
Ivo Barić (urednik) / NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI 2007
Glavna tema: Bolesti krvnih žila
PRIRUČNIK

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU - MEDICINSKI FAKULTET

Medicinska naklada, Zagreb

Sva prava pridržana. Ova je knjiga zaštićena autorskim pravima i ne smije se ni djelomično reproducirati, pohraniti u sustavu za reproduciranje, fotokopirati niti prenositi u bilo kojem obliku i na bilo koji način bez dopuštenja autora i izdavača.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU – MEDICINSKI FAKULTET

Katedra za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

i

Hrvatsko društvo za humanu genetiku

sastanak Sekcije za bolesti metabolizma Hrvatskog pedijatrijskog društva

i

poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije

Priručnik

Nasljedne metaboličke bolesti 2008

Glavna tema:

Kosti i minerali



Voditelj tečaja i urednik priručnika

Prof.dr.sc. Ivo Barić, dr.med.

Zagreb, 24. listopada 2008.

Mjesto održavanja: Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, Zagreb

Popis predavača na tečaju "Nasljedne metaboličke bolesti 2008":

Prof.dr.sc. Ivo Barić, dr.med. specijalist pedijatar

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Prof.dr.sc.Ingeborg Barišić, dr.med., specijalist pedijatar

Klinika za dječje bolesti Zagreb

Mario Ćuk, dr.med, specijalist pedijatar

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Prof.dr.sc.Damir Dodig, dr.med., specijalist nuklearne medicine

Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, KBC Zagreb

Sanda Huljev Frković, dr.med., specijalist pedijatar

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Iva Karačić, dr.med., znanstveni novak

Katedra pedijatriju, Medicinski fakultet u Zagrebu

Prof.dr.sc. Vladimir Kovač, dr.med., specijalist ortoped

Odjel za ortopediju, Klinička bolnica Dubrava

Doc.dr.sc. Vesna Kušec, dr.med.

Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb

Željka Mustapić, dr.med., specijalizant pedijatrije

Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb

Danijela Petković Ramadža, dr.med., specijalizant pedijatrije

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Prof.dr.sc. Kristina Potočki, dr.med., specijalist radiolog

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Zagreb

Prim.dr.sc. Darko Richter, dr.med., specijalist pedijatar

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Mr.sc. Vladimir Sarnavka, dr.med. specijalist pedijatar

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Orjena Žaja Franulović, dr.med., specijalist pedijatar

Klinika za pedijatriju, Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“, Zagreb

Sadržaj priručnika:

Biokemijski pokazatelji koštane pregradnje u pedijatrijskoj praksi	7
Vesna Kušec	
Radiološke osobitosti promjena kostura u razvojnoj dobi.	
Što je normalno, a što patološko?	14
Kristina Potočki	
Mjesto denzitometrije i scintigrafije u procjeni stanja kosti	23
Damir Dodig	
Osteoporoza u djece	30
Ivo Barić	
Bolesnik s lako lomljivim kostima - Osteogenesis imperfecta	36
Ingeborg Barišić	
Bolesnik s lako lomljivim kostima - Fibrozna displazija kosti	42
Sanda Huljev Frković	
Hipofosfatemija - neprepoznata opasnost	46
Orjena Žaja, Ivo Barić	
Rahitis-lica i naličja	52
Vladimir Sarnavka	
Skolioza je česta. Koji je najbolji dijagnostički i terapijski pristup?	61
Vladimir Kovač	
Osteopetroza i ostale bolesti s povećanom mineralnom gustoćom kosti	64
Mario Ćuk, Ivo Barić	
Hipokalcemija i tetanija	75
Darko Richter	
Hiperkalcemija	82
Željka Mustapić, Ivo Barić	
Niska i visoka alkalna fosfataza - procjenjujemo li ispravno?	87
Danijela Petković, Ivo Barić	
Lizosomske bolesti - patološko taloženje u kosti	93
Ivo Barić	
Bolesti kostiju zbog poremećene sinteze kolesterola	97
Ivo Barić, Iva Karačić	

Predgovor

Područje nasljednih metaboličkih bolesti zadnjih se godina razvija vrlo brzo. Otkrivaju se nove bolesti, nove dijagnostičke metode i nove mogućnosti liječenja. Budući da je samo čitajući tekstove u standardnim udžbenicima vrlo teško pratiti taj napredak željeli smo ovim priručnikom dijelom pokriti prazninu 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 metaboličke, dobrim dijelom nasljedne bolesti koje zahvaćaju kosti i promet minerala.

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 koje zahvaćaju kosti i promet minerala.

Urednik

Biokemijski pokazatelji koštane pregradnje u pedijatrijskoj praksi

Vesna Kušec

Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb

Sažetak

Koštano tkivo obilježava usklađeno i uzajamno djelovanje osteoblasta, osteoklasta i stanica pridruženih tkiva. Tako ustrojena zbivanja koštanih stanica se odvijaju tijekom rasta i razvoja (rast, stvaranje oblika), odraslog doba (pregradnja) i cijeljenja prijeloma. Osteoklasti razgrađuju kost pomoću enzima i stvaranjem kiselog okoliša u području kosti izdvojenom ispod njihove stanične membrane. Osteoblasti stvaraju sastojke međustanične koštane tvari u koji se kasnije odlažu minerali, a to su: koštana alkalna fosfataza, kolagen tipa I, osteokalcin, i druge bjelančevine. Spregu osteoklasta i osteoblasta ostvaruju topljivi čimbenici i neposredni stanični dodir, primjerice čimbenik poticanja makrofagnih kolonija, ligand receptora za pobudu jezgrinog čimbenika kapa B (RANKL), osteoprotegerin, članovi obitelji koštanih oblikotvornih bjelančevina (BMP) i drugi. Tijekom pregradnje kosti u izvanstaničnom prostoru se nađu tvari koje dospijevaju u krvotok odnosno izluče se mokraćom, a mjerenje nekih od njih ima kliničko značenje. Rezultati tih pretraga ukazuju neizravno na intenzitet staničnih zbivanja. Biokemijske pretrage koštane pregradnje ukazuju na promjene zbivanja koštanog sustava tijekom rasta, a razlikuju se po spolu i dobi.

ključne riječi: kost, rast

Regulacija i metabolizam kosti

Višenamjenska uloga koštanog sustava u ostvarivanju pokreta i kretanja te kao spremište kalcija, drugih minerala i čimbenika rasta, ostvaruju uzajamni učinci genetske predispozicije, zdravstvenog statusa, lijekova, prehrane, posebice kalcija i D vitamina, životnih navika, tjelesne težine i tjelovježbe. Navedeni čimbenici utječu na svojstva koštanog statusa mijenjanjući aktivnosti stanica koštanog tkiva. To je moguće zbog specijalnog ustrojstva koštanog tkiva koje proizlazi iz usklađenih funkcija osteoblasta, osteoklasta i ostalih stanica u koštanom sustavu koji čine temeljno višestanično ustrojstvo (engl. BMU, *basic multicellular unit*). Navedeno ustrojstvo koštanih i drugih stanica omogućuje odvijanje specifičnih zbivanja: pregradnja (engl. *remodeling*), rast, stvaranje oblika (engl. *modeling*), cijeljenje (engl. *repair*) i metabolizam.

Svrha pregradnje kosti je obnova koštanog tkiva, tj. zamjena stare kosti novostvorenom, popravljivanje mikroskopskih prijeloma i napuknuća. Pregradnja započne *in utero* i traje do kraja života. Nakon aktivacije osteoklasta razgradnja kosti traje 3-4 tjedna. U razdoblju obrata koje slijedi koštanu površinu na kojoj se odvijala razgradnja dodatno obrade makrofagi koji se nalaze u sržnom prostoru. Na ovako pripremljenoj podlozi osteoblasti će tijekom 3 mjeseca izlučiti slojeve međustanične koštane tvari, koja će ubrzo mineralizirati. Osteoblasti pospješuju mineralizaciju osteoida stvarajući nakupine kalcija i fosfata (hidroksiapatit), koji se smještaju između kolagenih vlakana i postupno rastu. Slijedi razdoblje mirovanja za ovo područje kosti, a koje u odrasle

zdrave osobe traje 1-2 godine. Sprega i slijed ovih aktivnosti se odvija tako da razgradnja uvijek prethodi izgradnji. Čimbenici sprege aktivnosti osteoklasta i osteoblasta su transformirajući čimbenik rasta beta, inzulinu sličan čimbenik 1 i 2, koštani morfogenetski proteini, čimbenik rasta trombocita, fibroblastni čimbenik rasta i drugi.

