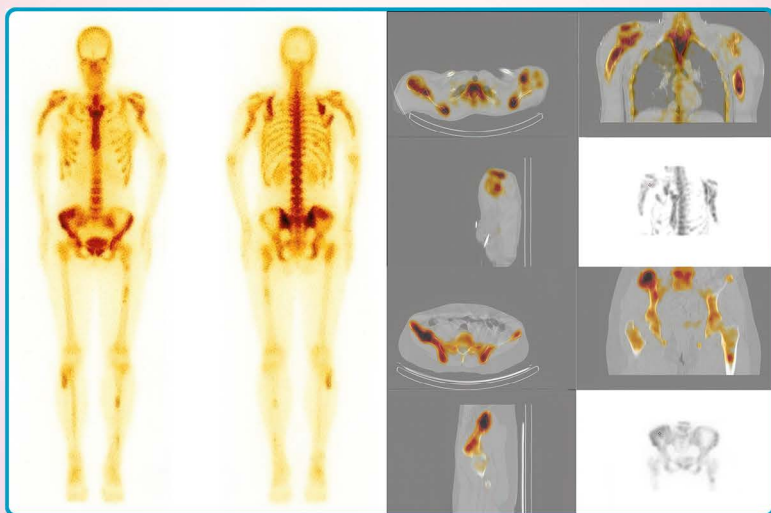


Pohybové ústrojí

Pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii



Vydává

Společnost pro pojivové tkáně ČLS J. E. Purkyně z.s.
Ortopedicko-protetická společnost ČLS J. E. Purkyně z.s.
Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, s.r.o.

ročník 31 / 2024 číslo 1

EMBASE / Excerpta Medica | Bibliographia medica Českoslovac

ISSN 2336-4777

BIOAKTIVNÍ KOLAGENNÍ PEPTIDY REGENERUJÍ

Kolagen je nezbytný pro pohyblivost kloubů, stabilitu kostí, odolnost a pevnost vazů a šlach a také pro zdravé svaly a hojně se vyskytuje i v cévách, meziobratlových ploténkách, hematoencefalické bariéře a rohovce, dentinu a střevní stěně – kolagen je životně důležitá složka celého těla.



Kolagenní peptidy zvyšují syntézu kloubního kolagenu a proteoglykanů

Nejen sportovci jsou ve zvýšené míře náchylní ke kloubním problémům a léčba se u nich nijak neliší od jejího zvládnání u běžné populace. Hlavním cílem je minimalizovat bolestivost a zlepšit funkčnost kloubů. Klinická studie provedená v Penn State University testovala účinek kolagenních peptidů na studenty sportovních škol, kteří trpěli kloubními problémy v důsledku mechanické zátěže. V porovnání s kontrolní skupinou došlo u studentů, kteří užívali kolagenní peptidy, k **výraznému snížení kloubních potíží a také ke zlepšení pohyblivosti**. Tyto pozitivní účinky byly patrné zejména u účastníků s problémy kolenních kloubů pocházejících z mechanické zátěže. (Clark K., Sebastianelli W., Flechsenhar K., Aukermann D., Meza F., Millard R., Deitch J., Sherbondy P., Affiliations A., 24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain, *Curr Med Res Opin*, 2008 May;24(5):1485-96)

Významný je i vliv kolagenních peptidů na hustotu kostí, zejména u osob s osteoporózou či osteopenií, potvrzeno už v roce 2010 pilotní studií s doplňkem stravy Calcidrink®.

V této studii se řešil „Vliv suplementace kolagenními peptidy, vápníkem a vitamínem D, resp. Calcidrinkem® na úbytek kostní hmoty a remodelaci kostí u postmenopauzálních žen s osteopenií“ (Ortopedie 2010, Gabriela Šimková, *Rheumatologická ambulance 1. PP Kladno*). Výsledky byly velmi nadějně. U žádné pacientky se nevykytly během sledovaného období jednoho roku žádné nové nízkozátěžové zlomeniny. Cílem bylo prokázat účinek pravidelného užívání přípravku Calcidrink (vitamin D, kalcium a kolagenní peptidy) na snížení úbytku kostní hmoty u postmenopauzálních žen s osteopenií. Výsledky studie tento efekt potvrdily.

Doplňky stravy Geladrink® a Calcidrink® s vysokým obsahem ověřených kolagenních peptidů Gelita®

Kolagenní peptidy Gelita® jsou obsaženy ve fyziologicky účinné dávce v originálních produktech české firmy Orling, s využitím všech nových poznatků ohledně jejich působení. Prof. MUDr. Milan Adam, DrSc. byl první, kdo objevil obrovský potenciál kolagenních peptidů a v průběhu let jej další vědci a lékaři opakovaně prokázali a ještě rozšířili oblasti použití, pro které jsou kolagenní peptidy vhodné.



Prof. MUDr. Milan Adam, DrSc. Dr.h.c.
český revmatolog, zakladatel kloubní výživy Geladrink®



GELADRINK® a CALCIDRINK®
- PRO LEPŠÍ KVALITU ŽIVOTA



Více informací na WWW.ORLING.CZ

ottobock.

Louisa, 27, roztroušená skleróza

S Exopulse Mollii Suit už zase tančím.

60 minut terapie každý druhý den může zásadně uvolit spastické a napjaté svaly, aktivovat svaly ochablé a zmírnit chronickou bolest. A to nejen u Louisy s roztroušenou sklerózou, ale i dalších lidí trpících obdobnými problémy po cévní mozkové příhodě, při dětské mozkové obrně a jiných neurologických onemocněních.

Ottobock. The human empowerment company.

Louisa ve videu:



#WeEmpowerPeople
www.ottobock.cz

 EXOPULSE™

Výrobek je zdravotnickým prostředkem, určeným výhradně k slaboproudé transkutánní neurostimulaci celého těla. Přečtěte si pečlivě návod k použití.

POHYBOVÉ ÚSTROJÍ

ročník 31, 2024, číslo 1 | datum vydání: 31. 12. 2024

REDAKČNÍ RADA

VEDOUCÍ REDAKTOR: prof. MUDr. Ivo Mařík, CSc.
ZÁSTUPCI VEDOUCÍHO REDAKTORA: prof. Ing. Miroslav Petráč, DrSc.
RNDr. Martin Braun, Ph.D.
VĚDECKÝ SEKRETÁŘ: doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.
ODPOVĚDNÝ REDAKTOR: Ing. Pavel Lorenc, MBA

Ing. Pavel Černý, Ph.D.	prof. MUDr. Martin Krbec, CSc.	prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.
MUDr. Jiří Funda	MUDr. Veronika Krulišová, Ph.D.	doc. RNDr. Petr Sedlak, Ph.D.
Ing. Hana Hulejová	prof. Ing. František Maršík, DrSc.	prof. MUDr. Václav Smrčka, CSc.
prof. MUDr. Josef Hyánek, DrSc.	doc. RNDr. Ivan Mazura, CSc.	prof. PhDr. Jiří Straus, DrSc.
doc. MUDr. Petr Korbelař, CSc.	MUDr. Radek Myslivec	doc. MUDr. Ivan Vařeka, CSc.
MUDr. Josef Kraus, CSc.	MUDr. Pavel Novosad	MUDr. Jan Všečička
MUDr. Petr Krawczyk, Ph.D.	PhDr. Iveta Pallová, Ph.D.	RNDr. Daniela Zemková, CSc.

MEZINÁRODNÍ REDAKČNÍ RADA

Professor Dr. Ing. Romuald Bedzinski, Wroclaw, Poland	Assist. Professor Jacek Karski, MD, PhD, Lublin, Poland
Assoc. Professor Michael Bellemore, F.R.A.C.S., Sydney, Australia	Professor Tomasz Karski, MD, PhD, Lublin, Poland
Professor Mikhail Dudin, MD, PhD, DSc., St. Petersburg, Russia	Professor Milan Kokavec, MD, PhD, Bratislava, Slovakia
Radwan Hilmi, MD, Lyon, France	Piet van Loon, MD, Hengelo, The Netherlands

Pohybové ústrojí. Pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii.

ISSN 2336-4777 (od roku 2013 pouze on-line verze)

Vydává Společnost pro pojivové tkáně ČLS J. E. Purkyně z.s.

& Ortopedicko-protetická společnost ČLS J. E. Purkyně z.s.

& Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, s. r. o.

Excerptováno v Excerpta Medica a Bibliographia medica Československa.

Návrh a grafická úprava obálky Ing. Pavel Lorenc, MBA.

Časopis je na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice. Dvě čísla časopisu vycházejí v elektronické verzi jako ročník s průběžným vydáváním příspěvků po recenzi.

Při příležitosti sympozií je dvakrát ročně vydáváno supplementum.

Pro současnou odběratelů časopisu PÚ a další zájemce doporučujeme přihlásit se na

<http://www.pojivo.cz/en/newsletter/>, zadat jméno a e-mailovou adresu, na kterou bude časopis posílán.

Na webové doméně SPT ČLS JEP <http://www.pojivo.cz/cz/pohybove-ustrojji/> naleznete ve formátu PDF všechna jednotlivá čísla a dvojčísla časopisu (včetně Supplement) vydaná od roku 1997.

Rukopisy zasílejte na adresu *profesor MUDr. Ivo Mařík, CSc., Olšanská 7, 130 00 Praha 3, (ambul_centrum@volny.cz)* ve formátu doc. Vydavatel upozorňuje, že za obsah inzerce odpovídá výhradně inzerent. Časopis, jakožto nevydělečný, neposkytuje honoráře za otištěné příspěvky.

LOCOMOTOR SYSTEM

Advances in Research, Diagnostics and Therapy

Published by The Society for Connective Tissues, Czech Medical Association of J. E. Purkyně, Prague, Society for Prosthetics and Orthotics, Czech Medical Association of J. E. Purkyně, Prague, Czech Republic and Centre for Defects of Locomotor Apparatus Prague, Czech Republic.

Call for papers

Support this journal by sending in your best and most interesting papers. The issue of the journal is published during whole year after proof acceptance of the reviewers. In occasion of the symposia (twice a year) is published the supplement.

Chief Editor: Ivo Mařík
Associate Editors: Miroslav Petrtyl, Martin Braun
Scientific Secretary: Štěpán Kutílek
Responsible Editor: Pavel Lorenc

Editorial board

Romuald Bedzinski	Hana Hulejová	Josef Kraus	Ivan Mazura	Václav Smrčka
Michael Bellemore	Josef Hyánek	Petr Krawczyk	Radek Myslivec	Jiří Straus
Pavel Černý	Jacek Karski	Martin Krbec	Pavel Novosad	Ivan Vařeka
Mikhail Dudin	Tomasz Karski	Veronika Krulišová	Iveta Pallová	Jan Všeticka
Jiří Funda	Milan Kokavec	Piet van Loon	Ctibor Povýšil	Daniela Zemková
Radwan Hilmi	Petr Korbelař	František Maršík	Petr Sedlak	

Submitted papers: Locomotor System will review for publication manuscripts engaged in diagnostics and interdisciplinary treatment of genetic and metabolic skeletal disorders, limb anomalies, secondary osteoporosis, osteo/spondyloarthritis and another disorders that negatively influence development and quality of locomotor apparatus during human life. Both papers on progress in research of connective tissue diagnostics, medical and surgical therapy of multiple congenital abnormalities of skeleton mainly in the fields of paediatric orthopaedic surgery and plastic surgery, orthotics and prosthetics treatment, and papers dealing with biomechanics, clinical anthropology and paleopathology are appreciated.

The journal has an interdisciplinary character which gives possibilities for complex approach to the problems of locomotor system. The journal belongs to clinical, preclinical and theoretical medical branches which connect various up-to-date results and discoveries concerned with locomotor system. You can find the volumes of Locomotor System journal at <http://www.pojivo.cz/cz/pohybove-ustrojji/> since 1997 (free of charge). Since 2013 only electronic edition of the journal is available. That is why we recommend to all subscribers and those interested apply at <http://www.pojivo.cz/en/newsletter>, enter personal data, titles and e-mail address where the journal will be mailed.

Abstracts of presented papers are excerpted in EMBASE/Excerpta Medica (from the year 1994) and in the Bibliographia medica Čechoslovaca (from the year 2010). We prefer the manuscripts to be prepared according to Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (Vancouver Declaration, Brit med J 1988; 296, p. 401–405).

Věnování čísla 1 a 2 časopisu Pohybové ústrojí, 31, 2024

31. ročník časopisu Pohybové ústrojí – pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii (PÚ), 2024 je věnován jubilantům, kterým byl udělen Diplom Čestné členství ve Společnosti pro pojivové tkáně České lékařské společnosti J.E. Purkyně (ČLS JEP)

MUDr. Aleně Maříkové (60 let)

prof. PhDr. Ing. Janovi Roytovi, Ph.D., DrSc. (69 let)

Professor Ali Abdul Salam Awni Al-Kaissi, MD, MSc, DSc

Prof. MUDr. Milanovi Mackovi Jr., DrSc, M.H.A.

a jubilantům, kterým byl udělen Diplom Čestné členství
v Ortopedicko-protetické společnosti ČLS JEP:

doc. MUDr Petrovi Korbelářovi, CSc. (75 let),

MUDr. Ivanovi Hadrabovi (65 let)

a jubilantům, kterým byl udělen Diplom Čestné členství
v České lékařské společnosti J.E. Purkyně:

Associate Professor Michael Bellemore, MD, A.M.F.R.A.C.S. (71 let)

Professor Dr. Med. Hans Zwipp (75 let)

Piet van Loon, MD (70 let)

Odborné životopisy jmenovaných jubilantů byly publikovány v Suplementu 1 a Suplementu 2 časopisu Pohybové ústrojí 31, 2024, která byla vydána při příležitosti symposia 29. Kubátovy dny a The 26th Prague-Lublin Symposium. Suplementum 1 a 2 s abstrakty příspěvků a video záznamy přednášek jsou dostupné na webových stránkách obou symposium organizujících společností www.pojivo.cz a www.ortoprotetika.cz.

Dedication of issue 1 and 2 of the journal Locomotor System, 31, 2024

The 31st issue of the journal Locomotor System - Advances in Research, Diagnosis and Therapy (LS), 2024 is dedicated to the jubilarians who have been awarded the Diploma of Honorary Membership in the Society for Connective Tissues of the Czech Medical Association: J.E. Purkyně

MUDr. Alena Maříková (60 years),
Professor PhDr. Ing. Jan Royt, Ph.D., DrSc. (69 years),
Professor Ali Abdul Salam Awni Al-Kaissi, MD, MSc, DSc
Professor Milan Macek Jr. MD, DSc, M.H.A.

and jubilarians who were awarded the Diploma of Honorary Membership in the Orthopaedic and Prosthetic Society of the Czech Medical Association: J.E. Purkyně:

doc. MUDr Petr Korbelař, CSc. (75 years),
MUDr. Ivan Hadrab (65 years)

and jubilarians who were awarded the Diploma of Honorary Membership in the Czech Medical Association of J.E. Purkyně:

Associate Professor Michael Bellemore, MD, A.M.F.R.A.C.S. (71 years),
Professor Dr. Med. Hans Zwipp (75 years),
Piet van Loon, MD (70 years)

The professional biographies of the named jubilarians were published in Supplement 1 and Supplement 2 of the journal Locomotor System 31, 2024, which was published on the occasion of the 29th Kubát Days and The 26th Prague-Lublin Symposium. Supplement 1 and 2 with abstracts of the papers and video recordings of the lectures are available on the websites of both symposium organizing companies www.pojivo.cz and www.ortoprotetika.cz

POHYBOVÉ ÚSTROJÍ – POKROKY VE VÝZKUMU, DIAGNOSTICE A TERAPII, 31, 2024, č. 1

Datum vydání: 31. 12. 2024

OBSAH

SLOVO ČTENÁŘŮM – EDITORIAL 12

OBRÁZEK NA TITULNÍ STRANĚ A POPIS

PÍCHOVÁ RENATA

Scintigrafie skeletu pomocí techneciem značených fosfátových komplexů (osteotropní radioaktivní látka) 18

DOPIS EDITOROVI

DUDIN MIHAIL

Adolescentní idiopatická skolióza (ESEJ) 22

PŘEHLEDOVÉ PRÁCE

KRULISOVÁ VERONIKA, MICHALOVSKÁ RENÁTA, VLČKOVÁ ZDĚNKA, MAŘÍK IVO

Neurofibromatóza typu 1: komplexní multisystémové onemocnění z pohledu klinického genetika 41

LUŇÁČKOVÁ JITKA, TESAŘ KAREL

Hoříčkové vstřebatelné implantáty nejen pro fixaci kostí: možnosti a limitace 48

PŘEHLEDOVÁ PRÁCE A KAZUISTIKA

MAŘÍK IVO, MYSLIVEC RADEK, KRULISOVÁ VERONIKA, MAŘÍKOVÁ ALENA, HUDÁKOVÁ OLGA, VÁŽNÁ ANNA, ZEMKOVÁ DANIELA

Komplexní léčba hypofosfatemické křivice. Kazuistika 61

KASUISTIKY

MAŘÍK IVO, PÍCHOVÁ RENATA, TESNER PAVEL, MAŘÍKOVÁ ALENA, ZEMKOVÁ DANIELA Genochondromatóza typu II: kazuistika mladé české ženy	86
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

ZPRÁVY

ZEMKOVÁ DANIELA Recenzní posudek na knižní novinku: Smrčka Václav, Musilová Zdeňka: Tisíc let nemocí a válek z kostnic Čech a Moravy, GRADA Publishing, a.s., 2024	96
Informace o Společnosti pro pojivové tkáně ČLS JEP	99
Příhláška řádného člena Společnosti pro pojivové tkáně ČLS JEP	100
Příhláška řádného člena Ortopedicko-protetické společnosti ČLS JEP	100
SMĚRNICE AUTORŮM	103

LOCOMOTOR SYSTEM – ADVANCES IN RESEARCH, DIAGNOSIS AND THERAPY, 31, 2024, No. 1

Date of issue: 31. 12. 2024

CONTENT

A WORD TO READERS – EDITORIAL 15

TITLE PICTURE AND DESCRIPTION

PÍCHOVÁ RENATA

Scintigraphy Using Technetium-labeled Phosphate Complexes (Osteotropic Radiotracer) 20

LETTER TO EDITOR

DUDIN MIHAIL

Adolescent idiopathic scoliosis (ASSAY) 22

REVIEW ARTICLES

KRULIŠOVÁ VERONIKA, MICHALOVSKÁ RENÁTA, VLČKOVÁ ZDĚNKA, MAŘÍK IVO

Neurofibromatosis type 1: A complex multi-system disorder from the perspective
of a clinical geneticist 41

LUŇÁČKOVÁ JITKA, TESAR KAREL

Magnesium resorbable implants not only for bone fixation: possibilities and limitations 48

REVIEW and CASE REPORT

MAŘÍK IVO, MYSLIVEC RADEK, KRULIŠOVÁ VERONIKA, MAŘÍKOVÁ ALENA, HUDÁKOVÁ OLGA, VÁŽNÁ ANNA, ZEMKOVÁ DANIELA

Comprehensive treatment of hypophosphatemic rickets. Case report 61

CASE REPORTS

MAŘÍK IVO, PÍCHOVÁ RENATA, TESNER PAVEL, MAŘÍKOVÁ ALENA, ZEMKOVÁ DANIELA Genochondromatosis, type II: a case report of a Czech young woman	86
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

NEWS

ZEMKOVÁ DANIELA Review of the book: Smrčka Václav, Musilová Zdeňka: A thousand years of diseases and wars from the ossuaries of Bohemia and Moravia, GRADA Publishing, a.s., 2024	96
Information on the Society for Connective Tissues, Czech Medical Association J.E. Purkyně, Prague, CZ	101
Membership application of The Society for Connective Tissues, Czech Medical Association J.E. Purkyně, Prague, CZ	101
Membership application of The Orthopaedic and Prosthetic Society, Czech Medical Association J.E. Purkyně, Prague, CZ	102
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	106

SLOVO ČTENÁŘŮM

Vážení čtenáři, autoři a inzerenti!

Děkujeme za Vaši nezastupitelnou pomoc při tvorbě mezioborového odborného recenzovaného časopisu „*Pohybové ústrojí – pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii* (dále PÚ).“

Všechna čísla časopisu (včetně Supplement) vydaná od roku 1997 najdete ve formátu PDF na webové doméně Společnosti pro pojivové tkáně ČLS JEP z.s.
<http://www.pojivo.cz/cz/pohybove-ustrojil/> (bezplatný přístup).

Časopis PÚ byl v roce 2008 zařazen Radou pro výzkum, vývoj a inovace vlády ČR na Seznam recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice. Od roku 2013 je časopis PÚ vydáván pouze v elektronické formě (v roce 2014 bylo přiděleno nové ISSN 2336-4777). V souvislosti se změnou v elektronickou formu vydávání v roce 2013 časopis nedopatřením vypadl z tohoto Seznamu. Od roku 2015 je elektronická forma Pohybového ústrojí opět na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik.

Od roku 2016 vydáváme v časopisu PÚ příspěvky přijaté po recenzi jako číslo 1 a 2, dále dvě Supplementa obsahující souhrny nebo abstrakta ze symposií Kubátovy dny a mezinárodního symposia.

Nedostatek příspěvků je příčinou zpožděného vydání i tohoto čísla 1 časopisu PÚ, 31, 2024. Čtenář zde má příležitost se poučit z následujících odborných sdělení:

*Obrázek na titulní straně představuje scintigrafii skeletu pomocí techneciem značených fosfátových komplexů, která verifikuje přestavbové změny ve skeletu mladé ženy s **genochondromatózou, typ 2**. Tato raritní AD dědičná nosologická jednotka je zařazena podle Nosologie genetických kostních nemocí z roku 2023 ve 30. skupině dědičných chorob nazvané „Dezorganizovaný vývoj komponent skeletu a je předmětem kazuistického sdělení (Mařík I. et al)*

*Dopis editorovi, publikovaný jako esej, je věnován **Adolescentní idiopatické skolióze**, jejímž autorem je profesor Mihail G. Dudin, MD, PhD, DMedSc. (St. Petersburg, Rusko), který včasné diagnostice, etipatogenezi a konzervativnímu léčení věnoval celou svoji profesní kariéru.*



Přehledová práce **Neurofibromatóza typu 1: komplexní multisystémové onemocnění z pohledu klinického genetika** (Krulišová V. et al.) se zabývá všemi aspekty genetiky NF1, hlavně molekulárně – genetickou diagnostikou.

Publikace **Hoříčkové vstřebatelné implantáty nejen pro fixaci kostí: možnosti a limitace** (Luňáčková J., Tesař K.), věnovaná perspektivním biomateriálům na bázi Mg, objektivně popisuje jak výhody, tak nevýhody těchto materiálů pro jejich využití v různých biomedicínských aplikacích; práce je doložena řadou odkazů na předchozí studie a publikace věnované tomuto tématu i výstižně zpracovanými obrázky a tabulkami.

Přehledová práce s kazuistikou **Komplexní léčba hypofosfatemické křivice: stručný přehled a kazuistika** (Mařík I et al.) seznamuje čtenáře se současnými výsledky léčení dětí i dospělých rekombinantní lidskou monoklonální protilátkou (IgG1) burosumb, která inhibuje aktivitu fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF23) a zvyšuje tubulární reabsorpci fosfátu v ledvinách, čímž zvyšuje sérová koncentrace 1,25-dihydroxy-vitaminu D. Na případě pacientky s hypofosfatemickou křivicí (diagnóza byla verifikována molekulárně genetickým vyšetřením) demonstrují jednak výsledek konvenčního léčení (vitamin D3 a fosfor), ortotického a ortopedického během růstového období a jednak přechodnou kompenzaci hypofosfatemie vlivem 6měsíčního podávání léku burosumab (Crysvisa), která se projevila příznivým hojením korekční osteotomie tibie po operaci provedené ve věku 25 let.

Recenzní posudek na knižní novinku: Smrčka Václav, Musilová Zdeňka: **Tisíc let nemoci a válek z kostnic Čech a Moravy**, GRADA Publishing, a.s., 2024 (Zemková D.): autoři ukazují kostnice jako nedoceněný zdroj informací o životě našich předků. Na podkladě vlastního výzkumu českých kostnic (s využitím analýzy datování 14C depozit) rozvíjejí příběh umírání i života našich předků v posledních tisíci letech. Autoři svou knihou přesvědčí čtenáře, že *kostnice by měly být uznány jako národní poklad*, mělo by se k nim přistupovat s úctou a pečlivě je chránit.

Posláním časopisu PÚ je, jako v minulých letech, uveřejňovat vědecké práce zabývající se diagnostikou a mezioborovým léčením genetických kostních chorob, vrozených defektů končetin, sekundární osteoporózy, osteo/spondylartrózy, ale i jiných chorob, které ve svých důsledcích negativně ovlivňují růst, vývoj a kvalitu pohybového ústrojí v průběhu lidského života. Ceněny jsou práce vycházející z výzkumu pojivových tkání na všech úrovních poznání, práce orientované na biochemickou, morfologickou, genetickou a molekulární diagnostiku chorob pohybového ústrojí. Zvláštní pozornost je přikládána pracím z oblasti ortopedické a antropologické biomechaniky, neuroadaptačním změnám skeletu v období růstu, řízené remodelaci pojivových tkání, studii muskuloskeletálních a neuronálních interakcí v závislosti na léčebných metodách (kalciotropní léky, rehabilitace, ortoticko-protetické a operační léčení aj.) a v neposlední řadě studii antropologickým a paleopatologickým. Oceňujeme především interdisciplinárně zaměřené práce. V anglickém jazyce jsou publikována sdělení zahraničních i našich autorů. Žádaným doplněním obsahu časopisu jsou zprávy ze sjezdů a konferencí. Zveřejňujeme oznámení o životním výročí členů RR časopisu, SPT ČLS JEP z.s., OPS ČLS JEP z.s. a významných osobností, sdělení o prioritních pozorováních, ze studijních a poznávacích cest aj.

V každém ročníku najdete směrnice pro autory příspěvků, kterým věnujte prosím pozornost při tvorbě Vašich vědeckých sdělení. Souhrny prací publikovaných v časopisu jsou excerpovány v EMBASE / Excerpta Medica (od r. 1994) a v Bibliographia medica Českoslovacca (od r. 2010).

K prosazení časopisu Pohybové ústrojí mezinárodně přispívá citovat práce publikované v našem časopisu v příspěvcích posílaných do zahraničních impaktovaných časopisů. Pro zvýšení mezinárodního zájmu o časopis PÚ je žádoucí získávat původní kvalitní práce a kazuistiky v angličtině. Souhrny všech prací doporučujeme psát co nejdůležitěji, strukturovaně, česky a anglicky (objectives, methods, results and discussion), s klíčovými slovy.

Těšíme se na Vaši spolupráci a tvůrčí připomínky v roce 2024.

Redakční rada

A WORD TO READERS

Dear readers, authors and advertisers!

Thank you for your indispensable help in the creation of the interdisciplinary peer-reviewed journal *Locomotor System – Advances in Research, Diagnosis and Therapy* (journal LS).

All issues of the journal (including the Supplement) published since 1997 can be found in PDF format on the web domain of the Society for Connective Tissues of the Czech Medical Association J.E. Purkyně <http://www.pojivo.cz/cz/pohybove-ustroji/> (free access).

In 2008, the journal was included by the Council for Research, Development and Innovation of the Government of the Czech Republic in the List of peer-reviewed non-impacted periodicals published in the Czech Republic. Since 2013, the journal has been published only in electronic form (in 2014, a new ISSN 2336-4777 was assigned). In connection with the change to electronic publication in 2013, the journal inadvertently dropped from this List. Since 2015, the electronic form of the journal *Locomotor System* is again on the List of peer-reviewed non-impacted journals.

Since 2016, we have been publishing papers accepted after peer review as Issues 1 and 2, as well as two Supplements containing summaries or abstracts from the Kubát Days and International Symposia.

Lack of submissions is the reason for the delay in the publication of this issue 1 of the journal PU, 31, 2024.

Here the reader has the opportunity to learn from the following expert communications:

The cover image shows skeletal scintigraphy using technetium-labeled phosphate complexes to verify skeletal remodeling in a young woman with **genochondromatosis type 2**. This rare AD hereditary nosological entity is classified according to the Nosology of Genetic Bone Diseases 2023 in the 30th group of hereditary diseases called "Disorganized development of skeletal components and is the subject of a case report (Mařík I. et al.)

The letter to the editor, published as an essay, is dedicated to **Adolescent Idiopathic Scoliosis**, the author of which is Professor Mihail G. Dudin, MD, PhD, DMedSc. (St. Petersburg, Russia), who



has devoted his entire professional career to early diagnosis, etiopathogenesis and conservative treatment.

The review paper **Neurofibromatosis type 1: a complex multisystem disease from the perspective of clinical geneticist** (Krulišová V. et al.) deals with all aspects of NF1 genetics, especially molecular genetic diagnostics.

The publication **Magnesium Absorbable Implants Not Only for Bone Fixation: Possibilities and Limitations** (Luňáčková J., Tesar K.), devoted to promising Mg-based biomaterials, objectively describes both advantages and disadvantages of these materials for their use in various biomedical applications; the work is supported by a number of references to previous studies and publications devoted to this topic, as well as concisely prepared figures and tables.

Review paper with case report **Comprehensive treatment of hypophosphatemic rickets: a brief review and case report** (Mařík I et al.) introduces the reader to the current results of treating children and adults with *recombinant human monoclonal antibody (IgG1) burosumb*, which inhibits fibroblast growth factor 23 (FGF23) activity and increases tubular reabsorption of phosphate in the kidney, thereby increasing serum 1,25-dihydroxy-vitamin D concentrations. In the case of a patient with hypophosphatemic rickets (diagnosis was verified by molecular genetic testing), we demonstrate both the outcome of conventional treatment (vitamin D3 and phosphorus), orthotic and orthopedic treatment during the growth period, and the transient compensation of calcium-phosphate metabolism due to the 6-month administration of burosumab (Crysvita), which resulted in favorable healing of a corrective osteotomy of the tibia after surgery performed at the age of 25 years.

Book review: Smrčka Václav, Musilová Zdeňka: **A Thousand Years of Diseases and Wars from the Ossuaries of Bohemia and Moravia**, GRADA Publishing, a.s., 2024 (Zemková D.): the authors show the ossuaries as an underestimated source of information about the life of our ancestors. On the basis of their own research of Czech ossuaries (using the analysis of dating of ¹⁴C deposits) they develop the story of dying and life of our ancestors in the last thousand years. Through their book, the authors convince the reader that *ossuaries should be recognized as national treasures*, treated with respect and carefully protected.

The mission of the journal is to publish scientific papers dealing with the diagnosis and interdisciplinary treatment of genetic bone diseases, congenital defects of the limbs, secondary osteoporosis, osteo/spondylarthritis, as well as other diseases that adversely affect the growth, development and quality of the musculoskeletal system during human life. Works based on research on connective tissues at all levels of knowledge, works oriented on biochemical, morphological, genetic and molecular diagnostics of musculoskeletal diseases are valued.

Particular attention is paid to works in the field of orthopaedic and anthropological biomechanics, neuroadaptive changes of the skeleton during the growth period, controlled remodelling of connective tissues, studies of musculoskeletal and neuronal interactions in relation to therapeutic

methods (calciotropic drugs, rehabilitation, orthotic-prosthetic and surgical treatment) and, last but not least, anthropological and palaeopathological communications. We particularly appreciate the interdisciplinary work. Communications by foreign and national authors are published in English. Reports from congresses and conferences are a welcome addition to the content of the journal. In the news section, we publish announcements of life anniversaries of members of the editorial board of the journal, Society for Connective Tissues CMA JEP & Society for Prosthetics and Orthotics CMA JEP and important personalities, announcements of priority observations, study and discovery trips, etc.

In each edition, you will find guidelines for authors of papers, which please pay attention to when drafting your scientific communications. Summaries of papers published in the journal are excerpted in EMBASE / Excerpta Medica (since 1994) and in Bibliographia medica Českoslovaca (since 2010).

The citation of papers published in our journal in papers sent to foreign impacted journals contributes to the promotion of the journal Locomotor System internationally. In order to increase the international interest in the journal of Locomotor System, it is desirable to obtain original high quality papers and case reports in English. Abstracts of all papers are recommended to be written as concisely as possible, structured, in Czech and English (objectives, methods, results and discussion), with key words.

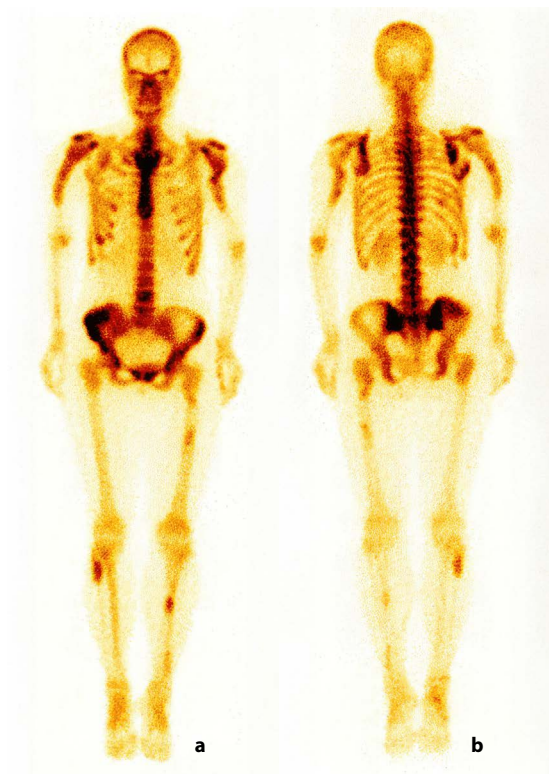
We look forward to your cooperation and creative comments in 2024.

Editorial Board

OBRÁZEK NA TITULNÍ STRANĚ ČASOPISU: SCINTIGRAFIE SKELETU POMOCÍ TECHNECIEM ZNAČENÝCH FOSFÁTOVÝCH KOMPLEXŮ (OSTEOTROPNÍ RADIOAKTIVNÍ LÁTKA)

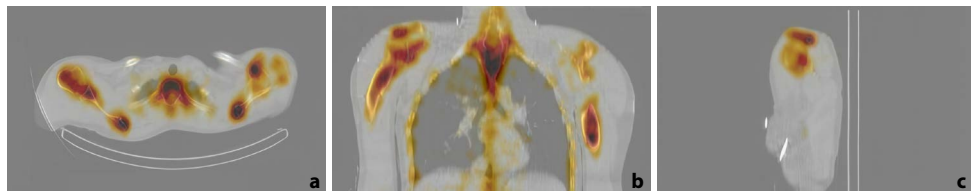
OBRÁZEK NA TITULNÍ STRANĚ ČASOPISU znázorňuje scintigrafii skeletu pacientky s raritní diagnózou genochondromatóza, typ 2 pomocí techneciem značených fosfátových komplexů, nejčastěji difosfonátů (^{99m}Tc -HDP). Pomocí osteotropního radiofarmaka lze scintigraficky zobrazit distribuci intenzity kostního metabolismu. V oblasti patologických kostních ložisek s přestavbou kostní tkáně dochází ke zvýšení aktivity osteoblastů, která vede k zvýšené produkci krystalů hydroxyapatitů. Ty jsou substrátem, na jejichž povrchu se pevně váží značené fosfátové komplexy, a to buď přímo v patologickém ložisku nebo v reaktivní zóně kolem patologického ložiska. Obojí se scintigraficky zobrazí se zvýšenou akumulací osteotropního radiofarmaka (RF).

