

KOŠTANE DISPLAZIJE

DAVOR BEGOVIĆ*

Koštane displazije su važan diferencijalno-dijagnostički problem u pedijatriji i medicinskoj genetici. U radu se iznose novije spoznaje o etiologiji pojedinih koštanih displazija te osobitosti kliničke slike češćih koštanih displazija.

Deskriptori: KOŠTANE DISPLAZIJE, ETIOLOGIJA, KLINIČKA SLIKA

Koštane displazije su čest i značajan dijagnostički problem u pedijatriji, medicinskoj genetici i drugim kliničkim granama zbog brojnosti tipova displazija. U pedijatrijskom radu se nailazi na bolesnike sa relativno blažim i češćim displazijama, kao što je ahondroplazija i slične koštane displazije kod kojih je vodeći simptom neproporcionalno smanjeni rast, ali i na bolesnike s vrlo teškim, ponekad i letalnim stanjima. Teške koštane displazije se mogu prezentirati kao letalna stanja u novorođenačkoj dobi, kao bolesti sa pojačanom lomljivošću kostiju ili pak s povećanom gustoćom kostura.

Poseban dijagnostički problem su letalne koštane displazije, među kojima se može razlikovati više tipova ahondrogeze, te velik broj letalnih osteohondrodisplazija (sindromi sa kratkim rebrima i polidaktilijom, tanatoforična displazija, letalni oblik osteogenesis imperfecte itd.).

Ahondrogezu 1936. Parenti klinički izdvaja od drugih koštanih displazija (1). Tipični znakovi su letalnost, neproporcionalno velika glava i jako skraćene ekstremiteta, vrata i trupa. Oba spola su jednako zahvaćena, opisane su obitelji sa

autosomno recesivnim nasljeđivanjem bolesti, ponavljanjem u braće i sestara, kao i konsangvinitet roditelja. Detaljan opis, uključujući i histološki nalaz, te ime bolesti daje Fraccaro 1952. (2). Bolesnici sa ahondrogezom su ili mrtvorođeni ili umiru u prvim danima nakon poroda, u trudnoćama je čest polihidramniji. Velika glava obuhvaća i preko 40% tjelesne dužine i obično nema hidrocefalus, toraks je kratak i znatno širi nego kod tanatoforičnog smanjenog rasta. Na rendgenogramima se ne vide sternalne jezgre, a mineralizacija trupova kralježaka, posebno cervikalnih i lumbalnih je vrlo slaba ili posve odsutna. Slično se uočava i na kostima zdjelice, talusu i kalkaneusu. U diferencijalnoj dijagnozi prema tanatofornom smanjenom rastu uz ahondrogezu je važno uočiti znatnije skraćivanje kralježnice i odsustvo iskripljenja femura. Histološki se uočava vrlo slabo stvaranje hrskavičnog međustaničnog matriksa, a hondrociti su brojni, veliki i balonirani (3).

Iz kliničke slike Parentijeve ahondrogeze 1964. Grebe i Quelce-Salgado izdvajaju brazilski tip ahondrogeze (4). Uz ahondrogezu tipa Houston (nazvana i Saskatoon tip) se opisuje drugačiji histološki nalaz, kao i tanja rebra sa višestrukim intrauterinim frakturama. 1971. Saldino, te Ryan i Kozlowski opisuju nove tipove ahondrogeze sa znatno blažim skraćanjem ekstremiteta (5, 6). Danas se u literaturi razlikuje više tipova ahondrogeze koje je klinički

vrlo teško razlikovati zbog velikog preklapanja kliničkih slika pojedinih tipova. Novija, jednostavnija podjela ahondrogeza (prema Superti-Furga, 1996.) je u tablici 1 (7).

Tipovi 1A i 1B se razlikuju prema patohistološkom nalazu: uz tip 1A je hrskavični matriks normalan, a postoje inkluzije u hondrocitima, a uz tip 1B se nalaze promjene hrskavičnog međustaničnog matriksa. Najranije opisani Parentijev tip bi se sada klasificirao kao tip 2. Veliki napredak u dijagnostici je otkriće genskih mutacija uz veći broj koštanih displazija.

Iznenadujuće je za kliničara što se više puta pokazalo da klinički vrlo različite koštane displazije često imaju istu molekulsku podlogu - mutacije na istom genu. Tako su mutacije DTDST gena (gen za transport sulfata, lociran na dugom kraku 5. kromosoma) nađene uz ahondrogezu tip 1B, ali i uz nešto blaže koštane displazije kao što su diastrofička displazija (kratica DTD) i atelosteogenezu tip 2 (kratica AO2), obje autosomno recesivno nasljedne. Nađena je korelacija težine mutacije i težine bolesti: teže, stop-mutacije dovode do manjka genskog produkta i nastanka ahondrogeze 1B, a blaže mutacije, gdje se na genu ipak prepisuje manja količina mRNK, dovode do DTD ili AO2. Pojedine mutacije DTDST gena dovode do autosomno recesivne multiple epifizne displazije.

*Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Davor Begović
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Klinika za pedijatriju
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Tablica 1.

Ahondrogeneza, podjela, modificirano prema Superti-Furga A, Rossi A, Steinmann B, Gitzelmann R. A chondrodysplasia family produced by mutations in the diastrophic dysplasia sulphate transporter gene: genotype/phenotype correlations. Am J Med Genet 1996; 63: 144-7.

Table 1

Classification of achondrogenesis, modified from Superti-Furga A, Rossi A, Steinmann B, Gitzelmann R. A chondrodysplasia family produced by mutations in the diastrophic dysplasia sulphate transporter gene: genotype/phenotype correlations. Am J Med Genet 1996; 63: 144-7.

Tip	Stariji eponim	Kratika	Nasljeđivanje	Molekulska podloga
Ahondrogeneza tip 1A	Tip Houston-Harris	ACG1A	AR (?)	?
Ahondrogeneza tip 1B	Fraccaro	ACG1B	AR	Mutacije gena za transport sulfata, DTDST, na 5q
Ahondrogeneza tip 2	Langer-Saldino	ACG2	AD (de novo)	Mutacije kolagen II gena, COL2A1, na 12q

Dijastrofična displazija (DTD) je oblik neproporcionalno smanjenog rasta prepoznatljiv odmah po porodu, sa rizomeličnim tipom skraćivanja ekstremiteta, obostranim ekvino-varusom i deformitetima zglobova. Bolest prvi opisuju Lamy i Maroteaux 1960. Oni daju i ime sindromu prema grčkoj riječi za izvijen, iskrivljen, zbog progresivne skolioze i iskrivljenja ekstremiteta uslijed kontraktura, ponekad i subluksacija (8, 9). Palci ruku su subluksirani u abdukciji (kao kod autostopiranja), ponekad se nalazi i rascjep nepca, kao i teži respiratorni distres. U prvim tjednima života se viđa pseudocistično zadebljanje na uskama (8, 9).

Atelosteogeneza je oblik neproporcionalno smanjenog rasta sa mikromelijom, hipetrofijom proksimalnih krajeva humerusa, hipoplazijom distalnih krajeva humerusa i femura, obostranim ekvino-varusom, hipoplazijom ili aplazijom fibula, luksacijom laktova, hipoplazijom kralježaka i nepravilnom osifikacijom kostiju (3). Nalaze se orijaški, multinuklearni hondrociti. Bolest je često letalna.

Tanatoforma displazija je oblik letalnog smanjenog rasta koji se obično javlja sporadično, pa se smatra da bolest većinom nastaje kao svježja dominantna mutacija, bez ponavljanja u obitelji. Promjene na kosturu donekle slične ahondroplaziji, ali su znatno teže. Bolesnici sa tanatoformnom displazijom imaju veliku glavu, uzak toraks, kratka rebra sa kaležastim krajevima, trup skoro normal-

ne dužine i izrazito kratke ekstremitete u abduciranom položaju (5, 6). Prsti su jako kratki. Kralješci su skraćeni u kranio-kaudalnom smjeru, intervertebralni razmaci su povećani, a u donjim dijelovima kralježnice interpedunkularni razmak je smanjen. Duge kosti ekstremiteta su skraćene, iskrivljene, sa trnastim izraslinama na metafizama. Ponekad se nalazi i hidrocefalus. Tipično je jako suženje foramen magnuma. Patohistološki se vidi dizrupcija hrskavice u zonama rasta, sa perzistiranjem mezenhima. Kao i kod većine teških koštanih displazija, moguća je prenatalna dijagnoza pomoću ultrazvuka.

Najčešća koštana displazija je *ahondroplazija*, sa prosječnom incidencijom od 1:26 000 porođaja. U literaturi incidencija varira od 1:10 000 do 1:70 000 (9). U novorođenačkoj dobi je klinička slika bolesti relativno blaga (porođajna dužina je obično 46-48 cm), a postaje izrazitija s vremenom. U odrasloj dobi je za muške bolesnike prosječna visina 130 cm, a za žene 123. Iako se ahondroplazija ubraja u blaže koštane displazije i bolesnici su obično normalne inteligencije i vode normalan život, u dijela bolesnika se opisuju različite komplikacije (10). Najteža komplikacija u bolesnika sa ahondroplazijom je suženje cervikalnog dijela spinalnog kanala i/ili foramen magnuma sa kompresijom medule, neurološkim ispadima poput tetrapareze, centralno uzrokovanim apneama i mogućnošću smrtnog ishoda. Odrasli bolesnik sa ahondropla-

