

# Možnosť interdisciplinárneho ovplyvnenia hojenia zlomenín dlhých kostí u osteogenesis imperfecta

## Role of an Interdisciplinary Approach in the Healing of Long Bone Fractures in Patients with Osteogenesis Imperfecta

M. KOKAVEC<sup>1</sup>, K. NOVOROLSKÝ<sup>1</sup>, Z. PRIBILINCOVÁ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Detská ortopedická klinika LFUK a DFNSP, Bratislava, Slovenská republika

<sup>2</sup> II. detská interná klinika LFUK a DFNSP, Bratislava, Slovenská republika

### ABSTRACT

#### PURPOSE OF THE STUDY

The aim of the study was to analyze a group of patients who had undergone multilevel osteotomy of long bones and medication therapy for osteogenesis imperfecta (OI).

#### MATERIAL AND METHODS

The group included 14 OI patients (nine girls and five boys) operated on in the years 1996 to 2006, who ranged in age from 3 to 17 years (average, 8.2 years). Due to residual deformation following a fracture of or because of treatment for acute trauma to long bones of the lower extremities, the patients underwent multilevel osteotomy with the use of osteosynthesis (Prevot's rod, six patients; Kirschner's wire, three patients; Küntcher's nail, three patients; Rush's nail, one patient; condylar plate, one patient). A special working and rehabilitation program played an important role in the therapeutic protocol. Four patients treated after 2003 received Pamidronate.

#### RESULTS

Sufficient correction of axil deformity of the legs and equal leg length resulting in gait improvement were achieved in 11 patients. In one patient, osteosynthesis with a condylar plate failed and it was necessary to apply intramedullary elastic fixation. In one patient, tibia vara developed following Küntcher's nail osteosynthesis. In one patient, disunion of bone from osteosynthetic material, with a subsequent supracondylar fracture under the Küntcher's nail, was recorded.

Pamidronate administered in pre- and post-operative periods to the four patients treated after 2003 reduced the need for their immobilization from 6 to 3 weeks, which permitted early rehabilitation and, in one patient, first standing and walking at the age of 12 years.

#### DISCUSSION

The treatment of long bone fractures in OI patients is based on the assumptions that bone healing is not affected and that long immobilization leads to deterioration of osteopenia and to a risk of further fractures. For these reasons, surgical procedures using intramedullary fixation have recently been preferred. Pamidronate administration alleviates pain, improves muscle tonus, reduces the period of immobilization and enhances bone density.

#### CONCLUSIONS

The multidisciplinary, rational approach, which involves early surgical intramedullary fixation of fractures with subsequent rehabilitation and Pamidronate administration, is considered to provide a more effective therapy with better results and therefore better quality of life in patients with osteogenesis imperfecta.

**Key words:** osteogenesis imperfecta, surgical treatment, osteotomy, Pamidronate.

### ÚVOD

#### Historický prehľad

Osteogenesis imperfecta (OI) je skupina dedičných ochorení spojivového tkaniva, ktorá je charakteristická zvýšenou fragilitou kostí s udávanou incidenciou 1: 15 000 až 20 000. Toto ochorenie bolo prvýkrát opísané Ekmanom v roku 1788 a Lobstein popísal neletálnu formu v roku 1833 (cit.sec. 1). Vrolik v roku 1849 opísal letálnu formu a zaviedol názov osteogenesis imperfecta (cit. sec. 1). Gray uviedol, že OI bola

známa už v antickej dobe a bola diagnostikovaná u egyptskej múmie žijúcej okolo roku 1000 pred n.l. (3).

