








## KLINIČKI PRISTUP OBOLELIMA OD SKELETNIH DISPLAZIJA NAMENJEN PEDIJATRIMA CLINICAL APPROACH TO SKELETAL DYSPLASIAS PATIENTS INTENDED FOR PEDIATRICIANS

Marija Mijović<sup>1,2</sup>, Goran Čuturilo<sup>1,2</sup>, Jelena Ruml Stojanović<sup>1</sup>, Aleksandra Miletić<sup>1</sup>,  
Brankica Bosankić<sup>1</sup>, Maja Dedović<sup>1</sup>, Marija Branković<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetska dečja klinika, Služba kliničke genetike, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

ORCID iD:	Marija Mijović	 <a href="https://orcid.org/0009-0009-4952-6744">https://orcid.org/0009-0009-4952-6744</a>
	Goran Čuturilo	 <a href="https://orcid.org/0000-0003-2753-3096">https://orcid.org/0000-0003-2753-3096</a>
	Jelena Ruml Stojanović	 N/A
	Aleksandra Miletić	 N/A
	Brankica Bosankić	 N/A
	Maja Dedović	 N/A
	Marija Branković	 <a href="https://orcid.org/0000-0001-5208-147X">https://orcid.org/0000-0001-5208-147X</a>

**Sažetak** **Uvod:** Skeletne displazije obuhvataju heterogenu grupu oboljenja povezanih sa abnormalnostima skeletnog sistema. Većina skeletnih displazija je genetički determinisana. Sveobuhvatna klasifikacija skeletnih displazija podleže periodičnoj reviziji. Fenotipska prezentacija skeletnih displazija je vrlo varijabilna u zavisnosti od uključenih gena i mehanizama ispoljavanja njihove disfunkcije. Postavljanje dijagnoze je često izazovno jer mnoge skeletne displazije mogu imati sličan ili preklapajući fenotip. **Cilj rada** je definisanje praktičnih smernica u kliničkom radu sa decom obolelom od skeletne displazije. Želimo da pedijatre upoznamo sa fiziologijom razvoja skeleta i klasifikacijom skeletnih displazija, nakon čega sledi praktičan pristup u dijagnostici, lečenju i praćenju dece sa skeletnim displazijama. **Metode rada:** Ovo je pregledni rad za čiju su izradu korišćeni podaci dobijeni pretragom literature i rezultati naše retrospektivne kohortne studije koja je uključila 168 pacijenata sa sumnjom na skeletnu displaziju. **Rezultati:** Postavljanje dijagnoze skeletne displazije zahteva detaljnu kliničku, često radiološku, a nekada i laboratorijsku procenu. Genetičko testiranje bazirano na sekvenciranju naredne generacije odnosno genotipizacija predstavlja potvrdni alat za postavljanje precizne dijagnoze u mnogim slučajevima. Mnoge skeletne displazije zahtevaju precizan tretman kroz multidisciplinarni pristup i procenu povezanih komplikacija. Uloga pedijatar, na svim nivoima zdravstvene zaštite, je važna od prepoznavanja sumnje na postojanje skeletne displazije preko upućivanja na odgovarajuću dijagnostiku do praćenja ove dece uz prepoznavanje njihovih specifičnih potreba. Krajnji cilj je obezbeđivanje što boljeg kvaliteta života obolelima. **Zaključak:** Praktične smernice namenjene pedijatrima koji se u svom radu susreću sa decom obolelom od skeletnih displazija mogu umnogome olakšati njihov rad kroz prilagođen pristup ovim pacijentima. **Ključne reči:** skeletne displazije/osteohondrodysplazije, smernice, pedijatar

**Summary** **Introduction:** Skeletal dysplasias comprise a heterogeneous group of disorders associated with abnormalities of the skeletal system. Most skeletal dysplasias are genetically determined. A comprehensive classification of skeletal dysplasias is subject to periodic revision. The phenotype of skeletal dysplasias is highly variable, depending on the involved genes and the mechanisms underlying their dysfunction. Establishing a diagnosis is often challenging because many skeletal dysplasias may have similar or overlapping phenotypes. **The objective** of this study is to define practical guidelines for clinical work with children affected by skeletal dysplasia. We want to familiarize pediatricians with the physiology of skeletal development and the classification of skeletal dysplasias, followed by a practical approach to the diagnosis, treatment, and follow-up of children with skeletal dysplasias. **Methods:** This is a review, based on data obtained from a literature search and the results of our retrospective cohort study that included 168 patients with suspected skeletal dysplasia. **Results:** Establishing a diagnosis of skeletal dysplasia requires a detailed clinical evaluation, often radiological, and sometimes laboratory assessment. Genetic testing based on next generation sequencing, i.e., genotyping, represents a confirmatory tool for establishing a precise diagnosis in many cases. Many skeletal dysplasias require personalized treatment through a multidisciplinary approach and assessment of associated complications. The role of pediatricians at all levels of health care is crucial, from the early identification of suspected skeletal dysplasia, through referral for appropriate diagnostic evaluation, to the follow-up of these children with attention to their specific needs. The ultimate goal is to ensure the best possible quality of life for affected individuals. **Conclusion:** Practical guidelines intended for pediatricians who encounter children with skeletal dysplasias in their clinical practice can significantly facilitate their work by enabling an individualized approach to these patients. **Keywords:** skeletal dysplasias/osteochondrodysplasias, guidelines, pediatrician

