

W skrócie

Achondroplazja

William B. Stratbucker, MD, MS
Helen DeVos Children's Hospital Michigan
State University Grand Rapids, Mich.

Doktorzy Stratbucker i Serwint deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy artykuł. Artykuł nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Health Supervision for Children With Achondroplasia.
American Academy of Pediatrics: Clinical Report.
Pediatrics. 2005; 116: 771-783.

Achondroplasia. Horton WA, Hall LG, Hecht JT. *Lancet*. 2007; 370: 162-172.

Mortality in Achondroplasia Study: A 42-Year Follow-Up. Wynn J, King TM, Gambello MJ, et al. *Am J Med Genet*. 2007; 143A: 2502-2511.

Weight for Age Charts for Children with Achondroplasia. Hoover-Fong JE, McGready J, Schulze KJ, et al. *Am J Med Genet*. 2007; 143A: 2227-2235.

Achondroplazja jest jedną z najczęstszych dysplazji szkieletowych i najczęstszym stanem chorobowym związanym z niskim wzrostem i nieproporcjonalną budową ciała. Częstość występowania wynosi od 1 na 10 000 do 1 na 30 000 żywych urodzeń. Na świecie żyje ponad 250 000 ludzi z tą chorobą. Achondroplazja dziedziczy się autosomalnie dominująco z całkowitą penetracją genu. U ponad 75% chorych noworodków achondroplazja jest jednak skutkiem nowej mutacji. Defekt genetyczny w ponad 95% przypadków dotyczy zastąpienia glicyny arginą w pozycji 380 genu zmapowanego w pozycji 4p16.3, kodującego receptor dla czynnika wzrostu fibroblastów 3 (fibroblast growth receptor 3, FGFR3). Ta substytucja skutkuje nabyciem funkcji przez gen *FGFR3* i zmniejszonym wewnątrzchrzęstnym kostnieniem oraz zahamowaniem wzrostu chondrocytów w płytce chrząstki. Ze sporadycznymi przypadkami związany jest zaawansowany wiek ojca, zwłaszcza powyżej 35 lat. Mutacja w konfiguracji homozygotycznej jest letalna. Rzadka mutacja prowadzi do stanu zwanego ciężką achondroplazją z opóźnieniem rozwojowym oraz rogowaceniem ciemnym (SADDAN).

Hipochondroplazja jest lżejszą postacią achondroplazji.

Rozpoznanie prenatalne zwykle ustala się wtedy, kiedy w badaniu USG w trzecim trymestrze ciąży wykrywa się skrócenie kości długich. Rodziny mogą być błędnie poinformowane, gdyż obraz USG nie jest jednoznaczny. W celu potwierdzenia rozpoznania możliwe jest wykonanie diagnostyki molekularnej. Po urodzeniu rozpoznanie może być potwierdzone radiologicznie z analizą szkieletową ukazującą zwężoną podstawę czaszki, kwadratowe kości długie, ręce trójzębne, proksymalne przejaśnienia w kościach udowych oraz skrócenie proksymalnych segmentów kości długich. Dodatkowymi cechami klinicznymi pomagającymi w ocenie noworodków są mikrocefalia oraz znaczna guzowatość czołowa. Rozpoznanie jest opóźnione u ponad 20% dzieci wtedy, gdy choroby nie podejrzewa się bezpośrednio po urodzeniu. Dodatkowe cechy zauważane podczas pierwszego roku po urodzeniu to hipotonia oraz opóźnienie rozwoju ruchowego, chociaż ostatecznie chory osiąga prawidłowy rozwój.

Oczekiwana długość życia może zbliżyć się do wartości średniej, ale najnowsze dane wskazują, że swoista dla wieku śmiertelność jest podwyższona w każdym wieku. Nieprawidłowy wzrost kości prowadzi do wielu przewidywalnych komplikacji, z których część może być zmodyfikowana przez odpowiednio wczesne poradnictwo oraz dokładne monitorowanie.