Rast i stvaranje oblika su karakteristični za djetinjstvo, rast i razvoj organizma. Rastom se povećava količina i obujam kosti na predodređenim mjestima. Oblikovanjem se koštano tkivo nakuplja i smanjuje, ali na specifičnim mjestima na kosti i u omjerima i količinama sa svrhom stvaranja oblika i izgleda kosti. Na taj način kosti imaju karakterističan oblik i svojstva važna za biomehaničku ulogu koštanog sustava. Kod stvaranje oblika učinak osteoklasta i osteoblasta je nezavisan tj. izgradnja nije u sprezi s prethodnom razgradnjom budući da je potrebno na specifičnim dijelovima kosti stvoriti odnosno ukloniti različite količine koštanog tkiva.

Cijeljenje je važno zbivanje uspostavljanja kontinuiteta između koštanih ulomaka nakon prijeloma. Proces može nalikovati onom endohondralne osifikacije, sa stvaranjem hrskavičnog tkiva koje mineralizira, a nakon razgradnje se stvara koštani kalus.

Osteoklasti su hematopoetskog podrijetla, a razvijaju se iz zajedničke monocitno/makrofagne stanice preteče. Važni čimbenici diferencijacije i aktivacije osteoklasta su čimbenik poticanja makrofagnih kolonija 1 (engl. *macrophage colony stimulating factor 1*, MCSF 1) i ligand čimbenika jezgrine pobude (engl. *receptor activator of nuclear factor-kappa B*, RANKL). U procesu diferencijacije, aktivacije i sprječavanja apoptoze osteoklasta se RANKL, kojeg stvaraju osteoblasti i stanice drugih tkiva, veže za membranski receptor osteoklasta RANK. Suprotan učinak na isti receptor ima osteoprotegerin, bjelančevina koju također luče osteoblasti i druga tkiva, koji sprječava diferencijaciju i aktivaciju osteoklasta te potiče osteoklastnu apoptozu. Osteoklast uklanja mikroskopsku količinu kosti pomoću specifičnih enzima koji cijepaju bjelančevine međustanične koštane tvari i otapaju minerale stvaranjem kiselog okoliša u području kosti izdvojenom ispod njihove stanične membrane. Posljedice ove aktivnosti su udubine na kosti te stanjenje i prekid koštanih gredica.

Osteoblasti su stanice mezenhimskog podrijetla, a razvijaju se iz multipotentnih zametnih stanica koštane srži. Iz istih staničnih preteča mogu nastati mišićne, masne i hrskavične stanice. Osteoblasti stvaraju sastojke koji su važni za međustaničnu koštanu tvar, primjerice kolagen tipa I, koštanu alkalnu fosfatazu, osteokalcin, nekolagene bjelančevine, proteoglikane, hijaluronan, glikoproteine i ostale sastojke. Mineralizacija međustanične koštane tvari je moguća upravo zbog svojstava nekih svojih sastojaka (primjerice alkalna fosfataza uklanja pirofosfate koji koče mineralizaciju). Osteoblasti posjeduju receptore za mnoge hormone i čimbenike rasta (primjerice receptor za paratireoidni hormon, receptor za peptid povezan s paratireoidnim hormonom), a što je važno u regulaciji metabolizma kosti. Osteoblasti izlučuju kolagen tipa I u obliku prokolagena, čiji se krajevi odcijepuju djelovanjem enzima proteaza, a nakon toga stepenasto slože na prethodno stvorene kolagene molekule. Čimbenici regulacije učinka osteoblasta i osteoklasta su mnogi, primjerice: hormon paratireoidne žlijezde (PTH) i kalcitriol (1,25-dihidroksi vitamin D), ali i ostali hormoni (spolni, štitnjače, nadbubrežne žlijezde) te neki čimbenici rasta (primjerice upalni citokini).

Ključni čimbenici razvoja koštanog sustava

Od rođenja do odrasle dobi se količina kalcija u kosturu višestruko poveća, uglavnom tijekom rasta i razvoja, s povećanjem od 70-90 g do 900 g u žena i 1200 g u muškaraca. Razdoblje najveće brzine tjelesnog rasta je važno za intenzivno nakupljanja kalcija u kostima. Vršna koštana masa se postigne između 20-25. godine, ali znatno ranije u žena nego muškaraca. Suvremena saznanja ukazuju da 4 godina nakon najveće brzine rasta u koštanom sustavu se nakupi čak 98% minerala (1). Promjene koje nastupaju u pubertetu su neprijeporno važne za koštani sustav i koštana pregradnja je ubrzana 2 godine prije menarhe (2), a usporava se nakon menarhe (3). Smatralo se da se spolni dimorfizam kostura pojavljuje tek u pubertetu, ali postoje dokazi da su mnoge osobitosti koštanog sustava veće u dječaka nego u djevojčica već i prije puberteta (4, 5, 6). Učinak estrogena na rast kosti je različit u spolova jer ovisi o razlici u koncentraciji. Niske koncentracije estrogena na početku puberteta u djevojčica i u dječaka potiču rast dugih kostiju u širinu, a što je važno za čvrstoću kosti te otpornost na savijanje i torziju. Veće koncentracije estrogena karakteristične za kasni pubertet i odrasle žene zaustavlja periostalni rast. Ovaj učinak ovisan o količini hormona je razlogom da se u muškaraca promjer dugih kostiju duge povećava cijeli život, a u žena ponovno započinje u postmenopauzi kad se smanji koncentracija estrogena (7).

Pravilna ishrana s dostatnim sadržajem kalcija je izuzetno važna, a nedostak ima teške posljedice za koštani sustav i rast, s posljedicom slabije razvijenog koštanog sustava (8, 9, 10, 11). Mnoga istraživanja su pokazala da je povoljan učinak uzimanja kalcijevih pripravaka u razdoblju rasta i razvoja na koštani sustav mali, razlikuje se ovisno o dijelu kostura, prisutan je samo za vrijeme uzimanja pripravaka kalcija i najčešće se gubi po prestanku njihovog uzimanja, ograničen je pragom učinka kalcija (oko 1200 mg/dnevno) te se može dokazati samo u djece s niskim unosom kalcija (12, 13). Preporuke dnevnog unosa kalcija nisu jednoznačne i predstavljaju procjenu optimalne potrebe. Idealno bi morale proizlaziti iz povezanosti s rizikom prijeloma, mjerenja gustoće kosti, najveće retencije kalcija te različitih potreba prema spolu i fizičkoj aktivnosti (9, 13, 14, 15). U meta-analizi učinka kalcijevog dodatka na koštanu masu u zdrave djece koja je obuhvatila 19 istraživanja i oko 3000 djece potvrđen je mali povoljni učinak na koštanu masu, koji se ne smatra presudnim za sniženje rizika prijeloma u djetinjstvu ili kasnijem životu (16).

Tjelovježba i fizička aktivnost imaju povoljan učinak na koštanu masu putem poticanja koštane izgradnje, a to se odnosi osobito na aktivnosti s povećanim opterećenjem (gimnastika, košarka, športovi s trčanjem i skakanjem). Učinak na koštani sustav ovisi o životnoj dobi započinjanja i trajanja, vrsti i učestalosti vježbanja te trajanju vježbanja odn. opterećenja (17), ali dugoročan povoljan učinak tjelovježbe na povećanje koštane mase nije sa sigurnošću ustanovljen (18, 19). Unatoč toga se šport u razdoblju rasta smatra ključnom strategijom u primarnoj prevenciji osteoporoze, osobito ako se nastavi i u odrasloj dobi (20), budući da tjelovježba i u starijih potiče koštanu izgradnju (21). Optimalni učinak kalcija i opterećenja na koštani sustav se postiže samo kad su oba čimbenika zastupljena u dostatnim količinama (15). Suvremena saznanja su nedostatna za sastavljanje preporuka postizanja optimalnog zdravlja koštanog sustava tijekom rasta i razvoja, ali se smatra da se preporuke za odrasle koje je donijela SZO u 2003. godini, mogu primijeniti za dječju i adolescentnu dob: unos kalcija prema postojećim nacionalnim preporukama (3 mliječna obroka dnevno prema Dietary Guidelines for Americans 2005.22; 1300 mg dnevno prema Institute of Medicine iz 1997. 23), postizanje potrebne količine D vitamina razumnim sunčanjem ili

pripravcima, tjelesna aktivnost, održavanje optimalne tjelesne težine, ograničen unos soli te obilje voća i povrća u prehrani (14).

Klinička procjena koštanih zbivanja

Neizravna procjena intenziteta koštanih zbivanja moguća je mjerenjem tvari u krvi i mokraći koje stvaraju osteoblasti tijekom izgradnje kosti ili osteoklasti razgradnjom kosti, a koje dospijevaju u izvanstanični prostor i krvotok, odnosno izlučuju se mokraćom. Biokemijski pokazatelji koštane pregradnje mjere se u serumu i mokraći, a postoje oni koji odražavaju izgradnju odnosno razgradnju kosti. Osteoklastni enzimi cijepaju sastojke koštanog matriksa čime nastaju dijelovi kolagenih vlakana: N-terminalni (Ntx) i C-terminalni telopeptidi (Ctx) kolagena tipa I i prstenaste piridinolinske spojeve kolagenih molekula. Mjerenje ovih spojeva u krvi ili mokraći odražava intenzitet koštane razgradnje. Dokazano kliničko značenje u procjeni koštane izgradnje za sada imaju samo neki produkti osteoblasta: osteokalcin, kolagen tipa I (N- i C-terminalnog propeptida kolagena tip I) i koštana alkalna fosfataza.

