

Vývoj mezinárodní nomenklatury konstitučních kostních chorob do roku 2001 – aplikace v klinické praxi

I. MAŘÍK, M. KUKLÍK, A. MAŘÍKOVÁ

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu při Katedře antropologie a genetiky člověka PřF UK v Praze

SOUHRN

Mařík I., Kuklík M., Maříková A.: **Vývoj mezinárodní nomenklatury konstitučních kostních chorob do roku 2001 – aplikace v klinické praxi**

Mezinárodní nomenklatura (MN) konstitučních kostních chorob byla poprvé vypracována výborem pro nomenklaturu intrinsických chorob kostí Evropské společnosti pro pediatriickou radiologii v Paříži v roce 1969. V roce 1977 byla provedena první revize a roku 1983 druhá revize MN. Třetí revize – čtvrtá verze Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií (MK OCHD) byla provedena Mezinárodní pracovní skupinou pro konstituční onemocnění v roce 1991. Vycházela výlučně z radiodiagnostických hledisek, podle nichž byly sdruženy do „rodin“ kostní dysplazie s morfologicky podobnými vývojovými odchylkami chondrooseální tkáně. U některých KD byly uvedeny informace o lokalizaci genu na určitém chromosomu, známé genové sekvence, genové mutace a jejich fenotypový projev na úrovni struktury proteinu. Podle páté verze MN z roku 1997 byly rodiny chorob znovu uspořádány na základě recentních etiopatogenetických informací, týkajících se genového anebo proteinového defektu. Kostní dysplazie byly seskupeny do zvláštních rodin podle základního defektu, který vznikl mutacemi ve stejném genu. Ve 3. i 4. revizi MK OCHD Mezinárodní pracovní skupina vynechala klasifikaci dysostóz s vědomím, že je nezbytná reklasifikace. Rychlé pokroky v identifikaci molekulárních změn si vyžádaly v roce 2001 další verzi klasifikace s názvem Mezinárodní nosologie a klasifikace konstitučních chorob kostí. Tato poslední klasifikace je také kombinací morfologického a molekulárního seskupení a předpokládá se, že se budou paralelně rozvíjet dvě vzájemně se ovlivňující klasifikace, a to klinická, zjišťující totožnost akceptované terminologie a další molekulární, která pomůže dalšímu porozumění etiopatogeneze u jednotlivých KD. Hlavní změnou je připojení genetiky podmíněných dysostóz ke KD.

Autoři aplikovali v minulosti na vlastní soubor konstitučních vad 3., 4. a 5. verzi MN OCHD. V práci je prezentován soubor kostních chorob rozdělený s ohledem na současně platnou 6. verzi.

Klíčová slova: kostní dysplazie – konstituční kostní choroby – nosologie – klasifikace – nomenklatura.

SUMMARY

Mařík I., Kuklík M., Maříková A.: **Development of International Nomenclature of constitutional disorders of bone up to 2001 - application to the clinical practice**

International Nomenclature of Constitutional Disorders of Bone was for the first time performed by committee of experts for nomenclature of intrinsic disorders of bone of the European Society of Pediatric Radiology in Paris, 1969 (published in 1972). In 1977 was done the first revision and in 1983 the second revision of International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bone (again in Paris). The third revision – 4th version – of International Classification of Osteochondrodysplasias (OCHD) was performed by international working group on bone dysplasias in Bad Honnef, 1991. This classification was exclusively based on radiodiagnostic criteria, grouping morphologically similar disorders according to its chondroosseous tissue developmental disorders. Information on gene localization, defective proteins and mode of inheritance was tabulated with each entity.

According to the fifth version of International Nomenclature and Classification of the Osteochondrodysplasias (1997), the families of disorders were to some extent rearranged based on recent etiopathogenetic information concerning the gene and/or protein defect in these disorders. In those disorders in which the basic defect was well documented, they were regrouped into distinct families, in which the component disorders were due to mutations in the same gene. In the 4th and 5th version of International Nomenclature and Classification of OCHD, the classification of the dysostoses was neglected but the dysostosis group of disorders is in dire need of reclassification. Rapid advances have been made in identifying the molecular changes responsible for defined conditions. For these reasons a further update on the classification was appropriate and the last International Nosology and Classification of Constitutional Disorders of Bone was done in 2001. While this latest classification remains a combination of morphological and molecular groupings it is anticipated that two parallel but interacting classifications will evolve: one clinical, identifying accepted terminology or nosology, and the other molecular, to help further understand the pathogenesis of individual disorders. The major change in the classification has been the addition of genetically determined dysostoses to the skeletal dysplasias. The authors already used the 3rd, 4th and 5th version of International Nomenclature and Classification of OCHD to classify their own group of patients with constitutional diseases of bone. We present a group of OCHD and dysostoses classified according to the last –sixth version of Constitutional Disorders of Bone Classification in this paper.