Jedná se o radionuklidové vyšetření, při kterém v časovém odstupu 2 hodin po nitrožilním podání radiofarmaka je pacient snímán scintilační kamerou celotělově (**obr. 1a, b**) a následně cíleně tomo-

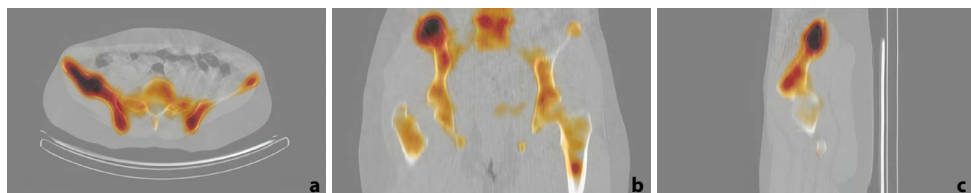


Obrázek 1a, b. Scintigrafie skeletu.

graficky na patologické oblasti skeletu pomocí SPECT/low dose CT (jednofotonová emisní počítačová tomografie/nízkodávková CT) (**obr. 2a, b, c; 3a, b, c**).



Obrázek 2a, b, c. Scintigrafie hrudníku.



Obrázek 3a, b, c. Scintigrafie pánve.

SPECT upřesňuje patologický náález zvýšením kontrastu sledovaného ložiska, čímž zvyšuje senzitivitu vyšetření. Hybridní zobrazení s CT je indikováno k upřesnění lokalizace (nízkodávkové) a strukturu morfolgie kostní tkáně (plnohodnotné).

Pro správnou interpretaci je nutné znát fyziologickou distribuci osteotropního RF ve skeletu, podle věku, podle typu jednotlivých kostí a fyziologického zatěžování. U dospělých osob je fyziologicky vyšší akumulace RF v lebce, v osovém skeletu, sytěji se zobrazují klouby, naopak s nižší intenzitou dlouhé kosti. Vzhledem k tomu, že RF je vylučováno močovým systémem, fyziologicky se zobrazují ledviny a močový měchýř.

Patologický proces ve skeletu se nejčastěji projevuje zvýšeným hromaděním osteotropního RF, které odpovídá zvýšené osteogenezi (novotvorby či přestavby kostní tkáně), které může mít ložiskový nebo difúzní charakter.

MUDr. Renata Píchová

Klinika radiologie a nukleární medicíny

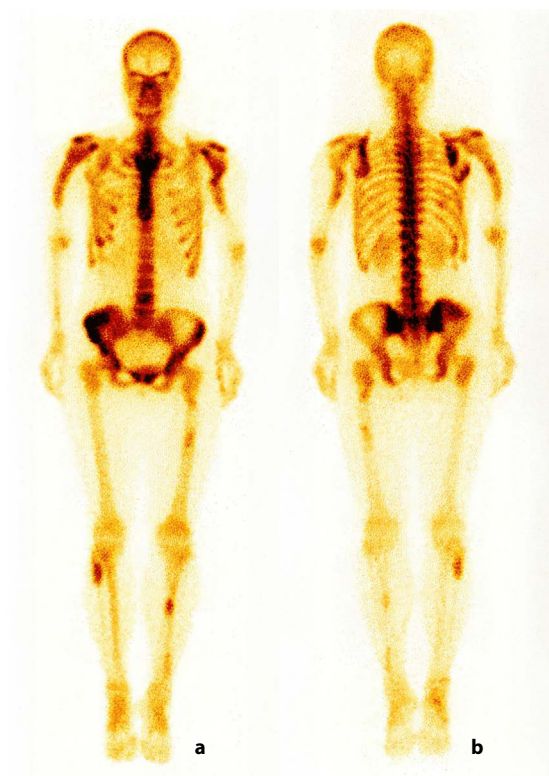
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. Lékařská fakulta UK, Praha

E-mail: renata.pichova@fnkv.cz

THE FIGURE ON THE TITLE PAGE OF THE JOURNAL: BONE SCINTIGRAPHY USING TECHNETIUM-LABELED PHOSPHATE COMPLEXES (OSTEOTROPIC RADIOTRACER)

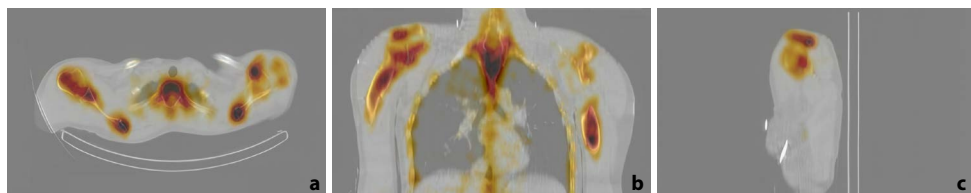
THE FIGURE ON THE COVER PAGE OF THIS JOURNAL shows scintigraphy of the skeleton of a patient with the rare diagnosis genochondromatosis type II using technetium-labeled phosphate complexes, most commonly diphosphonates (^{99m}Tc -HDP). Using an osteotropic radiotracer, the intensity distribution of bone metabolism can be displayed scintigraphically. In areas of pathological bone foci with tissue remodeling, there is an increase in osteoblast activity, leading to increased production of hydroxyapatite crystals. These crystals serve as a substrate on whose surface the labeled phosphate complexes bind tightly, either directly in the pathological deposit or in the reactive zone around the deposit. Both appear scintigraphically with increased accumulation of the osteotropic radiotracer (RF).

This is a radionuclide examination where, two hours after intravenous administration of the radiopharmaceutical, the patient is imaged with a whole-body scintillation camera (**Fig. 1a, b**) followed

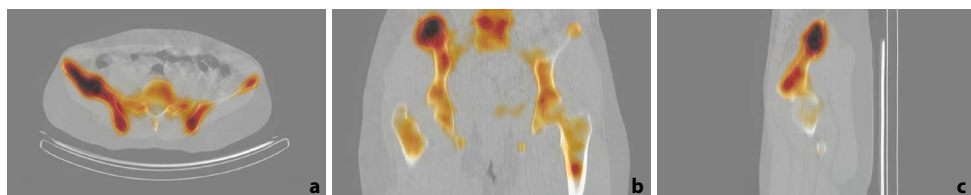


Obrázek 1a, b. Scintigraphy of the skeleton.

by targeted tomography of the pathological areas of the skeleton using SPECT/low dose CT (single-photon emission computed tomography/low dose CT) (**Fig. 2a, b, c; 3a, b, c**).



Obrázek 2a, b, c. Scintigraphy of the thorax.



Obrázek 3a, b, c. Scintigraphy of the pelvis.

SPECT refines the pathological finding by increasing the contrast of the observed lesion, thus enhancing the sensitivity of the examination. Hybrid imaging with CT is indicated to refine the localization (low-dose) and structuring of bone tissue morphology (full-dose).

For correct interpretation, it is necessary to know the physiological distribution of osteotropic RT in the skeleton, according to age, individual bone type and physiological loading. In adults, the physiological accumulation of RT is higher in the skull, in the axial skeleton, with more intense visualization in the joints, and lower intensity in long bones. Since RT is excreted by the urinary system, the kidneys and bladder are also physiologically imaged.

The pathological process in the skeleton is most often manifested as an increased accumulation of osteotropic RT, corresponding to increased osteogenesis (new formation or remodeling of bone tissue), which may have a focal or diffuse character.

Whole-body bone scintigraphy using technetium-labeled diphosphonates, conducted repeatedly in 2011, 2012, 2015, and 2017, demonstrated stationary pathologically increased bone remodeling in both humeri, the medial part of both scapulae, the right ala of the iliac bone, the subtrochanteric region and diaphysis of the left femur, the head of the right fibula, the diaphysis of the left tibia, the right 8th-10th ribs, and the right forearm.

Renata Pichova, MD

Department of Radiology and Nuclear Medicine

University Hospital Královské Vinohrady and Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague

E-mail: renata.pichova@fnkv.cz

ADOLESCENT IDIOPATHIC SCOLIOSIS (ASSAY¹)

ADOLESCENTNÍ IDIOPATICKÁ SKOLIÓZA (ESEJ)

Michail Dudin
S-Petersburg, Russia

e-mail: mdudin@list.ru

Let me assert that the three-dimensional deformation of a unique unpaired multi-element segment of the supporting skeleton of a person is the most unsolved form of retribution for the acquisition of the status of **Homo Erectus**, which, according to anthropologists, preceded the emergence of **Homo sapiens**.

Despite the fact that the first scientific description of “ridge humps” belongs to **Hippocrates** from the island of Kos (**anc.gr.** Ἱπποκράτης από το νησί Κως, 460 – about 370 BC), the name that has survived to this day is “scoliosis” (from **anc.gr.** σκολιός, “crooked”, “curved”, “twisting”), was invented by **Galen** from the city of Pergamon (**anc. gr.** Γαληνός από την πόλη Πέργαμος, AD 129 – about 216), an outstanding physician of the beginning of our era, who treated emperors and gladiators, and who became one of the authors of usage of Latin in medicine ((**V. Smrčka.** Claudius Galen – surgeon of gladiators. *Locomotor System*, 22, 2015, 3–4 Supplement, p. 35)). Today it is difficult to find a person who has not heard the word “scoliosis”, realizing that behind it there is a “lateral curvature of the spinal column.” However, in the last couple of centuries, after research done by the English doctors **Dodds** from the city of Bath (1824) and **W. Adams** (1882), as well as the German orthopedist **F. Staffel** (**Staffel F.** Die menschlichen Haltungstypen und ihre Beziehungen zu den Ruckgratverkrümmungen. J. F. Bergman, Wiesbaden, 1889), “scoliosis” is already called a three-plane (3D) deformity of the most important segment of a skeleton.

But, despite this expansion of the content of the term “scoliosis” in practice, the clinical significance of changes in two other planes – horizontal and sagittal – is often missed. In relation to these, it is only stated: “AIS with flat back” or “AIS with round back”, as well as “AIS with convex side rotation” or “AIS with concave side rotation”.

2.5 thousand years have passed since ancient times, but despite all the efforts of the “heirs” of the Great Greek, scoliosis is still full of mysteries and paradoxes, which became the reason for writing this **ESSAY**.

1 The **ESSAY** is the **feature article** that treats some problems not in a systematic scientific form, but in a free form (**Explanatory dictionary of foreign words**). The term **ESSAY** was used in English literature **Francis Bacon** (1561–1626), one of the first major philosophers of the Late Renaissance, however, the author of the term should be considered a contemporary of **F. Bacon**, French philosopher and writer **Michel Eyquem de Montaigne** (1533–1592), author of the book **Les Es-sais** (1580).

The first such motive lies in the next “etiological” classification proposed at the end of the twentieth century (1994). Its author, the living **John Errol Lonstein** (b. 1941), cites more than fifty reasons for what he considers to be “independent” types of scoliosis. However, the respected professor does not answer the question: “why, given so many reasons, does the same result develop – only a monoform three-dimensional deformation?” Moreover, among them, in almost 90% of cases, unambiguous causes of scoliosis cannot be established. For a long time they were called “habitual”, but at the beginning of the 20th century it was proposed to give them the name “idiopathic”, which we first encountered in the work of the German doctor **M. Böhm** in 1906 (**A. Eulenburg**, 1840–1917).

To complete the information, it should be noted that scoliosis also occurs in nature. But in quadrupeds they are either “congenital” or develop as a result of a parasitic (lat. nematode *parelaphostrongylus tenuis*) or some other lesion of the spinal cord. Veterinarians know the source of such scolioses in horses and alpacas in South America.

But “unreasonable” scoliosis-like multiplanar deformities of the spine have so far been described only in fish.

Outstanding orthopedists from all over the world took part in the study of a large group of these “causeless” scolioses. And at every stage of the development of medical science, explanations and treatment recipes were regularly found for these scolioses. But, despite all efforts, this lesion, known since ancient times, begins against the background of complete health in a growing child, due to its progressive development continues to cripple bodies and destinies. “*Scoliosis is the old cross of orthopedics*”, this is how the German orthopedic surgeon **Konrad Alexander Theodor Biesalski** (1868–1930) assessed it, and the Czech professor **Eduard Albert** (1841–1900) spoke about surgical correction of the deformity, which is commonly called “treatment”, one of the founders of orthopedic surgery, said: “*Scoliosis is a shameful part of surgery*”.

The frequency of all types of scoliosis in children and adolescents, which, according to numerous studies, ranges from 1% to 30%, makes them one of the most common disorders of the musculo-skeletal system. At the same time, within individual population or ethnic groups, the number of sufferers is quite stable and such a 30-fold spread is not observed in them. From our point of view, this topic is most realistically reflected in the opinion of **Weinstein (Weinstein S.L.** Adolescent idiopathic scoliosis: Prevalence and natural history. – In *The pediatric Spine: Principle and practice*. Volume 1. Edited by: Weinstein S.L. New York. 1994, p.463–478.), as well as **M.A. Asher** and **D.C. Burton** (2006): ... “*the prevalence of scoliosis in the world as a whole is quite homogeneous, and the observed variance is primarily of methodological origin and, to some extent, population*”.

Increased attention to 3D deformation of the spine is determined by its most unpleasant feature – the **probable**, already mentioned, progressive course. We consider it correct to use the word “**probable**” since among all patients with scoliosis the ratio between the number of **progressive, slowly progressive** and **non-progressive** cases, according to our expert assessment, corresponds to **1: 2: 3**. This fairly generalized assessment coincides with the opinion that the number of patients requiring active supervision activities is estimated at 15–25%, and for those hospitalized for surgical correc-

tion – at 0.2–0.3%. In other words, up to **30** people out of every 100 people need specialized intensive conservative treatment of clearly progressive scoliosis, and **1–3** children out of every thousand even need surgical correction of a deformity that has caused profound disability for the patient.

Meanwhile, looking back at the natural history of scoliosis in humans, it can be argued that it began not with its description by **Hippocrates**, but with the **verticalization** and **upright** posture of our ancestors, which was the next reason for writing this **ESSAY**.

First, about the “stage” on which the tragedy called “idiopathic scoliosis” develops. It should immediately be noted that its generally accepted name, “**spinal column**,” is not entirely correct, since this unpaired segment of the supporting skeleton contains two inextricably linked components: the **spinal cord**, as part of the directive (controlling) central nervous system and its the **bone-disc-ligamentous-muscular** “sheath”, as a multi-element formation of bone, cartilaginous, connective and muscle tissues and in which two columns are distinguished – the ventral “load-bearing” and the dorsal “functional” (**A.I. Kapandji**, 2012). Therefore, the term “vertebral complex” turns out to be more accurate. From this explanation it immediately follows that there are two “actors” on the “stage” and each of them has their own role.

To what has been said, it should be added that the state of the “stage” itself is not entirely simple. For some reason, in reflections and discussions about scoliosis, rare authors (**J.F. Dubousset**, priv. com.) recall the already mentioned feature of the human vertebral complex – its **vertical position**, which determines that when performing the supporting function, the main load is in the cranial-caudal direction, the “bearing” (ventral) column of the “sheath” takes over. A similar situation occurs in fish: the cranial-caudal load on their spine is determined by the resistance of water during horizontal movement. Maybe these particular features of living conditions are the key to the phenomenon of the presence of idiopathic scoliosis only in these representatives of two completely different superclasses of vertebrates?

Since the previous paragraph draws attention to upright posture, within the framework of interest in scoliosis, the question arises: is the appearance of Homo Erectus (as the ancestor of Homo sapiens) a **pattern** of biological evolution or an **accident** in the form of an unexpected **prize**?

What **pattern in evolution** led to the replacement of a stable **two-support** position in space with a less stable **one-support** position in only one of the mammals? Moreover, we can also add: if such an event is **natural**, then why did this objective fact additionally cause the need for **tools to participate in the food chain only for this representative of the hominids**, who had **not yet become Homo sapiens**?

But, nevertheless, such a radical transition took place and the human body found itself in a position that is similar to a “reverse pendulum”.

Reference. *A reverse (inverted) pendulum is a pendulum whose center of mass is located above the fulcrum. Unlike a stable normal pendulum, whose center of mass is below the point of attachment, an*

*inverted pendulum is inherently **unstable**. And in order to remain in an upright position, he must “search and find” the fulcrum into which the body mass vector must fall. The simplest demonstration of this condition is balancing a pencil on the end of a finger. The 1978 Nobel laureate **Peter L. Kapitsa** (1894–1984) made a major contribution to the mathematical description of the inverse (inverted).*

Now the **verticality** of the spinal complex becomes the most important among other conditions for its normal anatomical and physiological functioning, and the main requirement for this position is the mandatory maintenance of a stable balance in three mutually perpendicular planes according to the laws of posturology (**J.F. Dubouset**, 1994).

Reference. *Problems of the patterns and mechanisms of maintaining a stable equilibrium uprightness of a person (their vertical position) caused the “birth” of a young science – **posturology** (International Society for Posture and Gait Research, ISPGR, since 1969).*

Meanwhile, the described change in the position of the human body in space caused the same radical change in homeostasis for the most important segment of the supporting skeleton!

And now another question: if the appearance of Homo Erectus is a **random** “prize” of evolution, then what **random event** caused a highly stable massive radical change in homeostasis not only for all organs and tissues of the two-component complex of the supporting skeleton, but also for the entire organism as a whole, and why did this the change not meet with simultaneous, no less radical, resistance to this change? Moreover, the mathematical calculations carried out (**M. Dudin** et col., 2018) showed that it is the verticality of the vertebral complex that plays a key role in initiating the horizontal component of the three-dimensional deformation of the spine.

Another motive for this **ESSAY** was the question: “Is scoliosis a **condition** or a **disease**?” After all, despite the fact that scoliosis is traditionally considered a disease of the spine, it somehow does not fit into the definition of a “disease”.

Reference. *A **disease** is a disruption of the normal functioning of the body and a reduction in its life expectancy with a decrease in the ability to maintain its homeostasis. A **condition** is a complex characteristic of a person, taking into account a number of factors: from the absence of diseases to the level of physical fitness.*

Since a person with clinical symptoms of scoliosis of moderate severity (within 25 Cobb’s degrees) does not have these signs of a disease, then from these positions we have the right to classify scoliosis as a **condition**, or as variant of a norm. After all, such a deviation in the form of the healthy sheath of the spinal cord does not lead to “*disruption of the normal functioning of a teenager and a reduction in their life expectancy with a decrease in the ability to maintain homeostasis*”. Here we can also add that the origin of this condition is associated with a natural physiological process – the process of natural growth of the supporting skeleton. With such symptoms, a person has complaints only about the aesthetics of their body! And only in the case of a progressive increase in symptoms does a secondary (!) deformation of the chest and a change in the shape of the abdominal cavity

occur, which leads to anatomical and topographical deviations and functional disorders in the cardio-respiratory complex, as well as in the organs of the gastrointestinal tract and urinary system. However, in all these cases, all pathological phenomena have extravertebral localization!

To the above, we can add that in cases of idiopathic scoliosis, diagnosed in the vast majority of this category patients, in the own (proprietary) and supporting tissues of their spinal complex there are no signs of any pathological process, the direct consequence of which may be a monoform three-dimensional deformation.

After all, only recently in **1968 Roth showed** that the cause of the three-dimensional deformation of the vertebral complex is the heterogeneity of the longitudinal growth of its two components – the spinal cord and its “envelope”.

“Idiopathic scoliosis is explained as a pathological reaction to a disproportion of vertebral-neural growth. The reason for this disproportion is rooted in two different types of growth occurring in vertebrates, namely: neural-extensions elongation for spinal cord tracts and cell-dividing proliferation in vertebral bone tissue. Morphological data on scoliotic vertebrae, as well as model experiments, point to primary failure of growth of intraspinal nerve structures as the actual cause of idiopathic scoliosis. This can be considered as a biomechanical solution to maintain the shortest distance between the skull and sacrum by deforming (spiraling) the column consisting of vertebrae” – viz.

- ROTH, M. Idiopathic scoliosis caused by a short spinal cord, *Acta Radiologica Diagnosis*, Vol. 7, 1968, p. 257–271.
- ROTH, M. Idiopathic scoliosis- A special form of osteo-neural growth disproportion (original language: German. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 1969 Nov;107, 1, p. 37–46.
- VAN LOON P. J. M., GROTENHUIS J. (2018), Legacy of Milan Roth: Osteoneural growth relations, the biomechanical and neurodynamic processes of physical body growth in vertebrates with tension as its tool to overcome gravity. Clinical implications of discongruent osteoneural growth. *Locomotor System*, vol. 25, **2018**, No. 1, p. 25–68.

It has now been established that the longitudinal growth of the spinal cord occurs under the influence of **nerve growth factors** (NGF) due to stretching of axons forming 6 ascending and 7 descending tracts. At the same time, the same growth of its “sheath” occurs due to the proliferation of bone tissue cells, the activity of which is determined by the **glandular** and **diffuse** (APUD) endocrine systems.

Completely independent of M. Roth, a group of Russian orthopedists and specialists in the field of theoretical mechanics in 1979–1981, based on mathematical analysis, came to the first fundamental conclusion – a three-plane scoliosis-like deformity can form **only** in a **two-column construction**, in which one of the columns can change its longitudinal size. These results became objective confirmation of the conclusions of M. Roth, in which such columns were the spinal cord and the pyramid formed by the vertebrae – see: **Дудин М.Г., Сеницкий Ю.Ф.** О механогенезе торсионных изменений при сколиоз // Ж. Ортопедия, травматол. *Протезир*, **1981**, №2., с. 33–36.).

The subsequent development of biomechanical modeling and analysis of its results with their clinical parallels made it possible to reach a new level in understanding the nature and patterns of evolution of idiopathic scoliosis, as well as to obtain explanations for a number of phenomena – see:

- DUDIN M.G. Idiopathic scoliosis: prevention, conservative treatment; (in Russian) Monography, Издательство «Человек» Санкт-Петербург, **2017**. ISBN 978-5-93339-364-1.
- DUDIN M., PINCHUK D., MINKIN YU., BALOSHIN YU., POPOV I., BOBER S., LISITZA N., POMORTSEV I., UZDENNIKOVA M. (2018), Biomechanical modeling of the transition of a healthy spine to the status “scoliotic”. In English. *Locomotor System*, 25, **2018**, č. 2: 210–242.
- DUDIN M., PINCHUK D., MINKIN YU., BALOSHIN YU., POPOV I., ZUBKOV M., POMORTSEV I., BOBER S., UZDENNIKOVA M., LARIONOV N. (2020) AIS: Etiology, pathogenesis. Facts and considerations. *Int J Ortho Res*, **2020**: vol 3(2):1–13. DOI: doi.org/10.33140/IJOR.03.02.01.
- DUDIN M., PINCHUK D., PANKRATOVA G., BOBIOR S., UZDENNIKOVA M., MAYSTRENKO V. (2021), Adolescent idiopathic kyphoscoliosis and lordoscoliosis. In English. *Locomotor System*, 28, **2021**, č. 1: 23–38.

And, finally, if scoliosis is a **disease**, then why does it evolve only during the period of active longitudinal growth of the supporting skeleton and with the end of which at 15–17 years, the process, considered in this case pathological, stops. And the result? Who can call 20-year-old young women and men who have a 10–20 degree deformity of the spine sick? This fact indicates that we are not dealing with a disease of the spine, but with a disruption of the growth process of a teenager. But if this is a violation of the growth process itself as a whole, then what are its signs in other segments of the skeleton? And what is the nature of this violation? Although, as evidence of the latter, we can accept higher height in boys and girls if we make an adjustment in the longitudinal size of the spine due to its curvature (**G.G. Epstein**, 1981; **Zhen Liu** et col. 2012)

Or maybe this is a consequence of a pathological process in the tissues serving the spinal complex, and above all in the muscles? It was the difference in their strength on different sides of the “ridge” that the great Greek considered as the reasons for the appearance of side humps (“Hippocrates. Works.” Translation by V.I. Rudnev²). In particular, in the treatise “On the Joints” (*lat.* “De articulis”) paragraphs #41–#48 are devoted to this topic. In them, **Hippocrates** concludes: “**The formation of a hump is a process**,” the reason for which, from the standpoint of the knowledge of that time, he saw in damage (injuries), as well as in the incorrect position of the body. As a result of these situations, the muscles (*anc.gr.* κρέας) on both sides of the spine (*anc.gr./lat.* σπονδυλική στήλη, spina) have different strengths and thereby cause its deformation.

In such a situation, it is quite logical to assume that scoliosis is just another form of the spinal complex as a result (sum) of displacements in several spinal motion segments (**H. Junghanns**, 1930; **A.I. Kapandji**, 2012), which arise due to asymmetrical contraction of the body’s own muscles of dorsal (autochthonous) origin, part of the lateral (m. spinalis, m. longissimus and m. iliocostalis) and medial (mm. interspinales, mm. intertransversarii and mm. transversospinales) paravertebral tracts.

² Russian and Soviet psychiatrist, professor **Vladimir Ivanovich Rudnev** (1870–1951), an authoritative historian of medicine, the first and only translator of the works of Hippocrates into Russian from Latin (1526 edition). They were published in three volumes in 1936, 1941 and 1944.

In this case, scoliosis should no longer be considered a disease of the spine, but a new condition in its form! Or the manifestation of the consequences of an idiopathic imbalance of the muscles indicated in the previous paragraph.

Here you can note that, not surprisingly, on the one hand, working with the muscles that serve the spinal column is the basis of the overwhelming number of proprietary and unnamed physiotherapeutic techniques (from the popular today “Three-dimensional correction of scoliosis – a system of respiratory orthopedics according to the **K. Schroth** method” to Yoga). But, on the other hand, these muscles extremely rarely become the object of scientific study. Thus, to date there is no consensus on the nature of the phenomenon of high electrical activity of the paravertebral muscles on the convex side of the apex of the scoliotic arch.

Isn't there a tinge of paradox in the massive use of muscles as a tool to combat the most unpleasant characteristic of scoliosis – it's possible, but not at all fatal, progressive development at a time when these same muscles are considered as one of the participants in the pathogenesis of deformity? Especially in light of the recently obtained results of studying the so-called. “factors of postural asymmetry”? (**T. Khaimina** et col., 2020. doi: 10.33140/ijor.03.03.05).

Meanwhile, in every third patient, the muscle imbalance discussed is of an increasing nature, which causes progression (increase) of the deformity of the “sheath”. But why is such a radical (surgical) method of “fighting deformity” used to counter this phenomenon that, as a result, the spine, the most mobile segment of the skeleton, becomes immobile?

Moreover, can a surgical method of combating a violation of the shape of the vertebral complex be called a **pathogenic treatment**? At the same time, the development of any of the surgical techniques aimed at achieving spinal fusion has a tinge of experimentation, since it begins with the words “let's try!” But this is an experiment on humans!

Meanwhile, the number of publications on the results of studying scoliosis, the number of symposiums and discussions around idiopathic 3D deformity of the spine, directly indicate that “**scoliosis is the most studied disorder of the human locomotor system**”. However, over the thousand-year history of the closest attention to it, only one indisputable fact has been discovered – “**the connection between its occurrence and subsequent development with the process of child growth!**”

Yet again, as a reason for writing **ESSAY**, a question is “asked”: “*Why did this fact “not lead to the creation of a treatment method based on the technology of controlling the growth process?”*”

Moreover, the increased attention to **vitamin D** observed in the world over recent years has already led to the massive prescription of this drug to prevent rickets in children and osteoporosis in adults! However, this campaign, despite all the good intentions, leads to unpredictable “growth spurts” in children. These spurts are unpredictable in magnitude and it is with them the Masters of the French School of Orthopedists m-me **G. Duval-Beaupère, Y. Cotrel** and **J.F. Dubouset** associated the aggressive development of scoliosis.

It should be noted here that, based on the traditional approaches of the Russian orthopedic school, the author of these lines 20–25 years ago recommended that his patients with scoliosis spend their summer holidays in the south of the country (primarily on the shores of the Black, Azov and Caspian Seas). There, as a result of high insolation, children received a huge dose of ultraviolet radiation, as an initiator of the synthesis of endogenous vitamin **D**. However, it was noticed that in October–November–December the frequency of visits by children with symptoms of scoliosis increased. Unfortunately, at the end of the 20th century it was not possible to explain this phenomenon.

After all, the lack of an answer to this question is an admission of one's helplessness in developing methods to counter scoliosis, which basically come down to two technologies – **kinesitherapy** in various editions. As an example, we can name the method "Three-dimensional correction of scoliosis – respiratory orthopedic system" by **K. Schroth** (1894–1985) and corset therapy (today the recognized leader is the technology of **Jacques Pierre Joseph Chêneau** (1927–2022).

In these circumstances, such a statement should not come as a surprise, which rightfully becomes one of the reasons for writing this **ESSAY: the number of observations with good results of conservative treatment of scoliosis is almost equal to the number of cases of this disorder of the spine with non-progressive and sluggishly progressive evolution**. By the way, identical information can be found in the conclusions of the "Endresult study of the treatment of idiopathic scoliosis: Report of the Research Committee of the American Orthopedic Association" by **A.R. Shands Jr.** et al. (1941).

There is no doubt that the scope of this **ESSAY** does not allow us to reflect and comment on all the paradoxes and problems associated with idiopathic scoliosis. The author believes that professionals who work with this category of patients have their own explanation for all of the listed aspects of either a disease or condition. However, at the end of this short but "**fiesty**" work, it is worth to mention one thing that is almost not discussed. We will talk about **the risk group** for scoliosis.

Keith Michael Bagnall, an undisputed authority in the study of idiopathic scoliosis, makes an important remark – "the fight against scoliosis begins only when a complete clinical picture of three-dimensional deformation has already appeared." But then he asks the question: "how does the transition of a healthy spinal complex to a new status – the status of scoliosis happen?" And immediately he gives the name "**dark period**" or "**dark zone**" to the period of such a "transition".

The importance of this period, continues **K.M. Bagnall**, in that understanding of its content opens up the possibility of **preventing the process of deformation of the vertebral complex** as a whole. Indeed, today in the world the prevention of idiopathic scoliosis is understood as the prevention of its progression, i.e. prevention of an increase in only one of the characteristics of an already existing deformation.

Luck smiled upon us and we managed to decipher the contents of the "dark period". This happened during biomechanical modeling of scoliosis-like deformity on a two-column model – see:

-
- DUDIN M. et al. Biomechanical modeling of the transition of a healthy spine to the status „scoliotic“. *Locomotor System*, 25, **2018**, No. 2, p. 210–242.
 - Dudin M et al. AIS: Etiology, Pathogenesis. Facts and Reflections. *Int J Ortho Res*, 2020: vol 3(2):1–13. DOI: doi.org/10.33140/IJOR.03.02.01.

As a result, the already mentioned preclinical, subclinical and clinical stages were discovered in the process of transition of a healthy spine into a deformed state. It turned out that the symptom complexes of the first two stages are objective signs of **risk groups for typical (standard) lordoscoliosis**.

In conclusion, it can be noted that there is **no need to be afraid of idiopathic scoliosis**, which has been causing so much disappointment to both patients and doctors for several millennia. And although there is no and most likely will not be a “golden key” to unlock all its secrets, nevertheless, the three-dimensional deformation of the vertebral complex is gradually “giving in” under the active pressure of a large army of researchers.

Authors address:

Professor Mihail G. Dudin, MD, PhD, DMedSc.

S-Petersburg, Russia

E-mail: mdudin@list.ru

Prof. Mikhail Dudin, MD, PhD, DSc – 75th anniversary

Mikhail Dudin was born on October 21, 1949. In his 50 years of professional life, he has traveled a long and thorny road in orthopedics to focus on adolescent idiopathic scoliosis (AIS). After 16 years of work as an orthopedic surgeon, after gaining experience and thinking about the results of this activity, a natural conclusion was made: most of the many treated patients with AIS could have avoided surgery! However, this required three conditions: the first is knowledge of the etiology and pathogenesis of the disease (in pediatric orthopedics, this information remains a big “white spot”). The second is a reliable early diagnosis and prediction of the outcome of the lesions of the dorsalmusculoskeletal system (in most cases the solution to this problem is determined by the subjective experience of an individual doctor and rarely has an objective basis). The third is the available medical technology for controlling the functional state of all parts of the musculoskeletal system (bones and connective tissues, as well as the neuromuscular complex).



Prof. Mikhail Dudin, MD, PhD, DSc, The 20th Prague-Lublin-Sydney-St. Petersburg Symposium, 12th-16th September 2018, Kroměříž, Czech Republic

In order to implement the obtained scientific conclusions, M. Dudin went to work in St. Petersburg. In the years 1996 to 2017 he was the director of the Rehabilitation Center for Children's Orthopedics and Traumatology „OGONEK“. At the same time, since 1997, he was a professor of the Department of Pediatric Orthopedics in the framework of Orthopaedics and Traumatology of the St. Petersburg Institute of Postgraduate Education.

Professor Dudin is the author of 4 monographs on idiopathic scoliosis. The books cover a wide range of from diagnosis and pathogenesis to prevention and conservative treatment. In addition these monographs, he has written 4 textbooks for students and doctors.

He was a main organizer of the 15th Prague-Lublin-Sydney Symposium in St. Petersburg in 2013. For this, M. Dudin was awarded a Diploma of Honorary Member of the Society for Connective Tissues of the Czech Medical Association (CMA) J. E. Purkyně. He was also awarded the Honorary Medal of the CMA J. E. Purkyně.

For his international cooperation and support of the 15th to 21st Prague-Lublin-Sydney-St. Petersburg Symposium in 2013-2019 and for his high knowledge, research and experience in the field of paediatric orthopaedics - especially AIS and the results of the complex treatment of this serious disease, he was awarded by Professor Štěpán Svačina, MD, DrSc., president, and the Committee of the CMA J. E. Purkyně in 2019 the Diploma of Honorary Member of the CMA J. E. Purkyně.

Now Professor M. G. Dudin continues his scientific and practical activities with the aim of to pass on his experience to young doctors.

Note: Complete curriculum vitae of Prof. Mikhail Dudin, MD, PhD, DSc is available in Supplement 2 of the journal Locomotor System – Advances in Research, Diagnostics and Therapy, 26 2019, p. 178–182.

Dear Mikhail

Thank you for your fruitful cooperation, your publications are always welcome. On the occasion of your significant jubilee I sincerely wish you good health and much success in your scientific, practical and university activities.

Yours sincerely

Ivo

Professor Ivo Marik, MD, PhD

President of The Society for Connective Tissues, CMA J.E. Purkyně

Research Secretary of The Society for Prosthetics and Orthotics CMA J.E. Purkyně

CZECH VERSION

Dovolím si tvrdit, že trojrozměrná deformace jedinečného nepárového více prvkového segmentu nosného skeletu člověka je nejnevýřešnější formou odplaty za získání statusu **Homo Erectus**, který podle antropologů předcházela vzniku **Homo sapiens**.

Přestože první vědecký popis „hřbetních hrbů“ patří **Hippokratovi** z ostrova Kos (**anc. gr.** Ἱπποκράτης από το νησί Κως, 460 – asi 370 př. n. l.), název, který se zachoval dodnes, je „skolióza“ (z **anc.gr.** σκολιός, „křivý“, „zakřivený“, „kroucí se“), vymyslel **Galén** z města Pergamonu (**anc. gr.** Γαληνός από την πόλη Πέργαμος, 129 n. l. – asi 216 n. l.), vynikající lékař počátku našeho letopočtu, který léčil císaře a gladiátory a který se stal jedním z autorů používání latiny v medicíně (**V. Smrčka**, Claudius Galen – surgeon of gladiators. *Locomotor System*, 22, 2015, 3–4 *Suplement*, p. 35). Dnes se **těžko** najde člověk, který by neslyšel slovo „skolióza“ a neuvědomil si, že se za ním skrývá „boční zakřivení páteře“. V posledních několika staletích, po výzkumech anglických lékařů **Doddse** z města Bath (1824) a **W. Adamse** (1882) a německého ortopeda **F. Staffela (Staffel F.** Die menschlichen Haltungstypen und ihre Beziehungen zu den Ruckgratverkrümmungen. J. F. Bergman, Wiesbaden, 1889), se však „skoliózou“ již nazývá třírovná (3D) deformita nejdůležitějšího segmentu kostry.