Primjena biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje najbolje je istražena kod praćenja učinka liječenja osteoporoze u menopauzi. Mjerenje ovih pretraga se također koristi u dijagnostici i praćenju u drugim područjima medicine, ali uz neka ograničenja (24, 25). U osteoporozi je ubrzana koštana razgradnja povezana s povećanim rizikom prijeloma karakterističnih za osteoporozu (npr. kuk, kralježnica) i drugih lokacija. Uporaba pretraga koštane pregradnje i denzitometrije značajno doprinosi procjeni rizika prijeloma u osteoporozi. Ponavljana mjerenja ovih pokazatelja su korisna u praćenju učinka liječenja osteoporoze i održavanju suradnje bolesnika te ustrajnosti u uzimanju lijekova. Dosadašnja saznanja o korisnosti mjerenja pokazatelja koštane pregradnje odnose se osim na antiresorptivne lijekove također i na pripravke PTH s anaboličkim učinkom (26).

Zloćudna stanja i metastaziranje u kosti znatno mijenjaju normalnu koštanu pregradnju, a što se onda podudara s rezultatima mjerenja pokazatelja koštane pregradnje. Koštana razgradnja je povećana u bolesnika s metastazama u kostima. Primjena antiresorptivnih lijekova i kemoterapije vrlo brzo uzrokuje promjene ovih pokazatelja te ima i određeno prognostičko značenje. Klinička istraživanja za sada nisu potvrdila važnost primjene u ranom otkrivanju metastaza u kosti, osim za koštanu alkalnu fosfatazu kod metastaziranja karcinoma prostate. Povezanost promjena intenziteta koštane pregradnje tijekom zloćudne bolesti i liječenja do sada je bolja u praćenju skupina bolesnika, nego pojedinačnog bolesnika. Može se pretpostaviti da će se ova ograničenja promijeniti s daljnjim iskustvima i poboljšanjima ovog područja medicine (27). Daljnji razvoj biokemijske dijagnostike upućuje na mogućnosti prognoze degenerativnih bolesti zglobova na temelju mjerenja sinteze i razgradnje kolagena tipa II koji se nalazi u hrskavici, ali i boljoj primjeni novih lijekova za osteoartrozu (28).

Procesi koštanog tkiva u djece su podložni velikim promjenama intenziteta i brzine u četiri razdoblja: dojenačkom, pretpubertetskom, pubertetu i nakon puberteta. Promjene koje se zbivaju u pubertetu iskazuju razlike specifične za spol i one uvjetovane promjenama lučenja spolnih hormona te posljedično i zamahom rasta, odn. razdobljima puberteta (29). Pokazatelji koštane pregradnje su osobito visoki u novorođenčeta i malog djeteta, a snižuju se u pretpubertetsko doba usporedno sa sporijim tjelesnim rastom. U tom razdoblju uglavnom nema razlike između dječaka i djevojčica.

ca u pokazateljima koštane pregradnje. S pubertetsim promjenama se uočava izrazito povećana koštana pregradnja koja se podudara s ubrzanjem rasta ranog puberteta i sniženjem koncentracija s nastupom menarhe. Budući da je nastup puberteta i trajanje različito između djece, također je i varijabilnost pokazatelja koštane pregradnje osobito velika u pubertetu (npr. 30, 31). Razlike između spolova se također očituju ranijem povećanju i sniženju pokazatelja koštane pregradnje u djevojčica u odnosu na dječake, a što odgovara normalnim razlikama nastupa i trajanja puberteta prema spolu. (29, 32). U djevojčica su najveće vrijednosti pokazatelja koštane pregradnje izmjerene u prosjeku 2,5 godine ranije nego u dječaka. Potrebno je klinički evaluirati rezultate ovih pretraga u odnosu na spol, dob i stupanj razvoja po Tanner-u (2). U djece su dokazane promjene koštane pregradnje usporedne s brzinom rasta u zdravih (npr. 2), ali povezane i s promjenama koštanog metabolizma u mnogim bolestima. Poteškoća koja proizlazi iz osobitosti rasta koštanog sustava u djece je velika varijacija rezultata ovih pretraga s obzirom na dob i spol, koji mogu biti i 2-10 puta više od vrijednosti od onih u odraslih (2, 3, 29). Potreba razumijevanja osobitosti koštane pregradnje u zdrave i oboljele djece stvara temelje primjene pretraga koštane pregradnje u pedijatrijskoj kliničkoj praksi (33).

U budućnosti se previđa uvođenje novih pretraga za procjenu koštanog metabolizma, a što je proizašlo iz boljeg poznavanja mehanizama regulacije koštanih procesa, diferencijacije koštanih stanica i sastava koštanog matriksa. Neki kandidati s mogućim kliničkim značenjem su: nekolagenski protein periostin, fragmenti osteokalcina nastali razgradnjom kosti, katepsin K, regulatori osteoklasta osteoprotegerin i RANKL, molekule signalnog prijenosa osteoblasta (Wnt), te posttranslacijske promjene molekula koštane tvari (34). Istraživačka primjena mjerenja nekih bjelancevina koštanog sustava je pokazala povezanost sa svojstvima koštanog sustava, s dobi i s bolestima, te promjene uz liječenje osteoporoze.

Kontakt: Doc. dr. sc. V. Kušec, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

tel. 01-2367254

e-mail: vkusec@kbc-zagreb.hr

Literatura

1. Forwood MR, Baxter-Jones ADG, Faulkner RA, Mirwald RL, Bailey DA. Tempo and timing of bone mineral accrual during the pre, peri and post adolescent growth periods. *J Bone Miner Res* 2007;(Suppl1):S493
2. van der Sluis IM, Hop WC, van Leeuwen JP, Pols HA, de Muinck Keizer-Schrama SM. A cross-sectional study on biochemical parameters of bone turnover and vitamin D metabolites in healthy Dutch children and young adults. *Horm Res* 2002;57:170-9
3. Eastell R. Role of estrogen in the regulation of bone turnover at the menarche. *J Endocrinol* 2005; 185:223-34
4. Iuliano-Burns S, Hopper J, Zebaze R, Seeman E. Sexual dimorphism in radial and longitudinal bone growth differ by tempo and magnitude: a study in male-female co-twins pairs. *J Bone Miner Res* 2007;(Suppl1):S12
5. English R, Eser P, Patchett A, Daly R, Naughton G, Weibel M, Telford R, Bass S. Opti-

- mising bone health in prepubertal children: the importance of muscle strength. *J Bone Miner Res* 2007;(Suppl1):S487
6. MacDonald H, Kontulainen S, Petit M, Janssen P, McKay H. Bone strength and its determinants in pre- and early pubertal boys and girls. *Bone* 2006; 39:598-608
 7. Bouillon R, Bex M, Vanderschueren D, Boonen S. Estrogens are essential for male pubertal periosteal bone expansion. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6025-9
 8. Bass SL, Eser P, Daly R. The effect of exercise and nutrition on the mechanostat. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005;5:239-54
 9. Branca F, Vatuena S. Calcium, physical activity and bone health – building bones for a stronger future. *Public Health Nutr* 2001;4:117-23
 10. Black RE, Williams SM, Jones IE, Goulding A. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *Am J Clin Nutr* 2002;76:675-80
 11. Goulding A, Rockell JEP, Black RE, Grant AM, Jones IE, Williams SM. Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures. *J Am Diet Assoc* 2004;104:250-3
 12. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Hormonal determinants and disorder of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3951-63
 13. Flynn A. The role of dietary calcium in bone health. *Proc Nutr Soc* 2003;62:851-8
 14. Prentice A, Shoenmakers I, Laskey MA, de Bono S, Ginty F, Goldberg GR. Nutrition in growth and development. *Proc Nutr Soc* 2006; 65:348-60
 15. Anderson JJB. Calcium requirements during adolescence to maximize bone health. *J Am Coll Nutr* 2001;20:186S-91S.
 16. Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, Jones G. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2006; 333:775-80
 17. Eliakim A, Beyth Y. Exercise training, menstrual irregularities and bone development in children and adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16:201-6
 18. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116:2062-72
 19. Loud KJ, Gordon CM. Adolescent bone health. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:1026-32.
 20. Ducher G, Bass SL. Exercise during growth: compelling evidence for the primary prevention of osteoporosis? *BoneKey-Osteovision* 2007; 4:171-80 <http://www.bonekey-ibms.org>
 21. Rittweger J. Can exercise prevent osteoporosis? *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6:162-6
 22. United States Department of Agriculture 2005. Dietary Guidelines for Americans. U.S. Department of Health and Human Services. www.healthierus.gov/dietaryguidelines
 23. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board: "Dietary reference intakes. calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride." Washington, DC: National Academy Press 1997.
 24. Kušec V. Biokemijski pokazatelji pregradnje kosti - klinička primjena i ograničenja. *Liječ Vjesn* 2005;127:139-45