Key words: bone (skeletal) dysplasias – constitutional disorders of bone – nosology – classification, nomenclature.

Osteologický bulletin 2004;9(1):22–26

Adresa: Doc. MUDr. Ivo Mařík, CSc., Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu při Katedře antropologie a genetiky člověka PřF UK v Praze, Olšanská 7, 130 00 Praha 3

Došlo do redakce: 5. 11. 2003

Předneseno na 6. kongresu českých a slovenských osteologů v Českých Budějovicích (19.–21. 10. 2003).

Úvod

Osteochondrodysplazie (OCHD) jsou dědičné poruchy metabolismu chrupavčité, kostní a vazivové tkáně, které vznikají na základě endogenních faktorů (monogenní a polygenní dědičnost) v době koncepcce za spoluúčasti teratogenních vlivů. OCHD v šir-

ším slova smyslu označované jako kostní dysplazie (KD) se vyznačují zpravidla krátkou nesouměrnou postavou, abnormalitami tvaru lebky, hrudníku, pánve, obratlů a disproportionálními, většinou deformovanými dlouhými kostmi končetin s různě závažnou poruchou funkce kloubů končetin i páteře. U dětí bývá kloubní hy-

perlaxicitu (v některých případech naopak kloubní ztuhlost), s růstem progredují geneticky předurčené deformity dlouhých kostí a páteře, zvyrazňují se malpozice kloubů (poruchy torse dlouhých kostí) zejména dolních končetin (DK). Později většinou vzniká omezení rozsahu pohybu a kloubní kontraktury v důsledku nekongruence kloubních ploch s předčasným rozvojem osteoartrózy nosných kloubů dolních končetin a spondylózy a spondylartrózy páteře. Generalizované (systémové) dysplazie jsou vývojové choroby růstových epifýz (plotének, chrupavek) dlouhých kostí i obratlů. Termín dysplazie je odvozen od „disordered growth“ a vyjadřuje symetrickou poruchu vývoje a růstu celé kostry [1,2,3,4].

K. Kozłowski a P. Beighton [5] v podruhé vydané monografii „Gamut Index of Skeletal Dysplasias“ v roce 1995 uvádějí, že závažné vrozené vady kostry se zjišťují u více než 500 genetických a vrozených syndromů. Ačkoliv se většina z nich vyskytuje velmi vzácně, jako soubor jsou běžné. Průměrná incidence OCHD se uvádí 0,30–0,45 : 1 000 živě narozených dětí [6].

Klasifikace je podkladem pro diferenciaci jednotlivých odchylek (vrozenných vad, poruch, anomálií, syndromů, chorob), pomáhá zařadit zjištěné defekty do známých syndromů a nosologických jednotek, přispívá k stanovení genetické diagnózy, poskytuje přehled o vadách (chorobách), které náleží do určitého lékařského oboru, a tak nepřímou odráží úroveň dosaženého vědeckého pokroku [1].

Objev rentgenových paprsků fyzikem W. C. Röntgenem v r. 1896 umožnil rozvoj morfologických klasifikací. Vědecký základ klasifikací KD dali genetici Rischbieth a Barrington již v roce 1912. Uveřejnili obsáhlou monografii o trpaslících, která obsahovala 664 kazuistik, 120 vyobrazení a dokonce 233 rodokmenů trpaslíků, které byly popsány v té době v lékařské literatuře [7]. V roce 1972 Volkov uvádí více než 50 různých klasifikací, počínaje Virchowem v roce 1865 a konče vlastní klasifikací v roce 1962 [8]. Volkov [8,9] i většina jiných autorů klasifikují KD společně s kostními nádory pro podobnost některých tumorů s kostními dysplaziemi. Jedná se především o rozsáhlou skupinu KD s dezorganizovaným vývojem chrupavčitých a fibrosních složek kostry. Některé nosologické jednotky se řadí mezi chondrogenní nádory (např. mnohočetné enchondromy a mnohočetné osteochondromy), dále mezi nádory jiné nebo nejisté histogeneze (např. neurofibromatóza a Pagetova choroba) a jiné jsou zařazeny k nádorům podobným onemocněním kostí (např. fibrózní dysplazie) [10]. Každoročně se popisují a uveřejňují díky novým poznatkům a pokrokům vědy desítky kazuistik popisujících novou symptomatologii a syndromologii, jež opravňuje diagnózu nové nosologické jednotky a zařazení do určité skupiny osteochondrodysplazií. Popisování stále nových vrozených malformací kostry, nejednotnost v užívané terminologii a narůstající počet odlišných klasifikací, vytvořených pro účely různých oborů spolu s přibývajícím poznatky etiopatogeneze vnesly do problematiky KD značný chaos. Proto bylo nezbytné vytvořit jednotnou mezinárodně platnou klasifikaci KD.