**Napomena:** Publikacija je proistekla iz rezultata rada uže specijalizacije iz kliničke genetike dr Marije Mijović pod nazivom "Analiza fenotipa i genotipa kod obolelih od skeletnih displazija testiranih metodom sekvenciranja naredne generacije" koji je odbranjen na Medicinskom fakultetu u Beogradu u maju 2025. godine.

**Note:** The publication is part of the results of the final academic research paper in clinical genetics specialisation of Dr. Marija Mijović entitled "Phenotype and genotype analysis in patients with skeletal dysplasias tested by the next generation sequencing", which was defended at the Faculty of Medicine in Belgrade in May 2025.

## UVOD

Pojam skeletne displazije podrazumeva veliku i heterogenu grupu oboljenja sa zahvatanjem skeleta. Većina skeletnih displazija je genetički determinisana. Među genetičkim skeletnim oboljenjima značajan udeo čine monogenske, bolesti po Mendelu, koje su obično značajne penetrantnosti, ali postoje genske varijante i polimorfizmi za koje je poznato da doprinose oligogenskim ili oligenskim skeletnim poremećajima sa manjim direktnim efektom i uz dodatni doprinos faktora spoljašnje sredine (1). Objedinjujuće karakteristike ovih oboljenja su urođene malformacije, disproporcionalan rast i deformiteti celog skeleta, pojedinih kostiju ili grupa kostiju (2). Pojedinačno su skeletne displazije retke bolesti, ali je zbirno njihova incidencija 1 na 5.000 (3).

Razvoj kostiju i formiranje skeleta je striktno regulisan proces (4). Funkcionisanje više različitih signalnih puteva, među kojima su najznačajniji: HH (engl. *Hedgehog*), PTHrP (engl. *Parathyroid Hormone-related Protein*), WNT (engl. *Wingless and int-1*), NOTCH, TGF- $\beta$  (engl. *Transforming Growth Factor-beta*), BMP (engl. *Bone Morphogenic Protein*), FGF (engl. *Fibroblast Growth Factor*) i transkripcionih faktora: SOX9 (engl. *SRY-related HMG-box 9*), RUNX2 (engl. *Runt-related transcription factor 2*) i OSX (engl. *Osterix*) je od suštinskog značaja za pravilan razvoj skeleta (4). Poremećaj regulacije ovih signalnih puteva i transkripcionih faktora, usled postojanja disfunkcije nekog od gena uključenog u odgovarajuću signalnu kaskadu, može izazvati širok spektar urođenih stanja kategorisanih kao skeletne displazije.

Prva zvanična klasifikacija skeletnih displazija datira još iz 1971. godine (5). Nadalje se periodično radila revizija ove klasifikacije. Poslednja revizija klasifikacije skeletnih displazija je iz 2023. godine (6). Prema njoj ukupno je definisano 771 oboljenja uzrokovanih disfunkcijom 552 gena i svrstanih u 41 grupu. Koliko je razvoj genomike uticao na klasifikaciju skeletnih displazija najbolje govori činjenica da je u najnovijem izdanju nozologije iz 2023. godine uzročni gen ili genomska promena navedena za 97% oboljenja (7), dok su ti procenti bili od 58% 2006. godine (8) preko 69% 2010. godine (9) i 88% 2015. godine (10) do 92% 2019. godine (11) u prethodne četiri klasifikacije.

Postavlja se pitanje kako postaviti kliničku dijagnozu određenog genetičkog oboljenja iz grupe skeletnih displazija. Neke od skeletnih displazija se lako prepoznaju već prilikom prvog kontakta sa obolelim, zbog karakteristične fenotipske prezentacije. Kao ilustrativne primere navodimo obolele od ahondroplazije ili Kruzonovog sindroma. Takođe, u vidu treba imati i činjenicu da učestalost svih skeletnih displazija nije ista. Određena oboljenja su značajno češća i spadaju u tzv. uobičajene skeletne displazije. Ovo se odnosi na spektar poremećaja disfunkcije gena *FGFR3* (engl. *Fibroblast Growth Factor Receptor 3*) (u ovu grupu spada ahondroplazija kao najčešća skeletna displazija), kraniosinostoze u sklopu disfunkcije gena *FGFR2* (engl. *Fibroblast Growth Factor Receptor 2*), bolesti lomljivih kostiju nastale usled disfunkcije kolagena tip I i spektar poremećaja kolagena tip II. Geni uključeni u skeletogenezu pokazuju tendenciju da neretko disfunkcija istog gena može dati više različitih kliničkih fenotipova. Pri tome je nekada fenotipsko-genotipska korelacija karakteristična, primeri za to su hondrodisplazije nastale disfunkcijom gena *FGFR3* ili sindromske kraniosinostoze iz spektra disfunkcije gena *FGFR2*, gde klinički fenotip određuje samu mutaciju i/ili njenu lokalizaciju unutar gena što može suziti odabir