Navzdory tomuto rozšíření obsahu pojmu „skolióza“ se však v praxi často opomíjí klinický význam změn v dalších dvou rovinách – horizontální a sagitální. Ve vztahu k nim se pouze uvádí: „AIS s plochými zády“ nebo „AIS s kulatými zády“, stejně jako „AIS s konvexní stranovou rotací“ nebo „AIS s konkávní stranovou rotací“.

Od starověku uplynulo 2,5 tisíce let, ale přes veškeré úsilí „dědiců“ Velkého Řeka je skolióza stále plná záhad a paradoxů, což se stalo důvodem k napsání této **eseje**.

První takový motiv spočívá v další „etiologické“ klasifikaci navržené na konci dvacátého století (1994). Její autor, žijící **John Errol Lonstein** (nar. 1941), uvádí více než padesát příčin, které považuje za „nezávislé“ typy skolióz. Na otázku „Proč se při tolika důvodech vyvíjí stejný výsledek – pouze monoformní trojrozměrná deformace?“ však uznávaný profesor neodpovídá. Navíc mezi nimi téměř v 90 % případů nelze stanovit jednoznačné příčiny skoliózy. Dlouho se jim říkalo „habituální“, ale na počátku 20. století bylo navrženo dát jim název „idiopatické“, s nímž jsme se poprvé setkali v práci německého lékaře **M. Böhma** z roku 1906 (**A. Eulenburg**, 1840–1917).

Pro doplnění informací je třeba uvést, že skolióza se vyskytuje i v přírodě. U čtyřnožců jsou však buď „vrozené“, nebo vznikají v důsledku parazitárního (lat. nematoda *parelaphostrongylus tenuis*) či jiného postižení míchy. Veterináři znají zdroj těchto skolióz u koní a alpak v Jižní Americe. „Nepřiměřené“ multiplanární deformity páteře podobné skolióze byly dosud popsány pouze u ryb.

Pozn. ESSAY je tematický slánek, který zpracovává některé problémy nikoli v systematické vědecké formě, ale ve formě volné (Výkladový slovník cizích slov). Termín ESSAY začal v anglické literatuře používat Francis Bacon (1561–1626), jeden z prvních významných filozofů pozdní renesance. Za autora termínu je však třeba považovat současnika F. Bacona, francouzského filozofa a spisovatele Michela Eyquema de Montaigne (1533–1592), autora knihy Les Essais (1580).

Na studiu velké skupiny těchto „bezpříčinných“ skolióz se podíleli vynikající ortopedi z celého světa. A v každé etapě vývoje lékařské vědy se pravidelně objevovala vysvětlení a recepty na léčbu těchto skolióz. Ale navzdory veškerému úsilí tato léze, známá již od starověku, začíná na pozadí naprostého zdraví u rostoucího dítěte, díky svému postupnému vývoji nadále mrzáčí těla a osudy. „Skolióza je starým křížem ortopedie“, tak ji hodnotil německý ortoped **Konrad Alexander Theodor Biesalski** (1868–1930). Český profesor **Eduard Albert** (1841–1900), jeden ze zakladatelů ortopedické chirurgie, prohlásil o chirurgické korekci deformity, která se běžně nazývá „léčba“: „Skolióza je ostudnou součástí chirurgie“.

Četnost všech typů skolióz u dětí a dospívajících, která se podle četných studií pohybuje od 1 % do 30 %, z nich činí jednu z nejčastějších poruch pohybového aparátu. Přitom v rámci jednotlivých populací nebo etnických skupin je počet postižených poměrně stabilní a takové třicetinasobné rozšíření u nich není pozorováno. Z našeho pohledu toto téma nejreálněji reflektuje názor **S. L. Weinstein** (**Weinstein S.L.** Adolescent idiopathic scoliosis: Prevalence and natural history. – In *The pediatric Spine: Principle and practice*. Volume 1. Edited by: Weinstein S.L. New York. **1994**, p. 463–478) a také **M. A. Ashera** a **D. C. Burtona** (2006): ... „prevalence skoliózy ve světě jako celku je poměrně homogenní a pozorované rozdíly jsou především metodického původu a do jisté míry populačního“.

Zvýšenou pozornost 3D deformací páteře určuje její nejnepříjemnější vlastnost – **pravděpodobný**, již zmíněný, progresivní průběh. Považujeme za správné použít slovo „**pravděpodobný**“, protože mezi všemi pacienty se skoliózou odpovídá poměr mezi počtem **progresivních, pomalu progresivních a neprogresivních případů** podle našeho odborného odhadu **1 : 2 : 3**. Toto poměrné zobecnění hodnocení se shoduje s názorem, že počet pacientů vyžadujících aktivní dohledovou činnost se odhaduje na 15–25 % a u pacientů hospitalizovaných k operační korekci na 0,2–0,3 %. Jinými slovy, až 30 osob z každých 100 osob potřebuje specializovanou intenzivní konzervativní léčbu jasně progredující skoliózy a 1–3 děti z každého tisíce dokonce chirurgickou korekci deformity, která způsobila hluboké postižení pacienta.

Při pohledu zpět na přirozenou historii skoliózy u lidí lze tvrdit, že nezačala jejím **popisem Hippokratem**, ale **vertikalizací a vzpřímeným držením** těla našich předků, což byl další důvod pro napsání této eseje.

Nejprve o „stadiu“, na kterém se rozvíjí tragédie zvaná „idiopatická skolióza“. Hned na úvod je třeba poznamenat, že její obecně přijímaný název „**páteřní sloupec**“ není zcela správný, neboť tento nepárový segment nosného skeletu obsahuje dvě neoddělitelné spjaté složky: **míchu** jako součást direktivního (řídícího) centrálního nervového systému a její **kostně-vazivově-svalový „plášť“**, jakožto více prvkový útvar z kostní, chrupavčité, pojivové a svalové tkáně a v němž se rozlišují dva sloupce – ventrální „nosný“ a dorzální „funkční“ (**A. I. Kapandji**, 2012). Proto se ukazuje, že termín „**obratlový komplex**“ je přesnější. Z tohoto vysvětlení okamžitě vyplývá, že na „jevišti“ jsou dva „herci“ a každý z nich má svou vlastní roli.

K tomu, co bylo řečeno, je třeba dodat, že stav samotného „jeviště“ není zcela jednoduchý. Z nějakého důvodu v úvahách a diskusích o skolióze vzácní autoři (**J. F. Dubouset**, osobní sdělení) při-

pomínají již zmíněnou vlastnost lidského obratlového komplexu – jeho **vertikální postavení**, které určuje, že při plnění opěrné funkce je hlavní zatížení v kraniálně-kaudálním směru, které přebírá „nosný“ (ventrální) sloupec „pláště“. Podobná situace nastává u ryb: kraniokaudální zatížení jejich páteře je určeno odporem vody při horizontálním pohybu. Možná jsou právě tyto zvláštnosti životních podmínek klíčem k fenoménu přítomnosti idiopatické skoliózy pouze u těchto zástupců dvou zcela odlišných nadříd obratlovců?

Vzhledem k tomu, že předchozí odstavec upozorňuje na vzpřímené držení těla, vyvstává v rámci zájmu o skoliózu otázka: je výskyt Homo Erectus (jako předka Homo sapiens) **zákonitostí biologické evoluce** nebo **náhodou** v podobě nečekané **výhry**?

Jaká **zákonitost evoluce** vedla k nahrazení stabilní polohy se **dvěma oporami v prostoru** méně stabilní polohou s **jednou oporou** pouze u jednoho ze savců? Navíc můžeme také dodat: je-li taková událost **přirozená**, proč tato objektivní skutečnost dodatečně vyvolala potřebu **nástrojů k účasti v potravním řetězci pouze u tohoto zástupce hominidů**, který se ještě nestal **Homo sapiens**?

Přesto však k takovému radikálnímu přechodu došlo a lidské tělo se ocitlo v pozici, která se podobá **„obrácenému kyvadlu“**.

Odkaz. *Obrácené (invertované) kyvadlo je kyvadlo, jehož těžiště se nachází nad opěrným bodem. Na rozdíl od stabilního normálního kyvadla, jehož těžiště je pod bodem upevnění, je **obrácené kyvadlo** ze své podstaty **nestabilní**. A aby zůstalo ve vzpřímené poloze, musí „hledat a najít“ opěrný bod, do kterého musí dopadat vektor hmotnosti tělesa. Nejjednodušší demonstrací tohoto stavu je vyvažování tužky na konci prstu. K matematickému popisu inverzního stavu významně přispěl nositel Nobelovy ceny za rok 1978 **Peter L. Kapitsa** (1894–1984).*

Nyní se **vertikalita páteřního komplexu** stává nejdůležitější z ostatních podmínek pro jeho normální anatomické a fyziologické fungování a hlavním požadavkem pro toto postavení je povinné udržování stabilní rovnováhy ve třech na sebe kolmých rovinách podle zákonů posturologie (**J. F. Dubouset**, 1994).

Odkaz. *Problematika zákonitostí a mechanismů udržování stabilní rovnováhy vzpřímené polohy člověka (jeho vertikálního postavení) stála u „zrodu“ mladé vědy – **posturologie** (International Society for Posture and Gait Research, ISPGR, od roku 1969).*

Přítom popsaná změna polohy lidského těla v prostoru způsobila stejnou radikální změnu homeostázy u nejdůležitějšího segmentu nosné kostry!

A nyní další otázka: je-li vznik Homo Erectus **náhodnou** „výhrou“ evoluce, pak jaká **náhodná událost** způsobila vysoce stabilní masivní radikální změnu homeostázy nejen pro všechny orgány a tkáně dvousložkového komplexu nosné kostry, ale i pro celý organismus jako celek, a proč se tato změna nesetkala se současným, neméně radikálním odporem vůči této změně? Provedené matematické výpočty (**Dudin M. et al.** Biomechanical modeling of the transition of a healthy spine to the status

„scoliotic“. *Locomotor System*, 25, 2018, No. 2, p. 210–242.) navíc ukázaly, že právě vertikálnost obratlového komplexu hraje klíčovou roli při iniciaci horizontální složky trojrozměrné deformace páteře.

Dalším motivem pro tuto **esej** byla otázka: **“Je skolióza stav nebo nemoc?”**. Koneckonců, přestože je skolióza tradičně považována za onemocnění páteře, do definice “nemoci” jaksi nezapadá.

Odkaz. Nemoc je narušení normálního fungování organismu a zkrácení délky jeho života při snížení schopnosti udržovat homeostázu. **Stav** je komplexní charakteristika člověka, která zohledňuje řadu faktorů: od nepřítomnosti nemocí až po úroveň fyzické zdatnosti.

Protože člověk s klinickými příznaky skoliózy středně těžkého stupně (do 25 stupňů – měřeno podle Cobba) nemá tyto příznaky nemoci, pak z těchto pozic máme právo klasifikovat skoliózu jako stav nebo jako variantu normy. Vždyť taková odchylka v podobě zdravého pouzdra páteře nevede k “narušení normálního fungování dospívajícího člověka a zkrácení jeho délky života se snížením schopnosti udržovat homeostázu”. Zde můžeme také dodat, že vznik tohoto stavu souvisí s přirozeným fyziologickým procesem – procesem přirozeného růstu nosného skeletu. Při takových příznacích má člověk stížnosti pouze na estetiku svého těla! A teprve v případě postupného nárůstu příznaků dochází k sekundární (!) deformaci hrudníku a změně tvaru břišní dutiny, což vede k anatomickým a topografickým odchylkám a funkčním poruchám v kardiopulmonálním komplexu, jakož i v orgánech gastrointestinálního traktu a močového systému. Ve všech těchto případech však mají všechny patologické jevy extravertebrální lokalizaci!

K výše uvedenému lze dodat, že v případech idiopatické skoliózy, diagnostikované u převážné většiny pacientů této kategorie, nejsou ve vlastních a podpůrných tkáních jejich páteřního komplexu žádné známky patologického procesu, jehož přímým důsledkem může být monofonní trojrozměrná deformace.

Teprve nedávno **Roth (1968)** prokázal, že **příčinou trojrozměrné deformace** obratlového komplexu je **nesourodost podélného růstu** jeho dvou složek – **míchy a jejího “obalu”**.

“Idiopatická skolióza se vysvětluje jako patologická reakce na disproporci vertebrogenního růstu. Příčina této disproporce má kořeny ve dvou různých typech růstu vyskytujících se u obratlovců, a to: neurálně-externí prodlužování u míšních drah a buněčná dělicí se proliferace v kostní tkáni obratlů. **Morfologické údaje o skoliotických obratlích i modelové experimenty ukazují na primární poruchu růstu intraspinalních nervových struktur jako na skutečnou příčinu idiopatické skoliózy.** To lze považovat za biomechanické řešení, jehož cílem je udržet co nejkratší vzdálenost mezi lebkou a kostí křížovou deformací (spirálovitým stočením) sloupce tvořeného obratli” – viz:

- ROTH, M. Idiopathic scoliosis caused by a short spinal cord, *Acta Radiologica Diagnosis*, Vol. 7, 1968, p. 257–271.
- ROTH, M. Idiopathic scoliosis- A special form of osteo-neural growth disproportion (original language: German. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 1969 Nov;107, 1, p. 37–46.

-
- VAN LOON P. J. M., GROTENHUIS J. (2018), Legacy of Milan Roth: Osteoneural growth relations, the biomechanic and neurodynamic processes of physical body growth in vertebrates with tension as its tool to overcome gravity. Clinical implications of discongruent osteoneural growth. *Locomotor System*, vol. 25, **2018**, No. 1, p. 25–68.

V současné době bylo zjištěno, že k podélnému růstu míchy dochází pod vlivem nervových růstových faktorů (NGF) v důsledku protahování axonů, které tvoří 6 vzestupných a 7 sestupných drah. Současně dochází ke stejnému růstu jejího “pláště” v důsledku proliferace buněk kostní tkáně, jejichž aktivita je určována žláзовým a difuzním (APUD) endokrinním systémem.

Zcela nezávisle na M. Rothovi dospěla skupina ruských ortopedů a specialistů v oboru teoretické mechaniky v letech 1979–1981 na základě matematické analýzy k prvnímu zásadnímu závěru: **deformita podobná skolióze ve třech rovinách může vzniknout pouze u dvousloupové konstrukce, u níž jeden ze sloupů může měnit svou podélnou velikost (Дудин М.Г., Синицкий Ю.Ф. О механогенезе торсионных изменений при сколиоз // Ж. Ортопедия, травматол. Протезир, 1981, №2., с. 33–36.)**. Tyto výsledky se staly objektivním potvrzením závěrů M. Rotha, v nichž takovými sloupci byli mícha a pyramida tvořená obratli.

Následný rozvoj biomechanického modelování a analýza jeho výsledků s jejich klinickými paralelami umožnily dosáhnout nové úrovně v pochopení podstaty a zákonitostí vývoje idiopatické skoliózy a získat vysvětlení pro řadu jevů – viz:

- DUDIN M.G. Idiopathic scoliosis: prevention, conservative treatment; (in Russian) Monography, Издательство «Человек» Санкт-Петербург, **2017**. ISBN 978-5-93339-364-1.
- DUDIN M., PINCHUK D., MINKIN YU., BALOSHIN YU., POPOV I., BOBER S., LISITZA N., POMORTSEV I., UZDENNIKOVA M. (2018), Biomechanical modeling of the transition of a healthy spine to the status “scoliotic”. In English. *Locomotor System*, 25, **2018**, č. 2: 210–242.
- DUDIN M., PINCHUK D., MINKIN YU., BALOSHIN YU., POPOV I., ZUBKOV M., POMORTSEV I., BOBER S., UZDENNIKOVA M., LARIONOV N. (2020) AIS: Etiology, pathogenesis. Facts and considerations. *Int J Ortho Res*, **2020**: vol 3(2):1–13. DOI: doi.org/10.33140/IJOR.03.02.01.
- DUDIN M., PINCHUK D., PANKRATOVA G., BOBIOR S., UZDENNIKOVA M., MAYSTRENKO V. (2021), Adolescent idiopathic kyphoscoliosis and lordoscoliosis. In English. *Locomotor System*, 28, **2021**, č. 1: 23–38.

A konečně, pokud je skolióza **nemoc**, proč se vyvíjí pouze v období aktivního dlouhého růstu nosného skeletu a s jeho koncem v 15–17 letech se proces, považovaný v tomto případě za patologický, zastaví. A výsledek? Kdo může nazývat 20leté mladé ženy a muže, kteří mají 10–20stupňovou deformitu páteře, nemocnými? Tato skutečnost naznačuje, že nemáme co do činění s onemocněním páteře, ale s narušením růstového procesu dospívajícího. Pokud se však jedná o narušení samotného růstového procesu jako celku, jaké jsou jeho příznaky v jiných segmentech kostry? A jaká je povaha tohoto narušení? Ačkoli jako důkaz toho druhého, můžeme akceptovat vyšší výšku u chlapců a dívek, pokud provedeme úpravu podélné velikosti páteře v důsledku jejího zakřivení (**G. G. Epstein**, 1981; **Zhen Liu et col.** 2012).

Nebo je to snad důsledek patologického procesu v tkáních sloužících páteřnímu komplexu, především ve svalech? Právě rozdíl v jejich síle na různých stranách "hřebene – hřbetu" považoval velký Řek za příčinu vzniku bočních hrbů ("Hippokrates. Dílo." Překlad V. I. Rudněva¹). Zejména v pojednání "O kloubech" (*lat.* "De articulis") jsou tomuto tématu věnovány odstavce #41–#48. **Hippokrates** v nich dochází k závěru: "**Vznik hrbu je proces**", jehož příčinu z hlediska tehdejších znalostí viděl v poškození (zranění) a také v nesprávném postavení těla. V důsledku těchto situací mají svaly (*anc.gr.* κρέας) na obou stranách páteře (*anc.gr./lat.* σπονδυλικη στήλη, spina) různou sílu, a tím způsobují její deformaci.

V takové situaci je zcela logické předpokládat, že skolióza je jen jinou formou páteřního komplexu jako výsledek (součet) posunů v několika pohybových segmentech páteře (**H. Junghanns**, 1930; **A.I. Kapandji**, 2012), které vznikají v důsledku asymetrické kontrakce vlastních svalů dorzálního (autochtonního) původu, části laterálních (m. spinalis, m. longissimus a m. iliocostalis) a mediálních (mm. interspinales, mm. intertransversarii a mm. transversospinales) paravertebrálních drah.

V tomto případě by skolióza již neměla být považována za onemocnění páteře, ale **za nový stav** v její podobě! Neboli projevem důsledků idiopatické nerovnováhy svalů zmíněných v předchozím odstavci.

Zde si můžete všimnout, že nepřekvapivě na jedné straně je práce se svaly, které slouží páteři, základem ohromného množství vlastních a nepojmenovaných fyzioterapeutických technik (dodnes populární "Trojrozměrné korekce skoliózy – systém respirační ortopedie podle metody K. Schrothové" až po jógu). Na druhou stranu se však tyto svaly stávají předmětem vědeckého zkoumání mimořádně zřídka. Doposud tedy neexistuje shoda o povaze fenoménu vysoké elektrické aktivity paravertebrálních svalů na konvexní straně vrcholu skoliotického oblouku.

Není v masivním používání svalů jako nástroje v boji proti nejnepříjemnější charakteristice skoliózy – možnému, ale vůbec ne fatálnímu, progresivnímu vývoji v době, kdy jsou tytéž svaly považovány za jednoho z účastníků patogeneze deformity – příchuť paradoxu? Zvláště ve světle nedávno získaných výsledků studia tzv. "faktorů posturální asymetrie"? (**T. Khaimina a kol.**, 2020. doi: 10.33140/ijor.03.03.05).

U každého třetího pacienta má diskutovaná svalová nerovnováha narůstající charakter, což způsobuje progresi (zvětšování) deformity "pouzdra". Proč se však proti tomuto jevu používá tak radikální (chirurgická) metoda "boje s deformitou", že se v důsledku toho páteř, nepohyblivější segment skeletu, stává nepohyblivou?

Lze navíc chirurgickou metodu boje proti porušení tvaru obratlového komplexu označit za **patogenní léčbu**? Vývoj kterékoli z chirurgických technik zaměřených na dosažení fúze páteře

1 Ruský a sovětský psychiatr, profesor **Vladimír Ivanovič Rudněv** (1870–1951), autoritativní historik medicíny, první a jediný překladatel Hippokratova díla z latiny do ruštiny (vydání z roku 1526). Vyšly ve třech svazcích v letech 1936, 1941 a 1944.

má zároveň nádech experimentu, neboť začíná slovy “zkusíme to!”. Jedná se však o experiment na lidech!

Přitom počet publikací o výsledcích studia skoliózy, počet symposií a diskusí o idiopatických 3D deformitách páteře přímo svědčí o tom, že **“skolióza je nejstudovanější poruchou pohybového aparátu člověka”**. Za tisíciletou historii nejbližší pozornosti věnované skolióze však byl zjištěn pouze jeden nesporný fakt – **“souvislost jejího vzniku a následného vývoje s procesem růstu dítěte!”**.

Jako důvod pro napsání **eseje** je opět otázka: *“Proč tato skutečnost “nevedla k vytvoření léčebné metody založené na technologii řízení růstového procesu?”*

Zvýšená pozornost věnovaná **vitaminu D** ve světě v posledních letech navíc již vedla k masivnímu předepisování tohoto léku k prevenci křivice u dětí a osteoporózy u dospělých! Tato kampaň však přes všechny dobré úmysly vede k nepředvídatelným “růstovým spurtům” u dětí. Tyto spurty mají nepředvídatelný rozsah a právě s nimi mistři francouzské ortopedické školy m-me **G. Duval-Beaupère, Y. Cotrel a J. F. Dubousset** spojovali agresivní rozvoj skoliózy.

Zde je třeba poznamenat, že na základě tradičních přístupů ruské ortopedické školy autor těchto řádků před 20–25 lety doporučoval svým pacientům se skoliózou trávit letní dovolenou na jihu země (především na pobřeží Černého, Azovského a Kaspického moře). Tam **děti v důsledku vysoké insolace dostávaly obrovskou dávku ultrafialového záření**, jakožto iniciátoru syntézy endogenního **vitaminu D**. Bylo však zaznamenáno, že v říjnu–listopadu–prosinci se zvýšila frekvence návštěv dětí s příznaky skoliózy. Bohužel se na konci 20. století nepodařilo tento jev vysvětlit.

Vždyť absence odpovědi na tuto otázku je přiznáním vlastní bezradnosti při vývoji metod proti skolióze, které se v podstatě omezují na dvě technologie – **kinezioterapii** v různých vydáních. Jako příklad můžeme uvést metodu „Trojrozměrná korekce skoliózy – respirační ortopedický systém“ **Kathariny Schrothové** (1894–1985) a korzetovou terapii (dnes uznávaným lídrem je technologie **Jacquese Pierra Josepha Chêneaua** (1927–2022).

Vzhledem k těmto okolnostem by takové tvrzení nemělo být překvapením, což se právem stává jedním z důvodů pro napsání této **eseje: počet pozorování s dobrými výsledky konzervativní léčby skoliózy se téměř rovná počtu případů této poruchy páteře s neprogresivním a pomalu progredujícím vývojem**. Mimochodem, totožné informace lze nalézt v závěrech „Endresult study of the treatment of idiopathic scoliosis: **A. R. Shandse Jr. a dalších** (1941).

Není pochyb o tom, že rozsah této eseje nám neumožňuje zamyslet se a komentovat všechny paradoxy a problémy spojené s idiopatickou skoliózou. Autor se domnívá, že odborníci, kteří pracují s touto kategorií pacientů, mají pro všechny aspekty buď onemocnění, nebo stavu svá vlastní vysvětlení. Na konci tohoto krátkého, ale **výpravného** díla však stojí za zmínku jedna věc, o které se téměř nemluví. Budeme hovořit **o rizikové skupině pro vznik skoliózy**.

Keith Michael Bagnall, nesporná autorita ve studiu idiopatické skoliózy, uvádí důležitou poznámku – „boj proti skolióze začíná teprve tehdy, když se již objeví úplný klinický obraz trojrozměrné deformace. Pak ale klade otázku: „jak dochází k přechodu zdravého páteřního komplexu do nového stavu – stavu skoliózy?“ A okamžitě dává období „přechodu“ název „**temné období**“ nebo „**temná zóna**“. Význam tohoto období, pokračuje K. M. Bagnall, spočívá v tom, že pochopení jeho obsahu otevírá možnost **zabránit procesu deformace obratlového komplexu** jako celku. Ostatně dnes se ve světě prevence idiopatické skoliózy chápe jako prevence její progresse, tj. prevence nárůstu pouze jedné z charakteristik již existující deformace.

Usmálo se na nás štěstí a podařilo se nám rozluštit obsah «temného období». Stalo se tak při biomechanickém modelování deformity podobné skolióze na dvousloupcovém modelu. Výsledkem bylo odhalení již zmíněných **preklinických, subklinických a klinických stadií** v procesu přechodu zdravé páteře do deformovaného stavu. Ukázalo se, že komplexy příznaků prvních dvou stadií jsou objektivními **znaky rizikových skupin pro typickou (standardní) lordoskoliózu** – viz:

- DUDIN M. et al. Biomechanical modeling of the transition of a healthy spine to the status „scoliotic“. *Locomotor System*, 25, 2018, No. 2, p.210–242.
- Dudin M et al. AIS: Etiology, Pathogenesis. Facts and Reflections. *Int J Ortho Res*, 2020: vol 3(2):1–13. DOI: doi.org/10.33140/IJOR.03.02.01.

Závěrem lze konstatovat, že **není třeba se bát idiopatické skoliózy**, která již několik tisíciletí způsobuje tolik zklamání pacientům i lékařům. A i když neexistuje a nejspíše ani nebude existovat „zlatý klíč“, který by odhalil všechna její tajemství, přesto se trojrozměrná deformace obratlového komplexu postupně „poddává“ pod aktivním tlakem velké armády výzkumníků.

Adresa autora:

Professor Mihail G. Dudin, MD, PhD, DMedSc.

S-Petersburg, Russia

E-mail: mdudin@list.ru

NEUROFIBROMATÓZA TYPU 1: KOMPLEXNÍ MULTISYSTÉMOVÉ ONEMOCNĚNÍ Z POHLEDU KLINICKÉHO GENETIKA

NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1: A COMPLEX MULTI-SYSTEM DISORDER FROM THE PERSPECTIVE OF A CLINICAL GENETICIST

Krulišová Veronika¹, Michalovská Renáta¹, Vlčková Zdenka¹, Ivo Mařík^{2,3}

¹ GHC Genetics; Prague, Czech Republic

² Centre for Defects of Locomotor Apparatus I.I.c.; Prague, Czech Republic

³ Faculty of Health Care Studies, West Bohemia University; Pilsen, Czech Republic

SUMMARY

Neurofibromatosis refers to several related genetic disorders that have overlapping clinical manifestations. The aim of this article is to introduce Neurofibromatosis type 1 (NF1, OMIM #162200), a common autosomal dominant genetic disorder from the perspective of clinical geneticist.

Management of NF1 is multidisciplinary and aimed at addressing the diverse range of clinical manifestations and complications associated with the disorder.

Genetic counseling is an integral component of NF1 management providing affected individuals and their families with information about the inheritance pattern, recurrence risk, and available testing options.

Key words: Neurofibromatosis type 1, genetic counseling, *NF1* gene, causal variant, next-generation sequencing, Sanger sequencing

INTRODUCTION

Neurofibromatosis type 1 (NF1, i.e. Neurofibromatosis von Recklinghausen) is a multi-system disorder characterized by involvement of the skin, central and peripheral nervous system, changes in the iris of the eye, bone changes and an increased risk of developing malignant tumors.

ORIGINAL DIAGNOSTIC CRITERIA (1988)	UPDATED DIAGNOSTIC CRITERIA (2021)
<p>A diagnosis of NF1 can be given if an individual has two or more of the following manifestations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Six or more café-au-lait macules (brown skin spots) <ul style="list-style-type: none"> » greater than 5mm in pre-pubertal children » greater than 15mm in post-pubertal individuals • Freckling in axilla (armpit) or groin • Two or more neurofibroma tumors of any type, or one plexiform neurofibroma • Two or more iris Lisch nodules (iris hamartomas) • Optic glioma • A distinctive bony lesion: dysplasia (abnormal growth) of the sphenoid bone behind the eye, or dysplasia of long bones, often in the lower leg • Having a close relative (parent, sibling, or child) with NF1 	<p>A diagnosis of NF1 can be given if an individual has two or more of the following manifestations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Six or more café-au-lait-macules* (brown skin spots) <ul style="list-style-type: none"> » greater than 5mm in pre-pubertal children » greater than 15mm in post-pubertal individuals • Freckling in axilla (armpit) or groin* • Two or more neurofibroma tumors of any type, or one plexiform neurofibroma • Two or more Lisch nodules or two or more choroïdal abnormalities • Optic pathway glioma (tumor of the visual pathway) • A distinctive osseous lesion such as: sphenoid dysplasia; anterolateral bowing of tibia (tibial dysplasia); or pseudarthrosis of a long bone • A pathogenic NF1 gene variant ** • A parent with NF1 by the above criteria <p>*At least one of the two pigmentary findings (café-au-lait macules or freckling) should be bilateral.</p>

Fig. 1: Legius E.et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* 2021 Aug;23(8):1506-1513. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5. Epub 2021 May 19.

NF1 is primarily characterized by the development of neurofibromas, benign tumors originating from peripheral nerves, and café-au-lait spots, a hyperpigmented skin lesions.

Individuals with NF1 may develop other characteristic features, such as Lisch nodules (hamartomas of the iris), axillary or inguinal freckling, skeletal abnormalities, optic pathway gliomas, and cognitive deficits.

The disease is fully penetrant. Symptoms manifest from childhood to adulthood and have a progressive character. The severity and progression of NF1-associated complications can vary widely among affected individuals, ranging from mild to severe, even within one family.

According to epidemiological research, the rate of cancer occurrence in individuals with NF1 is roughly four times greater than that of the general population (6). Approximately 10% of NF1 patients develop malignant peripheral nerve sheath tumors, typically originating from plexiform neurofibromas. Additionally, NF1 is commonly linked with pheochromocytoma, sarcoma, melanoma, breast cancer, ovarian cancer, leukemia, and gastrointestinal stromal tumors.

NF1 incidence is between 1:2,500 and 1:4,000 and is one of the most common rare diseases. Approximately 50% of *NF1* gene causal variants arise *de-novo* (2) and 50% of NF1 cases are hereditary and transmitted in autosomal dominant manner.

Formal diagnostic criteria for NF1 have been established. Diagnosis is primarily based on revised clinical criteria established by the National Institutes of Health Consensus Development Conference in 2021 ((3), Fig. 1).

Since NF1 is a complex multi-system disease, differential diagnosis may be wide reflecting the most affected organ body system. Clinical geneticists typically consult patients with cutaneous manifestation where for example diagnosis as Legius syndrome, Noonan syndrome, McCune-Albright syndrom should be considered in the differential diagnosis.

***NF1* gene**

NF1 is caused by germline pathogenic variants (nonsense, frameshift, missense, splicing mutations, small in frame deletions a duplications) in the *NF1* gene located on chromosome 17q11.2 and rarely by 17q11 microdeletion (approx. 5–7%; (8)). The *NF1* gene spans approximately 350 kilobases and contains 60 exons (57 constitutive exons, plus 3 alternative spliced exons), making it one of the largest genes in the human genome.

According to Online Mendelian Inheritance in Man database (OMIM; i.e. catalog of human genes and genetic disorders), *NF1* gene variants might be associated not only with NF1 (OMIM #162200) but also with related syndromes/subtypes such as Neurofibromatosis-Noonan syndrome (OMIM #601321), Neurofibromatosis, familial spinal (OMIM #162210) and Watson syndrome (OMIM #193520).

Besides generalized NF1 mosaic NF1 (MNF1) exists. MNF1 (also segmental NF1) is caused by postzygotic pathogenic variants in NF1. Manifestations of MNF1 are limited to the affected area of the body. Symptoms are usually unilateral but may appear bilaterally, either in a symmetric or asymmetrical form (7).

More than 3,000 causal *NF1* variants have been identified in NF1 patients (5). Described variants are distributed all over the whole gene. In general, there is no clear correlation between the clinical phenotype and molecular genotype in most *NF1* variants. However, few correlation studies exist with these particular examples:

NF1 whole-gene deletion causes severe form of the disease, characterized by cutaneous neurofibromas earlier in life, development of larger number of tumours, including malignant peripheral nerve sheath tumors, more frequent severe cognitive abnormalities, somatic overgrowth, and dysmorphic facial features (4).

3-bp deletion in *NF1* exon 17 (c.2970_2972delAAT) has been associated with typical pigmentary features of NF1 without cutaneous or surface plexiform neurofibromas (**9**).

Some evidence has suggested that the specific genotype may be the main determinant of the development of Optic Pathway Glioma (**10**).

NF1 protein

The *NF1* gene encodes a protein called neurofibromin, which is expressed in cells of the central and peripheral nervous system, leukocytes and, in low concentrations, also, for example, in fibroblasts and osteoblasts. Neurofibromin acts as a negative regulator of the RAS signaling pathway. This pathway plays a crucial role in controlling cell proliferation, differentiation, and survival. Neurofibromin functions as a GTPase-activating protein (GAP), which promotes the hydrolysis of RAS-GTP to RAS-GDP, thereby inactivating RAS. By inhibiting RAS signaling, neurofibromin helps regulate cell growth and prevent the formation of tumors.

Mutations in the *NF1* gene disrupt the normal function of neurofibromin, leading to dysregulated RAS signaling and abnormal cell proliferation. Loss of neurofibromin's GAP activity results in the accumulation of active RAS-GTP, which drives uncontrolled cell growth and tumor formation characteristic of NF1.

Genetic testing

Molecular analysis of *NF1* gene is challenging with regards to the large size of the gene, the lack of mutational hotspots and the existence of pseudogenes.

Next-generation sequencing (NGS), the multigene panel testing, allows accurate and fast detection of germline *NF1* variants. NGS approach shows higher sensitivity for detecting mosaic forms of NF1 compared to classic Sanger sequencing. Furthermore, multigene panel testing enables simultaneous analysis of many genes and thus differentiate NF1 from other syndromes that should be considered in the differential diagnosis.

Once the *NF1* causal variant is detected by the NGS approach, confirmation using classic Sanger DNA sequencing analysis performed on the corresponding exon follows. Large deletions and duplications of *NF1* are performed by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) analysis.

CAVE: In practice, we encounter patients in whom the causal *NF1* variant has not been detected. However, the absence of *NF1* pathogenic variant does not exclude the diagnosis. Molecular genetic methods also have their limitations leading to failure to identify the causal variant. For example, variants in regulatory regions and deep intronic variants represent the problematic molecular mechanism. Furthermore, other genetic symptoms and external factors must be taken into the account.

Genetic counseling

Genetic counseling is an integral component of NF1 management, providing affected individuals and their families with information about the inheritance pattern, recurrence risk, and available testing options.

Diagnosis of NF1 is primarily based on clinical criteria. However, genetic testing is recommended to confirm the diagnosis on molecular basis. The DNA analysis is particularly useful in cases where clinical features are inconclusive or atypical.

Beside patients with typical NF1 features, clinical geneticists consult often children with café-au-lait spots (**Fig. 2a, 2b, 2c**) and no other NF1 symptoms. According to literature 50% of children with sporadic NF1 younger than 2 years meet only a single criterion (1), usually café-au-lait spots. Therefore, *NF1* gene testing may lead to early recognition of NF1 in children following appropriate surveillance.