Najbardziej niepokojące są powikłania neurologiczne. Noworodki mają duże głowy i może u nich wystąpić zwężenie połączenia czaszkowo-szyjnego. Ucisk rdzenia kręgowego w obrębie szyjnego połączenia rdzeniowego może prowadzić do nagłego zgonu w dzieciństwie, znacznie częściej powodować hipotonię, a w konsekwencji opóźnienie rozwoju ruchowego. Należy unikać mechanicznego kołysania i noszenia w nosidełkach, aby zminimalizować ruch głowy noworodka. Operacyjne podpotyliczne odbarczenie wskazane jest wtedy, gdy występuje hiperrefleksja kończyn dolnych, klonusy oraz epizody płytkiego oddechu pochodzenia ośrodkowego w pletyzmogramie. Pomiar roz-

miaru głowy oraz, w razie wskazań, ultrasonografia głowy zalecane są zaraz po urodzeniu i później regularnie przez całe dzieciństwo w celu monitorowania rozmiaru komór mózgu w związku z ryzykiem wystąpienia wodogłowia. Trzony kręgow mają krótkie nasady łuku i wąskie odległości międzynasadowe. Wraz z wiekiem pacjenta wymiary kanału kręgowego zmniejszają się w stosunku do wymiarów rdzenia kręgowego, co może prowadzić do stenozy części lędźwiowej rdzenia kręgowego. Wskazaniem do laminektomii są chromanie przestankowe oraz hiperrefleksja kończyn dolnych.

Wśród powikłań ortopedycznych można wyróżnić garb piersiowo-lędźwiowy, rozwijający się zwykle około 4 miesiąca życia. Wygięcie kończyn dolnych występuje stosunkowo wcześnie, a zewnętrzna rotacja bioder, typowo spotykana tuż po urodzeniu, ustępuje, kiedy zaczyna przyrastać masa ciała. Utrzymująca się kifoza z wiekiem ulega pogorszeniu, zaostrzając stenozę rdzeniową.

Ucisk pnia mózgu może prowadzić do ośrodkowego bezdechu, a niedorozwój pośrodkowej części twarzy może się przyczynić do powstania obturacyjnego bezdechu. Migdałki oraz tkanka chłonna mogą utrudniać oddychanie przez ograniczenie przestrzeni gardłowej, a pacjenci mogą poczuć się lepiej po operacji usunięcia migdałków. Upośledzenie czynności oddechowej może spowodować nieprawidłową wymianę gazową, co związane jest ze wzrostem ryzyka zaburzeń poznawczych. Pacjenci z achondroplazją zwykle wykazują się niemal normalną inteligencją. Trąbki Eustachiusza są krótkie i często występuje nawracające zapalenie ucha środkowego. Pewien stopień głuchoty typu przewodzeniowego stwierdzono u ponad 40% dorosłych chorych. Mogą pojawić się również zaburzenia artykulacji oraz opóźnienie rozwoju mowy.

Otyłość, powszechna w obecnych czasach, jest szczególnie niebezpieczna u pacjentów z achondroplazją, ponieważ pogłębia lordozę lędźwiową i przyczynia się do zwiększenia wskaźnika zgonów z przyczyn sercowych. W wyniku otyłości następuje zaostrzenie

wczesnej choroby zwyrodnieniowej stawów i obturacji górnych dróg oddechowych. Dla chorych na achondroplazję zostały opracowane swoiste krzywe wzrostu masy ciała w stosunku do wzrostu i wieku. Zaleca się konsultację z dietetykiem.

W badaniach klinicznych zastosowano hormon wzrostu, jednak korzyści z jego długotrwałego stosowania są dyskusyjne i terapia z jego zastosowaniem nie jest obecnie rekomendowana. Zabiegi chirurgicznego wydłużania kończyn charakteryzują się niewielką skutecznością, są ponadto uciążliwe i, jak dotychczas, budzą wiele kontrowersji. Badania dotyczące inhibitora kinazy tyrozynowej dla FGFR3 prowadzone są na modelach zwierzęcych. Jak dotąd sukces jest ograniczony.