25. Kušec V. Procjena koštane pregradnje pomoću biokemijskih pretraga – klinička primjena i značenje. *Paediatrica Croatica* 2005;49:193-8
26. Kraenzlin ME. Biochemical markers of bone turnover and osteoporosis management. *BoneKEy-Osteovision* 2007;4:191-203 <http://www.bonekey-ibms.org>
27. Seibel MJ. Clinical use of markers of bone turnover in metastatic bone disease. *Nature Clinical Practice Oncology* 2005;2:504-517.
28. Garnero P. New biochemical markers of cartilage turnover in osteoarthritis: recent developments and remaining challenges. *BoneKEy-Osteovision* 2007;4:7-18 <http://www.bonekey-ibms.org>
29. Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporosis Int* 2000;11:281-94
30. Mora S, Prinster C, Proverbio MC. Urinary markers of bone turnover in healthy children and adolescents: age-related changes and effect of puberty. *Calcif Tissue Int* 198; 63:369-74.
31. Mora S, Pisitucheewantont P, Kaufman FR. Biochemical markers of bone turnover and the volume and the density of bone in children at different stages of sexual development. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1664-71.
32. Federico G, Baroncelli GI, Vanacore T, Fiore T, Saggese G. Pubertal changes in biochemical markers of growth. *Horm Res* 2003;60:46-51
33. Yang L, Grey V. Pediatric reference intervals for bone markers. *Clin Biochemistry* 2006;39:561-8
34. Garnero P. New biochemical markers of bone turnover. *BoneKEy-Osteovision* 2008;5:84-102 <http://www.bonekey-ibms.org>

Radiološke osobitosti promjena kostura u razvojnoj dobi. Što je normalno, a što patološko?

Kristina Potočki

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

Konstitucijske bolesti koštanog razvoja predstavljaju veliku grupu bolesti koja uključuje oko 100 jasno definiranih bolesti i više od tisuću koje nisu jasno kategorizirane. U skupinu konstitucijskih bolesti koštanog razvoja uključene su skeletne osteohondrodisplazije, primarno metaboličke bolesti, kromosomske aberacije, disostoze i idiopatske osteolize

Skeletne displazije

OSTEOHONDRODISPLAZIJA je generalizirana abnormalnost hrskavičnog i koštanog razvoja. DISOSTOZA je abnormalnost u razvoju jedne kosti izolirano ili kombinirano.

Dijagnoza skeletne displazije nije jednostavna, jer zahtijeva poznavanje kliničkog, genetskog, histološkog i histokemijskog nalaza. Radiološki nalaz važan je za dijagnozu koštane displazije i to opisom veličine kosti, njenih kontura i koštane gustoće. Jedna izolirana anomalija u osnovi isključuje skeletnu displaziju, ali dvije i više mogu biti dostatne za dijagnozu skeletne displazije. U dijagnostičkom postupku treba odgovoriti na nekoliko pitanja: Koliko je segmenata zahvaćeno- radi li se o jednoj ili više koštanih promjena? Gdje je u koštanom sustavu locirana promjena- radi li se o dugoj kosti, kratkoj tubularnoj kosti i aksijalnom skeletu? Koji dio kosti je zahvaćen- epifiza, metafiza, ili dijafiza? Kakva je koštana gustoća: normalna, povećana ili smanjena, je li promjena lokalna ili difuzna?

Uobičajeno je da se koštane promjene prate na snimci lubanje, zdjelice, profilnoj snimci lumbalne kralježnice i zdjelice, snimkama udova i "babygramu" kod novorođenčeta ili malog djeteta.

Konstitucijske koštane bolesti-prema Caffeyu i Internacionalnoj pariškoj nomenklaturi dijelimo na:

I. Skeletne displazije

A. Vidljive rođenjem

1. Tanatoforična displazija
2. Ahondroplazija
3. Hondrodisplazija punktata
 - 3.1 Rizomelična forma
 - 3.2 tip Conradi-Hünnerman
4. Distrofija toraksa s asfiksijom(sindrom Jeune)

5. Dishondrosteoza (Leri-Weilova bolest)

6. Kleidokranijalna displazija

B. Vidljive kasnije u životu

Dominantno epifizne displazije:

1. Višestruka epifizna displazija

Dominantno metafizealne displazije

2. Hipohondroplazija

3. Metafizne hondrodisplazije:

3.1 Schmidov tip

3.2 McKusickov tip

3.3 Schwachmanov tip

Dominantno spondiloepifizne ili metafizne displazije

4. Prirodna spondiloepimetafizna displazija

5. Kasna spondiloepimetafizna displazija

C. Skeletna displazija s nepravilnim razvojem hrskavičnih i fibroznih dijelova

1. Višestruke hrskavične egzostoze (*Diaphyseal aclasis*)

2. Enhondromatoza (Ollier)

3. Polioestotična fibrozna displazija

4. Kongenitalna generalizirana fibromatoza

D. Promijenjena koštana gustoća

Smanjena koštana gustoća

1. *Osteogenesis imperfecta*

2. Hipofosfatazija

3. Nasljedni rahitis

3.1 Fosfatni diabetes

3.2 Pseudodeficientni rahitis

Povećana koštana gustoća :

4. Osteopetroza

5. Piknodisostoza

6. Osteopoikiloza

7. Osteopatija striata

8. Meloroostoza

II. Multiple dizostoze

1. Mukopolisaharidoze

2. Mukolipidoze, ganglioizidoza

III. Disostoze

1. S dominantnim zahvaćanjem kosti glave i lica
2. S dominantnim zahvaćanjem kosti aksijalnog skeleta
3. S dominantnim zahvaćanjem kosti ekstremiteta

IV. Idiopatska osteoliza

Mnoge skeletne displazije moguće je dijagnosticirati intrauterino ili u neonatalnom periodu. Nove radiološke metode, "neškodljivi" ultrazvuk i magnetska rezonanca, pružaju mogućnost vizualizacije promjena u ranom intrauterinom životu. Postnatalna radiološka obrada važan je dijagnostički podatak u sklopu genetskog savjetovanja roditelja.

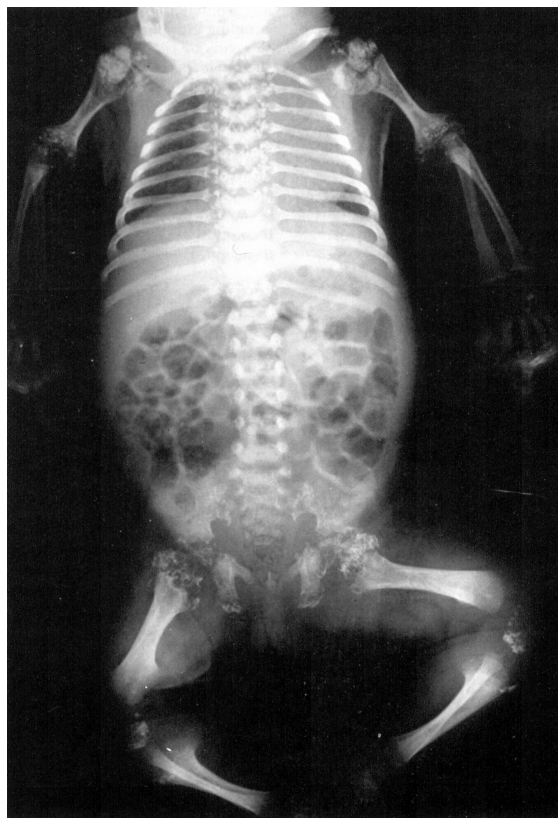
U analizi kostiju potrebno je analizirati i mjeriti promjene koštanog dijela toraksa - rebara, aksijalnog skeleta i ekstremiteta. Važan je izgled rebara, prednjih i stražnjih okrajaka, trupova kralješaka s njihovim osifikacijskim centrima i promjenama u izgledu i broju osifikacijskih centara-jezgara. Valja pogledati izgled dorzalne konture trupa kralješka. Od značaja je odnos prostora diska i trupa kralješka, izgled ilijačnih kostiju, jesu li kvadratične i kako izgledaju zone rasta, jesu li epifizne ploče otvorene, kakvih su kontura i kakve mineralizacije. Važan je izgled dugih tubularnih kosti i posebice izgled metafiza, je su li zaobljene ili izvučenih krajeva, postoji li pe-



Slika 1. Ahondroplazija – simetrično skraćenje dugih kostiju ruku i nogu



Slika 2. Hipoplastičan oblik ahondroplazije s blažim izvučenjem metafiza dugih kostiju