Fig. 2a, 2b, 2c:
Boy, 5 months old, café-au-lait spots



If the causal *NF1* variant has been identified in the child patient, genetic counseling and targeted testing should be offered to proband's relatives, who desire it:

- 1) If one of the proband's parent is affected with NF1, targeted DNA analysis of causal variant in *NF1* gene should be performed to confirm the diagnosis on molecular basis. As the inheritance is autosomal dominant, the risk that positively tested person will transmit the causal variant to offsprings is 50%.
- 2) Even if both parents are without NF1 symptoms, targeted testing of causal variant in both parents is recommended since mild and/or atypical forms are possible. If the unaffected parents are tested negative, we assume *de novo* occurrence of the mutation in the proband. However, germline mosaicism in one of the parent cannot be excluded, thus the recurrence risk of NF1 for proband's siblings has been up to 1%.
- 3) If one of the proband's parent is patient with segmental NF1 risk to offsprings is not predictable varying from 1 to 50%, depending on the degree of gonadal involvement.

Once the causal *NF1* variant has been identified, Preimplantation Genetic Testing for Monogenic disease (i.e. PGT-M) and prenatal testing may be offered to individuals with NF1 who are considering starting a family, allowing for informed reproductive decision-making and family planning.

CONCLUSION

Management of NF1 is multidisciplinary and aimed at addressing the diverse range of clinical manifestations and complications associated with the disorder. Treatment modalities may include surveillance for tumor growth and complications, surgical resection of symptomatic neurofibromas, medical management of associated conditions and supportive care to address cognitive and developmental challenges. Chemotherapy with selumetinib (Koselugo) is considered for patients with inoperable plexiform neurofibromas. It is believed that the NF1 diagnosis should include molecular testing since it leads to early recognition of NF1 in children and allows for appropriate surveillance.

LITERATURE

1. BERGQVIST C, SERVY A, ALLANORE LV, FERKAL S, COMBEMALE P, WOLKENSTEIN P; NF France Network. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):37.
2. FERNER RE. Neurofibromatosis 1. *Eur J Hum Genet.* 2007;15(2):131–8.
3. LEGIUS E, MESSIAEN L, WOLKENSTEIN P, PANCZA P, AVERY RA, BERMAN Y, BLAKELEY J, BABOVIC-VUKSANOVIC D, CUNHA KS, FERNER R, FISHER MJ, FRIEDMAN JM, GUTMANN DH, KEHRER-SAWATZKI H, KORF BR, MAUTNER VF, PELTONEN S, RAUEN KA, RICCARDI V, SCHORRY E, STEMMER-RACHAMIMOV A, STEVENSON DA, TADINI G, ULLRICH NJ, VISKOCHIL D, WIMMER K, YOHAY K; International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC); Huson SM, Evans DG, Plotkin SR. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* 2021;23(8):1506-1513.

-
4. MAUTNER VF, KLUWE L, FRIEDRICH RE, ROEHL AC, BAMMERT S, HÖGEL J, SPÖRI H, COOPER DN, KEHRER-SAWATZKI H. Clinical characterisation of 29 neurofibromatosis type-1 patients with molecularly ascertained 1.4 Mb type-1 NF1 deletions. *J. Med. Genet.* 2010;47(9), 623–630.
 5. NAPOLITANO F, DELL'AQUILA M, TERRACCIANO C, FRANZESE G, GENTILE MT, PILUSO G, SANTORO C, COLAVITO D, PATANÈ A, DE BLASIIS P, SAMPAOLO S, PALADINO S, MELONE MAB. Genotype-Phenotype Correlations in Neurofibromatosis Type 1: Identification of Novel and Recurrent NF1 Gene Variants and Correlations with Neurocognitive Phenotype. *Genes (Basel)*. 2022;13(7):1130.
 6. PATIL S, CHAMBERLAIN RS. Neoplasms associated with germline and somatic NF1 gene mutations. *Oncologist*. 2012;17(1):101–116.
 7. RUGGIERI M, HUSON SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology*. 2001;56(11):1433–43.
 8. TAMURA R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5850.
 9. UPADHYAYA M, HUSON SM, DAVIES M, THOMAS N, CHUZHANOVA N, GIOVANNINI S, EVANS DG, HOWARD E, KERR B, GRIFFITHS S, CONSOLI C, SIDE L, ADAMS D, PIERPONT M, HACHEN R, BARNICOAT A, LI H, WALLACE P, VAN BIERVLIET JP, STEVENSON D, VISKOCHIL D, BARALLE D, HAAN E, RICCARDI V, TURNPENNY P, LAZARO C, MESSIAEN L. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): Evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet*. 2007;80(1), 140–151.
 10. XU M, XIONG H, HAN Y, LI C, MAI S, HUANG Z, AI X, GUO Z, ZENG F, GUO Q. Identification of Mutation Regions on NF1 Responsible for High- and Low-Risk Development of Optic Pathway Glioma in Neurofibromatosis Type I. *Front Genet*. 2018;9:270.

Author Address:

Veronika Krulišová, MD, PhD

GHC Genetics, Prague, Czech Republic

E-mail: krulisova@ghcgenetics.cz

HOŘČÍKOVÉ VSTŘEBATELNÉ IMPLANTÁTY NEJEN PRO FIXACI KOSTÍ: MOŽNOSTI A LIMITACE

MAGNESIUM RESORBABLE IMPLANTS NOT ONLY FOR BONE FIXATION: POSSIBILITIES AND LIMITATIONS

Luňáčková Jitka¹, Tesář Karel²

- ¹ Stomatologická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Kateřinská 32, Praha, 121 08, Česká republika
Institute of Dental Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Kateřinská 32, Prague, 121 08, Czech Republic
- ² Katedra materiálů, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, České vysoké učení technické v Praze, Trojanova 13, Praha, 120 00, Česká republika
Department of Materials, Faculty of Nuclear Sciences and Physical Engineering, Czech Technical University in Prague, Trojanova 13, Prague, 120 00, Czech Republic

ABSTRAKT

Vstřebatelné zdravotnické prostředky přinášejí řadu výhod, zejména v oblasti fixace tkání. Běžně využívané biodegradabilní polymery jsou však omezeny svými nedostatečnými mechanickými vlastnostmi. Kovový hořčík vzbuzuje značný výzkumný zájem díky lepším vlastnostem v porovnání s polymery. Hořčík je navíc chemicky podobný vápníku a jeho korozní produkty poskytují důležité prvky jako Mg, Ca a P pro kostní remodelaci. Mechanické vlastnosti hořčíkových slitin nedosahují hodnot nedegradabilních kovů používaných pro implantáty, ale jsou dostatečné pro určité aplikace. Absence nutnosti vyjmutí fixačních prostředků po splnění jejich funkce snižuje počet chirurgických zákroků a zvyšuje komfort pacientů. Přesto je nutné při použití hořčíkových implantátů postupovat obezřetně kvůli limitacím, jako je tvorba vodíkových bublin a dlouhodobé účinky legujících prvků. Tato práce představuje hořčík jako materiál pro vstřebatelné implantáty, diskutuje jeho omezení a popisuje současné a budoucí využití tohoto slibného materiálu.

Klíčová slova: hořčík, zdravotnické prostředky, fixace kostí, vstřebatelné implantáty

ABSTRACT

Resorbable medical devices offer several advantages, especially in tissue fixation. However, commonly used biodegradable polymers are limited by their insufficient mechanical properties. Therefore, metallic magnesium has attracted significant research interest due to its chemical similarity to calcium and its corrosion products, which provide elements such as Mg, Ca, and P for bone

remodeling. The mechanical properties of magnesium alloys do not match those of non-degradable metals used for implants, but they are adequate for certain applications. The absence of the need to remove fixation devices after they have fulfilled their purpose reduces the number of surgical procedures and increases patient comfort. Nonetheless, careful consideration is required when using magnesium implants due to limitations such as hydrogen bubbles and the long-term effects of alloying elements. This work introduces magnesium as a material for resorbable implants, discusses its limitations, and outlines the current and future use of this promising material.

Keywords: magnesium, biomedical devices, bone fixation, resorbable implants

ÚVOD

Biodegradabilní kovy, včetně hořčíku (Mg), zinku (Zn) a železa (Fe), představují slibnou skupinu materiálů pro vstřebatelné implantáty. Skutečnost, že se implantát po splnění své funkce zcela rozpustí, může pacientovi přinést značné výhody. Tyto implantáty mohou eliminovat rizika a náklady sekundárních operací (26) a výrazně omezit komplikace, jako je např. hypersenzitivita na nikl, který se běžně v malé míře uvolňuje z nevstřebatelných kovových implantátů (14). Podobně jako biodegradabilní polymerní materiály, které se široce používají jako šicí materiály a stenty, má použití hořčíkových slitin dlouhou historii, zejména pro podporu hojení kostí (57). Výhodný modul pružnosti Mg slitin, srovnatelný s kostí, je doplněn tvorbou Mg-substituovaných fosfátů vápníku jako korozních produktů, které figurují jako zdroj iontů pro remodelaci kostí (1, 31). Použití málo legovaných hořčíkových slitin však vede k vysokým korozním rychlostem a tvorbě vodíkových bublin, což může omezovat proces hojení (37). Kvůli tomu je nemalé úsilí věnováno hledání nových legujících prvků pro Mg slitiny (35). Nicméně, mnoho materiálových vědců se v oblasti implantátů těmito slitinami zabývá výhradně pro jejich příznivé mechanické a korozní vlastnosti, aniž by brali v úvahu neznámé dlouhodobé účinky některých legujících prvků na lidské tělo (27). Spolupráce a diskuse napříč obory je zde klíčová, neboť je nutné zvážit všechny aspekty vývoje nového vstřebatelného zdravotnického prostředku, ještě před snahou o jeho případnou certifikaci.

Tato práce si klade za cíl seznámit čtenáře se základními výhodami vstřebatelných implantátů na bázi hořčíku a připomenout limitace, které se s nimi pojí. Kde je to možné, jsou představena možná řešení těchto limitací. Práce také poskytuje stručný přehled nejvíce používaných certifikovaných Mg implantátů a diskutuje další vybrané Mg prostředky, které jsou ve stádiu vývoje.

VÝHODY KOVOVÝCH VSTŘEBATELNÝCH IMPLANTÁTŮ

Absence sekundárních operací je největší výhodou vstřebatelných implantátů obecně. Tento fakt nejen zvyšuje komfort pacienta, ale také snižuje celkové výdaje na zdravotní péči, přestože jsou výrobní náklady vstřebatelných zdravotnických prostředků vyšší (36). V době, kdy vstřebatelné kovové šrouby ještě nebyly dostupné, provedl Juutilainen a kol. (21) studii na šroubech založených na polymerech, jako jsou například kys. polymléčná (PLA) a kys. polyglykolová (PLGA). Na příkladu

operační terapie zlomenin hlezna zkoumal u celkem 140 pacientů náklady, včetně následné péče, s využitím šroubů klasických a těch vstřebatelných. Přestože v té době nebyly dostupné vstřebatelné fixační dlahy, bylo využití polymerních vstřebatelných implantátů z hlediska celkových nákladů na péči zhruba o čtvrtinu výhodnější (21). Modernější srovnání pro zlomeniny hlezna provedl May a kol. (33), kdy vstřebatelné Mg šrouby byly využity u 23 pacientů a u kontrolní skupiny 25 pacientů byly využity Ti šrouby. Přestože autor nesděluje konkrétní úspory, uvádí, že u Mg implantátů nebylo třeba přistupovat k jejich vyjmutí, kdežto u Ti implantátů byla explantace implantátů provedena u 5 z 25 pacientů. Konkrétnější jsou závěry Klausera pro osteotomie I. metatarzu při léčbě *hallux valgus* (23). Zde byly využity Ti šrouby (Fixos CS 3.5) a Mg šrouby (MAGNEZIX® CS 3.2) a byly zkoumány rozdíly ve výsledcích léčby na vzorku 100 pacientů pro každý z materiálů. V této studii nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi použitými materiály z hlediska mechanické stability implantátů, hojení ran či výskytu infekce. Následně zde autor k roku 2015 poskytuje odhad nákladů na operativní léčbu *hallux valgus* ve Spolkové republice Německo, včetně nepřímých nákladů, kdy se k odstranění nevstřebatelných implantátů přistoupilo v 8 % případů. Při úplném nahrazení titanových šroubů hořčíkovými by v rámci Spolkové republiky Německo roku 2015 došlo k úspoře 11,9 milionů eur (23).

Na těchto několika příkladech lze pro léčbu onemocnění pohybového aparátu nastínit perspektivnost vstřebatelných šroubů vyrobených z Mg slitin. Pro jiné indikace nejsou prozatím odhady úspor dostupné. Lze ovšem předpokládat, že obdobný trend bude časem pozorovatelný i pro méně časté indikace vstřebatelných implantátů na bázi Mg. Ve prospěch Mg implantátů mluví především nepoměrně vyšší nepřímé náklady sekundárních operací oproti zvýšeným výrobním a materiálním nákladům souvisejícím s Mg implantáty.

Lepší tvarová stálost po implantaci je zásadní výhodou vstřebatelných implantátů na bázi kovů oproti vstřebatelným polymerům. Z detailního srovnání Seitze a kol. (44) vyplývá, že hořčíkové materiály jsou z hlediska maximální dosažitelné síly se současně využívanými vstřebatelnými polymerními stehy srovnatelné. Autoři dále uvádí, že nejdůležitějším parametrem pro design nových vstřebatelných stehů je mez kluzu, kterou mají kovové vstřebatelné implantáty výrazně vyšší. Obecně kovové implantáty při působení sil lépe udržují tvar, což má pro fixaci kostí velký význam, neboť se od sebe kostní fragmenty s degradací kovových vstřebatelných fixací nevzdalují. Tento efekt je dále umocněn *in vivo*.

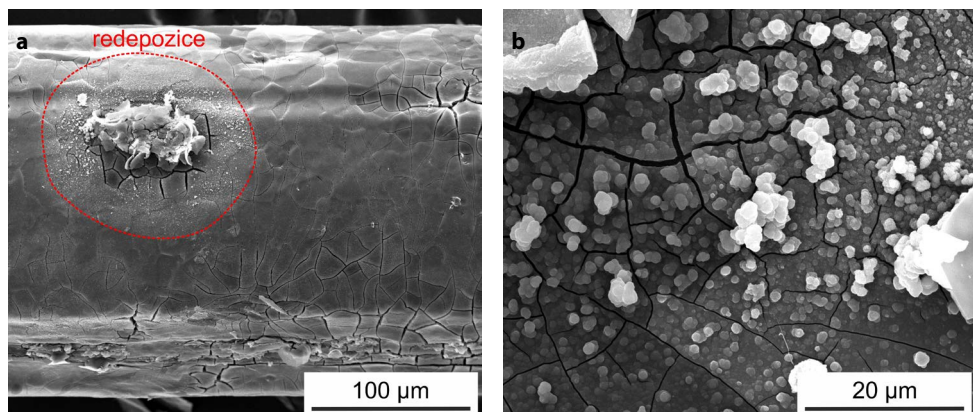
Ztráta tvarové stálosti vstřebatelných polymerů po implantaci je spojena s jejich expozicí vodnému prostředí lidského těla. Běžně využívané biodegradabilní polymery, jako jsou kyselina polymléčná (2), polykaprolakton (5) nebo polydioxanon (PDS) (40), degradují hydrolyzou. Po implantaci dochází k relaxaci sil, které jsou tyto polymery schopny přenášet. To bylo ukázáno například pro biodegradabilní stenty (6, 11). Tento efekt vede ke geometrickým změnám především u indikací, které vyžadují přenos relativně velkých sil (např. tahové cerkláže, fixace sterny). V tomto ohledu se jeví dráty z biodegradabilních kovů pro fixaci kostí a stenty jako vhodnější varianta.

Omezení hypersenzitivity je významným benefitem vstřebatelných kovových implantátů, zejména těch, které jsou vyrobeny ze slitin obsahující pouze tělu přirozené prvky (např. systémy slitin Mg-Zn a Mg-Zn-Ca). Alergické reakce a hypersenzitivita na kovy jsou dobře známé u niklu, pro nějž jsou časté

kontaktní dermatitidy (12). Přestože směrnice EU omezují předměty uvolňující příliš Ni v kontaktu s pokožkou (51), nikl a další kovy (Co, Cr, V, ...) jsou obsaženy ve většině současně využívaných implantátů (nerezová ocel, Nitinol, Co-Cr slitiny). Ačkoli se jedná o implantáty nedegradabilní, při kontaktu s dynamickým a chemicky aktivním prostředím lidského těla dochází k uvolňování iontů těchto kovů do okolí. V rámci této problematiky existuje široká odborná diskuse o souvislosti obsahu některých kovů v implantátech s komplikacemi všech běžně používaných typů kloubních náhrad (34, 38) a dentálních implantátů (46). Screening a testy na alergické reakce na kovy jsou tak doporučeny nejen u komplikací s vhojením implantátů, ale i při výběru materiálu pro kloubní náhrady u nových pacientů (38). Pro vstřebatelné kovové implantáty problematika dlouhodobé hypersenzitivity ze své podstaty odpadá, tedy je jejich využití vhodné kdekoli je to možné.

LIMITACE Mg IMPLANTÁTŮ A JEJICH MOŽNÁ ŘEŠENÍ

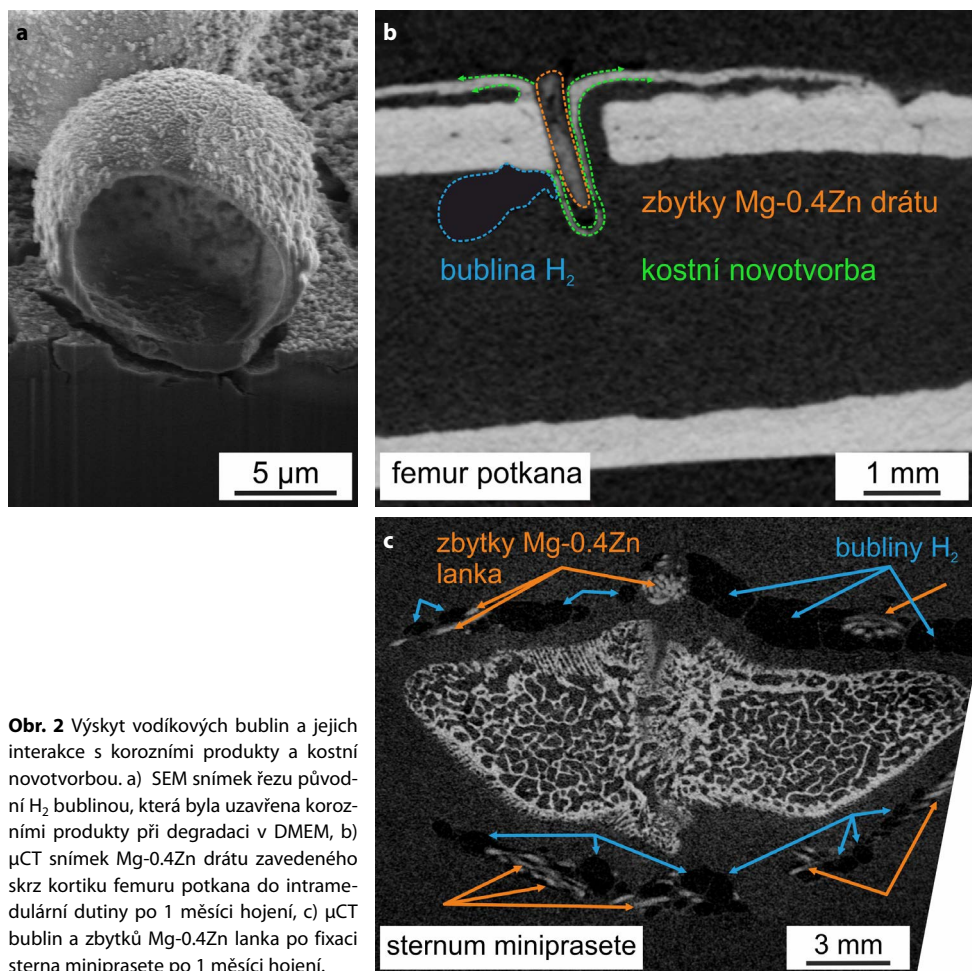
Kontrola lokalizace koroze je zásadní podmínkou pro úspěšné využití vstřebatelných kovových implantátů, především těch na bázi hořčíku (41, 50). Lokalizované fáze a nečistoty obsahující prvky jako je železo vytváří na povrchu Mg implantátů korozní články, které díky redepozici korozních produktů urychlují korozi. Höche a kol. odhaduje, že v *in vitro* korozním experimentu může jedna železná částice o průměru 1 μm pokrýt díky korozi a následné redepozici železem až 0,05 cm^2 okolního povrchu a urychlovat v této oblasti další korozi (18). Proto je třeba obsah železa a dalších prvků v Mg, vykazujících analogické chování, kontrolovat. Jedním z možných řešení této problematiky je využívání extrémně čistého Mg, který je ovšem nákladný. Efektivnějším řešením je použití hořčíkových slitin obsahujících prvky jako mangan a zinek, které jsou schopny na sebe železo ve slitině vázat (50, 58). Nicméně, lokalizovanou korozi může způsobovat také redepozice korozních produktů přirozených pro degradaci Mg v tělním prostředí, jako jsou $\text{Mg}(\text{OH})_2$ a různé fosfáty vápníku, včetně těch Mg-substituovaných. Příklad lokalizace koroze *in vitro* a následné redepozice korozních produktů je pro tenký Mg-0.4Zn drát uveden na **Obr. 1**.



Obr. 1 Snímky z řádkovacího elektronového mikroskopu: lokalizace koroze na Mg-0.4Zn drátu *in vitro* po expozici v DMEM. a) celkový snímek drátu s oblastí lokalizace koroze, b) detail okolní redepozice korozních produktů.

Obr. 1a znázorňuje tenký Mg-0.4Zn drát po expozici v Dulbeccově modifikovaném Eaglově médiu (DMEM). Na povrchu je patrná naleptaná krystalová struktura a trhliny, které v korozní vrstvě vznikají jako artefakty při rychlé dehydrataci korozních produktů související s pozorováním v řádkovacím elektronovém mikroskopu (SEM). Také je zde zachyceno místo lokalizované koroze, způsobené pravděpodobně povrchovou nečistotou či na železo bohatou fází. Detail výsledné redepozice korozních produktů je znázorněn na **Obr. 1b**.

Práce (50) doporučuje odleptání povrchu jako efektivní nástroj pro omezení lokalizace koroze. Nicméně i po odleptání je patrné, že tažnost je z hlediska poklesu mechanických vlastností *in vitro* nejvíce ovlivněnou vlastností. S navrhovaným odleptáním je tedy vhodné pro kovové vstřebatelné



Obr. 2 Výskyt vodíkových bublin a jejich interakce s korozními produkty a kostní novotvorbou. a) SEM snímek řezu původní H_2 bublinou, která byla uzavřena korozními produkty při degradaci v DMEM, b) μCT snímek Mg-0.4Zn drátu zavedeného skrz kortiku femuru potkana do intramedulární dutiny po 1 měsíci hojení, c) μCT bublin a zbytků Mg-0.4Zn lanka po fixaci sternu miniprasete po 1 měsíci hojení.

implantáty využívat různých povrchových úprav a povlaků, které lokalizaci koroze a následnou redepozici korozních produktů omezí (**55, 61, 62**). Také je třeba zmínit, že mechanismy redepozice korozních produktů budou pro *in vivo* prostředí jiné, neboť extracelulární matrix bude oproti volnému kapalnému prostředí *in vitro* testů snižovat dosah disperze těchto malých korozních produktů. To může být jednou z příčin poměrně velkých rozdílů v rychlosti koroze mezi *in vitro* a *in vivo* prostředími při degradaci kovových vstřebatelných implantátů.

Tvorba vodíkových bublin je specifická pro degradaci hořčíku v tělním prostředí. Přestože existují práce, které ji vyzdvihují jako možnou výhodu při léčbě onkologických onemocnění (Mg je využit jako způsob dopravení vodíku k nádorovým buňkám) (**13, 60**), z hlediska fixace kostí se jedná především o překážku hojení. To je způsobeno preferenční nukleací korozních produktů na rozhraní plyn-tělní médium, které bylo pozorováno jak *in vitro* (**49**), tak *in vivo* (**50**). Vytvořené bubliny vodíku lokálně uzavírají rozsáhlé oblasti, které nejsou přístupné buňkám. Na **Obr. 2** jsou znázorněny příklady vodíkových bublin souvisejících s degradací Mg, kdy **Obr. 2a** zobrazuje řez původní H₂ bublinou uzavřenou korozními produkty *in vitro*, **Obr. 2b** zobrazuje pomocí μ CT degradovaný Mg-0.4Zn drát po 1 měsíci ve femuru potkana (**50**) a **Obr. 2c** zachycuje výraznou tvorbu vodíku v okolí spletaných Mg-0.4Zn lanek. V tomto ohledu je třeba zmínit, že po 2 měsících od svázání sternu vodíkové bubliny u miniprasat pozorovány nebyly. To je v souladu se zjištěními jiných studií, kdy se po delší době od implantace H₂ bubliny vstřebají (**22, 28**). Vodík tedy představuje komplikace v případech, kdy brání hojení vytvořením fyzické bariéry pro pohyb buněk. Je třeba dbát na to, aby nedocházelo k výrazné tvorbě vodíku (např. při zvažovaném využití porézních Mg scaffoldů). Pokud je objem vodíku vzhledem k tělesné hmotnosti a schopnosti organismu ho lokálně odstraňovat příliš velký, jsou očekávatelné závažné komplikace (**37, 48**). Omezení tvorby vodíku lze dosáhnout výběrem vhodné slitiny, pomalejší rychlosti degradace nebo funkčními povrchovými úpravami (**42**).

Horší mechanické vlastnosti oproti jiným kovům jsou výraznou nevýhodou kovových vstřebatelných implantátů oproti jejich nevstřebatelným variantám. To omezuje možné indikace, pro které lze tyto materiály využít. Protože je nemožné dosáhnout materiálových vlastností nedegradabilních kovů, vyvstávají komplikace s certifikací vstřebatelných zdravotnických prostředků. Například biodegradabilní slitina MAGNEZIX® je charakterizována minimem mechanických vlastností: mez kluzu 260 MPa, mez pevnosti v tahu 290 MPa, prodloužení do lomu 8 % (**43**). Oproti tomu titanové šrouby z běžně používané biomedicínské slitiny Ti-6Al-4V mohou dosahovat vlastností: mez kluzu 1130 MPa, mez pevnosti v tahu 1152 MPa, prodloužení do lomu 8,6 % (**29**). Poměrně velké množství implantátů v lidském těle je nicméně vystavováno silám, pro které jsou Mg implantáty dostatečné. Z biomechanického hlediska mohou být titanové i hořčíkové šrouby srovnatelné, jak ukázali Wagner a kol. pro zlomeninu hlavičky humeru (**53**). Přestože je nereálné dosáhnout vlastností titanu, materiálová věda neustále hledá nové fyzikální mechanismy, které by bylo možné pro zlepšení užitečných vlastností Mg slitin využít (**59**).

Toxické účinky některých legujících prvků jsou problematické zejména při nedostatečné komunikaci materiálových vědců s lékaři a biology. Například hořčíkové slitiny s obsahem hliníku mají velmi dobré mechanické vlastnosti, které jsou detailně prozkoumány. Z materiálového hlediska by tak bylo výhodné vyrábět vstřebatelné implantáty z Mg-Zn-Al slitin. Hliník je ovšem prokazatelně

neurotoxický, tedy se pro výrobu zdravotnických prostředků, až na výjimky, nevyužívá. Do jisté míry je toxická celá řada v implantátech běžně využívaných prvků (Co, Cr, Mo, Ni, Mn, V, Ag, Cu, ...) (3). Dokonce i titanové slitiny mohou být v tomto ohledu problematické, neboť i přes jejich pasivaci dochází k uvolňování TiO_2 nanočástic z jejich povrchu. Ty se v organismu ukládají a mohou ho negativně ovlivňovat (45). U vstřebatelných kovových implantátů je třeba brát v potaz, že se do organismu po čase uvolní v celém svém objemu. Oproti pouhému vyluhování legujících prvků z nevstřebatelných implantátů se jedná o řádově vyšší koncentrace, a je tedy nutné obsah toxických prvků v Mg slitinách pro implantáty minimalizovat. To platí i pro moderní Mg-Li slitiny, neboť lithium má silný vliv na psychiku, a to i v mikro-dávkách (47). Diskutabilní v tomto ohledu jsou také prvky kovů vzácných zemin (REE) a další často využívané legující prvky (Y, Nd, Gd), které se v těle běžně nevyskytují a u kterých není přesně známo, jakým způsobem dlouhodobě ovlivňují lidský organismus (56). Jako nejbezpečnější přístup se zdá využít Mg slitin a kompozitů na bázi prvků, které jsou v těle obsaženy ve vysokých koncentracích, účastní se metabolických procesů a existují pro ně tělu přirozené procesy jejich vyloučení (např. Ca a Zn).

CERTIFIKOVANÉ A TĚMĚŘ CERTIFIKOVANÉ ZDRAVOTNICKÉ PROSTŘEDKY Z Mg

Tab. 1 uvádí typické příklady zdravotnických prostředků z Mg, které byly klinicky testovány na lidech nebo jsou dokonce již certifikovány. Nejvíce pokročilou aplikací vstřebatelných Mg implantátů jsou osteosyntetické šrouby, které se využívají pro širokou škálu indikací. Plaass a kol. (39) porovnali hořčíkové a titanové šrouby pro chirurgickou korekci *hallux valgus*, s dobou sledování 3 roky. V práci nebyl zjištěn rozdíl v klinických výstupech mezi oběma materiály, což lze považovat za pozitivní. Hořčíkové šrouby se plně vstřebaly, nicméně ani po třech letech nedošlo k úplné remodelaci kostí. Další dvě studie, také s využitím šroubů ze slitiny MAGNEZIX[®], sledovaly výstupy po jednom roce u jiných indikací (7, 24). Také u těchto studií nebyly pozorovány žádné negativní efekty. May a kol. (33) využil kompresního šroubu RemeOs[™], který oproti prostředkům na bázi slitiny MAGNEZIX[®] obsahuje pouze biogenní prvky (Mg, Ca, Zn), s analogickými závěry jako studie předešlé. Zdá se tedy, že osteosyntetické šrouby z Mg slitin mohou být výhodně využity pro celou řadu indikací. Je ovšem nutné dbát na to, aby byly dodrženy výrobcem doporučené postupy, neboť horší mechanické vlastnosti Mg slitin kladou u šroubů vyšší nároky na vlastní proceduru implantace. Přestože existuje jen omezené množství studií u pacientů s nedokončeným vývojem skeletu, Baldini a kol. (4) diskutuje 14 různých zákroků na dětech s využitím vstřebatelných implantátů. V rámci jeho vyhodnocení nebyly u těchto pacientů pozorovány komplikace. Otevírá se zde tedy zajímavá oblast využití Mg implantátů pro děti a pacienty se širokou škálou vrozených i získaných růstových vad, kde by absence sekundárních operací měla nejvyšší přínos pro kvalitu života pacientů.

Další rozvinutou oblastí využití Mg jsou tenké membrány pro augmentace alveolu čelisti (8). Přestože související studie přináší zajímavé výsledky, je z nich patrná nedostatečná mezioborová komunikace. V rámci membrán je úspěšně využíván čistý hořčík, kdy nízkolegované slitiny by dozajista přinesly lepší užité vlastnosti. Augmentace lůžka po extrakci zubu (10) je jedním

z příkladů úspěšného využití Mg-substituovaného hydroxyapatitu. Poslední hlavní klinicky testovanou kategorií Mg implantátů jsou vstřebatelné kovové stenty. Jedná se o velmi exponované prostředí, kdy jsou na materiál kladeny vysoké nároky. Toušek a kol. (52) vyhodnotil, že certifikovaný koronární stent Magmaris® nedosahuje srovnatelných výsledků v porovnání s nevstřebatelným koronárním stentem Xience™. Haude a kol. (16) prospektivní klinickou studií bez kontrolní skupiny srovnal stent Magmaris® s novou generací stentu Freesolve™ od stejného výrobce s konstatováním, že i nová generace je vhodná a bezpečná pro použití a může konkurovat nevstřebatelným stentům a stentům na bázi polymerů. Rozdílné závěry těchto a dalších studií indikují, že využití Mg slitin pro koronární stenty je možné, nicméně je třeba se stále věnovat jejich zlepšování, především z materiálového hlediska. Je mírně zarážející, že nový systém Freesolve™ využívá Mg slitinu s poměrně vysokým obsahem hliníku (~ 6 hm.%), přestože se od hliníku ve vstřebatelných implantátech obecně ustupuje.

Publikace	Typ studie	Mg výrobek	Mg materiál	Aplikace
(39) Plaass a kol.	randomizovaná klinická studie	osteosyntetický kompresní šroub MAGNEZIX® CS	Mg + Y, Nd, Zr	chirurgická korekce <i>hallux valgus</i>
(7) Biber a kol.	kazuistika	osteosyntetický kompresní šroub MAGNEZIX® CS	Mg + Y, Nd, Zr	fixace fraktury hlavice humeru
(24) Leonhardt a kol.	série kazuistik	osteosyntetický kompresní šroub MAGNEZIX® CS	Mg + Y, Nd, Zr	fixace fraktury mandibulárního kondylu
(33) May a kol.	retrospektivní komparativní studie	osteosyntetický kompresní šroub MAGNEZIX® CS	Mg + Y, Nd, Zr	fixace fraktury mediálního maleolu
(17) Herber a kol.	série kazuistik	osteosyntetický kompresní šroub RemeOs™	Mg + Ca, Zn	fixace fraktury mediálního maleolu
(8) Blašković a kol.	série kazuistik	membrána NOVAMAg® + fixační šrouby NOVAMAg® XS	membrána: Mg šroub: Mg + Y, Zn, Mn, potažen MgF ₂	augmentace alveolu dolní čelisti
(10) Canullo a kol.	randomizovaná klinická studie	kostní augmentát SINTlife®	magneziem obohacený hydroxyapatit (Mg-e HA)	augmentace lůžka po extrakci zubu
(52) Toušek a kol.	randomizovaná klinická studie	cévní stent Magmaris®	patentovaná slitina (Mg + REE) s povlakem BIOlute® (PLA + sirolimus)	koronární arterie
(16) Haude a kol.	prospektivní klinická studie bez kontrolní skupiny	cévní stent Freesolve™	slitina BIOmag® (Mg + Al) s povlakem BIOlute® (PLA + sirolimus)	koronární arterie

Tab. 1: Příklady certifikovaných a téměř certifikovaných zdravotnických prostředků z Mg pro různé indikace.

DALŠÍ ZVAŽOVANÉ INDIKACE

V této kapitole v **Tab. 2** bez hlubšího komentáře uvádíme vybrané preklinické studie, které se věnují perspektivním implantátům na bázi Mg slitin. Jedná se o široké portfolio produktů od minidlah, přes spinal cage, až po dráty pro regeneraci nervů. Již z tohoto neúplného výčtu je patrné, že ve světě existuje snaha Mg implantáty využít pro široké spektrum možných indikací. V rámci odborné diskuse v ČR by tak bylo vhodné společně hledat možná využití Mg implantátů tak, abychom se výzkumu a vývoje inovativních řešení v tomto oboru mohli aktivně účastnit.