zijom ima transversalni promjer foramen magnuma kao prosječno novorođenče, a sagitalni kao 2-godišnje djetete. Ponekad se u bolesnika susreću i respiratorne tegobe uslijed premalog toraksa ili opstrukcije gornjeg dijela dišnog sustava. Susreće se i makrocefalija, hidrocefalus, hipotonija, hiperekstenzibilnost zglobova, česte upale srednjeg uha sa mogućnošću slabljenja sluha i kašnjenja u razvoju govora, kao i pretilost i malokluzija (10). U velikoj međunarodnoj seriji iz 1998 koja je obuhvatila 193 bolesnika sa ahondroplazijom iz SAD, Britanije, Kanade i Australije spominje se potreba za ventrikuloperitonejskom drenažom zbog pojave makrocefalije i hidrocefalusa u 11% bolesnika, a potreba za osteotomijama tibija u 17% (10). Sve češće se u tih bolesnika izvodi čak i neurokirurška dekompresija cervikalne medule. U istoj seriji se bilježi i konduktivna naglušnost u čak 38% bolesnika, potreba za logopedskim liječenjem u 10%, te pojava apnea u 8% bolesnika do dobi od 1,5 god, a čak do 16% u kasnijim godinama. Nakon što bolesnici prohodaju, česti su i deformiteti tibija udruženi sa rekurvacijom koljena i torzijom tibije, što može zahtijevati i operativno liječenje. Susreću se i neurološki ispadi, uključujući i smetnje mokrenja, uslijed suženja lumbalnog dijela spinalnog kanala (11). Površina presjeka spinalnog kanala je u visini L1 u bolesnika sa ahondroplazijom prosječno smanjena za 39%, a u visini L5 za 27%. Susreću se i problemi u psihosocijalnoj adaptaciji bolesnika. Ahondroplazija je autosomno dominantno nasljedna, ali veliki broj bolesnika (oko 90%) je jedini bolesnik u obitelji, odnosno predstavlja svježju mutaciju. Pronađen je i gen čije su mutacije odgovorne za ahondroplaziju - FGFR3 gen (akronim od fibroblast growth factor receptor 3), smješten na kratkom kraku 4. kromosoma (12).

Neobično je da velika većina bolesnika ima samo 2 mutacije, a obadvije pogađaju nukleotid 1138 toga gena; radi se ili o tranziciji G1138A (guanin zamijenjen adeninom), ili o transverziji G1138C (guanin zamijenjen citozinom) (12). Postoji povezanost između starije dobi oca i pojave svježih mutacija za ahondroplaziju. Utvrđeno je da svježja mutacija FGFR3 gena skoro uvijek nastaje

na 4. kromosomu koji je bolesnik dobio od oca. Mutacije FGFR3 gena izazivaju poremećaj mitogeneze i/ili diferencijacije uslijed aktivacije tog receptora za faktor rasta. Blaže mutacije dovode do ahondroplazije, a teže do svježih mutacija za tanatofornu displaziju. Pojačana aktivacija FGFR3 se javlja u multiplom mijelomu i karcinomu mokraćnog mjehura i cerviksa. Vrlo rijetko se susreću obitelji sa 2 djeteta sa ahondroplazijom, iako su oba roditelja normalne visine. U tim slučajevima se radi o mozaicizmu u tjelesnim i zametnim stanicama za mutaciju FGFR3 gena (mutacija gena postoji u samo dijelu stanica zdravog roditelja) (13). Mozaicizam sa velikim postotkom stanica koje nose mutaciju se povezuje sa koštanom displazijom koja ima blažu kliničku sliku od ahondroplazije, tzv. hipohondroplazijom.

Hipohondroplazija je blaga, autosomno dominantno nasljedna koštana displazija. Nproporcionalno smanjeni rast uz skraćenje ekstremiteta se obično uoči tek nakon 2. godine života, a zaostatak u rastu je obično blag, pa konačna visina može ponekad biti u području donje granice normalnog. Bolesnici su često snažne mišićne građe, imaju makrocefaliju, blaže izbočeno čelo, a česta je i lumbalna hiperlordoza. Radiološke promjene na kosturu su za razliku od onih kod ahondroplazije, obično blage ili čak odsutne. Ahondroplazija i hipohondroplazija su alelni poremećaji - obje bolesti su uzrokovane mutacijama FGFR3 gena. U bolesnika sa hipohondroplazijom su nalažene posebne mutacije tog gena, poput češće mutacije N540K, te rjeđih mutacija I538V i N540S (14, 15). Opisivani su i bolesnici sa posebno blagom slikom hipohondroplazije, koja nije bila povezana sa mutacijama na kratkom kraku 4. kromosoma, odnosno mutacijama FGFR3 gena. Pojedine teške mutacije FGFR3 gena dovode do tanatoforne displazije tipa 1.