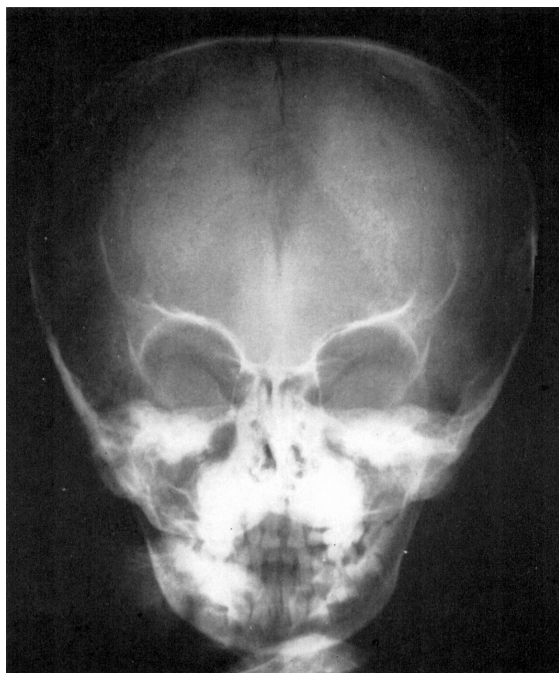


Slika 3. Višestruke točkaste kalcifikacije proširenih metafiza, izraženije na kukovima nego na koljenima u točkastoj hondrodisplaziji

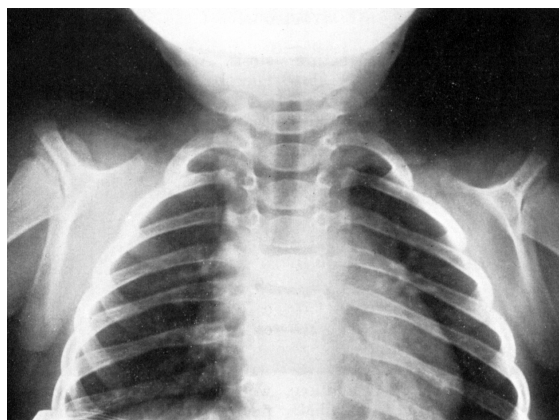
riostalna reakcija dugih kostiju i njihovih dijafiza. Kraniogram je važan zbog sutura, fontanela, prominentnih tubera frontalne kosti, postojanja kalcifikacija na nativnoj snimci.

U zoni rasta duge tubularne kosti, u aksijalnom skeletu i u hrskavici traheje može se naći točkaste kalcifikacije, primjerice u točkastoj hondrodisplaziji.

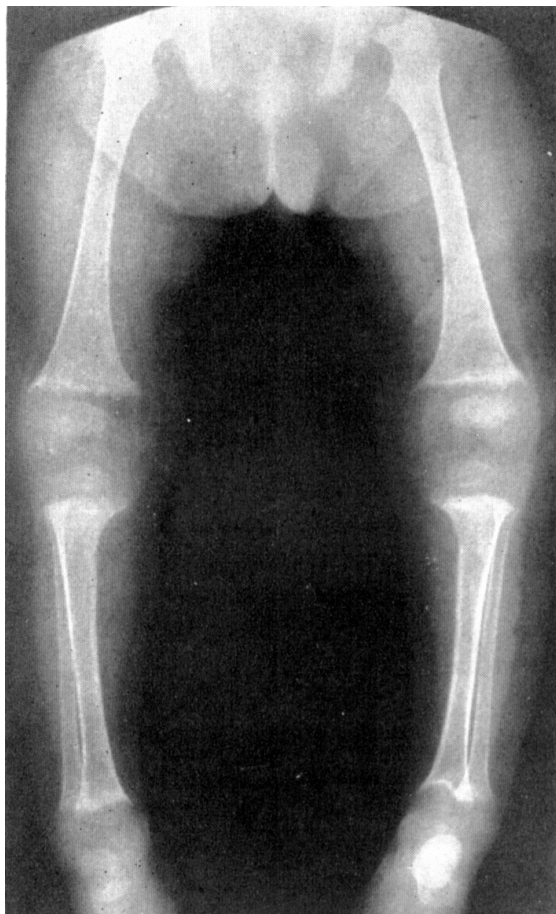
Izgled toraksa može biti važan za razlikovanje pojedinih displazija, primjerice toraks uzak poput "zvona", s kratkim rebrima i kvadratičnim kostima zdjelice te mikromelija dugih i kratkih tubularnih kosti karakterističan je nalaz u torakalnoj distrofiji s asfiksijom (sindrom Jeune).



Slika 4a. Nedostatna osifikacija kostiju lubanje u kleidokranijalnoj displaziji



Slika 4b. Nedostatak klavikula u kleidokranijalnoj displaziji



Slika 5a. Fanconijev sindrom – koštane lezije slične osteomalaciji ili rahitisu. Proširenje metafiza koje su neoštro konturirane



Slika 5b. Proširenje metafiza radiusa i ulne, "kaležasto" poput "metlice". Fraktura distalne trećine radiusa i ulne

Kratke i savinute podlaktice sa Madelungovim deformitetom važne su za dijagnozu dishondrosteoze ili Leri-Weillove bolesti.

Promjene na kostima lubanje sa široko otvorenim fontanelama, s promjenama u razvoju zuba i ramenog obruča posebice klavikula važne su za dijagnozu kleidokranijalne displazije.

Promjene epifiza prate se radiološki kada nastupi osifikacija ali se promjene intenziteta signala mogu pratiti magnetskom rezonancom i ranije.

Za razlikovanje promjena koštanog sustava važan je dobar prikaz i simetričan namještaj bolesnika.

Od važnosti je izgled metafiza dugih kostiju, jesu li proširene, zaobljene ili izvučene, te kakvi su širina i izgled vrata natkoljenične kosti, je li položaj varus ili valgus.

Promjene se mogu vidjeti i na skapulama s mogućnošću utvrđivanja položaja i visine lopatice, dosega gornjeg ruba te izgleda i dubine glenoida.

Prisustvo egzostoza s i bez kalcifikacija može se pratiti CT-om i MR-om u fazi rasta, a od važnosti su za skeletne displazije s razvojem hrskavičnih i fibroznih komponenata, kao što su multiple kartilaginozne egzostoze i polioštotska fibrozna displazija.

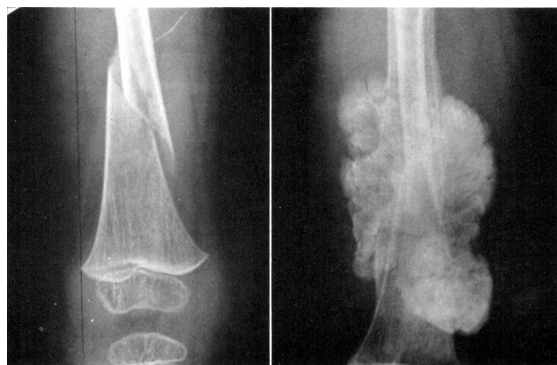
Skeletne displazije s promjenom gustoće kosti, kao što je osteogenezis imperfekta, koja se sastoji od veće grupe stanja s lošom koštanom formacijom različitog stupnja, moramo razlikovati od ponekad vrlo sličnih promjena u “zlostavljanog djeteta”.

Važnost anamnestičkih i kliničkih podataka možda je ovdje najznačajnija i ne smijemo dopustiti da nalaz pedijatra i radiologa ne bude usuglašen.



Slika 6. *Osteogenesis imperfecta – višestruke frakture dugih kostiju i rebara, koje nastaju već intrauterino*

Promjene u koštanoj gustoći možemo dijagnosticirati uređajem DXA, ultrazvukom, te radiološki omjerom širine medularnog kanala i kortikalne kosti. Kod smanjene gustoće kosti kao kod osteogenezis imperfekta češće su frakture, voluminozan kalus i deformiteti s kompresijskim frakturama kralješaka. Takav je nalaz u suprotnosti nalazu koštane gustoće u osteopetrozi, kada postoji slaba djelatnost osteoklasta i uslijed toga povećana gustoća kosti. Nema ga ili je smanjen medularni kanal tubularne kosti, zadebljane su metafize, oskudna je pneumatizacija



Slika 7. *Osteoporoza sa širokim medularnim kanalom natkoljenice, te spiralna fraktura. Hipertrofični kalus na mjestu fraktura uz periostalnu reakciju*



Slika 8a. Osteopetroza Albers-Schönberg – osteoskleroza – povećana gustoća kosti, gubitak medularnog kanala



Slika 8b. Nekvalitetna osteosklerotična kost, sklona frakturi, fraktura tibije

Kod promjena kostiju uvjetovanih mukopolisaharidozama, osim promjena kralješnice, zdjelice, dugih i kratkih tubularnih kostiju te lubanje, važna je i obrada mozga CT-om ili pak magnetskom rezonancom.