adekvatnog genetičkog testa. U drugim slučajevima, kao što je npr. spektar poremećaja gena *COL2A1* (engl. *Collagen Type II Alpha 1 Chain*) ili gena *TRPV4* (engl. *Transient Receptor Potential Vanilloid 4*), fenotip ne određuje konkretan genotip, niti obrnuto, te se postavljanje sumnje na određeno oboljenje iz fenotipskog spektra zasniva na detaljnoj evaluaciji kliničkih karakteristika. Otežavajuću okolnost prilikom postavljanja konkretne kliničke sumnje predstavlja činjenica da među skeletnim oboljenjima postoji velika lokusna heterogenost odnosno isti ili vrlo sličan fenotip često može dati disfunkcija većeg broja različitih gena. Kao primer ovde navodimo Stiklerov (engl. *Stickler*) sindrom koji nastaje usled poremećaja funkcije kolagena tip II, IX ili XI odnosno disfunkcije više različitih gena. Kada je reč o retkim skeletnim displazijama diferencijalna dijagnoza je često široka i precizna dijagnoza se teško postavlja na osnovu kliničke slike. Varijabilna ekspresivnost oboljenja je moguća, uključujući i među obolelim članovima iste porodice. Kao primer se navode različita oboljenja iz grupe slabosti vezivnih vlakana, npr. Marfanov (engl. *Marfan*) sindrom. U vidu treba imati i mogućnost nepotpune penetrantnosti oboljenja. Kao primer se navode geni čija se disfunkcija povezuje sa izolovanim polidaktilijama. Pregledom članova familije u više generacija se nekada može konstatovati da se radi o familijarnom fenotipu, ali značajno redukovane penetrantnosti. Disfunkcija velikog broja gena koji su primarno uključeni u skeletogenezu, sekundarnim mehanizmima ostvaruje udružene patofiziološke efekte na drugim organskim sistemima, odnosno radi se o genskom potencijalu za plejotropiju. Dobro poznavanje nozologije i klasifikacije skeletnih displazija je korisno kako bi se diferencijalna dijagnoza što više suzila.

Savremeno genetičko testiranje bazirano na sekvenciranju naredne generacije je standard u ispitivanju heterogenih skeletnih displazija. Neretko se precizna dijagnoza postavi tek genetičkim testiranjem, uz važnu ulogu kliničkog genetičara u procesu reverzne genotipsko-fenotipske korelacije nakon dobijanja rezultata testiranja.

## CILJ RADA

Cilj rada je definisanje praktičnih smernica u kliničkom radu sa pacijentima obolelim od skeletnih displazija. Praktične smernice su namenjene pedijatrima svih nivoa zdravstvene zaštite koji se u svom radu susreću sa ovim pacijentima.

## METODE RADA

U pitanju je pregledni rad za čiju su izradu korišćeni podaci dobijeni pretragom literature i rezultati retrospektivne kohortne studije koja se bazirala na analizi elektronske baze Službe kliničke genetike Univerzitetske dečje klinike u Beogradu u periodu od sedam godina, a koja je uključila 168 pacijenata sa sumnjom na skeletnu displaziju.

## REZULTATI

Na osnovu podataka iz dostupnih vodiča i smernica iz literature (12-16), kao i rezultata istraživanja koje je uključilo osobe sa sumnjom na skeletnu displaziju koji su se javili kliničkom genetičaru u okviru Službe kliničke genetike Univer-

zitetse dečje klinike u Beogradu, te višegodišnjeg iskustva u ovoj oblasti, predlažemo preporuke u dijagnostičkoj obradi i praćenju obolelih.

### Anamneza i fizikalni pregled

Kod osobe sa sumnjom na skeletnu displaziju je neophodno uzeti detaljnu anamnezu i zabeležiti sve fenotipske karakteristike uočene tokom fizikalnog pregleda. U kontaktu sa obolelim treba dobiti odgovore na u nastavku navedena pitanja.