Neobično je što su mutacije FGFR3 gena pronađene i u bolesnika s malformacijskim sindromom povezanim sa kraniosinostozom koronarne suture. Najuočljiviji simptom je jaka brachicefalija i/ili plagiocfalija. U takvih bolesnika se vrlo često nalazi P250R mutacija FGFR3 gena (250. aminokiselina je umjesto pro-

lina arginin) (16). Koronarna sinostoza može biti u takvih bolesnika jednostrana ili obostrana. Jednostrana se obično javlja sporadično i nije vezana sa drugim malformacijama, a obostrana se često javlja obiteljski i može biti udružena sa dizmorfijom lica (hipertelorizam, izbočenje lubanje u temporalnim regijama). U bolesnika sa Apertovim sindromom, koji osim teške kraniosinostoze imaju i malformacije lica i teške simetrične kutane i koštane sindaktilije, su pronađene mutacije gena za receptor za faktor rasta fibroblasta 2 (FGFR2 gen), koji je smješten na 10. kromosomu (17). Mutacije FGFR2 gena su nađene i u bolesnika sa kraniosinostozom i blažim kliničkim slikama, koje se klinički uklapaju u Crouzonov, Pfeifferov i Jackson-Weissov sindrom. U 98,6% bolesnika sa Apertovim sindromom nađene su mutacije S252W ili P253R, smještene u eksonu IIIa FGFR2 gena. Za razliku od toga, u bolesnika sa Crouzonovim, Pfeifferovim i Jackson-Weissovim sindromom nađeno je više missense i splicing mutacija u eksonima IIIa i IIIc FGFR2 gena, a rijetko se i u njih otkriju mutacije tipične za Apertov sindrom. Uz relativno blaži Saethre-Chotzen sindrom nađene su mutacije TWIST gena. Neobično je da su u pojedinih bolesnika sa Crousonovim sindromom udruženim sa akantozom nigrikans nalažene mutacije FGFR3 gena. Isto tako, neki bolesnici sa Pfeifferovim sindromom nisu imali mutaciju FGFR2 gena, nego FGFR1 gena, koji je smješten na 8. kromosomu (fenomen heterogeničnosti bolesti).

Dishondroosteoza (sindrom Leri-Weill) se ubraja u češće i relativno blaže koštane displazije, sa mezomeličnim tipom nproporcionalno smanjenog rasta (skraćene podlaktice i potkoljenice). Bolesnici su u odrasloj dobi visoki između 137 i 152 cm, obično su snažne građe i nemaju većih tegoba osim nešto ograničenja u pokretljivosti laktova i zapešća (OMIM). Na rendgenogramima se nalazi savijen radijus, dislokacija distalnog dijela ulne prema dorzalno, kosi položaj distalnih zglobnih ploha radijusa i ulne u obliku slova V sa nenormalnim položajem karpalnih kostiju - tzv. Madelung deformitet (prisutan u oko 74% bolesnika). Čest je i valgus položaj laktova kao

i skraćenje IV metakarpalne kosti. Klinička slika je obično daleko izraženija u ženskog spola i postaje vidljivija sa dobi što se pripisuje utjecaju estrogena na maturaciju kostura i fuziju epifiznih ploča. Bolest se nasljeđuje kao autosomno dominantne bolesti, iako se SHOX gen ne nalazi na autosomima. Ako oba roditelja imaju Leri-Weillov sindrom, dijete može biti homozigot, sa znatno težom koštanom displazijom koja se naziva Langerov tip mezomelične displazije. Uz Langerov tip mezomelične displazije nađe se izrazito smanjen rast sa jakim skraćanjem radijusa i tibije, te aplazijom ili teškom hipoplazijom ulne i fibule. U odrasloj dobi je maksimalna visina 130 cm.

