra za koštane displazije (46) u novorođene djece obvezna je rendenska snimka cijelog tijela (AP i profil), te posebno kraniogram i rendenske snimke šaka. Iskusi stručnjak znat će ciljanim pretragama u odgovarajućem razdoblju obaviti najmanji broj snimanja. Primjerice, suženje interpedikularne linije obvezan je rendenski dijagnostički kriterij za ahondroplaziju, ali se ne vidi prije 6. mjeseca života. Ostali rendenski nalazi uključuju kratke i uske pedikule u području lumbarne kralježnice, kratke ilijačne kosti, horizontalno postavljene acetabule, prednju hipoplaziju gornjih lumbarnih kralježaka, relativno izduženje proksimalnih i distalnih krajeva fibule itd. Zbog praćenja koštanog razvoja obvezna je jednom na godinu i rendenska snimka lijeve šake i zapešća.

c) uzimanje uzoraka krvi za molekulsku ispitivanja u djeteta i roditelja, te ostale obvezne i fakultativne pretrage u vezi s ortopedskim, respiratornim i neurološkim komplikacijama. Kod svakog djeteta s ahondroplazijom tijekom prve godine obvezan je pažljiv neurološki pregled, polisomnografija, te CT ili MRI područja baze mozga i velikog zatiljnog otvora. S obzirom da je prvih šest mjeseci života teško razlikovati normalni od patološkog rasta opsega glave, preporuča se i ultrazvučno praćenje u 2. 4. i 6 mjesecu života (47). Kod znakova kompresije utvrđenim MR-om ili CT-om, sa ili bez kliničkih simptoma, potrebno je konzultirati iskusnog neurokirurga (48).

d) tijekom prvog ili prvih pregleda bitno je roditeljima dati razumljivu i potpunu informaciju o prirodi i tijeku bolesti, mogućim komplikacijama, liječenju, načinu nasljeđivanja i riziku ponavljanja bolesti. Potrebno je dakle roditeljima dati jasnu medicinsku i genetičku prognozu.

Genetički savjet ili informaciju treba dati klinički genetičar koji dobro poznaje područje, način i sadržaj rada genetičkog savjetovišta. Obavijesti koje liječnik daje roditeljima moraju biti jasne, bez prikrivanja neugodnih činjenica, ali odmjerene i priopćene u prikladnom trenutku. Uostalom, bez empatije teško je uspješno raditi s djecom i roditeljima kad je posrijedi neki prirođeni i kronični zdravstveni problem, pogotovu ako je i nasljedan. Bitno je upozoriti na moguće komplikacije koje se mogu javiti već u prvoj godini, te naglasiti potrebu za obradom i nadzorom. Na taj su način su roditelji najbolji pomoćnici u zdravstvenoj zaštiti svoje djece. Prognoza u djece s ahondroplazijom u većini je slučajeva dobra. Ponekad može doći do teških oštećenja i za život opasnih stanja zbog respiratornih i posebno neuroloških komplikacija. Stoga dobrim poznavanjem kliničke slike i na vrijeme uočenim znakovima i ciljanim pretragama preveniramo ozbiljne komplikacije, pa i smrt djeteta. Informacije roditeljima i medicinski savjeti, praćenje razvoja bolesti i rano otkrivanje, te uspješna prevencija i liječenje oštećenja i komplikacija, ključne su funkcije u radu specijalizirane Ambulate za koštane displazije.

ZAKLJUČAK

Naveli smo najčešće simptome i komplikacije koje se opisuju u djece s ahondroplazijom. Na taj smo način željeli naglasiti važnost poznavanja ukupnog očitovanja i kliničkog tijeka ovog poremećaja. Svaka od prirođenih i kasnih hondrodisplazija ima svoje kliničke i genetičke oznake, te je na primjeru ahondroplazije obrazložena potreba specifične zdravstvene skrbi za ove bolesnike u sklopu specijalizirane Ambulate za koštane displazije, u kojoj u timskom radu sudjeluju stručnjaci raznih profila. Na kraju bismo završili citatom poznatog stručnjaka iz područja kongenitalnih malformacija J. *W a r k a n y a*: "Mnogo se može učiniti kako bi se razvile sposobnosti ove djece, premda su zbog malog rasta i deformacija udova teže oštećena...Danas postoji veliki broj struka u kojima je važniji um od dužine udova." (49).

