

# DOPORUČENÉ POSTUPY

pro diagnostiku a léčbu

## NEUROGENNÍCH HETEROTOPICKÝCH OSIFIKACÍ

u pacientů po poškození míchy

Vydal Svaz paraplegiků s podporou MZ ČR, 2005



**Paraplegiologické fórum**

**Skupina odborníků z oblasti  
zdravotnictví se vztahem k léčení  
a rehabilitaci lidí po poškození míchy**

# DOPORUČENÉ POSTUPY

pro diagnostiku a léčbu

## NEUROGENNÍCH HETEROTOPICKÝCH OSIFIKACÍ

u pacientů po poškození míchy

Vypracoval: MUDr. Jan Pazour  
Traumacentrum se spinální jednotkou  
Krajská nemocnice Liberec

Oponenti: za SJ Brno – prof. MUDr. Peter Wendsche, CSc.  
za SJ Ostrava – MUDr. Michael Mrůzek  
za SJ Motol-Praha – prim. MUDr. Jiří Kříž, MUDr. Olga Dyrhonová  
za RSJ Kladruby – MUDr. M. Kalinová  
za RSJ Hrabyně – prim. MUDr. Jiří Knap  
za RSJ Luže-Košumberk – MUDr. Lia Frantalová  
za Centrum Paraple – Zdeňka Faltýnková

## Obsah

1. Úvod, definice	9
2. Etiologie a patofyziologie vzniku NHO	9
3. Rizikové faktory	10
4. Diagnostika NHO	10
4.1.    Klinický obraz	10
4.2.    Laboratorní vyšetření	11
4.3.    Zobrazovací metody	12
5. Diferenciální diagnostika	13
6. Terapie	13
6.1.    Primární terapie	13
6.2.    Sekundární terapie	14
6.2.1.    Medikamentózní léčba	14
6.2.2.    Radiační léčba	15
6.2.3.    Chirurgická léčba	15
6.2.3.1.    Indikace	15
6.2.3.2.    Timing operace	15
6.2.3.3.    Předoperační příprava	15
6.2.3.4.    Typy operačních výkonů	15
6.2.3.5.    Komplikace operace	16
7. Komplikace neurogenních heterotopických osifikací	17
8. Vývojový diagram	19
9. Literatura	20
10. Souhrn pro pacienty a jejich blízké	22
10.1.    Co jsou neurogenní heterotopické osifikace?	22
10.2.    Jaké jsou příznaky rozvíjejících se osifikací?	22
10.3.    Jaká je diagnostika NHO?	22
10.4.    Jaká je léčba NHO?	22
10.5.    Jaké komplikace sebou NHO přinášejí?	22
10.6.    Jaká je prevence vzniku a narůstání heterotopických osifikací?	22

## 1. Úvod, definice

Poranění páteře s míšní lézí (SCI) přináší s sebou kromě vlastního neurologického deficitu řadu dalších komplikací. Jednou z nich je vznik heterotopických osifikací kolem velkých kloubů.

Neurogenní heterotopická osifikace (NHO) je formace nové extraoseální (ektopické) kosti v měkkých tkáních v okolí periferních kloubů u pacientů s neurologickým deficitem.

Incidence je uváděna podle různých autorů od 10 do 53 %. U 3-8 % pacientů způsobují NHO svým rozsahem ankylózu v kloubu. Heterotopické osifikace vznikají vždy pod úrovní míšní léze. V 70-97 % případů se vyskytují v oblasti kyčle<sup>(21)</sup>. Kolena, lokty a ramena jsou postižena vzácněji. NHO se objevují nejvíce na přechodu akutní fáze míšního poranění (Ia) v subakutní (Ib), tj. přibližně okolo 2. měsíce po poranění. Vzácněji je popisován vznik NHO i několik let po SCI. Podle rozsahu se NHO klasifikují dle Brookera a kol.<sup>(6)</sup>:

- 1.stupeň:** ostrůvky kosti v měkkých tkáních
- 2.stupeň:** kostní ostruhy z proximálního femuru nebo pánve s nejméně 1 cm širokou mezerou mezi protilehlou kostí
- 3.stupeň:** jako předchozí, ale mezera mezi protilehlou kostí je menší než 1 cm
- 4.stupeň:** ankylóza

## 2. Etiologie a patofyziologie vzniku NHO

Etiologie NHO u pacientů s poraněním míchy je jistě multifaktoriální, ale stále hypotetická (2).

Patofyziologicky se jedná o zánětlivý proces ve tkáni. Dochází k exudativní buněčné infiltraci, následuje proliferace fibroblastů a jejich přeměna na osteoblasty. Osteoblasty produkují osteoid - amorfní kostní matrix.

Osteoblasty dále produkují tropokolagen, dochází k polymeraci tropokolagenu na kolagen. Při této reakci dojde k uvolnění alkalické fosfatasy (AP). Alkalická fosfatáza rozkládá pyrofosfát - sloučeninu, která brání ukládání kalcia. Díky inaktivaci pyrofosfátu může tedy dojít k procesu mineralizace - přeměně amorfního kalciumfosfátu na hydroxyapatit.