Publikace	Animální model	Mg implantát	Mg materiál	Aplikace
(9) Byun a kol.	pes	osteosyntetická minidlahla a šrouby	Mg + Y, Nd, Zr	fixace Le Fort I osteotomie
(19) Imwinkelried a kol.	miniprase	osteosyntetické minidlahy různé délky a šrouby	Mg + Y, Nd, Zr s plasma-elektrolytickým povlakem	fixace osteotomií: horní hrany orbity, mandibuly, zygomatického oblouku, žeber
(32) Marek a kol.	ovce	intramedulární hřeb	Mg + Zn, Ca	aplikace do tibie (bez osteotomie)
(20) Jähn a kol.	myš	intramedulární hřeb	Mg + Ag	fixace osteotomie femuru
(15) Guo a kol.	koza	spinal cage	Mg	ACDF u obratlů C2/C3 a C4/C5
(54) Wang a kol.	miniprase	spinal cage	Mg + Mg-fosfátový cement	LDF u obratlů L3/L4 a L4/L5
(30) Liu a kol.	králík	jícnový stent	Mg slitina s vrstvou PLGA + paclitaxel	ošetření jícnového zúžení
(25) Li a kol.	potkan	drát	Mg + Al, Zn	regenerace periferního nervu

Tab. 2: Preklinické studie s perspektivním využitím Mg slitin pro implantáty, ACDF = *anterior cervical discectomy and fusion*, LDF = *lumbar discectomy and fusion*

ZÁVĚR

Závěrem této práce lze říci, že hořčíkové vstřebatelné implantáty představují inovativní a slibný materiál pro lékařské aplikace, zejména v oblasti fixace kostí. Díky svým biologickým a mechanickým vlastnostem nabízí hořčík výhody oproti tradičním biodegradabilním polymerům, jako je lepší tvarová stálost a přirozená kompatibilita s lidským tělem. Významnou výhodou je také eliminace potřeby druhé operace k odstranění implantátu, což snižuje rizika spojená s chirurgickými zákroky a zvyšuje komfort pacienta. Na druhé straně, použití hořčíkových implantátů není bez rizik

a omezení. Mezi hlavní výzvy patří kontrola koroze a tvorba vodíkových bublin. Také bude nutné přistoupit k mezioborovému výzkumu, který se bude zaměřovat na plné pochopení dlouhodobých účinků hořčíkových implantátů na lidské tělo. Přestože jsou hořčíkové implantáty doposud využívány zřídka, při adekvátním a rigorózním výzkumu a vývoji mohou v budoucnu zlepšit kvalitu života mnoha pacientů.

Poděkování

Práce byla podpořena projektem ČVUT v Praze: SGS22/186/OHK4/3T/14.

REFERENCE

1. AGARWAL S, CURTIN J, DUFFY B, JAISWAL S. 2016. Biodegradable magnesium alloys for orthopaedic applications: A review on corrosion, biocompatibility and surface modifications. *Mater. Sci. Eng. C.* 68:948–63
2. ALI SAM, DOHERTY PJ, WILLIAMS DF. 1993. Mechanisms of polymer degradation in implantable devices. 2. Poly(DL-lactic acid). *J. Biomed. Mater. Res.* 27(11):1409–18
3. BADHE R V, AKINFOSILE O, BIJUKUMAR D, BARBA M, MATHEW MT. 2021. Systemic toxicity eliciting metal ion levels from metallic implants and orthopedic devices – A mini review. *Toxicol. Lett.* 350:213–24
4. BALDINI M, COPPA V, FALCIONI D, SENIGAGLIESI E, MARINELLI M, GIGANTE AP. 2021. Use of resorbable magnesium screws in children: Systematic review of the literature and short-term follow-up from our series. *J. Child. Orthop.* 15(3):194–203
5. BARTNIKOWSKI M, DARGAVILLE TR, IVANOVSKI S, HUTMACHER DW. 2019. Degradation mechanisms of polycaprolactone in the context of chemistry, geometry and environment. *Prog. Polym. Sci.* 96:1–20
6. BEZROUK A, HOSSZU T, HROMADKO L, ZMRHALOVA ZO, KOPECEK M, et al. 2020. Mechanical properties of a biodegradable self-expandable polydioxanone monofilament stent: In vitro force relaxation and its clinical relevance. *PLoS One.* 15(7 July):e0235842
7. BIBER R, PAUSER J, GESSLEIN M, BAIL HJ. 2016. Magnesium-Based Absorbable Metal Screws for Intra-Articular Fracture Fixation. *Case Rep. Orthop.* 2016(1):9673174
8. BLAŠKOVIČ M, BLAŠKOVIČ D, HANGYASI DB, PELOZA OC, TOMAS M, et al. 2023. Evaluation between Biodegradable Magnesium Metal GBR Membrane and Bovine Graft with or without Hyaluronate
9. BYUN S-H, LIM H-K, CHEON K-H, LEE S-M, KIM H-E, LEE J-H. 2020. Biodegradable magnesium alloy (WE43) in bone-fixation plate and screw. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* 108(6):2505–12
10. CANULLO L, WIEL MARIN G, TALLARICO M, CANCELANI E, MUSTO F, DELLAVIA C. 2016. Histological and Histomorphometrical Evaluation of Postextractive Sites Grafted with Mg-Enriched Nano-Hydroxyapatite: A Randomized Controlled Trial Comparing 4 Versus 12 Months of Healing. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 18(5):973–83
11. CHENG J, ZHAO T, LI J, LIU Q, HU X, et al. 2024. Evaluation of the stress relaxation behavior of poly (L-lactic acid) self-expanding braided stents. *Polym. Adv. Technol.* 35(1):e6199
12. GOLDENBERG A, VASSANTACHART J, LIN EJ, LAMPEL HP, JACOB SE. 2015. Nickel Allergy in Adults in the US: 1962 to 2015. *Dermatitis.* 26(5):216–23
13. GUAN Q, HU T, ZHANG L, YU M, NIU J, et al. 2024. Concerting magnesium implant degradation facilitates local chemotherapy in tumor-associated bone defect. *Bioact. Mater.* 40:445–59

-
14. GUÉROULT AM, AL-BALAH A, DAVIES AH, SHALHOUB J. 2022. Nickel hypersensitivity and endovascular devices: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 108(21):1707 LP – 1715
 15. GUO X, XU H, ZHANG F, LU F. 2020. Bioabsorbable high-purity magnesium interbody cage: degradation, interbody fusion, and biocompatibility from a goat cervical spine model. *Ann. Transl. Med.* Vol 8, No 17 (September 15, 2020) *Ann. Transl. Med.*
 16. HAUDE M, WLODARCZAK A, VAN DER SCHAAF RJ, TORZEWSKI J, FERDINANDE B, et al. 2023. A new resorbable magnesium scaffold for de novo coronary lesions (DREAMS 3): one-year results of the BIOMAG-I first-in-human study. *EuroIntervention*. 19(5):e414–22
 17. HERBER V, LABMAYR V, SOMMER NG, MAREK R, WITTIG U, et al. 2022. Can Hardware Removal be Avoided Using Bioresorbable Mg-Zn-Ca Screws After Medial Malleolar Fracture Fixation? Mid-Term Results of a First-In-Human Study. *Injury*. 53(3):1283–88
 18. HÖCHE D, BLAWERT C, LAMAKA S V, SCHARNAGL N, MENDIS C, ZHELUDKEVICH ML. 2016. The effect of iron re-deposition on the corrosion of impurity-containing magnesium. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 18(2):1279–91
 19. IMWINKELRIED T, BECK S, SCHALLER B. 2020. Pre-clinical testing of human size magnesium implants in miniature pigs: Implant degradation and bone fracture healing at multiple implantation sites. *Mater. Sci. Eng. C*. 108:110389
 20. JÄHN K, SAITO H, TAIPALEENMÄKI H, GASSER A, HORT N, et al. 2016. Intramedullary Mg2Ag nails augment callus formation during fracture healing in mice. *Acta Biomater*. 36:350–60
 21. JUUTILAINEN T, PÄTIÄLÄ H, RUUSKANEN M, ROKKANEN P. 1997. Comparison of costs in ankle fractures treated with absorbable or metallic fixation devices. *Arch. Orthop. Trauma Surg*. 116(4):204–8
 22. KIM Y-K, LEE K-B, KIM S-Y, BODE K, JANG Y-S, et al. 2018. Gas formation and biological effects of biodegradable magnesium in a preclinical and clinical observation. *Sci. Technol. Adv. Mater*. 19(1):324–35
 23. KLAUSER H. 2019. Internal fixation of three-dimensional distal metatarsal I osteotomies in the treatment of hallux valgus deformities using biodegradable magnesium screws in comparison to titanium screws. *Foot Ankle Surg*. 25(3):398–405
 24. LEONHARDT H, ZIEGLER A, LAUER G, FRANKE A. 2021. Osteosynthesis of the Mandibular Condyle With Magnesium-Based Biodegradable Headless Compression Screws Show Good Clinical Results During a 1-Year Follow-Up Period. *J. Oral Maxillofac. Surg*. 79(3):637–43
 25. LI B, YANG K, WANG X. 2016. Biodegradable magnesium wire promotes regeneration of compressed sciatic nerves. *Neural Regen. Res*. 11(12):
 26. LI C, GUO C, FITZPATRICK V, IBRAHIM A, ZWIERSRA MJ, et al. 2020. Design of biodegradable, implantable devices towards clinical translation. *Nat. Rev. Mater*. 5(1):61–81
 27. LI LY, CUI LY, ZENG RC, LI SQ, CHEN XB, et al. 2018. Advances in functionalized polymer coatings on biodegradable magnesium alloys – A review. *Acta Biomater*. 79:23–36
 28. LI Z, GU X, LOU S, ZHENG Y. 2008. The development of binary Mg–Ca alloys for use as biodegradable materials within bone. *Biomaterials*. 29(10):1329–44
 29. LIU C, HUANG L, ZHANG H, CHANG F, LI S, et al. 2022. Biomechanical comparison between bioabsorbable and medical titanium screws in distal chevron osteotomy of first metatarsal in hallux valgus treatment. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater*. 131:105260
 30. LIU L-L, QIN J, ZENG C-H, DU R-J, PAN T, et al. 2022. Biodegradable PTX-PLGA-coated magnesium stent for benign esophageal stricture: An experimental study. *Acta Biomater*. 146:495–505
 31. MARADZE D, MUSSON D, ZHENG Y, CORNISH J, LEWIS M, LIU Y. 2018. High Magnesium Corrosion Rate has an Effect on Osteoclast and Mesenchymal Stem Cell Role During Bone Remodelling. *Sci. Rep*. 8(1):10003
-

-
32. MAREK R, EICHLER J, SCHWARZE UY, FISCHERAUER S, SULJEVIC O, et al. 2023. Long-term in vivo degradation of Mg–Zn–Ca elastic stable intramedullary nails and their influence on the physis of juvenile sheep. *Biomater. Adv.* 150:213417
 33. MAY H, ALPER KATI Y, GUMUSSUYU G, YUNUS EMRE T, UNAL M, KOSE O. 2020. Bioabsorbable magnesium screw versus conventional titanium screw fixation for medial malleolar fractures. *J. Orthop. Traumatol.* 21(1):9
 34. MORWOOD MP, GARRIGUES GE. 2015. Shoulder arthroplasty in the patient with metal hypersensitivity. *J. Shoulder Elb. Surg.* 24(7):1156–64
 35. NASR AZADANI M, ZAHEDI A, BOWOTO OK, OLADAPO BI. 2022. A review of current challenges and prospects of magnesium and its alloy for bone implant applications. *Prog. Biomater.* 11(1):1–26
 36. NIRANJAN CA, RAGHAVENDRA T, RAO MP, SIDDARAJU C, GUPTA M, et al. 2023. Magnesium alloys as extremely promising alternatives for temporary orthopedic implants – A review. *J. Magnes. Alloy.* 11(8):2688–2718
 37. NOVIANA D, PARAMITHA D, ULUM MF, HERMAWAN H. 2016. The effect of hydrogen gas evolution of magnesium implant on the postimplantation mortality of rats. *J. Orthop. Transl.* 5:9–15
 38. PACHECO KA. 2015. ALLERGY TO SURGICAL IMPLANTS. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 3(5):683–95
 39. PLAASS C, VON FALCK C, ETTINGER S, SONNOW L, CALDERONE F, et al. 2018. Bioabsorbable magnesium versus standard titanium compression screws for fixation of distal metatarsal osteotomies – 3 year results of a randomized clinical trial. *J. Orthop. Sci.* 23(2):321–27
 40. SABINO MA, GONZÁLEZ S, MÁRQUEZ L, FEIJOO JL. 2000. Study of the hydrolytic degradation of polydioxanone PPDx. *Polym. Degrad. Stab.* 69(2):209–16
 41. SAHA S, LESTARI W, DINI C, SARIAN MN, HERMAWAN H, et al. 2022. Corrosion in Mg-alloy biomedical implants—the strategies to reduce the impact of the corrosion inflammatory reaction and microbial activity. *J. Magnes. Alloy.* 10(12):3306–26
 42. SARIAN MN, IQBAL N, SOTOUDEHBAGHA P, RAZAVI M, AHMED QU, et al. 2022. Potential bioactive coating system for high-performance absorbable magnesium bone implants. *Bioact. Mater.* 12:42–63
 43. SEITZ J-M, LUCAS A, KIRSCHNER M. 2016. Magnesium-Based Compression Screws: A Novelty in the Clinical Use of Implants. *JOM.* 68(4):1177–82
 44. SEITZ JM, DURISIN M, GOLDMAN J, DRELICH JW. 2015. Recent Advances in Biodegradable Metals for Medical Sutures: A Critical Review. *Adv. Healthc. Mater.* 4(13):1915–36
 45. SHELLY S, LIRAZ ZALTSMAN S, BEN-GAL O, DAYAN A, GANMORE I, et al. 2021. Potential neurotoxicity of titanium implants: Prospective, in-vivo and in-vitro study. *Biomaterials.* 276:121039
 46. SIDDIQI A, PAYNE AGT, DE SILVA RK, DUNCAN WJ. 2011. Titanium allergy: could it affect dental implant integration? *Clin. Oral Implants Res.* 22(7):673–80
 47. STRAWBRIDGE R, KERR-GAFFNEY J, BESSA G, LOSCHI G, FREITAS HLO, et al. 2023. Identifying the neuropsychiatric health effects of low-dose lithium interventions: A systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 144:104975
 48. SUN Y, HELMHOLZ H, WILLUMEIT-RÖMER R. 2024. Peri implant gas accumulation in response to magnesium based musculoskeletal biomaterials: Reframing current evidence for preclinical research and clinical evaluation. *J. Magnes. Alloy.* 12(1):59–71
 49. TESAŘ K, BALÍK K. 2020. Nucleation of corrosion products on H₂ bubbles: A problem for biodegradable magnesium implants? *Mater. Today.* 35:195–96
 50. TESAŘ K, LUŇÁČKOVÁ J, JEX M, ŽALOUDKOVÁ M, VRBOVÁ R, et al. 2024. In vivo and in vitro study of resorbable magnesium wires for medical implants: Mg purity, surface quality, Zn alloying and polymer coating. *J. Magnes. Alloy.* 12(6):2472–88

-
51. THYSSEN JP, UTER W, MCFADDEN J, MENNÉ T, SPIEWAK R, et al. 2011. The EU Nickel Directive revisited—future steps towards better protection against nickel allergy. *Contact Dermatitis*. 64(3):121–25
 52. TOUŠEK P, LAZARÁK T, VARVAŘOVSKÝ I, NOVÁČKOVÁ M, NEUBERG M, KOČKA V. 2022. Comparison of a Bioresorbable, Magnesium-Based Sirolimus-Eluting Stent with a Permanent, Everolimus-Eluting Metallic Stent for Treating Patients with Acute Coronary Syndrome: the PRAGUE-22 Study. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 36(6):1129–36
 53. WAGNER FC, POST A, YILMAZ T, MAIER D, NEUBAUER J, et al. 2020. Biomechanical comparison of biodegradable magnesium screws and titanium screws for operative stabilization of displaced capitellar fractures. *J. Shoulder Elb. Surg.* 29(9):1912–19
 54. WANG X, ZHANG Y, WANG Y, LIU Y, LI X, et al. 2024. Biological performance of a bioabsorbable magnesium–magnesium phosphate cement interbody fusion cage in a porcine lumbar interbody fusion model: a feasibility study. *Eur. Spine J.*
 55. WEI L, GAO Z. 2023. Recent research advances on corrosion mechanism and protection, and novel coating materials of magnesium alloys: a review. *RSC Adv.* 13(12):8427–63
 56. WENG W, BIESIEKIERSKI A, LI Y, DARGUSCH M, WEN C. 2021. A review of the physiological impact of rare earth elements and their uses in biomedical Mg alloys. *Acta Biomater.* 130:80–97
 57. WITTE F. 2010. The history of biodegradable magnesium implants: A review. *Acta Biomater.* 6(5):1680–92
 58. YANG L, HE S, YANG C, ZHOU X, LU X, et al. 2021. Mechanism of Mn on inhibiting Fe-caused magnesium corrosion. *J. Magnes. Alloy.* 9(2):676–85
 59. YANG Y, XIONG X, CHEN J, PENG X, CHEN D, PAN F. 2021. Research advances in magnesium and magnesium alloys worldwide in 2020. *J. Magnes. Alloy.* 9(3):705–47
 60. ZAN R, WANG H, CAI W, NI J, LUTHRINGER-FEYERABEND BJC, et al. 2022. Controlled release of hydrogen by implantation of magnesium induces P53-mediated tumor cells apoptosis. *Bioact. Mater.* 9:385–96
 61. ZHANG Z-Q, YANG Y-X, LI J-A, ZENG R-C, GUAN S-K. 2021. Advances in coatings on magnesium alloys for cardiovascular stents – A review. *Bioact. Mater.* 6(12):4729–57
 62. ZHU Y, LIU W, NGAI T. 2022. Polymer coatings on magnesium-based implants for orthopedic applications. *J. Polym. Sci.* 60(1):32–51

Adresa korespondenčního autora:

Ing. Karel Tesař, Ph.D.

FJFI ČVUT v Praze

Trojanova 13

120 00 Praha 2

e-mail: Karel.Tesar@fjfi.cvut.cz

COMPREHENSIVE TREATMENT OF HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS. BRIEF OVERVIEW AND CASE REPORT

KOMPLEXNÍ LÉČBA HYPOFOSFATEMICKÉ KŘIVICE. KAZUISTIKA

Mařík Ivo^{1,2}, Myslivec Radek^{2,3}, Krulišová Veronika⁴, Maříková Alena², Hudáková Olga², Vážná Anna⁵, Zemková Daniela⁶

- ¹ Faculty of Health Care Studies, West Bohemia University; Pilsen, Czech Republic
- ² Centre for Defects of Locomotor Apparatus I.I.c.; Prague, Czech Republic
- ³ Orthopaedic and Traumatology Department of Hospital Píbram,; Píbram, Czech Republic
- ⁴ GHC Genetics; Prague, Czech Republic
- ⁵ Department of Anthropology and Human Genetics, Faculty of Science, Charles University, Prague, Czech Republic
- ⁶ Dept. of Paediatrics, Charles University, University Hospital Motol; Prague, Czech Republic

e-mail: ambul_centrum@volny.cz

SUMMARY

In this case report, we demonstrate a 26.5-year-old female patient with hypophosphatemic rickets. The diagnosis was made at 2 years of age. Conventional medical treatment was instituted from 2 years and 9 months. (Rocaltrol and Neutra phos and phosphate solution, respectively). The varus deformities of the tibiae were partially corrected with flexion-preloaded orthoses, which were used intermittently at night from 20 months to 7 years of age.

At 8 years of age, anterolateral curvature and varus deformity in the distal third of both tibiae were addressed by two-level tibial osteotomy and intramedullary fixation according to Küntscher. Remodeling of the osteotomies of both tibiae was demonstrated by X-ray examination 5 months after surgery. The planned operation for residual varus of the left tibia at the end of the growth period was not performed due to the disagreement of one of the parents.

The current aim of the communication is to verify the transient compensation of calcium-phosphate metabolism by the effect of 6 months of administration of the drug burosumab (Crysvita) and to document the favourable healing of the corrective osteotomy of the tibia, which was performed at the age of 25 years at the patient's request (after the approval of the extraordinary reimbursement of the treatment with burosumab according to §16 of Act No. 48/1997 Coll., on public health insurance).

Burosumab reduces FGF23 activity, thereby reducing the loss of phosphate into the urine. A secondary consequence is compensation of calciophosphate metabolism and in this case positive effect on bone mineralisation and bone healing of osteotomy, which is significantly impaired and prolonged in adulthood with a risk of pseudoarthrosis.

Keywords: hypophosphatemic rickets, X-linked hypophosphatemia (XLH), lower limb deformities, conventional therapy, orthotic and surgical treatment, human monoclonal antibody IgG1/Burosumab-twza, bone metabolism, bone healing in children and adults.

INTRODUCTION

Hereditary hypophosphatemic rickets is caused by mutations in various genes involved in the regulation of renal phosphate reabsorption (PHEX, FGF23, DMP1, ENPP1, CLCN5,) (**Rafaelen et al. 2013, Spranger et al. 2018, Unger et al. 2023**). The most common is the X chromosome-linked form, hypophosphatemic rickets (XLH).

This is a rare, severe genetic disease caused by inactivating mutations on the *PHEX* gene (phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome) (**Chesher et al. 2018**). It is classified in group 27 called Disorders of bone mineralization according to GENETIC BONE DISORDERS NOSOLOGY: 2023 REVIEW (**Unger et al. 2023**).

The **incidence** of XLH (MIM No. 307800) is 3.9 per 100,000 live births. The **prevalence** ranges from 1.7 per 100,000 children to 4.8 per 100,000 persons (children and adults) (**Beck-Nielsen et al. 2009**).

XLH inheritance is *X-linked dominant*. However, approximately 20–30% of XLH cases are due to spontaneous mutations (**Rasmussen and Tenenhouse 1995, Marik et al. 2022**).

Pathogenesis and clinical manifestations. XLH is characterized by hyperphosphaturia, hypophosphatemia, and defective bone mineralization (**Burnett et al. 1964; Imel et al. 2005; Spranger et al. 2018**). The underlying cause of hypophosphatemic rickets (XLH) is elevated fibroblast growth factor 23 (FGF23), which causes increased urinary excretion of phosphate and decreased production of 1,25-dihydroxyvitamin D /1,25(OH)₂ D (**Imel et al. 2005, Beck-Nielsen et al. 2019**). Due to hypophosphatemia, bone mineralization is impaired (**Tiosano and Hochberg 2009**).

In children, rickets and osteomalacia develop. Both rickets and osteomalacia lead to impaired growth, deformities mainly of the lower limbs and spine and impaired mobility of the affected individual. There is an increased incidence of cranial synostosis and Chiari I malformation (**Rothenbuhler et al. 2019**). *In adulthood*, XLH manifests as **osteomalacia** due to chronic hypophosphatemia. Patients suffer from bone and joint pain as well as frequent so-called *reconstructive fractures (fatigue fractures, pseudofracture* (**Shore et al. 2013, Marik et al. 2022**). Joint pain is often polyarticular, mainly affecting hips, knees and ankles, often with signs of osteoarthritis (**Reid et al. 1989; Beck-Nielsen et al. 2010**). Adult patients also have a range of complications including non-traumatic

fractures, joint flexion stiffness, tendon mineralisation, osteoarthritis and recurrent dental abscesses (**Beck-Nielsen et al. 2010; Carpenter et al. 2011; Chesher et al. 2018; Spranger et al. 2018**).

In addition, many patients suffer from muscle dysfunctions due to impaired muscle phosphate metabolism and also muscle imbalances due to impaired lower limb mechanical axis (**Reid et al. 1989, Carpenter et al. 2011, Veilleux et al. 2012**). In men, skeletal impairment is more severe (**Hardy et al. 1989**). The severity of impaired calciophosphate metabolism tends to be variable, even within a single family. It is manifested by reduced capacity - functionality of the musculoskeletal system. Patients are affected by reduced mobility and fatigue with significant impact on activities of daily living, have difficulty completing education and have problems with employment (**Beck-Nielsen et al. 2010, Che et al. 2016**).

CONVENTIONAL TREATMENT

Conventional treatment consists of a combination of oral phosphate and vitamin D analogues. A review article on the diagnosis and treatment of XLH published by Carpenter et al. (**2011**) cites several peer-reviewed publications on the conventional treatment of paediatric patients with XLH (**Glorieux et al. 1980; Harrell et al. 1985; Vergé et al. 1991; Costa et al. 1981; Rasmussen et al. 1981**). These are mainly individual and pooled case studies and retrospective studies. The current status of diagnosis and treatment is reviewed by Cardenas-Aguilera et al. (**2024**).

However, an exact evaluation of the benefits and risks of this treatment has only recently begun to emerge, compared with new more effective therapies (**Dodamani et al 2024**). Conventional treatment has already led to a reduction in radiological signs of rickets (Thacher's total rickets severity score) and deformities (RGI-C scale), but the efficacy was not sufficient. Chesher et al. (**2018**) followed 59 adult patients (17–79 years) who were treated with conventional therapy. Twenty-seven of these patients (45.8%) had undergone osteotomy or corrected growth using a staple fixation system in their lifetime (**Horn et al. 2017, Novais and Stevens 2006**), two patients had bilateral knee replacements, and two patients had hip replacements. Dental abscesses occurred in 24 patients (41%), and the other most common problems included dental caries and missing teeth.

It is very well known that conventional treatment does not adjust the small stature of patients. Even in patients who respond to standard treatment, severe growth failure occurs in 25–40% of cases, leaving patients with a final height below -2 SD (**Linglart et al. 2014; Zemkova et al. 2021**).

In addition to the lack of efficacy of conventional treatment, adverse events (gastrointestinal symptoms such as: diarrhea, abdominal pain) and risks should also be pointed out. Among the most serious are **nephrocalcinosis** and **hyperparathyroidism** (**Scheinman et al. 2018**). Nephrocalcinosis develops in up to 80% of XLH patients treated with conventional therapy. Its severity correlates closely with the dose of phosphate (**Carpenter et al. 2011; Taylor et al. 1995**). Another side effect of conventional therapy is **secondary** (SHP) or **tertiary** (THP) **hyperparathyroidism** (**Scheinman et al. 2018; Tournis et al. 2011**).

The controversial topic is therefore conventional treatment in adulthood after growth has ceased. Various authors agree that conventional treatment is indicated in the presence of symptoms. Routine administration of treatment in asymptomatic adults is not recommended (**Haffner et al. 2019**, **Linglart et al. 2014**; **Cárdenas-Aguilera et al. 2024**). Re-initiation of treatment is considered in the presence of active osteomalacia or associated conditions, and during pregnancy and lactation.

In 2018, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved Crysvida (burosumab-twza, a human IgG1 monoclonal antibody against FGF23) for the treatment of adults and children aged 1 year and older with X chromosome-linked hypophosphatemia (XLH). Later, burosumab was approved by The European Medicines Agency (EMA) for the treatment of XLH rickets for European Union countries.

New drug Crysvida (burosumab) is available in the Czech Republic from 2019. It is a recombinant human monoclonal antibody (IgG1) that binds to fibroblast growth factor 23 (FGF23) and inhibits its activity. Burosumab increases tubular reabsorption of phosphate in the kidney by inhibiting FGF23, thereby increasing serum 1,25-dihydroxy-vitamin D concentrations. It is indicated for the treatment of X-Linked Hypophosphataemia (XLH) with radiographically proven bone disease in children aged 1 year and older and in adolescents with growing skeletons. The recommended initial dose is 0.8 mg of burosumab per kg body weight given every two weeks. The maximum dose is 90 mg (Crysvida SPC).

In the last agreement with the General Health Insurance Fund of the Czech Republic it was determined that burosumab can be used: 1. in case of severe intolerance to conventional therapy; 2. if conventional therapy for more than one year is not effective (no improvement in growth deficit; Rickets Severity Score decreases by less than 0.5).

Treatment with burosumab in pediatric patients with XLH aged 5–12 years significantly improved tubular phosphate reabsorption and serum phosphorus levels, which corresponded with a reduction in rickets severity. The healing of rickets also likely contributed to improved growth and physical activity in patients (**Carpenter et al. 2018**). The difference from conventional treatment is significant (**Dodamani et al. 2024**; **Imel et al. 2017, 2021**; **Olivotto et al. 2024**). Adverse events have not yet been observed. First experiences from the Czech Republic have been published in case reports (e.g. **Flögelová 2021**; **Maratová and Šumník 2021**). In newly diagnosed patients, burosumab is recommended as first choice treatment before phosphate and vitamin D (**Scheinman et al. 2018**). However, for economic reasons, conventional treatment is usually started and burosumab is switched to in children if it is insufficiently effective or poorly tolerated (**Cárdenas-Aguilera et al. 2024**).

Burosumab is also the treatment of choice **for adults** with XLH in the treatment of fractures, corrective osteotomies, stress fractures and hyperostosis and other bone damage due to metabolic bone disease (**Scheinman et al. 2018**). Lafage-Proust (**2022**) presents a comparison of burosumab and convalescent therapy in adults based on a randomised 24-week placebo-controlled trial followed by an equally long study with burosumab (dose 1 mg/kg/4 weeks) in 134 adults with XLH. During treatment with burosumab, 94% of patients experienced normalisation of serum phosphate compared with 7% in the placebo group. Fracture healing increased 16.7-fold compared to placebo-treated patients. All pain and disability tests improved in a time-dependent manner. Burosumab at 48 weeks improved histological lesions of osteomalacia in a single-arm longitudinal study analyzing

paired bone biopsies. No hyperphosphatemic episodes were detected. Overall, the benefit-risk ratio of burosumab in adult patients with clinical and/or biological complications of XLH is positive. Treatment with burosumab will undoubtedly also prevent the adverse effects of conventional vitamin D3 and phosphate therapy, namely nephrocalcinosis and hyperparathyroidism (**Haffner et al. 2019; Portale et al. 2019; Lafage-Proust 2022; Brandi et al. 2022; Marik et al. 2022**), as recent work has already shown (**Olivotto et al. 2024; Dodomani et al. 2024**).

The aim of our case report was to present the results of conventional and orthopaedic treatment in a patient with XLH and to verify the transient compensation of calcium phosphate metabolism (normalization of hypophosphatemia) by the effect of 6 months of burosumab (Crysvita) administration and to document the favorable healing of a corrective osteotomy of the left tibia, which was performed in adulthood at the patient's request.

CASE REPORT

History

The patient was born to unrelated parents (23 and 37 years old). *Family history* was not significant from genetic point of view. The child is from the mother's 2nd pregnancy (the first pregnancy ended as a miscarriage). Delivery due to maternal hypertension was induced 2 days after term, breech position, not crossed, b.w. 3200 g, b.l. 50 cm, icterus not detected. From 2 weeks of age she was taking vitamin D (Vigantol gtt.). Prevention of hip development was normal. Psychomotor development was not delayed. She walked independently at 10 months. At 13 months, due to suspicion of rickets (wide wrists, ankles, rachitic rosary, crura vara bil.) she was hospitalized at the Children's Clinic in Brno with the conclusion of **rickets** (X-ray of the left hand – cup-shaped enlargement of the distal metaphysis of the radius and ulna, low serum phosphorus level and high value of total alkaline phosphatase /ALP/). Parenteral administration of Calciferol injection (300 000 I.M.) had no effect on the values of biochemical markers in blood serum (phosphorus and ALP).

At the age of 2 years, the diagnosis of **hypophosphatemic rickets** was made, which was subsequently confirmed at the age of 25 years by molecular genetic testing. DNA analysis revealed missense pathogenic variant c.1601C>T (p.Pro534Leu) in the *PHEX* gene in a heterozygous state. This variant has already been detected in patients with XLH. It has also been observed to segregate with disease in related individuals. Since both parents of our patient do not show symptoms typical for XLH, we presume *de novo* occurrence in the patient. Conventional treatment was started at 2 years and 9 months (Rocaltrol cps. 0.25 ug /3x1/ and Neutra Phos /1 sachet divided into three doses/, later replaced by phosphate solution 3 ml 5 times a day). Conventional treatment and biochemical monitoring was conducted in cooperation with Prof. MUDr. J. Zeman, DSc. (Department of Child and Adolescent Medicine, 1st Medical Faculty, Charles University in Prague). Despite the above mentioned therapy, serum phosphorus values were repeatedly low and total alkaline phosphatase high, calcemia and calciuria were normal. Between 2007 and 2011, i.e. from 9 to 13 years, conventional treatment was discontinued due to family non-cooperation.

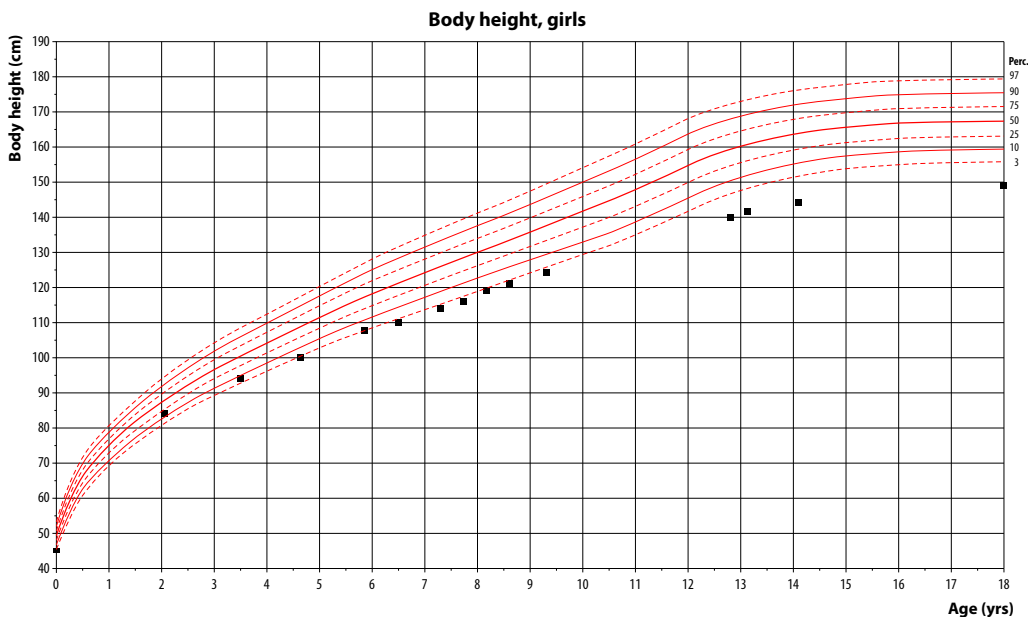


Fig. 1a. growth chart of our proband in comparison with Czech standards (2001) (Zemková a Mařík 2021).

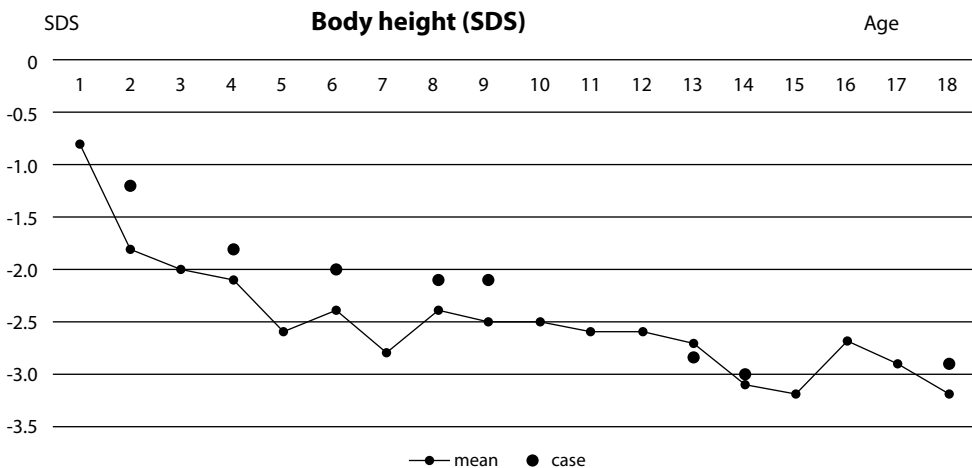


Fig. 1b. body height (SDS) – comparison with mean growth curve of our group of XLH children (Zemková a Mařík 2021).

