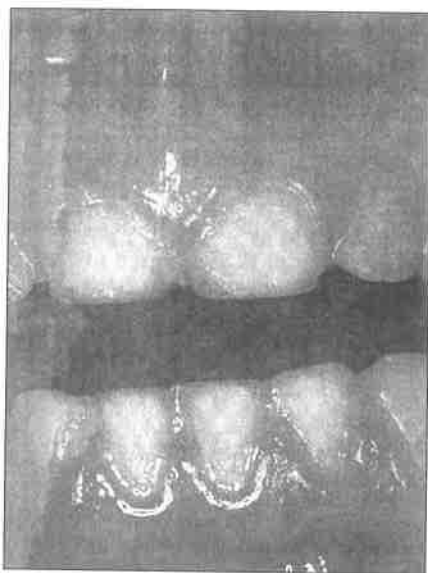


imaju iskrivljenu sliku o sebi i srame se svog ponašanja, ali si ne mogu pomoći. Ako pacijentica prizna da "ponekad" namjerno povraća, sigurno pritom umanjujući stvarno stanje, treba pokazati razumijevanje i nikako ne osuđivati. Pokušati uputiti na razgovor sa psihologom ili psihijatrom ili o tome razgovarati s roditeljima.

Najnovija saznanja upućuju na najveću uspješnost kognitivno-bihevioralne terapije, grupne terapije te liječenje tricikličkim antidepressivima. Izlječenom se smatra osoba tek nakon 4-5 godina, iako se često pojavljuju recidivi i postotak izlječenih nije velik. Stomatolog može pomoći eventualnim restorativnim postupcima u usnoj šupljini: kompozitom, keramičkim lju-



Erozije labijalnih površina gornjih i donjih zuba endogenog podrijetla (ljubaznošću Prof. dr. sc. Joze Šutala)

skama i sl., zaštitom zuba plastičnim splintovima ispunjenim magnezijevim hidroksidom, čestom aplikacijom topikalnih fluorida.

Može se preporučiti kućno ispiranje usta sodom bikarbonom i fluoridiranim vodicama te savjetovati da se ne peru zubi odmah nakon povraćanja jer je omekšana caklina podložna abraziji kroz to vrijeme. U vezi suhoće usta može se preporučiti vlaženje usta čajem od sljezova korijena ili korištenje žvakaćih guma.

Naravno nema puno smisla provoditi stomatološku terapiju ukoliko se obrazac ponašanja ponavlja, no možda uspijemo motivirati pacijenta, te pokazujući brigu i razumijevanje pomoći mu u rješavanju ovog ozbiljnog problema.

OSTEOGENESIS IMPERFECTA - Osnova nekih poremećaja stomatognatog sustava

Dragana Gabrić

Moja prva ideja za ovaj rad je ciljano bila dentinogenesis imperfecta, ali zbog dostatnih podataka o ovoj bolesti u dostupnoj literaturi, odlučila sam se za samu jezgru i podlogu ove bolesti. Izvor su rezultati novih istraživanja istaknutih svjetskih genetičara objavljenih u kolovozu prošle godine, a na čijoj dostupnosti prvenstveno zahvaljujem svom mentoru dr. sc. Draganu Primorcu, koji je ujedno i jedan od spomenutih znanstvenika.

Osteogenesis imperfecta ili osteopsatyrosis ili bolest lomljivih kostiju je nasljedni poremećaj karakteriziran povećanim brojem fraktura kostiju. U većini slučajeva osnova je redukcija sinteze normalnog kolagena tipa I ili povećana sinteza abnormalnog kolagena koja je rezultat mutacije gena zaduženog za regulaciju sinteze normalnog kolagena tipa I. Na početku stoljeća predloženo je mnogo klasifikacija imperfektne osteogeneze za vrednovanje kliničkog statusa, prognoziranje stanja bolesti zahvaćene djece, te mogućnost objašnjenja genetskog statusa njihovim roditeljima. Kriteriji su uključivali kliničku prezentaciju, rendgenografske nalaze i tip bolesti s obzirom na nasljeđivanje. Širok spektar bolesti i raznovrsne unutarobitljske i međuobitljske varijacije su uvelike otežale klasifikaciju bolesti. Iscrpljujuća biokemijska, genetska i klinička istraživanja proteklih godina pridonijela su boljem razumijevanju patogeneze bolesti, ali i dalje nisu omogućila preciznu kliničku klasifikaciju. Usprkos svim novim spoznajama bolest još uvijek ima klasičnu podjelu (*Sillence's classification*) na četiri osnovna tipa grupirana po kliničkim značajkama, rendgenskim nalazima i tipu nasljeđivanja. U posljednje vrijeme nova skupina pacijenata, identificirana na molekularnoj i kliničkoj razini, dopunjava opću klasifikaciju kao osteogenesis imperfecta (OI) tip V, OI- tip VI i rizomelična OI

larnoj i kliničkoj razini, dopunjava opću klasifikaciju kao osteogenesis imperfecta (OI) tip V, OI- tip VI i rizomelična OI