Proces zrání, neboli mineralizace amorfní kostní matrix, probíhá z periferie do centra. Na povrchu ložiska je vnější zóna, pod vnější zónou se nachází prstenec trabekul novotvořené kosti. Pod vrstvou trabekul se směrem do centra nachází vrstva osteoblastů. Centrální zóna je pod vrstvou osteoblastů, obsahuje mesenchymální tkáň, kde dochází k proliferaci fibroblastů. Výsledkem mineralizace je vyztáhlá trabekulizovaná spongiosní kost.

Ke vzniku osifikací je nutné splnění 3 základních podmínek: indukující činitel, přítomnost osteogenních prekurzorových buněk a permissivní prostředí (8).

### 3. Rizikové faktory

- Charakter míšní léze - u kompletní transversální léze míšní je výskyt kalcifikací časnější než u léze inkompletní.
- Věk - méně častý je výskyt NHO u dětí a adolescentů.
- Genetická predispozice - vazba na HLA-B 18 a HLA-B 27.
- Spasticita - je otázkou, zda spasticita podporuje vznik NHO, nebo naopak vznikající či vytvořená ektopická kost jsou důvodem vysoké spasticity.
- Hluboká žilní trombóza - pacienti s akutní centrální neurogenní lézí mají zvýšenou koagulaci a tím zvýšené riziko hluboké žilní trombózy.
- Dlouhodobá imobilizace.
- Agresivní, nešetrná rehabilitace - traumatizace měkkých kolemkloubních tkání je důležitým iniciálním faktorem pro vznik NHO. K té dochází při nešetrně vedené rehabilitaci, přesunech pacienta, při opakovaných mikrotraumatech během denních aktivit.
- Infekce močových cest - infekce může být zdrojem antigenů, které způsobí urychlení a akcentaci imunitní odpovědi a usnadní tak tvorbu NHO.
- Arteficiální plicní ventilace – je spojená s alkalizací tkání, vedoucí ke změnám v kinetice precipitace kalcia (15).
- Dekubity – vedou k poškození tkáně a rozvoji zánětlivé reakce.
- Dysregulace při poškození autonomního nervového systému - v postižených oblastech je přítomna zvýšená vaskularizace, venostáza, otevírají se arteriovenózní spojky.

### 4. Diagnostika NHO

Diagnostika NHO se týká nejen odhalení vznikající ektopické kosti, ale hlavně stanovení aktivity procesu mineralizace. Důležité je rozpoznat, zda je zranění ukončeno, případně zda nedochází k reaktivaci procesu.

V diagnostice vycházíme z klinického vyšetření, které doplňujeme vyšetřením laboratorním a zobrazovacími metodami.

#### 4.1. Klinický obraz

Příznaky:

- Otok měkkých tkání
- Erytém
- Zvýšená teplota
- Bolest
- Omezení rozsahu pohybu v kloubu
- Žilní trombóza (může být prvním příznakem)
- Spasticita

V klinickém obrazu se objevuje omezení rozsahu pohybu v postiženém kloubu, otok měkkých kolemkloubních tkání, periartikulární erytém, subfebrilie a u pacientů se zachovalým čitím i bolest. S nárůstem NHO dochází často k narůstání spasticity, která opět podporuje růst osifikací. Vzniká tak bludný kruh. Rozsáhlé osifikace mohou být spojeny s útlakem nervově cévního svazku, což může zapříčinit vznik hluboké žilní trombózy. Vzhledem k neurologickému deficitu nebývají příznaky periferní neuropatie z útlaku (21).

Proces vyžívání osifikací je ukončen přibližně za 6-18 měsíců po jejich vzniku. Vyžralá osifikace má histologickou stavbu i RTG obraz zralé kosti. Dokonce byla popsána i nevelká hemopoetická aktivita.

## 4.2. Laboratorní vyšetření

- Alkalická fosfatáza (AP), kostní izoenzym - vyšetření alkalické fosfatázy v séru je nejcitlivějším laboratorním vyšetřením k detekci NHO. Opakovaným vyšetřením AP můžeme sledovat aktivitu procesu.
  - Dynamika hladiny AP - hodnota AP v séru začíná stoupat již 7 týdnů před začátkem vzniku klinických příznaků. Asi 6 týdnů před vznikem klinických příznaků překročí normu. Vrchol hladiny AP je 3 týdny po vzniku klinických příznaků. Hladina se vrátí k normě 5 měsíců od začátku klinických příznaků. Přetrvávající zvýšená hodnota AP současně s elevací hodnot anorganického fosfátu znamená zvýšenou aktivitu procesu NHO.

Vyšetření není specifické, hladina bývá zvýšena i při přidružených zlomeninách, po operačních výkonech, atd. Stanovení hladiny sérové ALP je užitečné v odlišení NHO od jiných onemocnění, které mohou klinicky NHO imitovat, jako je osteoartrtida či tromboflebitida.