Mukopolisaharoidoze su nasljedne disostoze s radiološkom slikom multiplih promjena. Zahvaćeni su različiti sustavi, različitim intenzitetom, a radiološka obrada od velike je koristi, bilo da se radi o obradi kostiju, srca i pluća ili mozga.

Različiti oblici bolesti imaju često karakterističnu i tipičnu kliničku i radiološku sliku.

Kod anomalija koje zahvaćaju kosti lica i lubanje obično se nalazi i kraniostenozu zbog preuranjenog zatvaranja - sinostoze sutura. Tako razlikujemo Crouzonovu bolest i Apertov sindrom sa sinostozom koronarne i lamboidne suture s hipoplazijom prednje i srednje lubanjske baze koja dovodi posljedično do deformacije lica. Kod Apertovog sindroma postoji i sindaktilija prstiju šaka i stopala. Radiološka obrada trudnica sa sumnjom na bilo koji od ovih sindroma važna je i moguća, pravovremenim korištenjem različitih metoda, s točnim kliničkim i genetskim upitom.

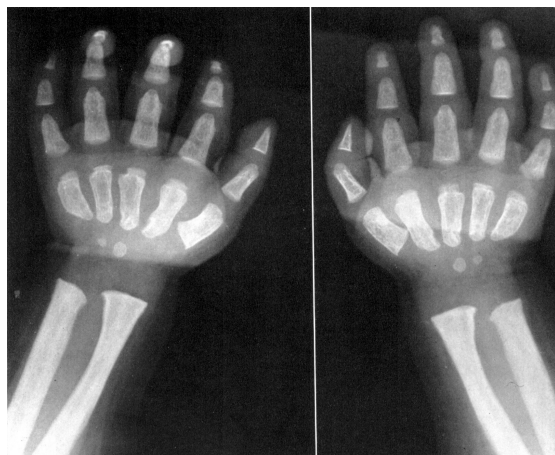


Slika 9. Osteosklerotične kosti natkoljenice i koljenskih zglobova, bez vidljivog medularnog kanala. Fraktura fibule (označeno strelicom)

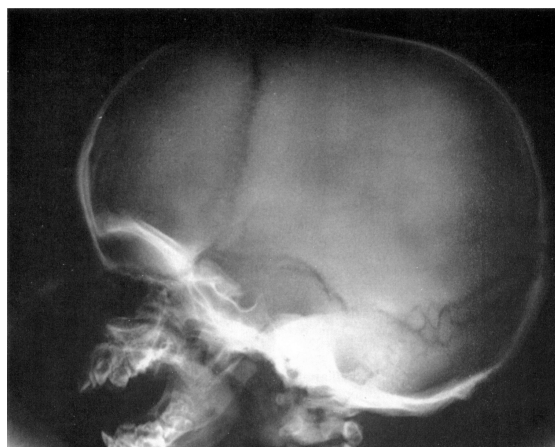
Ultrazvukom je moguće je prikazati i rekonstruirati pojedine dijelove tijela. Magnetskom rezonancom se može pokazati, promjenom intenziteta signala, hrskavične i koštane dijelove, a može se pokazati i sadržaj šupljina i intrauterino što skraćuje postupak dijagnostičke obrade u trudnoći i porodu.

Disostoze kod kojih dominantne promjene očekujemo na kralješnici zahtijevaju kvalitetni prikaz kralješnice s mogućnošću analize hemivertebr, klinastih trupova, blokova kralješaka ili nesraslih kralješaka. Anomalije rebara od važnosti su za dijagnozu, pa je važno prikazati postoji li veći broj rebara ili ih je manje od očekivanog. Rebra mogu biti „rašljasta”, a mogu biti promijenjena sama ili uz druge anomalije, češće kralješnice kod spondilokostalne displazije.

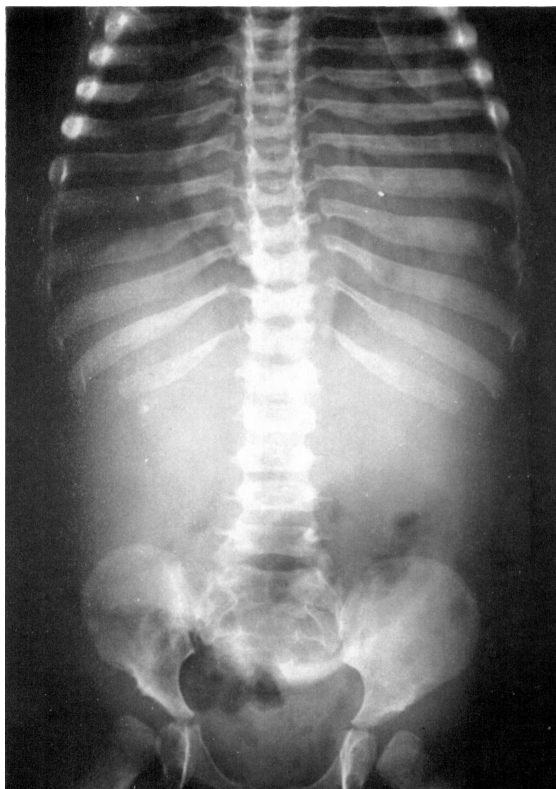
Možemo zaključiti da su moderne radiološke metode omogućile ranije postavljanje dijagnoze s



Slika 10a. Hurlerina bolest – ušiljenje proksimalnih dijelova metakarpalnih kostiju. Zadebljan periost diafize dugih kostiju podlaktice



Slika 10b. Izduljena sela subminiranih prednjih klinoida



Slika 11a. Široka rebra suženih vertebralnih okrajaka



Slika 11b. Ušiljenje L2 kralješka s konveksitetom kaudalne i kranijalne konture

manje oštećenja za dijete. Mnogo se postupaka u analizi različitih sustava može provesti i na nerođenom djetetu, što valja imati na umu kod osmišljavanja dijagnostičkog algoritma.

Radiolog bi morao biti član ekipe u obradi bolesnika sa sumnjom na koštanu displaziju, birati metodu kojom će najlakše i s najmanje „štete” postaviti dijagnozu, jer vjerojatno najbolje poznaje domet metoda i kvalitetu uređaja te koje informacije važne za dijagnozu, odnosno eventualno naknadno genetsko savjetovanje može pružiti.

Literatura

1. Caffey J. Paediatric X-ray Diagnosis, 7th ed. London, Lloyd- Luke, 1977
2. Spranger JW, Langer I, Wiedemann HR. Bone Dysplasias. Philadelphia: Saunders, 1974
3. Spranger JW. International classification of osteochondrodysplasias. Eur J Pediatr 151:497, 1992
4. Sutton D. A textbook of Radiology and Imaging, 3rd ed. Ch. Livingstone, Edinburgh, 1980
5. Resnick, Niwayama. Diagnosis of bone and joint disorders, 2nd ed., W. B. Saunders Comp, 1988
6. Resnick, Kransdorf. Bone and Joint Imaging, 3rd ed. Elsevier Saunders, 2005
7. Bohndorf K, Imhof H, Pope TL, Fischert Jr W. Musculoskeletal Imaging, Thieme, 2007