Metody

Mezinárodní nomenklatura (MN) konstitučních kostních chorob byla poprvé vypracována výborem pro nomenklaturu intrinsických chorob kostí Evropské společnosti pro pediatriickou radiologii (C. Fauré, H. J. Kaufmann, K. Kozłowski, L. O. Langer, J. Lefèvre, P. Maroteaux, J. Sauvegrain, F. N. Silverman, J. Spranger) v Paříži v roce 1969 [11]. Podkladem MN byla Rubinova dynamická klasifikace kostních dysplazií, založená na rozpoznání radiografických abnormalit [12], která se historicky uznává jako jeden z hlavních kroků kupředu v rozvoji oboru KD. MN shrnula poznatky o jednotlivých nosologických jednotkách KD do seznamu a vnesla do oboru logiku a pořádek. V roce 1977 byla provedena **první revize** [13,14,15] a roku 1983 **druhá revize** Mezinárodní nomenklatury [16,17,18]. Snahou obou revizí bylo dosáhnout v mezinárodním

styku jednotné terminologie, odstranit množství synonym a nepřesných názvů pro řadu identických jednotek, eliminovat označení dwarfismus a zavést označení dysplazie (např. místo diastrofické dwarfismu užívat název diastrofická dysplazie) a konečně zařadit nově definované KD. Při druhé revizi byla zařazena nová skupina nazvaná „Rozmanité choroby s postižením skeletu“, zahrnující již dříve známé syndromy, např. Marfanův syndrom, Coffinův-Lowryho a cerebrohepatorenální syndrom, neurofibromatózu aj.

Třetí revize (čtvrtá verze) Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií (MKO) byla provedena na schůzce Mezinárodní pracovní skupiny pro konstituční onemocnění kostí v Bad Honnef v roce 1991 (Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií 1992 [19,18,5]). Proti předchozím verzím prodělala několik větších změn. Vycházela výlučně z radiodiagnostických hledisek, podle nichž byly sdruženy do „rodin“ kostní dysplazie s morfologicky podobnými vývojovými odchylkami chondrooseální tkáně. Nosologické jednotky byly rozděleny do 3 hlavních skupin, zahrnujících:

- A.** defekty dlouhých (a plochých) kostí anebo osového skeletu,
- B.** deorganizovaný vývoj chrupavčitých a vazivových složek kostry,
- C.** idiopatické osteolýzy.

Skupina A. obsahovala 24 podskupin rozdělených na základě společných rentgenologických symptomů. V klasifikaci bylo uvedeno více než 180 nosologických jednotek a současně i číslo, pod kterým je kostní dysplazie uvedena v McKusickově katalogu „Mendelovská dědičnost u člověka“ (Mendelian inheritance in man). U většiny jednotek byl uveden způsob mendelovské dědičnosti. U některých KD byly uvedeny informace o lokalizaci genu na určitém chromosomu (chromosomální mapování) či známé genové sekvence, genové mutace a jejich fenotypový projev na úrovni struktury proteinu. Např. u mukopolysacharidózy IV B se jedná o defekt v genu GLB1, lokalizovaném na krátkém raménku 3. chromosomu (3p21–p13.2) a kódujícím proteinovou sekvenci enzymu Beta-galaktosidázy.

Čtvrtou revizi (pátá verze) Mezinárodní nomenklatury a klasifikace osteochondrodysplazií byla provedena Mezinárodní pracovní skupinou kostních dysplazií v Los Angeles v Kalifornii v roce 1997 [7]. Choroby byly na rozdíl od 4. verze MKO (v které byly nosologické jednotky uspořádány na základě radiologických a morfologických odchylek) uspořádány do „rodin“ na základě recentních etiopatogenetických informací, týkajících se genového anebo proteinového defektu. Kostní dysplazie byly seskupeny podle základního defektu, který vznikl mutacemi ve stejném genu. Patří sem:

- A.** choroby skupiny achondroplazie s mutacemi v receptoru pro fibroblastový růstový faktor 3 (FGFR-3),
- B.** choroby skupiny diastrofické dysplazie s mutacemi diastrophic dysplasia sulfate transporter gene,
- C.** II. typ kolagenopatií s mutacemi kolagenu typu II,
- D.** XI. typ kolagenopatií,
- E.** choroby s mutacemi v cartilage oligomeric matrix proteinu (COMP).