- Svalová kreatinfosfokináza (CK-MM) - hladina se zvyšuje po poškození svalové tkáně traumatem či zánětem. U pacientů, u nichž se později manifestovaly HO, byla hladina zvýšena již 3 týdny po vzniku míšní léze. Byla prokázána prediktivní hodnota tohoto testu pro pozdější výskyt NHO (18). Hladina CPK koreluje s rozsahem osifikací a v průběhu úspěšné léčby klesá.
- PGE 2, CRP, IL1, sedimentace – hodnoty jsou zvýšené jen do doby, než osifikace dosáhnou zralosti. Elevace koreluje s mírou zánětu v organismu, proto se jedná o nespecifické testy.
- Metabolity kolagenu v moči - hladina metabolitů v moči odráží aktuální rozpad tkáňového kolagenu. V diagnostice využíváme 2 rozpadové produkty kolagenu
  - Gal-hydroxyprolin - vyšší hladina se nachází u pacientů s míšní lézí s NHO.
  - Hydroxyprolin - není specifický pro NHO, elevace hodnoty je u všech pacientů s lézí míšní.

### 4.3. Zobrazovací metody

- Třífázová scintigrafie skeletu

Jedná se o nejcitlivější vyšetření v diagnostice NHO. Výhodou vyšetření je časný záchyt procesu kalcifikace, zároveň můžeme z vyšetření odhalit dynamiku procesu.

- Princip - při i.v. aplikaci zavedeme do oběhu osteotropní látky, které jsou označeny <sup>99m</sup>Techneciem. V místě, kde je zvýšená osteogenní aktivita, dojde k vychytání označených částic. Lokalitu s osteogenní aktivitou pak můžeme snadno detekovat.
- Fáze vyšetření:
  1. fáze dynamického krevního průtoku - nastupuje ihned po i.v. aplikaci, detekuje oblast se zvýšeným krevním průtokem. V této fázi můžeme diagnostikovat fázi zánětu.
  2. fáze statické krevní zásoby - nastupuje několik minut po i.v. aplikaci a zobrazuje oblast venostázy.
  3. statická kostní fáze - nastupuje několik hodin po i.v. aplikaci, určuje stupeň kostní absorpce označených osteogenních látek.

1. a 2. fáze bývají pozitivní již 2,5 týdne od vzniku základního onemocnění, mohou zachytit vznik NHO ještě před nástupem klinických příznaků. Pozitivita 3. fáze se objevuje 3,5 - 6,5 týdne po vzniku základního onemocnění. V průběhu 6 - 18ti měsíců dochází ke zranění ektopické kosti, v této době se vrací kostní scany postupně k normě.

Kostní scan při třífázové scintigrafii má vysokou senzitivitu pro detekci NHO, jeho nevýhodou je nespecificita. Třífázová scintigrafie je pozitivní i u jiných procesů na skeletu s osteoblastickou aktivitou (zánět, degenerace, trauma, tumor), musí být proto vždy doplněna další zobrazovací specifickou metodou (RTG, SONO, CT).

- Sonografie

Ultrazvukové vyšetření zobrazí změny v měkkých tkáních již 2 týdny od začátku klinických příznaků. Specificita a senzitivita ultrasonografického vyšetření je velmi odvislá od zkušenosti radiologa. USG nálezy závisí na stádiu léze. Prvními nálezy při ultrasonografickém vyšetření jsou ložiskové hypoechogenní masy.

- Skiografie

V rentgenovém obraze se osifikace zobrazí nejdříve za 14 dní od prvních klinických příznaků. Objeví se amorfní obláčkové kalcifikace, někdy se objeví jemná periostální reakce. Obláčkové kalcifikace v průběhu několika týdnů osifikují, a to z periferie do centra, amorfní kost je postupně přestavěna v kost spongiosní.

Pro posouzení dynamiky procesu je nutné vyšetření opakovat, nejdříve však v odstupu 6ti týdnů.

- CT vyšetření  
Dobře prostorově zobrazuje ektopickou kost vzhledem k okolním tkáním. Má největší výpovědní hodnotu pro plánování chirurgického výkonu.
- MRI  
Tato zobrazovací metoda se neuplatňuje v časně diagnostice NHO. Je schopna velmi citlivě zobrazit otok měkkých tkání, který je ale nespecifický. Chybí signál pro zachycení kalcifikace. MRI má větší význam v diferenciální diagnostice heterotopických osifikací.
- Další vyšetření pro diferenciální diagnostiku NHO jsou angiografie, punkční biopsie, probatorní excize.

## 5. Diferenciální diagnostika

V rámci diferenciální diagnostiky jsou na prvním místě maligní tumory: osteosarkom, synoviosarkom, mesenchymom.

Pro diferenciální diagnostiku heterotopických osifikací mají největší význam CT, MRI, angiografie.

Trvají-li přes provedená vyšetření diagnostické rozpaky, je doporučeno provedení punkční biopsie či probatorní excize z ložiska, vzorek patologické tkáně je odeslán k histologickému vyšetření na dvě nezávislá pracoviště.

Rychle a přesně provedená diferenciální diagnostika má zásadní význam pro pacienta. Prokázání sarkomu vede k rychlému radiálnímu odstranění ložiska resekci, nebo amputací s další následnou onkologickou terapií. U ložiska heterotopické osifikace naopak čekáme na dokončení procesu mineralizace, operační výkon - odstranění ektopické kosti odkládáme.

## 6. Terapie

### 6.1. Primární terapie

Jedná se prevenci vzniku heterotopických osifikací. Odehrává se na několika úrovních.