Development of disproportions of patients with hypophosphatemic rickets

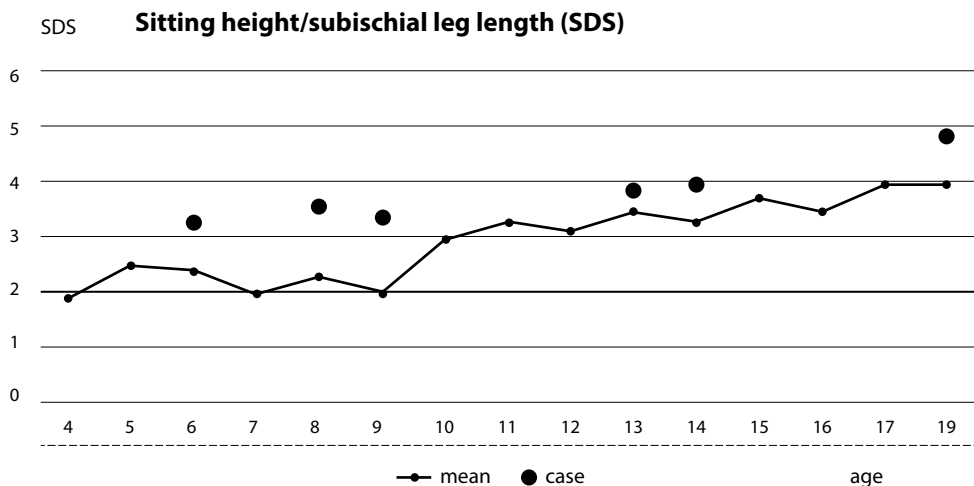


Fig. 1c. development of relation of sitting height to subischial leg length (SDS); comparison with our group of XLH children) (**Zemková a Mařík 2021**).

Phenotype of the patient – see Fig. 1–6.

The growth parameters and proportionality during growth were consistent with the diagnosis – **Fig. 1a–c**: mild short stature (-2.1 SD) – **a, b**; Shortening of the lower extremities was within the variability limits of Czech patients with hypophosphatemic rickets – **c**. Discontinuation of treatment resulted in growth retardation compared to the mean value of Czech patients (**Zemková a Mařík 2021**) – see **b**.

The **orthopaedic treatment** took place at the Centre for Defects of Locomotor Apparatus in Prague. From the age of **2 years**, she was treated for varus of the tibiae with preloaded orthoses (intermittent application for 10 h overnight) with good correction of varus in the knees – see **Figs. 2a–e, 3a–d**. However, with growth, progression the tibial varus in the supramalleolar region was observed with radiographically detected overgrowth of the distal ends of the fibula-see **Fig. 3c**. At **4 years**, fibula resection was performed in the distal ¼ with 15 mm shortening and additional new braces were applied to correct varus in the supracondylar region of both femurs – see **Fig. 4a–d**. However, these were no longer tolerated and treatment was discontinued at 7 years. At the age of **8 years**, due to anterolateral curvature and varus in the distal third of both tibiae, a two-level osteotomy of both tibiae, osteotomy of the fibula in the distal quarter and intra-articular fixation of both tibiae with Küntscher nails were performed (at the orthopaedic-traumatology department of the hospital in Příbram). Healing of osteotomies of both tibiae was demonstrated by X-ray examination in 5 months. Küntscher nails were extracted at 9.5 years.

Text continues on page 74

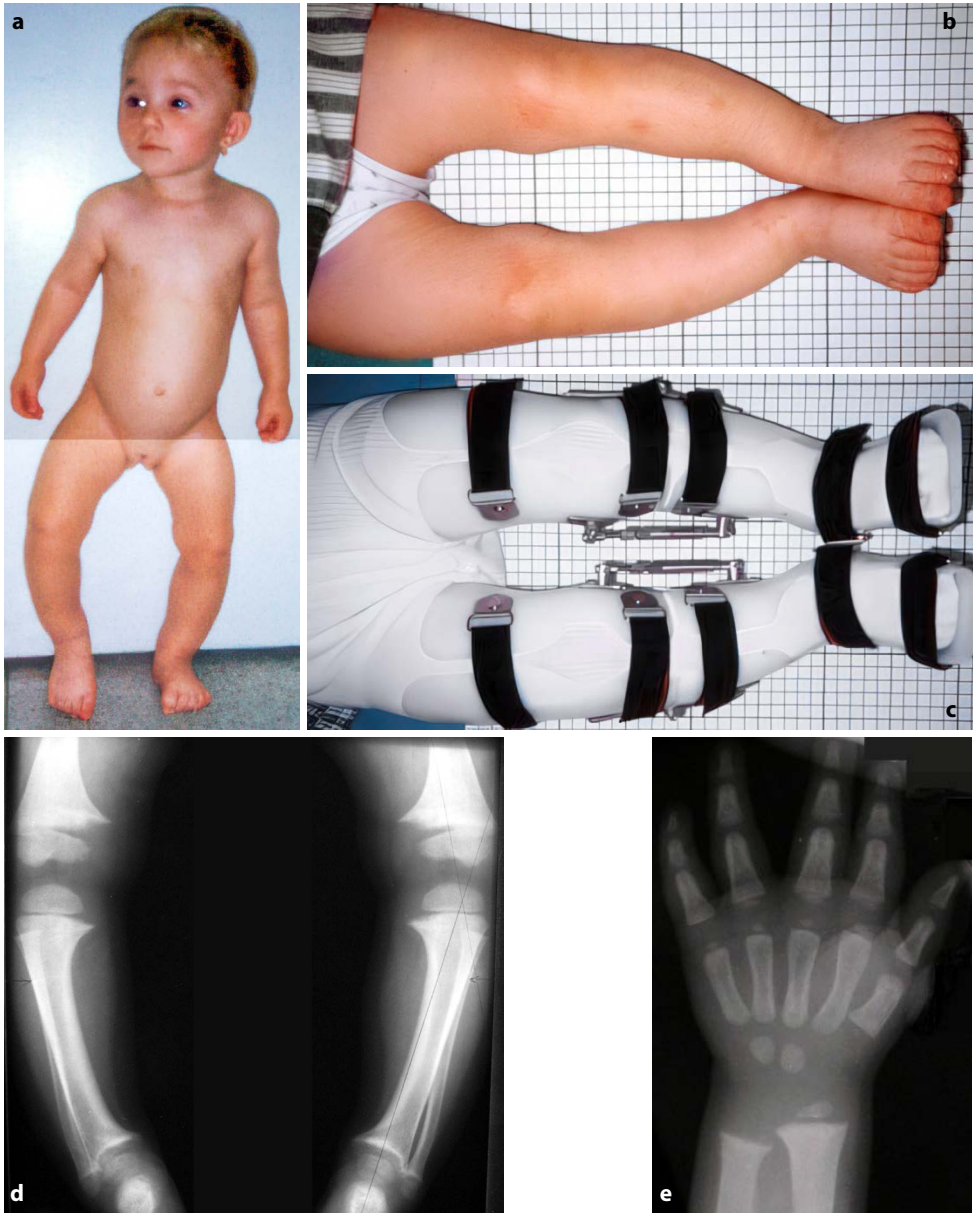


Fig. 2a–e. **a.** phenotype of a girl at 2 years with varusity of the knees and shanks; **b.** intercondylar distance in lying 5 cm; **c.** orthoses of lower limbs with bending pre-stressing; correction of varusity is at the level of the proximal tibia; **d.** X-rays of shanks and left hand at 20 months. Tibio-femoral angle is bilaterally about -28° ; flaring of metaphyses at knee joint areas, varusity and cupping of the distal tibia metaphyses; overgrowth of fibula bilaterally; **e.** rachitic changes on the hand. The cortical thinning of the metacarpals and phalanges, slightly cupped distal metaphysis of ulna and radius.



Fig. 3a–d. **a.** standing lower limbs from the back of a girl at 3 years, see short upper limbs, intercondylar distance 4 cm, in supine position it was 3 cm; **b.** new lower limb braces with flexion preload in frontal plane; **c.** standing lower limb tele-radiograph: tibiofemoral angle right/left is $3^{\circ}/4^{\circ}$; note the bilateral varus of the femoral necks, bilateral varus of the supracondylar and supramalleolar areas, marked overgrowth of the distal ends of both fibulae, enlargement of the zone of provisional calcification and metaphyses, and cup-shaped distal tibial metaphyses; **d.** ventral bowing of the tibia and typical rachitic changes.

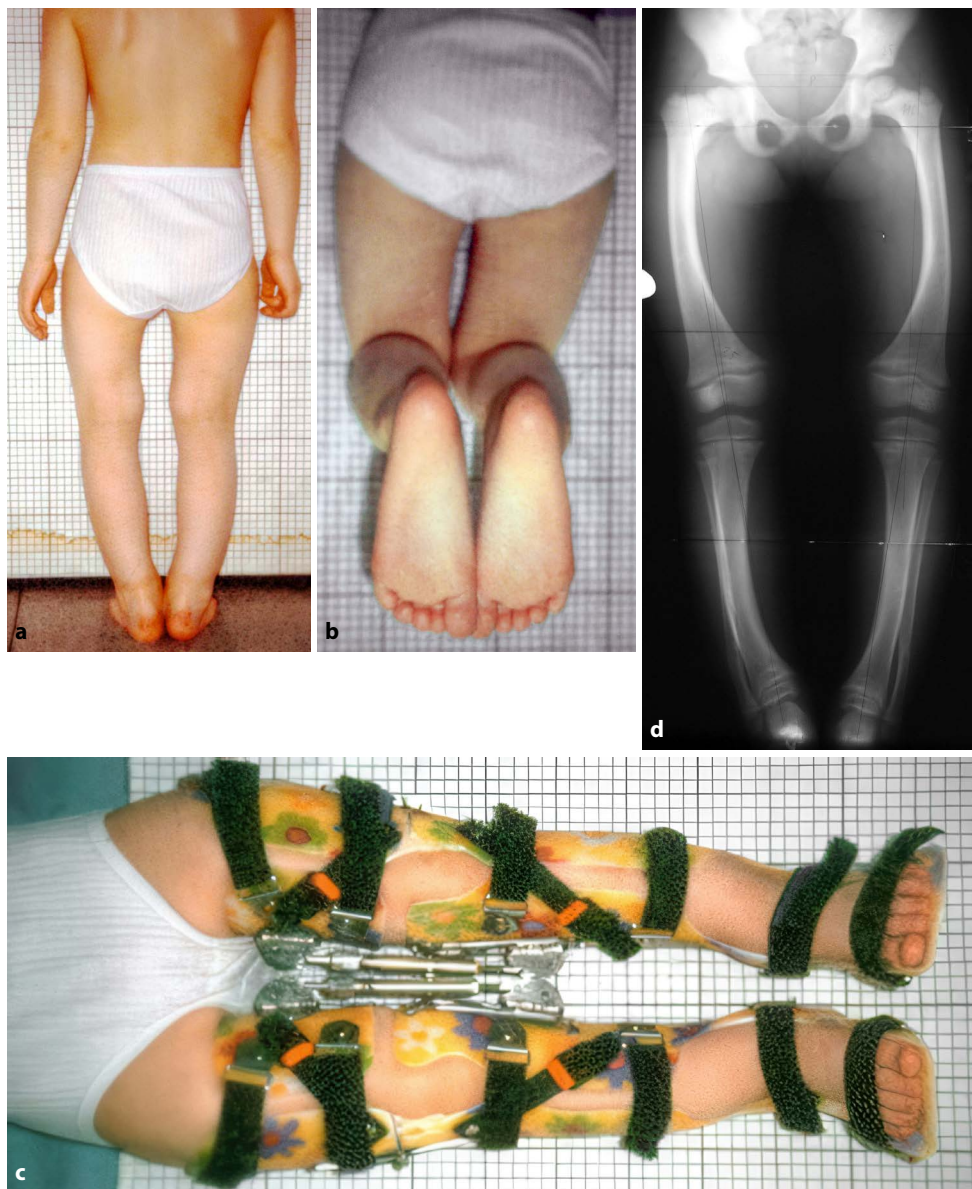


Fig. 4a–d. a. lower limbs from behind in standing position in a girl at the age of 5 years, intercondylar distance 2.8 cm, lying down 2.5 cm; b. internal tibial torsion approx. 5°; c. fitting of lower limbs with new orthoses with preload in the frontal plane after fibula resection in the distal 1/3 with shortening (performed at the age of 4 years; note that the correction of varus is at the level of the supracondylar region); d. tele-radiography of the lower limbs in standing at 5.3 years: tibiofemoral angle right/left 5°/6°; varus of both lower limbs is similar to that at 3 years, but rachitic changes are less pronounced. The shortening osteotomy of the distal fibula is completely remodelled bilaterally, but overgrowth is again present.

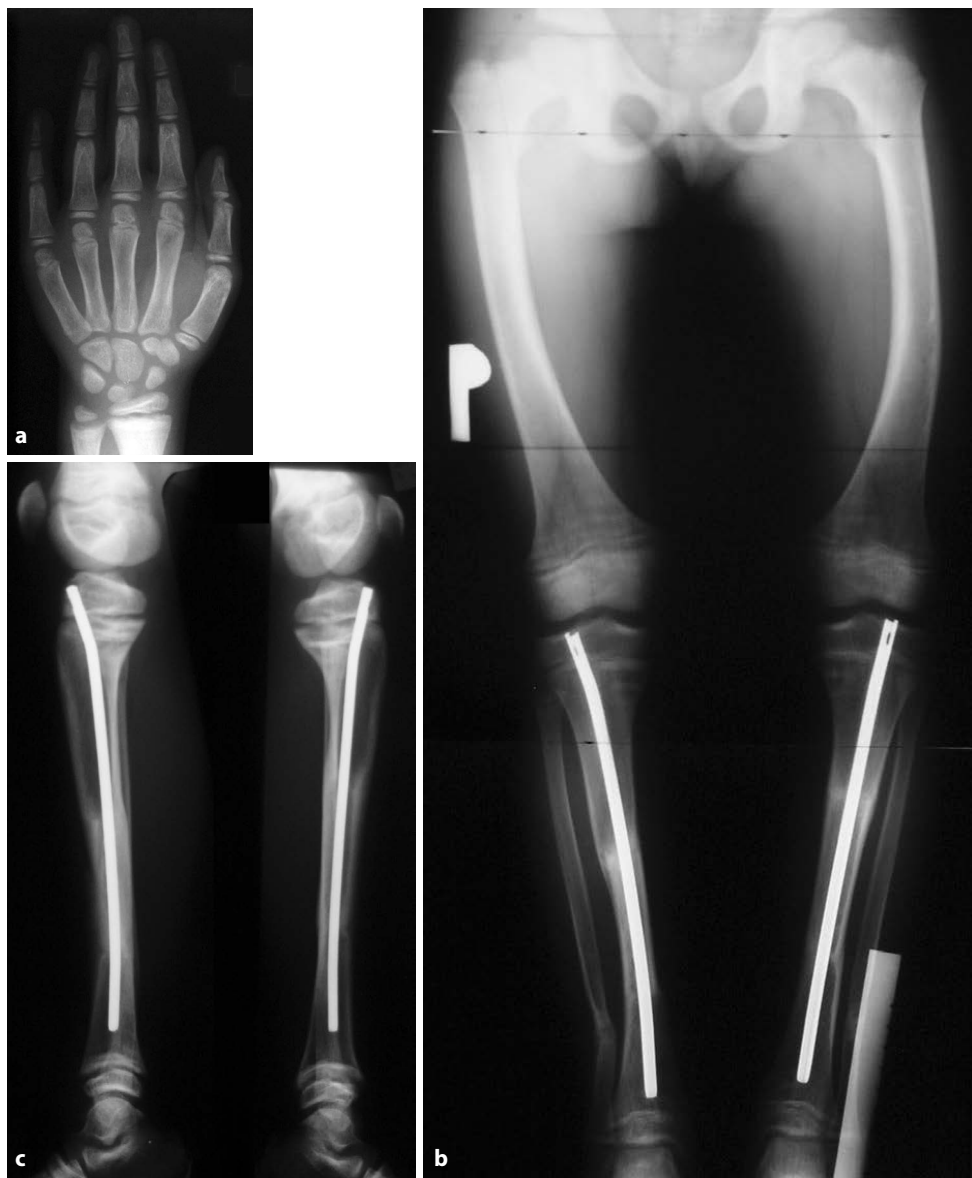


Fig. 5a–e. At **8 years of age**, corrective osteotomy of both tibias was performed for anterolateral curvature and varus in the distal third of both tibias: **a.** mild rachitic changes on left hand radiograph, bone age is delayed; **b, c.** teleröntgenogram of the lower extremities in AP projection in standing and lateral projection images of both tibias 5 months after surgery show very good remodeling of the two-level osteotomy of both tibias (fixed with Küntscher nails) and the fibula in the distal quarter; mild rachitic changes are present in all images; **d, e.** (next page) Anterior and posterior photographs of the lower limbs in standing position document, in agreement with the standing radiograph – see **b**, shortening of the right lower limb by 1 cm and varus of the left knee joint predominantly in the supracondylar region of the left femur.



d



e

Fig. 5a–e. At 8 years of age, corrective osteotomy of both tibias was performed for anterolateral curvature and varus in the distal third of both tibias: **d, e.** Anterior and posterior photographs of the lower limbs in standing position document shortening of the right lower limb by 1 cm and varosity of the left knee joint predominantly in the supracondylar region of the left femur.

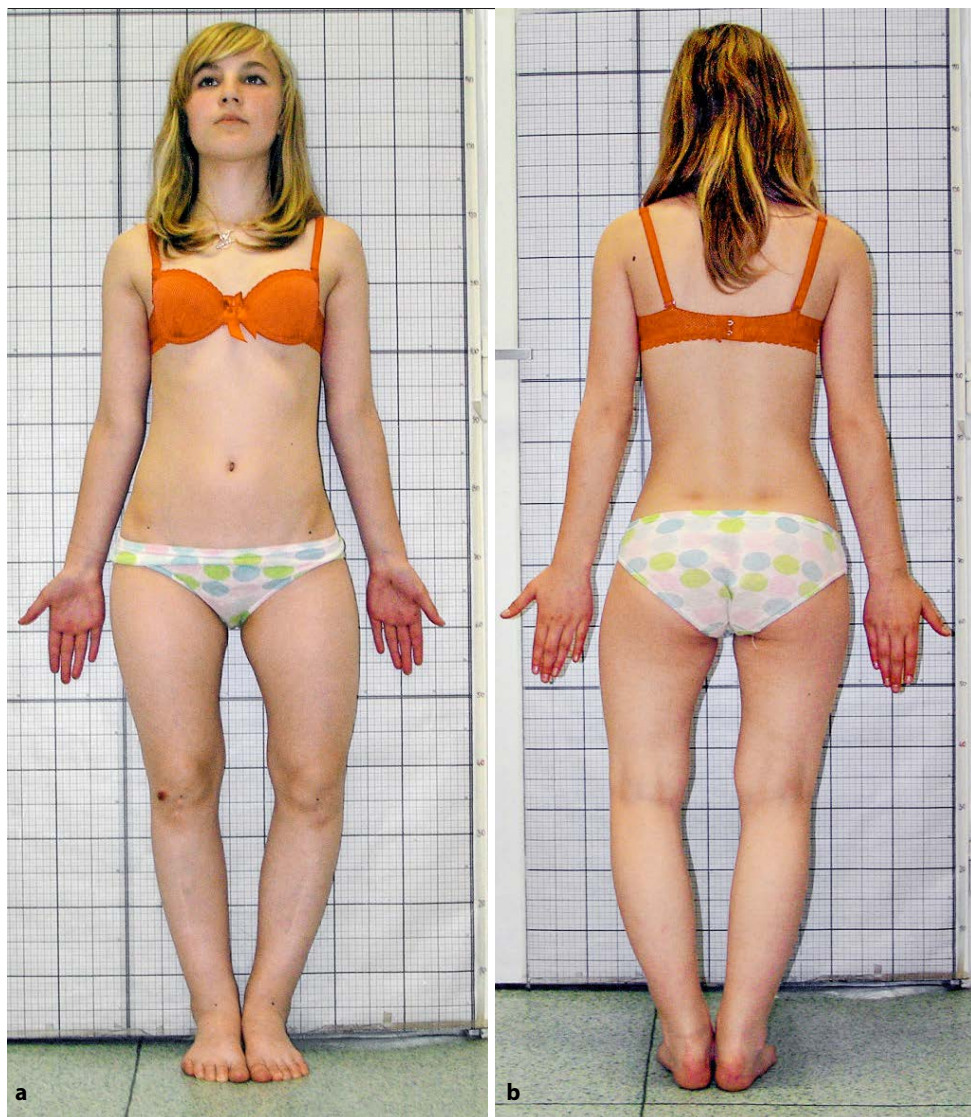


Fig. 6a–d. Phenotype of a 14-year-old girl: **a, b.** front and back standing.

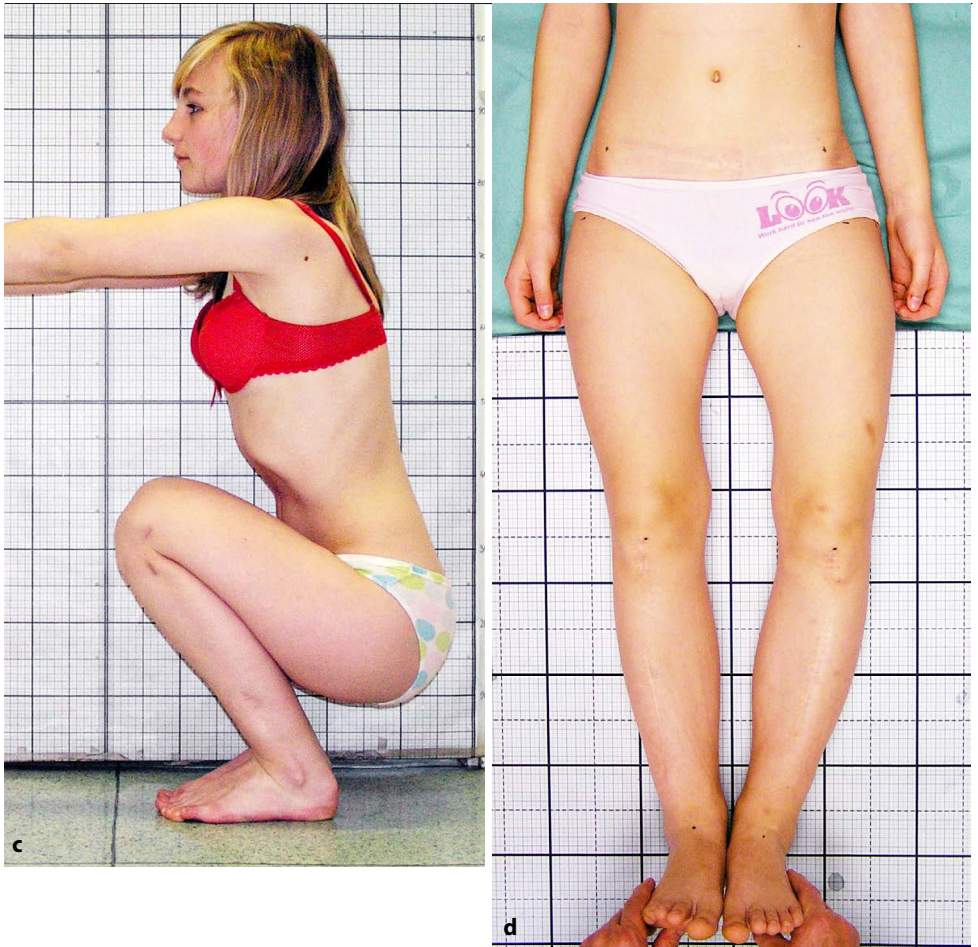


Fig. 6a–d. Phenotype of a **14-year-old girl**: **c.** squatting from the left; **d.** lower limbs lying down. Varosity is more evident in the left knee area. The inner condyle of the left femur deviates **4 cm** from the vertical, the right **2 cm**.

At the age of **13 years and 3 months**, at a bone age of 11.5 years for residual varosity of the proximal tibia of the left lower extremity, the girl was indicated for lateral drilling hemi-epiphysis in the left knee region. However, the remnant growth in the knee region was much lower than would be consistent with bone age, and menarche developed soon after surgery. Therefore, the operation did not have the expected effect. The planned valgus and external rotation osteotomy of the left proximal tibia was not performed due to the disagreement of one of the parents. The phenotype of the patient at **14 years** of age is shown in **Fig. 6a–c**.



Fig. 7a, b. Before surgery at 24 years of age varus of the knees and internal rotation of the left tibia: **a.** On the left, the medial femoral condyle deviates **4 cm** from the vertical; on the right, the medial femoral condyle deviates **1 cm**; **b.** the external rotation of the right tibia is 3° , the internal rotation of the left tibia is 13.5° .

At the **age of 24**, the patient presented for a follow-up examination with a request to perform a surgery planned in childhood. After graduating from secondary vocational school, the patient works as a teaching assistant in Turnov. She is studying at the University of Technology in Liberec, specializing in social pedagogy. She is involved in firefighting.

She complains of pain in both knees after heavy loads, a wobbly gait with limping on the left lower limb and increased fatigue, which limits her in normal activities. She reports no problems with her dentition. She is bothered by a deformity of her left tibia.

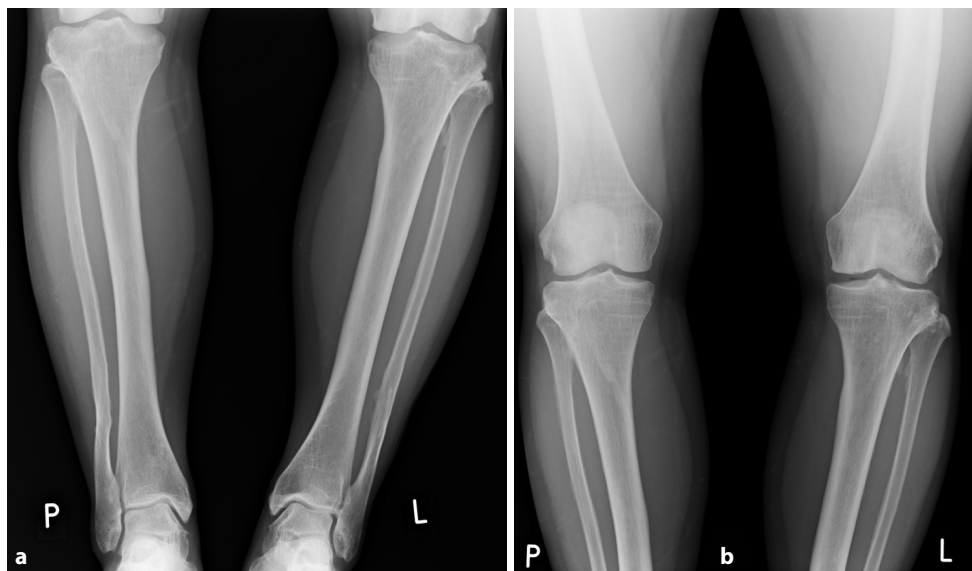


Fig. 8a, b. X-ray of both tibiae and knees in anteroposterior projection – **24 years old - before surgery**: left tibio-femoral joint inclination is 8°; right articular slot is horizontal; varosity of the proximal dia-metaphysis of the left tibia is 5°; slight varosity in the distal 1/3 of the diaphysis of the femur bilaterally, more to the left. The articular slot of the talocrural joints are laterally varus – see **a**, more so on the left. Fine growth strips, so-called Harris lines, are shown on the condyles of both tibiae medially.

The patient reached a body height of 149 cm (-2.9 SD), weight 52.6 kg, BMI 23.7. Sitting height 86.5 cm (-0.5 SD), significant shortening of the limbs: subschial length of lower limbs 62.5 cm (-3.6 SD), length of upper limbs 64.1 cm (-2.3 SD), arm span 155.5 cm. The gait is wobbly, squatting on the whole foot, rising without rebound. Asymmetric varosity of the tibiae is shown in **Fig. 7a**. In the hips, internal rotation of the right/left is 60°/70°, external rotation of the right/left 30°/20°. The asymmetric torsion of the tibiae is shown in **Fig. 7b**. X-ray of both knees and tibiae shows **Fig. 8a, b**.

The pelvis is horizontal when standing, more inclined forward. The spine does not deviate, it develops smoothly in flexion, forward bend - the fingers of the hands on the ground. When extending lying on the stomach, the thoracic region develops less. The cervical spine is mobile without restrictions in the examined components of movement.

Abdominal and renal ultrasound (11.8.2022) was normal and showed no calcifications, lithiasis, congestion or nephrocalcinosis.

DEXA densitometric findings were within the average of the young adult norm, above the average age norm. Bone mineral density (BMD) in the lumbar spine is inhomogeneous, overestimated by degenerative changes.

Medication, surgery and post-operative course

The first author of the paper, based on his own experience with conventional and surgical treatment of 29 patients with XLH rickets and recent literature findings, conditioned the planned elective corrective surgery of the patient's left tibial deformity on the necessary normalization of the calciphosphate metabolism disorder and skeletal remodeling by the application of the drug Crysvida (bursumab).

The health insurance company approved the required treatment for a period of 6 months.

Burosumab (Crysvida inj. 30 mg in 1 mL) was administered 3 weeks prior to elective surgery (12.10.2023). The last application was on 21.3.2024. No adverse effects were observed after the application.

Biochemical examination was performed before and after surgery at the Institute of Rheumatology, Department of Clinical Biochemistry and Haematology, Prague 2. The values of the monitored biochemical markers before the introduction of treatment, during the 6-month treatment period and after discontinuation of treatment are shown in **Table 1**.

On 6.11.23 in the Regional Hospital in Příbram, a planned operation was performed – osteotomy of the left tibia and fibula in the proximal diaphysis of the tibia with 10° valgus and 15–20° external rotation of the peripheral fragment, internal fixation of the LCP with an eight-hole splint. Postoperatively, the left lower limb was fixed with a rigid orthosis (20° semiflexion). Surgery and postoperative course was without complications. She was discharged on the third day after surgery.

Marker	P	ALP whole	CTX	P1NP	Osteocalcin	ALP bone	Calcidiol	Calcitriol
reference values	0.81–1.45	0.8–1.74	0.148–0.967	15.13–58.59	6.5–42.3	5.5–24.6	50.0–200	47.76–190.32
units	mmol/l	μkat/l	μg/l	μg/l	μg/l	ukat/l	nmol/l	pmol/l
date of samplig								
08.08.2022	0.63	3.31	1.32	165.8	38.7	66.7	87.3	125
16.08.2023	0.56	2.98	1.2	172.8			54.7	142
23.11.2023	0.82	3.52	2.18	199.8			46.9	66.7
21.12.2023	0.92	3.16	1.71	252	41.1	53.2	53.2	79.7
25.01.2024	0.84	2.67	1.14	204.1	36.4	48.8	77	111
22.02.2024	0.88	2.50	1.56	215	39	47.5	75.7	126
21.03.2024	0.84	2.43	1.33	222.50	34.80	47.40	62,0	140.00
30.05.2024	0.55	2.73	1.09	110.00	28.30	57.40	59.70	
29.08.2024	0.45	3.10	0.632	114.00	36.8	57.0	90.5	

Table 1. Comparison of selected biochemical markers

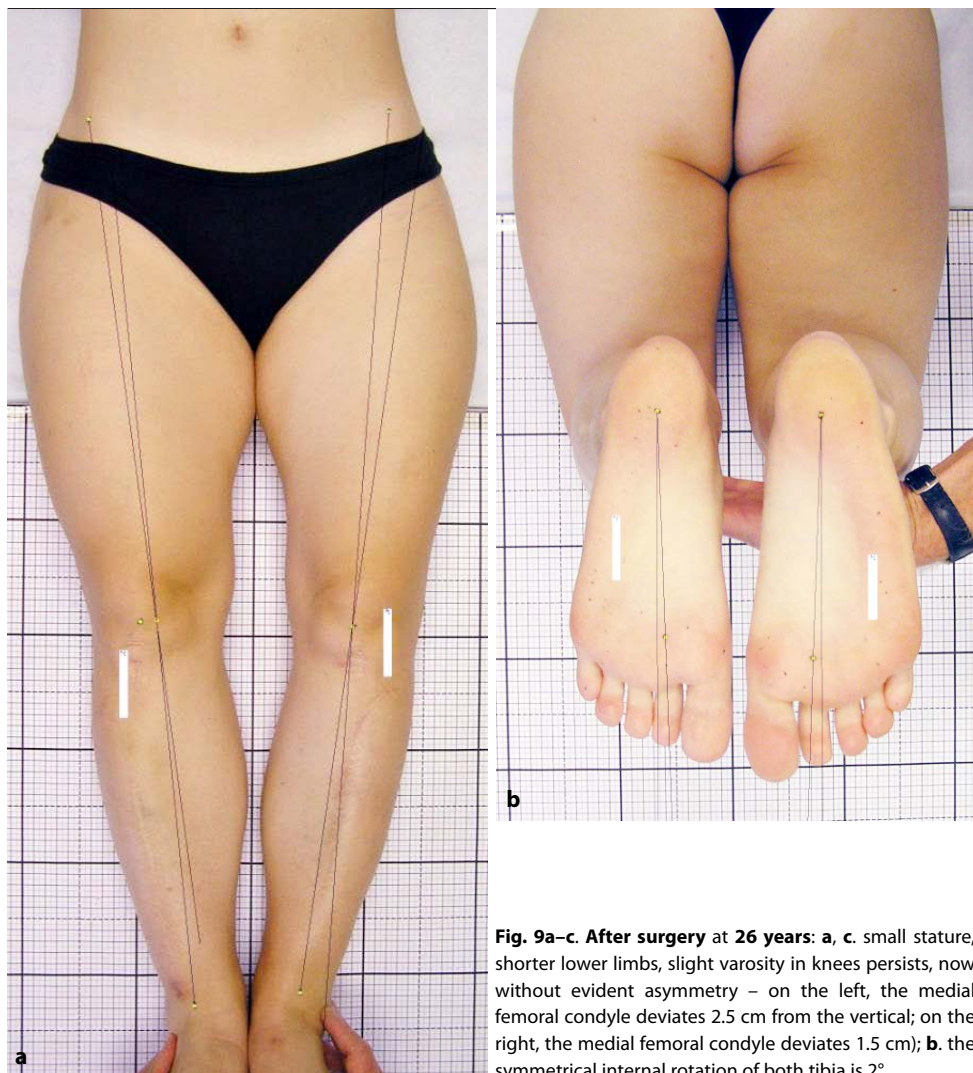


Fig. 9a-c. After surgery at 26 years: **a, c.** small stature, shorter lower limbs, slight varusity in knees persists, now without evident asymmetry – on the left, the medial femoral condyle deviates 2.5 cm from the vertical; on the right, the medial femoral condyle deviates 1.5 cm); **b.** the symmetrical internal rotation of both tibia is 2°.

Further follow-up and treatment was conducted at the Centre for Defects of Locomotor Apparatus in Prague. Two weeks after the operation, the patient complained of pain in the sole of the left foot at night, hypesthesia of the thumb and sole of the foot and limitation of movement of the thumb and toes of the left foot. She was advised to walk with two French canes and left lower limb weight bearing, prescribed a knee brace (Playmaker xpert wrap) and rehabilitation. Medication vitamin D (2000 UI/day), Milgamma tbl. (vitamin B12 and B6), Aescin and Neurontin tbl.



The result of the operation can be seen in **Fig. 9a–c**.