Otkriven je gen koji je odgovoran za dishondroosteoza, a nalazi se na terminalnom pseudoautosomskom dijelu kratkog kraka X i Y kromosoma, tzv. SHOX gen (skraćeno od Short Stature Homeobox) (18). Bolesnici sa sindromom Leri-Weill (LW) su heterozigoti za deleciju tog gena, što se može dokazati FISH metodom, ili pak imaju točkaste mutacije tog gena. Opisuju se nonsense i missense mutacije. U skupini od 16 obitelji sa LW sindromom u 10 su nađene delecije SHOX gena, a u 6 točkaste mutacije (Berlin 1998. i Huber 2001. OMIM). Pri tome nema razlike u težini kliničke slike između bolesnika sa delecijom i točkastom mutacijom SHOX gena. Morizio i suradnici (2003.) su analizirali SHOX gen FISH metodom u 56 bolesnika sa smanjenim rastom nepoznate etiologije (OMIM). U 4 bolesnika (7,1%) su nađene delecije SHOX gena. Schiller i sur. 2000. analiziraju veći broj obitelji sa LW sindromom i u 41% obitelji ne nalaze promjene SHOX gena (pitanje poligeničnosti). Smatra se da je odsustvo jednog SHOX gena odgovorno i za smanjeni rast i koštane promjene u bolesnika sa Turnerovim sindromom. Pri tome je zaostatak rasta u bolesnika sa LW predstavlja oko $\frac{2}{3}$ zaostatka uz Turnerov sindrom. Obrnuto, "predoziranje" SHOX gena udruženo sa manjkom estrogena dovodi do visokog rasta s dugim ekstremitetima, što se vidi u bolesnika sa 47,XXX, 47,X-XY te XX i XY gonadnom dizgenezom. SHOX ovdje djeluje kao represor fuzije epifiznih ploča, suprotno od estrogena.

Tablica 2.

Sindromi povezani mutacijama Homeobox gena (modificirano prema više autora)

Table 2

Syndromes associated with mutations of Homeobox genes (modified from different authors)

SHOX (Xpter-p22.32 ili Yp11.3)	Leri-Weill s, homozigot je Langer s.
PAX3 (2q35)	Waardenburg s.
PAX6 (11p13)	Aniridija
HOXD13 (2q31-2q32)	Sinpolidaktilija
EMX2 (10q26.1)	Shizencefalija
PITX2 (4q25-q26)	Rieger s.
SHOX2 (SHOT)(3q25-q26)	Slično kao SHOX te s. Cornelia de Lange

Homeobox geni kodiraju proteine koji imaju regiju od 60 aminokiselina, tzv. homeodomena (OMIM). Takvi proteini se vezuju za DNA. Na taj način *Homeobox* geni djeluju kao regulatori transkripcije, i važni su u embriogenezi. Nazivaju ih "*Homeobox* gene superfamily", a njihove mutacije uzrokuju različite bolesti (Tablica 2).

Osteogenesis imperfecta (OI) je skupina nasljednih poremećaja u građi kolagena koji dovode do pojačane lomljivosti kostiju u različitom stupnju, ovisno o tipu bolesti. Prema kliničkoj slici se može razlikovati 4 tipa bolesti (Tablica 3), a prema genskim promjenama i više podtipova.

OI izazivaju mutacije u jednom od dvije vrste alfa lanaca u kolagenu tipa I. Taj tip kolagena je glavni sastojak ekstracelularnog matriksa u kosti i koži. Kolagen tipa I je fibrilarne građe i sastavljen je od dva alfa 1(I) lanca koje kodira gen COL1A1, smješten na 17. kromosomu, te jednog alfa 2(I) lanca kojeg kodira gen COL1A2 (smješten na 7. kromosomu). U većine bolesnika sa blažom OI nađe se smanjena količina strukturno normalnog kolagena tipa I, dok se uz teže oblike OI (tipovi II, III i IV) pronade nenormalno građen kolagen tipa I (19). Takav poremećaj u građi kolagena je najčešće izazvan supstitucijom glicina nekom drugom aminokiselinom u području heliksa jedne ili obje vrste alfa lanaca kolagena tipa I. Takve mutacije su rijetke i često se pojedina mutacija pronade u samo jednoj obitelji ("privatne" mutacije), što otežava gensku dijagnostiku OI (19). Pravilan razmjestaj glicinskih molekula

(u alfa lancu svaka treća aminokiselina je glicin) je bitan za pravilno postavljanje 3 alfa lanca u tzv. trostruki heliks (zavoju). U bolesnika sa OI se, osim genskih analiza, analizira i građa kolagena i prokolagena dobivenog biopsijom kože posebnom elektroforezom (elektroforeza u poliakrilamidnom gelu, tzv. PAGE-SDS elektroforeza). Osim u bolesnika sa OI, mutacije COL1A1 i COL1A2 gena otkrivene su i u bolesnika sa Ehlers-Danlovim sindromom tipa VIIA i B, u kojih se nalazi teška hipermobilnost zglobova (20).