- **Ošetřovatelská péče** - cílem je předejít komplikacím, které zvyšují riziko vzniku NHO. Jedná se o prevenci vzniku dekubitů, hluboké žilní trombózy, snížení incidence močových infekcí. Pro pacienta je důležité polohování, prevence vzniku kontraktur.
- **Fyzioterapie** - u pacientů s parézou či plegií může dojít při nešetrné rehabilitaci k mikrotraumatizaci měkkých tkání. Klouby postižených končetin totiž nemají fyziologickou bariéru, při snaze o provedení pasivního pohybu v maximálním rozsahu v segmentu se terapeut dostává na bariéru anatomickou. Právě zde dojde k poranění měkké tkáně. Terapeut by měl pracovat v centrovaném postavení v segmentu, pasivní pohyby provádět pouze do



funkčního postavení, pohyby neforsírovat. Fyzioterapie by měla probíhat několikrát denně, v kratších časových úsecích. Součástí cvičební jednotky má být zaploňování pacienta. Pro terapii je vhodné využívat nejen analytických, ale i syntetických metod fyzioterapie - Bobath koncept, PNF, Vojtova reflexní lokomoce.

- **Farmakoterapie** - v současné době se liší názory na preventivní podávání medikamentosních preparátů.

## 6.2. Sekundární terapie

Kromě níže uvedeného je nutná pečlivě vedená rehabilitace. Zásadní je započít s terapií co nejdříve.

### 6.2.1. Medikamentózní léčba

Má za cíl zabránit vzniku NHO po úrazu a dále snížit riziko rekurence po chirurgické resekci osifikací. Je tedy zaměřena na časná stádia NHO. Ve stádiu vyvrálé kosti již tato forma léčby není efektivní. Z farmakologických přípravků jsou používány dvě základní skupiny léků - bisfosfonáty a nesteroidní antiflogistika.

Bisfosfonáty jsou strukturální analoga přírodně se vyskytujících anorganických pyrofosfátů, které hrají důležitou roli v kalcium-fosfátovém metabolismu. Funkcí pyrofosfátů v kostním metabolismu je bránit ukládání kalcia. V patogenezi vzniku NHO jsou pyrofosfáty rozkládány alkalickou fosfatázou. Bisfosfonáty jsou na rozdíl od pyrofosfátů stabilní, odolávají biochemické degradaci, jsou tedy schopny blokovat přeměnu amorfního kalciumfosfátu na hydroxyapatit. Této vlastnosti je využíváno v terapii kalcifikací. Bisfosfonáty zároveň ovlivňují produkci interleukinu III, mají tedy protizánětlivý efekt.

Pro terapii NHO se používá etidronát sodný (preparát Fosamax) a risendronát sodný (preparát Actonel). Pro optimální efekt terapie bisfosfonáty je třeba dodržovat tyto zásady:

- terapie musí být zahájena v časném stadiu tvorby NHO, tj. dříve, než dojde k přestavbě amorfní matrix ve spongiosní kost
- terapie by měla pokračovat nejméně 6 měsíců od jejího zahájení
- vzhledem k tomu, že bisfosfonáty nemají vliv na vznik a formaci osteoidní matrix, může dojít po vysazení terapie k nepotlačené mineralizaci vytvořené matrix
- při terapii bisfosfonáty může dojít k nežádoucím účinkům - hyperfosfatémii a zvýšenému riziku osteomalacie

Další skupinou léků jsou nesteroidní antiflogistika (NSAID). Účinek NSAID je založen na supresi diferenciaci mesenchymových kmenových buněk v osteoblasty a na protizánětlivém působení. Blokují účinek prostaglandinů, které regulují proliferaci a diferenciaci MSC. Předpokládá se, že prostaglandiny jsou schopny podporovat expresi BMPs v tkáních. Někteří autoři doporučují zahájit terapii do 2 měsíců od vzniku míšní léze. Nežádoucím účinkem těchto léků je ulcerogenní působení, proto je důležité pacienta zajistit antiulcerotiky.

Podstatně menší nežádoucí účinky mají selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2). V prováděných studiích s indometacinem byla zjištěna signifikantně nižší incidence NHO u pacientů léčených rofecoxibem v dávce 25 mg denně po dobu 4 týdnů ve srovnání s placebovou skupinou

(4). Nebyly pozorovány gastrointestinální vedlejší účinky.

Uvažuje se i o možném inhibičním vlivu skupiny antagonistů vitamínu K na vznik a rozvoj NHO blokováním syntézy osteokalcinu, proteinu důležitého k mineralizaci kostní matrix. Tato skupina léků však není běžně používána v prevenci vzniku NHO vzhledem k možným vedlejším účinkům (krvácivý stav).

V literatuře jsou zmínky o možném pozitivním efektu glukokortikoidů v prevenci vzniku heterotopických osifikací, ale v klinice používány nejsou.