1) Koje je težine oboljenje? U vidu treba imati činjenicu izrazito širokog raspona spektra kliničke prezentacije skeletnih displazija (uključujući i disfunkciju istog gena) od perinatalno letalnih formi do ograničenog neprogresivnog zahvatanja manjeg dela skeleta sa normalnim kvalitetom i dužinom života obolelog, uz najrazličitije kliničke prezentacije između ove dve krajnosti.

2) Kada oboljenje počinje? Neke od skeletnih displazija su prepoznatljive još prenatalno, veliki broj bude prepoznat na rođenju deteta, dok druge postaju uočljive u odojačkom, dečjem, ili kasnije u adultnom uzrastu. Navešćemo primer iz naše prakse da teška skeletna displazija sa multiplim luksacijama zglobova u adolescentnom uzrastu deteta može vrlo fenotipski podsećati na Morkijev (eng. Morquio) sindrom, ali je podatak o početku bolesti ono što može usmeriti o kojoj grupi poremećaja se radi.

3) Kakva je dinamika skeletnog rasta? Antropometrijska merenja se primenjuju kod obolelih od skeletnih displazija. Dokumentovanje antropometrijskih mera, uključujući telesnu visinu, telesnu težinu, segmentne odnose za procenu proporcionalnosti skeletnog rasta (određivanje odnosa gornjeg prema donjem segmentu i odnosa raspona ruku prema telesnoj visini) i obim glave, sa određivanjem percentila za uzrast i pol, neohodan su deo pregleda deteta obolelog od skeletne displazije. Analiza ovih podataka omogućava sagledavanje longitudinalnog obrasca rasta i vreme početka poremećaja rasta. Za češće skeletne displazije su dostupne specijalno standardizovane percentilne krivulje.

4) Da li je zahvaćenost skeleta simetrična ili nije? Skeletne displazije prema tome delimo na one koje su proporcionalne i one koje su praćene različitim neproporcionalnostima morfologije skeleta: npr. kratak trup, kratki ekstremiteti, kratke šake/stopala, diskranija i drugo.

5) Kako izgledaju ekstremiteti? Ukoliko postoji zahvaćenost ekstremiteta i oni su skraćeni, važan je odgovor na pitanje da li je to skraćanje po tipu rizomelije (proksimalni segment), mezomelije (središnji segment) ili akromelije (distalni segment), ili se pak radi o kombinaciji ovih poremećaja. Na osnovu radiografskih snimaka, moguće je utvrditi da li patološke promene predilekciono, ili bar dominantno, zahvataju metafize, epifize dugih kostiju ili se radi o spondiloznim promenama kičmenog stuba, mada treba imati u vidu čestu kombinaciju poremećaja na različitim nivoima koštanog sistema.

6) Kako izgledaju okrajine ekstremiteta (šake i stopala)? S tim u vezi može postojati polidaktilija, sindaktilija, ektrodaktilija, trifalangizam ili kombinacija nekih od ovih poremećaja. S obzirom na dužinu šaka i stopala mogu se diferencirati različiti tipovi brahidaktilije i arahnodaktilija. Poremećaji morfologije šaka i stopala mogu biti izolovani ili deo složenog fenotipa sa kompleksnim ekstraskelletnim zahvatanjem, pa se prema tome i svrstavaju u odgovarajuću grupu iz klasifikacije.

7) Da li postoji zahvaćenost lobanje i/ili kostiju lica? Ukoliko postoji diskranija sa/bez kraniofacijalne dismorfije treba

se izjasniti da li se radi o nekoj od dobro prepoznatljivih sindromskih kraniosinostoza čija se dijagnoza klinički obično lako postavlja (npr. Kruzonov (engl. Crouzon) sindrom, Apertov (engl. Apert) sindrom i drugo), nedovoljno prepoznatljivoj multiploj kraniosinostozi ili pak o izolovanoj kraniosinostozi. Merenje obima glave je važan deo pregleda. Makrokranija (relativna ili apsolutna) prati značajan broj skeletnih displazija (npr. disfunkcija gena *FGF3*, različite kranio(fronto)nazalne displazije). Retke su skeletne displazije praćene mikrocefalijom (npr. neki tipovi mandibulofacijalne dizostoze posebno Gajon-Almeida (engl. Guion-Almeida) tip). Zahvaćenost kostiju lica nekada može dati karakterističan geštalt lica koji omogućava postavljanje precizne dijagnoze (npr. klasična mandibulofacijalna dizostoza odnosno Tričer-Kolins (engl. Treacher-Collins) sindrom).

8) Kakav je nalaz na zglobovima? Sa jedne strane, moguće je postojanje hiperaktivnosti zglobova, koje se u manjoj ili većoj meri viđa kod različitih poremećaja vezivnih vlakana, a u teškoj formi se sreće kod skeletnih displazija sa multiplom dislokacijom zglobova. Sa druge strane, moguće je ograničenje u njihovoj pokretljivosti prezentovano kroz kontrakture, najčešće fleksione, koje ograničavaju pokrete zahvaćenih zglobova.