Nedeformirajući oblik- OI tip I

Osteogenesis imperfecta tip I je bolest koja se nasljeđuje autosomno dominantno, a karakterizirana je uglavnom plavim bjeloočnicama i velikom tendencijom frakturiranju kostiju čak i nakon minimalne traume. Većina pacijenata sa OI, preciznije njih 60%, pripada ovoj skupini. Prevalencija za ovaj tip OI je procijenjena na jedno od 15 000- 20 000 novorođenčadi, ali izrazito blagi slučajevi se često mogu previjati. Moguće su i novonastale mutacije. Frakture su rijetke u perinatalnom razdoblju i uglavnom se pojavljuju između djetinjstva



Slika 1.

i puberteta. Najčešće su frakture locirane na dugim kostima gornjih i donjih ekstremiteta, te na malim kostima šake i stopala. Tip i lokacija genske mutacije imaju utjecaj na klinički fenotip: u blagim slučajevima bolesti opaženo je tek nekoliko fraktura i/ili blaga osteopenija, međutim pacijenti sa mnogo ozbiljnijim oblicima mogu imati više od 50 fraktura različito distribuiranih. Frakture cijele solidnom formacijom kalusa i samo kod 15% pacijenata se razvijaju deformacije dugih

i puberteta. Najčešće su frakture locirane na dugim kostima gornjih i donjih ekstremiteta, te na malim kostima šake i stopala. Tip i lokacija genske mutacije imaju utjecaj na klinički fenotip: u blagim slučajevima bolesti opaženo je tek nekoliko fraktura i/ili blaga osteopenija, međutim pacijenti sa mnogo ozbiljnijim oblicima mogu imati više od 50 fraktura različito distribuiranih. Frakture cijele solidnom formacijom kalusa i samo kod 15% pacijenata se razvijaju deformacije dugih



kostiju. Broj fraktura se smanjuje tijekom maturacije, ali ponovni učestali porast broja fraktura nastupa u me-nopauzi kod žena, te nakon šestog desetljeća života kod muškaraca. Rendgenološki je vidljivo da su kosti nakon rođenja uglavnom morfološki normalne, premda se ponekad može naći zakrivljenje femura i blaga osteopenija. U 60% slučajeva ipak postoje tzv. crvima pojedene kosti ("wormian bones"). Morfologija kralješnice je u ranijim godinama nepromijenjena, ali postupno se pojavljuje tipična forma nalik na bakalar ("cod fish"). Veličina lubanje i mandibule kod pacijenata sa OI- tipom I je tek neznatno reducirana, dok je kraniofacijalna morfolologija nepromijenjena. Svi pacijenti imaju intenzivno plave bjeloočnice koje perzistiraju tijekom života. U 50% obitelji je utvrđena otoskleroza koja obično započinje u drugom desetljeću života. Žene su zahvaćene dvostruko češće od muškaraca. Predložena je subpodjela pacijenata sa OI- tipom I u grupe A i B na osnovi odsutnosti ili postojanja dentinogenesis imperfecta-DI. Ova podjela je pomalo kontroverzna zbog postojećeg kontinuiranog spektra dentinskih promjena od normalne strukture dentina do teške DI. Poteškoće u dijagnosticanju blagih tipova DI također povećavaju upitnost ovakve klasifikacije. Prema raznim istraživanjima proporcija pacijenata sa DI je 10-15%. Hipoplazija dentina i pulpe sa izrazitom translucencijom zubi koji su žučkasto-sivkasto kolorirani i osjetljivi na kariozne promjene, te dislokacija erupcije zubi su glavni dentalni problemi u sklopu ove bolesti. Pacijenti sa prisutnom DI obično imaju teže oblike glavne bolesti sa velikim frakturama i poremećajem rasta (slike 1, 2 i 3). Neminerilizirana tkiva koja sadrže kolagen, kao što su bjeloočnice, rožnice, koža, srčane valvule ili tetive, pokazuju redukciju debljine ili gustoće. Kliničkim istraživanjima je potvrđena postojanost malfunkcija vezivnog tkiva, postojanost hernija, opća hiperomobilnost zglobova, vaskularna fragilnost, prolaps mitralnih valvula, insuficijencija aortalnih valvula i povećanje aortalnog stabla. Visina ovih pacijenata je normalna ili neznatno reducirana. Disproporcije u rastu uzrokovane su pomacima kralješnice, uglavnom skoliozama i platispondilijom što je prisutno u otprilike četvrtine pacijenata. Djeca sa ovim oblikom OI imaju normalnu inteligenciju, a mogućnost postizanja lošijih rezultata, primjerice u školi, posljedica je prirode bolesti i fizičke insuficijencije. Normalni životni izazovi su za ove bolesnike riskantne situacije koje zahtijevaju dodatnu fizičku snagu i podršku obitelji. Pacijenti uglavnom imaju normalan životni vijek i umiru od posljedica potpuno neovisnih o bolesti.