LITERATURA

1. Nomenclature internationale des maladies osseuses constitutionnelles. *Ann Radiol* 1970; 13: 455.

2. International nomenclature of constitutional diseases of bone. *Ann Radiol* 1983; 26: 457-62.
3. Spranger J. Classification of skeletal dysplasias. *Acta Paed Scand (Suppl)* 1991; 377: 138-42.
4. Maroteaux P. *Maladies osseuses de l'enfant*. Ed: Flammarion: Paris, 1995: 35-139.
5. Zergollern Lj, Barišić I, Reiner Ž, Richter D, Votava Raić A. *Pedijatrija* 1. Zagreb: Naprijed, 1994: 210-9.
6. Zergollern Lj, Barišić I, Zergollern S. Heterogenost u osteogenesis imperfecta. *Acta med iug* 1988; 41: 115-31.
7. Lachman RS. Introduction and overview. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 735.
8. Lachman RS. International nomenclature and classification of the osteochondrodysplasias (1977). *Pediatr Radiol* 1998; 737-4.
9. Ligutić I, Letica N, Štrbac D, Ficnar B. Hondrodysplazije koje se mogu dijagnosticirati pri rođenju. *Arhiv za št majke i djeteta* 1982; 125-36.
10. EUROCAT guide for description and classification of congenital limb defects. Brussels: Department of Epidemiology Cath Univ Louvain, 1984: 12-4.
11. Ligutić I, Ficnar B. Pseudoachondroplasia. Prilog problemu terminologije displazija kostiju. *Jug pedijatr* 1982; 25: 9-18.
12. McKusick V, Amberger JS, Francomano CA. Progress in medical genetics: map-based gene discovery and the molecular pathology of skeletal dysplasias. *Am J Med Genet* 1996; 63: 98-105.
13. Baitner AC, Maurer ST, Gruen MB, DiCesare PE. The genetic basis of osteochondrodysplasias. *J Pediatr Orthoped* 2000; 20: 594-605.
14. Horton WA. Advances in the genetics of human chondrodysplasias. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 419-21.
15. Bonaventure J, Rousseau F, Legeai-Mallet L, Le Merrer M, Munnich A, Maroteaux P. Common mutations in the fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR 3) gene account for achondroplasia, hypochondroplasia, and thanatophoric dwarfism. *Am J Med Genet* 1996; 63: 148-54.
16. Warman ML. Human genetic insights into skeletal development, growth, and homeostasis. *Clin Orthop*. 2000; 379S: S40-S54.
17. Spranger J, Winterpracht A, Zabel B. The type II collagenopathies, a spectrum of chondrodysplasias: *Eur J Pediatr* 1994; 153: 56-63.
18. Stoll C, Dott PM, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet* 1989; 35: 88-92.
19. Rasmussen SA, Bieber FR, Benacerraf BR, Lachman RS, Rimoin DL, Holmes LB. Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 1996; 61: 49-58.
20. Pauli RM. Spinal cord problems in bone dysplasia. *LPA TODAY* 1992; 29: 13-5.
21. Waisman clinic helps families with dwarfism. *LPA TODAY* 1992; 29: 14-5.
22. Martinez-Frias ML, Cereijo A, Bermejo E, Lopez M, Sanchez M, Gonzalo C. Epidemiological aspects of mendelian syndromes in a spanish population sample. I. Autosomal dominant malformation syndromes. *Am J Med Genet* 1991; 38: 622-5.
23. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, Winokur ST, Wassmuth JJ. Mutations in the transmembrane domain of FGFR-3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 1994; 78: 335-42.
24. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Pelet A, Rozet JM, Maroteaux P, Le Merrer M, Munnich A. Mutations in the encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature* 1994; 371: 252-4.
25. Deng C, Wynshaw-Boris A, Zhou F, Kuo A, Leder P. Fibroblast growth factor receptor 3 is a negative regulator of bone growth. *Cell* 1996; 84: 911-21.
26. Colvin JS, Bohne BA, Harding GW, McEwen DG, Ornitz DM. Skeletal overgrowth and deafness in mice lack in fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet* 1996; 12: 390-7.
27. Kornblum M, Stanitski DF. Spinal manifestations of skeletal dysplasias. *Orthop Clin North Am* 1999; 501-20.
28. Levin TL, Berdon WE, Lachman RS, Anyane-Yeboah K. Lumbar gibbus in storage diseases and bone dysplasias. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 289-94.
29. Reid CS. Breathing problems among little people: when to be concerned. *LPA TODAY* 1992; 29: 8-9.