After the operation, we observed a gradual decrease in the difficulties, namely pain in the left foot and toe. Four months after surgery (6 February 2024), full range of motion of flexion and extension of the toes of the left foot was restored.

A one-month stay in Janské Lázně (8.4. to 6.5.2024), where she underwent *comprehensive rehabilitation treatment*, contributed to a significant improvement in her condition and the decline of her difficulties. There was an improvement in trunk activation, strengthening of abdominal muscles and left lower limb. The patient was instructed in self-therapy. It was recommended to continue regular exercise as instructed, outpatient rehabilitation (RHB), repeat spa treatment and subsequent inpatient RHB treatment at a specialist medical institute. At home, she already walks without support fully loading the left lower limb. Hypesthesia of the left plantar foot and plantar thumb area persists. He still uses French canes when walking outdoors.

On conventional treatment, the patient had low serum phosphorus levels and elevated total ALP and bone isoenzyme ALP levels. *In 1 month after the 1st dose of drug Crysvida, hypophosphatemia normalized.*

Calcium (total), parathormon (PTH), Vitamin D (total), osteocalcin and 1.25(OH)₂ vitamin D levels were repeatedly within normal reference values.

Fig. 9c. After surgery at 26 years: small stature, shorter lower limbs, slight varosity in knees persists, now without evident asymmetry.



Fig. 10a–d. Correction and healing – remodeling of the tibia and fibula osteotomy: **a, b.** X-ray of the left tibia in anteroposterior and lateral projection **2.5 and 4.5 months after surgery:** the tibiofemoral angle and the slope of the knee joint slot is normal; the LCP splint and all screws are in situ without signs of loosening. Radiographic evidence of moderate continued remodeling (healing) of the tibia osteotomy – compare **a** and **b**; **c, d.** X-ray of the left tibia in anteroposterior and lateral projections **7 and 10 months after surgery:** the LCP splint and all screws are in situ with no signs of loosening; symmetric mild varus of both knee and talocrural joints – see **d** (on the next page).

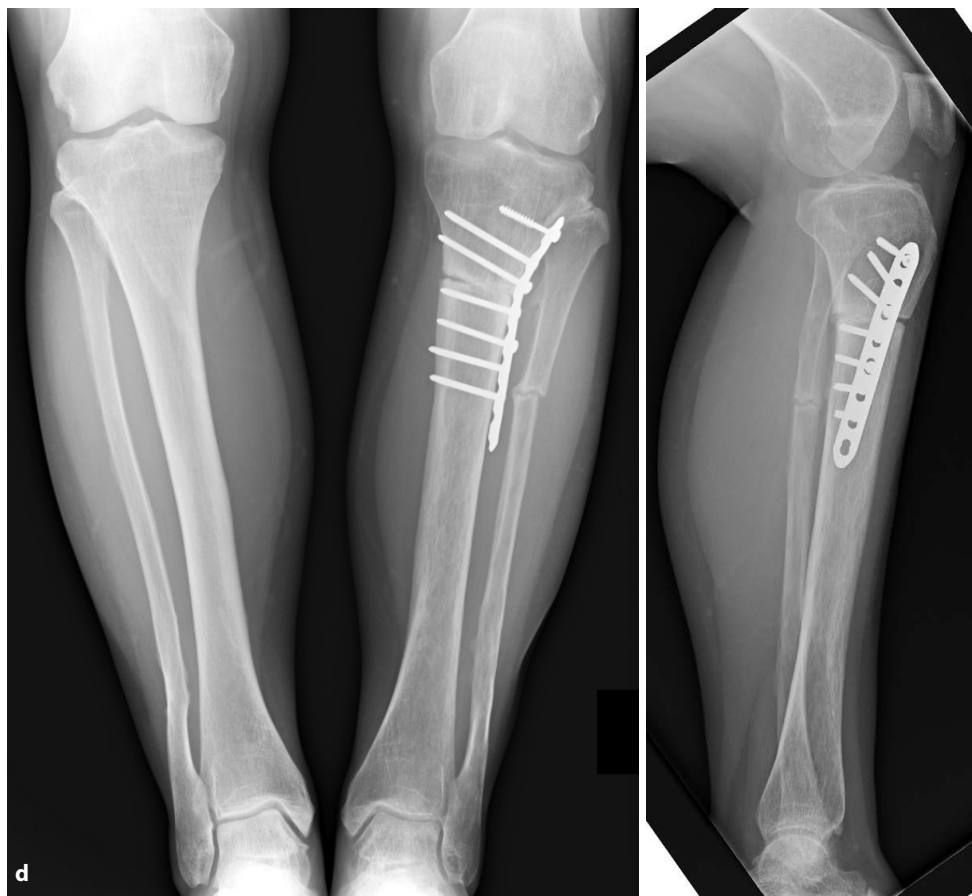


Fig. 10d. Correction and healing – remodeling of the tibia and fibula osteotomy 10 months after surgery: the LCP splint and all screws are in situ with no signs of loosening; symmetric mild varosity of both knee and talocrural joints; Radiographic evidence of moderate continued remodeling (healing) of the tibia osteotomy – compare **a** and **b**.

Treatment did not affect elevated total ALP, bone ALP isoenzyme, or elevated bone turnover markers (CTX and P1NP). These biochemical markers were elevated before administration of drug Crysvita, during and after treatment, as were total cholesterol and LDL cholesterol levels.

Two months after the end of treatment with burosumab (Crysvita), the patient's serum phosphorus levels were again low.

Bone healing – remodeling was monitored on X-ray images of the left tibia in two projections, see **Fig. 10a–d**. In the AP projection, the broader line of the osteotomy in the medial third shows

signs of remodeling, while the outer two thirds are already remodeled. In the lateral projection, remodeling of the osteotomy is present in the posterior 2/3, still lacking sufficient ossification of the ventral cortical bone muscle. Osteotomy of the fibula is interspersed with mineralizing muscle in both projections.

CONCLUSIONS

The authors present the outcome of early conventional treatment in a patient with XLH rickets from childhood to adulthood. They successfully corrected the varus deformities of the lower limbs with orthotic treatment in the preschool years. After discontinuation of orthotic treatment, due to intolerance, the tibial deformity was addressed with a two-level osteotomy of both tibiae at the end of the growth period with good results. A planned corrective osteotomy of the left tibia for residual varosity and internal torsion of the left tibia was not performed due to one parent's disagreement with surgery.

The current aim of the communication was to verify the transient compensation of calcium phosphate metabolism (normalization of hypophosphatemia) and to stimulate the healing of the osteotomy by the effect of 6 months of burosumab (Crysvita) administration. We have documented normalization of phosphatemia and favorable remodeling of the left tibial corrective osteotomy, which was performed in adulthood at the patient's request after insurance approval for elective surgery.

The result of 11-month follow-up of biochemical indices of bone metabolism and bone remodeling on X-ray images after surgery confirmed, in agreement with the literature, that burosumab (Crysvita) is a drug that compensates for hypophosphatemia during the period of administration, and leads to stimulation of bone healing, which is significantly impaired and prolonged in adult patients (with the risk of developing pseudoarthrosis).

Burosumab is currently the only drug that directly targets the underlying cause of the disease, i.e. elevated FGF23 levels, and is also the only treatment option that leads to compensation of calcium phosphate metabolism and normalization of bone healing. According to current literature reports, no adverse effects have been observed with long-term administration of burosumab.

Our message: For sufficient healing of elective surgery or fracture in adults, it will be necessary to compensate bone metabolism by administration of burosumab for at least 12 months.

REFERENCES

1. BECK-NIELSEN SS, BROCK-JACOBSEN B, GRAM J, BRIKEN K, JENSEN TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol.* 2009;160: 491–497.
2. BECK-NIELSEN SS, BRUSGAARD K, RASMUSSEN LM, BRIKEN K, BROCK-JACOBSEN B, POULSEN MR, VESTERGAARD P, RALSTON SH ALBAGHA OM, POULSEN S, HAUBEK D, GJØRUP H, HINTZE H, ANDERSEN MG, HEICKENDORFF L,

-
- HJELMBORG J, GRAM J. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif Tissue Int*. 2010 Aug;87(2):108–19. doi: 10.1007/s00223-010-9373-0. Epub 2010 Jun 4. PMID: 20524110.
3. BECK-NIELSEN SS, MUGHAL Z, HAFFNER D ET AL. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14:58–82
 4. BRANDI, M.L., JAN DE BEUR, S., BRIOT, K. ET AL. Efficacy of Burosumab in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH): A Post Hoc Subgroup Analysis of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Calcif Tissue Int* 111, 409–418 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00223-022-01006-7>
 5. BURNETT, CH, DENT, CE, HARPER, C, AND WARLAND, BJ. „Vitamin D-Resistant Rickets. Analysis of Twenty-Four Pedigrees with Hereditary and Sporadic Cases.“ *Am J Med* 1964. 36:222–32.
 6. CÁRDENAS-AGUILERA JG, MEDINA-ORJUELA A, MEZA-MARTÍNEZ AI, PRIETO JC, ZARANTE BAHAMÓN AM, CÁCERES-MOSQUERA JA, ET AL. Expert consensus on evidence-based recommendations for the diagnosis, treatment, and follow-up of X-linked hypophosphatemic rickets (XLH). *Rev. Colomb. Nefrol*. 2024; 11(1), e754. <https://doi.org/10.22265/acnef.11.1.754>
 7. CARPENTER TO, IMEL EA, HOLM IA, JAN DE BEUR SM, INSOGNA KL. A clinician’s guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. 2011 Jul;26(7):1381-8. doi: 10.1002/jbmr.340. Epub 2011 May 2. Erratum in: *J Bone Miner Res*. 2015 Feb;30(2):394. PMID: 21538511; PMCID: PMC3157040
 8. CARPENTER TO, WHYTE MP, IMEL EA, BOOT AM, HÖGLER W, LINGLART A, PADIDELA R, VAN’T HOFF W, MAO M, CHEN CY, SKRINAR A, KAKKIS E, SAN MARTIN J, PORTALE AA. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2018;378 (21):1987-1998. doi:10.1056/NEJMoa1714641. hdl:1805/18603. PMID 29791829. S2CID 44135503
 9. COSTA ET AL. X-linked hypophosphatemia: effect of calcitriol on renal handling of phosphate, serum phosphate, and bone mineralization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981 Mar;52(3):463–72.
 10. DODAMANI MH, KUMAR SC, BHATTACHARJEE S, BARNABAS R, KUMAR S, RANJAN LILA A, SAMAD MEMON S, KARLEKAR M, A PATIL V, R BANDGAR T. Efficacy and safety of burosumab compared with conventional therapy in patients with X-linked hypophosphatemia: A systematic review. *Arch Endocrinol Metab*. 2024 May 17;68:e230242. doi: 10.20945/2359-4292-2023-0242. PMID: 38788147; PMCID: PMC11156178.
 11. GLORIEUX ET AL. Bone response to phosphate salts, ergocalciferol, and calcitriol in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *N Engl J Med*. 1980 Oct 30;303(18):1023–31.
 12. HAFFNER D, EMMA F, EASTWOOD DM, DUPLAN MB, BACCHETTA J, SCHNABEL D, WICART P, BOCKENHAUER D, SANTOS F, LEVTCHENKO E, HARVENGT P, KIRCHHOFF M, DI ROCCO F, CHAUSSAIN C, BRANDI ML, SAVENDAHL L, BRIOT K, KAMENICKY P, REJNMARK L and LINGLART A. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15: 435–455.
 13. HORN, A., WRIGHT, J., BOCKENHAUER, D., VAN’T HOFF, W. and EASTWOOD, D. M. The orthopaedic management of lower limb deformity in hypophosphatemic rickets. *J Child. Orthop* 2017; 11: 298–305.
 14. HARDY, DC, MURPHY, WA, SIEGEL, BA, REID, IR, AND WHYTE, MP. „X-linked hypophosphatemia in adults: prevalence of skeletal radiographic and scintigraphic features.“ *Radiology*. 1989. 171 (2):403–14.
 15. HARRELL ET AL. Healing of bone disease in X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia. Induction and maintenance with phosphorus and calcitriol. *J Clin Invest*. 1985 Jun;75(6):1858–68.
 16. HOLM, IA, NELSON, AE, ROBINSON, BG, MASON, RS, MARSH, DJ, COWELL, CT, AND CARPENTER, TO. „Mutational analysis and genotype-phenotype correlation of the PHEX gene in Xlinked hypophosphatemic rickets.“ *J Clin Endocrinol Metab*. 2001. 86 (8):3889–99.
 17. CHE ET AL. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol*. 2016 Mar;174(3):325–33.
-

-
18. CHESHER ET AL. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *J Inherit Metab Dis*. 2018 Sep;41(5):865-876. doi: 10.1007/s10545-018-0147-6. Epub 2018 Feb 19.
 19. IMEL, EA, AND ECONS, MJ. 2005. „Fibroblast growth factor 23: roles in health and disease.“ *J Am Soc Nephrol* 2005. 16 (9):2565–75.
 20. IMEL, EA, DIMEGLIO, LA, HUI, SL, CARPENTER, TO, AND ECONS, MJ. „Treatment of X-linked hypophosphatemia with calcitriol and phosphate increases circulating fibroblast growth factor 23 concentrations.“ *J Clin Endocrinol Metab* 2010. 95 (4):1846–50.
 21. IMEL ET AL. The Effects of Burosumab (KRN23), a Fully Human Anti-FGF23 Monoclonal Antibody, on Phosphate Metabolism and Rickets in 1 to 4-Year-Old Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH). *The Annual American Society for Bone and Mineral Research Meeting*, September 13–16,2017;
 22. IMEL EA. Burosumab for Pediatric X-Linked Hypophosphatemia. *Curr Osteoporos Rep*. 2021 Jun;19(3):271–277. doi: 10.1007/s11914-021-00669-9. Epub 2021 May 10. PMID: 33970403; PMCID: PMC9387050.
 23. LAFAGE-PROUST M-H. What are the benefits of the anti-FGF23 antibody burosumab on the manifestations of X-linked hypophosphatemia in adults in comparison with conventional therapy? A review. *Therapeutic Advances in Rare Disease*. 2022;3: 1-10 doi:10.1177/26330040221074702
 24. LINGLART ET AL. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocrine connections, Connect*. 2014 Mar 1; 3(1): R13–R30.
 25. MARATOVÁ K, ŠUMNÍK Z. Standardně to nepůjde aneb první kroky s novou léčbou X-vázané hypofosfatemie. *Pediatric pro praxi* 2021; 22 (SuppE): 11–15.
 26. MARIK I, MYSLIVEC R, ZEMKOVA D, MARIKOVA A, KAPISINSKY P, HUDAKOVA O. Hypophosphatemic rickets: a review and a case of stress fracture in a 30.5-year-old patient on conventional treatment since childhood. *locomotor System* vol. 29, 2022, No. 1 / Pohybové ústrojí, ročník 29, 2022, č. 1, p. 58–97.
 27. NOVAIS E, STEVENS PM. Hypophosphatemic rickets: the role of hemiepiphyseodesis. *J Pediatr Orthop*. 2006; 26: s. 238–244)
 28. OLIVOTTO B, AKOLLY ED, CABET S. ET AL. The effects of burosumab on growth, nephrocalcinosis and cardiovascular outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: a single-center experience. *J Rare Dis* 2024. 3, 10 <https://doi.org/10.1007/s44162-024-00034-1>
 29. PORTALE AA, CARPENTER TO, BRANDI ML, BRIOT K ET AL. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with XLinked Hypophosphatemia: Results from a 24Week Treatment Continuation Period After a 24Week Double Blind Placebo Controlled Period. *Calcified Tissue International* 2019; 105: 271–284.
 30. RAFAELEN SH, RAEDER H, FGERHEIM AK ET AL. Exome sequencing reveals FAM20c mutations associated with fibroblast factor 23 – related hypophosphatemia, dental anomalies, and ectopic calcification. *J Bone Miner Res* 2013; 28:1578–1385.
 31. RASMUSSEN ET AL. Long-term treatment of familial hypophosphatemic rickets with oral phosphate and 1 alpha-hydroxyvitamin D3. *J Pediatr*. 1981 Jul;99(1):16–25.
 32. RASMUSSEN H, TENENHOUSE HS. Mendelian hypophosphatemias. In: Scriver CR ed. *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*. McGraw-Hill, 1995: 3717–3745.
 33. REID, IR, HARDY, DC, MURPHY, WA, TEITELBAUM, SL, BERGFELD, MA, and WHYTE, MP. „Xlinked hypophosphatemia: a clinical, biochemical, and histopathologic assessment of morbidity in adults.“ *Medicine* (Baltimore) 1989. 68 (6):336–52.
 34. ROTHENBUHLER A, FADEL N, DEBZA Y. High Incidence of Cranial Synostosis and Chiari I Malformation in Children With X-Linked Hypophosphatemic Rickets (XLHR). *Journal of Bone and Mineral Research*, 2019; 34, (3): 490–496 DOI: 10.1002/jbmr.3614
-

-
35. SHORE, RM, AND CHESNEY, RW. „Rickets: Part I.“ *Pediatr Radiol* 2013. 43 (2):140–51.
 36. SCHEINMAN ET AL. 2018. Hereditary hypophosphatemic rickets and tumor-induced osteomalacia. Cited 25.8.2018. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-hypophosphatemic-rickets-and-tumor-induced-osteomalacia>
 37. SPRANGER JW, BRILL PW, HALL CH, NISHIMURA G, SUPERTI-FURGA A, UNGER S. Hereditary rickets. In: Bone Dysplasias An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development. 4th ed. *Oxford University Press*, 2018: 568–573.
 38. TAYLOR ET AL. Nephrocalcinosis in X-linked hypophosphatemia: effect of treatment versus disease. *Pediatr Nephrol*. 1995 Apr;9(2):173–5.
 39. TIOSANO D, and HOCHBERG Z. „Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets.“ *J Bone Miner Metab* 2009.27 (4):392–401.
 40. TOURNIS ET AL. Tertiary hyperparathyroidism in a patient with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2011 Sep;11(3):266–9.
 41. VEILLEUX LN, CHEUNG M, BEN AMOR, M, AND RAUCH, F. „Abnormalities in muscle density and muscle function in hypophosphatemic rickets.“ *J Clin Endocrinol Metab* 2012. 97 (8):E1492–8.
 42. VERGE ET AL. 1991 Effects of Therapy in X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *N Engl J Med* 1991; 325:1843–1848
 43. UNGER S, FERREIRA CR, MORTIER GR, ALI H, BERTOLA DR, CALDER A, COHN DH, CORMIER-DAIRE V, GIRISHA KM, HALL C, KRAKOW D, MAKITIE O, MUNDLOS S, NISHIMURA G, ROBERTSON SP, SAVARIRAYAN R, SILENCE D, SIMON M, SUTTON VR, SUPERTI-FURGA A. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2023. 1–46. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.631325>.
 44. ZEMKOVÁ D, MAŘÍK I. Growth of Czech patients with hypophosphatemic rickets (XLH) on conventional therapy. *Pohybové ústrojí*. 28, 2021, (Suppl. 2): 34–3.

Address for correspondence:

Professor Ivo Mařík, M.D., Ph.D.

Centre for Defects of Locomotor Apparatus I.l.c.

Olišanská 7, 130 00 Prague 3, [Czech Republic](#)

e-mail: ambul_centrum@volny.cz

GENOCHONDROMATOSIS, TYPE II: A CASE REPORT OF A CZECH YOUNG WOMAN

GENOCHONDROMATÓZA TYPU II: KAZUISTIKA MLADÉ ČESKÉ ŽENY

Mařík Ivo^{1,2}, Píchová Renata³, Tesner Pavel⁴, Maříková Alena², Zemková Daniela^{2,5}

¹ Faculty of Health Care Studies, West Bohemia University; Pilsen, Czech Republic

² Centre for Defects of Locomotor Apparatus I.I.c.; Prague, Czech Republic

³ Department of Radiology and Nuclear Medicine, University Hospital Královské Vinohrady and 3rd Faculty of Medicine, Charles University; Prague, Czech Republic

⁴ Institute of Biology and Medical Genetics, Charles University, University Hospital Motol; Prague, Czech Republic

⁵ Dept. of Paediatrics, Charles University, University Hospital Motol; Prague, Czech Republic

SUMMARY

The case report of a 27.5-year-old woman shows limb deformities and structural bone changes (enchodromes) in typical skeletal locations for genochondromatosis, type II. X-rays showed bone deformities of both humeri. Clavicles are not affected. Nonprogressive structural changes were demonstrated by whole-body bone scintigraphy using technetium-labeled diphosphonates, which was performed repeatedly in 2011, 2012, 2015, and 2017. This case is an isolated occurrence in the family. Surgical treatment of humeral deformities was not indicated.

Key words: genochondromatosis type II; limb deformities; X-ray examination; bone scintigraphy; sporadic occurrence

INTRODUCTION

Genochondromatosis – Spranger’s type IV (5) was firstly described by Le Merrer et al. in 1991 (4). Four patients from the same family with the characteristic localisation of chondromatosis (clavicle, upper end of humerus, and lower end of femur) were investigated. The disorder is characterized by small well circumscribed symmetrical lesions – enchondromas. The favourable course, the dominant transmission, and previous publication of similar cases confirm the uniqueness of this new entity. This is an extremely rare autosomal dominant disease that manifests in childhood

and adulthood. Although genetic background is obvious, corresponding gene is not known yet. Genochondromatosis is usually asymptomatic; sometimes patients may have pathological fractures. Skeletal lesions usually do not produce secondary deformities and may regress. Malignant transformation has not been reported in the literature (7). Type I genochondromatosis with some other clinical and radiological findings was described in a study of four family members by Sareen et al. in 2015 (6). Type II of Genochondromatosis has been described by KOZŁOWSKI and JARRETT (3) in 1992. In type II clavicles are not affected. Later Isidor et al. (2) in 2007 published Genochondromatosis, type II: Report of a new patient and further delineation of the phenotype. This report confirms that this disorder represents a separate clinical entity distinguishable for genochondromatosis type I. In addition, this report confirms the benign course of this rare disorder.

GENETIC BONE DISORDERS NOSOLOGY: 2023 REVIEW classifies genochondromatosis, an AD inherited disorder, as group 30, called the Disorganized development of skeletal components group". „Geno“ from the Greek for „knee“, but the upper limbs are also affected. It probably includes the condition known as Vaandrager-Peña syndrome (8).

In this communication, we describe a Czech young woman with genochondromatosis, type II.

CASE REPORT

A young female engineer, 27.5 years old, was referred to the Centre for Defects of Locomotor Apparatus in Prague for suspected enchondromatosis (morbus Ollier) from the Institute of Biology and Medical Genetics, Motol University Hospital in Prague. She complained of frequent arm bone pain and metatarsophalangeal joint pain.

Clinical and anthropological examination

Well composed, normal stereotype of gait, squat correctly, standing pelvis very slightly inclined to the left, no asymmetry of paravertebral landscapes, fingers of hands on the ground when bending, spine develops smoothly in flexion and extension.

In the hips, knees and ankles, mobility is symmetrical without restrictions. Mobility of the upper limbs, fingers and toes is also unrestricted, the range of movement is symmetrical.

No genetic stigmatization. Body height 160.9 cm (-1 SD) shows short stature in the range of normal values. The trunk is rather shorter than lower extremities: sitting height 84.5 cm (-1.2 SD), subischial leg length 76.4 cm (-0.1 SD). Rhizomelic shortening of upper extremities, bowing of both humeri, arm span 154.3 cm (95,9% of body height). A mild varus of knees. Nutritional status is normal, body weight 51.7 kg (-1 SD), BMI 20.

See Whole-body scans (Fig. 7 a, b).

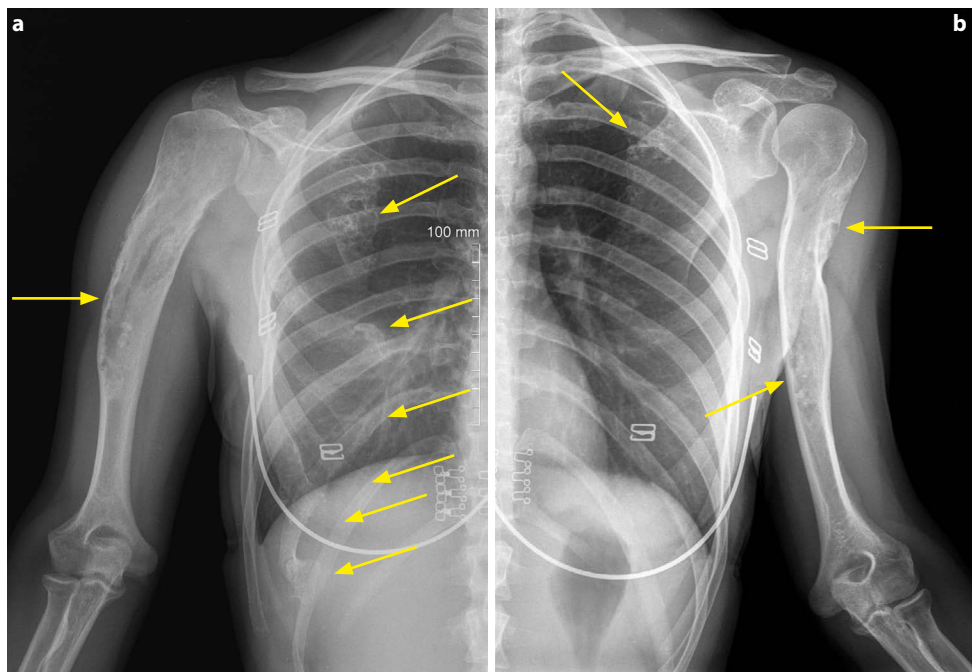


Fig. 1a, b. X-rays show small round bright defects with sclerotic margins in the proximal two-thirds of both humeri – see arrows, where there is widening of the diaphyses and narrowing of the corticals. The diaphysis of the right humerus is slightly varotic, the diaphysis of the left humerus is valgus curved.

On the right hemithorax the anterior ends of the 6th–10th ribs are enlarged – see arrows; striking structural changes are shown on the inner margin of the right scapula; on the left scapula the structural defects are less extensive – see arrows.

Radiographic features

Round lucent defects with sclerotic margins are present in the proximal two-thirds of both humeri, where there is a widening of the diaphyses and a slight varus curvature of the diaphysis on the right side and a valgus bowing of the diaphysis on the left side. Similar changes are seen on the medial part of both scapulae. Structural changes and some enlargement are present on the right 6th–10th ribs – see arrows in **Fig. 1a, b**.

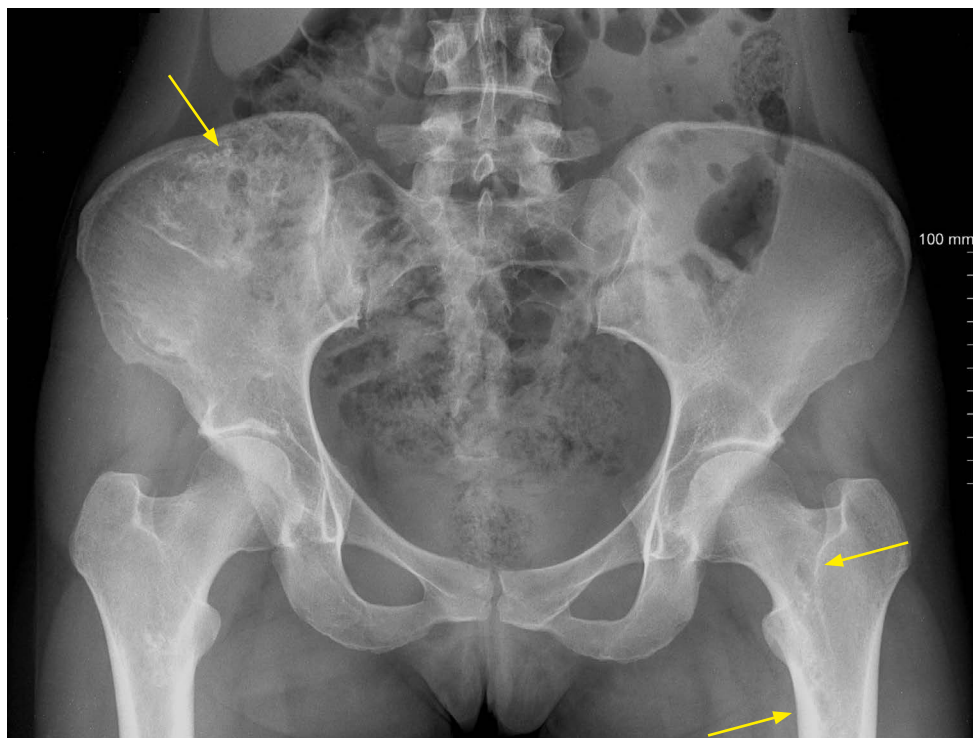


Fig. 2. X-ray of the pelvis and hips show wide hip scapulae, extensive structural changes in the right hip scapula, isolated circumscribed defects in the inter- and subtrochanteric region and the diaphysis of the left femur – see arrows; the necks of both femurs are shorter and varus (colodiaphyseal angle 128 degrees bilaterally), centration in the hips is correct (CE angle about 40 degrees bilaterally).

Other lucent bordered defects are in the right iliac blade, intertrochanteric and subtrochanteric region of the left femur – see arrows in **Fig. 2.**



Fig. 3a, b. X-ray of both tibias in anteroposterior projection shows structural changes and enlargement of the proximal right fibula – **a**; discrete changes in shape and structure are also present at the distal end of the left fibula and tibia – **b**. See arrows.

Structural changes and enlargement of the proximal right fibula; discrete changes in shape and structure of distal left fibula and tibia are shown in **Fig. 3a, b** – see arrows.

Isolated small lucent defects are present on several fingers of both hands and both feet – see arrows in **Fig. 4a, b, c**.

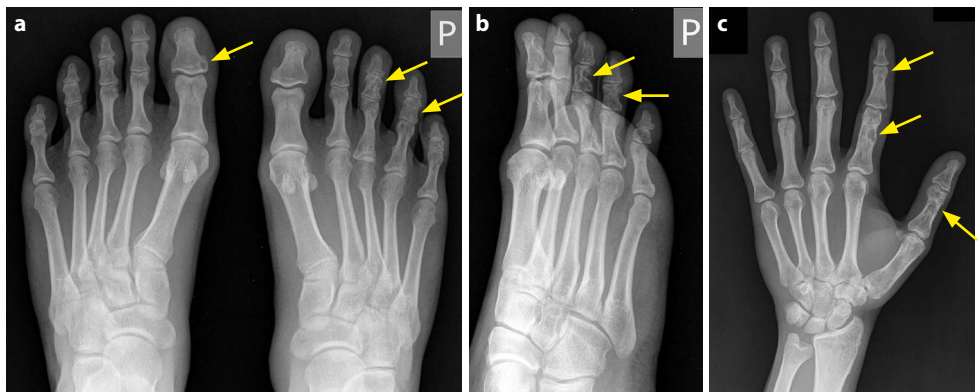


Fig. 4a, b, c. X-ray images of both feet (right foot in AP and oblique projection) and left hand show isolated structural and discrete shape changes – see arrows.

Scintigraphy

Whole-body bone scintigraphy using technetium-labeled diphosphonates, conducted repeatedly in 2011, 2012, 2015, and 2017, demonstrated stationary pathologically increased bone remodeling in both humeri, the medial part of both scapulae, the right ala of the iliac bone, the subtrochanteric region and diaphysis of the left femur, the head of the right fibula, the diaphysis of the left tibia, the right 8th–10th ribs, and the right forearm – see **Fig. 5a, b/2011** and **Fig. 6a, b/2017**. Whole-body ^{99m}Tc-HDP (diphosphonate) bone scintigraphy – 5, a, 6 a anterior projection, 5b, 6b posterior projection.

Densitometric examination, Hologic, Discovery A (S/N 85046), at 27.7 years of age proved that patient suffered from osteopenia in the lumbar region, but the whole-body density as well the density of both proximal femurs is normal.

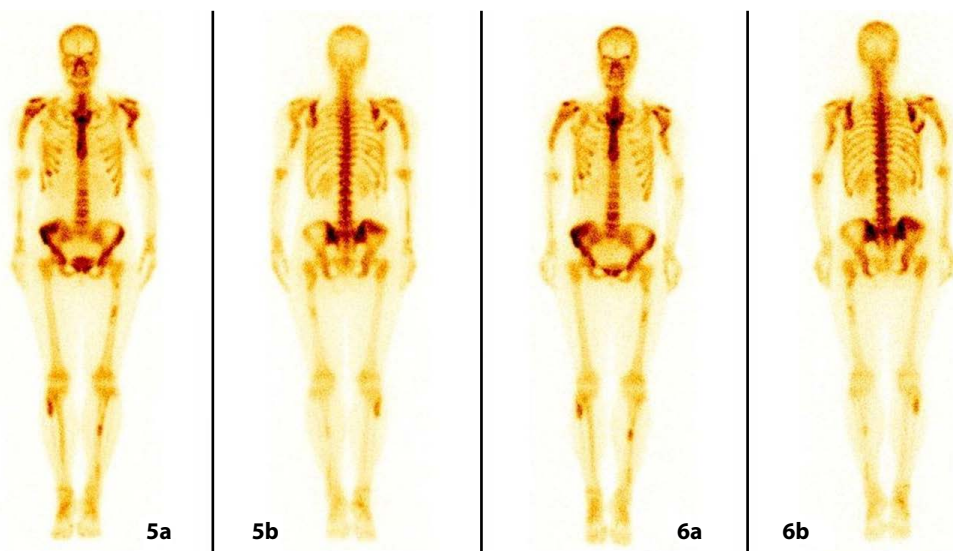


Fig. 5a, b/2011, 6a, b/2017. Whole-body ^{99m}Tc-HDP (diphosphonate) bone scintigraphy (5 a, 6 a anterior projection, 5 b, 6 b posterior projection)

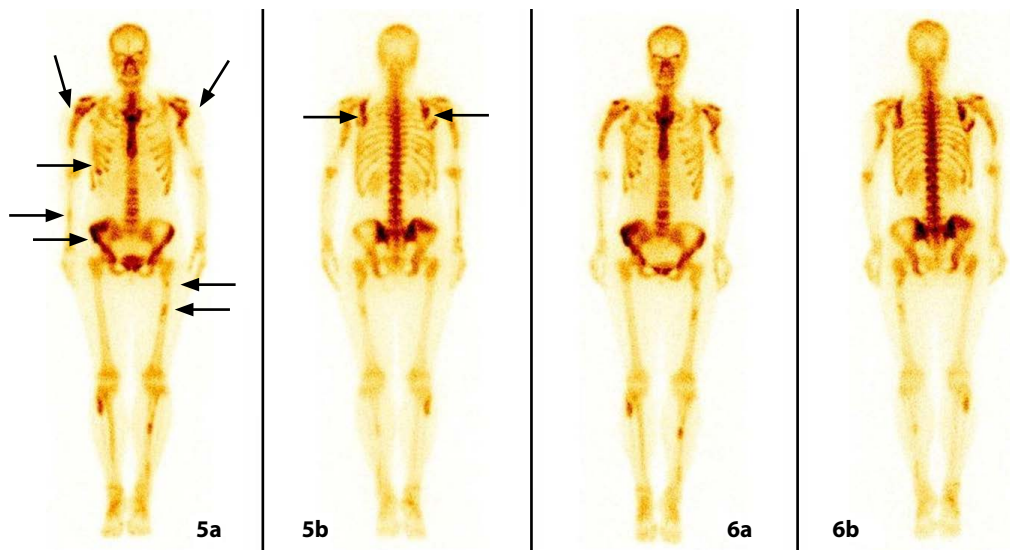


Fig. 5a, b/2011, 6a, b/2017. Whole-body ^{99m}Tc -HDP (diphosphonate) bone scintigraphy (5 a, 6 a anterior projection, 5 b, 6 b posterior projection)

Whole-body scans – see **Fig. 7a, b** – approximately document deformities of both humeri and disproportionate stature of the patient and her fat tissue distribution (fat tissue 26.3%, i.e. 7th P. by US population; BMI 20.1).

