

Nasljedne metaboličke bolesti 2024.

**BOLESTI KOSTIJU I POREMEĆAJI PROMETA MINERALA U DJECE
– NOVE SPOZNAJE I MOGUĆNOSTI LIJEČENJA**

Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja

MEDICINSKA NAKLADA, ZAGREB
BIBLIOTEKA STALNOG MEDICINSKOG USAVRŠAVANJA

Nasljedne metaboličke bolesti 2024.

**BOLESTI KOSTIJU I POREMEĆAJI PROMETA MINERALA U DJECE
– NOVE SPOZNAJE I MOGUĆNOSTI LJJEČENJA**

Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja

STRUČNI UREDNICI I VODITELJI TEČAJA
doc. dr. sc. Danijela Petković Ramadža, dr. med.
prof. dr. sc. Ivo Barić, dr. med.

IZDAVAČ
Medicinska naklada
10 000 Zagreb, Cankarova 13

ZA IZDAVAČA
Marija Eljuga

UREDNIKA
Anđa Raič, prof.

SLOG, PRIJELOM I
OBLIKOVANJE NASLOVNICE
Marko Habuš

TISAK
Medicinska naklada, rujna 2024.

Zahvaljujemo tvrtki Providens d.o.o. na sredstvima doniranim za edukaciju.

CIP zapis je dostupan u računalnome katalogu
Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu
pod brojem ???
ISBN 978-953-368-166-5

© Medicinska naklada, Zagreb, 2024.

Nijedan dio ove knjige ne smije se umnožavati niti reproducirati u bilo kojem obliku ili na bilo koji način, elektronički ili mehanički, uključujući fotokopiranje, osim za kratke citate, bez nakladnikova pismenog dopuštenja.

ORGANIZATORI TEČAJA

Sveučilište u Zagrebu - Medicinski fakultet

Zavod za genetiku i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb

Sekcija za metaboličke bolesti Hrvatskog pedijatrijskog društva

Nasljedne metaboličke bolesti 2024.

BOLESTI KOSTIJU I POREMEĆAJI PROMETA MINERALA U DJECE – NOVE SPOZNAJE I MOGUĆNOSTI LIJEČENJA

VODITELJI TEČAJA

doc. dr. sc. Danijela Petković Ramadža, dr. med.

prof. dr. sc. Ivo Barić, dr. med.

TAJNIK TEČAJA

Ivan Tečer, dr. med.

DATUM I MJESTO ODRŽAVANJA TEČAJA

27. rujna 2024., Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, Zagreb



MEDICINSKA
NAKLADA

Zagreb, 2024.

POPIS PREDAVAČA NA TEČAJU

prof. dr. sc. DARKO ANTIČEVIĆ, dr. med., specijalist ortoped, uži specijalist dječje ortopedije, Specijalna bolnica Sv. Katarina, Zagreb

prof. dr. sc. IVO BARIĆ, dr. med., specijalist pedijatar, uži specijalist medicinske genetike i bolesti metabolizma, pročelnik Zavoda za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

doc. prim. dr. sc. MISLAV ČAVKA, dr. med., specijalist radiolog, uži specijalist ultrazvuka, voditelj Odjela za muskuloskeletnu radiologiju, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

prof. dr. sc. MISLAV ČIMIĆ, dr. med., specijalist ortoped, uži specijalist traumatologije lokomotornog sustava i dječje ortopedije, Zavod za ortopediju i traumatologiju, Klinika za ortopediju, Klinički bolnički centar Zagreb

prim. HRVOJE JEDNAČAK, dr. med., specijalist neurokirurg, voditelj Specijalističkog zavoda za neurokirurgiju dječje dobi, Klinika za neurokirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb

doc. dr. sc. NEVENA KRNIĆ, dr. med., specijalist pedijatar, uži specijalist pedijatrijske endokrinologije i dijabetesa, pročelnica Zavoda za endokrinologiju i dijabetes, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

prof. dr. sc. VESNA KUŠEC, dr. med., specijalist laboratorijske medicine, Služba za laboratorijsku medicinu, Dječja bolnica Srebrnjak

doc. dr. sc. LJUBICA ODAK, dr. med., specijalist pedijatar, pročelnica Zavoda za medicinsku i laboratorijsku genetiku, endokrinologiju i dijabetologiju s dnevnom bolnicom, Klinika za dječje bolesti Zagreb

doc. dr. sc. DANIJELA PETKOVIĆ RAMADŽA, dr. med., specijalist pedijatar, uži specijalist bolesti metabolizma, Zavod za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

prof. prim. dr. sc. SILVIJA PUŠELJIĆ, dr. med., specijalist pedijatar, uži specijalist medicinske genetike i bolesti metabolizma, pročelnica Zavoda za neurologiju, genetiku, bolesti metabolizma, endokrinologiju i reumatologiju Klinike za pedijatriju, Klinički bolnički centar Osijek

MARIJA VIDAKOVIĆ, dr. med., specijalist pedijatar, Zavod za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

dr. sc. JOSIP VLAJIĆ, dr. med., specijalist ortopedije, uži specijalist dječje ortopedije, Odjel za dječju ortopediju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

VANA VUKIĆ, dr. med., specijalizantica pedijatrije, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

dr. sc. TAMARA ŽIGMAN, dr. med., specijalist pedijatar, uži specijalist medicinske genetike i bolesti metabolizma, Zavod za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

PREDGOVOR

Područje nasljednih metaboličkih bolesti zadnjih se godina razvija vrlo brzo. Otkrivaju se nove bolesti, nove dijagnostičke metode i nove mogućnosti liječenja pa je praćenje tog izuzetnog napretka vrlo teško. Zato ovim priručnikom želimo dijelom pomoći u edukaciji i informiranosti svih koji s bolesnima od nasljednih metaboličkih bolesti dolaze u dodir. S obzirom da nije bilo moguće osvrnuti se na čitavo ovo područje za ovu priliku odabrali smo kao glavnu temu “Bolesti kostiju i poremećaji prometa minerala u djece – nove spoznaje i mogućnosti liječenja”.

Ovaj priručnik nije zamišljen kao skup preporuka koje treba obavezno slijediti nego kao smjernice koje predstavljaju stavove autora pojedinih priloga i koje je korisno razmotriti u svakog bolesnika individualno, ovisno o dijagnozi, kliničkoj slici i rezultatima laboratorijskih pretraga. U tom smislu, nadam se da će priručnik biti koristan kako zdravstvenom osoblju tako i bolesnicima koji boluju od metaboličkih bolesti.

Urednici

SADRŽAJ

Razumijevanje pregradnje kostiju (VESNA KUŠEC)	1
Osteoporoza i denzitomerija u djece (DANIJELA PETKOVIĆ RAMADŽA)	8
Radiološke metode i osobitosti kostura u razvojnoj dobi (JURE BULJEVIĆ, MAJA PRUTKI, MISLAV ČAVKA)	18
Razvojni poremećaj kuka (JOSIP VLAIĆ)	24
Rahitis - lice i naličja (IVO BARIĆ)	32
Hipokalcijemija i tetanija (SILVIJA PUŠELJIĆ, NORA PERIĆ, EMA POZNIĆ, VIŠNJA TOMAC, NIKA PUŠELJIĆ)	37
Koji je najbolji dijagnostički i terapijski pristup skoliozi (MISLAV ČIMIĆ)	46
Bolesnik s lako lomljivim kostima- je li osteogenesis imperfecta? (LJUBICA ODAK, KATARINA VULIN)	51
Neurokirurško zbrinjavanje djece s koštanim displazijama (NIKO NJIRIĆ, IVAN PAŠALIĆ, HRVOJE JEDNAČAK)	56
Breme bolesti s izvankoštanom mineralizacijom. Ima li nade za bolesnike s progresivnom osificirajućom fibrodisplazijom? (VANA VUKIĆ)	61
Pojačana mineralizacija kosti i osteopetroza (MARIJA VIDAČKOVIĆ)	72
Niski rast - je li u osnovi bolest kostiju i što ne bismo trebali propustiti? (NEVENA KRNIĆ, MAJA VINKOVIĆ, DUJE BRAOVAC, KATJA DUMIĆ KUBAT)	76

RAZUMIJEVANJE PREGRADNJE KOSTIJU

Vesna Kušec

Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, Zagreb

TEMELJNA ZBIVANJA KOŠTANOG TKIVA

Uzajamno i usklađeno djelovanje stanica u koštanom tkivu, osteoblasta i osteoklasta, ali i drugih stanica pridruženih tkiva, omogućava pet temeljnih zbivanja: pregradnju, rast, oblikovanje, cijeljenje i metaboličke procese. Skupina osteoklasta i osteoblasta, zajedno sa središnjom kapilarom, živčanim ogrankom i pridruženim vezivnim tkivom čini funkcionalno ustrojstvo karakteristično za koštano tkivo – temeljnu višestaničnu jedinicu (engl. *basic multicellular unit*, BMU).

Pregradnja (engl. *remodeling*) je obnavljanje kosti i zamjena mikroskopskih količina kosti novostvorenim koštanim tkivom koje se odvija tijekom cijelog života. Svrha pregradnje je obnova koštanog tkiva radi sprječavanja „zamora materijala“ i popravka mikroskopskih prijeloma i napuknuća kosti. Započinje *in utero* kad osteoklasti dopru krvnim žilama do mineraliziranih hrskavičnih osnova dugih kostiju i razgrade kalcificiranu hrskavicu. Na mjestu uklonjene kalcificirane hrskavice, osteoblasti izgrade primarno koštano tkivo koje će kasnije postupno biti pregrađivano. Pregradnja započinje aktivacijom osteoklasta na dijelovima kostura koje je potrebno obnoviti ili popraviti i traje 3 – 4 tjedna kad osteoklasti izdube i otope staru kost (razgradnja). Makrofazi iz koštanog prostora izgube i izravnavaju nastale udubine te pripreme podlogu za osteoblaste i odlaganje bjelančevina koštanog matriksa. Ovo se naziva fazom obrata. Osteoblasti će u fazi izgradnje na tom mjestu izlučivati kolagen tipa I i ostale bjelančevine koštanog matriksa tijekom tri mjeseca. Koštani matriks mineralizira ulaganjem kristala između i kroz kolagena vlakna za čvrstoću koštanog tkiva. Koncentracija kalcija i fosfata u izvanstaničnoj tekućini dostatna je za stvaranje kristala kalcijevog hidroksiapatita, ali to sprječavaju pirofosfati u mikro-okolišu. Koštana alkalna fosfataza koju izlučuju osteoblasti lokalizirano neutralizira pirofosfate i koštani matriks mineralizira. Po završetku ovih razdoblja pregradnje, koštano tkivo na mjestu novostvorene kosti bit će u mirovanju tijekom sljedeće 1 – 2 godine. Pregradnja se odvija uvijek u istom smjeru, tj. započinje aktivacijom osteoklasta i razgradnjom, vrijeme razgradnje i izgradnje je postojano, ali razdoblje mirovanja podložno je promjeni ovisno o zbivanjima u organizmu.

Mnogi hormoni, čimbenici rasta i drugi vrše učinak putem svojih receptora na osteoblaste koji, ovisno o poticaju, luče RANK (engl. *receptor activator of NF κB*) koji potiče osteoklastnu proliferaciju, diferencijaciju, aktivaciju i razgradnju, odnosno luče osteoprotegerin koji koči osteoklaste, potiče njihovu apoptozu i sprječava razgradnju kosti.

Stvaranje oblika (engl. *modeling*) kosti i kostura zbivanja su koja omogućuju usklađeno i programirano dodavanje i uklanjanje koštanog tkiva na određenim mjestima za stvaranje oblika kosti u kosturu.

Rast kostura povećanje je ukupne količine koštanog tkiva, ali također uključuje lokalizirano dodavanje i uklanjanje koštanog tkiva sa svrhom postizanja izgleda i veličine kostura.

Cijeljenje kosti je proces premoštavanja razmaka između koštanih ulomaka nakon prijeloma. Nakon organiziranja ugruška, stvara se vezivni kalus u koji će postupno urastati novostvoreno koštano tkivo s krajeva ulomaka, te mineralizirati.

Dodatno koštani sustav ima funkciju spremišta minerala koji fizikalnim i kemijskim procesima mogu otpuštati u izvanstaničnu tekućinu.

Osteoblasti imaju zajedničko podrijetlo stromalnih stanica preteča, kao i vezivne, masne, hrskavične i mišićne stanice. Sintetiziraju i izlučuju organski dio koštanog matriksa, a najvažniji su kolagen tip I i koštana alkalna fosfataza. Te su stanice kubičnog oblika i smještene su isključivo u jednom sloju koštane površine prema sržnom prostoru. Osteoblasti koji su utonuli u koštani matriks postaju osteociti, imaju vrlo oskudnu citoplazmu, ali zato imaju dugačke citoplazmatske izdanke kojima su u dodiru s okolnim stanicama. Važna funkcija osteocita je u biomehaničkoj prilagodbi kostura.

Osteoklasti su hematopoetsko-makrofagnog podrijetla. U diferencijaciji se nekoliko mononuklearnih stanica udružuje u zreli i funkcionalni osteoklast s više jezgara. Osteoklasti se pomiču po endostealnoj koštanoj površini i razgrađuju kost izlučujući enzime i vodikove ione u prostor izoliran ispod stanice.

(Dodatne informacije o regulaciji koštanog tkiva se mogu pročitati u nekim od preglednih radova, primjerice Bolamperti et al. 2022, , Crockett et al. 2011, Daponte 2024, Kikyo 2024, Kim et al. 2020.)

RAZVOJ KOSTURA I PROMJENE TIJEKOM ŽIVOTA

U prenatalnom razvoju koštanog sustava mineralizacija se događa u drugom i trećem trimestru trudnoće. Aktivan transport kalcija, fosfata i magnezija putem pla-

cente iz majčinog organizma ostvaruje visoke koncentracije ovih minerala u fetusu. To omogućuje PTH i PTHrP (engl. *PTH related peptide*, bjelančevina slična paratireoidnom hormonu) koji su sintetizirani u fetusu, dok hormoni i čimbenici regulacije minerala u tijelu majke nisu presudni. Primjerice PTH iz organizma majke ne prelazi placentu, a 25-OH D se inaktivira u tom procesu. Nakon rođenja, kalcij i minerali neophodni za mineralizaciju kosti, dopijevaju putem prehrane i probavnog trakta. U početku je apsorpcija kalcija pasivna i potpomognuta laktozom, dok ne započne sinteza 1,25-(OH)₂ D u bubrežima nakon nekoliko dana. Visoke koncentracije kalcija i fosfata prisutne u fetusu ubrzo nakon rođenja normaliziraju se, kao i lučenje ključnih hormona regulacije metabolizma minerala.

Neprijeporno važni čimbenici razvoja i zdravlja koštanog sustava su pravilna prehrana s dostatnom količinom kalcija u prehrani, D vitamin i tjelesna aktivnost. Preporuke dnevnog unosa kalcija i D vitamina podešene su prema dobi i spolu, te sukladno zdravstvenim rizicima.

U djetinjstvu se koštani sustav i koštana masa povećavaju sa zaustavljanjem rasta u visinu nakon puberteta (zatvaranje epifiznih pukotina) i ostvarivanjem vršne koštane mase u razdoblju 30 – 40 god. Do kasnog adolescentnog doba postignuto je 90% vršne koštane mase, a što ukazuje na količinu koštane mase koju će ostvariti u odrasloj dobi, odnosno postojanje rizika za smanjenu koštanu masu. Spolni dimorfizam u veličini kostura i koštanoj masi se očituje već sa 6 godina. U dječaka je koštana masa veća, a dimenzije i neke osobitosti kostiju (debljine korteksa, vanjskog i unutarnjeg promjera dugih kostiju, šupljikavosti korteksa) su različite od onih u djevojčica, s ishodom na biomehanička svojstva kostiju i manjim rizikom za prijelome u dječaka. U djetinjstvu i osobito u pubertetu je rast kostura ubrzan, ali novostvoreni koštani matriks ne mineralizira istom brzinom te čvrstoća kosti nije ostvarena, a prijelomi se učestali. Prema nekim navodima u razdoblju najbržeg rasta prijelom se dogodi u svakog drugog ili trećeg djeteta koji je uzrokovan događajem koji odgovara padu sa stojeće visine i bez ubrzanja (primjerice u trčanju). Najveća pojavnost prijeloma je u razdoblju puberteta, ranije se pojavljuje u djevojčica nego u dječaka, a u istraživanjima dugoročnog praćenja je nađen porast pojavnosti. Mogući razlozi su neadekvatna prehrana u adolescenata, nedostatna tjelesna aktivnost, ali i aktivnosti koje nose povećan rizik ozljede i prijeloma (npr. „skateboard“, trampolin).

Količina koštane mase nakon četvrtog desetljeća se smanjuje, ravnoteža razgradnje i izgradnje je u korist razgradnje, a to je osobito izraženo naglim gubitkom koštane mase u razdoblju menopauze. Gubitak koštane mase u postmenopauzi je ubrzan

tijekom desetak godina, a nakon toga je brzina postojana. U starijih muškaraca brzina gubitka koštane mase je podjednaka. Osteoporoza se pojavljuje u svake 2 – 3 žene nakon 65. godine, te u svakog petog muškarca nakon 75. godine. Osim učinka razlike u hormonskom statusu i smanjenom lučenju estrogena u postmenopauzi, koštana masa i kostur genetski su veći u muškaraca.

Fizička aktivnost i stezanje mišića potezanjem hvatišta mišića na kostima ima povoljan učinak na koštani sustav. Promjene sila tlaka i vlaka u koštano tkivu potiču pregradnju kosti i prilagodbu na način da se koštano tkivo ukloni ili nadopuni sa svrhom smanjenja napetosti koje su potaknule pregradnju. U tjelesnom razvoju procesi rasta kostura i mišićnog tkiva stvaraju sile i napetosti u koštano tkivu, te tako potiču prilagodbu i pregradnju kosti. Mehanički učinak ili učinak tjelesne aktivnosti na koštanu pregradnju odvija se posredstvom osteocita koji će na promjene tlaka i protoka izvanstanične tekućine lučiti signalne molekule za lokalne promjene razgradnje i izgradnje. Tjelesna aktivnost je važna za zdravlje koštanog sustava tijekom cijelog života, u djece za razvoj kostura i ostvarivanje vršne koštane mase, a u odraslih pospješuje održavanje kosti i fleksibilnost lokomotornog sustava. U odraslih je također važan povoljan učinak tjelesne aktivnosti na koštanu masu, ali je učinak prisutan samo dok traje tjelesna aktivnosti.

Koštanu pregradnju moguće je procijeniti biokemijskim pretragama u krvi i mokraći. Parametri koštane izgradnje tvari su koje sintetiziraju i luče osteoblasti i to su fragmenti kolagena tip I, osteokalcin i koštana alkalna fosfataza koji se mjere u krvi. Enzim tartarat-rezistentnu kiselu fosfatazu 5b proizvode osteoklasti i zajedno s dijelovima razgrađenog kolagena tip I pokazatelji su koštane razgradnje koji se mjere u krvi. Neki fragmenti razgrađenog kolagena tip I izlučuju se bubrezima te je njihovo mjerenje moguće u mokraći. Ovi pokazatelji odražavaju akutne i kronične promjene koštane pregradnje, korisni su u praćenju učinka liječenja bolesti koštanog metabolizma. Bolji dijagnostički ishod imaju uz standardne slikovne metode tj. RTG snimke i denzitometriju. Koštana pregradnja intenzivna je tijekom rasta i odražava raznolikost intenziteta rasta ovisno o dobi, spolu, ali i individualno. To doprinosi znantnoj biološkoj varijabilnosti pokazatelja koštane pregradnje i poteškoćama u primjeni i tumačenju ovih parametara u dječjoj dobi. Pokazatelji koštane pregradnje mogu doprinijeti u zdravstvenoj skrbi djece s poremećajem rasta i procjeni učinka liječenja. Primjena više pokazatelja koštane pregradnje u ovu svrhu može dati bolju procjenu tjelesnog rasta zbog slabe osjetljivosti i prognostičke važnosti pojedinačnog pokazatelja.

NEPOVOLJAN UČINAK NEKIH ČESTIH STANJA NA KOŠTANI SUSTAV

U nastavku su prikazani neki primjeri promjena zdravstvenog stanja s učinkom na koštani sustav i koštanu pregradnju. U pravilu sva zbivanja u zdravlju i bolesti imaju ishod na koštano tkivo.

LIJEČENJE KORTIKOSTEROIDIMA

Učinak liječenja kortikosteroidima na koštani sustav (*glucocorticoid induced osteoporosis*) prepoznati je problem u odraslih i postoje preporuke za odrasle osobe. U djece posljedice liječenja kortikosteroidima mogu nastupiti vrlo rano nakon započetog liječenja s asimptomatskim i neprepoznatim prijelomima kralježnice. Prijelom kralješka u djece može u potpunosti zacijeliti tijekom rasta i bez liječenja osteoporoze, s boljim izgledom u oporavka u mlađe djece zbog potencijala tjelesnog rasta.

Nepovoljan učinak kortikosteroida na koštani sustav očituje se na kočenje rasta zbog poticanja apoptoze hondrocita u zoni rasta, apoptoze osteocita i reakcije na mehanički podražaj, pospješuje koštanu razgradnju i produžuje život osteoklasta, smanjuje koštanu izgradnju i potiče apoptozu osteoblasta, te posredno i uslijed učinka na osovinu hipotalamus-hipofiza. Dijelovi kralježnice koji u djece mogu biti zahvaćeni osteoporotskim prijelomima se razlikuje od odraslih, te su prijelomi lokalizirani u dijelu Th5 – Th7 i L1 – L2 kralježnice. Razlika u smještaju pojavnosti prijeloma u odnosu na odrasle pripisuje se drugačijoj zavinutosti kralježnice.

ADIPOZITET

Učestalost pretilosti kao važan zdravstveni problem i povezana saznanja ukazuju na dvojaki učinak masnog tkiva i prekomjerne težine na koštani sustav. Mehaničko opterećenje koje vrši povećana tjelesna težina je povoljno za koštanu masu, a tome se pridodaje i zaštitni učinak, primjerice pri padu. Novija saznanja ukazuju da suvišak masnog tkiva ima nepovoljan učinak zbog sustavne slabe upale i lučenja proupalnih citokina i leptina. Visceralno masno tkivo i adipokini moguće imaju dodatni učinak na koštano tkivo. U sržnom prostoru u pretilih je pretežno zastupljeno masno tkivo i preusmjerenje zajedničkih stanica preteča prema adipocitima, umjesto osteoblastima ima za posljedicu smanjenu koštanu izgradnju. Učinak pretilosti također ovisi o životnoj dobi, te će u djece imati pretežno nepovoljan ishod za koštani sustav. Osim navedenog, pretilost je uzrokom slabije pokretnosti i okretnosti, a što povećava rizik pada i prijeloma.

DIJABETES

Povezani s debljinom su učinci dijabetesa na koštani sustav i povećan rizik prijeloma. Štetan učinak na koštani sustav imaju hiperglikemija s posljedičnim promjenama u koštanom tkivu (engl. *advanced glycation end-product*, AGE), visceralni adipozitet i lučenje adipokina, te smanjena mišićna masa. Koštana masa u ovih bolesnika nije smanjena, ali nakupljanje AGE u koštanom tkivu uzrokuje promjenu svojstava i čvrstoće koštanog tkiva (kvalitete kosti) te pridruženih malih krvnih žila. Promjene kvalitete kosti nije moguće ustanoviti standardnim slikovnim metodama (RTG, denzitometrija).

LITERATURA

1. Bolamperti S, Villa I, Rubinacci A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. *Bone Res* 2022; 10, 48-67.
2. Cipriani C, Colangelo L, Santori R, Renella M, Mastrantonio M, Minisola S et al. () The Interplay Between Bone and Glucose Metabolism. *Front Endocrinol* 2020;11:122-31.
3. Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP, Hocking LJ, Helfrich MH. Bone remodelling at a glance. *J Cell Sci* 2011;124:991-8.
4. Daponte V, Henke K, Drissi H. Current perspectives on the multiple roles of osteoclasts: Mechanisms of osteoclast-osteoblast communication and potential clinical implications. *Elife* 2024; 13:e95083.
5. Fintini D, Cianfarani S, Cofini M, Andreoletti A, Ubertini GM, Cappa M et al. () The Bones of Children With Obesity. *Front Endocrinol* 2020;11:200-16.
6. Grigoryan S, Clines GA. Hormonal Control of Bone Architecture Throughout the Lifespan: Implications for Fracture Prediction and Prevention *Endocrine Practice* 2024;30: 687-94.
7. Hart NH, Newton RU, Tan J, Rantalainen T, Chivers P, Siafrikas A et al. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2020;20:347-71.
8. Heaney RP, Weaver CM. Newer perspectives on calcium nutrition and bone quality. *J Am Coll Nutr* 2005;24:574S-81S.
9. Herrmann M, Engelke K, Ebert R, Müller-Deubert S, Rudert M, Ziouti F et al. Interactions between Muscle and Bone—Where Physics Meets Biology. *Biomolecules* 2020; 10:432-62.
10. Hough FS, Pierroz DD, Cooper C, Ferrari SL; IOF CSA Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms in endocrinology: Mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2016;174:R127-38.
11. Jürimäe J. Interpretation and application of bone turnover markers in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22:494-500.
12. Khosla S, Melton LJ 3rd, Dekutoski MB, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL. Incidence of childhood distal forearm fractures over 30 years: a population-based study. *JAMA* 2003;290:1479-85.
13. Kikyo, N. Circadian Regulation of Bone Remodeling. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25: 4717-34.
14. Kim JM , Lin C , Stavre Z , Greenblatt MB, Shim JH. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells* 2020, 9, 2073-87.

15. Gkastaris K, Goulis DG, Potoupnis M, Anastasilakis AD, Kapetanios G. Obesity, osteoporosis and bone metabolism *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2020;20:372-81.
16. Kovacs CS. Bone development and mineral homeostasis in the fetus and neonate: roles of the calciotropic and phosphotropic hormones. *Physiol Rev* 2014;94:1143-218.
17. Kovacs CS. Calcium, phosphorus, and bone metabolism in the fetus and newborn. *Early Hum Dev* 2015;91:623-8.
18. Lorentzon M, Branco J, Brandi ML, Bruyère O, Chapurlat R, Cooper C et al Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Adv Ther* 2019;36:2811-24.
19. Root AW, Levine MA. One half-century of advances in the evaluation and management of disorders of bone and mineral metabolism in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2023;36: 105-18.
20. Siminoski K, Lee KC, Jen H, Warshawski R, Matzinger MA, Shenouda N et al. STOPP Consortium. Anatomical distribution of vertebral fractures: comparison of pediatric and adult spines. *Osteoporos Int* 2012;23:1999-2008.
21. Ward LM Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Why Kids Are Different. *Front Endocrinol* 2020;11:576-605.

OSTEOPOROZA I DENZITOMERIJA U DJECE

Danijela Petković Ramadža

Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Osteoporoza je metabolička bolest kostiju karakterizirana smanjenom koštanom masom i gustoćom te poremećenom mikroarhitekturom kosti s posljedično smanjenom čvrstoćom i povećanim rizikom za nastanak prijeloma. Osteoporoza u dječjoj dobi može biti posljedica primarnih bolesti kostiju, drugih stanja kao što su nutritivni nedostaci, različite kronične bolesti i upotreba nekih lijekova, a ako etiologija ostane nerazjašnjena govorimo o idiopatskoj juvenilnoj osteoporozi.