Bylo přidáno několik nových skupin včetně skupiny letální skeletální dysplazie s fragmentovanými kostmi a skupina různě těžké neonatální dysplazie. Přejmenována byla skupina osteodysplastických štíhlých kostí. Skupina dysplazií se zvýšenou kostní hmotností byla rozdělena do 3 nových rodin: 1. zvýšená kostní hmotnost bez modifikace tvaru kostí, 2. zvýšená kostní hmotnost s postižením diafýz a 3. zvýšená kostní hmotnost s metafyzárním postižením. Určité jednotky původně uváděné mezi dysostózami byly již zařazeny k osteochondrodysplaziím, protože jsou způsobeny mutacemi v genech, které jsou sdruženy s dysplaziemi (např. brachydaktylie C, Hunter-Thompsonova dysplazie a Grebeho dysplazie). K spondyloepimetafyzárním dysplaziím uvedeným v 10. skupině byla v Nomenklatuře nově zařazena Chondrodystrofická myotonie. Jako 32. skupina jsou nově zařazeny dysplazie pately.

Pátá revize (šestá verze) Mezinárodní nosologie a klasifikace konstitučních chorob kostí (2001). V září 2001 se setkala v Oxfordu (UK) International Working Group on the Classification of Constitutional Disorders of Bone, aby aktualizovala dosud plat-

nou klasifikaci z r. 1997, přijatou v Los Angeles (USA). Návrh z této komise byl publikován v roce 2002 [20]. Ke změnám došlo především proto, že rapidně pokročily snahy o identifikaci molekulárních změn, jež nesou odpovědnost za určitý typ poruchy, ale

Tabulka 1

Soubor konstitučních kostních chorob a dysostóz, které byly diagnostikovány v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze od ledna 1994. Ke klasifikaci souboru bylo použito Mezinárodní nosologie a klasifikace konstitučních poruch kostí z roku 2001.

OSTEOCHONDRODYSPLAZIE	počet	OSTEOCHONDRODYSPLAZIE	počet
1. Skupina achondroplazie		Mukolipidóza II	1
Achondroplazie	42	Mukolipidóza III	1
Hypochondroplazie	15	23. Skupina nízké porodní váhy se štíhlými kostmi	
3. Skupina metatropických dysplazií		syndrom 3M	2
Metatropická dysplazie	3	24. Dysplazie se sníženou kostní hutnotou	
4. Skupina dysplazií s krátkými žebry		Osteogenesis imperfecta IA	32
Chondroektodermální dysplazie (Ellis van Creveld)	5	Osteogenesis imperfecta IB	4
Thorakolaryngopelvicá dysplazie (Barnes)	1	Osteogenesis imperfecta II	2
6. Skupina diastrofické dysplazie		Osteogenesis imperfecta III	10
Diastrofická dysplazie	3	Osteogenesis imperfecta IVB	3
8. II. typ kolagenopatií		Osteoporosis-pseudoglioma dysplazie	2
Spondyloepifyzární dysplazie (SED) vrozená	2	Idiopatická juvenilní osteoporóza	16
Spondyloepimetafyzární dysplazie (SEMD)	8	25. Dysplazie s defektní mineralizací	
9. XI. typ kolagenopatií		Hypofosfatázie dospělá forma	3
Sticklerova dysplazie	1	Hypofosfatázie infantilní forma	4
10. Jiné spondyloepi-(meta)-fyzární dysplazie		Hypofosfatemická křivice	14
X-vázaná spondyloepifyzární dysplazie pozdní	2	26. Zvýšená kostní hutnota beze změny kostního tvaru	
Progresivní pseudorevmatoidní dysplazie	4	Meliorheostóza	1
Chondrodystrofická myotonie (Schwartzův Jampelův Syndrom)	1	27. Zvýšená kostní hutnota s postižením diafýz	
11. Mnohočetná epifyzární dysplazie a pseudoachondroplazie		Kenny Caffey dysplazie	1
Pseudoachondroplazie	11	Osteoektazie s hyperfosfatázií (juvenilní Paget)	1
Mnohočetná epifyzární dysplazie		28. Zvýšená kostní hutnota s postižením metafýz	
(Typ Fairbank a Ribbing)	19	Kraniometafyzární dysplazie – mírný typ	2
Familiární dysplazie kyčelních kloubů (Beukes)	12	29. Kraniotubulární digitální dysplazie	
12. Chondrodysplasia punctata		Osteodysplastie Melnick Needles	1
Conradi-Hünermann typ	4	30. Neonatální těžké osteosklerotické dysplazie	
13. Metafyzární dysplazie		Caffeyova choroba s prenatálním začátkem	1
Schmid typ	13	31. Neorganizovaný vývoj chrupavčitých a pojivových složek kostry	
McKusick typ (cartilage hair hypoplasia)	2	Mnohočetné kartilaginózní exostózy	12
Metafyzární dysplazie s pankreatickou		Enchondromatóza, Ollier	1
insuficiencí a cyklickou neutropenií (Shwachman Diamond)	2	Enchondromatóza s hemangiomy (Maffucci)	1
15. Brachyolmia spondylodysplazie		Spondyloenchondromatóza	2
Autosomálně dominantní typ	2	Fibrózní dysplazie (McCune-Albright aj.)	1
16. Mesomelické dysplazie		32. Skupina osteolýz	
Dyschondroosteosis (Leri-Weill)	6	Multicentrická tarzální a interfalangeální	1
17. Akromelické dysplazie		Hajdu-Cheney syndrom	2
Trichorinofalangeální dysplazie, typ I	5	32. Dysplazie pately	
Brachydaktylie typ E		Dysplazie nehty – patela (Osteo-onychodysplazie)	4
Akrodysostosis	3	Hypoplazie/aplazie pately	1
Kranioektodermální dysplazie	1	DYSOSTÓZY	počet
19. Dysplazie s převážným postižením membranosních kostí		A. Lokalizované poruchy s postižením převážně lebky a obličeje	
Kleidokraniální dysplazie	3	Crouzonův syndrom	2
21. Mnohočetná vykloubení s dysplaziemi		Syndrom Saethre – Chotzen	1
Larsenův syndrom	1	Kraniosynostóza typ Muenke	2
22. Skupina dysostosis multiplex		B. Lokalizované poruchy s postižením převážně axiálním	
Mukopolysacharidóza II	2	Spondylokostální dysplazie	7
Mukopolysacharidóza IIIA	1	C. Lokalizované poruchy s převládajícím postižením končetin	
Mukopolysacharidóza IVB	2	Fanconiho syndrom	1
Mukopolysacharidóza VI	1		
Alfa Manosidóza	2		