9) Kakav je klinički tok oboljenja? Posebnu pažnju nalaže prepoznavanje skeletnih oboljenja koja su progresivna. U prvom redu neophodno je isključivanje onih oboljenja za koje postoji specifična terapija. Prototip metaboličkog oboljenja skeleta za koje postoji enzimska supstituciona terapija jeste mikropolisaharidoza tip IVA odnosno Morkijev (engl. Morquio) sindrom. Važno je rano prepoznavanje i nemetaboličkih skeletnih displazija koje imaju specifično lečenje ili inovativnu terapiju. Kao primer navodimo teške forme osteopetroze, koje su u prirodnom toku bolesti izuzetno progresivne, praćene patološkim „bujanjem kostiju” sa kratkim životnim vekom obolelog, a koje u slučaju ranog prepoznavanja zahtevaju transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze. Većina drugih skeletnih displazija su relativno stabilnog, neprogresivnog toka, uz napomenu da su neke kliničke komplikacije (atralgije, bolovi u kostima, poteškoće sa kretanjem i drugo) kod obolelih dobno zavisne i inače se češće javljaju u adultnoj dobi.

10) Da li postoje ekstraskelletne manifestacije oboljenja? Ovo se odnosi na prisustvo urođenih anomalija i drugih zdravstvenih problema. Od urođenih anomalija postoji udruženost rascepa nepca i skeletnih displazija sa kraniofacijalnim zahvatanjem, a određene retke skeletne displazije mogu biti praćene i drugim anomalijama različitih organskih sistema. Neke skeletne displazije se klinički mogu prepoznati upravo na osnovu udruženih zdravstvenih problema. Kao primer navodimo da će kod pacijenta sa spondilepifizealnim skeletnim promenama kod koga postoji nefrotski sindrom i/ili poremećaj imuniteta biti postavljena klinička dijagnoza Šimkeove (engl. Shimke) imunoosealne displazije ili kod pacijenta sa metafizealnim skeletnim promenama kod koga postoji egzokrina disfunkcija pankreasa i/ili neutropenija dijagnoza Švahman-Dajmandovog (engl. Shwachman-Diamond) sindroma.

11) Kakav je psihomotorni razvoj deteta, odnosno intelektualni kapacitet obolelog? Većina skeletnih displazija je praćena normalnim kognitivnim kapacitetom. Kod skeletnih displazija kongenitalne prezentacije kašnjenje u motornom razvoju deteta je uobičajno, uslovljeno je skeletnim deformitetima i nestabilnošću zglobova i zahteva redovan fizikalni tretman sproveden pod stručnim nadzorom fizijatra. Retke su skeletne displazije praćene značajnim intelektualnim poteš-

koćama, kao primer u literaturi se najčešće navodi Digve-Melchior-Klausen (engl. Dyggve-Melchior-Clausen) displazija.

12) Da li je bolest prisutna kod više članova porodice ili postoji samo jedan oboleli član? Može li se pretpostaviti obrazac nasleđivanja? Najučestalije skeletne displazije su autozomno-dominantnog obrasca nasleđivanja, te ih nekada vidamo u više generacija. Autozomno-recesivne skeletne displazije su ređe, ali obično teže kliničke prezentacije, često sa udruženim manifestacijama mimo skeletnog sistema. Njihovo rano prepoznavanje i dijagnostikovanje kod obolelog deteta je ključno za obezbeđivanje prenatalne dijagnostike u novim trudnoćama roditelja zbog visokog rizika od rekurencije oboljenja. Sumnja na X-vezani obrazac nasleđivanja se nekada može postaviti na osnovu postojanja kraniofacijalnog fenotipa kod majke i ženskih srodnika, pored težeg kompletno ispoljenog fenotipa kod obolelog muškog deteta.

13) Da li je bilo prenatalnog teratogenog delovanja u periodu embriogeneze? Dobro je poznata tzv. talidomidska tragedija kada je krajem 50-tih godina prošlog veka rođeno oko 10.000 novorođenčadi širom sveta sa teškim anomalijama ekstremiteta, kao posledica teratogenog efekta talidomida, leka koji je korišćen u ublažavanju simptoma jutranje mučnine u trudnoći (17). Anomalije okrajina ekstremiteta i udružene skeletne i kraniofacijalne neobičnosti se nekada viđaju u okviru fetalnog alkoholnog sindroma koji, dakle, može biti prezentovan kao fenokopija skeletnog oboljenja (18).