Kampomelična displazija (CMP1) je rijetka i često letalna koštana displazija. Izraz kampomelija ili kamptomelija označava iskrivljene ekstremitete. Najuočljiviji simptom je jaka angulacija obje tibije sa pojavom kožnih jamica iznad najizbočenijeg dijela tibije u području angulacije (OMIM). Uočava se često i angulacija fibula, dok su femuri obično samo blago povijeni. Česta je i brahidaktilija (skraćene falange), rascjep nepca, mala mandibula, široko čelo, kao i teški respiratorni distres u novorođenoj dobi. Opisuje se i hipoplazija i dislokacije vratnih kralješaka, malformacije mozga i druge malformacije.

U preživjelih se obično uočava mentalna retardacija. Za CMP1 se nekada pretpostavljalo da se nasljeđuje autosomno recesivno, ali je danas poznato da se u većini slučajeva radi o svježim mutacijama za autosomno dominantnu bolest. Oko tri četvrtine bolesnika sa CMP1 koji imaju normalan muški kariogram imaju izmijenjen genital sa inverzijom spola, tzv. sex reversal, u blažem ili težem

stupnju. Zbog toga većina bolesnika sa CMP1 ima vanjski genital ženski ili dvosmislen. Bolesnici sa CMP1 i inverzijom spola imaju ili djelomičan razvoj ili potpuni izostanak razvoja tkiva testisa. U bolesnika sa CMP1 i inverzijom spola nađene su mutacije SOX9 gena (smješten na dugom kraku 17. kromosoma). SRY gen, SOX9 gen i drugi geni smješteni na autosomima dovode do diferencijacije testisa i muškog spola (21).

Sindrom *Ellis-van Creveld* ili hondroektodermalna displazija je autosomno recesivna bolest sa postaksijalnom heksadaktilijom na rukama, skraćanjem ekstremiteta, displazijom nokata te jakim valgus deformitetom koljena. Preko polovice bolesnika sa ovim sindromom ima srčanu manu, najčešće veliki ASD ili single atrij. Bolest je česta među Amišima, ali se bolesnici nalaze i u drugim narodima. Bolest je uzrokovana mutacijom EVC gena, koji je smješten na kratkom kraku 4. kromosoma (3).

Kleidokranijalna displazija se ubraja u relativno blaže koštane displazije, nasljeđuje se autosomno dominantno, a uzrokovana je mutacijama gena za transkripcijski faktor CBFA1(RUNX2), koji je lociran na 6p21 (3). Bolesnici su malog rasta, imaju hipoplaziju ili aplaziju klavikula (mogu približiti ramena), mekanu lubanju, široku pubičnu simfizu, kratku srednju falangu 5. prsta, anomalije u rastu zuba, a mogu se javiti i anomalije kralježnice.

Chondrodysplasia punctata je koštana displazija sa tipičnim kalcifikacijama u predjelu epifiznih hrskavica. Razlikuju se dva oblika bolesti. Teži, autosomno recesivni, obično letalni, rizomelički oblik, sa skraćanjem humerusa i femura, nepravilnim metafizama, koronarnim rascjepom trupova kralješaka, mikrocefalijom, obostranom kataraktom, ihtiozom i kontrakturama zglobova, a danas se ubraja u peroksizomske bolesti. Drugi oblik se obično nasljeđuje X-vezano dominantno (može biti letalan u muških bolesnika), a nalazi se uvučen korijen nosa, katarakta, skraćanje ekstremiteta sa kalcifikacijama epifiza, koje je obično asimetrično, te kifoskolioza, kontrakture i linearna područja ihtioziformne eritrodermije. Ovaj oblik bolesti je uzrokovan

Tablica 3.

Podjela osteogenesis imperfecta (modificirano prema više autora)

Table 3

Classification of osteogenesis imperfecta (modified from different authors)

Tip OI	Kliničke osobitosti	Nasljeđivanje
OI tip I (blaži)	Normalan ili skoro normalan rast bez ili sa malo deformiteta, različit broj fraktura, izrazito plave sklere cijelog života, gubitak sluha (50% slučajeva)	AD
OI tip II (letalni)	Letalan in utero ili ili perinatalno, jako smanjen rast, iskrivljenja i deformiteti kostiju, izrazita lomljivost	AD (svježe mutacije) AR (vrlo rijetko)
OI tip III (teški deformiteti)	Progresivni deformiteti kostiju, jači zaostatak rasta, dentinogenesis imperfecta (česta)	AD AR (rjeđe)
OI tip IV (srednje teški)	Smanjenje rasta različitog stupnja, blagi do umjereni deformiteti kostiju, varijabilan broj fraktura, u nekih skolioza i lordoza, česta pojava dentinogenesis imperfecta	AD

mutacijom CDPX gena, koji je lociran na kratkom kraku X kromosoma (3).