také proto, že byly definovány některé zcela nové jednotky. Rozšířena byla nejen skupina osteochondrodysplazií (z 32 na 33 skupin), ale byly zařazeny i geneticky determinované dysostózy (3 skupiny). Předložená čerstvá klasifikace je kombinací morfologických a molekulárních seskupení; předpokládá se, že se vytvoří dvě propojené klasifikace: jedna bude klinická, identifikující přijatou terminologii a nosologii; další pak molekulární, která by dále pomáhala v pochopení patogeneze jednotlivých poruch. V příloženém seznamu nosologických jednotek, seřazených do přehledné tabulky, je stejně jako v předchozí 5. verzi z roku 1997 uvedena dědičnost, číslo zařazení syndromu podle Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), chromosomální lokalizace, gen, genový produkt a číslo OMIM gen/protein [21]. Větší změnou ve stávající klasifikaci je připojení geneticky definovaných poruch typu dysostóz ke kostním dysplaziím či osteochondrodysplaziím. Odkazujeme čtenáře na webovou stránku OMIM: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>

V šesté verzi jsou uvedeny některé větší změny v klasifikaci kostních dysplazií:

- (1) SADDAN (severe achondroplasia developmental delay and acanthosis nigricans) je syndrom vážné achondroplazie, opožděného vývoje a acanthosis nigricans; byl zařazen do skupiny achondroplazie.
- (2) Skupinu těžké spondylodysplazie opustila letální platyspondylická dysplazie typu San Diego, u níž se ukázalo, že je thanatoforickou dysplazií typ I. Naproti tomu byla skupina rozšířena o opsismodysplazii a spondylometafyzární dysplazii typu Sedaghatian a stala se skupinou morfologicky podobných vad.
- (4) Typ I a III dysplazie s krátkými žebry, jak se ukázalo, jsou různým zakončením téže poruchy. Přidána sem byla thorakolaryngopelvic dysplazie Barnes.
- (6) Do skupiny diastrofické dysplazie byl zařazen autosomálně recesivní typ mnohočetné epifyzární dysplazie.
- (10) Několik nově vymezených poruch bylo začleněno do skupiny spondyloepimetafyzární dysplazie. Jde o SEMD Handigodu typ, SMD s mnohočetnými dislokacemi (Hall), SEMD Pákistanský typ a anauxetickou dysplazii.
- (11) Rodinná dysplazie kyčlí (Beukes) byla začleněna do skupiny mnohočetné epifyzární dysplazie a pseudoachondroplazie.
- (12) Ve skupině chondrodysplasia punctata byl brachytelefalangický typ ztotožněn s X-vázaným recesivním typem Zellweger a vyřazen z ní byl koagulační defekt, závislý na vitaminu K, protože oba nejsou osteochondrodysplaziemi. Začleněna byla naopak CHILD – redukční končetinová ichthioma a HEM (Grenbergova dysplazie) a skvrnitá „dapple“ diafyzární dysplazie (označovaná též jako „vyžraná moly“), které byly vyřazeny z dřívější skupiny letálních chondrodysplazií s fragmentací kostí.
- (16) Do mezomelické skupiny byly začleněny typy Kantaputra, Verloes a Savarirayan.
- (17) Dřívější skupina 17 byla rozdělena na dvě. Novou skupinou 17 jsou akromelické dysplazie a skupinou 18 akromezomelické dysplazie.
- (23) Skupina dysplazií s nízkou novorozeneckou váhou a štíhlými kostmi nyní zahrnuje mikrocefalickou osteodysplastickou dysplazii (Saul-Wilson) a syndrom 3M.
- (24) Zařazeny byly dva nové subtypy osteogenesis imperfecta; typ V, charakterizovaný luxacemi hlavičky radia a tvorbou hyperplastického svalu a typ VI, definovaný podle odlišnosti kostní histologie.
- (29) Formulována byla nová skupina kraniotubulárních prstních poruch, která zahrnuje frontometafyzární dysplazii, osteodysplastii Melnick-Needles, předčasnou osteodysplastii (Ter Haar) a oto-palato-digitální syndromy typ I a II. Dřívější skupina letálních dysplazií s fragmentací kostí byla rozdělena mezi