Postavljanje dijagnoze osteoporoze u djece znatno je složenije nego u odraslih osoba jer koštana masa u djece varira ovisno o dobi, spolu i pubertetskom statusu, a niti vršna koštana masa još nije postignuta. Vršna koštana masa, definirana kao maksimalna mineralna gustoća kostiju, koja se obično postigne početkom trećeg desetljeća života, određena je genetskim čimbenicima. Da bi se ostvario taj genetski potencijal važno je u dječjoj i adolescentnoj dobi osigurati odgovarajuću prehranu s dovoljnim unosom kalcija, fosfata, proteina i vitamina D te redovitu i adekvatnu fizičku aktivnost (Tablica 1). Naime, preko 90 % vršne koštane mase dosegne se u razdoblju adolescencije. Upravo zbog toga, optimalni razvoj koštanog sustava u pedijatrijskoj dobi ključan je za zdravlje kostiju tijekom cijelog života. To nam daje jedinstvenu priliku da odgovarajućim intervencijama ili liječenjem poboljšamo koštanu masu u djece s niskom mineralnom gustoćom kostiju, kako bismo osigurali bolje zdravlje kostiju u odrasloj dobi.

TABLICA 1. Preporučeni unos kalcija i vitamina D u dječjoj dobi (prema smjernicama odbora Instituta za medicinu iz 2011., referenca 5)

Dob	Kalcij (mg)	Vitamin D (IU)
0 – 6 mjeseci	200	400
7 – 12 mjeseci	260	400
1 – 3 godine	700	600
4 – 8 godina	1000	600
9 – 18 godina	1300	600

POSTAVLJANJE DIJAGNOZE OSTEOPOROZE U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI

Dijagnoza osteoporoze u djece ne može se postaviti samo na temelju nalaza smanjene mineralne gustoće kosti jer, za razliku od odraslih, ne postoji jasna povezanost mineralne gustoće kostiju s rizikom nastanka prijeloma. Prema Međunarodnom udruženju za kliničku denzitometriju (ISCD, engl. *International Society for Clinical Densitometry*), kriteriji za postavljanje dijagnoze osteoporoze u djece su smanjena mineralna gustoća kostiju za dob i spol (Z-vrijednost $\leq -2,0$) i anamnestički podatak o kliničkim značajnim prijelomima, i to dva i više prijeloma duge kosti do desete godine ili tri i više prijeloma duge kosti do 19. godine, odnosno kompresijski prijelom jednog ili više kralježaka neovisno o mineralnoj gustoći kostiju. Ovako postavljene kriterije spriječili su pretjerano i neopravdano postavljanje dijagnoze osteoporoze u zdrave djece, ali imaju određene nedostatke. Naime, pacijenti s kroničnim bolestima praćenim osteoporozom se zbog (ne)zadovoljavanja navedenih kriterija odgođeno liječe pa češće razvijaju prijelome kostiju i zbog toga mogu imati lošiji ishod. Zato među stručnjacima za bolesti kostiju dječje dobi prevladava mišljenje da se definicija osteoporoze treba dodatno prilagoditi pa možemo očekivati reviziju kriterija u skorijoj budućnosti, a i sami trebamo u praksi biti kritični prema uporabi te definicije.

PRIMARNA OSTEOPOROZA

Primarna osteoporoza odnosi se na bolesti koje dovode do poremećaja u strukturi kosti i posljedično pojačane lomljivosti i/ili iskrivljenja kostiju. U ovu se skupinu ubrajaju razni prirođeni poremećaji od kojih možemo izdvojiti poremećaje u sintezi i modifikaciji kolagena, poremećaje osifikacije i mineralizacije te poremećaje funkcije osteoblasta i osteoklasta. Bolesti koje uzrokuju primarnu osteoporozu vrlo su heterogene, od koštanih displazija letalnih *in utero* do pojačane lomljivosti kostiju s blagom kliničkom slikom. Najčešći uzrok primarne osteoporoze je *osteogenesis imperfecta* koja je opisana u zasebnom tekstu ovog priručnika. Sindrom osteoporoza-pseudogliom, uzrokovan bialelnim patogenim mutacijama gena *LRP5*, karakteriziran je oštećenjem vida i teškom juvenilnom osteoporozom. Od drugih bolesti s primarnom osteoporozom valja izdvojiti sindrome s pojačanim laksitetom (npr. Ehlers-Danlos, Marfan ili Loeys-Dietz) i hipofosfataziju, a od poremećaja intermedijarnog metabolizma klasičnu homocistinuriju i lizinuričku intoleranciju proteina.

SEKUNDARNI UZROCI NISKE MINERALNE GUSTOĆE KOSTIJU I OSTEOPOROZE U DJECE

Sekundarni uzroci osteoporoze u dječjoj dobi su brojni (Tablica 2). Na prvom su mjestu niski unos kalcija i nedostatak vitamina D, bilo zbog manjkave prehrane (npr. *anorexia nervosa*) ili sindroma malapsorpcije (npr. celijakija, upalne bolesti crijeva, cistična fibroza). Patogeneza osteoporoze u sindromima malapsorpcije puno je složenija od samog manjka nutrijenata i njoj pogoduju upalni medijatori u sklopu osnovne bolesti, upotreba kortikosteroida i zakašnjeni pubertet. Drugi značajan patomehanizam je gubitak mehaničkog učinka na izgradnju kosti uslijed slabe aktivnosti ili imobilizacije. Zato pacijenti s neurološkim (npr. cerebralna paraliza) ili neuromišićnim bolestima (npr. spinalna mišićna atrofija i mišićna distrofija Duchenne) često razvijaju osteoporozu. Kako hormoni utječu na aktivnost osteoblasta i osteoklasta, razni poremećaji rada endokrinih žlijezda mogu biti uzrok osteoporoze (hiperparatireoidizam, hipogonadizam, manjak hormona rasta, hiperkortizolizam, hipertireoza i loše kontrolirana šećerna bolest). Brojne kronične bolesti također su praćene smanjenom mineralnom gustoćom kostiju. Među njima treba izdvojiti kroničnu bubrežnu bolest u kojoj je patogeneza nastanka osteoporoze vrlo složena, a između ostalog je posljedica sekundarnog/tercijarnog hiperparatireoidizma, hiperfosfatemije i smanjene aktivnosti 1- α hidroksilaze. Važan uzrok sekundarne osteoporoze je kronična upotreba određenih lijekova, npr. antiepileptika koji remete metabolizam vitamina D (npr. fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin), metotreksata, analoga GnRH i kortikosteroida. Kortikosteroidi, koji su najčešći uzrok jatrogene osteoporoze u djece, nepovoljno utječu na promet kalcija i funkciju osteoblasta i osteoklasta. U djece s leukemijama i kroničnim reumatološkim bolestima, uz dugotrajnu terapiju kortikosteroidima, razvoju osteoporoze pogoduje djelovanje citokina i upalnih procesa.

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP DJETETU SA SUMNOM NA OSTEOPOROZU

Prijelomi kostiju dječjoj dobi su česti i prema epidemiološkim studijama trećina do polovica sve djece zadobije prijelom duge kosti tijekom odrastanja, a 10 – 25 % od njih ima dva ili više prijeloma tijekom djetinjstva. Stoga je katkada izazovno razlučiti koga i kada uputiti na daljnju obradu. Pri donošenju odluke važno je saznati o mehanizmu nastanka prijeloma i vrsti traume, odnosno tipu i radiološkim karakteristikama prijeloma. Prijelomi nastali tijekom blaže traume (pad sa stoje-

TABLICA 2. Neki uzroci sekundarne osteoporoze u dječjoj dobi

Nutritivni deficit i malapsorpcijski sindromi Nedostatan unos kalcija i vitamina D Pothranjenost, <i>anorexia nervosa</i> Malapsorpcijski sindromi (celijakija, cistična fibroza, kolestatske bolesti) Upalne bolesti crijeva
Imobilizacija ili smanjena pokretnost Cerebralna paraliza Spinalna mišićna atrofija Duchenneova mišićna distrofija Ozljeđe leđne moždine <i>Spina bifida</i> Dugotrajna imobilizacija
Endokrini poremećaji Hipergonadotropni hipogonadizam Hipogonadotropni hipogonadizam Hiperkortizolemija Hipertireoza Manjak hormona rasta Šećerna bolest
Kronične bolesti Reumatske bolesti i druga kronična upalna stanja Kronična bubrežna bolest Kronične bolesti jetre Hematološke bolesti (leukemija, mastocitoza, talasemija, anemija srpastih stanica)
Metaboličke bolesti Gaucherova bolest i neke druge lizosomske bolesti nakupljanja Organske acidurije (propionska, metilmalonska) Glikogenoze
Jatrogeni uzroci Antiepileptici Sistemska kortikosteroidna terapija Analozi GnRH Depo medroksiprogesteron acetat Antiretrovirusni lijekovi Imunosupresivi Kemoterapija Zračenje

će visine, pri gibanju ne bržem od brzine hoda), kominutivni (višefragmentni) ili atipični prijelomi koji nisu objašnjivi mehanizmom ozljede, trebaju pobuditi sumnju na stanje s pojačano lomljivim kostima. Dodatna upozoravajuća obilježja su ponavljani prijelomi, pozitivna obiteljska anamneza, postojanje bolesti ili stanja koje uzrokuju smanjenu koštanu masu, ili određene osobitosti u statusu (npr. plave sklere, hiperelastičnost kože i zglobova ili iskrivljenja kostiju). U diferencijalnoj dijagnozi ponavljajućih prijeloma treba razmotriti i mogućnost zlostavljanja djeteta. Na navedeno će uputiti odgođeno traženje medicinske pomoći, prijelomi različitog

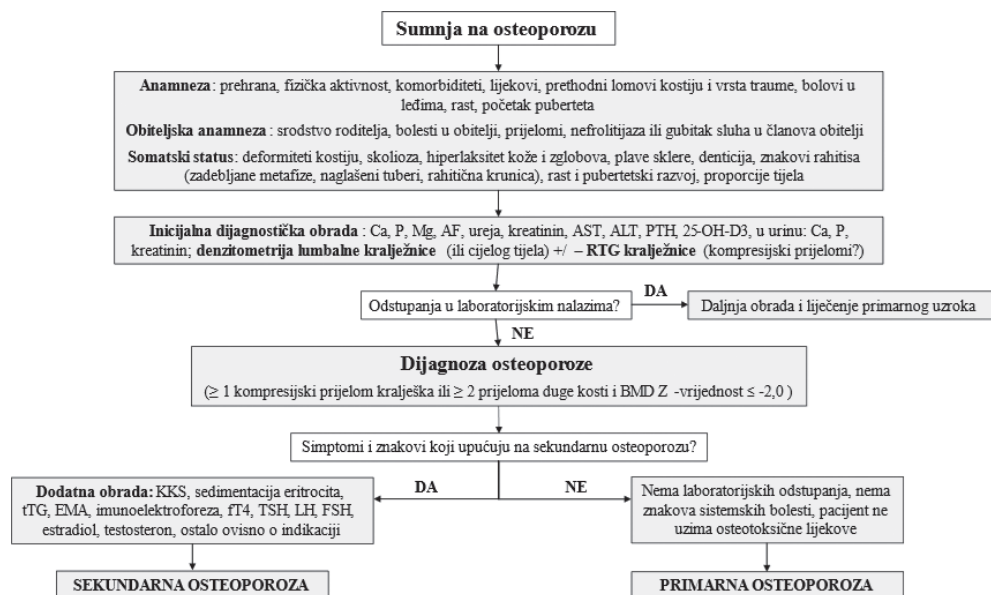
stupnja starosti, prijelomi pločastih kostiju u odsustvu značajnije traume, hematomi ili druge ozljede po tijelu.

Obrada djeteta sa sumnjom na pojačanu lomljivost kostiju uključuje temeljitu osobnu i obiteljsku anamnezu, fizikalni pregled, biokemijske analize i denzitometriju, a prema potrebi i dodatne radiološke pretrage (Slika 1). U djece u koje rast još nije završen treba pomisliti na rahitis pa su pretrage koje valja učiniti na početku obrade serumski kalcij, fosfor, magnezij, aktivnost alkalne fosfataze, 25-OH-D vitamin i paratireoidni hormon (PTH) te u urinu kalcij, fosfor i kreatinin (u 24-satnom urinu ili porciji u manje djece). Uz to valja učiniti acidobazni status i testove za procjenu funkcije jetre i bubrega (uključujući analizu urina). Nakon što se isključi rahitis, treba temeljem anamnestičkih podataka i fizikalnog statusa razmotriti ima li dijete elemenata za akutno ili kronično stanje koje je uzrok sekundarnoj osteoporozi i ovisno o tomu planirati daljnje ciljne pretrage. Ako dijete ima bolove u leđima ili sekundarnu osteoporozu u bolestima u kojima su česte asimptomatske frakture kralježaka (akutna leukemija, mišićna distrofija Duchenne) treba učiniti i latero-lateralnu rentgensku snimku kralježnice. U pacijenata sa sumnjom na monogensku bolest kao uzrok osteoporozi (primarna osteoporoza) treba učiniti gensko testiranje radi postavljanja/potvrde točne dijagnoze. Najčešće se analiziraju genski paneli ili sekvenciranje cijelog egzoma, a ponekad i genom.

Dijagnoza idiopatske juvenilne osteoporoze postavi se u pacijenata s izoliranom osteoporoza koji nakon molekularno-genetičkih analiza ostanu nerazjašnjeni. Za ovo stanje karakteristični su početak simptoma prije puberteta, bolovi u leđima, kukovima i nogama te prijelomi dugih kostiju i kralježaka. S nastupom puberteta stanje se obično popravi. U nekih je pacijenata s ovim entitetom dokazana heterozigotna mutacija gena *LRP5*.

DENZITOMETRIJA KOSTIJU

Denzitometrija kostiju X-zrakama dvostruke apsorpcimetrije (DXA, engl. *dual-energy X-ray absorptiometry*) metoda je procjene koštane mase i posredno čvrstoće kosti, kojom se mjeri količina minerala u kosti (BMC, engl. *bone mineral content*) izražena u gramima (g) i mineralna gustoća kosti (BMD, engl. *bone mineral density*) izražena u g/cm³ iz koje se izračunava Z-vrijednost u odnosu na dob, spol i rasu. Zbog široke dostupnosti pretrage, definiranih referentnih vrijednosti i relativno male doze zračenja, denzitometrija je metoda izbora u dijagnostici osteoporoze u djece i odraslih.



SLIKA 1. Algoritam obrade djeteta sa sumnjom na osteoporozu (preuzeto i prilagođeno iz reference 1) Napomena: izbor pretraga i redoslijed obrade uvelike ovise o anamnestičkim podacima i somatskom statusu. Ca – kalcij, P – fosfati, Mg – magnezij, AF – alkalna fosfataza, AST – aspartat aminotransferaza, ALT – alanin aminotransferaza, PTH – paratireoidni hormon, 25-OH-D₃ – 25-hidroksi vitamin D, KKS – kompletna krvna slika, tTG – protutijela na tkivnu transglutaminazu, EMA – endomizijska protutijela. fT4 – slobodni tiroksin, TSH – tiroidni stimulirajući hormon, LH – luteinizirajući hormon, FSH – folikul-stimulirajući hormon.

U dječjoj dobi najpouzdanija je analiza lumbalne kralježnice ili cijelog tijela bez glave (TBLH, engl. *total body less head*). Denzitometrija lumbalne kralježnice može se učiniti već u dojenačkoj dobi, ali je važno osigurati da dijete tijekom snimanja miruje, dok se snimanje cijelog tijela zbog lošije reproducibilnosti rezultata obično radi nakon treće godine života. Prednost denzitometrije cijelog tijela je što se uz mineralnu gustoću kostiju mogu dobiti podaci o mišićnoj masi i gustoći masnog tkiva. U djece u koje nije moguće učiniti denzitometriju lumbalne kralježnice ili cijelog tijela npr. zbog metalnih implantata u kralježnici, teške skolioze s torzijom ili nemogućnosti namještanja za izvođenje pretrage, može se snimiti bedrena kost proksimalno ili distalno ili palčana kost. Međutim, za pravilno tumačenje tih rezultata važno je imati odgovarajuće referentne vrijednosti prema dobi, spolu i rasi djeteta. Ograničenje ove pretrage je dvodimenzionalno zbirno mjerenje gustoće kortikalne i trabekularne kosti zbog čega se ne može procijeniti mikroarhitektura kosti. Dodatno, dobiveni rezultat je neprecizan ako dijete visinom odstupa od svojih vršnjaka (djeca niskog rasta će imati lažno nižu mineralnu gustoću kostiju). Zbog toga se radi korekcija prema Z-vrijednosti visine te se tako dobije točna procjena mineralne gustoće

kostiju. Pri interpretaciji rezultata treba uzeti u obzir i eventualno odstupanje u pubertetskom razvoju. Termin osteopenija ne treba koristiti u dječjoj dobi, a ako je Z-vrijednost $\leq -2,0$ govorimo o smanjenoj mineralnoj gustoći kostiju za dob. Nova metoda koja je prihvaćena od ISCD-a je detekcija prijeloma kralježaka denzitometrijom (VFA, engl. *vertebral fracture assessment*). Ona može zamijeniti radiografske snimke kralježnice za procjenu simptomatskih i asimptomatskih kompresijskih prijeloma kralježaka. Prijelomi kralježaka procjenjuju se semikvantitativnom metodom po Genantu prema kojoj gubitak visine trupa $>20\%$ ukazuje na kompresijsku frakturu. Kontrolna mjerenja radi praćenja dinamike i učinka liječenja najčešće se uobičajavaju učiniti nakon godinu dana, a ne preporučuje se interval snimanja kraći od 6 mjeseci. No, ako se ne planira mijenjati terapija, kontrolno mjerenje može se učiniti za dvije godine ili u duljem vremenskom intervalu.

OSTALE DIJAGNOSTIČKE METODE ZA PROCJENU OSTEOPOROZE

Kvantitativna ultrasonografija (QUS, engl. *quantitative ultrasonography*) je zbog izostanka zračenja predložena kao metoda za procjenu mineralne gustoće kostiju u djece i mladih odraslih. Međutim, zbog nedovoljne osjetljivosti i pouzdanosti, ne preporuča se koristiti ovu metodu u rutinskoj dijagnostici osteoporoze u dječjoj dobi.

Rentgenske snimke nisu optimalne za procjenu mineralne gustoće kostiju jer se promjene u vidu demineralizacije, stanjenog korteksa ili gracilnih kostiju vide tek nakon većeg gubitka kosti (oko 30 – 40 %). Međutim, radiografsko snimanje treba učiniti ako postoji sumnja na određenu patologiju koja je u podlozi pojačane sklonosti lomovima (rahitis, koštane displazije, cistične promjene kostiju, osteopetroza, ...). Tijekom dijagnostičke obrade djeteta s visokim rizikom od razvoja osteoporoze indicirano je učiniti lateralnu snimku kralježnice radi otkrivanja asimptomatskih kompresijskih prijeloma kralježaka, ako nije dostupna VFA.

Metoda kvantitativne kompjuterske tomografije za procjenu mineralne gustoće kostiju (QCT, engl. *quantitative computed tomography*; pQCT, engl. *peripheral QCT*; HR-pQCT, engl. *high resolution QCT*) uglavnom se koristi u kliničkim istraživanjima, a za kliničku upotrebu nužno je imati odgovarajuće referentne vrijednosti zdrave populacije djece te educirane i iskusne dijagnostičare. Prednost je trodimenzionalni prikaz geometrije kostiju u kojem je jasno razgraničena trabekularna i kortikalna kost. Negativna strana je veća doza zračenja u odnosu na denzitometriju.

Biopsija kosti može dati vrlo korisne histomorfometrijske podatke i indicirana je u pacijenata s nerazjašnjenom osteoporozom, ali se u kliničkoj praksi izvodi samo u ekspertnim centrima, s obzirom na to da je pretraga invazivna, a za pravilnu interpretaciju nalaza treba imati dovoljno iskustava.

LIJEČENJE OSTEOPOROZE U DJEČJOJ DOBI

Prvi korak u prevenciji i liječenju osteoporoze je osiguravanje zdrave prehrane s dostatnim unosom kalcija i vitamina D, a ako to nije moguće ostvariti, uvode se dodaci prehrani. U određenim bolestima i stanjima (malapsorpcija, upalne i imunološke bolesti, terapija kortikosteroidima, pretilost) potrebne su više doze od onih preporučenih za zdravu populaciju djece pa prema tomu treba prilagoditi preporuke o uzimanju preparata kalcija i vitamina D. Dodatno valja preporučiti provođenje redovite fizičke aktivnosti, prilagođene stanju djeteta i osnovnoj bolesti, a radi mehaničkog učinka na povećanje koštane mase. U djece sa sekundarnom osteoporozom ključno je uklanjanje ili smanjenje čimbenika rizika od osteoporoze odnosno liječenje osnovne bolesti.

Najčešće korištena medikamentozna terapija su bisfosfonati koji pripadaju skupini antiresorptivnih lijekova. To su analozi pirofosfata koji se vežu za hidroksiapatit i inhibiraju resorpciju kosti. Oralni bisfosfonati su slabe bioraspoloživosti, a za nuspojavu imaju eroziju jednjaka u pacijenata s gastroezofagealnim refluksom, koji je čest u bolestima koje uzrokuju sekundarnu osteoporozu u dječjoj dobi, pa se u djece uglavnom preporučuje primjena intravenskih bisfosfonata. Pamidronat je najdulje korišten lijek u dječjoj dobi i s njim postoji najviše iskustva u višegodišnjem liječenju djece, no u posljednje vrijeme najčešće se koristi zoledronat koji je potentniji i primjenjuje se u duljim vremenskim razmacima. Prema trenutnim smjernicama, u djece nije preporučena profilaktička primjena bisfosfonata prije nastanka loma kosti, nego je liječenje indicirano nakon što se zadovolje kriteriji za osteoporozu. Ipak, kako prijelom može uzrokovati gubitak mogućnosti hoda u djece s neuromišićnim bolestima (npr. spinalnom mišićnom atrofijom), neki stručnjaci su stava da određene rizične pacijente treba liječiti prije nastanka prijeloma. Nasuprot tomu, osteoporozu u djeteta zbog prolazne ili izlječive bolesti (npr. akutna leukemija) najčešće nije potrebno liječiti jer oni imaju potencijal da se po izlječenju oporavi koštana masa i kompresijski prijelomi te normalizira visina trupova kralježaka. To osobito vrijedi za mlađu djecu koja imaju potencijal rasta i oporavka strukture kosti. Međutim, ako dijete ima jake bolove u leđima zbog kompresijskog prijeloma kralješka opravdano

je započeti liječenje da se smanje tegobe i ubrza proces oporavka kosti. Cilj liječenja je sprječavanje nastanka novih prijeloma, prestanak boli, reoblikovanje kralježaka i postizanje normalne mineralne gustoće kosti (Z-vrijednost između -2,0 i 0). Pacijenti na terapiji se jednom godišnje reevaluiraju kako bi se prilagodila doza i izbjegla jatrogena osteopetroza. Pacijenti s primarnom osteoporozom često se liječe do završetka rasta, s ciljem održavanja zadovoljavajuće mineralizacije novonastale kosti, ali uz smanjenje doze ili produljenje intervala između primjene lijeka, i to nakon što se postignu željeni učinci terapije. Pacijenti sa sekundarnom osteoporozom mogu se prestati liječiti nakon postizanja željenog učinka terapije i izlječenja osnovne bolesti ili smanjenja rizičnih faktora za osteoporozu. Međutim, ako su rizični faktori i dalje prisutni prelazi se na dozu održavanja uz titriranje terapije.

Od ostalih lijekova koji se koriste u odraslih, denosumab (monoklonsko protutijelo na RANKL) nije u široj primjeni u djece zbog *rebound* hiperkalcijemije, a teriparatid (analog PTH) se za sada izbjegava koristiti u dječjoj dobi zbog povezanosti s razvojem osteosarkoma u prekliničkim studijama, koja međutim kasnije nije potvrđena. Od lijekova koji su u fazi kliničkih studija za primjenu u djece, valja izdvojiti rosozumab, protutijelo na sklerostin (endogeni inhibitor izgradnje kosti).

Zbog prethodno navedenih osobitosti osteoporoze dječje dobi i izazova u dijagnosticiranju i liječenju, djeca s osteoporozom trebaju se liječiti i/ili pratiti u specijaliziranim centrima.

LITERATURA

1. Ciancia S, Högl W, Sakkers RJB, i sur. Osteoporosis in children and adolescents: how to treat and monitor? *Eur J Pediatr.* 2023;182:501-11.
2. Dittrich ATM, Janssen EJM, Geelen J, Bouman K, Ward LM, Draaisma JMT. Diagnosis, follow-up and therapy for secondary osteoporosis in vulnerable children: A narrative review. *Applied Sciences.* 2023;13(7):4491.
3. Gordon RJ, Misra M, Mitchell DM. Osteoporosis and Bone Fragility in Children. U: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, i sur., ur. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. [ažurirano 20.7.2023; pristupljeno 23.8.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK593436/>
4. Lim DBN, Moon RJ, Davies JH. Advances in diagnosis and management of childhood osteoporosis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2022;14(4):370-84.
5. Ross, A.C. and Institute of Medicine (U. S.). Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium, Dietary reference intakes: calcium, vitamin D. 2011, Washington, DC: National Academies Press. xv,536, 1075-115.
6. Sakka SD, Cheung MS. Management of primary and secondary osteoporosis in children. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20969262.

7. Shaw N, Crabtree N. Bone density in children: what are we measuring? *Arch Dis Child*. 2019;104(11):1108-111.
8. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, i sur. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2018;54:223-33.
9. Ward LM. A practical guide to the diagnosis and management of osteoporosis in childhood and adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;14:1266986.
10. Ward LM, Weber DR, Munns CF, Höglér W, Zemel BS. A contemporary view of the definition and diagnosis of osteoporosis in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):e2088–97.
11. Weber DR, Boyce A, Gordon C, Höglér W, Kecskemethy HH, Misra M, Swolin-Eide D, Tebben P, Ward LM, Wasserman H, Shuhart C, Zemel BS. The utility of DXA Assessment at the forearm, proximal femur, and lateral distal femur, and vertebral fracture assessment in the pediatric population: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom*. 2019;22(4):567-589.

RADIOLOŠKE METODE I OSOBITOSTI KOSTURA U RAZVOJNOJ DOBI

Jure Buljević, Maja Prutki, Mislav Čavka

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju

Klinički bolnički centar Zagreb

Radiološke metode imaju ključnu ulogu u dijagnostici bolesti kostiju i poremećaja metabolizma minerala kod djece. Pravovremena i precizna identifikacija ovih poremećaja omogućuje učinkovito liječenje i smanjenje dugoročnih posljedica. Unatoč postojanju nekih preporuka korištenja algoritama kod radiološke obrade, često je potrebno ocijeniti “cost- benefit” zračenja i dobivene informacije kod pojedine pretrage; u tom kontekstu se često spominje načelo *as low as reasonably achievable* (ALARA), ali što nikako ne bi trebalo značiti što manje zračenja to bolje. Osim toga nužna je interdisciplinarna suradnja te angažman radiologa s interesom u muskuloskeletnu radiologiju i iskustvom u obradi pedijatrijskih pacijenata. Metaboličke bolesti kostiju obuhvaćaju raznoliku skupinu bolesti koje difuzno utječu na masu ili strukturu kostiju. Te bolesti imaju multifaktorijelne uzroke, od genetskih poremećaja, preko nutritivnih nedostataka, do stečenih stanja. Radiološke manifestacije također su raznolike, a isti bolestan proces može pokazivati širok raspon nalaza na skeletu.

Klasična radiografija (RTG), bilo digitalizirana (CR) ili digitalna (DR) ostaje zlatni standard i početna pretraga za osnovnu evaluaciju koštanih nepravilnosti u pedijatrijskoj populaciji. Iako je ograničena u prepoznavanju suptilnih promjena u gustoći kostiju, omogućuje brz uvid u anatomske deformacije i grubu procjenu mineralizacije kostiju. RTG se koristi kod djece s poremećajima rasta, a tipične indikacije uključuju procjenu koštane dobi, otkrivanje i karakterizaciju abnormalnosti (npr. znakovi rahitisa). Nadalje, konvencionalni RTG predstavlja osnovu za otkrivanje, karakterizaciju i praćenje koštanih lezija (npr. kod McCune–Albright sindroma), abnormalne kalcifikacije mekih tkiva (npr. fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), prijeloma (npr. osteogenesis imperfecta) i deformiteta (npr. Madelungova deformacija kod mutacija SHOX). Ipak RTG je metoda bazirana na ionizirajućem zračenju, pa u slučaju prekomjernih kontrola može imati neželjene nuspojave.