Genealogical examination. Parents and 2 older brothers are healthy. No genetic skeletal disorders were known to be present in the family.

As the syndrome of Multiple exostoses was considered in differential diagnosis by clinical geneticist, an examination of corresponding genes EXT1 and EXT2 was performed. Molecular genetic examination of EXT1 and EXT2 genes was negative. Once the causal gene for genochondromatosis is found, further DNA analysis will be carried out.

Major differential diagnoses

The differential diagnosis of expansile bone lesions includes isolated bone cysts and tumors, such as enchondromas and fibrous dysplasia; familial expansile osteolysis; and the genochondromatoses (1).

According to Spranger et al. (7), individual lesions are radiographically similar to those of sporadic enchondromatosis. In generalized enchondromatosis (Spranger's type I enchondromatosis), the lesions are asymmetric or unilateral, the hands and feet are often affected, limb growth is inhibited, and the lesions do not regress over time. According to the literature, malignant transformation of enchondromas is common

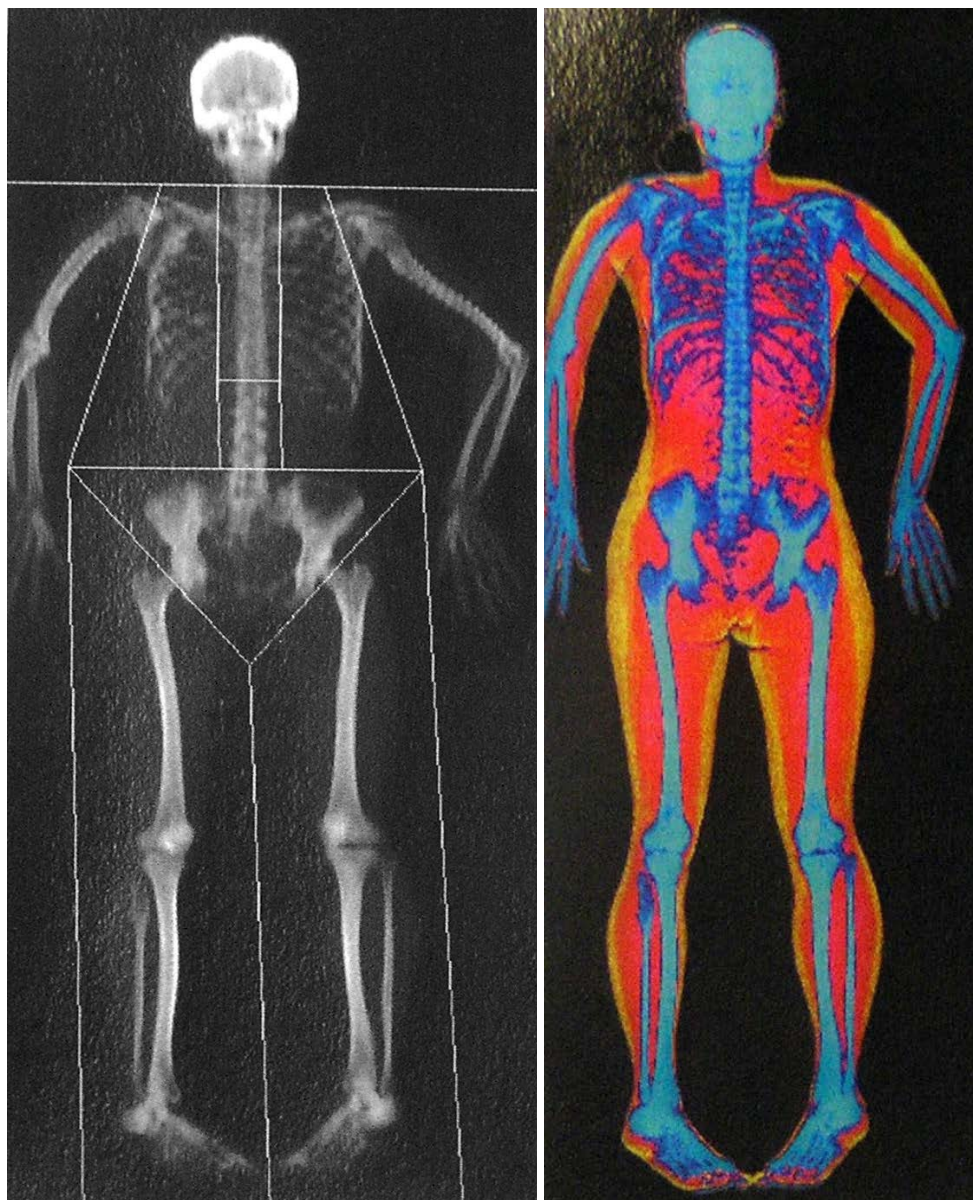


Fig. 7a, b. Whole-body scans approximately document both the deformities of the humerus and the patient's disproportionate stature, as well as the distribution of adipose tissue (adipose tissue 26.3%, i.e., 7th percentile according to the US population; BMI is 20.1).

Metachondromatosis (Spranger's enchondromatosis type III) involves multiple, often striated enchondromatous lesions in the long bones, along the iliac crests and particularly in the short tubular bones where they are characteristically associated with exostoses pointing toward the adjacent joint causing angular deformities of hand fingers. The lesions may regress.

In spondyloenchondrodysplasia, the distribution of the lesions is asymmetrical and severe platyspondyly is present.

CONCLUSIONS

Genochondromatosis is a rare bone disease that is classified as group 30 of the Disorganized development of skeletal components group according to the NOSOLOGY OF GENETIC BONE DISEASES: 2023 REVIEW. In our patient, the radiological examination and the demonstration of radiolucent defects in the proximal two-thirds of both humeri, both scapulae and other predisposing locations were crucial for the diagnosis. Whole-body bone scintigraphy precisely localize the increased bone remodeling throughout the skeleton. Repeat examinations in 2011–2017 showed stationary pathologically increased bone remodeling in the same skeletal regions. The clavicles are not affected. In addition, this report confirms the benign course of this rare disorder and will help accurate genetic counseling.

Our message: currently, the diagnosis of, the diagnosis of genochondromatosis type I or type II is based on X-ray examination and whole-body bone scintigraphy of the skeleton. Once the causal gene for genochondromatosis is found, DNA analysis will be possible..

Acknowledgement

The authors' thanks and deep respect are due to Associate Professor Kazimierz Kozłowski, M.R.A.C.R. (1928–2022), Sydney, NSW, for confirming the diagnosis and for nearly 30 years of collaboration in the field of genetic skeletal disorders.

REFERENCES

1. DINULOS, M. B., STERNEN, D. L., GRAHAM, C. B., HUDGINS, L (1999). Expansile bone lesions in a three-generation family. *Am. J. Med. Genet.* 82: 1–5. [PubMed: [9916834](#), [related citations](#)] [Full Text]
2. ISIDOR B, GUILLARD S, HAMEL A, LE CAIGNEC C, DAVID A. 2007. Genochondromatosis type II: Report of a new patient and further delineation of the phenotype. *Am J Med Genet Part A* 143A:1919–1921. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31854>
3. KOZŁOWSKI K, JARRETT J. (1992). Genochondromatosis II. *Pediatr Radiol*; 22: 593–5.
4. LE MERRER M, FRESSINGER P, MAROTEAUX P. (1991). Genochondromatosis. *J Med Genet* 28: 485–489.
5. PANSURIYA TC, KROON HM, BOVÉE JVMG (2010). Enchondromatosis: insights on the different subtypes. *Int J Clin Exp Pathol*, 3, Jun, č. 6, s. 557–569.

-
6. SAREEN A, D'SOUZA MM, REDDY KANAKEYA BACHHA, KUMAR KR, KUMAR A. (July 2015). Genochondromatosis type I: A clinicoradiological study of four family members. *American Journal of Medical Genetics Part A*, Vol. 167, Issue 11 p. 2766-2758. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37247>
 7. SPRANGER JW, BRILL PW, HALL Ch, NISHIMURA G, SUPERTI-FURGA A, UNGER S. (2018). Genochondromatosis. In: *Bone Dysplasias. An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development*, 4th Ed. Oxford, New York: Oxford University Press, p. 750–752.
 8. UNGER, S., FERREIRA, C. R., MORTIER, G. R., ALI, H., BERTOLA, D. R., CALDER, A., COHN, D. H., CORMIER-DAIRE, V., GIRISHA, K. M., HALL, C., KRAKOW, D., MAKITIE, O., MUNDLOS, S., NISHIMURA, G., ROBERTSON, S. P., SAVARIRAYAN, R., SILLENCE, D., SIMON, M., SUTTON, V. R., ... SUPERTI-FURGA, A. (2023). Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 1–46. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.631325>.

Address for correspondence:

Professor Ivo Mařík, M.D., Ph.D.

Centre for Defects of Locomotor Apparatus I.I.c.

Olšanská 7, 130 00 Prague 3, Czech Republic

e-mail: ambul_centrum@volny.cz

RECENZNÍ POSUDEK NA KNIŽNÍ NOVINKU: SMRČKA VÁCLAV, MUSILOVÁ ZDEŇKA: TISÍC LET NEMOCÍ A VÁLEK Z KOSTNIC ČECH A MORAVY, GRADA PUBLISHING, A.S., 2024

REVIEW OF THE BOOK: SMRČKA VÁCLAV, MUSILOVÁ ZDEŇKA: A THOUSAND YEARS OF DISEASES AND WARS FROM THE OSSUARIES OF BOHEMIA AND MORAVIA, GRADA PUBLISHING, A.S., 2024

Zemková Daniela

Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty a Fakultní nemocnice Motol

150 06 Praha 5

E-mail: dezem@email.cz

Smrčka Václav, Musilová Zdeňka

Tisíc let nemoci a válek z kostnic Čech a Moravy

Grada Publishing, a.s., 2024, 122 s.

Recenze

RNDr. Zemková Daniela, CSc.

Když se řekne kostnice, někteří lidé si vybaví kulturní památku v Sedlci u Kutné Hory. Pro mnoho lidí ale kostnice představují cosi kuriózního, tajemného až strašidelného. Docela jiný pohled na kostnice nabízí výpravná kniha Václava Smrčky a Zdenky Musilové, Tisíc let nemoci a válek z kostnic Čech a Moravy, kterou v tomto roce vydalo nakladatelství Grada Publishing. Autoři ukazují kostnice jako nedocenený zdroj informací o životě našich předků. Na podkladě vlastního výzkumu českých kostnic rozvíjejí příběh umírání i života našich předků v posledních tisíci letech. Problematika epidemií, hladomorů a válek a jejich příčin, nyní v „postcovidové“ době znovu nabývá na aktuálnosti.

Prvním autorem je jeden z nejpovolanějších – lékař širokých zájmů a rozhledu, prof. MUDr Václav Smrčka, CSc. Pracuje jako plastický chirurg se zaměřením na chirurgii ruky, ale jeho láskou je paleopatologie. Od roku 1985 je členem světové paleopatologické asociace, spolupracuje s předními



TISÍC LET NEMOCÍ A VÁLEK z kostnic Čech a Moravy

VÁCLAV SMRČKA
ZDENKA MUSILOVÁ

 GRADA®

odborníky v oboru biomolekulární paleopatologie a přednáší paleopatologii na I. Lékařské fakultě, kde se stal roku 2016 profesorem v oboru dějin lékařství. Paleopatologie pro něho není teoretickou vědou odtrženou od života, nálezy vždy konfrontuje s klinickými nálezy pacientů s vrozenými vadami, o které pečuje a s historickými prameny, včetně lokálních kronik popisujících všední život lidí dané doby. Předkládaná kniha shrnuje výzkum posledních let za pomoci klasických i nejmodernějších metod. Zdenka Musilová se zasloužila o kvalitní fotografickou dokumentaci a zajišťovala logistiku výzkumných cest a zpracování materiálu.

Kniha není určena pouze odborníkům v paleopatologii a historické antropologii, ale širšímu okruhu přírodovědecky a medicínsky orientovaných čtenářů, kteří rádi přemýšlejí o tématech, která přesahují jejich specializaci, i čtenářům, které zajímají české dějiny a regionální historie. Kniha má 560 stran a je bohatě ilustrována krásnými obrázky v počtu 1500.

První kapitoly popisují, jak a proč kostnice vznikaly a charakterizují specifika kosterních pozůstatků v kostnicích. Do kostnic byly ukládány zpravidla ostatky z období zvýšené úmrtnosti. Základním přínosem výzkumu byla analýza datování ¹⁴C depozit v jednotlivých kostnicích. Jak rozebírá třetí kapitola, byl zjištěn vztah mezi umíráním a ochlazením a slunečními minimy. Válečné konflikty, hladomory a excesivní mortalita převažovaly v období klimatických změn a projevil se ukládáním pozůstatků do kostnic.

Kapitola 4 bychom s troškou nadsázky mohli nazvat „malým paleopatologickým atlasem českých kostnic“. Každá z 50 kostnic má svůj příběh, popis, datování, patologické nálezy. Text je oživen pasážími z místních starých kronik a vyprávěním pamětníků.

Pátá kapitola shrnuje poznatky o příčinách úmrtí – o vrozených vadách, válečných poraněních, infekčních chorobách a jejich epidemiích, nádorech, degenerativních chorobách.

Šestá kapitola se věnuje stravě a stravovacím krizím, vývoji stravovacích návyků a hladomorům. Sedmá kapitola ji doplňuje o poznatky o sarančatech v Evropě.

Autoři svou knihou přesvědčí čtenáře, že kostnice by měly být uznány jako národní poklad, mělo by se k nim přistupovat s úctou a pečlivě je chránit. Význam výsledků tohoto výzkumu však překračuje národní rámec. Pro jeho středoevropský význam doporučuji vydání v anglickém jazyce.

A co na závěr vzkázat potenciálnímu českému čtenáři? Kniha přináší nejen nové poznatky a otázky k přemýšlení a doplnění znalostí, ale i pěkné „počtení“. Vřele doporučuji!

RNDr. Zemková Daniela, CSc.

Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty a Fakultní nemocnice Motol
150 06 Praha 5
E-mail: dezem@email.cz

INFORMACE O SPOLEČNOSTI PRO POJIVOVÉ TKÁNĚ ČLS J. E. PURKYNĚ (SPT)



Vážená paní kolegyně, vážený pane kolego,

dovolujeme si Vás informovat o možnosti stát se členem **Společnosti pro pojivové tkáně (SPT)**, která v roce 2004 navázala na plodnou desetiletou činnost Společnosti pro výzkum a využití pojivových tkání vedenou panem prof. MUDr. M. Adamem, DrSc. Posláním SPT je podpora rozvoje výzkumu pojivových tkání, šíření nových poznatků týkajících se všestranných analýz tkání z obecného pohledu, moderních klinických přístupů k diagnostice a léčbě. Dalším posláním SPT je usnadnění styků mezi jednotlivými odborníky navázáním spolupráce s různými vědeckými, odbornými, výrobními a farmaceutickými společnostmi.

Vědecké poznání a aplikace nejnovějších poznatků v klinické praxi nabyly v posledních letech nebyvalého zrychlení, a to nejenom v zahraničí, ale i u nás. Tato skutečnost bezprostředně souvisí s kvalitativním rozvojem poznání i v nebiologických vědách a v moderních inženýrských přístupech. Stále více se prokazuje, že vše se vším souvisí – není náhodou, že nové poznatky a objevy vznikají na rozhraní oborů a různých vědních disciplín. Lidská společnost v posledních desetiletích dosáhla nové civilizační kvality – ve vědě a v jejích aplikacích zcela jistě, avšak v morálce a etice ne tak příliš. Biomedicína je v současné době rozsáhlou interdisciplinární vědou, která bez kooperace s jinými vědními obory by byla odsouzena ke stagnaci. Proto cílem SPT je nejenom integrovat odborníky v biomedicíně, ale i v technických sférách.

Prioritní snahou SPT je prezentovat odborné veřejnosti a specialistům v klinické praxi nejnovější poznatky v oblasti pojivových tkání. SPT je i společenskou organizací klinických pracovníků, vědců, pedagogů, která si klade za cíl společensky sblížit nejenom pracovníky v aktivní službě, ale i kolegyně a kolegy v důchodovém věku a v neposlední řadě i studenty a mladé doktorandy z vysokých škol, universit a akademických ústavů.

SPT organizuje během každého roku alespoň dvě odborná a společenská setkání, kde vedle odborných přínosů je kladen důraz také na společenské – přátelské diskuse všech vás, kteří nechtějí stagnovat a kteří nechtějí přemýšlet o nových poznatcích izolovaně a osamoceně.

Pro uhrazení nezákladnějších nákladů na korespondenci se členy společnosti, jejich informovanost a pořádání odborných kolokvií, symposií a společenských odborných setkání byl stanoven **roční členský příspěvek pro aktivní kolegyně a kolegy 200 Kč a pro studenty a důchodce 100 Kč.**

SPT vydává časopis Pohybové ústrojí – pokroky ve výzkumu, diagnostice a terapii, do kterého se i vy můžete aktivně zapojit odbornými články a vašimi zkušenostmi. **Pro současné odběratele časopisu PU a další zájemce doporučujeme přihlásit se na <http://www.pojivo.cz/en/newsletter/>, zadat jméno a e-mailovou adresu, na kterou bude časopis posílán. Na webovém doméně SPT ČLS JEP <http://www.pojivo.cz/cz/pohybove-ustroji/> naleznete ve formátu PDF všechna jednotlivá čísla a dvojčísla časopisu (včetně Supplement) vydaná od roku 1997 (bezplatný přístup).**

Milí kolegové, nestůjte opodál a připojte se k české inteligenci – v oblasti pojivových tkání, ke které i Vy zcela jistě patříte. V naší krásné české zemi je třeba, aby prameny poznání byly stále živé a permanentně udržované. Poslání každého z nás není náhodné. Jsme velice zavázáni našim předkům, kteří rozvíjeli kvalitu odbornosti v naší zemi. Nepřipustme útlum vědy u nás. Nenechme se zmanipulovat programovanou lhostejností, vyrůstající z neodbornosti, závisti a z patologického prosazování ekonomicko-mocenských zájmů.

Těšíme se na Vás a na Vaše zkušenosti – přijďte mezi nás!

Za výbor společnosti:

Prof. MUDr. Ivo Mařík, CSc. – předseda

Prof. MUDr. Josef Hyánek, DrSc. – čestný předseda

Prof. Ing. Miroslav Petrtýl, DrSc. – místopředseda

RNDr. Martin Braun, PhD – vědecký sekretář

Ing. Jana Zelenková – pokladník

Příhlášku do Společnosti pro pojivové tkáně ČLS JEP, z.s. najdete na adrese:

http://www.pojivo.cz/cz/wp-content/uploads/2020/02/PrihlaskaCLS_JEP_SPT_form.pdf

Příhlášku do Ortopedicko-protetické společnosti ČLS JEP, z.s. najdete na adrese:

http://www.pojivo.cz/cz/wp-content/uploads/2020/02/PrihlaskaCLS_JEP_OPS_form.pdf

INFORMATION ABOUT SOCIETY FOR CONNECTIVE TISSUES CMA J. E. PURKYNĚ (SCT)



Dear Sir/Madam, dear Colleagues,

We have great pleasure to inform you about the possibility of joining the **Society for Connective Tissues** (SCT) that was established in 2004 in order to continue the ten-year fruitful activities of the Society for Research and Use of Connective Tissue headed by Professor M. Adam, MD, DSc. The activities of the SCT are aimed at supporting the research development in the field of connective tissues, the dissemination of knowledge related to the all-purpose analyses of the tissues in general, and the application of the up-to-date approaches to the diagnostics and clinical practice. Further, the SCT is determined to facilitate contacts between the respective specialists by means of collaboration with various research, professional, production and pharmaceutical companies.

In the last few years, the scientific knowledge and the application of the latest findings in the clinical practice have accelerated on an unprecedented scale, not only abroad, but also in this country. This fact is closely connected with the qualitative development of the knowledge in the non-biological sciences and in the up-to-date engineering approaches. The fact that all things are mutually connected is becoming more and more evident. It is fairly obvious that the new knowledge and discoveries arise on the dividing line between the different fields and disciplines of science. In the last few decades, the human society has reached the new qualities of civilization. This applies, in particular, for the disciplines of science and their applications; however, this statement can hardly be used with reference to the moral and ethical aspects of the human lives. At present, the biomedical science is a wide-ranging interdisciplinary science which, in case of lack of cooperation with other scientific disciplines, would be condemned to stagnation. That is the reason why the SCT is aimed at integrating the specialists both within the biomedical science and within the engineering fields.

The priority objective of the SCT is to present the professional public and specialists involved in the clinical practice with the latest knowledge in the field of connective tissues. The SCT is also a civic society whose aim is to bring people close together by joining members of the clinical staff, researchers and teachers including the retired ex-colleagues and, last but not least, the undergraduates and PhD students from universities and academic establishments.

The SCT is planning to organize at least two professional and social meetings each year. Beside the professional contribution of these meetings, emphasis will be laid on social activities – informal

discussions of all those who do not want to stagnate and who do not want to acquire the new knowledge in solitary confinement.

The annual membership fee is 200 Czech crowns for full workers, and 100 Czech crowns for students and pensioners. This membership fee shall be used to cover the basic costs on correspondence with the members of the Society in order to inform them about organizing colloquiums, symposiums and social meetings.

The SCT is also engaged in publishing of the interdisciplinary journal entitled **Locomotor System – Advances in Research, Diagnostics and Therapy**. You are invited to contribute to the journal writing professional articles, exchanging experience or, simply sharing your opinions. You can find the volumes of Locomotor System journal at <http://www.pojivo.cz/cz/pohybove-ustroji/> since 1997 (free of charge). Since 2013 only electronic edition of the journal is available. That is why we recommend to all subscribers and those interested apply at <http://www.pojivo.cz/en/newsletter>, enter personal data, titles and e-mail address where the journal will be mailed.

Dear Colleagues, do not stand aside (suffering from terrible lack of time) and join the professional people in the field of connective tissues to whom you undoubtedly belong. In this beautiful country, the sources of knowledge should be kept alive and maintained permanently. Our role in this process is not accidental. We are much obliged to our ancestors who had developed the qualities of proficiency in this country. Do not allow the decline of science. Do not let the programmed indifference arising from lack of professionalism, enviousness, and pathological promotion of economic and power interests manipulate us.

We are looking forward to meeting you. We will be pleased if you join us and share your experience with us.

On behalf of the committee of the Society for connective tissues:

Professor Ivo Marik, MD, PhD – chairman

Professor Josef Hyánek, MD, DSc – honorary chairman

Professor Miroslav Petrtýl, MSc, DSc – vice-chairman

Braun Martin, Dr, PhD – research secretary

Zelenková Jana, Eng – treasurer

Membership application form of the Society for Connective Tissues, Czech Medical Association J.E. Purkyně, Prague you can find on the following link:

http://www.pojivo.cz/wp-content/uploads/2020/02/PrihlaskaCLS_JEP_SPT_form.pdf

Membership application form of the Orthopaedic-Prosthetic Society, Czech Medical Association J.E. Purkyně, Prague you can find on the following link:

http://www.pojivo.cz/wp-content/uploads/2020/02/PrihlaskaCLS_JEP_OPS_form.pdf

TÉMATIKA PŘÍSPĚVKŮ

K uveřejnění v časopise Pohybové ústrojí se přijímají rukopisy prací z oblasti pohybového ústrojí člověka, které se týkají především funkce, fyziologického i patologického stavu kosterního a svalového systému na všech úrovních poznání, diagnostických metod, ortopedických a traumatologických problémů, příslušné rehabilitace a léčebné i preventivní péče. Předmětem zájmu jsou týmové práce z oboru dětské ortopedie a osteologie, dále problémy z oboru biomechaniky, patobiomechaniky a bioreologie, biochemie a genetiky. Redakce časopisu má zájem publikovat články kvalitní, vysoké odborné úrovně, které přinášejí nové poznatky, jsou zajímavé z hlediska aplikací a nebyly doposud nikde uveřejněny s výjimkou publikace ve zkrácené formě.

Redakce přijímá původní práce a kazuistiky, souborné články, které informují o současném stavu v příslušných oblastech souvisejících s pohybovým ústrojím a abstrakty příspěvků z národních a mezinárodních konferencí, věnovaných hlavně pohybovému ústrojí. Původní práce a kazuistiky doporučuje publikovat v anglickém jazyce. Rukopisy jsou posuzovány 2–3 oponenty redakční rady. Redakční rada si vyhrazuje právo provádět recenze a drobné úpravy, případně zkrácení rukopisu. Je velmi žádoucí, aby autor reagoval na případné připomínky.

Nevyžádané rukopisy ani přílohy se nevracejí. Redakce si před uveřejněním prací vyhrazuje rovněž právo na určení pořadí umístění v časopise i jazykovou korekturu.

Příspěvky, uveřejňované v časopise, jsou excerpovány v periodických přehledech EMBASE/ Excerpta Medica, vydávaných nakladatelstvím Elsevier a Bibliographia medica Českoslova. Při výběru příspěvků k uveřejnění dáváme přednost rukopisům, zpracovaným podle jednotných požadavků pro rukopisy, zasílané do biomechanických časopisů – Uniform Requirements Submitted to Biomedical Journals (Vancouver Declaration, Br. Med. J., 1988, 296, pp. 401–405).

ÚPRAVA RUKOPISŮ

Rukopis se píše v textovém editoru Word ve formátech doc, docx nebo rtf. Na titulní straně uveďte název článku, pod ním jméno autora, případně autorů, úřední název jejich pracoviště a konečně adresu prvního autora. U českých rukopisů uvádějte název článku a pracoviště také v angličtině.

Na další straně uveďte stručný souhrn (do 250 slov), který má informovat o cílech, metodách, výsledcích a závěrech práce, doplněný překladem do angličtiny. Za ním připojte nejvýše šest klíčových slov v češtině resp. angličtině.

Vlastní text je u původních prací obvykle rozdělen na úvod, materiál a metodiku, výsledky, diskusi, závěr a případné poděkování. Souborné referáty, diskuse, zprávy z konferencí apod. jsou bez sou-

hrnu a jejich členění je dáno charakterem sdělení. Před začátky jednotlivých odstavců nevkládejte žádné mezery ani tabelátory, odstavce by měly mít alespoň čtyři řádky.

TABULKY A OBRÁZKY

Tabulky a obrázky doplněné legendou vkládejte do dokumentu na zvláštním listě s příslušným označením nahoře, příp. jako samostatný soubor. Vyobrazení se číslují v pořadí, v jakém jdou za sebou v textu. V dokumentu označte jejich předpokládané umístění v textu. U českých rukopisů uvádějte texty k obrázkům i v angličtině. Obrázky by měly mít rozlišení 150 dpi u perokreseb (schémata a grafy 600 dpi) a uložené jako typ TIFF File (*.tif) nebo JPEG Bitmap File (*.jpg) tabulky a grafy uložené ve formátech Microsoft Excel (*.xls) nebo jako vektorové obrázky ve formátech (*.eps, *.pdf).

Pojmenování souborů

Název souboru by neměl obsahovat znaky s diakritikou a znaky: „“ „” „:“ „;“ „!“, „?“. Pro lepší následnou orientaci v záplavě souborů je vhodné v názvu souboru uvádět **verzi, jméno autora** (bez diakritiky) a **název článku** (bez diakritiky).

LITERATURA

Seznam odkazů na literaturu se připojí v abecedním pořadí na konci textu. Odvolání na literaturu uvádějte ve vlastním textu příslušnými čísly v kulatých závorkách.

V seznamu citované literatury uvádějte údaje o knihách v pořadí: příjmení a iniciály prvních tří autorů s případným dodatkem „et al.“, název knihy, pořadí vydání, místo vydání, nakladatel, rok vydání, počet stran: Frost HM. The Laws of Bone Structure. 4 ed. Springfield: C.C.Thomas, 1964, 167 s.

Citace z časopisů uvádějte tímto způsobem: příjmení a iniciály prvních tří autorů (u více autorů vložte za jménem třetího autora et al., za jmény autorů nemusí být tečky), název článku, název časopisu nebo jeho uznávaná zkratka, ročník, rok vydání, číslo, strany: Sobotka Z, Mařík I. Remodelation and Regeneration of Bone Tissue at some Bone Dysplasias. *Pohybové ústrojí*, 2, 1995, č. 1:15–24.

Příspěvky ve sbornících (v knize) se uvádí v pořadí: příjmení a iniciály prvních tří autorů, název článku, editor, název sborníku, díl, místo, nakladatelství a rok vydání, strany ve sborníku (knize): Mařík I, Kuklík M, Brůžek J. Evaluation of growth and development in bone dysplasias. In: Hajniš K. ed. *Growth and Ontogenetic Development in Man*. Prague: Charles University, 1986, s. 391–403.

KOREKTURY

Redakce považuje dodaný rukopis za konečné znění práce. Větší změny při korekturách nejsou přípustné. Prosíme, aby autoři pečlivě zkontrolovali text, tabulky a legendy k obrázkům. Pro zkrácení publikační lhůty je možno připojit prohlášení, že autor netrvá na autorské korektuře. V rámci časových možností je snahou redakce všechny příspěvky zaslat autorům zpět k odsouhlasení konečné úpravy prací. Korektury prosím provádějte s využitím korekturních nástrojů v programu Acrobat Reader. Prosíme o co nejrychlejší zpětnou vazbu redakci časopisu.

ADRESA PRO ZASÍLÁNÍ PŘÍSPĚVKŮ

Rukopisy zasílejte na adresu:

Prof. MUDr. Ivo Mařík, CSc.

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu s.r.o., Olšanská 7, 130 00 Praha 3

Tel.: (+420) 222 582 214, e-mail: ambul_centrum@volny.cz

SUBJECT MATTER OF CONTRIBUTIONS

The journal *Locomotor System* will publish the papers from the field of locomotor apparatus of man which are above all concerned with the function, physiological and pathological state of the skeletal and muscular system on all levels of knowledge, diagnostic methods, orthopaedic and traumatologic problems, rehabilitation as well as the medical treatment and preventive care of skeletal diseases. The objects of interest are interdisciplinary papers on paediatric orthopaedics and osteology, further object of interest are problems of biomechanics, pathobiomechanics and biorheology, biochemistry and genetics. The journal will accept the original papers of high professional level which were not published elsewhere with exception of those which appeared in an abbreviated form.

The editorial board will also accept the review articles, case reports and abstracts of contributions presented at national and international meetings devoted largely to locomotor system. The papers published in the journal are excerpted in EMBASE / *Excerpta Medica* and *Bibliographia medica* Českoslovača.

MANUSCRIPT REQUIREMENTS

Manuscripts should be submitted in text editor Microsoft Word in format *.doc, docx or *.rtf. While no maximum length of contributions is prescribed, the authors are encouraged to write concisely. The first page of paper should be headed by the title followed by the name(s) of author(s) and his/her (their) affiliations. Furthermore, the address of the corresponding author should be indicated to receive correspondence and proofs for correction. Papers are reviewed by two (and/or three) reviewers.

The second page should contain a short Abstract (up to 250 words) followed by the key words (no more than 6). The proper text of original paper is laid out into introduction, material and methods, results, discussion and if need be acknowledgement. The reviews, discussions and news from conferences are without summaries and their lay-out depends on the character of communication. The paragraphs should not begin with any spaces from the left margin nor tabs and should contain at least four rows.

ILLUSTRATIONS AND TABLES

Authors should supply illustrations and tables on separate sheets in the document. They should be numbered in the same order as is their desired location in the text. The figures should include the relevant details. Pictures should have resolution min. 150 dpi, drawings and graphs in bitmap resolution 600 dpi. They should be saved as tif or jpg format, tables and graphs in Microsoft Excel or as vector graphics in formats *.eps or *.pdf. Figure legends should be provided for all illustra-

tions on a separate page and grouped in numerical order of appearance. On the back of figures, their number and name of the author should be indicated.

REFERENCES

References must be presented in a numerical style. They should be quoted in the text in parentheses, i.e. (1), (2), (3, 4), etc. and grouped at the end of the paper in alphabetical order.

The references of books should contain the names and initials of the first three authors, with eventual supplement „et al.“, title of book, number of edition, place of publishing, name of publisher, year of appearance and number of pages, for instance: Frost HM. The Laws of Bone Structure. 4. ed. Springfield: C.C.Thomas, 1964, 167 p.

The references of papers published in journals should be arranged as follows: the names and initials of the first three authors (eventually after the name of the third author introduce et al.), title of the paper, journal name or its abbreviation, year, volume, number and page numbers, for instance: Sobotka Z, Mařík I. Remodelation and Regeneration of Bone Tissue at Some Bone Dysplasias. Locomotor System 1995: 2, No.1:15–24.

The references of papers published in special volumes (in a book) should be arranged in the following order: names and initials (there do not have to be dots after initials) of the first three authors, title of paper, editor(s), title of special volume (a book), place of publication, publisher, year of publication, first and last page numbers, for instance: Mařík I, Kuklík M, Brůžek J. Evaluation of growth and development in bone dysplasias. In: Hajniš K. ed. Growth and Ontogenetic Development in Man. Prague: Charles University, 1986:391–403.

Manuscripts and contributions should be sent to the Editor-in-chief:

Professor Ivo Mařík, M.D., Ph.D.

Ambulant Centre for Defects of Locomotor Apparatus

Olšanská 7

130 00 Prague 3

Czech Republic

Phone: (+420) 222 582 214

e-mail: ambul_centrum@volny.cz



Právní služby poskytovatelům zdravotních služeb:

- obchodní právo - založení společnosti, transformace soukromé ordinace na společnost, registrace poskytovatele zdravotních služeb,
- konzultace v oblasti medicínského práva – školení personálu ve věcech vedení a nakládání se zdravotnickou dokumentací, informovaný souhlas pacienta,
- smluvní agenda – nájemní smlouvy, kupní a úvěrové smlouvy, smlouvy o službách,
- smlouvy se zdravotními pojišťovnami – úprava smluvních dokumentů, korekce plateb,
- otázky náhrady škody na zdraví a z titulu zásahu do osobnostních práv – konzultace vznesených nároků, jednání s pacienty, zastupování v soudním řízení,
- a všechny další otázky, s nimiž se poskytovatelé zdravotních služeb v praxi setkávají

V případě zájmu o nezávaznou konzultaci a poskytnutí bližších informací nás neváhejte kontaktovat.

SVOBODA & KUČERA | **ADVOKÁTI**



PROTEOR CZ s. r. o. - nestátní zdravotnické zařízení

Ostrava | U Parku 2/2720 | 702 00 Ostrava | tel.: 596 139 259, 596 139 295

Provozovna Olomouc | Mošnerová 7/1184 | 779 00 Olomouc | tel.: 585 414 776, 585 414 823

Provozovna Brno | Milady Horákové 50 | 602 00 Brno | tel. 733 184 083

E | ostrava@proteorc.cz | olomouc@proteorc.cz | brno@proteorc.cz | www.proteorc.cz

lékařská péče v oborech ortopedie a ortopedická protetika ● zdravotní péče v ortotice a protetice ● konsilia pro zdravotnická zařízení ● výjezdová pracoviště v kraji ● zakázková činnost pro zdravotnická zařízení ● skoliotická poradna pro léčbu skolióz páteře mladistvých ● aplikace a výroba individuálních ortopedických vložek pro sport ● výroba individuálních zdravotnických prostředků - protéz končetin, ortéz, ortopedických vložek ● podologická poradna pro pacienty s problémy nohou (syndrom diabetické nohy, bolesti nohou) ● specializované centrum pro aplikaci a výrobu myoelektrických protéz horních končetin