30. Hunter AGW, Reid ChS, Pauli RM, Scott Ch. Standard curves of chest circumference in achondroplasia and the relationship of chest circumference to respiratory problems. *Am J Med Genet* 1996; 62: 91-7.
31. Zucconi M, Weber G, Castronovo V, Ferini Strambi L, Russo F, Chiumello G, Smirne S. Sleep and upper airway obstruction in children with achondroplasia. *J Pediatr* 1996; 129: 743-9.
32. Radonić M. Opstrukijske apneje u djece. *Medicus* 1998; 7: 215-8.
33. Ligutić I. Hereditarne bolesti praćene gluhoćom. *Symp Otorhinolog lug* 1978; 13: 109-46.
34. Ruiz-Garcia M, Tovar-Baddin A, Del Castillo-Ruiz V, Rodriguez HP, Collado MA, Mora TM, Rueda-Franco F, Gonzales-Astiazaran A. Early detection of neurological manifestations in achondroplasia. *Childs Nerv Syst* 1997; 13: 208-13.
35. Thompson M, Hecht JT, Bohan TP, Kramer LA, Davidson K, Brandt ME, Fletcher JM. Neuroanatomic and neuropsychological outcome in school-age children with achondroplasia. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1999; 88: 145-53.
36. Fowler ES, Glinsky LP, Reiser CA, Horton VK, Pauli RM. Biophysical bases for delayed and aberrant motor development in young children with achondroplasia. *J Dev Behav Pediatr* 1997; 178: 143-50.
37. Yamada Y, Ito H, Otsuba Y, Sekido K. Surgical management of cervicomedullary compression in achondroplasia. *Childs Nerv Syst* 1996; 12: 737-41.
38. Hecht JT, Francomano C, Horton WA, Annegers JF. Mortality in achondroplasia. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 454-64.
39. Ganel A, Horowitz H. Limb lengthening in children with achondroplasia. *Clin Orthop* 1996; 332: 179-83.
40. Weber G, Printer Ch, Meneghel M, Russo F, Mora S, Puzosio M, Del Maschio M, Chiumello G. Human growth hormone treatment in prepubertal children with achondroplasia. *Am J Med Genet* 1996; 61: 396-400.
41. Stamayannou L, Karachaliou F, Neou P, Papataxiarchou K, Pistevo G, Baratsocas CS. Growth and growth hormone therapy in children with achondroplasia. *Am J Med Genet* 1997; 72: 71-6.
42. Seino Y, Moriwake T, Tanaka H, Inoue M, Kanazaki S, Tanaka T, Matsuo N, Niimi H. Molecular defects in achondroplasia and the effects of growth hormone treatment. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 428: 118-20.
43. Tanaka H, Kubo T, Yamate T, Ono T, Kanazaki S, Seino Y. Effect of growth hormone therapy in children with achondroplasia: growth pattern, hypothalamic-pituitary function, and genotype. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 275-80.
44. Ligutić I, Strinović B. Diastrofični nanizam. *Arhiv za št majke i djeteta* 1970; 14: 3-12.
45. Horton WA, Rottwer JJ, Rimoin DL. Standard growth curves in achondroplasia. *J Pediatr* 1978; 93: 435-8.
46. The International Skeletal Dysplasia Registry. The clinical, radiographic and tissue protocol. Cedars-Sinai Medical Center/ Medical Genetics-Birth Defect Center/duncan@csmc.edu.
47. Hall JG, Horton W, Kelly T, Scot Ch. Head growth in achondroplasia. Use of ultrasound studies. *Am J Med Genet* 1982; 13: 105.
48. Rimoin DL. Cervicomedullary junction compression in infant with achondroplasia: when to perform neurosurgical decompression. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 824-7.
49. Warkany J. *Congenital Malformation*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1971: 779.

Summary

SKELETAL DYSPLASIAS SPECIFIC HEALTH CARE FOR CHILDREN WITH CHONDRODYSPLASIAS

Ivo Ligutić, Ingeborg Barišić, Darko Antičević, Javor Vrdoljak, Dragan Primorac

Skeletal dysplasias are a clinically and genetically heterogeneous group of disorders of skeletal development. The authors describe the division of skeletal dysplasias and the value of a team approach in the care of children with hereditary disorders involving abnormal bone and cartilage development. Achondroplasia, as the most common bone dysplasia leading to severely disproportionate short stature, is analysed. The authors stress the need for the specific health care of these patients, give the algorithm of diagnostic procedures, and point out the advantages of follow up of these patients in specialized clinics for bone dysplasias.

Descriptors: OSTEOCHONDRODYSPLASIAS-classification, diagnosis; ACHONDROPLASIA-diagnosis

Primljeno/Received 30. 9. 2000.