Ultrazvuk, za kojeg se često kaže da je “user dependent” (u slobodnom prijevodu, ovisno o korisniuku) a s čime se ne možemo složiti, jer su sve radiološke tehnike

“user dependent”, je lako dostupan te može biti koristan kod analize mekih tkiva i nije baziran na ionizirajućem zračenju.

Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) omogućuje preciznu kvantifikaciju mineralne gustoće kostiju, što je od presudne važnosti u dijagnosticiranju osteoporoze i drugih metaboličkih bolesti kostiju kod djece. Prednost metode je niska izloženost zračenju; a odgovara otprilike jednom danu pozadinskog zračenja u većini europskih zemalja. Treba i ovdje napomenuti da se razlikuje od DEXA-e kod odraslih jer se mjeri na cijelom tijelu (bez glave) i ne postoji T-score, te se ne bi smjeli koristiti termini osteopenija i osteoporoza.

Kompjutorizirana ili kompjueterizirana tomografija (CT) omogućuje detaljan prikaz slojevitih presjeka kostiju, uz submilimetarsku prostornu (spacijalnu) rezoluciju, što je posebno korisno kod kompleksnih slučajeva metaboličkih bolesti, moguće i posljedično češćih traumatskih ozljeda. Osim toga razvitkom višeslojnih CT aparata (MSCT ili MDCT) su omogućene trodimenzionalne rekonstrukcije (3D); multiplanarne (MPR) ili volume rendering technique (VRT – metoda pri kojoj se u cijelosti obrađuju podaci snimljenog volumena tijela, čime nastaje 3D slika koja se može manipulirati za prikaz različitih anatomskih struktura iz više perspektiva).

Što se tiče straha od zračenja (a koji je često prisutno kod roditelja, ali i ordinarijusa) moderni CT uređaji i protokoli optimizirani se za djecu te manje zrače nego što se to uobičajeno pretpostavlja. Osim toga, CT često ostaje bolji izbor od MR-a, npr. za procjenu lezija kortikalne kosti, djecu s metalnim šipkama (npr. nakon operacije skolioze, produljenja udova ili osteogenesis imperfecta) ili djecu s pacemakerima koji nisu kompatibilni s MR-om. A i vrijeme skeniranja kod CT-a je mnogo brže nego vrijeme skeniranja kod tipične MR pretrage.

Magnetska rezonancija (MR) nasuprot CT-u pruža visoku kontrastnu rezoluciju, najnaglašije kod mekih tkiva, te tima pruža detaljan uvid u meka tkiva i unutarnje strukture kostiju bez izlaganja ionizirajućem zračenju, iako je često u pedijatrijskoj populaciji potrebna opća anestezija, također prilagođena pedijatriskoj populaciji. Magnetska rezonancija cijelog tijela može se koristiti za otkrivanje opsega bolesti kod sistemskih ili multifokalnih bolesti.

Scintigrafija kostiju može pomoći u ranom otkrivanju povećane metaboličke aktivnosti kostiju, slično kao i pozitronska emisijska tomografija (PET), a ukoliko se kombinira sa CT-om (PET-CT) možemo dobiti u isto vrijeme morfološke i metaboličke informacije.

Osim neinvazivnih dijagnostičkih u radiologiji imamo na raspolaganju i invazivne metode poput biopsija pod kontrolom UZV-a, CT-a, MR-a ili fluoroskopije, ali koje nisu posebno bitne za ovaj pregled.

Da zaključimo ovaj kratak uvod, radiološke metode nude niz mogućnosti za dijagnostiku bolesti kostiju i poremećaja metabolizma minerala kod djece. Pristup svakom pacijentu treba biti personaliziran, vodeći računa o maksimalnoj dijagnostičkoj koristi uz minimalan rizik izlaganja ionizirajućem zračenju.

U nastavku bismo se osvrnuli na rahitične promjene na RTG-u s kojima na Odjelu za muskuloskeletnu radiologiju Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Zagreb imamo nešto više iskustva od ostalih centara u Republici Hrvatskoj, a mogu poslužiti kao primjer subspecijalističke radiološke obrade.

Kako je Vitamin D esencijalan za ljudski život, njegov nedostatak uzrokuje bolesti skeleta, povećava osjetljivost na druge bolesti i povećava rizik smrtnosti, tako nam proučavanje nedostatka vitamina D u prošlim populacijama pruža važne uvide u uvjete života i korisnu perspektivu. Već od sredine 19. stoljeća proučava se arheološki materijal osoba zahvaćenih rahitisom za vrijeme života. Nakon otkrića RTG-a bolesti uzrokovane nedostatkom vitamin D postaju bitan dio radiološke svakodnevne 20. stoljeća, no nutritivni rahitis u 21. stoljeću nije dio svakodnevne radiologije te se tijekom specijalističke edukacije poučava više kao povijesni raritet nego kao nešto s čim se će se radiolozi susretati.

Rahitis obilježava poremećeno stvaranje i mineralizacija ploče rasta. Sličan proces, osteomalaciju, obilježava abnormalna mineralizacija osteoida u kortikalnoj i trabekularnoj kosti. U pedijatrijskoj populaciji, gdje su ploče rasta otvorene, nalaze se istovremeno i rahitis i osteomalacija. Važni uzroci rahitisa i osteomalacije su poremećena apsorpcija i metabolizam vitamina D, a neki od rjeđih su deficijentan unos kalcija, X-vezani fosfatemični rahitis i tumorom inducirana osteomalacija. U kostima ekstremiteta su manifestacije aktivnog rahitisa proširenje ploče rasta s nepravilnostima i osteopenijom na metafizarnoj strani ploče (jer tamo nastaje glavina nemineraliziranog osteoidnog matriksa), “raščupan” izgled i eventualna fraktura metafiza i savijanje dugih kostiju. U procesu liječenja rahitisa uočava se postupna sklerozacija metafiza (Slika 1). Klasični znakovi uključuju u skeletu toraksa tipičnu *rahitičnu krunicu* - zaobljeni završeci prednjih rebara na radiogramu toraksa. U kostima lubanje opažaju se proširene suture, “zaravnjena” okcipitalna kost, “squaring” lubanje i bazilarna invaginacija. Osteomalaciju obilježava koštana

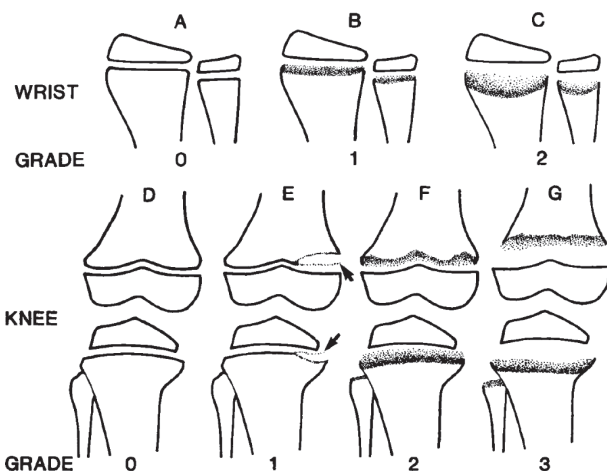


SLIKA 1: snimka potkoljenica djeteta od 3 godine s hipofosfatemičnim rahitisom. Uočava se *bowing* kostiju potkoljenice, blaga demineralizacija na metafizarnoj strani ploče rasta i „raščupan“ izgled metafiza

opća demineralizacija, pri čemu prisutnost većeg volumena nemineraliziranog skeleta može davati sliku “loše izvedenog” radiograma. Looserove zone (pseudofraktur) su karakteristične za osteomalaciju i predstavljaju linearne zone demineraliziranog osteoidnog matriksa koji nastaje (češće obostrano i simetrično) na mjestima najvećeg opterećenja, zbog čega se smatraju stres frakturama po tipu nedostatnosti. Najčešće lokacije su medijalni vrat femura, pubični ramusi i skapule.

Iako se više ne viđa nutritivni rahitis, na naš odjel dolaze pacijenti s hipofosfatazijskim rahitisom kao i s x-vezanim hipofosfatemijским rahitisom (Slika 1). Djeca s ovim bolestima pokazuju RTG znakove rahitisa koji su slični nutritivnom rahitisu, s proširenjem, udubljivanjem i habanjem (*fraying*) epifiznih ploča. Kako bi se objektivizirali RTG nalazi svih opisanih vrsta rahitisa uvedena je u kliničku praksu Skala težine rahitisa (Rickets severity score – RSS). RSS je bodovni sustav s 10 najviše mogućih bodova (Slika 2). Promjene na radijusu i ulnama ocjenjuju se prema prisutnosti rubnog nazubljenja (*fraying*) i nepravilnosti metafiznog ruba te prema stupnju konkavnog udubljivanja. Femur i tibija ocjenjivani su prema stupnju transparentija i proširenju zone privremene kalcifikacije te prema omjeru zahvaćene zone rasta. Ocjenjuje se dakle radiogrami oba RC zgloba i oba koljena te se bodovi zbrajaju prema sljedećoj shemi:

SLIKA 2: grafički prikaz *rickets severity score-a* s označenim brojem bodova pokraj odgovarajućeg rahitično promijenjenog zgloba, preuzeto od Thacher, T.D., Fischer, P.R., Pettifor, J.M., Lawson, J.O., Manaster, B.J., & Readingf, J.C. (2000). Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *Journal of tropical pediatrics*, 46 3, 132-9.



Radi praćenja učinka liječenja metaboličkih bolesti kostiju s rahitičnim promjenama razvijena je Radiografska globalna procjena promjene (RGI-C) skala (The Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) scale). RGI-C skala se koristi tako da se parovi radiografskih snimki (npr. zapešća, koljena i prsa kod male djece) analiziraju prije i nakon terapije kako bi se kvantificirao stupanj poboljšanja ili pogoršanja stanja kostiju. Skala ima 7 stupnjeva, od -3 (bitno pogoršanje) do +3 (potpuno ozdravljenje) (Slika 3). Radiolozi koriste ovu skalu kako bi usporedili slike u različitim vremenskim točkama i odredili promjene u koštanoj strukturi i mineralizaciji.



SLIKA 3: grafički prikaz stupnjeva RGI-C skale

LITERATURA

1. Damilakis J, Adams JE, Guglielmi G, Link TM. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. *Eur Radiol.* 2010;20(11):2707-2714.
2. Gómez-Alonso C. Paediatric metabolic bone disease: a lifetime ahead. *Adv Ther.* 2020 May;37(Suppl 2):38-46.
3. Machata AM, Willschke H, Kabon B, Kettner SC, Marhofer P. Propofol-based sedation regimen for infants and children undergoing ambulatory magnetic resonance imaging. *Br J Anaesth.* 2008;101(2):239-243.
4. Mays S, Brickley MB. Vitamin D deficiency in bioarchaeology and beyond: The study of rickets and osteomalacia in the past. *Int J Paleopathol.* 2018 Dec;23:1-5.
5. Mehany SN, Patsch JM. Imaging of pediatric bone and growth disorders: Of diagnostic workhorses and new horizons. *Wien Med Wochenschr.* 2021;171:102-110.

6. Potočki K, Hrabak Paar M, Pavliša G, Čavka M, Perković D. Osnove radiološke dijagnostike u ortopediji i traumatologiji. U: *Ortopedija i traumatologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2023. str. 24-37.
7. Schaefer JF, Berthold LD, Hahn G, von Kalle T, Moritz JD, Schröder C, et al. Whole-body MRI in children and adolescents - S1 guideline. *Rofo*. 2019;191(7):618-625.
8. Skowrońska-Józwiak E, Lorenc RS. Metabolic bone disease in children: etiology and treatment options. *Treat Endocrinol*. 2006;5(5):297-318.
9. Shore RM, Chesney RW. Rickets: part II. *Pediatr Radiol*. 2013;43(2):152-172.
10. Testini V, Eusebi L, Tupputi U, Carpagnano FA, Bartelli F, Guglielmi G. Metabolic bone diseases in the pediatric population. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2021 Feb;25(1):94-104.
11. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*. 2000;46(3):132-139.
12. Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, Creto AL, Skrinar A, Mao M, et al. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: utility of the radiographic Rickets Severity Score. *Bone*. 2019;122:76-81.
13. Whyte MP, Fujita KP, Moseley S, Thompson DD, McAlister WH. Validation of a Novel Scoring System for Changes in Skeletal Manifestations of Hypophosphatasia in Newborns, Infants, and Children: The Radiographic Global Impression of Change Scale. *J Bone Miner Res*. 2018 May;33(5):868-874.

RAZVOJNI POREMEĆAJ KUKA

Josip Vlaić

Odjel za dječju ortopediju, Klinika za dječje bolesti Zagreb;

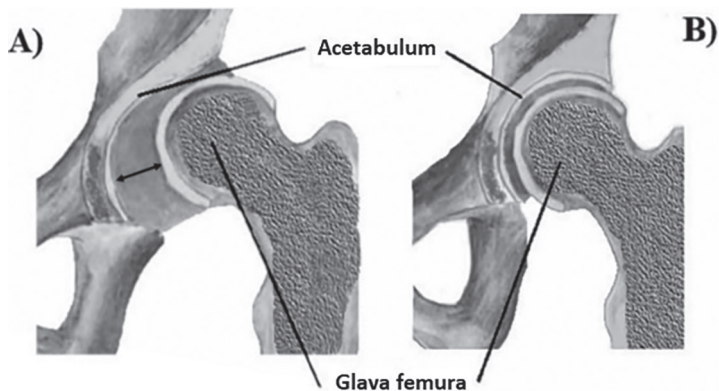
Katedra za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

UVOD

Kao jednu od najčešćih koštanih anomalija novorođenčadi, razvojni poremećaj kuka (RPK) karakterizira znatan raspon patologije. Razvojni poremećaj kuka uključuje širok spektar promjena kuka: neonatalnu nestabilnost, acetabularnu displaziju, subluksaciju kuka i pravu dislokaciju kuka. Opuštenost ili opuštenost unutar acetabuluma naziva se nestabilnost. U slučaju displazije prisutne su neke morfološke promjene u acetabulumu, proksimalnom dijelu bedrene kosti ili oboje, ali zglobove površine koncentrično su u kontaktu. U subluksiranom kuku postoji kontakt između obje zglobove površine, ali ne koncentrično. U pravoj dislokaciji nema kontakta između zglobovne površine glave bedrene kosti i acetabuluma. Važno je razlikovati ove entitete jer su i njihov klinički tijek, liječenje i prognoza različiti. Iako je Hipokrat (oko 390. pr. Kr.) bio svjestan postojanja RPK-a, njegovo liječenje još je uvijek izazovno.

ANATOMIJA

Kuk čine acetabulum, glava bedrene kosti i meka tkiva koja im se pridružuju (kapsula, teres ligament, poprečni ligament i pulvinar). Acetabulum je složena struktura u rastućem djetetu. Tvore ga spojene pubična, ilijačna i ishijadična kost. Taj se spoj naziva triradijatna hrskavica i odgovorna je za acetabularni rast. Acetabulum i razvoj glave bedrene kosti usko su povezani. Razvoj acetabularne šupljine određen je prisutnošću koncentrično smještene glave bedrene kosti. Kada glava bedrene kosti nije u kontaktu s acetabulumom, potonji se ne razvija adekvatno i ravnog je oblika, tj. plitak. Dakle, ispravan razvoj acetabularne šupljine zahtijeva koncentričan kontakt glave bedrene kosti. Ako glava bedrene kosti nije smještena kako treba u acetabulumu, šupljina acetabuluma se izravna i koštana stijenka se širi, slika 1. Pulvinar, teres ligament, labrum, poprečni ligament i kapsula hipertrofirani su. Kod RPK-a nekoliko promjena događa se i u proksimalnom dijelu bedrene kosti. Vrat bedrene kosti je kratak, u većoj antevreziji i s povećanim valgusom.



SLIKA 1. A) Displastični acetabulum sa sublukriranom glavom femura; **B)** Uredno razvijeni acetabulum.

ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Unatoč dugoj povijesti ovog poremećaja i brojnim stručnjacima koji se bave ovom temom, još uvijek je malo znanja o točnoj etiopatogenezi RPK-a. To je uglavnom zbog genetskih, mehaničkih i okolišnih čimbenika rizika koji definiraju multifaktorsku etiopatogenezu RPK-a. Adekvatan rast i razvoj kuka ovisi o dva glavna (i nužna) čimbenika: koncentričnom položaju glave bedrene kosti u acetabularnoj šupljini i odgovarajućoj ravnoteži u rastu između triradijatne i acetabularne hrskavice. Zglob kuka počinje se fiziološki razvijati iz mezenhimskih stanica već u petom ili šestom gestacijskom tjednu. Do jedanaestog tjedna glava bedrene kosti potpuno je formirana. Većina promjena koje dovode do RPK-a pojavljuju se u posljednjim mjesecima intrauterinog života. Različite teorije i čimbenici rizika predloženi su u vezi s RPK-om, tablica 1. Obiteljska predispozicija dobro je dokumentirana u literaturi, tako da djeca roditelja koji su se liječili od RPK-a imaju 12 puta povećan rizik od RPK-a. Studije pridaju veliku važnost genima kandidatima povezanim sa stvaranjem vezivnog tkiva (*COL1A1*), osteogenezom (*PAPPA2*, *GDF5*), hondrogenezom (*UQCC1*, *ASPN*), rastom i proliferacijom stanica (*TGFB1*). Neka druga stanja novorođenčeta također su povezana s RPK-om, primjerice tortikolis, pa stoga RPK treba isključiti kod sve novorođenčadi s urođenim tortikolisom. Ostala stanja klasično povezana s RPK-om čopavo su stopalo i metatarsus varus. Iako se izolirani RPK može dijagnosticirati kod zdravih osoba, postoje slučajevi kada opsežne genetske mutacije uzrokuju teratološki ili sindromski RPK.

Prema literaturi, učestalost RPK-a kod novorođenčadi znatno varira ovisno o zemljopisnom položaju, od najniže kod Afrikanaca do najviše kod američkih Indijana-

TABLICA 1. Rizični faktori za razvojni poremećaj kuka

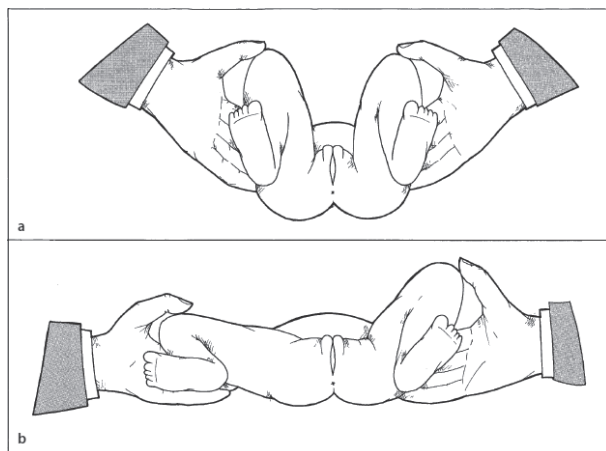
Stav na zadak u maternici
Pozitivna obiteljska anamneza
Ženski spol
Oligohidroamnion
Povećana tjelesna težina novorođenčeta
Višestruka trudnoća
Lijevi kuk
Hiperlaksitet
Ćopavo stopalo – ekvinovarus stopala

ca i bijele populacije. Ukupno je zabilježena prevalencija nestabilnosti kuka od 1% do 1,5% u novorođenčadi. Međutim, gotovo 90% bolesnika s blagom nestabilnošću pri rođenju spontano dobiju stabilnost unutar prvih osam tjedana života. Mali broj slučajeva neće se spontano ispraviti, a nestabilnost i/ili ultrazvučne promjene nastavit će se. Ovi slučajevi predstavljaju takozvanu trajnu displaziju. Trajna displazija mijenja biomehaniku kuka, preopterećujući zglobnu hrskavicu. Ovo preopterećenje može istrošiti zglobnu hrskavicu prije vremena, što dovodi do rane pojave osteoartritisa (OA). Izbjegavanje razvoja OA glavni je cilj liječenja RPK-a. Osim razvoja OA, pacijenti s pravom dislokacijom mogu razviti i druge mišićno-koštane i biomehaničke promjene. U slučaju jednostrane dislokacije dolazi do razlike u dužini donjih ekstremiteta, nestabilnog hoda, posturalne skolioze, fleksoadukcijske kontraktуре kuka i valgusne deformacije ipsilateralnog koljena. Bilateralna dislokacija izaziva lumbalnu hiperlordozu i promijenjeni hod.

KLINIČKA DIJAGNOZA

Dijagnoza nestabilnosti u neonatalnom razdoblju može se lako procijeniti testovima po Barlowu i Ortolaniju. Dok Barlowov manevar pokušava iščašiti glavu bedrene kosti adukcijom kuka i stražnjom translacijom, Ortolanijev manevar pokušava premjestiti iščašenu glavu bedrene kosti abdukcijom kuka i prednjom translacijom. Važno je pregledati kuk novorođenčeta kako bi se isključila prisutnost nestabilnosti kuka. Stoga bi se testovi nestabilnosti trebali raditi svima kao dio fizikalnog pregleda novorođenčeta. Iako je nestabilnost glavni znak RPK-a u neonatalnom razdoblju, ona se brzo smanjuje s povećanjem mišićne snage, što se javlja nakon prvog tjedna života. Nakon toga, asimetrija abdukcije glavni je klinički znak koji uvijek treba

procijeniti. Kod iščašenih kukova postoji ograničena abdukcija u usporedbi sa zdravom stranom. Abdukcija kuka kod novorođenčeta je oko 80° do 90° . Asimetrično ograničenje abdukcije mora uvijek dovesti do sumnje na mogućnost iščašenog kuka, slika 2.



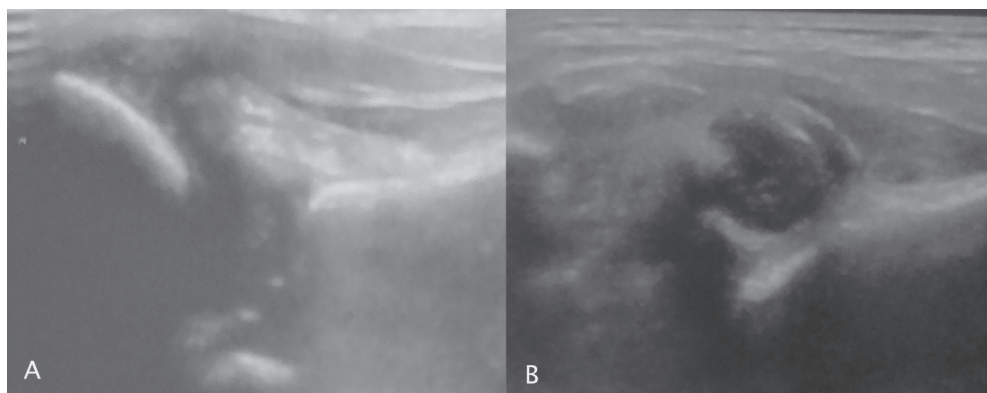
SLIKA 2. a) Klinički pregled dužine natkoljenica; b) Klinički pregled pokreta abdukcije kukova, lijevi kuk ima ograničenje abdukcije.

Ograničena abdukcija obično je popraćena odstupanjem u duljini udova (Galeazzijev znak), sa skraćivanjem zahvaćenog ekstremiteta. Asimetrija ingvinalnih nabora, iako se klasično smatrala značajnom, nema pravu vrijednost u dijagnozi RPK-a jer se nalazi u do 30% slučajeva normalnih kukova, dok nije prisutna u svih bolesnika s RPK-om.

SLIKOVNE PRETRAGE

Ultrazvuk (UZV) je vrijedan u prvim mjesecima života. Jednom kada se pojavi okostajuća jezgra glave bedrene kosti, UZV je manje vrijedan i treba koristiti rendgensku snimku. Graf i suradnici uspostavili su metodu za procjenu kuka dojenčeta prema morfologiji koristeći UZV. Opisana su dva kuta: α kut, formiran između ilijačne kosti i koštane stijenke acetabulum; i β kut, formiran između ilijačne kosti i hrskavičnog labruma. Što je veći kut α , to je kuk bolje uzglobljen i nema displazije, slika 3.

Preporučuje se provođenje slikovnih pretraga prije nego što dojenče navršši šest tjedana u svim slučajevima s visokorizičnim čimbenicima (npr. položaj zatkom u maternici, pozitivna obiteljska anamneza, dokumentirana nestabilnost itd.). Ostaje



SLIKA 3. A) Blago zaobljen koštani rub acetabuluma, nezreo nalaz UZV dojenačkih kukova; B) Subluksacija suprotnog kuka viđena UZV-om kod istog dojenčeta.

kontroverza oko toga koje čimbenike rizika treba uzeti u obzir za izvođenje UZV pregleda. Ne postoje međunarodno dogovorene smjernice ili standardi za probir RPK-a. Postoje dva primarna pristupa UZV probiru za RPK: selektivni i univerzalni. Selektivni pristup UZV pregledu uključuje djecu s abnormalnim kliničkim pregledom i čimbenicima rizika od RPK-a. Univerzalni pristup uključuje izvođenje UZV pregleda na svoj novorođenčadi unutar određenog dobnog raspona. Trenutne preporuke Hrvatskog društva za dječju ortopediju Hrvatskog liječničkog zbora su provoditi dvoetafni UZV probir dojenačkih kukova sa 6 i 12 tjedana starosti. Radiografska procjena glavna je metoda procjene rasta i razvoja kuka nakon četiri do šest mjeseci života. Adekvatno okoštavanje i razvoj glave bedrene kosti i acetabuluma, kao i avaskularna nekroza (AVN), procjenjuju se rendgenskim snimkama.

LIJEČENJE

Svi napori liječenja temelje se na dobivanju koncentrično postavljene glave bedrene kosti u acetabulum, tako da se potonji stimulira na normalan rast. Acetabularni potencijal korekcije dramatično se smanjuje nakon tri do četiri godine starosti. Stoga su rane intervencije najvažnije za postizanje najboljih rezultata s manje kirurške agresije. Glavni je cilj tretmana postići koncentričnu redukciju glave bedrene kosti u acetabulum i ispravan razvoj svih struktura kuka. To se može postići prema tri glavna načela:

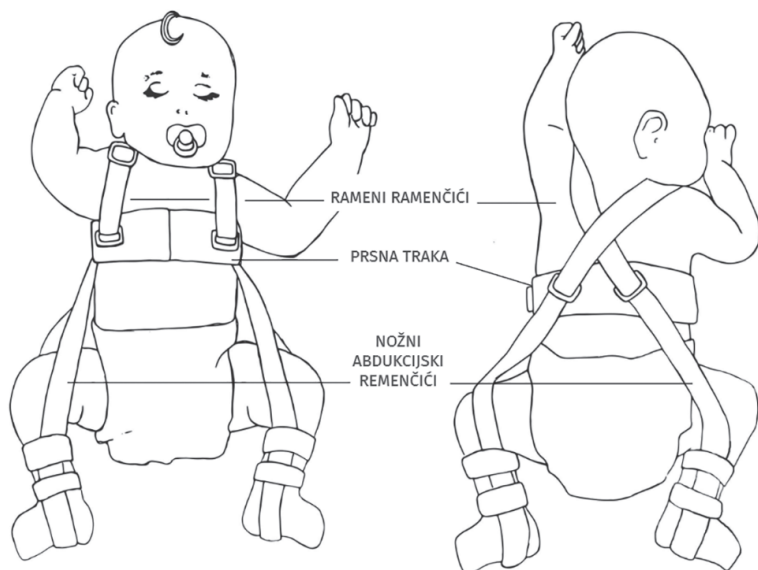
1. Postići koncentrično i stabilno uzglobljenje kuka, izbjegavajući komplikacije kao što je AVN;

2. Potvrditi korekciju acetabularne displazije zbog podražaja izazvanog stabilnim i koncentričnim položajem glave bedrene kosti u acetabulum. Da bi se to postiglo, potrebne su serijske rendgenske snimke kuka kako dijete raste.
3. Osteotomije zdjelice ili bedrene kosti indicirane su u dvije situacije. Prvo, kada postoji zaostala displazija koju prethodno uzglobljenje kuka nije uspjelo ispraviti. Drugo, kada se očekuje da potencijal korekcije nakon uzglobljenja kuka neće biti dovoljan za ispravljanje acetabularne displazije zbog djetetove dobi. Osteotomije zdjelice izvode se nakon dobi od tri do četiri godine, kada se acetabularni potencijal korekcije smanjuje.