#### Laboratorijske analize

Većina skeletnih displazija nema značajne poremećaje u rutinskim analizama iz krvi kao što su krvna slika i osnovne biohemijske analize. U klinički manifestnim fazama bolesti u krvnoj slici je moguće otkriti hematološke poremećaje npr. u okviru osteopetroze, Fankonijeve (engl. Fanconi) anemije ili Švahman-Dajmondovog (engl. Shwachman-Diamond) oboljenja. Kada govorimo o biohemijskim analizama kod obolelih od skeletnih displazija u prvom redu mislimo na otkrivanje genetički uslovljenih formi rahitisa (hipokalcemijski i hipofosfatemijski) (19). Biohemijski skrining na rahitis obuhvata analizu serumskog kalcijuma, serumskog fosfora, alkalne fosfataze i vitamina D3. Visoke vrednosti alkalne fosfataze mogu da postave sumnju na različite tipove hiperfosfatizije, dok snižene vrednosti alkalne fosfataze upućuju na hipofosfatiziju za koju postoji enzimska supstituciona terapija.

#### Radiološka obrada

Određene skeletne displazije imaju specifične radiografske prezentacije. Pre ere utvrđivanja molekularne osnove većine skeletnih displazija najmoćniji alat za postavljanje dijagnoze određene skeletne displazije bila je minuciozna radiološka evaluacija. Uz opis radiologa sa iskustvom u ovoj oblasti može se postaviti dijagnoza velikog broja skeletnih displazija ili usmeriti kliničko razmatranje (20,21). Radiolog se može izjasniti o sledećem: koji su delovi skeleta i kojoj meri zahvaćeni (lobanja, kičma, duge kosti ekstremiteta, šake i stopala, karlica skapule), koje je mesto abnormalnosti unutar zahvaćene kosti (odnosi se na procenu epifiza i epifiznih ekvivalenata (kalkaneus i patela), metafize i dijafiza), kakav je stepen osifikacije skeletnih elemenata (odnosi se na oboljenja sa odloženom ili nedostajućom osifikacijom skeleta kao što su ahondrogeneza ili atelosteogeneza za čije dijagnostikovanje je važno poznavanje normalnog uzrasta osifikacije svakog elementa skeleta) i kakva je gustina kostiju (skeletne displazije

sa smanjenom i one sa povećanom koštanom gustinom). Postoji zapažanje da se sa erom dostupnog simultanog multigenetskog genetičkog testiranja, koje se rano indikuje, smanjuje potreba za detaljnom radiološkom evaluacijom u cilju postavljanja dijagnoze jer sekvenciranje naredne generacije postaje prva linija dijagnostičke obrade pacijenta (21). U literaturi se koristi termin „reverzna radiologija” u opisivanju ovog pristupa, uz napomenu da praksa reverzne radiologije zahteva podjednako dobro poznavanje radiološke ekspertize radi adekvatnog povezivanja uočenih kliničkih i radiografskih karakteristika sa molekularno-genetičkim nalazima (21). U kontekstu preplitanja radiološke i molekularno-genetičke dijagnostike akutelno doba nazivamo radiogenomskom erom (22).

#### Praćenje rasta uz razmatranje terapije hormonom rasta

Kada kod osobe niskog rasta postoje anomalije i neobičnosti skeletne građe longitudinalni rast je uslovljen rastom kostiju u sklopu skeletne displazije. Iskustvo sa primenom hormona rasta u lečenju dece niskog rasta sa skeletnom displazijom ukazuje na ograničen efekat ove terapije kod većine skeletnih displazija (23). Međutim, u vidu treba imati činjenicu da određene skeletne displazije pokazuju dobar efekat na terapijsku primenu hormona rasta. Ovo se pre svega odnosi na deficijenciju gena *SHOX*, poznatu kao Leri-Vajlova (engl. Leri-Weill) dishondrosteoza.

#### Prevenција respiratornih komplikacija

Oboleli od različitih skeletnih displazija mogu imati pulmološke komplikacije, koje u najtežim slučajevima mogu voditi ka razvoju hronične respiratorne insuficijencije (24). Respiratorni problem može biti različite etiologije: anomalije/suženje grudnog koša ili teški deformiteti kičmenog stuba sa posledičnim restriktivnim poremećajem plućne funkcije; kraniofacijalne anomalije sa zahvatanjem nosa i disajnih puteva, te posledičnom opstrukcijom gornjih respiratornih puteva; centralne apneje u snu (24).

#### Prepoznavanje i smanjivanje prevalencije hroničnog bola

Pacijenti sa skeletnim displazijama često imaju ortopedske ili neurološke komplikacije koje uzrokuju značajan bol i fizički hendikep. Studije anketnog tipa su pokazale da značajan udeo obolelih od skeletnih displazija prijavljuje hronično prisustvo bola, pri čemu je taj procenat značajno viši u odrasloj životnoj dobi (25). Rano prepoznavanje hroničnog bola i njegovo kupiranje je od velike važnosti za obolele.