Klinický obraz OI je heterogénny, dominujú opakované zlomeniny dlhých kostí s následnými deformitami končatín, čo vedie k strate mobility a k chronickej bolesti. Je prítomná osteopénia až osteoporóza. V zásade platí, že čím sa zlomeniny objavujú skôr, tým je ochorenie závažnejšie. Hojenie zlomenín prebieha normálne, pseudoartrózy sú vzácne. Recidivujúce fraktúry vedú k skráteniu a deformácii končatín, ku ktorým prispieva aj kĺbová stuhlosť po imobilizácii a poškodenie rastovej platničky po mikrofraktúrach. Frekvencia zlo-



Obr. 1. Rentgenová dokumentácia 3-ročnej pacientky s osteogenesis imperfecta: **a** – zlomenina pravého femuru riešená viacúrovňovou osteotómiou a osteosyntézou Prevotovými prútmi, **b** – stav po 3 mesiacoch od operácie s patrnými známkami hojenia, **c** – nález rok po operácii s nálezom zreteľného prehojenia

Obr. 2. Rentgenová dokumentácia 15-ročnej pacientky s osteogenesis imperfecta – stav po viacúrovňovej osteotómii femuru fixovanej intramedulárne Kuntcherovým klincom, rok po osteosyntéze dochádza k „odrasteniu femuru“ od klinca a k vzniku ďalšej fraktúry pod osteosyntetickým materiálom

menín sa významne znižuje v adolescencii, ale môže sa znovu objaviť u žien po menopauze. Deformity dlhých kostí majú charakter patologického zakrivenia, hrudník býva súdkovitý, s kyfaskoliózami. Pacienti môžu mať relatívne veľkú hlavu a trojuholníkovitú tvár.

U časti pacientov je defektný vývoj chrupu – dentinogenesis imperfecta. Skléry môžu byť modrej až sivej farby. Prítomná býva hypermobilita kĺbov s častými distorziami. Vyvíja sa prevodová porucha sluchu. Môže byť prítomná zvýšená fragilita kapilár s tvorbou hematómov a epistaxou. Častejšie sa vyskytujú hernie. Pacienti majú vždy normálnu inteligenciu. Závažnou komplikáciou ohrozujúcou život je bazilárna invaginácia s možnosťou kompresie mozgového kmeňa pri instabilite väzov v oblasti stavcov C1 – C2.

Klasifikácia OI je problematická vzhľadom k rozdielnym prejavom ochorenia. V súčasnosti sa najviac používa delenie podľa Sillence a spol. (8), ktoré čiastočne zohľadňuje aj genetický podklad ochorenia.

**OI typ I:** modré skléry, dobrá hybnosť končatín,  $\pm$  dentinogenesis imperfecta,  $\pm$  poruchy sluchu.

**OI typ II:** letálny, novorodenci s fraktúrami rebier, respiračné komplikácie.

**OI typ III:** včasné fraktúry, deformity hrudníka, nízky vzrast, kyfaskoliózy, imobilizácia, dentinogenesis imperfecta, menej modré skléry,  $\pm$  poruchy sluchu.

**OI typ IV:** biele skléry, „intermediárny typ“.

**OI typ V a VI:** kalcifikáty v interoesálnej membráne, kompresie stavcov, biele skléry.

Patofyziologicky sa u OI jedná o poruchu tvorby kolagénu I. typu, ktorý sa nachádza v kosti, zuboch, väzoch, koži a v sklérach. Sú známe mutácie v géne pre COLA1 pri OI typ I. až IV. s prevažne autozómovo