Što je viša dob pri prezentaciji, to su lošiji ishodi nakon intervencije za RPK. Do dobi od osam godina smatra se da moguće komplikacije liječenja mogu dovesti do lošeg ishoda, ništa boljeg nego ako se RPK ne liječi.

Pavlikovi remenčići najčešće je korištena ortoza za smanjenje iščašenog ili sublukiranog kuka i obično je prva linija liječenja, slika 4.

Pavlik je primijetio da fleksija kuka i koljena izaziva abdukciju kuka i ta abdukcija održava kuk uzglobljenim. Potrebno je nositi Pavlikove remenčiće kako bi se omogućila abdukcija kuka između 30° (manja abdukcija omogućuje iščašenje kuka) i 60° (veća abdukcija povećava rizik od AVN-a). Njihova upotreba u potpunosti ovisi



SLIKA 4. Ispravno postavljeni Pavlikovi remenčići.

o suradnji roditelja i pravilnoj primjeni. Ne preporučuju se kod veće dojenčadi, kod pacijenata starijih od osam mjeseci, kada je kuku potrebna prekomjerna fleksija kako bi se održalo uzglobljenje ili kada je kuk vrlo nestabilan. Ako se kuk uzglobi nošenjem Pavlikovih remenčića, treba ih se nositi dok se acetabulum ne normalizira, što se prati UZV kontrolama. Komplikacije povezane s upotrebom Pavlikovih remenčića rijetke su kada se pravilno koriste. Međutim, AVN je povezan s prekomjernom abdukcijom kuka i uvijek je iatrogenog uzroka; ne pojavljuje se tijekom RPK-a. Kod mlađe djece mogu se koristiti Pavlikovi remenčići za održavanje kuka u fleksiji i abdukciji, tako da se može stimulirati rast acetabula. Kod djece starije od šest do osam mjeseci, umjesto Pavlikovih remenčića može se koristiti čvrsta abdukcijska ortoza kuka (npr. Hilgenreinerov aparat). Što je dijete starije, to je manja mogućnost normalizacije displazičnog acetabula tako da se prevalencija acetabularne displazije povećava s dobi redukcije kuka.

Kada Pavlikovi remenčići ne uspiju uzglobiti kuk, ili kod djece starije od šest do osam mjeseci, indicirana je zatvorena ili otvorena repozicija u operacijskoj sali, nakon čega slijedi sadrena imobilizacija. Za odlučivanje između zatvorene ili otvorene repozicije preporučuje se artrografska procjena kada se injekcijom kontrasta u zglobov kuka procjenjuje stanje unutar zglobova. Otvorena redukcija češće je potrebna kod starije djece. MRI je koristan za procjenu redukcije unutar gipsane imobilizacije. Kada se dobije stabilna redukcija zatvorenim ili otvorenim putem, treba je zadržati tijekom tri mjeseca u gipsanoj imobilizaciji.

Nije dobro poznata dob u kojoj se nakon redukcije kukova ne može postići normalizacija acetabula. Acetabularna displazija može se pojaviti čak i ako se redukcija izvodi u prvim nekoliko mjeseci života. U slučajevima perzistentne acetabularne displazije, acetabularne i/ili femoralne osteotomije nužne su kako bi se izbjegao ili smanjio rizik od OA. Osteotomija bedrene kosti namijenjena je preusmjeravanju glave bedrene kosti derotacijom i povećanjem varusa kako bi se stabilizirao i stimulirao razvoj acetabula. Te se tehnike temelje na načelu da proksimalni femur ima povećanu anteverziju i varizaciju. Acetabularne osteotomije pokušavaju povećati pokrivenost femoralne glave koja djeluje na acetabularnu stranu.

LITERATURA

1. Anzulović M, Pjevalo M. Razvojni poremećaj zglobova kuka: Pavlikovi remenčići. Priručnik za roditelje. Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb; 2017.
2. Garcia S, Demetri L, Starcevich A, Gatto A, Swarup I. Developmental Dysplasia of the Hip: Controversies in Management. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2022; 15:272-282.

3. Harsanyi S, Zamborsky R, Krajciova L, Kokavec M, Danisovic L. Developmental Dysplasia of the Hip: A Review of Etiopathogenesis, Risk Factors, and Genetic Aspects. *Medicina (Kaunas)*. 2020; 56:153.
4. Hefti F. *Pediatric Orthopedics in Practice*. 2. izd. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2015.
5. Krysta W, Dudek P, Pulik Ł, Łęgosz P. Screening of Developmental Dysplasia of the Hip in Europe: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2024; 11:97.
6. Vaquero-Picado A, González-Morán G, Garay EG, Moraleda L. Developmental dysplasia of the hip: update of management. *EFORT Open Rev*. 2019; 4:548-556.

RAHITIS - LICE I NALIČJA

Ivo Barić^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

² Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

ŠTO JE RAHITIS?

Naziv „rahitis“ odnosi se na brojne, što nasljedne, što stečene bolesti kojima je zajednički patogenetski činitelj poremećaj u homeostazi kalcija i/ili fosfata u vrijeme rasta kostura što za posljedicu ima njegovu smanjenu mineralizaciju. Kliničke posljedice ovog poremećaja vrlo su raznolike i ovise o uzroku rahitisa, dobi bolesnika, trajanju bolesti i brojnim drugim čimbenicima

Rahitis obilježava poremećena apoptoza hipertrofičnih hondrocita i neodgovarajuća mineralizacija osteoida, što dovodi do patoloških promjena u pločama rasta i omekšanja kosti. Raste broj pokazatelja da je završni patogenetski čimbenik u svim oblicima rahitisa nedovoljna dostupnost fosfata potrebna za završnu diferencijaciju i mineralizaciju hondrocita u ploči rasta.

PODJELA RAHITISA

Bolesti koje nalazimo pod pojmom rahitisa može se razvrstati na različite načine, primjerice nasljedne i stečene ili nutritivne i ne-nutritivne. Za razumijevanje patogeneze, a na tome počiva odabir liječenja, korisno ih je podijeliti prema načinu nastanka i mineralu koji primarno nedostaje na kalcipenični i fosfopenične.

Kalcipeničnim rahitisima u osnovi je primarni nedostatak kalcija zbog smanjenog unosa kalcija ili manjka vitamina D ili poremećenog metabolizma vitamina D. Potonjem pripadaju poremećaji hidroksilacije kolekalciferola u jetri i bubregu, manjak receptora ili signala za $1,25-(\text{OH})_2$ -kolekalciferol (1,25-D3) i njegova pojačana razgradnja. Manjak vitamina D može biti zbog smanjenog unosa, nedovoljne insolacije ili bolesti organa važnih za apsorpciju i metabolizam vitamina D (crijevo, jetra, bubreg). U kalcipeničnim rahitisima, hipokalcemija dovodi od porasta parathormona (PTH) i, pod pretpostavkom da je moguća njegova sinteza, povišenja 1,25-D3. Porast PTH dovodi do hipofosfatemije, na kraju rahitisa. Aktivnost alkalne fosfataza načelno je značajno povišena, a ri-

jetko može izostati, primjerice pri teškoj malapsorpciji. Hipokalcemija može biti simptomatska.

Fosfopenični rahitis zbog smanjenog unosa fosfata i njihove smanjene apsorpcije može se dogoditi u nedonoščadi vrlo niske porođajne mase hranjene na prsima, uz elementarnu ili hipoalergenu ishranu tvorničkim nadomjescima za majčino mlijeko, pri neadekvatnoj parenteralnoj prehrani, korištenju lijekova koji vežu fosfor, u bolesnika s resekcijama ili drugim težim bolestima crijeva. Kadikad, posebno u nedonoščadi, fosfopeniji pridonosi više čimbenika.

Fosfopenične rahitise zbog primarnog renalnog gubitka fosfata mogu uzrokovati nasljedni poremećaji reapsorpcije fosfata zbog patogenih varijanti gena koji kodiraju prijenosnike fosfata u proksimalnim bubrežnim kanalićima (NaPi2a, NaPi2c ili u Dentovoj bolesti CLCN5), ili oštećenjem navedenih prijenosnika metabolitima kod nekih nasljednih bolesti (cistinoza, tirozinemija tipa 1, neke mitohondriopatije), lijekovima ili toksinima.

Fosfopenični rahitis s pojačanim renalnim gubitkom fosfata zbog pojačanog djelovanja čimbenika rasta fibroblasta 23 (FGF23, prema engl. *fibroblast growth factor 23*). To pojačano djelovanje može biti rezultat pojačane sinteze, ekspresije ili smanjene razgradnje FGF23, a može nastati zbog patogenih varijanti gena koji utječu na regulaciju FGF23, zbog mutacija gena koji kodira ko-receptor za FGF23, kao popratna pojava nekih tumora i drugih rijetkih stanja. Pri pojačanoj aktivnosti FGF23 smanjuje se aktivnost prijenosnika fosfata NPT2a i NPT2c u proksimalnim bubrežnim tubulima, i istovremeno smanjuje sinteza i pojačava razgradnja 1,25-D3. Posljedice ovih nepovoljnih djelovanja FGF23, bez obzira na uzrok, su pojačani gubitak fosfata bubrezima i njegova smanjena apsorpcija u crijevu, što uzrokuje trajnu hipofosfatemiju i njezine posljedice na kosti i druge organe.

Osim navedenih i neka druga stanja mogu biti uzrok slabe mineralizacije ili demineralizacije kosti sa znakovima rahitisa, primjerice trovanje aluminijem ili fluoridima s direktnim oštećenjem ploče rasta, ili hipofosfatazija u kojoj je mineralizacija kosti poremećena zbog nedovoljne aktivnosti tkivno nespecifične alkalne fosfataze.

U KOGA POSUMNJATI NA RAHITIS?

Najčešći razlog za sumnju na rahitis je **klinička slika**. U skladu s velikim brojem uzroka klinička slika rahitisa može biti vrlo raznolika, a raznolikosti među

ostalim još doprinose težina bolesti, dob bolesnika i trajanje bolesti. Budući da je rahitis klinički ponajprije bolest kostiju, sa željom da mu ne promakne pravovremeno prepoznavanje bez obzira na uzrok, kliničaru je preporučljivo pomisliti na rahitis kadgod pred sobom ima dijete koje ima neki znak ili simptom bolesti kostiju. Među njima su smanjeni rast, iskrivljenje, frakture, bolovi, omekšanje. Neki oblici rahitisa imaju karakteristične kombinacije simptoma i znakova bolesti. Tako su za karencijski rahitis u dojenčeta karakteristični, opet u različitim kombinacijama ovisnima o težini bolesti, kraniotabes, četvrtasta lubanja, rahitična krunica, zadebljanja distalnih metafiza dugih kostiju, Harrisonova brazda, hipotonija, a nakon što dijete počne stajati i krivljenje nogu. Druge vrste rahitisa mogu obilježavati, u nekima uz već navedene znakove, široka fontanela ili njezino zakašnjenje zatvaranje, kraniosinostoza, simptomi povećanog intrakranijalnog tlaka, malformacija Arnold- Chiari, egzoftalmus, niski i/ili disproporcionalni rast, skolioza, *crura vara* i *valga*, geganje u hodu, nenapredovanje na masi, zaostatak u razvoju, mišićna slabost, poremećaji denticije, hipoplazija cakline, periodontitis, (pseudo)frakture, entezopatije, osteoartritis, bolovi u kostima, alopecija, mrlje boje bijele kave na koži, hiperkalciurija, nefrokalcinoza, nefrolitijaza, poliurija, intrakranijalne kalcifikacije i/ili zamjetbena naglušost. Iskustvo je autora ovog teksta da neprepoznati rahitis može biti uzrok i (sub)akutnog zatajenja srca kao prvog znaka bolesti.

Razlog za sumnju mogu biti i **anamnestički podaci** o neprovođenju profilakse vitaminom D, nedovoljnom unosu kalcija ili fosfora, težim bolestima organa koji sudjeluju u prometu kalcija, fosfata i metabolizmu vitamina D, stanjima s kroničnom acidozom, nejasnim lomovima kostiju, preranom ispadanju zubi, bolovima u kostima, nasljednim oblicima rahitisa u članova porodice. U potonjem slučaju ne treba čekati da se razvije klinička slika nego treba što prije provjeriti očekuje li se u djeteta rahitis.

Najčešći **laboratorijski nalazi** koji trebaju potaknuti na razmišljanje o mogućem rahitisu su hipokalcemija, hipofosfatemija, snižena ili pojačana aktivnost alkalne fosfataze i snižena koncentracija 25-OH-kolekalciferola.

DIJAGNOSTIČKA OBRADA

Pri sumnji na rahitis preporučljive **laboratorijske pretrage** koje najčešće omogućuju da se uz anamnezu i kliničku sliku utvrdi o kojoj se vrsti rahitisa radi su:

kalcij, anorganski fosfati, albumini, aminotransferaze, alkalna fosfataza, kreatinin, glomerularna filtracija, acidobazni status, kalij, natrij, kloridi, 25-OH-kolekalciferol, 1,25-D3, parathormon i FGF23 u serumu te kalcij, kreatinin, fosfat, aminokiseline, glukoza, proteini, albumini, tubularna reapsorpcija fosfata, pregled sedimenta i uobičajene pretrage trakicom u urinu. Važno je da se pri tumačenju nalaza u obzir uzmu referentne vrijednosti za dječju dob jer propuštanje toga može za posljedicu imati teže dijagnostičke i terapijske posljedice. Ovisno o dostupnosti i predmnijevanom uzroku rahitisa mogu se neke od navedenih pretraga izostaviti ili druge dodati. Dijagnozu nekih vrsta rahitisa moguće je u praksi postaviti ili potvrditi samo analizom gena, najčešće u okviru analize prikladnih genskih panela.

Radiološke promjene najbolje se vide na *rendgenskim snimkama* na pločama rasta kostiju podlaktice, metafizama koljena i skočnih zglobova. Početne promjene su proširenje epifizne pukotine i metafiza, nejasna zona kalcifikacije između epifize i metafize. U neliječenih kasnije dolazi do progresivne dezorganizacije ploče rasta, metafize postaju kaležaste, može se vidjeti točkaste zone skleroze, kasnija pojava epifiznih jezgara i deformiteti kostiju (slika 1). *Denzitometrija* u hipokalcemičnih oblika otkriva smanjenu mineralnu gustoću kosti. *Ultrazvukom* se može otkriti nefrokalcinozu.



SLIKA 1 Slabo mineralizirane kosti za-pešča i podlaktice, proširene metafize s neravnim i nejasnim rubovima ulne i radiusa, kaležasto oblikovana ulna u dvanaestomjesečne djevojčice s karencijskim rahitisom

LIJEČENJE RAHITISA

Liječenje ovisi o uzroku i uključuje davanje različitih oblika vitamina D, nadoknadu kalcija i/ili fosfata, različitu simptomatsku i suportivnu terapiju (stomatološki, neurokirurški i ortopedski zahvati, fizijatrijski tretmani, i dr). U novije vrijeme se u X-vezanoj hipofosfatemiji kad konvencionalno liječenje ne daje zadovoljavajuće rezultate ili je neprovedivo ili su mu nuspojave neprihvatljive primjenjuje burosumab, rekombinantno humano monoklonsko antitijelo na FGF23. Liječenje rahitisa je preporučljivo, s mogućim izuzetkom jednostavnih oblika zbog manjka vitamina D, provoditi timski, pod nadzorom referentnih centara u kojima postoji iskustvo s liječenjem ove skupine bolesti.

LITERATURA

1. Baroncelli GI, Comberiati P, Aversa T, Baronio F, Cassio A, Chiarito M, i sur. Diagnosis, treatment, and management of rickets: a position statement from the Bone and Mineral Metabolism Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1383681.
2. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levchenko E, Ariceta G, i sur. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:58.
3. Biasucci G, Donini V, Cannalire G. Rickets types and treatment with vitamin D and analogues. *Nutrients*. 2024;16:416.
4. Cannalire G, Pilloni S, Esposito S, Biasucci G, Di Franco A, Street ME. Alkaline phosphatase in clinical practice in childhood: Focus on rickets. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1111445.
5. Chinoy A, Padidela R. Refractory rickets. *Indian J Pediatr*. 2023;90:574-81.
6. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, i sur. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:435–55.
7. Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part I-diagnostic workup. *Pediatr Nephrol*. 2022;37:2013-36.
8. Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part II-management. *Pediatr Nephrol*. 2022;37:2289-302.
9. Joshi M, Uday S. Vitamin D deficiency in chronic childhood: Importance of screening and prevention. *Nutrients*. 2023;15:2805.
10. Liberman U, Bikle DD. Disorders in the action of vitamin D. 2023 Jul 6. U: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, ur. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.
11. Miller WL, Imel EA. Rickets, vitamin D, and Ca/P metabolism. *Horm Res Paediatr*. 2022;95:579-92.
12. Rios-Leyvraz M, Thacher TD, Dabas A, Elsedfy HH, Baroncelli GI, Cashman KD. Serum 25-hydroxyvitamin D threshold and risk of rickets in young children: a systematic review and individual participant data meta-analysis to inform the development of dietary requirements for vitamin D. *Eur J Nutr*. 2024;63:673-95.
13. Trombetti A, Al-Daghri N, Brandi ML, i sur. Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18:366-84.

HIPOKALCIJEMIJA I TETANIJA

Silvija Pušeljić, Nora Perić, Ema Poznić, Višnja Tomac, Nika Pušeljić

Zavod za neurologiju, genetiku, bolesti metabolizma, endokrinologiju i reumatologiju Klinike za pedijatriju, Klinički bolnički centar Osijek

Medicinski fakultet, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Kalcij je peti najzastupljeniji element u tijelu, a kod odrasle osobe udio kalcija je oko 2 % tjelesne težine, dok je kod novorođenčadi udio oko 0,9 % ukupne tjelesne mase. Oko 99 % kalcija u tijelu pohranjeno je u kostima kao kalcijev hidroksiapatit, a udio od 1 % odnosi se većinom na plazmu i mišićne stanice. Kalcij je neophodan za formiranje kostiju, zubi, mišićnu kontrakciju, unutarstaničnu signalizaciju, normalno funkcioniranje mnogih enzima, sustav zgrušavanja krvi i normalan srčani ritam.

Hipokalcijemija je stanje koje obilježava snižena koncentracija kalcija u krvi, a može biti ozbiljno ugrožavajuće za pacijenta ako se ne prepozna na vrijeme i ne liječi na odgovarajući način. Razvoj hipokalcijemije ovisi o interakciji između paratiroidnog hormona, metabolizma fosfora, vitamina D i metabolizma kostiju. Većina uzroka hipokalcijemije stečena je, no neki rijetki oblici mogu biti i nasljedni, a klinička slika može varirati od asimptomatskih oblika do po život opasnih srčanih aritmija, zatajenja srca, laringospazma ili konvulzivnih napadaja. Kliničke manifestacije ovise o brzini razvoja i kroničnosti hipokalcijemije. Tetanija (prema grč. *tétanos*: napetost/grč) kombinacija je kliničkih simptoma i znakova koji upućuju na povećanu neuromuskularnu podražljivost, koja nastaje prvenstveno zbog poremećenog električnog potencijala stanične membrane u bolesnika s hipokalcijemijom.

HOMEOSTAZA KALCIJA

Homeostaza kalcija složen je odnos između hormona, regulatornih proteina i receptora, odnosno paratiroidnog hormona (PTH), aktiviranog oblika vitamina D, faktora rasta fibroblasta 23 (FGF23), kalcitonina, receptora za kalcij (CaSR) te koncentracije kalcija i fosfora u serumu. Koncentracija serumskog kalcija održava se unutar vrlo uskog raspona koji se kreće između 2,12 do 2,62 mmol/L (8,5 do 10,5 mg/dL), a ioniziranog u rasponu 1,16 do 1,31 mmol/L (4,65 do 5,25 mg/dL). Koncentracija kalcija u serumu ovisi o fiziološkim varijacijama, dobi, spolu, fiziološkom stanju

(npr. trudnoća), pa čak i godišnjem dobu (sezonske varijacije vitamina D). Rezultate ukupnog serumskog kalcija treba tumačiti s oprezom jer na ukupni kalcij utječe više faktora, kao što su koncentracija albumina, pH seruma i koncentracija imunoglobulina.

Donje granične koncentracije kalcija u serumu također ovise o gestacijskoj dobi, a izražavaju se kao mg/dL i mmol/L (1 mg/dL = 0,25 mmol/L). U nedonoščadi porođajne težine manje od 1500 g hipokalcijemija je tek ispod 1,75 mmol/L (7 mg/dL), a simptomi će biti vidljivi tek kada koncentracija ioniziranog kalcija padne ispod 0,8 - mmol/L. Kod terminske novorođenčadi donja koncentracija kalcija u serumu u smislu hipokalcijemije je vrijednost ispod 2 mmol/L (8 mg/dL) ili ionizirana frakcija manja od 1,1 mmol/L (4,4 mg/dL). Kod djece se hipokalcijemija definira kao ukupna koncentracija kalcija u serumu manja od 2,1 mmol/L (8,5 mg/dL). Zbog svega navedenog postoje referentni intervali prema dobi koje je potrebno poznavati, a navedeni su u tablici 1.

Oko 45 % kalcija u tijelu vezano je za proteine plazme, najviše za albumine što je bitno znati kod pada koncentracije albumina, oko 15 % za fosfat i citrat, a u aktivnom stanju (ioniziranom) je oko 40 %. Primarni hormonalni regulatori su parathormon (PTH) koji povećava koncentraciju kalcija povećanjem osteoklastične aktivnosti i kalcitonin koji snižava kalcij u krvi usporavajući razgradnju kostiju, ali samo neznatno. PTH i aktivirani vitamin D dodatno povećavaju reapsorpciju kalcija u distalnom tubulu bubrega, dok povišene koncentracije fosfora povećavaju lučenje PTH. Klotho regulacijski protein koji povećava aktivnost FGF23 i PTH smanjuje

TABLICA 1: Serumske vrijednosti ukupnog i ioniziranog kalcija prema dobi - vrijednosti mogu malo varirati među različitim laboratorijima (prema: Pagana KD, Pagana TJ, Pagana TN. Mosby's Diagnostic & Laboratory Test Reference . 14. izd. St. Louis, Mo: Elsevier; 2019.)

UKUPNI KALCIJ	mmol/L	mg/dL
pupkovina	2,25-2,88	9-11,5
< 10 dana	1,9-2,6	7,6-10,4
10 dana – 2 godine	2,3-2,65	9-10,6
dijete	2,2-2,7	8,8-10,8
odrasli	2,25-2,62	9-10,5
IONIZIRANI KALCIJ		
novorođenčad	1,05-1,37	4,2-5,58
2 mjeseca – 18 godina	1,2-1,38	4,8-5,52
odrasli	1,05-1,3	4,5-5,6

koncentraciju fosfora u serumu inhibicijom bubrežne apsorpcije fosfora, dok aktivirani vitamin D povećava apsorpciju fosfora iz crijeva, bubrežnih tubula i kostiju. Poremećaji acidobazne ravnoteže mijenjaju sposobnost vezanja kalcija za albumin i utječu na izmjenu kalcijevih i vodikovih iona između unutarstaničnog i izvanstaničnog prostora, odnosno stanje acidoze smanjuje vezanje kalcija na albumin, uzrokujući povećane koncentracije ioniziranog kalcija, dok alkalno okruženje ima suprotan učinak.

MOGUĆI UZROCI HIPOKALCIJEMIJE

Općenito kod djece postoje postoje dobne specifičnosti za razvoj hipokalcijemije, a najčešće se opaža u novorođenčadi kada je i simptomatska.

Rana neonatalna hipokalcijemija: javlja se unutar 48 – 72 sata od rođenja uglavnom kod stanja kao što su nedonošenost, niska porođajna težina, asfiksija ili dijabetička fetopatija. U ovim stanjima hipokalcijemija nastaje kao posljedica odgođenog ili neadekvatnog unosa hrane, hipoalbuminemije, povećane proizvodnje kalcitonina ili metaboličke acidoze. Kod novorođenčadi koja su rođena od majke s dijabetesom stupanj hipokalcijemije povezan je s težinom dijabetesa u trudnoći. Uz dijabetičku fetopatiju češće su i porođajne komplikacije zbog makrosomije djeteta ili prijevremeni porod što pridonosi hipokalcijemiji. Intrauterini zastoj rasta djeteta često prati i smanjeni transplacentarni prolaz kalcija što rezultira postnatalno hipokalcijemijom, a češća je i perinatalna asfiksija kao rezultat insuficijencije posteljice.

Neonatalna hipokalcijemija s kasnim početkom: nastaje između trećeg i sedmog dana nakon rođenja, iako se može pojaviti čak i u prvih šest tjedana. Najčešće nastaje kao posljedica nedostatka vitamina D, egzogenim unosom viška fosfata (kravlje mlijeko), primjenom fototerapije ili uz transfuzije krvi, tranzitornu hipomagnezemiju, prolazni hipoparatiroidizam ili Di Georgeov sindrom.

Hipokalcijemija u dojenčadi i male djece: najčešći uzrok je hipoparatiroidizam, primarni ili sekundarni, nedostatak vitamina D kao stečeni ili nasljedni poremećaji metabolizma vitamina D (npr. uz bolesti jetre) i hiperfosfatemija, najčešće zbog pretjeranog unosa fosfata iz hrane kravljim mlijekom, kao posljedica zatajenja bubrega ili malapsorpcije, te pseudohipokalcijemija uz hipoalbuminemiju.

Uzroci hipokalcijemije mogu se podijeliti u 3 skupine potencijalnih poremećaja u odnosu na razinu PTH, a to su heterogene skupine poremećaja s normalnom, visokom ili niskom koncentracijom PTH, a navedeni su u tablici 2.

TABLICA 2: Uzroci hipokalcijemije

SNIŽENA KONCENTRACIJA PTH (hipoparatiroidizam)
Neonatalni hipoparatiroidizam hiperparatiroidizam majke s obiteljskom hipokalciričnom hiperkalcijemijom tipa 1 (FHH1)
Autoimuni autoimuni poliendokrini sindrom tip 1 (APS-1) – mutacija u <i>AIRE</i> genu (kromosom 21q22.3) idiopatski
Infiltrativne bolesti Amiloidoza Hemokromatoza Wilsonova bolest
Jatrogeni Nakon zračenja I-131; postkirurški
POVIŠENA KONCENTRACIJA PTH (hiperparatiroidizam)
Sekundarni hiperparatiroidizam povezan s nedostatkom vitamina D i/ili kroničnom bolešću bubrega
Pseudohipoparatiroidizam - heterogena skupina endokrinih poremećaja karakteriziranih normalnom funkcijom bubrega i otpornošću na djelovanje PTH – mutacije gena <i>GNAS</i> (kromosom 20q13.2-q13.3)
Pseudodeficitni vitamin rezistentni rahitis tip I - uzrokovan patogenim varijantama <i>CYP27B1</i> koji kodira 1- α hidroksilazu
Pseudodeficitni vitamin rezistentni rahitis tip II - mutacija u genu receptora za vitamin D (<i>VDR</i> ; na kromosomu 12q13-14)
Smanjeni unos kalcija u hrani
Hipomagnezijemija (može biti i uz hipoparatiroidizam) Hiperfosfatemija
NORMALNA KONCENTRACIJA PTH
Lijekovi: bisfosfonati, kortikosteroidi, rifampicin, fenitoin, fenobarbiton, klorokin (koji mijenjaju metabolizam vitamina D)
Pankreatitis
Hipoalbuminemija
Brza transfuzija velikih količina krvi koja sadrži citrate
Rabdomioliza

KLINIČKA SLIKA I ZNAKOVI HIPOKALCIJEMIJE

Hipokalcijemija se može prezentirati cijelim spektrom kliničkih znakova u rasponu od blagih do po život opasnih napadaja, zatajenja srca ili laringospazma, no ipak prevladavaju neuromuskularni i kardiovaskularni simptomi. Klinička slika ovisi o brzini razvoja hipokalcijemije. Obilježje akutne nastale hipokalcijemije neuralna je hiperekscitabilnost, odnosno pojava tetanije, koju karakteriziraju kontrakcije glatkih i skeletnih mišića. Simptomi tetanije mogu biti blagi, kao što su perioralna utrnulost, parestezije šaka i stopala, grčevi mišića, ili teški u obliku pojave karpopedalnih spazama, laringospazma, te žarišnih ili generaliziranih napadaja. Kod kroničnog razvoja hipokalcijemije simptomi mogu biti manje specifični kao što su pojava umora, ank-

sioznost i depresija, znakovi demencije, dok neki bolesnici, čak i s teškom hipokalcijemijom, ne moraju imati neuromuskularne simptome. Kod kronične i neprepoznate hipokalcijemije mogu biti prisutni manje specifični klinički znakovi kao što su alopecija, suha koža, kožni ekcemi, hipoplazije cakline, supkapsularna katarakta ili edem papile. Respiratorni simptomi potječu prvenstveno od pojačane kontrakcije glatkih mišića što može dovesti do laringealnog stridora, disfagije ili bronhospazma, a kardiološki simptomi uključuju bradikardiju, tahikardiju ili znakove zatajenja srca.