skupinu chondrodysplasia punctata a skupinu novorozeneckých těžkých osteosklerotických dysplazií.

- (32) Ze skupiny osteolýz byly vyřazeny typy Francois, Whyte-Hemmingway a Giacci.
- (33) Do skupiny patelární dysplazie bylo přidáno několik nových typů. Celkem bylo takto formulováno 33 skupin, spolu se třemi skupinami dysostóz. V práci není uveden bližší popis nových, nebo odlišně pojatých jednotek, toliko seznam nejnovějších publikací, které se ke změnám skupinám vztahují a jejichž definice se vesměs opírá o molekulární poznatky.

Výsledky

Již v roce 1986 autor zhodnotil v disertační práci „Kostní dysplazie“ [22] soubor 180 pacientů s vrozenými systémovými, končetinovými a kombinovanými vadami. Soubor obsahoval 46 nosologických jednotek, které byly klasifikovány s ohledem na Mezinárodní nomenklaturu konstitučních kostních chorob z roku 1983. V roce 1994 se spoluautory publikoval původní práci „Komplexní přístup k systémovým a kombinovaným končetinovým vadám pohybového ústrojí“ [1], kde byl hodnocen soubor 620 pacientů, u kterých bylo diagnostikováno 74 nosologických jednotek. I v této práci byl soubor pacientů klasifikován podle Mezinárodní nomenklatury konstitučních kostních chorob z roku 1983.

V dalších původních sděleních „Diagnostika, klasifikace a komplexní péče o pacienty s osteochondrodysplaziemi“ [2] a „Osteochondrodysplazie – diagnostika, klasifikace, terapie“ [3], kde jedním ze spoluautorů byl K. Kozłowski, bylo prezentováno 35 nosologických jednotek diagnostikovaných u souboru 220 pacientů za pětileté období existence Ambulantního centra pro vady pohybového aparátu v Praze. Soubor pacientů s OCHD byl rozdělen s ohledem na čtvrtou verzi Mezinárodní klasifikaci osteochondrodysplazií z roku 1991 založenou výlučně na radiodiagnostické diagnostice a stratifikaci.

Patá verze Mezinárodní nomenklatury a klasifikace osteochondrodysplazií z roku 1997 (7) byla použita k charakteristice souboru 271 pacientů s osteochondrodysplazií. V této skupině bylo diagnostikováno 58 nosologických jednotek. Soubor pacientů byl dispenzarizován a komplexně léčen v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze v letech 1994–2000 [4].

Zkušenosti s aplikací 6. verze Mezinárodní nosologie a klasifikace konstitučních poruch kostí (2001) jsou uvedeny v *tabulce 1*, která zahrnuje jednak 303 pacientů a 57 nosologických jednotek osteochondrodysplazií a jednak 13 pacientů a 5 nosologických jednotek dysostóz. Soubor představuje pacienty sledované a léčené v Ambulantním centru pro vady pohybového aparátu v Praze v období od roku 1994.

Diskuze

První dvě verze Mezinárodní nomenklatury z let 1969 a 1977 [11,13,15] i podruhé revidovaná Mezinárodní nomenklatura KD v roce 1983 [16] – třetí verze – se vyznačovaly neúplností a nepřehledností [23]. Nedokonalost prvních tří verzí MN byla způsobena hlavně současným používáním klinicko-radiologické klasifikace a zaváděním klasifikace etiopatogenetické.