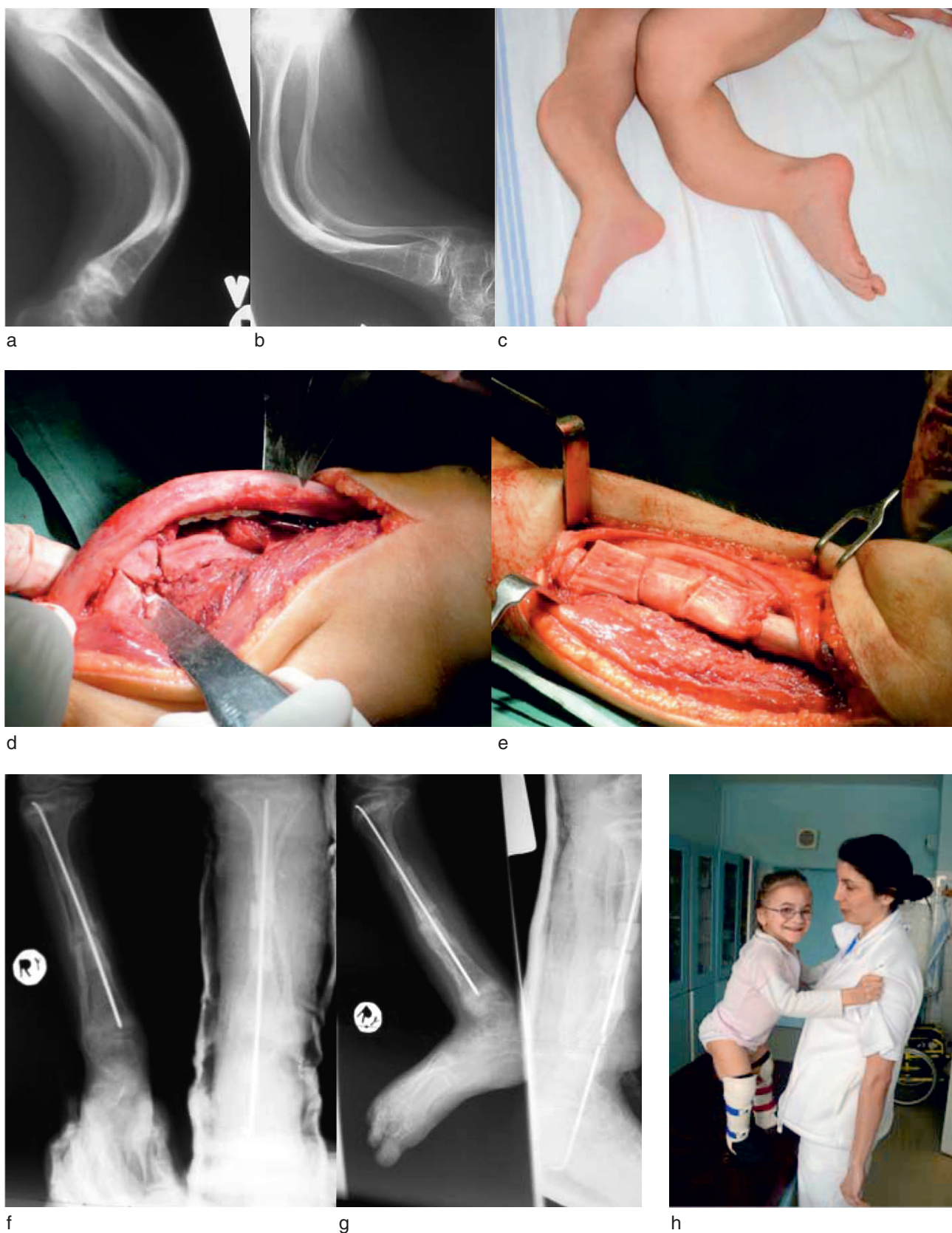
dominantnou, ale aj autozómovo recesívnou dedičnosťou, existujú však aj typy (OI V-VI) bez dokázaných mutácií.

Diagnostika je postavená na uvedenom klinickom obraze pri pozitívnej rodinnej anamnéze fraktúr členov rodiny v detstve. Na rtg je nález osteopénie až osteoporózy s nápadne tenkou kortikális. Rastom sa rádiologické nálezy zhoršujú. Laboratórne môže byť mierne zvýšená ALP, a hyperkalciúria, ale v súčasnosti neexistuje diagnostický laboratórny marker ochorenia. Diferenciálne diagnosticky prichádza do úvahy idiopatická juvenilná osteoporóza, sekundárna osteoporóza a týrané dieťa (4).