### **6.2.2. Radiační léčba**

V roce 1981 Coventry poukázal na účinnost aplikace 20 Gy v prevenci rozvoje HO po TEP kyčle (9). Podobných výsledků dosáhl Ayers, Everts při podání 10 Gy rozděleně v 5 dávkách (1). Další autoři - Hedley, Mead a Hendren popisují preventivní účinek iradiace při jednorázovém ozáření 6-7 Gy (11). Účinek nízkodávkové iradiace se vysvětluje vysokou radiosenzitivitou mesenchymových kmenových buněk. Podává se celková dávka 10 Gy rozděleně po 2-2,5 Gy denně. Jako minimální celková účinná dávka v prevenci rozvoje HO se uvádí 5,5 Gy. Ozáření osifikací se používá jednak primárně k léčbě časných stadií HO nebo adjuvantně po chirurgické resekci. Komplikace ozařování zahrnují zpomalené hojení ran a kostí, osteonekrózu, jakož i riziko rozvoje radiací indukovaného sarkomu. Ačkoliv tyto komplikace nejsou uváděné ve spojení s dávkou menší než 30 Gy, samozřejmě mohou limitovat bezpečné použití radiační terapie jako primární prevence NHO. Rentgenové záření má i účinek analgetický. Dojde k poškození receptorů pro bolest v místě ozáření, tím k odstranění bolestivého dráždění ze segmentu, kde osifikace vzniká.

### **6.2.3. Chirurgická léčba**

#### **6.2.3.1. Indikace**

- Významné omezení aktivit denního života (ADL)
- Významné omezení mobility pacienta
- Dekubitální komplikace v důsledku osifikací
- Neurovaskulární komplikace

#### **6.2.3.2. Timing operace**

- Nejčastěji 12-18 měsíců od vzniku osifikací

#### **6.2.3.3. Předoperační příprava**

- Kardiopulmonální kompenzace
- Sanace infekčních fokusů
- Sanace dekubitů
- Úprava nutričních parametrů

#### **6.2.3.4. Typy operačních výkonů**

- Resekce osifikací
- Operatio sec. Girdlestone
- Implantace TEP

### 6.2.3.5. Komplikace operace

- Infekt povrchový, hluboký
- Dehiscence rány
- Proximální migrace konce femuru s drážděním a vznikem dekubitů
- Luxace TEP
- Osteonekróza hlavice
- Fraktury krčku a hlavice
- Významné krevní ztráty
- Poranění nervově cévního svazku

Chirurgickou léčbu ve formě resekce NHO si vyžádá cca 5 % pacientů (2). U vyzrálých osifikací je resekce jedinou efektivní léčbou. Nejčastější lokalizací resekce osifikací je kyčel a loket. Za indikaci k operačnímu řešení osifikací se považuje omezení mobility pacienta s omezením denních aktivit, neurovaskulární a dekubitální komplikace v důsledku vyzrálých rozsáhlých osifikací. Cílem operace je zlepšit rozsah pohybu v postiženém kloubu, zlepšit pozici sezení ve vozíku, snížit spasticitu, která bývá v důsledku osifikací často zvýšena, snížit riziko vzniku dekubitů nad osifikacemi.

V doporučeném načasování operace není stále shoda. Existují práce, které ukazují dobré výsledky i s časnou resekci NHO, tzn. 3-11 měsíců po SCI (13). Smyslem je minimalizovat kontrakturní změny měkkých tkání a degeneraci kloubu, rezultující z imobilizace. Obecně je však přijímán timing operace 12-18 měsíců po SCI, což je doba, po které jsou již osifikace vyvrálé (10).

Není optimální diagnostický test k určení vhodné doby operace. Napomoci může negativní scintigrafické vyšetření, normální hladina ALP a CPK v séru.

Nutno počítat s tím, že tyto výkony jsou pro pacienta velmi zatěžující. Je důležitá pečlivá předoperační příprava zaměřená na sanaci infekčních fokusů, optimalizaci nutričních parametrů, úpravu krevního obrazu, kardiopulmonální kompenzaci.

Jsou popisovány různé operační výkony na postižené kyčli. Nejčastěji se provádí extirpace osifikací s ponecháním krčku a hlavice. Dalšími výkony jsou resekce osifikací i s hlavicí (operatio sec. Girdlestone) s nebo bez implantace totální endoprotézy (TEP). Nevýhoda resekce hlavice a krčku spočívá v nebezpečí proximální a dorzální migrace femuru, spojená s drážděním svalů, a tím k vysokému riziku znovunarůstání osifikací. Vznikají též tlakové body spojené s rizikem dekubitálních komplikací. Nevýhodou TEP je riziko luxace hlavice. Operační přístup je laterální event. kombinovaný s ventrálním, který umožní lepší kontrolu vztahu nervově cévního svazku k osifikacím. Velké cévy bývají odtlačeny osifikacemi mediálně, nikoliv do kalcifikací zavzaty, což snižuje nebezpečí jejich poranění. Postupně se resekují osifikace na laterální i ventromediální straně tak, aby byla možná flexe v kyčli minimálně do 90 st., plná extenze, volná rotace a abdukce. Nutná je pečlivá hemostáza a drenáž rány. Operační výkon se překrývá baktericidními antibiotiky. Becker doporučuje předoperační ozáření operované kyčle v den operace (5).