Opisana je i X-vezana hondrodisplazija punktata kao dio sindroma susjednih gena na Xp22.3 (Spranger, 1999.). Mikrodelecija obuhvaća CDPX1 gen (uzrokuje hondrodisplaziju punktatu), MRX-49 gen (dovodi do mentalne retardacije), SHOX gen, te gen za arilsulfatazu D i F. Promjene kostura koje podsjećaju na hondrodisplaziju punktatu se opisuju i u djece majki koje boluju od sistemskog lupusa.

Metafizarne hondrodisplazije dovode do koštanih deformiteta (varus deformiteti koljena, zadebljanja metafiza i sl.) kao i RTG promjene na metafizama koje jako podsjećaju na rahitis (22). Ipak nema poremećaja u metabolizmu kalcija, vrijednosti alkalne fosfataze su normalne. Razlikuje se više oblika metafizarnih hondrodisplazija. Metafizarna displazija tipa *Schmid* nasljeđuje se autosomno dominantno, karakterizira ju umjeren zaostatak u rastu i jači valgus deformiteti koljena, a uzrokovana je mutacijom gena za kolagen tip X (COL 10A1), koji je smješten na dugom kraku 6. kromosoma. Metafizarna hondrodisplazija tipa *McKusick* (cartilage-hair hypoplasia) se nasljeđuje autosomno recesivno i povezana je sa skraćanjem ekstremiteta, rijetkom kosom i imunodeficijencijom; tipa *Jansen* se nasljeđuje autosomno dominantno i povezana je sa smanjenim rastom, teškim osteoartritisom i kifoskoliozom, a postoji i oblik metafizarne hondrodisplazije koji je udružen sa švicarskim tipom imunodeficijencije, kao i oblik udružen sa hipoplazijom pankre-

asa i zatajivanjem srži (*Scwachman* sindrom) (3).

Posebna skupina koštanih displazija su *epifizarne displazije*, uz koje se na RTG snimkama nalaze sitne epifize, nepravilnih granica. Bolesnici su često umjereni smanjenog rasta i imaju u kasnijoj dobi teži osteoartritis. Češći oblici epifizarnih displazija se nasljeđuju autosomno dominantno; među dominantnim oblicima se razlikuje *Fairbankov* tip, sa zahvaćenošću većeg broja zglobova, te *Ribbingov* tip koji najjače pogađa glave femura. Opisana su i dva autosomno recesivna oblika epifizarne displazije: kasni ili *Juberg-Holtov* tip koji pretežno zahvaća epifize ekstremiteta, te oblik povezan sa dijabetesom koji započinje u ranoj dobi - sindrom *Wolcott-Rallison* (3).

Spondiloepimetafizarne displazije zahvaćaju kralješnicu, epifize i metafize, dovode do jakog zaostatka u rastu, a razlikuje ih se više oblika, od kojih se većina nasljeđuje autosomno recesivno. *Spondiloepifizarne* displazije dovode do neproporcionalnog smanjenja rasta s jakim skraćanjem vrata i trupa; kongenitalni tip se nasljeđuje autosomno dominantno, a povezan je sa mutacijama gena za kolagen tipa II (COL2A1 gen, smješten na dugom kraku 12. kromosoma), a postoji i kasni oblik koji se nasljeđuje X-vezano recesivno, povezan sa mutacijama SEDL gena (smješten na Xp) (3).

Hereditarne multiple egzostoze se obično nasljeđuju autosomno dominantno, a povezane su sa stvaranjem multiplih osteohondroma u metafiznim regijama dugih kostiju. Prve egzostoze se mogu

javiti već kod rođenja, a nove se pojavljuju sve do puberteta. Mogu izazivati bolove uslijed kompresije živca, poremećaje funkcije zgloba ili rasta kosti, a u 0,5-2% slučajeva prelaze u hondrosarkom. Etiologija je heterogenična - pronađeno je nekoliko gena koji su odgovorni za nastanak multiplih egzostoza. Najčešće se nalaze mutacije EXT1 gena (smješten na 8q) i EXT2 gena (smješten na 11p), dok se rjeđe opisuju mutacije EXT3 gena (smješten na 19p), a sindrom se pokušava povezati i sa mutacijama još nekoliko genskih lokusa (EXTL1, EXTL2 i EXTL3) (23). Napredak u spoznaji povezanosti brojnih genskih lokusa s nastankom različitih koštanih displazija, doveo je do promjena u klasifikaciji koštanih displazija (24).