Operačná liečba OI je v zásade orientovaná na riešenie akútnej traumy najčastejšie intramedulárnou fixáciou, na riešenie deformít skeletu po zlomeninách, alebo na riešenie zlomeniny v mieste deformity. Významnou súčasťou operačnej intervencie je včasná rehabilitácia.

Medikamentózna liečba kalcitonínom sa preukázala ako neúčinná. Histologické štúdie ukázali, že nárast kostného obratu je u kosti postihnutej OI pravidlom. To predurčuje použitie bisfosfonátov za účelom redukcie osteoklastov podmieňujúcich kostnú rezorpciu. Už temer 10 rokov sa používa v liečbe OI u detí pamidronát v bolusoch intravenózne v 3–4 mesačných intervaloch (2). Liečba pamidronátom významne zmierňuje bolesť, zvyšuje densitu kosti, čím zlepšuje pohyblivosť pacienta. Efekt liečby na kosť zahŕňa nárast veľkosti tiel stavcov a zosilnenie kortikálnej kosti. V súčasnosti pamidronát predstavuje liek prvej voľby u detí s OI (10).

Cieľom nášho príspevku je analýza vlastného súboru pacientov po viacúrovňovej osteotómii dlhých kostí



Obr. 3. Dokumentácia 11-ročnej pacientky s OI III. typu s ťažkými deformitami predkolení, pre ktoré nemohla chodiť (a, b, c); v predoperačnom období dostala bolusy pamidronátu na úľavu bolesti a možnosť rehabilitácie; s odstupom 5 mesiacov po poslednom pamidronáte sa vykonala viacúrovňová osteotómia predkolení v dvoch sedeniach (d, e); z dôvodu úzkeho dreňového kanála sa použila fixácia K-drôtom (f, g); po sňatí sadrovej imobilizácie boli naložené Sarmientove ortézy a začala sa rehabilitácia a vertikalizácia pacientky (h)



v operačnej a medikamentóznei liečbe osteogenesis imperfecta.

## SÚBOR PACIENTOV A METÓDA

Na I. ortopedickej klinike LFUK FNŠP a SZU a na Detskej ortopedickej klinike LFUK a DFNSP bolo spolu v rokoch 1996–2006 operovaných 14 pacientov s osteogenesis imperfecta (tab. 1). Súbor tvorilo 9 dievčat a 5 chlapcov vo veku 2 – 17 rokov (priemerný vek 8,2 roka). U pacientov boli z dôvodu reziduálnej deformity po fraktúre, alebo priamo pri riešení akútnej traumy vykonané viacúrovňové (viac ako jedna) osteotómie v oblasti dlhých kostí dolných končatín a fixované Prevotovými prútmi (7 pacientov, 14 operácií), Kirschnerovými drôťmi (3 pacienti, 5 operácií), Rushovým klincom (1 pacient, 2 operácie) Kuntcherovým klincom (2 pacienti, 4 operácie + 1 resutura) a dlahou (1 pacient, reoperovaný Kuntcherovým klincom). Následná imobilizácia sadrovou dlahou nepresiahla 6 týždňov. Špecifický pracovný a rehabilitačný program bol integrálnou súčasťou liečebného protokolu. Od roku 2003 bol u štyroch pacientov aplikovaný pamidronát.

## VÝSLEDKY

U 11 pacientov zo súboru bola dosiahnutá vyhovujúca axiálna korekcia deformity, ekvalizácia dĺžky končatín a tým aj zlepšenie chôdze (obr. 1).

Z komplikácií sme zaznamenali v jednom prípade úplné zlyhanie osteosyntézy kondylárnou dlahou, čo bolo potrebné riešiť inamedulárnou elastickou fixáciou, u jednej pacientky bola pozorovaná tibia vara po osteosyntéze Kuntcherovým klincom. V jednom prípade odrástol femur od osteosyntetického materiálu a nastala suprakondylická fraktúra pod Kuntcherovým klincom (obr. 2).