#### Upravljanje ostalim komplikacijama uz pravljenje plana praćenja

Kada imamo dijagnostikovanog pacijenta obolelog od retke skeletne displazije od ključne je važnosti detaljno proučiti očekivani tok oboljenja i moguće komplikacije, uz pravljenje individualnog plana praćenja baziranog na zvaničnim preporukama. Primene strategija precizne medicine nalaze svoje mesto u oblasti genetički uslovljenih skeletnih displazija. Cilj precizne medicine je da se utvrdi optimalna zdravstvena nega i tretman pojedinca na osnovu „jedinstvenog ličnog profila”, a ne na osnovu „profila prosečne populacije” (26).

*Osvrt na kvalitet života obolelog i psihosocijalni aspekt bolesti*

Tokom procesa kliničke dijagnostike, genetičkog testiranja, lečenja i praćenje obolelog ne treba zanemariti psihosocijalni aspekt bolesti na obolelog i njegovu porodicu. Postoje dokazi da se oboleli od skeletnih displazija susreću sa problemom ograničene pokretljivosti i fizičke limitiranosti, nižeg socijalnog statusa usled nejednake mogućnosti obrazovanja i zapošljavanja, povećanom društvenom izolovanosti nametnutom od strane sredine ili usled ličnog odnosa prema fizičkom izgledu, što se zajedno odražava na njihovu smanjenu samopercepciju ličnog kvaliteta života (27).

**ZAKLJUČAK**

Dostupnost savremenog genetičkog testiranja baziranog na sekvenciranju naredne generacije je bez sumnje značajno izmenila mogućnost postavljanja dijagnoze kod velikog dela obolelih od skeletnih displazija. Studijom sprovedenom u okviru Službe kliničke genetike Univerzitetske dečje klinike u Beogradu je kod 60,71% (102/168) pacijenata detektovana uzročna genska varijanta i postavljena dijagnoza određene skeletne displazije. Postavljanje precizne dijagnoze na molekularnom nivou omogućava bolje razumevanje oboljenja, predikciju mogućih skeletnih i vanskeletnih komplikacija, individualno prilagođeno lečenje i praćenje, kao i adekvatno genetičko informisanje. Posebnu pažnju treba obratiti na rano prepoznavanje oboljenja sa dostupnom molekularno specifičnom ili drugom inovativnom terapijom (20).

Navodeći na jednom mestu šta se sve može očekivati kod dece obolele od skeletnih displazija nadamo se da doprinosimo boljem razumevanju ove oblasti od strane pedijataru. Uloga pedijataru u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, kao i neonatologa kod kongenitalno prezentovanih skeletnih displazija, je u prepoznavanju sumnje da bi se kod deteta moglo raditi o ovoj grupi oboljenja. Rano upućivanje kliničkom genetičaru vodi ka pravovremenoj molekularnoj dijagnostici. Pedijatri u sekundarnim i tercijarnim ustanovama, shodno svojim oblastima užeg obrazovanja, treba da budu uključeni u rešavanje specifičnih problema kod dece sa skeletnim displazijama. Posebno smo istakli ulogu dečjih endokrinologa i pulmologa.

Multidisciplinarnost u dijagnostikovanju, praćenju i lečenju obolelih od skeletnih displazija je standard dobre kliničke prakse (28). Tim stručnjaka optimalno treba da čine klinički genetičar, radiolog, ortoped, fizijatar, endokrinolog, pulmolog, i klinički psiholog, a po potrebi da se timu priključuju i lekari drugih specijalnosti (ORL specijalista, hirurg specijalista plastične i rekonstruktivne hirurgije, oftalmolog, nefrolog, gastroenterolog, kardiolog i drugi) kod kompleksnih fenotipova skeletnih displazija sa multiorganskim zahvatanjem.

**Literatura**

1. Hannan FM, Newey PJ, Whyte MP, Thakker R V. Genetics of Skeletal Disorders. *Handb Exp Pharmacol.* 2020;262:325–51. doi: 10.1007/164\_2020\_350
2. Sewell MD, Chahal A, Al-Hadithy N, Blunn GW, Molloy S, Hashemi-Nejad A. Genetic skeletal dysplasias: A guide to diagnosis and management. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2015;28(3):575–90. doi: 10.3233/BMR-140558
3. Dolk H, Loane M, Game E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:349–64. doi: 10.1007/978-90-481-9485-8\_20