Komentarz

Doktor Stratbucker podkreśla znaczenie wczesnego poradnictwa oraz kontroli, którą pediatrzy muszą przedsięwziąć, aby odpowiednio wcześnie zidentyfikować i zapobiec chorobowości. Pediatrzy muszą również być świadomi, że problemy psychospołeczne dzieci chorych na achondroplazję mogą wysuwać się na czoło, podobnie jak niska samoocena oraz problemy mentalne. Zasugerowanie rodzinie wsparcia ze strony takich organizacji, jak Little People of America (www.lpaonline.org) oraz wprowadzenie ich w krąg rodzin z podobnymi problemami mogą być bardzo pomocne. Zapewnienie odpowiednich udogodnień zarówno w domu, jak i w szkole może pomóc w samodzielnym funkcjonowaniu

niskorosłego dziecka, a terapeuci mogą pomóc w osiągnięciu tego celu.

Janet R. Serwint, MD
Redaktor konsultant

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatric in Review*, Vol. 30, No. 3, March 2009, p. 114: Achondroplasia, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Szulc,
Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii Dziecięcej,
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu



Zmiany obserwowane w układzie kostnym są następstwem nieprawidłowości w kostnieniu śródchrzęstnym, które ulega znacznemu przyhamowaniu, podczas gdy kostnienie odokostnowe i na podłożu błoniastym przebiegają prawidłowo. Według klasyfikacji karłowatości w przebiegu dysplazji szkieletowych achondroplazja zaliczana jest do nieproporcjonalnych, krótkokończynowych dysplazji rizo-melicznych, w których skrócenie dotyczy przede wszystkim proksymalnych segmentów kończyn (ramion i ud). Wysokość tułowia zbliżona jest do prawidłowej. W rozwoju dziecka zwraca uwagę opóźnienie rozwoju ruchowego. Dzieci obarczone tą chorobą umiejętność samodzielnego chodzenia uzyskują zazwyczaj pod koniec drugiego roku życia. U większości dzieci, u których nie stwierdzamy wodogłowia, inteligencja jest prawidłowa.

W komentowanej pracy w opisie głowy noworodków użyto określenia mikrocefalia. To określenie należy doprecyzować: kości pokrywy czaszki mają prawidłowy kształt i wielkość. Kości środkowej części twarzy i podstawy czaszki są niecałkowicie rozwinięte. Noworodki mają więc duże głowy z jednocześnie zwężonym połączeniem czaszkowo-szyjnym. Tym faktom przypisuje się możliwość wystąpienia powikłań neurologicznych, wymagających niekiedy leczenia neurochirurgicznego.

W zakresie kręgosłupa obserwujemy dwa rodzaje zwężeń mogących powodować ucisk elementów układu nerwowego: kanał kręgowy ulega zwężeniu, zwłaszcza w części lędźwiowej, jednocześnie występuje

zwężenie otworów międzykręgowych. W rezultacie mogą wystąpić objawy będące następstwem „ucisku ogona końskiego” i objawy korzeniowe.

Wśród chorych leczonych w naszym ośrodku nie obserwowaliśmy pogorszenia kifozy kręgosłupa i związanych z nią powikłań neurologicznych mogących być następstwem stenozy kanału kręgowego. Nietypowa kifoza połączenia piersiowo-lędźwiowego stwierdzona po urodzeniu poprawiała się po rozpoczęciu samodzielnego chodzenia.

Ręka trójzębna jest następstwem występowania odstępu między trzecim i czwartym promieniem. To zniekształcenie nie prowadzi zazwyczaj do upośledzenia funkcji chwytnej ręki. Częstym objawem ortopedycznym jest przykurcz zgięciowy łokcia, któremu niekiedy towarzyszy zwichnięcie głowy kości promieniowej.

Do stałych objawów achondroplazji należy ustawienie w rotacji zewnętrznej kończyn dolnych w stawach biodrowych, przeprost w stawach kolanowych z jednoczesną ich szpotawością lub koślawością. Objawy te wiążą się z wiotkością aparatu więzadłowego.

Miednica jest szeroka i płaska. Panewki stawowe ustawione horyzontalnie, dobrze pokrywają głowy kości udowych. U chorych z chondrodysplazją nie obserwujemy zwichnięć stawów biodrowych.