Dva jednostavna klinička testa mogu eventualno sugerirati hipokalcijemiju:

Chvostekov znak (lupkanjem prstima u području facijalnog živca oko 2 cm ispred vanjskog slušnog kanala): ipsilateralna kontrakcija mišića lica je pozitivan znak, no i do 10 % populacije imat će pozitivan Chvostekov znak u odsutnosti hipokalcijemije.

Trousseauov znak izaziva se stavljanjem manšete za mjerenje tlaka na ruku i napuhavanje do 20 mm Hg iznad sistoličkog krvnog tlaka tijekom 3 – 5 minuta, što povećava podražljivost živaca, te može doći do fleksije zapešća i karpalnog spazma. Klinički znakovi hipokalcijemije navedeni su u tablici 3.

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP HIPOKALCIJEMIJI

Hipokalcijemija može biti posljedica širokog spektra poremećaja, od akutnog, prolaznog stanja kada liječenjem temeljnog uzroka i brзом supstitucijom kalcija rješavamo i problem najčešće sekundarno sniženog kalcija i nastalih simptoma. Stanje također može biti kronično, pa i doživotno, kada je posljedica genetskog poremećaja ili rezultat trajnog oštećenja paratiroidnih žlijezda nakon operacije ili kao posljedica autoimunog zbivanja. Potrebno je pažljivo procijeniti pacijente s hipokalcijemijom, uzimajući u obzir kliničku prezentaciju i simptomatologiju, prateće laboratorijske nalaze, osobnu i obiteljsku anamnezu te uzimanje lijekova. Početno laboratorijsko testiranje uključuje mjerenje serumskih koncentracija ukupnog i ioniziranog kalcija, fosfata, magnezija, acidobaznog statusa uz ostale elektrolite, alkalnu fosfatazu, intaktni paratiroidni hormon (PTH), 25-hidroksivitamin D i 1,25-dihidroksivitamin D. Potrebno je uz to u urinu izmjeriti i pH, kalcij, fosfat, kreatinin i glukozu, bilo u porciji jednokratnog urina ili 24-satnom uzorku. Daljnja evaluacija usmjerava se ovisno o kliničkim i laboratorijskim promjenama. Za procjenu jetrene funkcije dovoljno je učiniti aminotransferaze, proteine, albumine i parametre koagulacije (PV, aPTV, fibrinogen), a ureju i kreatinin za procjenu bubrežne funkcije. Indiciран je elektrokardiogram (akutna hipokalcijemija uzrokuje produljenje QT intervala), UZV srca (postoji li smanjena kontraktilnost miokarda ili kardiomiopatija), a ovisno o simptomima

TABLICA 3: Klinički znakovi hipokalcijemije

Neuromuskularni simptomi
Parestezije u perioralnom području ili u prstima ruku i nogu
Grčevi ekstremiteta i karpopedalni spazam
Cerebralni napadaji (npr. <i>grand mal</i> , <i>petit mal</i> , fokalni)
Koreoatetoza
Respiratorni i gastrointestinalni simptomi
Bronhospazam
Laringospazam (promjena glasa)
Disfagija
Kardiološki simptomi
Bradikardija
Tahikardija
Znakovi zatajenja srca
Dermatološki simptomi
Alopecija
Lomljivi nokti
Psorijaza
Suha koža
Kronični pruritus
Opći simptomi
Umor, razdražljivost, anksioznost
Oslabljena intelektualna sposobnost i promjene osobnosti
Oštećenje zubne cakline

i dodatne slikovne pretrage koje mogu uključivati običnu radiografiju kostiju radi verifikacije poremećaja povezanih s rahitisom ili osteomalacijom te dopunsku slikovnu obradu ovisno o rezultatima učinjene obrade i kliničkim parametrima. Osnovni laboratorijski pokazatelji moguće etiologije hipokalcijemije navedeni su u tablici 4.

TABLICA 4: Osnovni laboratorijski pokazatelji moguće etiologije hipokalcijemije

Uzroci	Laboratorijska obilježja			
	PO ₄	ALP	PTH	25(OH)D 3
Nedostatak vitamina D	↓	↑	↑	↓↓
Hipoparatiroidizam (prolazni/trajni)	=	N/↓	N/↓	N
Pseudohipoparatiroidizam	↑	N/↓	↑	N

TERAPIJSKI PRISTUP HIPOKALCIJEMIJI

Liječenje ovisi o uzroku, težini, prisutnosti simptoma i brzini razvoja hipokalcijemije. U bolesnika s akutnom simptomatskom hipokalcijemijom, a posebno u novorođenčadi i dojenčadi intravenski se daje kalcijev glukonat, dok se kronična hipokalcijemija liječi oralnim dodacima kalcija i vitamina D. Bitno je izmjeriti magnezij u serumu kod svakog pacijenta koji ima hipokalcijemiju, jer ako je snižen serumski magnezij, potrebna je korekcija hipomagnezemije kako bi se prevladala rezistencija na PTH prije nego što se serumski kalcij vrati u normalu. Terapija intravenskim kalcijem kod težih i simptomatskih oblika hipokalcijemije najučinkovitiji je i najbrži način za podizanje koncentracije kalcija u serumu. Nakon što je hipokalcijemija korigirana, može se nastaviti liječenje oralnom terapijom, kao i kod oligosimptomatskih oblika. Vitamin D u jednom od njegovih različitih oblika koji su dostupni na tržištu daje se ovisno o prisutnom poremećaju ili koncentraciji vitamina D.

Za hitnu korekciju akutne, simptomatske hipokalcijemije dozu treba individualizirati ovisno o koncentraciji kalcija u serumu i ozbiljnosti simptoma hipokalcijemije, a primjenjuje se ili kao polagana intravenska injekcija ili kao polagana kontinuirana infuzija.

Otopina 10 %-tnog kalcijevog glukonata u 10 mL otopine sadrži 950 mg kalcijevog glukonata, što odgovara 2,12 mmol kalcija, odnosno svaki 1 mL otopine sadrži 95 mg kalcijevog glukonata, što odgovara 0,21 mmol kalcija.

Novorođenčad (0 do 27 dana) - od 1 – 2 mL/kg tjelesne težine 10 %-tne otopine kalcijevog glukonata može se primijeniti kao polagana intravenska injekcija tijekom 5 – 10 minuta. Niže doze od 0,5 mL/kg tjelesne težine 10 %-tne otopine kalcijevog glukonata također su se pokazale učinkovitima u ublažavanju simptoma hipokalcijemije. Doza se može razrijediti 1:1 ili 1:5 u 5 %-tnoj glukozi, a brzina primjene ne smije premašiti 0,22 mmol (1 mL) kalcija/min.

Doza održavanja za novorođenčad (0 do 27 dana) je početno 0,2 - 0,3 mL/kg tjelesne težine/sat 10 %-tne otopine kalcijevog glukonata (što odgovara 0,04 - 0,07 mmol kalcija/kg tjelesne težine) razrijeđenog 1:10 u 0,9 %-tnom natrijevom kloridu ili 5 %-tnoj glukozi. Početna brzina infuzije od 0,1 mL/kg tjelesne težine/sat 10 %-tne otopine kalcijevog glukonata. Brzinu zatim treba prilagoditi u skladu s koncentracijom kalcija u serumu i težinom simptoma hipokalcijemije, međutim najveća preporučena brzina primjene u novorođenčadi je 0,1 mL/kg tjelesne težine/sat.

Djeca (28 dana do 18 godina) - jedna doza od 0,3 - 0,6 mL/kg tjelesne težine (što odgovara 0,07 - 0,13 mmol kalcija/kg tjelesne težine) primijenjena ili nerazrijeđena

kao polagana intravenska injekcija tijekom 5-10 minuta ili se može razrijediti 1:5 u 5 %-tnoj glukozi ili 0,9 %-tnom natrijevom kloridu, a brzina primjene ne smije premašiti 0,22 mmol kalcija/min. Maksimalna doza je 1 mL/kg tjelesne težine 10 %-tne otopine kalcijevog glukonata.

Doza održavanja početno 0,08 mL/kg tjelesne težine/sat 10 %-tne otopine kalcijevog glukonata (što odgovara 0,02 mmol kalcija/kg tjelesne težine/sat) razrijeđenog 1:10 u 0,9 %-tnom natrijevom kloridu ili 5 %-tnoj glukozi. Brzinu zatim treba prilagoditi u skladu s koncentracijama kalcija u serumu i težinom simptoma hipokalcijemije, međutim najveća preporučena brzina primjene u djece je 0,2 mL/kg tjelesne težine/sat, a maksimalna doza je 1 mL/kg tjelesne težine 10 %-tne otopine kalcijevog glukonata.

Brza primjena kalcijeva glukonata može biti praćena aritmijama pa intravensku primjenu treba pažljivo pratiti, mogu se javiti lokalne iritacije, a ako dođe do lokalne ekstravazacije u meka tkiva, može doći do kalcifikacije zbog taloženja kristala kalcijevog fosfata.

Preduvjet za učinkovito liječenje hipokalcijemije uredna je koncentracija magnezija, te ukoliko je Mg snižen, posebno ako je serumska koncentracija manja od 0,45 mmol/L, potrebna je korekcija. Primjenjuje se MgSO_4 u dozi 25 – 50 mg/kg odnosno 0,05 - 0,1 mL/kg otopine MgSO_4 uz napomenu da je ovu dozu potrebno razrijediti s 10 puta većom količinom *aquae redestillatae* i primijeniti kao sporu intravensku infuziju u vremenu 2 do 4 sata.

Kod oligosimptomatske/asimptomatske hipokalcijemije ili kao nastavak intravenske terapije daje se kalcijev karbonat kao lijek izbora jer osigurava 40 % elementarnog kalcija, odnosno 1 g kalcijevog karbonata daje 400 mg elementarnog kalcija. Dobro se apsorbira oralno i malo je vjerojatno da će izazvati ozbiljnije gastrointestinalne smetnje. Kalcijev karbonat dostupan je u obliku tableta i tekućine. Preporučena dnevna doza za djecu je od 0,1 g do 0,3 g (100 – 300 mg) na kilogram tjelesne težine podijeljeno u 3 do 4 doze.

VITAMIN D I NJEGOVI AKTIVNI OBLICI

Vitamin D3 (kolekalciferol) najaktivniji je oblik vitamina D, a nastaje u koži kada je izravno izložena sunčevoj svjetlosti te se unosi hranom (žitarice i mliječni proizvodi, masna riba, žumanjak...). Preporuke su da djeca trebaju imati serumsku koncentraciju vitamina 25(OH) D3 iznad 50 nmol/L, vrijednosti od 30-50 nmol/L su snižene,

a ispod 30 nmol/L je nedostatak. Nekoliko je različitih smjernica za nadoknadu, no okvirno je preporuka da davanje visokih doza vitamina D bude tijekom šest do osam tjedana: za novorođenčad do mjesec dana 1500 IU dnevno; dob 1 – 6 mjeseci - 3000 IU dnevno; 6 mjeseci - 12 godina - 6000 IU dnevno, a za 12 godina i više - 10 000 IU dnevno; nakon čega slijedi suplementacija održavanja 400 IU dnevno.

Aktivni oblici vitamina D reguliraju apsorpciju kalcija, povećavajući njegovu apsorpciju u crijevima i njegovo zadržavanje u bubrezima.

Kalcitriol je aktivni metabolički oblik vitamina D (tj. 1,25-dihidroksikolekalciferol), primjenjuje se kod oštećenja jetre ili bubrega radi nemogućnosti hidroksilacije vitamina D u aktivni oblik. Brzog je djelovanja, a za bolesnike s hipoparatiroidizmom, kalcitriol treba započeti s dozom od 0,04 – 0,08 µg/kg/dan za dojenčad i 0,25 µg/dan za djecu. Može se povećati u dozama od 0,25 µg svaka 2 – 4 tjedna kako bi se koncentracija kalcija u serumu održala unutar normalnog raspona. Doza održavanja je 0,25 - 0,75 µg/dan za djecu od 1 – 5 godina i 0,5-2 µg/dan za djecu stariju od 5 godina.

Kronično i dugoročno liječenje hipokalcijemije ovisi o primarnom uzroku i prelazi okvire ovoga teksta.

LITERATURA

1. Carpenter T. Etiology of hypocalcemia in infants and children; 2024. Dostupno na: <https://medilib.ir/uptodate/show/5846>.
2. Calcium Gluconate 10% solution for injection/infusion BP; 2023. Dostupno na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6264/smpc>
3. Goyal A, Anastasopoulou C, Ngu M, i sur. Hypocalcemia. [ažurirano 15. 10. 2023.]. U: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430912/>
4. Korkmaz HA, Ozkan B. Hypoparathyroidism in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2023 Sep;28(3):159-167. doi: 10.6065/apem.2346096.048.
5. Malhotra Y, Campbell DE: Pediatric Hypocalcemia 2021. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/921844-overview>
6. Mayo Clinic Laboratories. Pediatric Catalog. Dostupno na: <https://pediatric.testcatalog.org/show/CA>
7. Nottingham University Hospitals NHS Trust Vitamin D deficiency in children | NUH [Internet]. 2023.
8. Pagana KD, Pagana TJ, Pagana TN. *Mosby's Diagnostic & Laboratory Test Reference*. 14. izd. St. Louis, Mo: Elsevier; 2019.
9. Vuralli D. Clinical Approach to Hypocalcemia in Newborn Period and Infancy: Who Should Be Treated?. *Int J Pediatr.* 2019 Jun 19;2019:4318075. doi:10.1155/2019/4318075.

KOJI JE NAJBOLJI DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI PRISTUP SKOLIOZI

Mislav Čimić

Klinika za ortopediju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i Klinički bolnički centar Zagreb

UVODNO O SKOLIOZI (DEFINICIJA, PODJELA, EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA)

Pojam skolioza potječe od grčke riječi „skoliós“ što znači krivuljast, iskrivljen. Dakle skolioza u širem smislu predstavlja svako postranično iskrivljenje kralješnice. Udruženje koje se bavi proučavanjem skolioza *Scoliosis Research Society* (SRS) skoliozu definira kao postranično iskrivljenje kralješnice veće od 10°. Navedena definicija se temelji na mjerenju stupnja iskrivljenja metodom po Cobb-u. Cobb-ov kut se mjeri tako da se odrede krajnji kralješci - najviše nagnuti kralješci u krivini. Na gornju pokrovnu plohu krajnjeg gornjeg i donju pokrovnu plohu krajnjeg donjeg kralješka se povuku tangente, koje na svom sjecištu čine Cobb-ov kut.

U literaturi nalazimo brojne podjele (klasifikacije) skolioza: prema etiologiji, prema lokalizaciji, prema morfortipu, prema veličini zakrivljenosti, prema progresivnosti, prema strukturalnosti, prema vremenu nastanka. Osnovna podjela skolioza je na strukturalne i nestrukturalne. Skolioza u užem smislu je uvijek strukturalna skolioza. Strukturalna skolioza je trodimenzionalna deformacija kralješnice koju u frontalnoj ravnini karakterizira postranično iskrivljenje, u sagitalnoj ravnini gubitak fizioloških sagitalnih krivina, a u horizontalnoj ravnini rotacija kralješnice oko svoje osi i torzija uvrtnje pojedinih dijelova kralješka jednog u odnosu na drugi. S druge strane kod nestrukturalne skolioze u frontalnoj ravnini imamo postranično iskrivljenje, ali nema rotacije kralješnice. Razlog nastanka nestrukturalnog postraničnog iskrivljenja može biti razlika u duljini donjih ekstremiteta uslijed čega je zdjelica nagnuta na stranu, zatim aduktorna ili abduktorna kontraktura kuka, histerično iskrivljenje ili antalglična etiologija (hernija diska, apendicitis). Bitno je razlikovati strukturalne i nestrukturalne skolioze, jer kod strukturalne skolioze liječimo samu skoliozu (deformaciju kralješnice) dok kod nestrukturalne liječimo ili kraću nogu ili kontrakturu kuka ili antalglični podražaj te izlječenjem istog nestaje i postranično iskrivljenje kralješnice. Izostanak deformacije kralješ-

nice u horizontalnoj ravnini (rotacije) omogućava nam jednostavno razlikovanje strukturalnih od nestrukturnih skolioza kliničkim pregledom. Klinički se izvođenjem testa pretklona kod strukturalnih skolioza uslijed rotacije uočava rebrena ili lumbalna grba, dok će postojanje grbe kod nestrukturnih iskrivljenja izostati zbog izostanka rotacije.

Prema literaturi prevalencija skolioze u Sjedinjenim Američkim Državama iznosi 0,5 do 3%, dok je broj skolioza koji zahtjeva liječenje značajno manji i iznosi 0,05 do 0,3%. Nažalost, skolioza nije stacionarna već se najčešće mijenja rastom i razvojem djeteta. Tako kod neke djece u zamahu rasta nastupa značajno pogoršanje. Progresa krivine koja zahtijeva liječenje značajno je češća (oko 8 puta) u djevojčica, tako da je kod većih krivina veći udio djevojčica.

Klasifikacija prema etiologiji razlikuje primarne (idiopatske nepoznatog uzroka) i sekundarne skolioze (poznata etiologija). Većina skolioza dječje i adolescentne dobi je idiopatska, a prema dobi ih dijelimo na infantilne koje se javljaju u prve tri godine života, juvenilne koje se javljaju od četvrte do desete godine života i adolescentne koje se javljaju nakon desete godine života pa sve do završetka pubertetskog zamaha rasta. U kliničkoj praksi najčešće su adolescentne idiopatske skolioze koje čine više od 80% deformacija i predstavljaju najčešće deformacije pretpubertetskog zamaha rasta. Ne zna se točan uzrok idiopatskih skolioza, ali postoje brojne teorije. Smatra se da je idiopatska skolioza multifaktorijalno uvjetovana pri čemu važnu ulogu imaju genetski i biomehanički faktori koji djeluju na centralni živčani sustav, rast i metabolizam. U novijim teorijama naglasak je na genetskoj komponenti.

Uzroci sekundarnih strukturalnih skolioza mogu biti neuromišićne bolesti, kongenitalni poremećaji segmentacije i formacije, neurofibromatoza, mezenhimalni poremećaji, reumatske bolesti, trauma, ekstraspinalne kontrakture, osteohondrodistrofije, infekcije kralježnice, metabolički poremećaji te ozljede kralježnice.

Neuromuskularna skolioza javlja se kod neuroloških ili mišićnih oboljenja, kod kojih se uslijed vezanosti za invalidska okolica javlja deformacija kralježnice. Što je veći stupanj neurološkog ili mišićnog oštećenja i slabija pokretljivost, veća je vjerojatnost i ozbiljnost skolioze. Dijelimo ih na neuropatske i miopatske neuromuskularne skolioze. U neuropatskoj grupi razlikujemo grupu s lezijom gornjeg motoneurona; cerebralna paraliza, siringomijelija, stanja nakon ozljede kralježnice i grupu s lezijom donjeg motoneurona; spinalna mišićna atrofija, poliomijelitis. U miopatskoj grupi su bolesnici s artrogripozom, mišićnim distrofijama i miopatijama.

KLINIČKI PREGLED, SLIKOVNA DIJAGNOSTIKA I PROBIR SKOLIOZA

Skolioza nije stacionarna nego se mijenja rastom i razvojem djeteta. Stoga je izrazito bitno rano otkrivanje kako bi se pravovremenom intervencijom zaustavilo daljnje pogoršanje, umanjio stupanj deformacije i izbjegla potreba za operacijskim liječenjem. Radi se o relativno čestoj deformaciji te je u svrhu pravodobnog otkrivanja u kliničku praksu postupno uveden probir u dječjoj dobi s ciljem ranog prepoznavanja deformacija.

Skoliozu zamjećujemo kliničkim pregledom u stojećem stavu. Bolesnika promatramo sprijeda, straga i s boka. Pregled započinjemo uvidom u položaj zdjelice (horizontalna ili kosa). Ako se uoči kosa zdjelica mjeri se dužina nogu koja se po potrebi korigira, te se zdjelica dovede u horizontalan položaj. Tek potom se pristupa evaluaciji leđa, promatra se položaj ramena, položaj lopatica, kontura struka i trupa, položaj trnastih nastavaka. Ukoliko smo uočili bilo kakavu asimetriju potrebno je učiniti test pretklona.

Adamov test pretklona liječnik izvodi tako da sprijeda, straga i s boka tangencionalno promatra površinu leđa pacijenta koji stoji skupljenih i ispruženih koljena, približenih stopala, s pregibom trupa prema naprijed s opuštenim rukama i bradom na prsima, te eventualno uočava ili rebrenu ili lumbalnu grbu. Grba nastaje kao posljedica rotacije kralješnice oko svoje osi uslijed čega trup kralješka gura pripadajuća rebra torakalno ili masivne poprečne nastavke lumbalno straga i gore. Veličina grbe može se evaluirati gibometrom, rotacija trupa skoliometrom, a sve konturometrijske komponente deformacije bilježiti nekom od 3D-konturometrijskih metoda (*Formetric* ili slično).

Iako se konturometrijske metode koriste u svrhu probira, zlatni standard za postavljanje dijagnoze je posteroanteriorni rendgenogram kralješnice u stojećem položaju, na kojem se mjeri Cobb-ov kut. Stupanj iskrivljenja mjeren metodom po Cobb-u zajedno sa stupnjem koštane zrelosti određuje daljnje liječenje. Od ostalih metoda koje se koriste u obradi bolesnika sa skoliozom spominju se magnetska rezonanca (koristi se kod naglo progresivnih skolioza, bolesnika s neurološkim smetnjama kao i kod neobičnih oblika krivina) i kompjuterizirana tomografija (većinom prilikom postojanja prirođenih deformiteta kralješaka kao dio prijeoperacijske obrade).

LIJEČENJE SKOLIOZA

Skolioza je trodimenzionalna deformacija kralješnice, različite etiologije s pojavnošću u različitim životnim dobima. Upravo su etiologija i dob, odnosno koštana

zrelost pacijenata, uz stupanj zakrivljenosti, glavni parametri koji određuju način liječenja skolioze.

Prvi zapisi o liječenju skolioza datiraju još iz Hippokratovog doba. U današnje vrijeme skolioza se liječi ili konzervativno primjenom fizikalne terapije i ortoza, ili operacijski. Da bismo postavili dijagnozu skolioze radiološki stupanj zakrivljenosti Cobbov kut mora biti veći od 10° . Općenito se smatra da skolioze $< 20^\circ$ ne zahtijevaju liječenje, skolioze od 20° do 45° ili 50° obično liječimo primjenom ortoza uz fizikalnu terapiju, dok skolioze veće od 45° ili 50° liječimo operacijski. Adekvatna pravovremena i kontrolirana primjena ortoza u liječenju deformacija kralješnice izrazito je bitna jer dokazano umanjuje postotak pacijenata kod kojih je nužno operacijsko liječenje. Nažalost, kod određenog broja pacijenata unatoč liječenju dolazi do daljnje progresije pri čemu veće skolioze smanjuju plućnu funkciju, dok ekstremne mogu dovesti do kardiopulmonalnog oštećenja i ranije smrtnosti.

Kod većih deformacija kralješnice nužno je operacijsko liječenje. Tijekom operacijskog liječenja skolioze s prednje i/ili stražnje strane primjenjujemo različite vrste implantata, korigiramo krivinu i fiksiramo kralješnicu u korigiranom položaju. Cilj je ukočenje operiranog dijela kralješnice u korigiranom položaju. I prednja i stražnja kirurgija skolioze imaju svoje prednosti i nedostatke, pri čemu se u svijetu danas najčešće primjenjuju metode stražnje instrumentacije kralješnice. Kao jedan od glavnih nedostataka prednjeg pristupa nakon torakotomije navodi se smanjenje plućne funkcije. U današnje vrijeme stražnji pristup uz korištenje najnovijih transpedikularnih instrumentacija i rtg kontrolu omogućava izvrsnu i sigurnu korekciju skolioze u sve tri ravnine.

Individualan pristup svakom pacijentu omogućava nam dobar odabir metode instrumentacije kralješnice. Nadalje, princip operativnog zbrinjavanja adolescentnih idiopatskih skolioza razlikuje se od principa zbrinjavanja idiopatskih "early onset" skolioza. Cilj operativnog zahvata kod "early onset" skolioze je izvršiti korekciju i spriječiti daljnje pogoršanje krivine, ali bez ukočenja kralješnice. Dakle nužno je omogućiti daljnji kontrolirani rast korigirane kralješnice. Osim najčešćih idiopatskih skolioza prema etiologiji susrećemo se s neuromuskularnim skoliozama, skoliozama koje nastaju u sklopu različitih sindroma (Marfanov sindrom i dr.), skoliozama u sklopu neurofibromatoze, kongenitalnim i drugim skoliozama. Operacijsko liječenje svake etiološke skupine skolioze ima neke specifičnosti, potencijalne rizike i komplikacije. Stoga je poznavanje različitih principa i metoda instrumentacije kralješnice uz timski pristup pripremi operacije, samom operacijskom zahvatu i postoperativ-

noj rehabilitaciji nužan kako bismo našim operiranim pacijentima omogućili brz povratak svakodnevnim životnim aktivnostima. Najčešće postoperativna hospitalizacija traje oko 7-10 dana, školskim aktivnostima se vraćaju kroz 3-4 tjedna, a povratak normalnim životnim aktivnostima dozvoljava se najčešće već nakon 3-6 mjeseci.

LITERATURA

1. Freeman BL. Scoliosis and Kyphosis. In Canale ST, Beaty JH. Campbell's operative Orthopaedics Eleventh Edition 2008, 38:1921-2158
2. Tarpada SP, Morris MT, Burton DA. Spinal fusion surgery: A historical Perspective. Journal of Orthopaedics 2017, 14:134-6
3. Maruyama T, Takeshita K. Surgical treatment of scoliosis: a review of techniques currently applied. Scoliosis 2008, 3:6
4. Helenius I. Anterior surgery for adolescent idiopathic scoliosis. J Child Orthop 2013, 7:63-8
5. Cimic M, Crnogaca K, Vrdoljak O, Bicanic G. Halogravity traction in the preoperative treatment of scoliosis in twins with Marfan syndrome. BMJ Case Rep. 2015 Jun 1;2015. pii: bcr2014209281. doi: 10.1136/bcr-2014-209281.

BOLESNIK S LAKO LOMLJIVIM KOSTIMA- JE LI OSTEOGENESIS IMPERFECTA?