Scintigrafija kosti i denzitometrija u dijagnostici metaboličkih bolesti djece

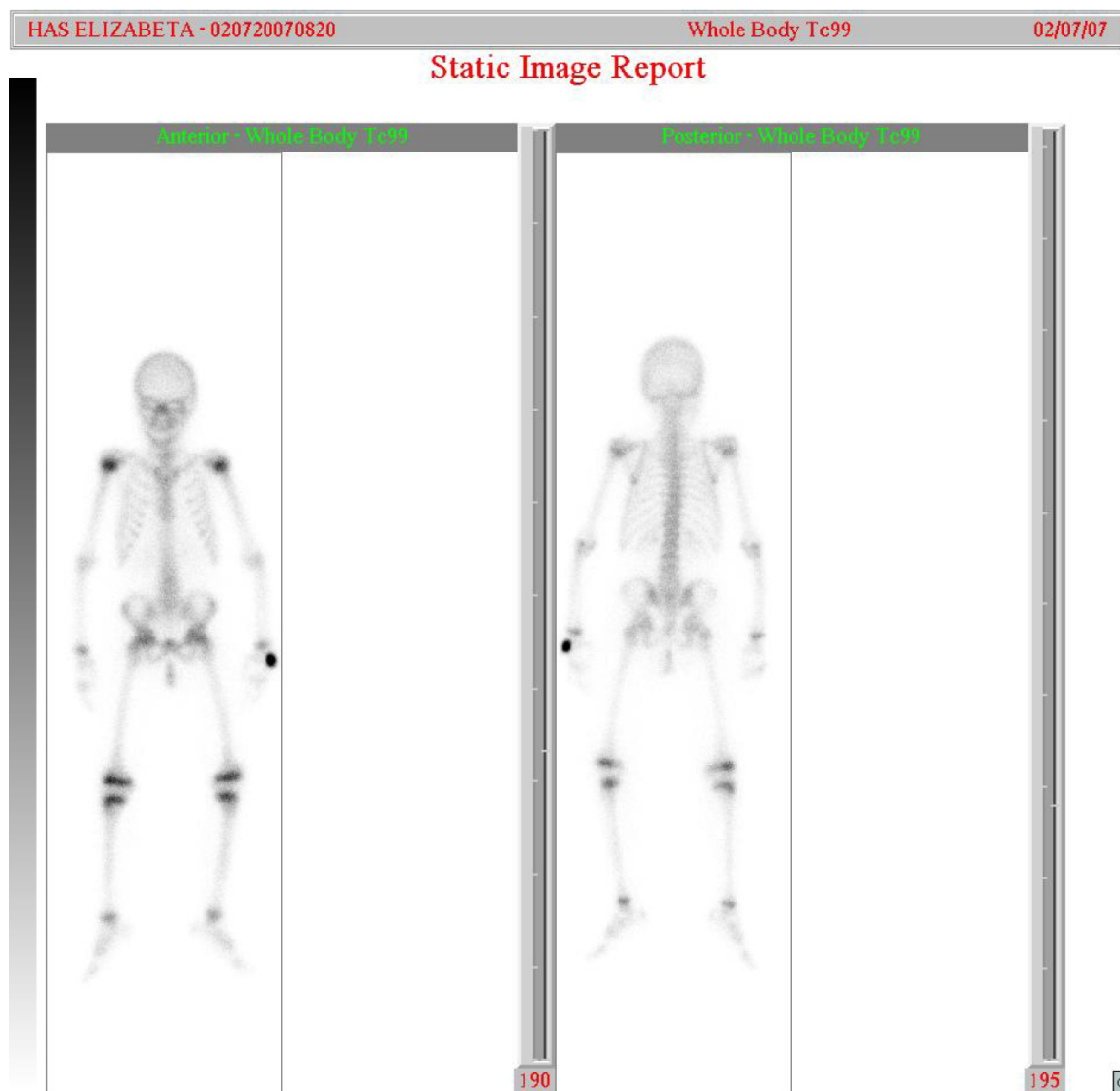
Damir Dodig, Mate Trogrlić i Željko Jurašinić

Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Klinički bolnički centar Zagreb

Uvod

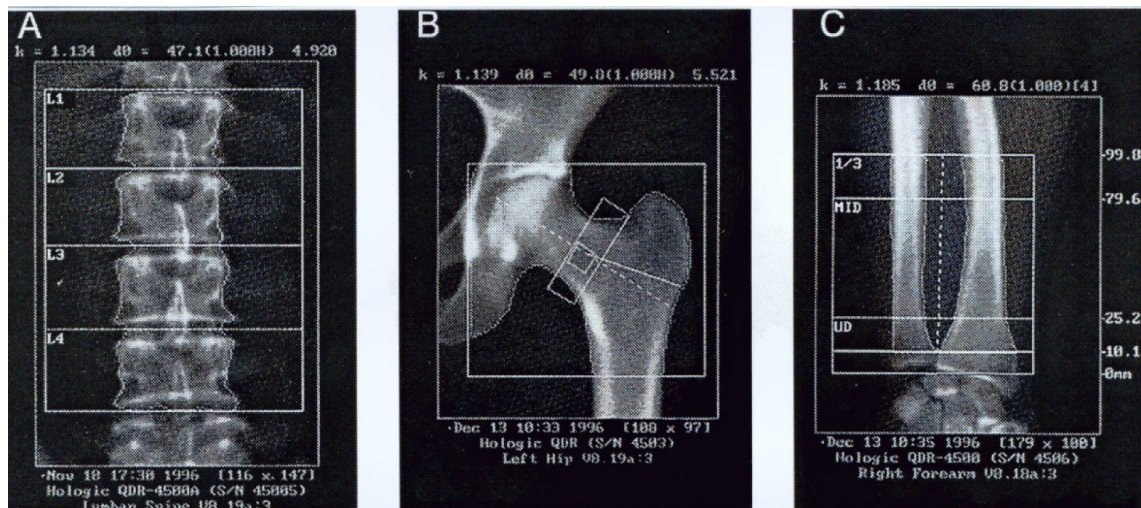
Scintigrafija kosti dijagnostički je slikovni postupak u kojem koristimo radiofarmake koji se nakupljaju u koštanom tkivu, pojačano u koštanoj leziji i smanjeno na mjestu afunkcije koštanog tkiva. Ovaj dijagnostički postupak jedan je od najčešće primjenjivanih u nuklearnoj medicini, a zbog svoje osjetljivosti ima vrlo važnu ulogu u otkrivanju lezija kosti. Kao što je već rečeno, metoda je vrlo osjetljiva te može otkriti leziju prije radioloških metoda jer otkrivanje lezije ne ovisi o njenoj veličini nego o metaboličkoj aktivnosti i prokrvljenosti same lezije, dok je kod radioloških metoda za detekciju lezije potreban gubitak mineralnog dijela kosti od najmanje 30%. Lezija će se prikazati pojačanim nakupljanjem radiofarmaka čim se pojavi osteoblastička aktivnost i prokrvljenost koja je veća nego je u normalnoj kosti. Prema tome, scintigrafijom kosti i zglobova možemo otkriti sve vrste lezija čiji su metabolizam ili prokrvljenost različiti od normalnog tkiva kosti. Smanjeno nakupljanje na mjestu lezije vidi se rijetko samo u slučaju teške destrukcije kosti. Obzirom da se različite patološke promjene na kostima scintigrafski prezentiraju sličnim mehanizmima specifičnost scintigrafije kosti je niska. Radiofarmaci koji se koriste u pedijatrijskoj dijagnostici su istovjetni onima koji se koriste kod odraslih. Najčešće se koristi scintigrafija kosti i zglobova pomoću Tc-99m difosfonata, odnosno metilen difosfonata (MDP) za koji je karakteristična brza bubrežna ekskrecija, tako da se 2 do 3 sata po injekciji 50 do 60 % aktivnosti lokalizira u kostima dok ostatak izluče bubrezi. Maksimalno nakupljanje u kostima postiže se nakon otprilike 5 sati. Karakteristika scintigrafije skeleta kod djeteta je jasan prikaz zona rasta koje se vizualiziraju kao simetrična, oštro ograničena, linearna nakupljanja aktivnosti (Slika 1.). Uobičajeno se difosfonati najjače nakupljaju u zonama rasta oko koljena te u proksimalnim epifizama humerusa.

Denzitometrija kosti je neinvazivna metoda koja koristi razliku u apsorpciji gama ili rendgenskih zraka u kosti i mekom tkivu za direktno mjerenje mineralnog sadržaja kosti (izraženo u g) i za indirektno mjerenje gustoće kosti (izraženo u g/cm²). Pretraga se osniva na fizikalnoj pojavi apsorpcije dijela emitiranog zračenja u tkivima, pri čemu je rečena apsorpcija proporcionalna gustoći tkiva kroz koje zračenje prolazi, pa se zbog toga za ovu metodu koristi još i naziv apsorpciometrija. Konstrukcija svakog uređaja za denzitometriju u osnovi je ista: s jedne strane tijela ispitanika postavljen je izvor ionizirajućeg zračenja, a nasuprot njemu nalazi se kristalni detektor koji bilježi zračenje nakon prolaza kroz mjerena tkiva. Treći dio denzitometra čini osjetljiva elektronika i elektroničko računalo, čija je svrha izračun razlike između emitirane i detektirane energije zračenja, tj. atenuacije u mjerenim tkivima, iz čega je na kraju potrebno izračunati i samu mineralnu gustoću kosti. Elektroničko računalo služi također i za vizualni prikaz, ispis, te pohranu i čuvanje podataka.



Slika 1. Scintigram skleta dijeteta (normalan nalaz)

Najvažnije regije za mjerenje koštane mase su lumbalna kralježnica, vrat bedrene kosti i kosti podlaktice (Slika 2.). Danas se za mjerenje gustoće kosti koristi dvoenergijska rendgenska densitometrija (DEXA) u kojoj se kao izvor zračenja upotrebljava rendgensku cijev. To je vodeća metoda za mjerenje koštane gustoće. Osnova za mjerenja gustoće kosti s dvoenergijskim rendgenskim izvorom zračenja je razlika u apsorpciji fotona u kosti i u mekom tkivu. Matematičkom jednadžbom, koja opisuje apsorpciju dviju energija u sistemu koji se sastoji od dvije komponente, meko tkivo i kost, dobiju se vrijednosti mase kosti i mekog tkiva u g/cm^2 . Atenuacija zračenja je proporcionalna koštanoj masi. Gustoća kosti se izračunava podjelom ukupne koštane mase s



Slika 2. Denzitometrija lumbalne kralježnice, kuka i podlaktice

površinom kosti u području koje je mjereno. Važno je uočiti da ovaj način ne daje pravu koštanu gustoću već takozvanu površinsku gustoću kosti izraženu u g/cm^2 , koja je dijelom ovisna o volumenu kosti. Izražavanje rezultata denzitometrijskim mjerenjima sastoji se od usporedbe bolesničkih vrijednosti s referentnim rasponom za populaciju ili u jedinicama standardne devijacije od srednje vrijednosti (tzv. Z-vrijednost) ili devijacije od maksimalne vrijednosti (tzv. T-vrijednost). Upravo je T-vrijednost Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) uzela kao dijagnostičku pri interpretaciji nalaza denzitometrije. Sve T-vrijednosti s pozitivnim predznakom, 0 i vrijednosti do -1 uzimaju se kao uredne. Raspon T-vrijednosti od -1 do -2,5 opisuje se kao osteopenija, vrijednosti od -2,5 do -3,5 klasificiraju se kao osteoporoza, dok sve T-vrijednosti niže od -3,5 upućuju na tešku osteoporozu.