4. Handa A, Nishimura G, Xin M, Lee ZD, Khoury GY El. A primer on skeletal dysplasias. *Jpn J Radiol.* 2022;40(3):245–61. doi: 10.1007/s11604-021-01206-5
5. Guasto A, Cormier-Daire V. Signaling pathways in bone development and their related skeletal dysplasia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4321. doi: 10.3390/ijms22094321
6. Langer LO, Maroteaux P. Nomenclature for Constitutional (Intrinsic) Diseases of Bones. *J Pediatr* 1971;78:177–179. PMID: 5542783
7. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A.* 2023;191(5):1164–1209. doi: 10.1002/ajmg.a.63132
8. Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(1):1–18. doi: 10.1002/ajmg.a.31483
9. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M et al. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(5):943–68. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. doi: 10.1002/ajmg.a.33909
10. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(12):2869–92. doi: 10.1002/ajmg.a.37365
11. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet Part A.* 2019;179(12):2393–419. doi: 10.1002/ajmg.a.61366
12. Colares Neto GP, Alves CAD. Demystifying Skeletal Dysplasias: A Practical Approach for the Pediatric Endocrinologist. *Horm Res Paediatr.* 2025;98(2):214–225. doi: 10.1159/000536564
13. Legare JM, Basel D. What the pediatric endocrinologist needs to know about skeletal dysplasia, a primer. *Front Pediatr.* 2023;11:1229666. doi: 10.3389/fped.2023.1229666
14. Handa A, Grigelioniene G, Nishimura G. Skeletal Dysplasia Families: A Stepwise Approach to Diagnosis. *Radiographics.* 2023;43(5):e220067. doi: 10.1148/rq.220067
15. Nikkel SM. Skeletal Dysplasias: What Every Bone Health Clinician Needs to Know. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(5):419–24. doi: 10.1007/s11914-017-0392-x
16. Cho SY, Jin D-K. Guidelines for genetic skeletal dysplasias for pediatricians. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;20(4):187. doi: 10.6065/apem.2015.20.4.187
17. Vargesson N. The teratogenic effects of thalidomide on limbs. *J Hand Surg Eur Vol.* 2019;44(1):88–95. doi: 10.1177/1753193418805249
18. Vassel J, Rupps R, Krakow D, Puvanachandra N, Gardiner JA, Lazeo SR, et al. Fetal alcohol syndrome: A phenocopy of spondylocarpotarsal synostosis syndrome? *Clin Dysmorphol.* 2010;19(4):175–80. doi: 10.1097/MCD.0b013e3283398730
19. Chanchlani R, Nemer P, Sinha R, Nemer L, Krishnappa V, Sochett E, et al. An Overview of Rickets in Children. *Kidney Int Reports.* 2020;5(7):980–90. doi: 10.1016/j.ekir.2020.03.025
20. Handa A, Nishimura G, Xin M, Lee ZD, Khoury GY El. A primer on skeletal dysplasias. *Jpn J Radiol.* 2022;40(3):245–61. doi: 10.1007/s11604-021-01206-5
21. Offiah AC, Hall CM. The radiologic diagnosis of skeletal dysplasias: past, present and future. 2020;50(12):1650–7. doi: 10.1007/s00247-019-04533-y
22. Sabir AH, Morley E, Sheikh J, Calder AD, Beleza-Meireles A, Cheung MS, et al. Diagnostic yield of rare skeletal dysplasia conditions in the radiogenomics era. *BMC Med Genomics.* 2021;14(1):1–14. doi: 10.1186/s12920-021-00993-0
23. Hagenäs L, Hertel T. Skeletal dysplasia, growth hormone treatment and body proportion: Comparison with other syndromic and non-syndromic short children. *Horm Res.* 2003;60(Suppl. 3):65–70. doi: 10.1159/000074504
24. Mgayzelo PJ, Marcus CL. Skeletal dysplasias and their effect on the respiratory system. *Pediatr Respi Rev.* 2001;2(4):365–71. doi: 10.1053/prrv.2001.0173
25. Tucker-Bartley A, Lemme J, Gomez-Morad A, Shah N, Velu M, Birklein F, et al. Pain Phenotypes in Rare Musculoskeletal and Neuromuscular Diseases. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;124:267–90. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.02.009
26. Kavecian I, Nikolic N, Erdes-Kavecian Dj, Redzek Mudrinic T, Obrenovic M. The importance of precision medicine and pharmacogenomics in preventive pediatrics. *Prev Ped* 2024: 10(1-2). DOI: <https://doi.org/10.46793/PP240127011K>
27. Constantinides C, Landis SH, Jarrett J, Quinn J, Ireland PJ, Constantinides C, et al. Quality of life, physical functioning, and psychosocial function among patients with achondroplasia: a targeted literature review. *Disabil Rehabil.* 2022;44(21):6166–78. doi: 10.1080/09638288.2021.1963853
28. Kinning E, Mcdevitt H, Duncan R, Ahmed SF. A multidisciplinary approach to understanding skeletal dysplasias. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2011;6(5):731–43. doi: 10.1586/eeem.11.61