V pooperačním období se časně zahajuje šetrná mobilizace kyčle k udržení rozsahu pohybu. Nejčastěji uváděné komplikace operačního výkonu jsou povrchový i hluboký infekt, pooperační krvácení, významné peroperační krevní ztráty (20), osteonekróza, peroperační a pooperační zlomeniny krčku a hlavice femuru. Stover uvádí peroperační zlomeniny v 5 % a pooperační v 3-16 % u SCI pacientů operovaných pro NHO kolem kyčelního kloubu (20). Osteonekróza hlavice femuru po resekci osifikací se může vyvinout v důsledku porušení krevního zásobení hlavice či hluboké infekce. Na rozvoji osteonekrózy se podílí kromě vlastní operace také následná iradiace a terapie NSAID. Van Kuijk et al. popisuje 3 případy, kdy se rozvinula osteonekróza hlavice femuru po resekci osifikací s následnou iradiací a léčbou nesteroidními antiflogistiky. Osteonekróza byla identifikována za 2-3 měsíce po operaci. Nicméně ani v 1 případě neměla vliv na rozsah pohybu v kloubu a byla pacienty snášena bez potíží (22).

Za komplikaci je nutno též považovat recidivu osifikací. Radiologické známky rekurence se objevují v 82-100 % operovaných pacientů, ale jen v 17-58 % případů jsou klinicky zřejmé (10). K zamezení rekurence osifikací se doporučuje časná šetrná rehabilitace operované kyčle. Naopak forsírované cvičení může narůstání osifikací urychlit. Zabránit recidivě by měly také adjuvantní léčebné metody v různé kombinaci (farmakoterapie, iradiace). Přesné standardizované schéma adjuvantní léčby není ovšem dáno. Ze zkušeností s resekcí HO po implantaci totální endoprotézy kyčle lze v prevenci recidivy přepokládat pozitivní efekt nesteroidních antiflogistik podávaných v časném pooperačním období. Po operaci je nutná dispenzarizace pacienta. Jednou za 3-6 měsíců by mělo být provedeno kontrolní RTG vyšetření kyčlí a laboratorní vyšetření (CPK, ALP). Při klinických či jiných známkách recidivy je nutno co nejdříve zahájit farmakologickou léčbu doplněnou event. ozářením postižené kyčle.

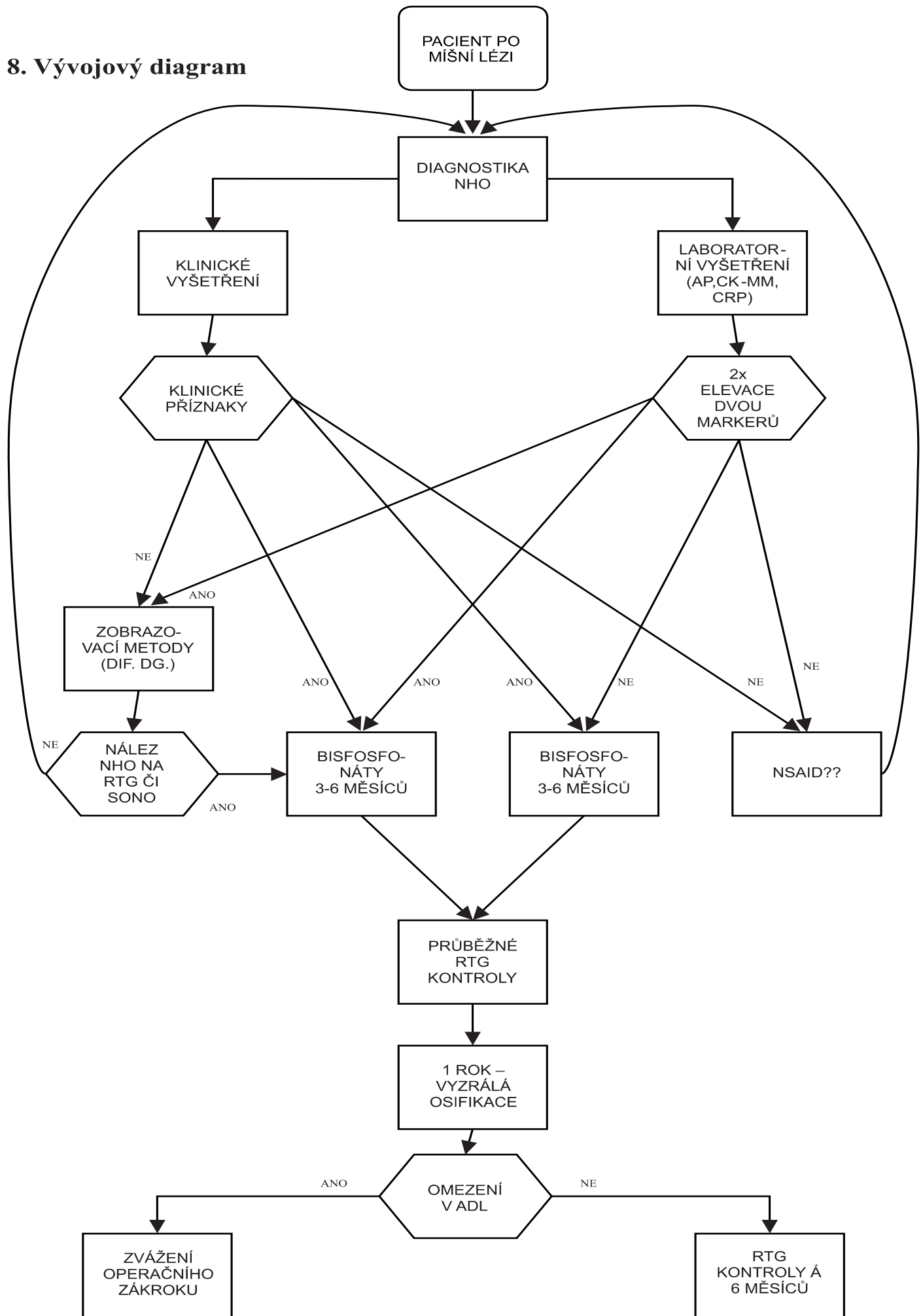
Cílem léčby a rehabilitace je též omezit spasticitu, která proces kostní formace urychluje.