Deformirajući oblici OI- tipovi II, III, IV, V, VI i rizomelična OI

Zajednička značajka svih deformirajućih oblika OI je izrazito dominantno negativno svojstvo mutacije. U

slučaju kada su oba potencijalna roditelja oboljela od OI tipa II, bolest na djecu prelazi na autosomno dominantan način, osim u slučaju rizomelične OI koja se nasljeđuje kao autosomno recesivno svojstvo. Roditelji mozaičnog tipa nisu u svom potomstvu imali prisutnih značajki OI. Zbog određene mogućnosti ponavljanja, roditeljima koji već imaju dijete sa OI ovog tipa, se savjetuje obaviti prenatalno testiranje ili osjetljivu ultrazvučnu metodu u svrhu otkrivanja mogućnosti zahvaćanja i sljedećeg djeteta.

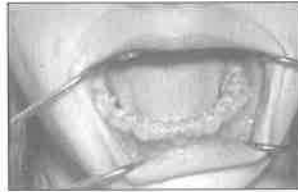
OI- tip II je najozbiljniji tip ove bolesti čija je prevalencija jedno na 20 000-60 000 novorođenčadi. Često je prisutna retardacija intrauterinog rasta i prerana razvijenost. Novorođenčad ima mekane kalvarične kosti, lice triangularnog oblika, plavkaste bjeloočnice i kljunast nos. Osnovne karakteristike tipa II su uzak prsni koš, kratki i deformirani ekstremiteti sa multiple frakturama i tipičan položaj "nalik na žabu". Smrt obično nastupa u neonatalnom razdoblju kao posljedica infekcije i plućne i/ili srčane insuficijencije. Rijetka je novorođenčad koja preživi više od godine dana.

Tip II je udružen sa neuropatološkim promjenama, perivenskim mikrokalcifikacijama i oštećenom neuralnom migracijom. Promjene na kostima je moguće vidjeti već prilikom prenatalnog ultrazvučnog pregleda, a prisutne su i nakon poroda u nepromijenjenom obliku. Sigurni znaci ovog tipa su skraćeni i deformirani udovi sa prisustvom normalne porođajne visine i težine. Glavni radiološki nalazi su nedovoljno okoštavanje krova lubanje, ossa suturalia, kratki i uglasti oblici dugih kostiju i multiple intrauterine frakture. Ovaj tip je podijeljen u tri grupe. **Grupa A** je karakterizirana kratkim, "zgužvanim" bedrenim kostima, te rebrima koja rendgenski izgledaju kao gusto nanižana biserna ogrlica zbog mnoštva fraktura. **Grupu B** karakteriziraju također kratke, "zgužvane" bedrene kosti, ali su rijetke frakture rebara, dok kod **grupe C** postoje tanki i izlomljeni femuri i tanka rebra sa zadebljanjima kao posljedicama fraktura. U većini slučajeva dolazi do nastanka novih, dominantnih mutacija jednog od gena odgovornog za sintezu kolagena tipa I. Istraživanja su pokazala da je izrazito smanjena aktivnost prolidaze (esencijalnog enzima za kolagensku sintezu i staničnu smrt) u pacijenata sa OI- tipom II.