Zniekształcenia wynikają z zaburzenia wzrostu kości na długość i prowadzą do poszerzenia przynasad oraz pogrubienia i skrócenia kości długich. Powyższym nieprawidłowościom towarzyszą zniekształcenia kątowe

przynasad (szpotawość lub koślawość stawów kolanowych).

Wśród problemów ortopedycznych najczęstsze są bóle odcinka lędźwiowego kręgosłupa, powszechne już po 20 r.ż., oraz chromanie neurogenne powodujące wczesne ograniczenie wydolności chodu. Przyczyną powyższych dolegliwości jest stenoza kręgosłupa, którą można wykazać w badaniu MR lub w mielografii łączonej z TK. Potwierdzenie rozpoznania znacznej stenozy stanowi wskazanie do szerokiej dekompresji kanału kręgowego.

Kifoza połączenia piersiowo-lędźwiowego, choć w większości przypadków zmniejsza się samoistnie, u około 10% chorych się nasila, dając objawy uciskowe dystalnej części rdzenia kręgowego. Dlatego u dzieci z utrzymującą się kifozą należy unikać swobodnego, niepodtrzymanego siadania i zastosować gorset. W przypadkach nieskuteczności leczenia za pomocą gorsetu wskazana jest spondyloza tylna.

Postępujące zniekształcenia osi stawów kolanowych mogą wymagać leczenia operacyjnego. Najczęściej wykonywaną operacją jest osteotomia walgizująca w głowie piszczeli, korygująca szpotawość kolana. Do zespolenia odłamów kostnych w pozycji skorygowanej używa się stabilizatorów wewnętrznych lub aparatów Ilizarowa, szczególnie w sytuacjach, w których korekta osi kolana łączy się z wydłużeniem segmentów kostnych.

Autor komentowanego artykułu wyraża pogląd, że „zabiegi chirurgicznego wydłużenia kończyn charakteryzują się niewielką skutecznością, są uciążliwe i budzą wiele kontrowersji”. Trudno zgodzić się z takim stwierdzeniem. Achondroplazja, w odróżnieniu od innych dysplazji szkieletowych, umożliwia znaczne wydłużenie

ze względu na dobrą tolerancję stawów wobec tego sposobu leczenia. Opisywane niepowodzenia – sztywność stawów, zaburzenia osi wydłużonych segmentów w trakcie stosowania metody Ilizarowa – są wynikiem przede wszystkim braku konsekwencji w prowadzeniu monitorowania przebiegu wydłużenia kończyn i niestosowania rehabilitacji podczas pobytu chorego zarówno w szpitalu, jak i w domu.

W wyniku przeprowadzonej w Polsce analizy leczenia niskiego wzrostu metodą Ilizarowa w ośrodkach klinicznych nie stwierdzono zależności między liczbą powikłań z wyjściowym niedoborem wzrostu, długością segmentów ani wielkością uzyskanego wydłużenia. Okazało się, że niezwykle istotny jest psychologiczny aspekt terapii, zwłaszcza u chorych kwalifikowanych do leczenia ze wskazań kosmetycznych. Ci chorzy wymagają przed planowaną operacją oceny psychologicznej i psychiatrycznej w celu poznania ich motywacji do leczenia. Należy odstąpić od leczenia osób z zaburzeniami osobowości. Aby ryzyko wystąpienia powikłań nie przewyższało korzyści z leczenia, konieczna jest stała i konsekwentna współpraca chorego z lekarzem.

Zalecane piśmiennictwo

- De Bastian G, et al. Limb Lengthening by callus distraction (Callotaxis). *Pediatr Orthop.* 1997;7:129-134.
- Seleh M, Burton M. Leg lengthening: patient selection and management in achondroplasia. *Orthop Clin North Am.* 1991;22:589-599.
- Koczewski P, Shadi M, Napiontek M. Leczenie niskiego wzrostu metodą Ilizarowa – zbiorcza analiza wyników z pięciu ośrodków w Polsce. *Chir Narz Ruchu Ortop Pol.* 2002;67(2):197-206.
- Koczewski P. Monitorowanie wydłużenia kończyn dolnych metodą Ilizarowa – karta chorego. *Chir Narz Ruchu Ortop Pol.* 2002; 67(4):427-435.