Pamidronát v pred- a pooperačnom období podaný u 4 pacientov v poslednom období významne skrátil nutnosť imobilizácie 6 týždňov na 3 týždne, čo umožnilo začať skorú rehabilitáciu a u jednej pacientky prvú vertikalizáciu vo veku 12 rokov (obr. 3).

## DISKUSIA

Liečba zlomenín dlhých kostí u OI vychádza z predpokladu, že hojenie zlomenín nie je porušené a dlhšia imobilizácia zhoršuje osteopéniu so sklonom k ďalším zlomeninám (7). Z tohto dôvodu sa v poslednom čase preferuje operačná liečba s využitím intramedulárnej fixácie (5, 9). Okrem akútnej traumy je hlavným dôvodom indikácie operačnej liečby pri OI kost' deformovaná v dôsledku porušenej svalovej rovnováhy, ktorá je náchylná k následným zlomeninám (11). Ďalšou indikáciou je prirodzené obnovenie tvaru končatín pre zlepšenie funkcie. Najčastejšie sa využíva technika viacpočetných, segmentálnych „salámovitých“ osteotómií diafýzy (10). Princípom sú subperiostálne osteotómie segmentov diafýzy s vyfatím požadovaných klinov, predvrtanie dutiny segmentu a postupná fixácia intra-

Tab. 1. Súbor pacientov s osteogenesis imperfecta operovaných na I. ortopedickej klinike LFUK FNŠP a SZU (1–4) a na Detskej ortopedickej klinike LFUK a DFNSP (5–14) v rokoch 1996–2006

Pacient	Pohlavie	Vek v čase operácie	Lokalizácia OS	Druh OS	Komplikácie	Pamidronát
1.	Ž	15	Femur l. dx.	Kuntcher dx.	Zlomenina pod Kuntch.	–
2.	Ž	13 15	Tibia bil. Femur l. dx.	Kuntcher bil. Kuntcher dx.	Tibia vara	–
3.	M	16 17	Femur l.sin.	90° dlahá	Zlyhanie resutura Kuntcher	–
4.	Ž	6, 7	Femur bil.	Prevot bil.	–	–
5.	M	9	Femur l. dx.	Prevot dx.	–	–
6.	Ž	9 10	Femur bil. Tibia bil.	Prevot bil. Prevot bil.	–	–
7.	Ž	6	Tibia bil.	Kirschner bil.	–	–
8.	Ž	8	Femur bil.	Prevot bil.	–	–
9.	Ž	5	Tibia bil.	Rush nail bil.	–	–
10.	Ž	7	Tibia bil.	Prevot bil.	–	–
11.	Ž	5	Femur bil.	Prevot bil.	–	+
12.	Ž	3	Femur l. dx.	Prevot dx.	–	+
13.	Ž	11	Tibia bil.	Kirschner bil.	–	+
14.	M	2	Femur l.sin.	Kirschner sin.	–	+

medulárnym klincom. Výhodou metódy je veľmi dobrá korekcia bez nutnosti ďalšej fixácie. Nevýhodou je technická a časová náročnosť výkonu s negatívnym vplyvom na celkový stav pacienta. U rastúcich detí je problémom klincovania odrastanie epifýz od zavedeného klinca a vznik novej deformity pri konci klinca a následnej zlomeniny alebo prominencie klinca (4). V našom súbore sme zaznamenali jeden podobný prípad (obr. 2). Panzica a spol. referovali kazuistiku 3-ročného dieťaťa s OI I. typu, ktoré utrpelo zlomeninu femuru v mieste 30-stupňovej angulácie, ktorú bolo treba riešiť inamedulárnou elastickou fixáciou v kombinácii s viacúrovňovou osteotómiou femuru z dôvodu prevencie rizika ďalšej fraktúry v tomto mieste (6). V našom súbore sme sa stretli s obdobnou kazuistikou s výborným pooperačným priebehom.