## **7. Komplikace neurogenních heterotopických osifikací**

Komplikace rozsáhlých NHO již byly v podstatě zmíněny výše. Jedná se o začarovaný kruh, kdy se jednotlivé příznaky vzájemně ovlivňují.

- Spasticita - podporuje růst osifikací, které opět zhoršují spasticitu
- Dekubity - vznikají v důsledku tlaku osifikací, riziko se zvyšuje též při nevhodném sedu
- Hluboká žilní trombóza – se může rozvinout jednak v důsledku tlaku rozsáhlých osifikací na nervově cévní svazek a též kvůli změnám v krevním průtoku v měkkých kolemkloubních tkáních
- Periferní neuropatie z útlaku - u pacientů se zachovalým citím
- Urolitiáza - v důsledku změn v kalcium-fosfátovém metabolismu
- Skolióza páteře - důsledkem asymetrického zatížení páteře při nevhodném sedu
- Depresivní syndrom - jako důsledek omezení běžných denních aktivit (ADL) a bolesti
- Pooperační komplikace – viz. výše

## 8. Vývojový diagram



## 8. Literatura:

1. Ayers D.C., Evarts C.M., Parkinson J.R.: The prevention of heterotopic ossification in high-risk patients by low-dose radiation therapy after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg.*, 68: 1423, 1986.
2. Banovac K., Sherman L.A., Estores M.I. et al.: Prevention and treatment of heterotopic ossification after spinal cord injury. *The journal of spinal cord medicine*, 4: 376-382, 2004.
3. Banovac K., Williams J.M., Patrick L.D., Haniff Y.M.: Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethacin. *Spinal cord*, 39: 370-374, 2001.
4. Banovac K., Williams J.M., Patrick L.D., Levi A.: Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with COX-2 selective inhibitor (rofecoxib). *Spinal cord*, 42: 707-710, 2004.
5. Becker S.W.J., Rohl K., Weidt F.: Endoprosthesis in paraplegics with periarticular ossification of the hip. *Spinal cord*, 41: 29-33, 2003.
6. Brooker A.F., Bowerman J.W., Robinson R.H., Riley L.H. Jr.: Ectopic ossification following total hip replacement: incidence and a method of classification. *J Bone Joint Surg.*, 55-A: 1629, 1973.
7. Buschbacher R. et al.: Warfarin in prevention of heterotopic ossification. *Am J Phys Med Rehabil.*, 71: 86-91, 1992.
8. Chalmers J., Gray D.H., Rush J.: Observations on the induction of bone in soft tissues. *J Bone Joint Surg.*, 57: 36-45, 1975.
9. Coventry M.B., Beckenbaugh R.D., Nolan D.R., Ilstrup D.M.: 2,012 total hip arthroplasties: a study of postoperative course and early complications. *J Bone Joint Surg.*, 56-A: 273, 1974.
10. Garland D.E., Orwin J.F. et al.: Resection of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury. *Clin.orthop.*, 242: 169-176, 1989.
11. Hedley A.K., Mead L.P., Hendren D.H.: The prevention of heterotopic bone formation following total hip arthroplasty using 600 rad in a single dose. *J Arthroplasty*, 4:319, 1989.
12. Kjaersgaard A.P., Schmidt S.A.: Total hip arthroplasty. The role of anti-inflammatory medication in prevention of heterotopic ossification. *Clin Orthop Rel Res.*, 263: 78-86, 1991.
13. McAuliffe J.A., Wolfson A.H.: Early excision of heterotopic ossification about the elbow followed by radiation therapy. *J Bone Joint Surg.*, 79A: 749-755, 1997.
14. Orzel J.A., Rudd T.G.: Heterotopic bone formation. Clinical, laboratory and imaging correlation. *J Nucl med.*, 26: 125-132, 1985.
15. Papae H.C., Marsh S., Morley J.R. et al.: Current concepts in the development of heterotopic ossification. *J Bone Joint Surg.*, 86 (6): 783-787, 2004.
16. Rossier A.B., Bussat P., Infabte F. et al. Current facts on para-osteopathy. *Paraplegia*, 11: 36-38, 1973.
17. Schurch B., Capaul M., Vallotton M.B., Rossier A.B.: Prostaglandin E2 measurements. their value in the early diagnosis of heterotopic ossification in spinal cord injury patients. *Arch Phys Med Rehabil.*, 78: 687-691, 1997.
18. Singh R., Craig M.C., Katholi R.C. et al.: The predictive value of creatine phosphokinase and alkaline phosphatase in identification of heterotopic ossification in patients after spinal cord injury. *Arch phys med rehabil.*, 84: 1584-1588, 2003.
19. Stover S.L., Hahn H.R., Miller J.M.: Disodium etidronate in the prevention of heterotopic ossification following spinal cord injury patients. *Paraplegia*, 14:146-156, 1976.
20. Stover S.L., Nieman K.M.W., Tullos J. et al.: Experience with surgical resection of heterotopic bone in spinal cord injury patients. *Clin.orthop.*, 263: 71-77, 1991.
21. Van Kuijk A.A., Geuerts A.CH., van Kuorvelt H.J.M.: Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. *Spinal cord*, 40: 313-326, 2002.