OI- tip III je skupina koja obuhvaća 20% svih pacijenata oboljelih od OI. Sva novorođenčad rođena sa frakturama i deformacijama koja preživi prenatalno razdoblje, pripada ovoj skupini. Tip III se može prepoznati već po rođenju jer intrauterine frakture uzrokuju deformacije dugih kostiju i ozbiljne promjene kostura. Većina pacijenata ima deformacije intrauterinog rasta koje se nastavlja i tijekom djetinjstva kao posljedica deformiranih dugih kostiju ekstremiteta i pomaka kralješnice. Bjeloočnice su u novorođenčadi plavkaste do sive ali do puberteta poprime



Slika 2.

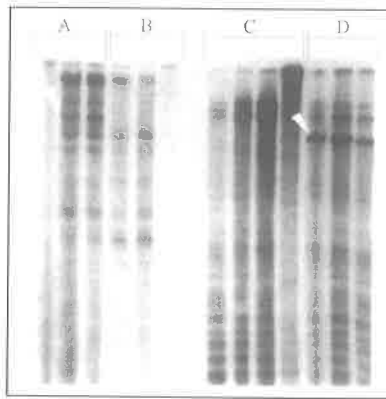


Slika 3.



Slika 4. AP rendgenska snimka kralješnice četrnaestogodišnje djevojčice s OI tip III. Teška skoliotična deformacija ugrožava funkciju pluća.





Slika 5. Prikazane su mutacije na RNA molekulama tri probanda s OI tip II (A, C, D) i jedne kontrole (B)

normalnu boju. Glava je velika i asimetrična zbog postojanja triangularnog lica. Gornja čeljust je učestalo posteriorno inklinirana i većina kraniofacijalnih mjera je reducirana. Malokluzije su prisutne u 80% pacijenata sa visokom incidencijom otvorenog i škarastog zagriža. Dentinogenesis imperfecta je pronađena u više od 80% mliječnih denticija. Mliječni su zubi mnogo češće zahvaćeni diskoloracijom i abrazijom od trajnih. Mnogo ozbiljnije trošenje zubi sa frakturama cakline vidljivo je kod mliječnih zubi žućkasto-smeđe diskoloracije. Poremećaji razvoja zuba opaženi su kod 21% pacijenata. U većini slučajeva uočena je kockasta ekstenzija pulpne komorice i obliteracija korijenskih kanala zubi, a tek povremeno periapikalna cistična radiolucencija mandibule. Recidivirajući abdominalni bolovi koji dovode do kronične konstipacije i zdjelčna deformacija sa ozbiljnom acetabularnom protruzijom prisutni su kod 30% pacijenata. Također su viđene i nasljedne srčane malformacije, hemihipertrofije, papilarne kalcifikacije i bubrežni kamenji. Djeca koja su u mogućnosti samostalna sjediti u dobi od deset mjeseci imaju veliku šansu za postizanje samostalnog hoda. Djeca koja zahtijevaju kućnu njegu i pokretna su samo uz pomoć štaka obuhvaćaju 27% bolesne djece, međutim 45% njih je osuđeno na invalidska kolica. Većina djece koja su pokretna imaju smetnje u zglobovima, lošu izdržljivost i poremećaj ravnoteže. Duge kosti zavojitog i kutastog oblika, smetnje kukova i deformacije zdjelice su prisutni u najozbiljnijim slučajevima koji nemaju mogućnost samostalnog hodanja. Mlitaost zglobova rezultira hiperekstenzijom koljena i valgus pozicijom stopala. Osteopenija i povećana labavost zglobova često vode ka progresivnoj kifoskoliozi i abnormalnostima zida prsnog koša. Skolioze su sklone daljnjem napretku, pa tako moguća torakalna skolioza veća od 60 stupnjeva ozbiljno narušava funkciju pluća. Deformacije su, također, posljedica multiplih mikrofraktura kralješaka koje ugrožavaju diske. Viđene su spondiloza (raspad kralješaka) i spondilolisteza (iskliznuće kralješaka). Ozbiljne neurološke komplikacije rezultat su labavosti između kralješaka C1 i C2 koja omogućava skretanje zuba drugog vratnog kralješka u foramen magnum što dovodi do bazilarne invaginacije i kompresije nižeg dijela produljene moždine i cervikalnog dijela spinalne moždine. Mnogo neuroloških znakova i simptoma je posljedica ovih promjena: dolazi do rastezanja donjih moždanih živaca što uzrokuje slušne poteškoće, otežano gutanje i ataksiju (nedostatak koordinacije pokreta). Kompresija srednjeg mozga rezultira pojavom hidrocefalusa. Radiološki je uočljiva hipomineralizirana kalvarija, te rastegnute duge kosti i rebra. Recidivirajuće mikrofrakture formiraju cistične strukture u epifizama dugih kostiju ("popcorn epiphysis") i obustavljaju rast. Stopa rasta je reducirana u periodu od rođenja do sedme godine života kada rast prestaje u potpunosti. Životne mogućnosti pacijenata su proporcionalne stupnju fizičkog oštećenja. Rani mortalitet je rezultat respiratornih komplikacija koje su posljedica bazilarne invaginacije ili ozljede. Brzu smrt može uzrokovati i intrakranijalna hemoragija. Pacijenti koji prežive više od deset godina imaju dobru prognozu jer je najviša stopa mortalite-