Čtvrtá verze MKO z roku 1991 [19] vycházela výlučně z radiodiagnostických hledisek, podle nichž byly sdruženy do „rodin“ kostní dysplazie s morfologicky podobnými vývojovými odchylkami chondrooseální tkáně. V této verzi oproti předchozím verzím Mezinárodní nomenklatury konstitučních kostních chorob nebyly zahrnuty dysostózy (s postižením lebky a obličeje, s převážně axiálním postižením a s převážným postižením končetin), čímž se značně zvětšila její neúplnost. Pracovní skupina nebyla schopna provést přehodnocení této rozsáhlé heterogenní skupiny. Chromosomální aberace byly přiřazeny k 13. podskupině tečkových epifýz (chondrodysplasia punctata) spolu s warfarinovou embriopatií a fetálním alkoholovým syndromem. Nosologické jednotky ze

skupiny primárních metabolických chorob (verze MN konstitučních kostních chorob z roku 1983) byly uvedeny jako samostatné podskupiny ve skupině A, a to jako 10. podskupina – Dysostosis multiplex (mukopolysacharidózy) a 23. podskupina – Dysplazie s defektní mineralizací. Homocystinurie a Menkesův syndrom byly zařazeny k 22. podskupině – Dysplazie se sníženou kostní hmotností. Etiopatogenetické znalosti i přes velmi rychlé pokroky v biochemii a molekulární biologii byly dosud příliš úlomkovité, aby bylo možné zavedení kauzální klasifikace.

V páté verzi MN z roku 1997 [24] byly rodiny chorob uspořádány na základě recentních etiopatogenetických informací, týkajících se genového anebo proteinového defektu. Kostní dysplazie byly seskupeny do zvláštních rodní podle základního defektu, který vznikl mutacemi ve stejném genu. Stále existuje množství kostních dysplazií, u kterých základní molekulární defekt není rozpoznán. Se stoupajícím tempem molekulárních objevů bude klasifikace a nomenklatura průběžně doplňována a obměňována. Mezinárodní pracovní skupina i v této verzi vynechala klasifikaci dysostóz s vědomím, že je nezbytná reklasifikace této rozsáhlé heterogenní skupiny ve světle rychlého vývoje našich znalostí o genomu člověka. Ze seznamu dysplazií se zvýšenou kostní hmotností vypadla bez zdůvodnění Pachydermoperiostóza. Chromosomální aberace byly zcela opomenuty přestože patognomonické dysplastické nálezy na skeletu jsou u většiny známých aberací jako např. Turnerův a Downův syndrom. Ve 4. i 5. verzi Mezinárodní nomenklatury postrádáme většinu nosologických jednotek uvedených ve 3. verzi Nomenklatury z roku 1983 pod názvem „Rozličné odchylky postihující kosti“ jako například Marfanův syndrom, vrozená arachnodaktylie s kontrakturami, syndrom nevidinného bazaliomu, neurofibromatóza aj.

Šestá verze Mezinárodní nosologie a klasifikace konstitučních poruch kostí (2001 [20]) je kombinací morfologických a molekulárních seskupení; předpokládá se, že se vytvoří dvě propojené klasifikace: jedna bude klinická, identifikující přijatou terminologii a nosologii; další pak molekulární, která pomáhá v pochopení patogenezy jednotlivých poruch. Větší změnou ve stávající klasifikaci je připojení geneticky definovaných poruch typu dysostózy ke kostním dysplaziím či osteochondrodysplaziím. Je tomu tak proto, že v klinické praxi se tyto dvě skupiny překrývají. Dysostózy lze definovat jako kostní malformace, objevující se solitárně, nebo v kombinaci. Dysostózy jsou statické a jejich malformace se objevují v době blastogenezy (prvých 8 týdnů embryonálního života). To je rozdíl proti kostním dysplaziím, které se často objevují po tomto období, postihují větší kosterní oddíly generalizovaně a mají tendenci se vyvíjet v dalším životě jako následek aktivního genetického vlivu. Zařazeny byly jen ony dysostózy, které mají identifikovaný chromosomální lokus. Dělí se do tří skupin: na ty, které postihují převážně lebku a obličej, jiné, s převážně axiálním postižením a další, s převážně končetinovým postižením. První skupina zahrnuje především různé kraniosynostózy, které jsou následek mutací genu FGFR. Druhá skupina zahrnuje různé vady páteřní segmentace a třetí skupiny ektrindaktylie a Fanconiho syndromu. Brachydaktylie byly v klasifikaci z r. 1997 [24] začleněny do 17. skupiny mezi akromelické a akromezomelické dysplazie; nyní zůstávají ve skupině akromelické dysplazie, ačkoliv by se logicky mohly přesunout do klasifikace dysostóz.

Závěr

Mezinárodní nosologie a klasifikace konstitučních poruch kostí (2001 [20]) zahrnuje 250 nosologických jednotek osteochondrodysplazií a 40 jednotek dysostóz. V současné době mají autoři vlastní zkušenost s diagnostikou a léčením 57 nosologických jed-

notek osteochondrodysplazií (303 pacientů) a 5 jednotkami dysostóz (13 pacientů). Uvedená klasifikace souboru je výsledkem systematické komplexní péče o pacienty z celé České republiky, která je poskytována týmem specialistů v Ambulantním centru pro vady pohybového v Praze od roku 1994.