Ljubica Odak, Katarina Vulin

Zavod za medicinsku i laboratorijsku genetiku, endokrinologiju i dijabetologiju s dnevnom bolnicom, Klinika za dječje bolesti Zagreb

Osteogenesis imperfecta (OI), engl. *“brittle bone disease”*, odnosno bolest lomljivih kostiju predstavlja heterogenu skupinu poremećaja čije glavno obilježje je pojačana sklonost razvoju lomova kostiju i nastanak deformiteta.

Prevalencija OI-ja procjenjuje se na 1:10 000 – 1: 20 000 u općoj populaciji. Tradicionalno, OI je dugi niz godina smatrana bolešću kolagena, uzrokovana heterozigotnim mutacijama u genima *COL1A1* i *COL1A2* za stvaranje kolagena tip I, ključne sastavnice vezivnog tkiva. Kolagen tip I ključni je protein kosti, odgovoran za njenu strukturu i mineralizaciju te je ključan za regulaciju aktivnosti koštanih stanica. Smatra se da su mutacije u genima *COL1A1* i *COL1A2* uzrok OI-ja u 85 – 90 % svih oboljelih. Na molekularnoj razini, dva ključna mehanizma smatraju se odgovornima za nastanak OI-ja kod ovih pacijenata. Mutacije gubitka funkcije (engl. *loss of function*) odgovorne su za sintezu smanjene količine kolagena tip I i uzrok su blaže forme bolesti. Drugi molekularni mehanizam uključuje mutacije koje dovode do kvalitativnih manjkavosti kolagena, nestabilnosti kolagenske molekule, abnormalnosti koštanog matriksa te posljedično uzrokuju pojačanu razgradnju kosti i osteoporozi koja rezultira višestrukim lomovima i težom kliničkom formom bolesti.

Inicijalno, klasifikacija OI-ja uzrokovanog mutacijama u ovim genima, prema Sillenceu (1978. g.) obuhvaćala je 4 oblika OI prema težini kliničke slike i radiološkim obilježjima. Prema Sillenceu 4 tipa OI uključuju: tip I klasični ne-deformirajući tip s plavim sklerama, tip II perinatalno letalni, tip III progresivno deformirajući i tip IV uobičajeni varijabilni tip s normalnim sklerama koji u kliničkom pogledu predstavlja intermedijarnu kliničku sliku između tipa I i III. Zahvaljujući razvoju molekularne biologije i genetike dosada je pored navedenih gena, identificirano još 19 gena uključenih u patogenezu OI-a (*IFITM5*, *SERPINF1*, *CRTAP*, *LEPRE1/P3H1*, *PPIB*, *SERPINH1*, *FKBP10*, *SP7*, *BMP1*, *TMEM38B*, *WNT1*, *CREB3L1*, *SPARC*, *TENT5A*, *MBTPS2*, *MESD*, *KDEL2*, *CCDC134*, *PHLDB1*). Mutacije navedenih gena odgovorne su ne samo za sintezu kolagenske molekule već i za posttranslacijske modifikacije, sekreciju, formiranje (engl.

folding) i stabilnost kolagenske molekule, transport kolagena u endoplazmatskom retikulumu, diferencijaciju osteoblasta, aktivnost osteoklasta, mineralizaciju vanstaničnog matriksa i aktivnost signalnih puteva WNT, TGF β i BMP važnih u homeostazi koštanog metabolizma. Prema OMIM-u, trenutno su definirana 23 tipa OI-ja, od I do XXIII. Navedeni popis uključuje tipove I – IV prema Sillenceu uz preostalih 19 genotipova koji se nasljeđuju autosomno dominantno, autosomno recesivno te X vezano.

KLINIČKA SLIKA

Klinička slika OI-ja pored povećane sklonosti lomovima kostiju uključuje i povećanu sklonost razvoju deformiteta udova i niski rast. Kao posljedica prijeloma i neodgovarajućeg cijeljenja kostiju često se javljaju skolioza, bačvasti prsni koš i deformacije udova po tipu savijanja (engl. *bowing*), asimetrija u dužini udova, protruzija acetabuluma ili pak skraćenje kostiju po rizomeličnom tipu. Kod oboljelih je pojačan laksitet zglobova i ligamentarnog aparata.

Anomalije kraniocervikalnog prijelaza nalaze se u 30% svih pacijenata s OI-jem i uključuju bazilarnu invaginaciju i bazilarnu impresiju. Zahvaćenost vezivnog tkiva manifestira se i na krvožilnom aparatu kao valvularna bolest koja zahvaća aortni zalistak te može dovesti do disekcije aorte te slabosti krvožilne stijenke i krvarenja. Kardiopulmonalne komplikacije glavni su uzrok smrti u bolesnika s OI-jem. Kod težih oblika OI-ja, u djetinjstvu dolazi do prijeloma rebara koji dovode do respiratorne insuficijencije. Kod težih formi bolesti prisutna je i hipoplazija pluća koja vitalno ugrožava pacijenta. Kraniofacijalni fenotip uključuje plave sklere koje nerijetko prve pobude sumnju na OI, potom trokutasti izgled lica te zahvaćenost zuba po tipu *dentinogenesis imperfecte* (sivkasto-žučkasti izgled zuba). Zahvaćanje sluha manifestira se kao razvoj provodnog i zamjedbenog slušnog oštećenja obično kasnije u životu. U novije vrijeme otkriveni su i rijetki oblici OI-ja praćeni neurorazvojnim odstupanjima. Klinička prezentacija OI-ja izrazito je varijabilna; od blagih oblika koji nerijetko ostaju neprepoznati do kasnog djetinjstva i odrasle dobi, preko teških oblika praćenih velikim brojem lomova i nepokretnošću, do onih najtežih kod kojih dolazi do smrti u prvoj godini života ili pak intrauterino.

DIJAGNOSTIKA

Klinička slika višestrukih prijeloma kostiju, razvoja deformiteta, karakterističnog izgleda lica i zuba, najčešće su manifestacije koje pobude sumnju na OI. Prijelomi

su nerijetko rezultat minimalne traume, a kod najtežih formi bolesti mogu biti posljedica i vlaka vlastite muskulature.

Radiološka obilježja uključuju prisustvo prijeloma različite starosti, metafizalna proširenja dugih kostiju s tankim dijafizama, nalaz tzv. *pop corn* kalcifikacija u epifizi i metafizi dugih kostiju kao rezultat poremećene ploče rasta. Na kraniogramu se ustanovi prisustvo tzv. *Wormian bones*, i oskudna mineralizacija kalvarije. Na RTG snimkama kralježnice česta je skolioza, proširen prsni koš te stanjenje rebara. Densitometrija pokazuje sniženu koštanu gustoću koja ovisno o tipu bolesti varira od osteopenije do teške osteoporoze. Laboratorijski nalazi pokazuju uredne vrijednosti serumskog kalcija i fosfora te vitamina D dok vrijednosti alkalne fosfataze mogu biti uredne ili pak povišene ako je riječ o intenzivnoj koštanoj pregradnji nakon frakture.

Molekularnogenetičko testiranje metodama novije generacije sekvenciranja (engl. *next generation sequencing*) omogućuje sekvenciranje gena uključenih u patogenezu OI-ja ili pak genskih panela koji obuhvaćaju i druge gene povezane s vezivnim poremećajima tzv. multigenski paneli. Sveobuhvatniji genomski testovi poput sekvenciranja eksoma ili pak cijelog genoma test su izbora ako klinička slika nije tipična i pokazuje preklapajuća obilježja s drugim koštanim poremećajima. Genetičko testiranje i detekcija uzročnih mutacija značajno ubrzava dijagnostički proces i omogućuje precizno definiranje genomske podloge bolesti, personalizirani pristup zdravstvenoj skrbi i liječenju te adekvatno genetsko savjetovanje članova pod rizikom.

Diferencijalna dijagnoza OI-ja u prvom redu uključuje traumu i zlostavljanje (višestruke frakture bez osteoporoze). Potrebno je isključiti i stanja poput manjka vitamina D te rjeđa stanja poput nasljednih formi rahitisa, stoga je u inicijalnoj dijagnostičkoj obradi potrebno odrediti i serumski kalcij, fosfat, kreatinin, alkalnu fosfatazu, paratiroidni hormon (PTH), 25-hidroksivitamin D (25-OHD) te kreatinin, kalcij i fosfat u mokraći. Kod deficita vitamina D povećana je aktivnost alkalne fosfataze i koncentracija PTH, snižen 25-OHD uz nalaz normalnih ili sniženih vrijednosti kalcija i fosfata u serumu. Kod pacijenata s OI-jem treba uzeti u obzir i nerijetko prisutan manjak vitamina D.

Kod obrade ranih formi bolesti u obzir dolaze koštane displazije (hondrodisplazija, tanatoforična i kampomelična displazija, Carpenterov sindrom, polioestotska fibrozna displazija), hipofosfatazija (snižena aktivnost alkalne fosfataze u serumu, povećana koncentracija anorganskih fosfata). U diferencijalnoj dijagnozi potrebno je uzeti u obzir i ostale poremećaje veziva koji mogu biti praćeni osteoporozom i uzro-

kovani mutacijama u genima za sintezu kolagena poput Ehlers-Danlosova sindroma, Caffeyeve bolesti. U diferencijalnoj dijagnozi potrebno je razmotriti i nenasljedne uzroke osteoporoze poput hipogonadizma, malignih bolesti sa zahvaćanjem kostiju (leukemije, tumori kosti) te kroničnih bolesti koje dovode do malapsorpcije i osteoporoze (enteropatije, bubrežne bolesti)

LIJEČENJE

Iako je postignut značajan napredak u razumijevanju nastanka OI-ja, brojni patofiziološki mehanizmi bolesti još uvijek nisu do kraja razjašnjeni što u konačnici rezultira i skromnim terapijskim opcijama. Standardna terapija bisfosfonatima kod djece s umjerenim i teškim oblikom bolesti pokazala se učinkovitom u smislu poboljšanja koštane gustoće, smanjenja boli i bolje pokretljivosti. Kirurško liječenje korekcije deformiteta korištenjem intramedularnog čavla ima za cilj smanjenje boli, korekciju deformiteta i poboljšanje cijeljenja kosti. Od iznimne je važnosti i odgovarajuća fizikalna terapija te jačanje miškulature koje ima i anabolički učinak na kost te potiče cijeljenje.

Primjena denosumaba, antiresorptivnog lijeka pokazala je pozitivan učinak na koštanu mineralnu gustoću, bez uvjerljivog učinka na smanjenje stope fraktura te veći rizik razvoja hipokalcemije. Primjena koštanih anabolika poput sintetskog analoga PTH, teriparatida i inhibitora sklerostina koji se koriste u liječenju postmenopauzalne osteoporoze, kod djece s OI -jem nije dovoljno istražena dok su rezultati studija na odraslima pokazali povoljan učinak na koštanu gustoću. Trenutno su u fazi ispitivanja molekule koje djeluju na inhibiciju prekomjerno aktivnog signalnog puta TGF- β (galunisertib, fresolimumab) čija prekomjerna aktivnost kod OI-ja dovodi do smanjenja koštane mase i veće stope prijeloma. Transplantacija mezenhimalnih matičnih stanica pokazala je ohrabrujuće rezultate u sporadičnim ispitivanjima kao i genska terapija.

PRIKAZ PACIJENTA

Dječak u dobi 19 mjeseci zaprimljen na obradu zbog hipotonije, usporenog motoričkog razvoja, pojačanog laksiteta zglobova, dismorfije (plave sklere, trokutasto lice, naglašen venski crtež glave i vrata, koso položeni očni rasporci), deformiteta stopala po tipu planovalgusa te slabijeg somatskog napredovanja. Anamnestički se doznaje podatak o prijelomu klavikule pri porodu, plave sklere prisutne od rođenja.

Obiteljska anamneza negativna na razvojne poremećaje, prijelome i kongenitalne anomalije. U nalazima su vrijednosti koštane mineralne gustoće bile snižene za dob uz uredne vrijednosti kalcija, fosfora, vitamina D, PTH, bez kalciurije i fosfaturije. U lokomotornom statusu kalkaneoalgus stopala i pojačan laksitet zglobova. Ne evidentiraju se anomalije drugih organskih sustava, sluh i vid uredni. U daljnjem tijeku bilježi se razvoj kifoskolioze, pojačanje valgusa stopala, pojačan laksitet zglobova, fraktura lakta uslijed pada, snižene vrijednosti D vitamina i progresija osteoporoze (Z –score -3) te je uvedena supstitucija kalcijem i vitaminom D. Sekvenciranjem eksoma ustanovi se heterozigotna *de novo* nastala pogrešna (engl. *missense*) varijanta u genu *COL1A1* gdje se na poziciji c.2821 dogodila supstitucija nukleotida G u T što je dovelo do zamjene aminokiseline glicin u cistein u kodonu p.941. Prema ACMG/AMP klasifikaciji ova se promjena smatra vjerojatno patogenom (PM2, PM1, PP2, PP3, PM6). Patogene varijante u ovom genu povezuju se s različitim oblicima OI-ja, Ehlers-Danlosovим sindromom te kombiniranim fenotipom osteogenesis imperfecta i Ehlers-Danlosovим sindromom tipa 1. Kod našeg pacijenta riječ je o preklapajućem fenotipu OI/Ehlers-Danlos. Nakon genetičke potvrde dijagnoze dopunjena je klinička obrada te je kreiran daljnji program zbrinjavanja.

LITERATURA

1. Boban Lj, Rod E, Plečko M, Slišković AM, Korbler J, Primorac D. Molecular basis of osteogenesis imperfecta and future medical treatment. *Paediatr Croat.* 2017;61:147-55.
2. Dinulescu A, Păsărică AS, Carp M, Dușcă A, Dijmărescu I, Pavelescu ML i sur. New Perspectives of Therapies in Osteogenesis Imperfecta-A Literature Review. *J Clin Med.* 2024;13:1065.
3. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2016;387:1657-71.
4. Yu H, Li C, Wu H, Xia W, Wang Y, Zhao J, Xu C. Pathogenic mechanisms of osteogenesis imperfecta, evidence for classification. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18:234.

NEUROKIRURŠKO ZBRINJAVANJE DJECE S KOŠTANIM DISPLAZIJAMA

Niko Njirić¹, Ivan Pašalić¹, prim. Hrvoje Jednačak¹

¹ Klinika za neurokirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb

UVOD

Koštane displazije su skupina bolesti koju čini više od 400 genetskih poremećaja rasta i razvoja kosti i hrskavice. Iako je primarno zahvaćen koštano-mišićni sustav, bolesnici s koštanim displazijama često imaju različite neurološke posljedice bolesti. Mutacije u genima koji utječu na sintezu kolagena, receptora čimbenika rasta i brojnih drugih proteina vezanih uz koštani sustav, uzrokuju abnormalni koštani razvoj i arhitekturu. Navedeno posljedično utječe na stabilnost kralježnice, djeluje kompresivno na neurovaskularne strukture i sl.

Najopsežnija klasifikacija koštanih displazija, tzv. "Nozologija genetskih poremećaja kostiju" u svom trenutnom, 11. izdanju sadrži ukupno 771 poremećaj razvrstan u 41 skupinu. Najčešći predstavnici su, među ostalima: ahondroplazija, hipohondroplazija, tanatoforična displazija (iz skupine FGFR3-hondrodisplazija), *osteogenesis imperfecta* (iz skupine *Osteogenesis imperfecta* i lomljivih kostiju), Crouzonov i Apertov sindrom (iz skupine kraniofacijalnih disostoza) te fibrozna displazija (iz skupine dezorganiziranog razvoja komponenti skeleta).

Uloga neurokirurga u liječenju koštanih displazija ovisi o načinu na koji se bolest neurološki manifestira - neki oblici se češće prezentiraju znakovima kompresije u području kranio cervikalnog prijelaza, dok se kod drugih npr. javljaju deformiteti kralježnice. Neurološki simptomi mogu značajno utjecati na kvalitetu života oboljele djece, uzrokujući usporen psihomotorički razvoj. Rana intervencija je ključna u sprječavanju ireverzibilnih neuroloških oštećenja, a potencijalno i smrtnog ishoda.

S obzirom na posrednu uključenost brojnih organskih sustava, liječenje koštanih displazija zahtijeva multidisciplinarni tim kojeg među ostalima čine pedijatri, genetičari, kardiolozi, pulmolozi, ortopedi i neurokirurzi.

NEUROKIRURŠKA STANJA POVEZANA S KOŠTANIM DISPLAZIJAMA

Poremećaji kraniocervikalnog prijelaza, tj. cervikomedularna kompresija

- koštane displazije često zahvaćaju kraniocervikalni prijelaz. U bolesnika s ahondroplazijom, smanjena širina foramena magnuma uzrokuje kompresiju produljene i kralježnične moždine, što dovodi do apneje u spavanju, tetrapareze, a potencijalno i do smrtnog ishoda. Navedene smetnje se javljaju u mlađoj dobi, ponekad i u dojenčadi. Kirurško liječenje se sastoji od tzv. cervikomedularne dekompresije, kojom se operacijski povećava širina foramena magnuma, čime se smanjuje pritisak na prolazeće neuralne strukture.

Deformiteti kralježnice - skolioza i kifoza su prisutne kod raznih oblika koštanih displazija, kao npr. *osteogenesis imperfectae*, spondiloepifizne displazije i ahondroplazije. Navedeni deformiteti mogu uzrokovati stenozu spinalnog kanala ili neuralnih foramina, što za posljedicu ima kompresiju kralježnične moždine i živčanih korijenova te u konačnici kliničke znakove mijelopatije i radikulopatije. Neurološki ispadi kao što su progresivna slabost, spastičnost, gubitak osjeta i kontrole sfinktera se javljaju uslijed koštanog pritiska na okolne živčane strukture. Za razliku od poremećaja kraniocervikalnog prijelaza, deformiteti kralježnice i njihove sekvele se javljaju u kasnijoj dobi, obično u trećem i četvrtom desetljeću života. Operacijsko liječenje uključuje kiruršku korekciju spinalnih deformiteta i dekompresiju kralježnične moždine i/ili spinalnih živaca, ponekad i uz instrumentiranu fuziju. Navedeni postupak je zahtjevan zbog krhkosti koštanih struktura pa su u ovoj populaciji česte komplikacije poput naknadnih fraktura i malpozicija vijaka.

Frakture kralježnice - javljaju se najčešće kod djece s *osteogenesis imperfecta*. Frakture kralježnice dovode do instabiliteta i kompresije živčanih korijenova, što uzrokuje bolove, motoričku slabost te oslabljen osjet. Kirurško liječenje najčešće uključuje instrumentiranu fuziju, uz posebne materijale i tehnike s obzirom na krhkost zahvaćenih kostiju.

Malformacija Chiari - prolaps cerebelarnih tonzila kroz foramen magnum se može javljati kod bolesnika s poremećajima kraniocervikalnog prijelaza te dovodi do kompresije moždanog debla i kralježnične moždine, kao i opstrukcije normalnog toka cerebrospinalnog likvora. Posljedično tomu, javljaju se glavobolje, bolovi u vratu, vrtoglavice, smetnje gutanja, poremećaji disanja, parestezije i sl. Kirurško liječenje je slično kao i kod poremećaja kraniocervikalnog prijelaza (npr. stenozе foramena

magnuma), no osim koštane dekompresije, u ovakvim slučajevima je potrebna i plastika dure (autolognim periostom ili sintetskim materijalom), kako bi se povećanjem volumena duralne vreće dekomprimirale strukture stražnje lubanjske jame i omogućila adekvatna cirkulacija likvora. Zbog izmijenjenog sastava veziva, a samim time i dure, u ovih bolesnika su znatno češće poslijeoperacijske komplikacije u smislu likvoreje.

Kraniosinostoze - neke su koštane displazije iz skupina kraniofacijalnih disostoza, kao npr. Crouzonov i Pfeifferov sindrom, povezane s preranom fuzijom koštanih šava neurokranija, što dovodi do kraniosinostoze. Navedeno utječe na razvoj mozga i može imati za posljedicu usporeni psihomotorički razvoj, povišeni intrakranijski tlak i smetnje vida. Kirurško liječenje se sastoji od suturektomije, tj. uklanjanja prerano sraslih koštanih šava i remodelacije kranija, čime se postiže sprječavanje ranije spomenutih posljedica kraniosinostoze.

Hidrocefalus - etiologija hidrocefalusa kod bolesnika s koštanim displazijama nije do kraja razjašnjena, međutim smatra se da je uzrok poremećaj razvoja baze lubanje, što dovodi do povećanja tlaka u venskom sustavu i posljedično otežava resorpciju cerebrospinalnog likvora. Djeca imaju simptome i znakove povišenog intrakranijskog tlaka - glavobolju, inapetenciju, povraćanje, razdražljivost, kognitivne i druge smetnje, a u zapuštenijim slučajevima mogu biti ugrožene i vitalne funkcije. Kirurško liječenje se izvodi postavljanjem ventrikuloperitonealne drenaže, te oko 3-5% bolesnika s ahondroplazijom ima potrebu za ovim oblikom liječenja. Drugi potencijalni modalitet liječenja hidrocefalusa je endoskopska treća ventrikulocisternostomija, a kod neke djece se hidrocefalus razriješiti nakon cervikomedularne dekompresije.

PERIOPERACIJSKE I INTRAOPERACIJSKE SPECIFIČNOSTI BOLESNIKA S KOŠTANIM DISPLAZIJAMA

Izmijenjena anatomija dišnog sustava predstavlja anesteziološki izazov u pripremi bolesnika s koštanim displazijama za neurokirurški zahvat. Nužna je pažljiva prijeoperacijska priprema bolesnika te bliska suradnja pedijatra i neurokirurga s anesteziološkim timom.

Prilikom namještanja bolesnika na operacijski stol, nužno je izbjegavati značajniju fleksiju/ekstenziju vrata, kako ne bi došlo do pogoršanja smetnji vezanih uz kompresiju kralježnične moždine. Postoji mogućnost monitoriranja motoričkih i

somatosenzornih evociranih potencijala (MEP i SSEP) prilikom namještanja, kao i tijekom samog zahvata.

Instabilitet kraniocervikalnog prijelaza ponekad zahtijeva stabilizaciju uz pomoć titanijskih vijaka i šipki, uz zahvate kao što su okcipitocervikalna ili atlantoaksijalna fuzija. Korištenje autolognih koštanih presađaka pospješuje fuziju i poboljšava dugoročnu stabilnost konstrukcije. Specifičnosti pedijatrijske populacije je potreba za materijalima koji omogućavaju nesmetan rast kostiju i razvoj drugih organa (npr. pluća), kao što su produljive šipke (eng. *expandable rods*).

Kod cervikomedularne dekompresije, tj. koštane dekompresije foramina magnuma, važno je imati na umu da postojeća stenoza foramina magnuma (uslijed izmijenjene anatomije u bolesnika s koštanom displazijom) vrši znatan pritisak na kralježničnu moždinu. Svaki dodatni pritisak instrumenta na duralnu vreću može znatno pogoršati neurološki ispad, stoga je uputno koristiti instrumente kao što je visokonavrtajna brusilica (eng. *high speed drill*), kako bi se izbjegla potreba za guranjem instrumenata (kao npr. Leksellovih kliješta) ispod same kosti.

S obzirom na oslabljen potencijal cijeljenja u brojnih bolesnika s koštanim displazijama, važno je u ranom poslijeoperacijskom periodu obratiti pozornost na komplikacije kao što su likvoreja i infekcija.

Zbog progresivne naravi koštanih displazija, dugoročno praćenje je ključno, a važnu ulogu u samom praćenju imaju radiološke metode kao što su MSCT s 3D-koštanim rekonstrukcijama, MR sa sekvencom za protok likvora, UZV mozga u dojenčadi i sl.

U sklopu poslijeoperacijskog praćenja djece s koštanim displazijama, važnu ulogu imaju neurorazvojna i fizikalna terapija.

ZAKLJUČAK

Liječenje koštanih displazija u djece nalaže skrb multidisciplinarnog tima. Neurokirurško liječenje zahtijeva individualizirani pristup temeljen na anatomskim i kliničkim specifičnostima svakog pojedinog tipa koštane displazije. Na taj način se osigurava primjerena prijeoperacijska priprema djeteta, odabire se ispravan modalitet liječenja te se omogućava adekvatno praćenje djeteta u ranom i kasnom poslijeoperacijskom periodu. Cilj neurokirurškog liječenja je sprječavanje nastanka neuroloških oštećenja te poboljšanje kvalitete života djece s koštanim displazijama.

LITERATURA

1. King JA, Vachhrajani S, Drake JM, Rutka JT. Neurosurgical implications of achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;4(4):297-306.
2. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A i sur. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A.* 2023;191(5):1164-1209.
3. White KK, Bober MB, Cho TJ, Goldberg MJ, Hoover-Fong J, Irving M i sur. Best practice guidelines for management of spinal disorders in skeletal dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):161.
4. Pakkasjärvi N, Mattila M, Remes V, Helenius I. Upper cervical spine fusion in children with skeletal dysplasia. *Scand J Surg.* 2013;102(3):189-196.
5. White KK, Bompadre V, Goldberg MJ, Bober MB, Cho TJ, Hoover-Fong J i sur. Best practices in peri-operative management of patients with skeletal dysplasias. *Am J Med Genet A.* 2017;173(10):2584-2595.
6. Akinnusotu O, Isaacs AM, Stone M, Bonfield CM. Neurosurgical management of cervicomedullary compression, spinal stenosis, and hydrocephalus in pediatric achondroplasia: a systematic review. *J Neurosurg Pediatr.* 2023;32(5):597-606.
7. Campbell J, Legare JM, Piatt J, Gough E, Pauli RM, Hashmi SS i sur. Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): 60-year experience with hydrocephalus in achondroplasia from four skeletal dysplasia centers. *J Neurosurg Pediatr.* 2023;32(6):649-656.
8. Shafi K, Lovecchio F, Sava M, Steinhaus M, Samuel A, Carter E i sur. Complications and Revisions After Spine Surgery in Patients With Skeletal Dysplasia: Have We Improved?. *Global Spine J.* 2023;13(2):268-275.
9. Saarinen AJ, Sponseller P, Thompson GH, White KK, Emans J, Cahill PJ i sur. Outcomes after completing growth-friendly surgical treatment for early-onset scoliosis in patients with skeletal dysplasia. *Bone Joint J.* 2024;106-B(6):596-602. Published 2024 Jun 1. doi:10.1302/0301-620X.106B6.BJJ-2023-1417.R2
10. Panda A, Gamanagatti S, Jana M, Gupta AK. Skeletal dysplasias: A radiographic approach and review of common non-lethal skeletal dysplasias. *World J Radiol.* 2014;6(10):808-825.

BREME BOLESTI S IZVANKOŠTANOM MINERALIZACIJOM. IMA LI NADE ZA BOLESNIKE S PROGRESIVNOM OSIFICIRAJUĆOM FIBRODISPLAZIJOM?