ta ispod desete godine, ali to je slučaj samo sa rijetkim autosomno recesivnim oblicima (slika 4).

OI- tip IV se nasljeđuje autosomno dominantno, a od tipa I se razlikuje po normalnim ili lagano sivim bjeloočnicama, te niskom rastu i redovitom prisustvu imperfektne dentinogeneze. Zahvaćenost kostiju je teža nego kod tipa I, ali lakša od one kod tipa III. Postnatalni rast je vrlo reduciran. Tip je podijeljen u **grupe A i B** na osnovi prisustva ili odsutnosti DI. Kraniofacijalne strukture su umjereno zahvaćene. Klasa III (po Angle-u) dentalnih

malokluzija nađena je u 70% pacijenata, a akceleracija zubnog razvoja u 23% slučajeva. Gluhoća je prisutna samo kod pojedinih obitelji. Nešto manji broj novorođenčadi ima prisutne deformacije i frakture kod rođenja jer učestalost pojave fraktura raste do puberteta, te ponovo u starijoj dobi. Uočene su i hiperplastične formacije kalusa, dok se nove deformacije udova razvijaju tijekom prvih deset godina života. Kod trećine pacijenata postoji progresivna kifoskolioza koja često uzrokuje ozbiljne kardiopulmonalne i neurološke komplikacije. Najranije manifestacije bazilarne invaginacije su hipotonija i hidrocefalus, a neurološki simptomi su glavobolja, trigeminalna neuralgija i kašalj. Mogućnosti normalnog življenja su minimalno oštećene.

OI- tip V je karakteriziran umjerenom do ozbiljnom lomljivošću kostiju i osteopenijom, te učestalim razvojem hipertrofičnih kalusa koji su posljedica cijeljenja fraktura ili korektivne kirurgije. Nasljeđuje se autosomno dominantno. Pacijenti imaju ograničenu pronaciju i supinaciju na jednoj ili obje podlaktice udružene sa radiološki očitom kalcifikacijom međukoštane membrane. Plave bjeloočnice i DI nisu karakteristike ovog tipa. Histomorfometričnom analizom ilijačnog grebena dokazana je nepravilna mrežasta organizacija lamela koštanog matriksa i smanjeno formiranje kosti.

OI- tip VI je skupina formirana na osnovi osam pacijenata prethodno svrstanih u tip IV koji su imali jedinstvene zajedničke karakteristike. Prve utvrđene frakture bile su između četiri i osamnaest mjeseci starosti. Ovi pacijenti su otporniji na učestale frakture od onih iz tipa IV. Bjeloočnice su bijele ili blijedo plave i DI je redovito odsutna. Svi imaju frakture kralješaka, a mineralizacija lumbalne kralješnice je izrazito smanjena. Serumska razina alkalne fosfataze je tek neznatno povišena, dok su ostali biokemijski parametri kosti i metabolizma minerala unutar referentnih granica. Mutacijskim screeningom nisu pronađene mutacije na niti jednom od dva gena koji kodiraju za sintezu kolagena tipa I, te je proteinska analiza istog kolagena bila normalna. Kvalitativnom histološkom analizom utvrđen je nedostatak normalne lamelarne strukture kosti, često sa uzorkom ljuskavosti ("fish-scale"). Kvantitativnom histomorfometrijom je otkrivena tanka vanjska kora, hiperosteidoza i smanjena stopa mineralizacije. Ovaj ozbiljan oblik bolesti karakterizira nakupljanje osteoida zaduženih za mineralizaciju defekata. Ostaje još razjasniti podlogu genetskog defekta.