LITERATURA

- Parenti GC. La anosteogenesi: Una varietà della osteogenesi imperfetta. *Pathologica* 1936; 28: 447-62.
- Fraccaro M. Contributo allo studio del mesenchima osteopoietico - l'acondrogenesi. *Folia Hered Pathol (Milano)* 1952; 1: 190-207.
- OMIM: Online Mendelian Inheritance in man
- Quelce-Salgado A. A new type of dwarfism with various bone aplasias and hypoplasias of the extremities. *Acta Genet. (Basel)* 1964; 14: 63-6.
- Saldino RM. Lethal short-limbed dwarfism: Achondrogenesis and thanatophoric dwarfism. *Am J Roentgenol.* 1971; 112: 185-97.
- Ryan J, Kozlowski K. Radiology of stillborn infants. *Australas. Radiol.* 1971; 15: 213-26.
- Superti-Furga A. Achondrogenesis type 1B. *J Med Genet* 1996; 33: 957-61.

8. Begović D, Ivković-Jureković I, Marinović B. Diastrophic dysplasia with cardiac defect. Croatian Medical Journal 1994; 35: 172-6.
9. Superti-Furga A, Rossi A, Steinmann B, Gitzelmann R. A chondrodysplasia family produced by mutations in the diastrophic dysplasia sulphate transporter gene: genotype/phenotype correlations. Am J Med Genet 1996; 63: 144-7.
10. Hunter AGW, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scot Jr CI. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. J Med Genet 1998; 35: 705-12.
11. Ain M, Chang TL, Schrohowsky J, Carlisle ES, Hodor M, Rigamonti D. Rates of perioperative complications associated with laminectomies in patients with achondroplasia. J Bone Joint Surgery 2008; 90 (2): 295-8.
12. Naski MC, Wang Q, Xu J, Ornitz DM. Graded activation of fibroblast growth factor receptor 3 by mutations causing achondroplasia and thanatophoric dysplasia. Nat Genet 1996; 13: 233-7.
13. Henderson S, Sillence D, Loughlin J. Germ-line and somatic mosaicism in achondroplasia. J Med Genet 2000; 37: 956-8.
14. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Schmidt H et al. Clinical and genetic heterogeneity of hypochondroplasia. J Med Genet 1996; 33: 749-52.
15. Mortier G, Nuytinck L, Craen M, Renard JP, Leroy JG, De Paepe A. Clinical and radiographic features of a family with hypochondroplasia owing to a novel Asn540Ser mutation in the fibroblast growth receptor 3 gene. J Med Genet 2000; 37: 220-4.
16. Lajeunie E, El Ghouzi V, Le Merrer M, Munich A, Bonaventure J, Renier D. Sex related expressivity of phenotype in coronal craniosynostosis caused by the recurrent P250R FGFR3 mutation. J Med Genet 1999; 36: 9-13.
17. Passos-Bueno MR, Richieri-Costa A, Sertie AL, Kneppers A. Presence of Apert canonical S252W FGFR2 mutation in a patient without severe syndactyly. J Med Genet 1998; 35: 677-9.
18. Rappold G, Blum WF, Shavrihova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, Ross JL, Niesler B. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. J Med Genet 2007; 44: 306-13.
19. Nuytinck L, Tükel T, Kayserili H, Apak MY, De Paepe A. Glycine to tryptophan substitution in type I collagen in a patient with OI type III: a unique collagen mutation. J Med Genet 2000; 37: 371-5.
20. Nichols AS, Valler D, Wallis S, Pope FM. Homozygosity for a splice site mutation of the COL1A2 gene yields a non-functional pro- α 2(I) chain and an EDS/OI clinical phenotype. J Med Genet 2001; 38: 132-5.
21. Wagner T, Wirth J, Meyer J et al. Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9. Cell 1994; 79: 1111-20.
22. Baric I, Škrabic V, Begović D, Sarnavka V, Superti-Furga A. A 17-month-old boy with boxed legs. Eur J Pediatr 2000; 159: 863-5.
23. Francannet C, Cohen-Tanugi A, Le Merrer M et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary multiple exostoses. J Med Genet 2001; 38: 430-4.
24. Rimoin DL, Cohn D, Krakow D, Wilcox W, Lachman RS, Alanay Y. The skeletal Dysplasias. Clinical-molecular correlations. Annals of the New York Academy of Sciences. Skeletal biology and medicine, part B: Disease mechanisms and therapeutic challenges 2007; 1117 (1): 302-9.

Summary

THE SKELETAL DYSPLASIAS

D. Begović

The skeletal dysplasias are an important diagnostic problem in pediatrics and medical genetics. The paper describes new data about etiology of the skeletal dysplasias and the clinical symptoms and signs of the more common skeletal dysplasias.

Descriptors: SKELETAL DYSPLASIAS, ETIOLOGY, CLINICAL SYMPTOMS