Vana Vukić

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

OPĆENITO O IZVANKOŠTANOJ MINERALIZACIJI I STANJIMA KOJE OBILJEŽAVA

Izvankoštana mineralizacija širok je pojam koji vezujemo uz razne bolesti, a nastaje trima različitim mehanizmima: metastatskom, distrofičnom i ektopičnom kalcifikacijom, odnosno ektopičnom osifikacijom. Metastatska kalcifikacija nastaje uslijed hiperkalcemije i/ili hiperfosfatemije različitih etiologija. Primjer metastatske kalcifikacije je hiperfosfatemična obiteljska tumorska kalcinoza koja se manifestira periartikularnim kalcifikacijama oko velikih zglobova koje mogu infiltrirati mišiće i tetive, bolne su i dovode do različitog stupnja invaliditeta. Bolest nastaje na podlozi autosomno recesivne mutacije u genima *FGF23*, *GALNT3* ili *KL*, a temeljni patogenetski mehanizam je hiperfosfatemija. Definitivna terapija ne postoji, a postojeće se temelje na snižavanju razine fosfata u krvi. Kirurška resekcija rezervirana je za lezije koje uzrokuju značajan invaliditet. Distrofična kalcifikacija nastaje na podlozi oštećenog tkiva uslijed neke druge bolesti, a unatoč, najčešće, normalnim vrijednostima kalcija i fosfora u krvi, kao u, primjerice, dermatomiozitisu, sklerodermi i sistemskom eritematoznom lupusu. Ektopične osifikacije mogu nastati nakon traume ili u sklopu rijetkih genetskih bolesti. Generalizirana arterijska kalcifikacija u djetinjstvu nastaje zbog homozigotne mutacije u genima *ENPP1* ili *ABCC6*, a manifestira se generaliziranim kalcifikacijom i suženjem arterija u novorođenačkoj ili ranoj dojenačkoj dobi što dovodi do srčanog zatajenja, kardiomegalije, hipertenzije, respiratornog distresa, razvoja edema i cijanoze, a u slučaju zahvaćanja cerebralnih arterija do ishemijskih lezija i epileptičkih napadaja. Značajne kalcifikacije arterija mogu nastati i u prenatalnom razdoblju. Dodatne karakteristike su ekstravaskularne kalcifikacije, primarno periartikularne, razvoj osteomalacije/rahitisa, gluhoća, nefrokalcinoza i fuzija cervikalne kralježnice. Terapija počiva primarno na bisfosfonatima, anti-

hipertenzivnoj i antiagregacijskoj terapiji, nadoknadi fosfata i potpornoj terapiji. Izvankostane kalcifikacije, uključujući u koži, krvnim žilama i na srčanim zaliscima nalazimo i u Hutchinson-Gilford progerija sindromu. Sljedeće dvije bolesti koje se odlikuju heterotopičnim osifikacijama nastaju zbog mutacija u *GNAS* genu. To su Albrightova hereditarna osteodistrofija koja se odlikuje kutanim i subkutanim osifikacijama, te progresivna koštana heteroplazija u kojoj se osifikacije inicijalno razvijaju u koži i potkožju, no s vremenom progrediraju i invadiraju duboko vezivno i mišićno tkivo. Mehanizam nastanka osifikacija je intramembranozna osifikacija. Albrightovu hereditarnu osteodistrofiju dodatno karakteriziraju prekomjerna tjelesna težina, nizak rast, brahidaktilija i kognitivno oštećenje, a dok neke od navedenih karakteristika možemo naći i u progresivnoj koštanoj heteroplaziji, heterotopične osifikacije su ipak dominantno obilježje te bolesti. Kutane heterotopične osifikacije mogu postojati i izolirano (*osteoma cutis*). U skupinu bolesti karakteriziranih heterotopičnim osifikacijama spada i progresivna osificirajuća fibrodisplazija čije su kliničke karakteristike, patofiziologija i načini liječenja detaljno opisani u nastavku.

PROGRESIVNA OSIFICIRAJUĆA FIBRODISPLAZIJA

Progresivna osificirajuća fibrodisplazija (FOP) je vrlo rijetka autosomno dominantna bolest koju karakterizira nastanak novog koštanog tkiva unutar mišićnog i vezivnog tkiva. Prevalencija bolesti je oko 1 na 2 milijuna stanovnika, a u literaturi je dosad opisano otprilike tek 900 bolesnika. Ne postoji geografska, rasna niti spolna predilekcija bolesti.

Riječ je o progresivnoj bolesti koja dovodi do teškog invaliditeta, značajno narušava kvalitetu života i skraćuje životni vijek. Posljednja dva desetljeća transformirala su naše znanje o bolesti. Iako je u literaturi detaljno opisana već 1736. godine, tek je 2006. godine otkrivena uzročna heterozigotna mutacija gena *ACVR1* (*ALK2*) koji se nalazi na kromosomu 2q23-24. U većini slučajeva riječ je o *de novo* mutaciji. 95 do 97% bolesnika nosi tzv. klasičnu varijantu (c.617G>A; p.R206H), a poznato je još barem 12 različitih genskih varijanti koje uzrokuju atipične oblike bolesti. Gen *ACVR1* kodira protein ACVR1 (*ALK2*) koji je dio obitelji tipa 1 receptora koštano-morfogenetskog proteina (BMP). Receptor se sastoji od izvanstanične komponente koja veže ligand, transmembranske i unutarstanične komponente koja pak ima dvije domene: jednu bogatu glicinom i serinom i serin-treonin kinazu. Divlji tip ACVR1 je neophodan u razvojnim procesima enhondralne osteogeneze, neurogeneze, kardiogeneze i u kraniofacijalnom razvoju. Nakon vezanja liganda, kompleks sastavljen

od ACVR1 i receptora tipa 2 pokreće kaskadu unutarstanične signalizacije (SMAD 1/5/8) koja u konačnici inducira osteogenezu. Sve poznate mutacije lokalizirane su između egzona 4 i 7, dijela gena koji kodira unutarstanične domene. Klasična mutacija (p.R206H) pogađa domen bogatu glicinom i serinom i uzrokuje zamjenu arginina histidinom na poziciji 206. Ligand neophodan za aktivaciju mutiranog receptora je aktivin A. Aktivin A je citokin, pripadnik obitelji transformirajućeg faktora rasta beta (TGF β), a proizvode ga stanice nespecifične imunosti. Fiziološki je neosteogeničan, pokreće SMAD 2/3 signalnu kaskadu, a vezanjem za (divlji tip) ACVR1 blokira unutarstaničnu transdukciju signala. Suprotno tome, varijante u genu ACVR1 koje pripadaju tzv. varijantama dobitka funkcije (engl. *gain-of-function*) uzrokuju fenomen neoreceptora što znači da vezanje aktivina A u tom slučaju aktivira mutirani receptor ACVR1, pokreće kaskadu signalizacije SMAD 1/5/8 i inducira osteogenezu. Aktivacija putem aktivina A je potrebna za nastanak heterotopičnih osifikacija, a otkrivene su i stanice sposobne „preobraziti se“ iz jedne vrste u drugu. To su fibroadipogeni progenitori (FAP), stanice koje se u fiziološkim uvjetima mogu diferencirati u fibroblaste i adipocite, a *in vitro* i duž hondrogene i osteogene linije. Te se heterogene mezenhimalne stromalne stanice nalaze u mišićnom intersticiju, važne su u međustaničnoj signalizaciji i regeneraciji mišićnih stanica. Ako progenitorska stanica ima mutaciju, vezanje aktivina A pokrenut će kaskadu osteogenične signalizacije, no samo uz zadovoljene preduvjete, u ovom trenutku još nedovoljno razjašnjene, ali za koji se vjeruje da leže u promijenjenom, hipoksičnom, inflamatornom mikrokolišu.

Osifikaciji najčešće prethodi lokalizirana upalna reakcija, egzacerbacija (engl. *flare-up*) koja histološki odgovara infiltraciji tkiva upalnim stanicama. Ne rezultiraju sve takve epizode osifikacijom. Prve epizode se obično javljaju oko pete godine života, a u male djece se mogu javiti i ranije u formi oteklina na tjemenu koje spontano regrediraju, i ne ostavljaju osifikacije.

Proces stvaranja koštanog tkiva unutar druge vrste tkiva naziva se heterotopičnom osifikacijom, i nije nepoznanica u kliničkoj praksi. Heterotopične osifikacije (HO) dijele se na stečene i genetske. Stečene nastaju nakon opekline, muskuloskeletne i neurogene traume, a genetske u sklopu FOP-a, progresivne koštane heteroplazije i Albrightove nasljedne osteodistrofije. Heterotopične osifikacije imaju karakteristike normalnog koštanog tkiva – koštanu srž, osteoblaste i osteoklaste. Progresija HO kod FOP-a događa se fokalno i epizodički, a slijedi ustaljen obrazac – zahvaća prvo aksijalni pa apendikularni skelet, od kranijalno prema kaudalno, proksimalno

prema distalno te dorzalno prema ventralno. Identičan je obrazac embrionalne osteogeneze. Dvije su forme embrionalne osteogeneze– enhondralna i intramembranozna osifikacija. Kod enhondralne osifikacije mezenhimalne stanice prolaze stadij hondrocita na čijem se predlošku diferenciraju osteoblasti i mineralizira kost, dok intramembranozna osifikacija zaobilazi hondrocitni stadij. HO nastaju procesom enhondralne osifikacije. Inicijalni stadij karakterizira upala i destrukcija tkiva; slijedi fibroproliferativna faza s angiogenezom i vaskularizacijom, a zatim hondrogeneza i osteogeneza. Taj se proces uspoređuje i s aberantnim cijeljenjem tkiva. Patohistološki je HO oštro ograničena tvorba s fibroznom, dobro vaskulariziranom pseudokapsulom, zadebljanim trabekulama lamelarne kosti, središnjom masnom srži i vaskularnim prostorima nalik sinusoidama koštane srži. Gusto su inervirane. Najpogođeniji su vrat, ramena i kralježnica. HO nastaju spontano, uslijed (minimalne) traume, virusne bolesti, zbog prekomjernog korištenja (engl. *overuse*), umora i jatrogeno (operacija, imunizacija). Najviše novonastalih HO godišnje imaju adolescenti i mlade odrasle osobe. Među skeletnim mišićima od osifikacija su pošteđeni dijafragma, jezik i vanjski očni mišići, a srčano i glatko mišićno tkivo nije zahvaćeno bolešću. Podaci iz registra pokazuju da je kašnjenje u postavljanju dijagnoze oko godinu i pol od početka simptoma, a u 50% slučajeva je inicijalna dijagnoza pogrešna. Medijan smrtnosti je 56 godina.

Dvije su kliničke forme bolesti: klasični i FOP varijanta. Klasični FOP javlja se uvijek kod klasične mutacije (R206H) i pogađa 95% do 97% FOP populacije. Dva su definirajuća obilježja: heterotopične osifikacije i malformacija palca na nozi (hallux valgus). To je kongenitalna malformacija prisutna od rođenja koja bi vrlo rano trebala u kliničara pobuditi sumnju na FOP. Prenatalnim ultrazvučnim pregledom se može vidjeti već u 23. tjednu gestacije. Opisane malformacije nožnog palca su još i malformacije metatarzalne kosti, nedostatak proksimalne falange (monofalangealni hallux) i interfalangealnog zgloba, te malformacija postojeće proksimalne falange (bifalangealni hallux). FOP varijanta se od klasičnog oblika razlikuje u stupnju malformacije palca – ili je puno blaža ili puno ozbiljnija nego kod klasičnog oblika. No, stupanj progresije heterotopičnih osifikacija ne korelira sa stupnjem malformacije palca. 3% bolesnika ima varijantu bolesti, od toga polovica tešku, a polovica blažu kliničku sliku.

Dodatne skeletne anomalije prisutne u FOP-u su klinodaktilija, deformacije i fuzije temporomandibularnog zgloba, čeljusti i kralježnice (posebice vratne, C3–C5), osteohondromi te kratak i širok vrat femura. Osteohondromi se u 90% slučajeva

nalaze na proksimalnoj tibiji, ali mogu se naći i na femuru, humerusu, falangama i submandibularno. Osteohondromi su koštane egzostoze, fenotip disregulirane osteohondrogeneze. Njihov nastanak neovisan je o lokaciji ili stupnju osifikacija. U populaciji FOP bolesnika povećana je incidencija nespecifičnih promjena u elektrokardiogramu, u vidu poremećaji provođenja, najčešće bloka desne grane, devijacije osi, produljenja QT intervala. Nije poznata jasna uzročno-posljedična veza, no ACVR1 je važan u normalnom razvoju srca. Iako je riječ o nespecifičnim i najčešće benignim promjenama, one su utoliko važne što su često ograničavajući čimbenik u kliničkim ispitivanjima novih lijekova. Od dodatnih obilježja za spomenuti je alopeciju – jer je ciklus folikula dlake ovisan o signalizaciji putem BMP proteina, neuropatsku bol i općenito pojačan osjet boli, konduktivni poremećaj sluha u 50% oboljelih, nefrolitijazu. Povećana je incidencija abnormalnosti menstrualnog ciklusa (primarna i sekundarna amenoreja, neredoviti menstrualni ciklusi) i fibroida (lejomijoma) uterusa (najčešći benigni zdjelični tumori u žena) koji uzrokuju obilna menstrualna krvarenja. Trudnoća je moguća, no predstavlja visok rizik i za majku i za dijete. U literaturi je do 2022. godine opisano osam slučajeva trudnoće. Vaginalni porod je kontraindiciran zbog deformacija zdjelice, kontraktura ili ankiloze kukova te fuzije kralježnice.

Atipične mutacije uzrokuju šarolik fenotip FOP varijanti, a u literaturi su opisane anomalije mozga (hipoplazija korpusa kalozuma, hipoplazija i hamartomi moždanog debla, hidrocefalus, kalcifikacije bazalnih ganglija), fokalne demijelinizacije, kraniofaringeom, kognitivno zaostajanje, mioklonus, glaukom u djetinjstvu, marfanoidni fenotip, kriptorhizam.

U konačnici, u kasnijoj fazi bolesti gotovo neizbježno dolazi do razvoja sindroma torakalne insuficijencije kao posljedice okoštavanja prsnog koša (kostovertebralne anomalije, ankiloza kostovertebralnih zglobova i asimetrična osifikacija torakalne stijenke i leđnih mišića) i smrti zbog kardiopulmonalnih komplikacija.

Od biokemijskih markera, alkalna fosfataza, serumski prostaglandini te osnovni faktor rasta fibroblasta u urinu mogu biti povišeni u egzacerbacijama, a povišene koncentracije citokina (IL-3, 7, 8, 10) ukazuju na perzistentno proinflamatorno stanje. Eksperimentalni markeri bolesti adiponektin, tenascin-C i kalikrein-7 još su u fazi istraživanja.

U praćenju progresije bolesti procjenjuje se zahvaćenost tjelesnih regija i opseg egzacerbacija, stupanj sindroma torakalne insuficijencije, invaliditet, samostalna

pokretnost te CAJIS zbroj. CAJIS je bodovna skala procjene funkcionalnosti 15 velikih zglobova (potpuno, djelomično ili bez funkcije). Velika studija prirodnog tijeka bolesti pokazala je da se CAJIS zbroj povećava za 1 bod svake dvije godine. Bolest se po težini dijeli na ranu/blagu (eng. *early/mild*), umjerenu (eng. *moderate*), kasnu/tešku (eng. *late/severe*), duboku (eng. *profound*) i terminalnu fazu (eng. *end-stage*).

Progresivan i razarajući tijek bolesti stavlja pred medicinsku zajednicu neodgodiv zadatak pronalaska adekvatne terapije. Razumijevanje mehanizma bolesti razotkrilo je veći broj potencijalnih terapijskih meta, bilo da se dizajniraju novi lijekovi ili su postojeći prenamijenjeni. Nažalost, niti za jedan dosada poznati lijek nema dokaza da mijenja prirodni tijek bolesti. Ključan terapijski pristup i dalje je preventivni – izbjegavanje ozljeda. Nikako se ne bi smjelo pokušati kirurški ukloniti heterotopičnu osifikaciju – operacija će biti samo okidač snažnije abnormalne reakcije. Treba izbjegavati intramuskularna cjepiva, a sva koja se mogu treba primijeniti supkutano.

Ovisno o dostupnosti i iskustvu primjene, postoje četiri terapijske kategorije.

Posebnu kategoriju čini za sada jedini, od barem nekih regulatornih tijela, odobren lijek – palovaroten. Taj je agonist gama receptora retinoične kiseline odobren u Kanadi, SAD-u i Australiji od 2022., odnosno 2023. godine, za djevojčice starije od 8 godina i dječake starije od 10 godina (zbog bojazni od negativnog utjecaja na koštani razvoj s obzirom na inhibiciju enhondralne osifikacije; primjena nakon ostvarenja 90% predviđene tjelesne visine). Europska agencija za lijekove (EMA) je u lipnju 2023. godine odbila dati odobrenje lijeku. U fiziološkim uvjetima, retinoidna signalizacija je smanjena u hondrogenezi, a uključuje SMAD kompleks. Palovaroten na taj način interferira s aberantnom signalizacijom u FOP-u i dovodi do degradacije SMAD1/5/8 kompleksa. Terapijski cilj palovarotena je smanjenje heterotopične osifikacije, a ne utječe na smanjenje pojave upalnih egzacerbacija. K tome je i opterećen brojnim nuspojavama (prerano zatvaranja ploče rasta, osip, suhoća kože i sluznica, gubitak koštanog tkiva). U najnovijim smjernicama Međunarodno kliničko vijeće za FOP izrazilo je zabrinutost zbog, između ostalog, još uvijek nedovoljno poznate djelotvornosti lijeka, manjkavosti podataka o dugoročnom učinku te značajnih nuspojava.

Lijekovi prve kategorije su oni najkorišteniji u kontroli akutnih egzacerbacija i kronične artropatije. To su kortikosteroidi, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL) i COX-2 inhibitori. Zbog snažnog protuupalnog učinka, kortikosteroidi se moraju započeti primjenjivati unutar 24 sata od početka egzacerbacije. Trebalo bi

ih ograničiti na egzacerbacije sa zahvaćanjem velikih zglobova, čeljusti i submandibularnog područja te prevenciju nakon traume i operacije. Ne bi ih se trebalo koristiti kod egzacerbacija na vratu i trupu zbog rekurirajućeg, produljenog trajanja tih upalnih epizoda kod kojih često nije moguće jasno utvrditi vrijeme početka. Tipično se uzima prednizon u dozi 2 mg/kg/dan (maks. 100 mg), jednom dnevno, ne dulje od četiri dana. Liječenje se može nastaviti NSAIL-om ili COX-2 inhibitorom. COX-2 inhibitori (celekoksib, etorikoksib) imaju manji gastrointestinalni profil nuspojava, i dulje poluvrijeme djelovanja, ali veći rizik kod bolesnika s već postojećim kardio- ili cerebrovaskularnim rizikom. Prednosti topičkih NSAIL (ketoprofen, piroksikam, diklofenak gel) su smanjena sistemska apsorpcija pa stoga i manje sistemskih nuspojava te direktna aplikacija na bolno područje.

Drugoj kategoriji pripadaju lijekovi koji su prenamijenjeni iz drugih bolesti, a imaju teorijsku podlogu učinkovitosti u FOP-u. Upotreba tih lijekova empirijska je i anegdotalna, no daje snažan poticaj za dizajniranje kontroliranih kliničkih ispitivanja njihove učinkovitost. (Amino)bisfosfonati (pamidronat, zoledronat) koriste se preko 15 godina, a 75% bolesnika prijavljuje poboljšanje simptoma. Izgleda da mehanizam djelovanja ovdje nije inhibicija osteoklasta (kao u normotopičnoj kosti). Potencijalni mehanizmi su inhibicija (metaboličke) aktivnosti makrofaga i monocita, infiltracije upalnih stanica i anti-angiogeno djelovanje. Međutim, nema dokaza da bisfosfonati imaju bilo kakav protektivni učinak na pojavu egzacerbacija. Svejedno, opravdana je barem primjena u prevenciji kortikosteroidima uzrokovanog gubitka koštanog tkiva. Među upalnim stanicama koje infiltriraju lezije, veliki je udio mastocita. Naime, studije su pokazale da je infiltracija mastocitima u FOP-u i do 150 puta veća nego u nezahvaćenom tkivu, a do 40 puta veća nego u upalnim miopatijama. Pogled na FOP kao na lokaliziranu mastocitozu otvara mjesto stabilizatorima mastocita (kromolin) i antagonistima leukotrijenskih receptora (montelukast) u terapiji ove bolesti. Drugoj kategoriji pripadaju i „off-label“ imunomodulatori čija je primjena preporučena u refraktornim, teškim epizodama koje ne odgovaraju na standardnu terapiju. To su imatinib, inhibitor tirozin kinaze, tofacitinib, inhibitor Janus kinaze (JAK inhibitor) te anti-interleukin 1 protutijelo (Anakinra, Canakinumab).

U trećoj kategoriji nalaze se eksperimentalni lijekovi s kliničkim istraživanjima još u tijeku, koji nisu dostupni za opću primjenu.

Garetosmab je monoklonsko protutijelo usmjereno protiv aktivina A, trenutno u fazi III kliničkog ispitivanja. Rezultati faze II govore u prilog smanjenju heterotopičnih osifikacija i egzacerbacija u odraslih bolesnika s FOP-om. Saracatinib, inhi-

bitor signalizacije putem ACVR1, koji je inicijalno dizajniran za liječenje karcinoma jajnika, u životinjskim se modelima pokazao uspješnim u inhibiciji heterotopične osifikacije, čak i neposredno nakon ozljede. U fazi II kliničkog ispitivanja su još dvije molekule - IPN60130 i INCB000928, s istom terapijskom metom. Abnormalna signalizacija u FOP-u pojačava aktivnost mTOR signalnog puta zbog čega je i rapamicin, mTOR inhibitor, trenutno u fazi II. Novoobjavljena klinička studija iz lipnja 2024. godine ispituje andecaliximab, monoklonsko protutijelo protiv matriks metaloproteinaze-9, u bolesnika starijih od dvije godine. Naime, u literaturi je opisan bolesnik s klasičnim obilježjima FOP-a koji je imao vrlo blage egzacerbacije i slabu progresiju osifikacija, a u podlozi je bila snižena bazalna aktivnost matriks metaloproteinaze-9, enzima kojeg proizvode upalne stanice, a ima i ulogu u enhondralnoj osteogenezi. Pokazano je da remodelira mikrookoliš progenitorskih stanica i regrutira ih, tako inducirajući heterotopičnu osifikaciju.

Kompleksnost ove bolesti nosi sa sobom niz otežavajućih i nesretnih okolnosti. No, iz druge perspektive, složenost patofiziološkog mehanizma nam omogućuje pronalazak obilja potencijalnih terapijskih meta. Tako primjerice, sličnost komponenta bolesti s normalnim procesom starenja svrstava je u skupinu segmentalnih progeroidnih sindroma, a obilje ostarjelih (senescentnih) stanica koje proizvode medijatore reprogramirajući tako progenitorske stanice prema njihovoj okoštaloj sudbini, samo su jedna od budućih terapijskih meta. Brzina kojom se u prethodna dva desetljeća razoružao složeni mehanizam ove bolesti ulijeva povjerenje u znanost, a dijelovi slagalice još neotkriveni bude nadu da ćemo ubrzo svjedočiti novim terapijskim uspjesima.

LITERATURA

1. Alessi Wolken DM, Idone V, Hatsell SJ, Yu PB, Economides AN. The obligatory role of Activin A in the formation of heterotopic bone in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Bone*. 2018;109:210–7.
2. Anwar S, Yokota T. Navigating the Complex Landscape of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: From Current Paradigms to Therapeutic Frontiers. *Genes (Basel)*. 2023;14(12).
3. Bauer AH, Bonham J, Gutierrez L, Hsiao EC, Motamedi D. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a current review of imaging findings. *Skeletal Radiol*. 2018;47(8):1043–50.
4. Boyce AM, Gafni RI, Ferreira CR. Generalized Arterial Calcification of Infancy: New Insights, Controversies, and Approach to Management. *Curr Osteoporos Rep*. 2020 Jun;18(3):232–241. doi: 10.1007/s11914-020-00577-4.
5. Brennan TA, Lindborg CM, Bergbauer CR, Wang H, Kaplan S, Pignolo RJ. Mast cell inhibition as a therapeutic approach in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). 2021;259–66.
6. Collins MT. Twists in the fibrodysplasia ossificans progressiva story challenge and expand our understanding of BMP biology. *J Clin Invest*. 2022;132(12):10–2.

7. De Brasi D, Orlando F, Gaeta V, De Liso M, Acquaviva F, Martemucci L, i sur. Fibrodysplasia ossificans progressiva: A challenging diagnosis. *Genes (Basel)*. 2021;12(8).
8. Eekhoff EMW, De Ruiter RD, Smilde BJ, Schoenmaker T, De Vries TJ, Netelenbos C, i sur. Gene Therapy for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Feasibility and Obstacles. *Hum Gene Ther*. 2022;33(15–16):782–8.
9. Forrest AD, Vuncannon DM, Ellis JE, Grunwald Z, Kaplan FS. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva and Pregnancy: A Case Series and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2022;2022.
10. Gencer K, Ekim A, Ozturk C, Yagci I, Ata P, Delil K, i sur. Challenges in the treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Rheumatol Int [Internet]*. 2019;39(3):569–76. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-018-4179-x>. [Pristupljeno 7. kolovoza 2024.]
11. Hasegawa K, Tanaka H, Futagawa N, Miyahara H, Tsukahara H. Rapid Progression of Heterotopic Ossification in Severe Variant of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva with p.Arg258Gly in ACVR1 : A Case Report and Review of Clinical Phenotypes. *Case Rep Genet*. 2022
12. Haviv R, Moshe V, Benedetti F De, Principe G, Rabinowicz N, Uziel Y. Is fibrodysplasia ossificans progressiva an interleukin-1 driven auto-inflammatory syndrome? 2019;1–7.
13. Hirbo Y, Tesfaye F, Ahmed AJ. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A rare disease due to unawareness, case report and literature review. *Int J Surg Case Rep [Internet]*. 2024;117(February):109548. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2024.109548>. [Pristupljeno 9. kolovoza 2024.]
14. Juan C, Bancroft AC, Choi JH, Nunez JH, Pagani CA, Lin YS, i sur. Intersections of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva and Traumatic Heterotopic Ossification. *Biomolecules*. 2024;14(3).
15. Kannu P, Levy CE. Hardened Hope: Care Advances for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Journal of Pediatrics [Internet]*. 2021;232. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.02.035>. [Pristupljeno 04. kolovoza 2024.]
16. Kaplan FS, Al Mukaddam M, Stanley A, Towler OW, Shore EM. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A Disorder of Osteochondrogenesis. *Bone*. 2020;140.
17. Kaplan FS, Mukaddam M Al, Baujat G, Brown M, Cali A, Cho TJ, i sur. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. *Proc Intl Clin Council FOP [Internet]*. 2024;3(July):1–111. Dostupno na: <https://www.iccfop.org/dvlp/wpcontent/uploads/2022/05/guidelines-updated-May-2022.pdf>. [Pristupljeno 12. kolovoza 2024.]
18. Kaplan FS, Al Mukaddam MM, Shore EM. 29TH Annual Report of the Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Collaborative Research Project. 2023. [Internet]. Dostupno na: https://www.ifopa.org/penn_annual_reports. [Pristupljeno 12. kolovoza 2024.]
19. Katagiri T, Tsukamoto S, Kuratani M. Heterotopic bone induction via BMP signaling: Potential therapeutic targets for fibrodysplasia ossificans progressiva. *Bone [Internet]*. 2017; Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2017.07.024>. [Pristupljeno 10. kolovoza 2024.]
20. Katagiri T, Tsukamoto S, Nakachi Y, Kuratani M. Recent Topics in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Endocrinology and Metabolism*. 2018;33(3):331–8.
21. Khan F, Yu X, Hsiao EC. Cardiopulmonary and neurologic dysfunctions in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Biomedicines*. 2021;9(2):1–15.
22. Kou S, Cunto C De, Baujat G, Wentworth KL, Grogan DR, Brown MA, et al. Patients with ACVR1 R206H mutations have an increased prevalence of cardiac conduction abnormalities on electrocardiogram in a natural history study of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15.
23. Li L, Lu M, He X, Zou C, Zheng C, Wang Y. Pay Attention to the Osteochondromas in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Orthop Surg*. 2024;16:781–7.