Rizomelična OI je novi oblik autosomno recesivne bolesti nađen u izoliranom dijelu sjevernog Quebeca. Umjerene do ozbiljne fenotipske promjene su karakterizirane frakturama



kod rođenja, plavkastim bjeloočnicama, coxa vara i osteopenijom. Karakteristika po kojoj je tip i dobio ime je rizomelija (kratki humerusi i femuri). Histomorfometrijskom analizom je utvrđena smanjena kortikalna širina i trabekularni broj, te sačuvanost lamelarne organizacije koštanog matriksa. Istraženo je da se lokus za ovaj tip bolesti nalazi na kraćem kraku trećeg kromosoma, što je izvan lokusa na kojem su geni za sintezu kolagena tipa I.



Slika 6. A) preoperativna RTG snimka podlaktice devetogodišnje djevojčice s OI tip III B) postkirurško stanje podlaktice nakon intramedularne fiksacije s nerastezljivom šipkom

Molekularna osnova i patogeneza OI

Procijenjeno je da više od 90% pacijenata sa OI ima mutacije jednog ili oba gena koji kodiraju za prokolagen tipa I. To su COL1A1 i COL1A2 geni. Prijavljeno je više od tristo različitih mutacija koje svjedoče o visokoj heterogenosti bolesti. Najjednostavnije se može reći da je OI rezultat mutacije na genima koji kodiraju za lance kolagena tipa I, glavnog strukturnog proteina koštanog osteoida. Postoji više od dvadeset gena za kodiranje kolagena, a distribuirani su na više od deset kromosoma. Mnogobrojnost mutacija koje mogu pogoditi gene COL1A1 i COL1A2 uzrok su velikoj varijabilnosti bolesti. Često se dogodi da je mutacija posljedica zamjene glicina cistinom ili argininom u lancu. Različitost kliničke slike proizlazi iz mjesta na kojem se u molekuli nalazi mutacija. Ako je mutacija smještena na C- terminalnom dijelu molekule, nastaju teški i letalni oblici bolesti. Nasuprot tome, ako je mutacija zahvatila N- terminalni dio molekule, javljaju se blagi oblici bolesti od kojih neke ubrajamo i u OI- tip I (Slika 5). Bolest je karakterizirana povećanjem broja osteoblasta i osteocita, ali i povećanjem broja osteoklasta. Faza sazrijevanja osteoblasta je konstantno stimulirana na proizvodnju dovoljnog broja prekursorskih stanica zbog unapređenja potpune diferencijacije osteoblasta koji su potrebni za obnavljanje koštanog matriksa razorenog od strane aktiviranih osteoklasta. Patofiziologija OI se može sagledati kao posljedica povećane aktivnosti osteoklasta, te se tako može objasniti uspjeh u terapiji OI pomoću bisfosfonata.

Korisnost koštanih markera u OI

Produkti djelovanja stanica osteoblasta i osteoklasta oslobađaju se u ekstracelularnu tekućinu i mogu se izmjeriti u krvi i urinu. Mjerenje ovih analitičkih ili koštanih markera dopušta indirektni uvid i procjenu intenziteta koštane remodelacije. Reducirani nivoi prokolagena pronađeni su kod djece sa svim tipovima OI u usporedbi sa kontrolnom skupinom potvrđujući tako defekt u biosintezi kolagena tipa I. Promjene markera ostalih koštanih formacija ili kolagenske degradacije nisu bile statistički sig-

nifikantne. Povišene razine resorpcijskih markera (alkalne fosfataze i urinskog N-telopeptida), te abnormalno niska koncentracija prokolagena tipa I izmjerena u amnionskoj tekućini tijekom trudnoće, a kasnije i u serumu tog novorođenčeta su primjeri primjene markera. Još uvijek se vrše procjene ove metode, pa je za očekivati kako će u kliničkoj primjeni postati valjana tek nakon više iskustava prikupljenih na području terapije bisfosfonatima i nakon daljnjih biokemijskih vrednovanja.