22. Van Kuijk A.A., van Kuppevelt H.J.M., van der Schaaf D.B.: Osteonecrosis after treatment for heterotopic ossification in spinal cord injury with combination of surgery, irradiation and an NSAID. *Spinal Cord*, 38: 319-324, 2000.
23. Wozney J.M., Rosen V., Celeste A.J. et al. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science*, 242: 1528-1534, 1988.



## **9. Souhrn pro pacienty a jejich blízké**

### **9.1. Co jsou neurogenní heterotopické osifikace?**

Neurogenní heterotopické osifikace jsou nově vytvořené kostní masy v okolí velkých kloubů u pacientů s míšními lézemi úrazového i neúrazového původu či po cerebrálním poranění. Vznikají tvorbou kostní matrix v měkkých kolemkloubních tkáních s následnou depozicí vápníku. Svým rozsahem mohou vést až k přemostění kloubu, což způsobí významné omezení pohybu v kloubu, a tak zásadně sníží kvalitu života pacienta. Nejčastěji postihují kyčelní kloub, méně pak koleno, loket a rameno. Více jsou ohroženi pacienti s kompletní míšní lézí, s nesprávně vedenou rehabilitací, dále pacienti s vysokým stupněm spasticity a pacienti, kteří byli po úrazu dlouhodobě uměle ventilováni.

### **9.2. Jaké jsou příznaky rozvíjejících se osifikací?**

V různé míře mohou být vyjádřeny tyto příznaky: omezení rozsahu pohybu v kloubu, otok měkkých tkání, zvýšení teploty, zarudnutí kůže, hluboká žilní trombóza a dle neurologického stavu i bolest.

### **9.3. Jaká je diagnostika NHO?**

Diagnostika musí být časná, protože v raných stádiích vývoje osifikací je léčba nejúčinnější. Ke stanovení správné diagnózy napomůže zjištění zvýšené hladiny enzymů (alkalická fosfatáza, kreatinfosfokináza) a CRP v krvi, dále zobrazovací metody - scintigrafie skeletu, vyšetření ultrazvukem, v pozdějších stádiích vývoje i prosté rentgenové vyšetření. Výběrovými metodami, zvláště před chirurgickou léčbou osifikací, jsou computerová tomografie (CT) a magnetická rezonance (MRI).

### **9.4. Jaká je léčba NHO?**

Léčba heterotopických osifikací je založena na podávání léků – bisfosfonáty, které brání vápenatění základu kosti, tzv. kostní matrix, dále nesteroidních antiflogistik (Indometacin, COX-2 inhibitory), které tlumí zánět, jež hraje důležitou roli při rozvoji osifikací. Dalším druhem léčby je nízkodávkové ozáření, které může tlumit a zpomalit proces kostní formace. Pokud dojde k masivnímu nárůstu osifikací, které významně omezují kvalitu života pacienta, či přinášejí další komplikace, pak je možnost operačního odstranění osifikací. Indikace však musí být uvážlivá, protože se jedná o náročné a zatěžující výkony. Je zde také poměrně vysoké riziko znovunarůstání osifikací. Důležitou součástí léčby je rehabilitace. Ta musí být časná, ale šetrná, aby nedocházelo k poranění měkkých tkání v okolí kloubů.

### **9.5. Jaké komplikace s sebou NHO přinášejí?**

S vývojem heterotopických osifikací se u pacienta mohou s vyšší pravděpodobností vyvinout další komplikace. Například dekubitální vředy nad osifikacemi, žilní trombóza, vznik kamenů v močovém ústrojí s infekcí či nárůst spasticity. Bez odstranění vyvolávající příčiny jsou tyto komplikace obtížně řešitelné a mohou dále podporovat narůstání osifikací. Vzniká tak bludný kruh.

### **9.6. Jaká je prevence vzniku a narůstání heterotopických osifikací?**

V prevenci vzniku osifikací je zásadní včasné započetí nenásilné rehabilitace a mobilizace kloubů. Od 3. týdne po vzniku léze někteří autoři doporučují podávat nesteroidní antiflogistika současně s léky chránícími žaludeční sliznici. Tuto léčbu je možno kombinovat s nízkodávkovým ozářením postiženého kloubu.