Na zpřístupnění původní pařížské Mezinárodní nomenklatury konstitučních kostních chorob i dalších jejích verzí (revizí) naší lékařské veřejnosti měl největší zásluhu J. Kolář, který uveřejnil překlady názvosloví seznamů kostních chorob včetně nezbytných komentářů v časopisech Česká radiologie [13] a Pohybové ústrojí [17,18,21].

Poděkování

Děkujeme za mnohaletou spolupráci panu prof. dr. Med. Kazimierzovi S. Kozłowskiemu, M.R.A.C.R. (New Children's Hospital, Sydney, NSW), který přispěl k diagnostice mnoha našich pacientů. K. Kozłowski se od roku 1994 zúčastňuje seminářů každoročně organizovaných Ambulantním centrem pro vady pohybového aparátu („Case presentation conferences“).

Literatura

- Mařík I, Zubina P, Kuklík M, et al. Komplexní přístup k systémovým a kombinovaným končetinovým vadám pohybového ústrojí. *Pohybové ústrojí* 1994;1:33–49.
- Mařík I, Kozłowski KS. Diagnostika, klasifikace a komplexní péče o pacienty s osteochondrodysplaziemi. *Pohybové ústrojí* 1998;5:172–189.
- Mařík I, Kuklík M, Zemková D, et al. Osteochondrodysplazie – diagnostika, klasifikace, terapie. *Čs Pediatr* 1999;54:183–189.
- Mařík I. Systémové, končetinové a kombinované vady skeletu – 1. část: diagnostické, terapeutické a biomechanické aspekty. Monografie. In: *Pohybové ústrojí* 2000;7: 81–215.
- Kozłowski K, Beighton P. Gamut Index of Skeletal Dysplasias. An Aid to Radiodiagnosis. 2nd ed., London, Berlin, Heidelberg, New York, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest: Springer-Verlag 1995:214.
- Hagenäs L. Auxological Standards in Bone Dysplasias. *Horm Res* 1996;45 (Suppl 2):24–34.
- Rischbieth H, Barrington A. Treasury of Human Inheritance, Parts VII, VIII, Section XV A, Dwarfism, London 1912:355.
- Volkov MV. Childhood Osteology. Bone Tumours and Dysplasias. Moscow: Mir Publishers, 1972:466.
- Volkov MB. Bolesti kostí u dětí. Moskva: Medicina, 1985:512.
- Matějovský Z., Povýšil C, Kolář J. Kostní nádory. Praha: Avicenum/zdravotnické nakladatelství, 1988:447.
- Fauré C, Kaufmann HJ, Kozłowski K, et al. Nomenclature of Constitutional (Intrinsic) Diseases of Bones. *Pediatrics* 1971;47:431–36.
- Rubin P. Dynamic Classification of Bone Dysplasias. Chicago: Year Book Medical Publishers 1964:410.
- Kolář J. Mezinárodní nomenklatura konstitučních kostních chorob. *Čs Radiol* 1979;33:135–139.
- Brychnáček V. Nomenklatura konstitučních kostních chorob, *Čs Pediatr* 1979;34:308–310.
- Rimoin DL, Hall JG, Maroteaux P, et al. Nomenclature of constitutional diseases of bone with bibliography. *Birth Defects Orig Art Ser XV*, 1979:10.
- International nomenclature of constitutional diseases of bone. Revision, May, 1983, *Ann Radiol* 1983;26:457–462.
- Kolář J. Mezinárodní nomenklatura konstitučních kostních chorob. *Pohybové ústrojí* 1994;1:17–24.
- Kolář J. Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií. *Pohybové ústrojí* 1994;1:69–84.
- International classification of osteochondrodysplasias. The International Working Group on Constitutional Diseases of Bone /Communicated by J. Spranger/, *Eur J Pediatr* 1992;151: 407–415.
- Hall ChM. International Nosology and Classification of Constitutional Disorders of Bone (2001). *Amer J Med Gen* 2002;113:65–77.
- Kolář J. Aktuální nosologie a klasifikace konstitučních kostních poruch (2001). *Pohybové ústrojí* 2002;8,3 + 4:v tisku.
- Mařík I. Kostní dysplazie. Kandidátská disertační práce, 1. a 2. svazek. Praha: Fakulta dětského lékařství University Karlovy, 1986:470.
- Pazderka V, Brychnáček V. Kritické poznámky k rozdělení osteochondrodysplazií (první sdělení). *Čs Patol* 1981;17:173–183.
- International Nomenclature and Classification of the Osteochondrodysplasias (1997). International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. *Amer J Med Gen* 1998;79:376–382.