Ortopedski postupci u OI

Najvažniji cilj u ortopedskoj terapiji je usmjeren prema redukciji deformacije i promociji normalne funkcije bolesne osobe. Varijabilnost uzoraka ovisi o starosti pacijenta i ozbiljnosti bolesti, što je rezultat genske heterogenosti i varijabilnosti ekspresija. Mnogostruki klinički problemi lokomotornog sustava se javljaju na području kralješnice, zatim dugih kostiju gornjih i donjih ekstremiteta. Visoka prevalencija skolioze (75%) uzrokovana je njenim razvojem tijekom života. Pacijenti sa deformacijama prsnog koša, nepokretni i oni sa DI imaju izrazitu predispoziciju za razvoj skolioze. Patogeneza skolioze u ovoj bolesti nije detaljno otkrivena, ali se smatra da je rezultat mikrofraktura kralješaka uzrokovanih lomljivošću kostiju, te mlohavosti ligamenata, nagnutosti zdjelice i abnormalnosti intervertebralnih diskova. Torakalni i lumbalni dio kralješnice imaju uglavnom izgled nalik na bakalar ("cod fish"). Terapija može biti operativna i neoperativna. Koštane anatomske strukture su mekane i krhke što izrazito otežava terapiju. Operacija je indicirana kod progresivne spinalne deformacije i kada skolioza zadaje bol. Zanimljivo je da se metil-metakrilat koristi za postizanje bolje povezanosti u kirurškoj terapiji. Komplikacija kirurške terapije skolioze, pogoto kod pacijenata sa kifotičkom deformacijom, je velika mogućnost odbacivanja metalnog implantata. Kod pacijenata prethodno tretiranih bisfosfonatima mogućnost ove komplikacije je smanjena. Kirurški tretman gornjih i donjih udova se sastoji od postavljanja intramedularnih rastezljivih i nerastezljivih šipki, čija je funkcija fiksacija i omogućavanje pacijentovog normalnog korištenja ekstremiteta (Slike 6 i 7).



Slika 7. A) preoperativna RTG snimka potkoljenice osmogodišnje djevojčice s OI tip III, B) stanje nakon intramedularne fiksacije s nerastezljivom šipkom

Problemi sa nerastezljivim šipkama nastaju kada dijete preraste dužinu postavljene šipke, pa ostaje velika vjerojatnost pojave fraktura i savijanja na mjestima nezaštićene kosti. Ovakvi problemi su isključeni kod upotrebe rastezljivih šipki, što je ujedno i najbolji način stabilizacije kostiju koje nisu završile svoj rast. Izbor metode je isključivo osobna odluka terapeuta.

Terapija bisfosfonatima

Sve donedavno, terapija OI je bila fokusirana na kiruršku korekciju deformacija i rehabilitacijske programe. Sva tadašnja medikamentozna terapija upotrebljavana za olakšanje bolova je bila potpuno nedjelotvorna na tijek bolesti, a uključivala je fluoride, magnezijev oksid i anaboličke steroide. Kasnije, cikličkim intravenoznim tretmanom sa pomidronatom (3-amino-1-hidroksipropiliden-bisfosfonat), dokazana je djelotvornost preparata na težim oblicima bolesti. Uočeno je znatno povećanje mineralizacije kostiju i fizičke aktivnosti kod tih pacijenata, te znatno smanjenje pojave fraktura. Pamidronat je druga generacija bisfosfonata sa kemijskom strukturom analognom pirofosfonatu, jednom od prirodnih inhibitora koštane resorpcije. Učinkovitost je dokazana na djeci, dok objavljenih studija o primjeni na odraslima još uvijek nema. Nestanak koštanih boli i smanjen broj fraktura uvjetuju izvrsnu pokret-

ljivost pacijenata. Razmatra se primjena ove terapije i na polju drugih osteopeničnih poremećaja u djece.

Genska terapija u OI

Kako bisfosfonati ne mogu ukloniti primarni uzrok OI, te je njihova dugotrajna upotreba i efikasnost još uvijek neizvjesna, iznešene su mogućnosti otklanjanja podloge genske mutacije kod ljudi i miševa. Osnova svega je spoznaja da se poguban efekt OI stanica može neutralizirati prisutnošću normalnih stanica. Za postizanje cilja potrebno je endogene OI stanice uzgojiti in vitro kako bi se omogućila korekcija primarnog defekta u produkciji kolagena tipa I, a zatim se takve stanice vraćaju u organizam domaćina i brzo naseljavaju kost. Takve modificirane stanice imaju normalnu proliferaciju i proizvode normalan koštani matriks. Nije upitno kako će, kada bude u potpunosti razvijena, ova metoda omogućiti bolje prognoze u terapiji OI.