U pacientky s ťažkou deformujúcou formou OI III. typu s anamnézou asi 50 fraktúr v 11 rokoch života a imobilizáciou pre ťažké deformity končatín a bolesti sa intravenóznym podávaním pamidronátu docielilo odstránenie bolesti, zlepšila sa možnosť predoperačnej prípravy, tonizácie svalov dolných končatín. Následne sa uskutočnila na oboch tíbiách segmetnálna osteotómia s inamedulárnou elastickou fixáciou, čo umožnilo dieťaťu postaviť sa prvýkrát v živote a rádiologicky sú prítomné známky úplného zhojenia zlomeniny (obr. 3).

U jednej 5-ročnej pacientky sa liečba pamidronátom začala pooperačne, čo umožnilo urýchliť jej rehabilitáciu a mobilitu. Po 7 kúrach pamidronátu sa Z-skóre kostnej denzity znížilo z -4,3 na -1,75 SD. V súčasnosti závodne pláva. Z vedľajších účinkov liečby sme 2-krát zaznamenali prechodnú hypertermiu, ktorá dobre reagovala na antipyretiká.

## ZÁVER

Multidisciplinárny racionálny prístup zahrnujúci včasnú operačnú intramedulárnu fixáciu zlomenín s následnou rehabilitáciou a liečbu pamidronátom považujeme za krok k podstatne efektívnejším výsledkom a zlepšeniu kvality zdravia u pacientov s osteogenesis imperfecta.

## Literatúra

1. DUNGL, P.: Ortopedie, Praha, Grada 2005, 287–292.
2. GLORIEUX, F. H., BISHOP, N. J., PLOTKIN, H., CHABOT, G., LANOUE, G., TRAVERS, R.: Cyclic administration of Pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N. Engl. J. Med.*, 339: 947–952, 1998.
3. GRAY, P. H. K.: A case osteogenesis imperfecta associated with dentinogenesis imperfecta dating from antiquity. *Clin. Radiol.*, 21: 106–108, 1970.
4. MAŘÍK, I.: Systemové, končetinové a kombinované vady skeletu – 2. část. *Pohybové ústrojí*, 8: 3–4, 2001.
5. NAPIONTEK, M., SHADI, M., CZUBAK, J.: Multilevel osteotomy with Rush pin fixation in treatment of osteogenesis imperfecta. *Chir. Narzad. Ruchu*, 59: 441–446, 1994.
6. PANZICA, M., GARAPATI, R., ZELLE, B., KRETTEK, C., TSCHERNE, H., PAPE, H. C.: Combination of femoral fracture treatment and corrective osteotomy in a child with osteogenesis imperfecta. *Arch. orthop. traum. Surg.*, 124: 341–345, 2004.
7. PRIMORAC, D., ROWE, D. W., MOTTES, M., BARISIČ, J., ANTICEVIČ, D., MIRANDOLA, S., GOMEZ LIRA, M., KALAJZIČ, I., KUSEC, V., GLORIEUX, F. H.: Osteogenesis imperfecta at the beginning of bone and joint decade. *Croat. Med. J.*, 42: 393–415, 2001.
8. SILLENCE, D.O., SENN, A., DANKS, D.M.: Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J. Med. Genet.*, 16: 101–116, 1979.
9. SOFIELD, H. A., MILLAR, E. A.: Fragmentation realignment and intramedullary rod fixation of deformities of the long bones in children. A ten-year appraisal. *J. Bone Jt Surg.*, 41-A: 1371–1391, 1959.
10. SRIVASTAVA, T., ALON, U. S.: The role of bisphosphonates in diseases of childhood. *Europ. J. pediat.*, 162: 735–751, 2003.
11. ZEITLIN, L., FASSIER, F., GLORIEUX, F. H.: Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *J. pediat. Orthop.*, 12-B: 77–87, 2003.

Doc. MUDr. Milan Kokavec, Ph.D.,  
Detská ortopedická klinika LFUK a DFNSP,  
Limbova 1,  
833 40 Bratislava,  
E-mail: kokavecm@hotmail.com

Práce byla přijata 8. 8. 2007.