24. Lin H, Shi F, Gao J, Hua P. The role of Activin A in fibrodysplasia ossificans progressiva: a prominent mediator. *Biosci Rep*. 2019;39(8):1–9.
25. Lounev V, Groppe JC, Brewer N, Wentworth KL, Smith V, Xu M, et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency confers resilience in fibrodysplasia ossificans progressiva in a man and mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2024;39:382–98.
26. Matsuo K, Chavez RD, Barruet E, Hsiao EC. Inflammation in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva and Other Forms of Heterotopic Ossification. *Curr Osteoporos Rep*. 2019;17(6):387–94.
27. Meyers C, Lisiecki AJ, Miller AS, Levin A, Fayad L, Ding C, et al. Heterotopic Ossification: A Comprehensive Review. *JBMR Plus*. 2019;3(4).
28. Mujtaba B, Taher A, Fiala MJ, Nassar S, Madewell JE, Hanafy AK, et al. Heterotopic ossification: radiological and pathological review. *Radiol Oncol*. 2019;53(3):275–84.
29. Pacifici M. Acquired and congenital forms of heterotopic ossification: New pathogenic insights and therapeutic opportunities. *Curr Opin Pharmacol*. 2018AD;40(June):51–8.
30. Pignolo RJ, Baujat G, Brown MA, De Cunto C, Hsiao EC, Keen R, i sur. The natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: A prospective, global 36-month study. *Genetics in Medicine*. 2022;24:2422–33.
31. Pignolo RJ, Wang H, Kaplan FS. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A Segmental Progeroid Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10(January):1–8.
32. Pignolo RJ, Gay CB, Cali A, Davis M, Delai PLR, Gonzales K, et al. Current challenges and opportunities in the care of patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): an international, multi - stakeholder perspective. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2022;17. Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02224-w>. [Pristupljeno 08. kolovoza 2024.]
33. Pignolo RJ, Kaplan FS. Clinical staging of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). *Bone*. 2017;7–10.
34. Pignolo RJ, Mccarrick-walmsley R, Wang H, Qiu S, Hunter J, Barr S, et al. Plasma-Soluble Biomarkers for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Reflect Acute and Chronic Inflammatory States. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2022;37(3):475–83.
35. Pignolo RJ, Ramaswamy G, Fong JT, Shore EM, Kaplan FS. Progressive osseous heteroplasia: diagnosis, treatment, and prognosis. *Appl Clin Genet*. 2015 Jan 30;8:37-48. doi: 10.2147/TACG.S51064.
36. Ravazzolo R, Boccardi R. Genomic context and mechanisms of the ACVR1 mutation in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Biomedicines*. 2021;9(2):1–12.
37. Rivera LM, Shore EM, Mourikioti F. Cellular and Molecular Mechanisms of Heterotopic Ossification in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Biomedicines*. 2024;12.
38. Shaikh U, Khan A, Kumari P, Ishfaq A, Ekhtor C, Yousuf P, et al. Novel Therapeutic Targets for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Emerging Strategies and Future Directions. *Cureus*. 2023;15(7).
39. Smilde BJ, Botman E, de Ruiter RD, Smit JM, Teunissen BP, Lubbers WD, et al. Monitoring and Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Perspectives. *Orthop Res Rev*. 2022;14(April):113–20.
40. Smilde BJ, Stockklauser C, Keen R, Whittaker A, Bullock AN, Delft A Von, et al. Protocol paper: a multi-center, double-blinded, randomized 6-month, placebo-controlled study followed by 12-month open label extension to evaluate the safety and efficacy of Saracatinib in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (STOPFOP). *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2022;23. Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05471-x>. [Pristupljeno 20. kolovoza 2024.]

41. Smit C, Uys A. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Clin Case Rep. 2023;11.
42. Srinivasan D, Arostegui M, Goebel EJ, Hart KN, Idone V, Hatsell SJ, et al. How Activin A Became a Therapeutic Target in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Biomolecules. 2024;14.
43. Tiwari V, Behera P, Sarawagi R, Rafi BM, Sahu S, Raj H, et al. Atypical Presentation of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A Case Report and Review of Literature. Cureus. 2018;10(7).
44. Towler OW, Kaplan FS, Shore EM. The Developmental Phenotype of the Great Toe in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Front Cell Dev Biol. 2020;8.
45. Towler OW, Shore EM. BMP signaling and skeletal development in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Developmental Dynamics. 2022;251(1):164–77.
46. Xu R, Hu J, Zhou X, Yang Y. Heterotopic ossification: mechanistic insights and clinical challenges. Bone [Internet]. 2017; Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.025>. [Pristupljeno 10. kolovoza 2024.]
47. Yang Y suk, Kim J min, Xie J, Chaugule S, Lin C, Ma H, et al. Suppression of heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva using AAV gene delivery. Nat Commun. 2022;13.

POJAČANA MINERALIZACIJA KOSTI I OSTEOPETROZA

Marija Vidaković

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za genetiku i bolesti metabolizma

UVOD

Tijekom djetinjstva i adolescencije kostur prolazi kroz velike promjene. Procesom modeliranja i remodeliranja dobiva svoj odrasli oblik i u konačnici postiže vršnu koštanu masu. Optimizacija vršne koštane mase zahtijeva interakciju utjecaja okoliša, prehrane, hormona i genetskih čimbenika. Razvoj i rast kostura odvija se koordiniranom interakcijom osteoblasta i osteoklasta. Pojačana mineralizacija kostiju je ona kod koje je mineralna gustoća kosti (BMD, prema engl. *bone mineral density*) obično veća za dvije standardne devijacije iznad očekivane za dob. Uzroci povećane gustoće kostiju u pedijatrijskih bolesnika mogu se podijeliti prema uzroku, a to su: skeletne displazije (osteopetroza i piknodisostoza), metaboličke (hipoparatiroidizam, pseudohipoparatiroidizam), trovanja (olovo, flor (floroza), hipervitaminoza D, kronična hipervitaminoza A) i idiopatske (infantilna kortikalna hiperostoza i idiopatska hiperkalcemija dojenčadi).

Tekst koji slijedi prvenstveno se odnosi na osteopetrozu, poremećaj s generaliziranim povećanjem gustoće kostiju.

OSTEOPETROZA

Naziv osteopetroza obuhvaća skupinu nasljednih metaboličkih bolesti kostiju, od kojih sve štetno utječu na rast i pregradnju kostiju što dovodi do generalizirane osteoskleroze i potencijala patoloških prijeloma, pancitopenije, a u teškim slučajevima neuropatije kranijalnih živaca i hepatosplenomegalije. Bolest je opisao njemački radiolog dr. Albers-Schönberg 1904.godine. Do sada su poznata četiri oblika bolesti: maligni autosomno recesivni oblik (infantilna osteopetroza), intermedijarni autosomno recesivni oblik, autosomno dominantna osteopetroza tipa 1 i tipa 2.

ETIOLOGIJA: Bolest je uzrokovana promjenama u najmanje osam gena, a od toga su promjene u šest gena povezane s malignim autosomno recesivnim oblikom bo-

lesti. Promjene s gubitkom funkcije u genima *TCIRG1*, *CLCN7*, *OSTM1*, *PLEKHM1* i *SNX10* dovode do oblika autosomno recesivne osteopetroze bogate osteoklastima. Promjene s gubitkom funkcije u *TNFSF11* i *TNFRSF11A* genima uzrokuju osteopetrozu siromašnu osteoklastima. Intermedijarna autosomno recesivna osteopetroza je rezultat promjene s gubitkom funkcije u *CAII* genu, odgovornom za proizvodnju proteina karboanhidraze. Autosomno doinantna osteopetroza rezultat je disfunkcije kloridnog kanala 7 uzrokovane promjenom u genu *CLCN7*.

EPIDEMIOLOGIJA: Autosomno recesivni oblik bolesti javlja se otprilike u 1:250 000 živorođenih, a autosomno dominantni oblik u 1:20 000.

KLINIČKA SLIKA: **Maligna autosomno recesivna osteopetroza (infantilna osteopetroza)** vrlo je težak oblik bolesti i često dovodi do smrti u ranom djetinjstvu. Bolest se očituje u prvim mjesecima života, a najčešće već od prvih dana života. Dojenčad slabo napreduje, sklona je učestalim infekcijama koje mogu biti po život opasne a uz to se javljaju učestali hematomi i krvarenja. Ovi simptomi javljaju se sekundarno zbog kosti koju osteoklasti više ne resorbiraju i posljedično dolazi do smanjenja medularnog prostora. Bolesnici često imaju patološke prijelome. Dodatni simptomi uključuju makrocefaliju, hepatosplenomegaliju zbog ekstramedularne hematopoeze, kongestiju nosa zbog malformacije sinusa i dentalni apsces ili osteomijelitis mandibule. Bolesna kost ima potencijal sužavanja otvora kranijalnih živaca što dovodi do progresivne gluhoće i sljepoće uz moguće paralize lica. Najčešće zahvaćeni živac je vidni živac.

Intermedijarni oblik autosomno recesivne osteopetroze. Kod bolesnika koji boluju od ovog oblika bolesti simptomi su slični, ali nisu toliko izraženi i ne pojavljuju se tako rano. Bolest obično postaje klinički značajna tijekom prvog desetljeća života. Bolesnici će imati patološke prijelome i progresivnu neuropatiju zbog kompresije kranijalnih živaca, ali obično dožive odraslu dob. Bolest je sekundarna zbog disfunkcije karboanhidraze II zbog čega ovi bolesnici mogu imati tubularnu acidozu.

Autosomno dominantna osteopetroza tipa 1 obično ima blagu kliničku sliku, a uzrokovana je bujanjem kosti zbog čega ovi bolesnici nemaju povećan rizik od patoloških prijeloma. Bolesnici imaju osteosklerozu koja je najviše izražena na svodu lubanje, a uobičajene su kompresijske neuropatije kranijalnih živaca.

Autosomno dominantna osteopetroza tipa 2 je vrlo heterogena. Većina bolesnika s ovim oblikom bolesti vodi relativno normalan život, najčešće se bolest otkrije

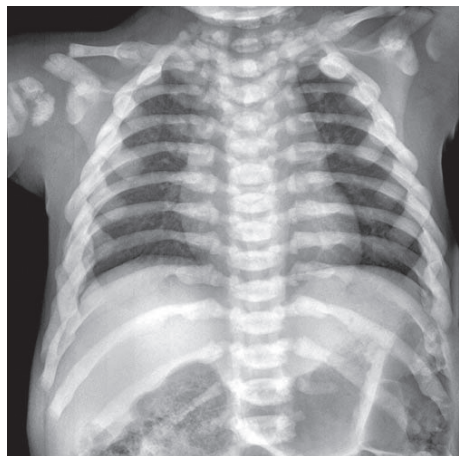
nakon procjene prijeloma koji je radiološki utvrđen kao patološki ili kod bolesnika s osteoartritisom s ranim početkom. Anemija i neuropatija kranijalnih živaca se javljaju rjeđe nego u drugim oblicima bolesti.

DIJAGNOZA: Osteopetroza se najčešće dijagnosticira na temelju tipične kliničke slike i radiološkog nalaza. U laboratorijskim nalazima kod maligne autosomno recesivne osteopetroze možemo, osim pancitopenije, naći hipokalcemiju, povišenu aktivnost koštane alkalne fosfataze i PTH, a u nekim slučajevima i tartarat rezistentne kisele fosfataze. Kalcij u krvi je niži/nizak jer ostaje zarobljen u kostima zbog nemogućnosti resorpcije osteoklastima pa koncentracija u krvi zapravo odražava samo onu količinu kalcija koji je unijet hranom i resorbiran u crijevu.

Radiološke slike će pokazati difuznu osteosklerozu u cijelom kosturu s izgledom „mramorne kosti“ (slike 1 i 2). Densitometrija kosti se rutinski ne koristi jer je rezultat moguće unaprijed predmnijevati.

Nakon kliničke i radiološke dijagnoze osteopetroze, preporuča se učiniti genetsko testiranje jer se tako može razlikovati oblik osteopetroze predvidjeti specifične tijek i komplikacije, prilagoditi liječenje, biti siguran u način nasljeđivanja i omogućiti pravilno genetsko informiranje.

Prenatalna dijagnoza maligne autosomno recesivne osteopetroze je moguća, bolest se može otkriti ultrazvučno u 18-om tjednu gestacije ili genskom analizom.



SLIKA 1. Infantilna osteopetroza. U cijelosti povećana gustoća kosti.



SLIKA 2. Kostí baze lubanje odaju dojam naočala.

LIJEČENJE: Liječenje bolesnika s osteopetrozom mora biti prilagođeno pojedinom bolesniku i uglavnom je suportivno. Multidisciplinarna skrb i nadzor glavni su oslonci liječenja.

Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica HLA kompatibilnog donora provodi se samo kod bolesnika s malignom autosomno recesivnom osteopetrozom. Najveći uspjeh postiže se ako je postupak proveden u prva tri mjeseca života, a petogodišnje preživljenje iznosi 73%.

PROGNOZA: Bez uspješnog liječenja transplantacijom matičnih hematopoetskih stanica maligna autosomno recesivna osteopetroza često je fatalna u prvim godinama života. Mnogi pacijenti mogu biti podvrgnuti višestrukim pokušajima transplantacije bez dugotrajnog uspjeha. Autosomno dominantni oblici bolesti obično imaju vrlo mali učinak na životni vijek i kvalitetu života.

ZAKLJUČAK

Sva stanja s povećanom gustoćom kostiju zahtijevaju što brže razjašnjavanje kako bi se na vrijeme započelo pravilno liječenje, što je u nekima od njih i jedini način preživljenja. Zato je preporučljivo svu djecu s povećanom gustoćom kosti što prije uputiti u specijalizirane (referentne) centre u kojima se specifična obrada i liječenje mogu provesti brzo.

LITERATURA

1. Bailey James R., Tapscott David C: Osteopetrosiss. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan
2. de Vernejoul MC, Bénichou O. Human osteopetrosis and other sclerosing disorders: recent genetic developments. *Calcif Tissue Int.* 2001 Jul;69(1):1-6.
3. Fattore AD, Cappariello A, and Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. *Bone.* 2008;42:19-29.
4. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, Villa A, Helfrich MH. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Sep;9(9):522-36.
5. Loria-Cortés R, Quesada-Calvo E, Cordero-Chaverri C. Osteopetrosis in children: a report of 26 cases. *J Pediatr.* 1977 Jul;91(1):43-7.
6. Coudert AE, de Vernejoul MC, Muraca M, Del Fattore A. Osteopetrosis and its relevance for the discovery of new functions associated with the skeleton. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:372156.

NISKI RAST - JE LI U OSNOVI BOLEST KOSTIJU I ŠTO NE BISMO TREBALI PROPUSTITI?

Nevena Krnić^{1,2}, Maja Vinković², Duje Braovac², Katja Dumić Kubat^{1,2}

Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu¹, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb²

Rast je jedinstvena i iznimno važna osobina djetinjstva i adolescencije. Obrazac rasta važan je pokazatelj općeg zdravstvenog stanja, a odstupanje od normalnog obrasca rasta može upućivati na niz bolesti.

Smanjen rast definiran je kao tjelesna visina < -2 SDS u odnosu na prosječnu visinu za dob i spol, odstupanje tjelesne visine za > 2 SDS u odnosu na ciljnu visinu prema srednjoj visini roditelja ili usporavanje brzine rasta, koje se očituje padom s centilnih krivulja za > 0.3 SDS/godinu.

Smanjen rast među najčešćim je razlozima upućivanja na pregled u endokrinološku ambulantu. Većina djece koja dolaze na pregled zdrava su, odnosno mogu se svrstati u skupinu djece s konstitucijskim zaostatkom rasta, familijarno niskim rastom ili idiopatski smanjenim rastom (ISS). Samo u manjeg broja djece može se dokazati patološki uzrok, no cilj je mjerenja i praćenja rasta prepoznati i izdvojiti one kojima je moguće pružiti odgovarajuće liječenje ili je potrebno tragati za drugim pridruženim bolestima. Idiopatski smanjen rast obuhvaća heterogenu skupinu djece u kojih je etiologija poremećaja rasta za sada nerazjašnjena. On predstavlja izazov u dijagnostičkom smislu, obzirom da se unutar ove skupine sve više otkrivaju djeca koja imaju specifične, monogenski uzrokovane poremećaje funkcije ploča rasta.

Rast dugih kostiju odvija se u pločama rasta. Hondrociti u pločama rasta prolaze faze proliferacije, sazrijevanja, hipertrofije i luče ekstracelularni matriks, što stvara osnovu novog koštanog tkiva i omogućuje rast kosti u duljinu. Ovaj je proces reguliran učinkom niza gena, hormona, parakrinih čimbenika, molekula ekstracelularnog matriksa i intracelularnih signalnih puteva, koji pojedinačno djeluju na različite zone ploče rasta i ostvaruju učinak u različitim fazama njezinog sazrijevanja. Poremećaj u bilo kojem segmentu ovog složenog razvojnog procesa može se klinički očitovati kao proporcionalan ili disproporcionalan niski rast.

Hipoteza koju su postavili Baron i *sur.* razmatra patologiju smanjena rasta kao rezultat primarnih poremećaja ploče rasta (parakrini čimbenici, molekule ekstracelu-

larnog matriksa i intracelularni signalizacijski put) i sekundarnih poremećaja koji utječu na funkciju ploče rasta (endokrini signalizacijski sustav, uhranjenost, upalni citokini, egzogeni štetni učinci).

Detaljnom anamnezom i kliničkim pregledom te osnovnim laboratorijskim pretragama potrebno je prije svega isključiti kroničnu neprepoznatu bolest kao uzrok smanjena rasta. Proupalni citokini mogu imati izravan negativan učinak na funkciju ploča rasta i suprimirati rast kostiju, a imaju i negativan učinak na funkciju sustava hormona rasta i inzulinu sličnog čimbenika rasta (engl. *insulin like growth factor*, IGF-1). Stupanj uhranjenosti utječe na longitudinalni rast kosti kompleksnim međudjelovanjem niza hormona koji uključuju leptin, inzulin, IGF-1, spolne hormone, glukokortikoide i hormone štitnjače. Oštećenja ploča rasta vanjskim čimbenicima, npr. mehaničkom silom ili ionizirajućim zračenjem mogu dovesti do zaostatka u rastu (doza zračenja >10 Gy može oštetiti longitudinalni rast kosti).

Hormon rasta i IGF-1 najvažniji su endokrini regulatori linearnog rasta u djetinjstvu. Djeca s manjkom hormona rasta imaju normalnu rodnu masu, no mogu početi zaostajati rastom već krajem prve godine života. Hipoglikemija, produljena novorođenačka žutica, mikropenis, retencija testisa te blage fenotipske osobine mogu ukazivati na manjak hormona rasta u dojenačkoj dobi. Proporcionalno smanjen rast, usporena brzina rasta, usporeno koštano dozrijevanje, akromikrija, pojasno nakupljanje masnog tkiva i blaga dizmorfija lica karakteristične su za manjak hormona rasta kasnije u djetinjstvu. Dijagnozu manjka hormona rasta važno je postaviti što ranije jer se može uspješno liječiti primjenom hormona rasta. Sama dijagnostika manjka hormona rasta nije jednostavna, jer ne postoji jedinstven laboratorijski test, već se dijagnoza postavlja sintezom auksoloških parametara, kliničke slike, laboratorijskih pretraga koje uključuju i stimulacijski test lučenja hormona rasta i slikovne dijagnostike hipotalamo-hipofiznog područja.

I drugi hormoni, poput hormona štitnjače, inzulina, glukokortikoida i spolnih hormona, također utječu na rast, dijelom izravnim učinkom na ploče rasta, a dijelom složenim međudjelovanjem na sekreciju drugih hormona.

Smanjen rast uslijed poremećaja parakrine signalizacije nalazimo u osoba koje su nositelji aktivirajućih mutacija u genu za receptor čimbenika rasta fibroblasta 3 (*fibroblast growth factor receptor 3*, *FGFR3*). Kontinuirana aktivnost receptora za čimbenik rasta fibroblasta 3 inhibira proliferaciju i hipertrofiju hondrocita u pločama rasta. Iako se tipično aktivirajuće mutacije u genu *FGFR3* povezuju s koštanim

displazijama (ahondroplazijom i hipohondroplazijom), blage aktivirajuće mutacije u genu *FGFR3* opisane su u bolesnika s kliničkom slikom proporcionalno smanjena rasta.

Poremećaje rasta s različitim spektrom kliničke slike nalazimo i u bolesnika koji su nositelji mutacija u genima koji kodiraju komponente ekstracelularnog matriksa. Gen *ACAN* kodira važan proteoglikan ekstracelularnog matriksa *aggrecan*. Mutacije u genu *ACAN* dovode do različitog stupnja oštećenja ekstracelularnog matriksa te smanjene proliferacije i ubrzane diferencijacije hondrocita, što uzrokuje ranije zatvaranje epifiznih pukotina. Klinička slika bolesnika koji su nositelji mutacija u genu *ACAN* vrlo je varijabilna. U težim oblicima bolesnici se prezentiraju disproporcionalno smanjenim rastom u okviru spondiloepimetafizealne displazije, dok se u blažim oblicima radi o proporcionalno smanjenom rastu s ubrzanim koštanim dozrijevanjem. Mutacije u genu *ACAN* nalaze se u čak oko 1 – 2 % bolesnika s ISS-om.

I mutacije u genu *NPR2*, koji kodira receptor c-natriuretskog peptida, povezuju se s varijabilnom kliničkom slikom od koštane displazije do ISS-a. Gen *NPR2* sudjeluje u regulaciji razvoja hondrocita, a njegove mutacije nađene su oko 6% djece s ISS.

Smanjen rast može biti uzrokovan i mutacijama gena koji sudjeluju u osnovnim unutarstaničnim procesima u svim stanicama tijela, ne samo u pločama rasta. Ove mutacije obično uzrokuju teški zaostatak rasta već intrauterino i prezentiraju se kao primordijalni mikrocefalični zaostatak rasta.

Poremećaj intracelularnih signalizacijskih puteva karakterističan je za RASopatije, heterogenu skupinu sindroma u kojima osim smanjena rasta, nalazimo i različite pridružene srčane, neurokognitivne, kožne i druge poremećaje te predispoziciju za razvoj malignih bolesti. Najčešća RASopatija je Noonanin sindrom (NS). U bolesnika s NS-om tijekom prve dvije godine života dolazi do usporavanja brzine rasta te su djeca od predškolske dobi uglavnom visinom oko – 2 SDS, koštano dozrijevanje je usporeno, a pubertetski razvoj nerijetko kasni. Iako dio bolesnika ima manjak hormona rasta, smatra se kako je osnovni uzrok smanjena rasta postreceptorska djelomična neosjetljivost na hormon rasta. Noonanin sindrom odobrena je indikacija od strane FDA/EMA za liječenje hormonom rasta, osim u bolesnika koji su nositelji mutacija u genima povezanim s hipertrofičnom kardiomiopatijom (*RAF1*, *RIT1*).

Inaktivirajuće mutacije u genu *GNAS1* dovode do smanjena rasta, pretilosti i koštanih promjena karakterističnih za Albrightovu hereditarnu osteodistrofiju. Ovisno o načinu nasljeđivanja i genomskog bilježovanja, bolest se može prezentirati kao

pseudohipoparatiroidizam tip 1a (PHP1a, nasljeđuje se po majci) ili pseudopseudohipoparatiroidizam (PPHP, nasljeđuje se po ocu). Bolesnici s PHP1 i PPHP ne moraju biti smanjena rasta u djetinjstvu, ali nerijetko imaju značajno ubrzano koštano dozrijevanje uslijed prematurne diferencijacije hondrocita, koja dovodi do preuranjenog zatvaranja epifiznih pukotina, što ne korelira sa stupnjem pubertetskog razvoja. Dio bolesnika može imati i manjak hormona rasta.

Koštane displazije čini više od 700 različitih poremećaja koštanih i hrskavičnih struktura koje, u svom blažem obliku, mogu uzrokovati blago disproporcionalan ili čak proporcionalno niski rast, bez drugih kliničkih simptoma. Dodatnom zaostatku rasta doprinosi i izostanak zamaha rasta u pubertetu. Blaži poremećaji iz spektra koštanih displazija često ostaju neprepoznati zbog izostanka tipične kliničke slike i nedostatka specifičnih dijagnostičkih testova. Stoga se ovi bolesnici nerijetko svrstavaju u skupinu idiopatski smanjena rasta. Blagi simptomi koštanih displazija mogu se naći u do 20% bolesnika s ISS-om.

Točkaste mutacije ili delecije u genu *SHOX* smještenog u pseudoautosomalnoj regiji 1 spolnih kromosoma mogu se naći u 2 – 4 % djece s ISS-om. Drugi klinički simptomi mogu biti minimalno izraženi. Težina kliničke slike varijabilna je u nosioca iste mutacije. Nedostatak gena *SHOX* jedan je od uzroka smanjena rasta u djevojčica s Turnerovim sindromom. Hormon rasta odobren je za liječenje bolesnika s manjkom *SHOX* gena od strane FDA/EMA, no u Hrvatskoj je u okviru osnovne liste lijekova odobreno samo liječenje bolesnika s Turnerovim sindromom.

Mnogi od sindromskih poremećaja mogu se, osim blaže dizmorfije, prezentirati prvenstveno smanjenim rastom. Smanjen rast nalazimo i u poremećajima genetskog biljegovanja („imprinting“) ili uniparentalne disomije, kao što su Silver-Russellov ili Prader-Willijev sindrom. Prepoznavanje ovih poremećaja omogućuje rano uvođenje specifične terapije, uključujući i terapiju hormonom rasta.

Koštano tkivo je dinamičan organski sustav u kojem se tijekom djetinjstva i adolescencije odvija niz kompleksnih procesa koji dovode do produljenja kostiju i rasta u visinu. Brojni patološki procesi mogu uzrokovati zaostatak rasta koji može započeti već intrauterino ili se može razviti bilo kada tijekom djetinjstva.

Ako se radi o poremećaju za koji postoji etiološko liječenje, važno je što ranije prepoznati odstupanje u obrascu rasta i započeti terapiju. Terapija hormonom rasta, osim nadoknade u bolesnika s dokazanim manjkom hormona rasta, u Europi (EMA) je odobrena i u liječenju bolesnika s Turnerovim sindromom, djece malene za gestacij-

sku dob, djece s manjkom *SHOX* gena, Prader-Willijevim, Noonaninim i Silver-Russellovim sindromom.

Uspješnost liječenja bolja je ako se terapija uvede što ranije. U onim poremećajima rasta u kojima za sada nije moguće liječenje, važno je pružiti bolesnicima informaciju o njihovom stanju i izbjeći nepotrebne dijagnostičke pretrage.

Bolje razumijevanje složene interakcije različitih čimbenika koji djeluju na rast djeteta pomoći će ne samo u pouzdanijoj dijagnostici poremećaja rasta nego i pronalaženju ciljane terapije. Uloga endokrinologa u praćenju i liječenju ovih bolesnika usmjerena je na rano prepoznavanje bolesti za koje postoji odgovarajuća terapija, pružanje informacija bolesnicima u kojih ne postoji mogućnost liječenja te traganje za drugim mogućim pridruženim bolestima.

LITERATURA

1. Andrade AC, Jee YH, Nilsson O. New Genetic Diagnoses of Short Stature Provide Insights into Local Regulation of Childhood Growth . *Horm Res Paediatr.* 2017;88(1):22-37.
2. Baron J, Säwendahl L, De Luca F, Dauber A, Phillip M, Wit JM i sur. Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Dec;11(12):735-46.
3. Colares Neto GP, Alves CAD. Desmistifying skeletal dysplasias: a practical approach for the pediatric endocrinologist. *Horm Res Paediatr.* 2024 Feb 2. doi: 10.1159/000536564.
4. Cohen LE, Rogol AD. Children With Idiopathic Short Stature: An Expanding Role for Genetic Investigation in Their Medical Evaluation. *Endocr Pract.* 2024 Jul;30(7):679-686.
5. Danowitz M, Grimberg A. Clinical Indications for Growth Hormone Therapy. *Adv Pediatr.* 2022;69(1):203-217.
6. Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(2):71-83.
7. Legare JM, Basel D. What the pediatric endocrinologist needs to know about skeletal dysplasia, a primer. *Front Pediatr.* 2023;11:1229666.
8. Murray PG, Clayton PE, Chernausk SD. A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(7):564-574.
9. Polidori N, Castorani V, Mohn A, Chiarelli F. Deciphering short stature in children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;25(2):69-79.
10. Tamburrino F, Scarano E, Schiavariello C, Perri A, Pession A, Mazzanti L. Endocrinological manifestations in RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2022;190(4):471-477.