LITERATURA:

1. Dragan Primorac, David W. Rowe, Monica Mottes, Ingoborg Barišić, Darko Antičević, Stefania Mirandola, Macarena Gomez Lira, Ivo Kalajzić, Vesna Kušec, Francis H. Glorieux

(2001), Osteogenesis Imperfecta of the Beginning of Bone and Joint Decade, Croat Med J 2001; 42: 393-415

2. C. Brocheriu, A. C. Baglin, M. Wassef: Atlas of pathology

IDENTIFIKACIJA LJUDSKIH OSTATAKA

Dragana Gabrić

Izvor su rezultati istraživanja i nove metode u forenzičkim znanostima predstavljene na Svjetskom kongresu genetičara krajem rujna prošle godine u Dubrovniku, kao i postojeća literatura o forenzičkim znanostima. Na dostupnosti materijalu, suradnji i strpljenju zahvaljujem svom mentoru dr. sc. Draganu Primorcu.

Identifikacija je proces utvrđivanja istinitosti osoba, dijelova tijela, tragova i predmeta u cilju otkrivanja obilježja koja omogućavaju nesumnjivo i nesporno prepoznavanje. Temelji se na dva osnovna postupka: traženje i bilježenje karakterističnih osobina, te uspoređivanje ustanovljenih značajki s već ranije poznatim podacima o objektu za koji se identitet pretpostavlja. Pojam identifikacije osobe je čin iza kojeg stoji cijeli niz pravnih radnji. Utvrđivanje identiteta živih osoba rijetko predstavlja veći problem, dok identifikacija mrtvih može biti vrlo težak i dugotrajan posao, što ovisi o stanju u kojem se tijela nalaze i još nizu drugih okolnosti. U slučajevima velikog broja mrtvih tijela, kao pri masovnim prometnim nesrećama (pad aviona, potapanje broda, sudar vlakova) i prirodnim katastrofama (potresi, poplave, požari), identifikacija je znatno otežana zbog pojave dodatnog problema u obliku izmijenjenih tijela, bilo zbog utjecaja vanjskih čimbenika ili *post mortem* promjena (zapaljena, iznakažena, raskomadana i trula tijela). Najsloženiji problem identifikacije nastaje u ratnim situacijama zbog mnoštva neizbježnih pojava kao što su znatne migracije civilnog stanovništva i vojna pokretljivost, prekid evidencije stanovništva, istovjetna vojna odjeća i obuća, namjerno uništavanje osobnih dokumenata, veliki broj mrtvih u masovnim grobnicama, dugo razdoblje od trenutka smrti do iskapanja, nepouzdanost i neupotrebljivost identifikacijskih pokazatelja zbog truležne izmijenjenosti tijela, postojanje samo dijelova tijela ili samo fragmenata kostiju, te nepostojanje *pre mortem* podataka.

Smrt nije samo kraj biološkog života, već i pravni pojam, kao događaj kojim prestaje pravna sposobnost i pravni su-

bjektivitet fizičke osobe. Društvo ima poseban interes da smrt svake osobe, čiji je identitet utvrđen, upiše u Matičnu knjigu umrlih. Pravilnik o utvrđivanju uzroka smrti obvezuje na određivanje vremena i mjesta smrti, te identifikaciju i uzrok smrti, na temelju čega se ispunjavaju vitalni statistički obrasci (Prijava smrti i Potvrda o smrti), a potom obavlja opis u matičnu knjigu umrlih. U slučajevima sumnje ili očiglednosti da je smrtni slučaj proizašao iz pravno kažnjivog djela, na ovo obvezuje i Zakon o kaznenom postupku.

Situacije koje zahtijevaju sudsko-

medicinsku identifikaciju su:

- masovne nesreće uslijed prirodnih katastrofa (potresi, poplave, požari)
- masovne civilne ili vojne prometne nesreće (avionske, automobilske, brodske, željezničke)
- identifikacija ljudskih ostataka nakon jakih požara ili eksplozija
- identifikacija žrtava rata
- identifikacija pronađenih ljudskih ostataka za koje se pretpostavlja da pripadaju nestalim osobama
- kazneni predmeti gdje je smrtni ishod uzrokovan sakaćenjem ili jakim uništavanjem tijela
- slučajevi u kojima uznapredovale truležne promjene onemogućavaju utvrđivanje identiteta
- slučajevi pronalaska koštanih fragmenata.

Posebno značenje imaju ekshumacije i identifikacije, te sudsko-medicinska obrada žrtava rata. Prema Ženevskim konvencijama za zaštitu žrtava rata, pravo je obitelji saznati za sudbinu njihovih članova, kao i pravo da im se na zahtjev