Pri izvođenju pretrage bolesnik mora mirovati što nije posebno opterećenje jer pretraga traje svega nekoliko minuta. Mjerenja su precizna i bez rizika za bolesnike. Denzitometrija kosti je postala opće prihvaćena metoda u obradi bolesnika s metaboličkim bolestima koštanog tkiva te u istraživanju metabolizma kosti. Najveći poticaj za razvoj ove tehnike dalo je istraživanje osteoporoze gdje je precizno određivanje koštane mase presudno.

Primjena scintigrafije kosti i denzitometrije u metaboličkim bolestima

Pagetova bolest kronična je žarišna bolest kostiju koju karakterizira višestruko ubrzana pregradnja i poremećena arhitektonika kosti. Najvjerojatnije je posljedica infekcije virusom, najvjerojatnije iz obitelji paramiksovirusa. Pagetova bolest kostiju javlja se često u obiteljima. U kliničkim serijama obiteljska pojava bolesti je opisana u 15-30% slučajeva. Bolesnike karakterizira velika fenotipska raznolikost. Geografski raspored Pagetove bolesti vrlo je zanimljiv i neobjašnjiv. Bolest je gotovo nepoznata u Skandinaviji i Japanu, a česta u Velikoj Britaniji i Australiji. Histomor-

fometrijski postoje jasni znakovi povećane osteoklastične aktivnosti. Povećana područja resorpcije kosti sadrže nenormalno velike osteoklaste. Osteoblasti su također vrlo aktivni te odlažu povećane količine koštanog matriksa bez ikakva reda. Mineralizacija kosti je ubrzana. Koštana srž je zamijenjena rahlom vezivnom stromom i bogata je krvnim žilama. Klinička slika ovisi o stadiju, proširenosti i lokalizaciji bolesti. Žarišna lezija može zahvatiti samo jednu kost ili dio kosti (monoostotični oblik), ili se može nalaziti u dvije ili više kostiju (poliostotički oblik). Iako je moguća progresija žarišne lezije, pojava novih žarišta nakon postavljene dijagnoze nije uobičajena. Bol, deformacije, prijelomi kostiju, gluhoća, kompresija živaca, srčano zakazivanje i sarkom kostiju mogu dominirati kliničkom slikom. U manje od 1% bolesnika s Pagetovom bolešću kostiju dođe do razvoja sarkoma. Aktivnost bolesti procjenju se mjerenjem aktivnosti alkalne fosfataze u serumu koja pokazuje aktivnost osteoblasta, te aktivnosti enzima kisele fosfataze koja pokazuje aktivnost osteoklasta. Povišene su vrijednosti piridinolina, deoksipiridinolina te C i N telopeptida u mokraći zbog povećane razgradnje kolagena koštanog matriksa. Vrijednost kalcija i fosfora u krvi najčešće su unutar normalnih granica.

Kod Pagetove bolesti scintigram skeleta vrlo je karakterističan. Bolest najčešće zahvaća više kosti, ali se može javiti i samo na jednoj. Na scintigramu Pagetova bolest se karakteristično prikazuje vrlo visokom lokalnom akumulacijom radiofarmaka.

Obično je zahvaćena cijela kost. Kod poliostotičkog oblika bolesti na scintigramu cijelog skeleta vidjet će se brojna područja zahvaćena bolešću u različitim stadijima aktivnosti bolesti. U litičkoj fazi bolesti karakteristično je intenzivno homogeno nakupljanje radiofarmaka u dijelu kosti zahvaćeno bolešću. U toj ranoj fazi bolesti scintigrafija skeleta je osjetljivija u odnosu na rentgenogram. Svrha liječenja je ublažiti simptome bolesti, smanjiti njezinu aktivnost te spriječiti napredovanje. Od lijekova se primjenjuju analgetici, bifosfonati, suplementi kalcija i vitamin D za prevenciju sekundarnoga hiperparatireoidizma te kalcitonin kod bolesnika koji ne podnose bifosfonate. Kirurški zahvat se primjenjuje kod trajno prisutne boli u zglobovima koja ne popušta primjenom analgetika, u liječenju prijeloma i u slučaju pojave sarkoma.

2. Osteoporoza je bolest karakterizirana smanjenom masom koštanog tkiva, poremećenom mikroarhitekturom koštanih gredica i povećanom lomljivošću kosti. Klasične radiološke pretrage nisu dovoljno pouzdane za procjenu koštane mase jer se prepoznaje tek gubitak kosti veći od 30%.

Dvoenergetska apsorpciometrija X-zraka (DXA) - denzitometrija je opće prihvaćena zbog jednostavnosti i pouzdanosti mjerenja, brzine, male doze zračenja, praktičnosti određivanja dijagnostičke T vrijednosti tj. odstupanja od vršne vrijednosti gustoće kosti za mladu odraslu populaciju. Osteoporoza je gubitak koštane gustoće za više od -2,5 SD vršne koštane mase populacije iste rase i spola, a osteopenija je gubitak koštane gustoće od -1 do -2,5 SD. U novije doba se primjenjuje ultrazvuk za mjerenje koštane mase (i strukture) kalkaneusa i patele, no nedostatak mu je manja preciznost od ranije navedenih metoda. Uloga denzitometrije u evaluaciji skeletnog statusa djece i dalje zadržava primat. Nažalost, interpretacija DXA nalaza u djece je mnogo kompleksnija nego u odraslih. Glavna barijera u interpretaciji nalaza u djece je odsustvo standardiziranih pedijatrijskih referentnih vrijednosti.

Scintigrafija kosti je korisna za dokazivanje svježih prijeloma, ali i za isključivanje koštanih metastaza tumora. Difuzne metaboličke bolesti skeleta je teško prepoznati na scintigramu jer su

promjene izražene difuzno u cijelom skeletu. U normalnom skeletu se nakupi oko 60% aplicirane doze obilježenih fosfonata, dok se kod difuznih metaboličkih bolesti kosti nakupi i više od 80%. Scintigrafski ipak postoje znakovi za prepoznavanje difuzne bolesti skeleta. Nalazimo izrazito pojačano nakupljanje radiofarmaka u području kosti svoda lubanje, donje čeljusti, prsne kosti (koja se prikazuje kao kravata), dugim kostima udova i zglobovima. Kralježnica također pojačano nakuplja radiofarmak, ali ta razlika u odnosu na normalnu kost nije tako velika. Bubrezi koji se dobro vizualiziraju na normalnom scintigramu skeleta kod difuznih metaboličkih bolesti skeleta se uglavnom ne prikazuju zbog male količine radiofarmaka koji se njima izlučuje. Vrlo malo aktivnosti nalazimo u mokraćnom mjehuru. Kod difuznih metaboličkih bolesti skeleta moguće je i žarišno nakupljanje kao posljedica lokalnog poremećaja koštanog metabolizma.

3. Rahitis i osteomalacija - rahitis je zakašnjela mineralizacija novostvorene kosti u području epifizne ploče rasta u djece. Osteomalacija je poremećaj mineralizacije osteoida na mjestima koštane pregradnje u odraslih osoba. Rahitis odnosno osteomalacija razvit će se ukoliko dođe do poremećaja čimbenika odgovornih za normalnu mineralizaciju kosti, a to su: odgovarajuća koncentracija kalcija i fosfata u izvanstaničnoj tekućini, optimalni pH na mjestu kalcifikacije, odsutnost povišenih koncentracija inhibitora kalcifikacije, optimalna aktivnost alkalne fosfataze koja osigurava raspoloživost fosfata nužnih za mineralizaciju te kvalitativno i kvantitativno odgovarajući osteoid. Najkarakterističniji klinički znak je bol u kostima. Na početku bolest nema simptoma, dok se napredovanjem bolesti javljaju difuzni bolovi u kostima i slabost mišića. Najčešća lokalizacija bolova je u donjem dijelu leđa i natkoljenicama, kao i na mjestima prijeloma i pseudoprijeloma, a pojačavaju se pri palpaciji i pokretu. Kod bolesnika je karakterističan „gegav“ hod zbog slabosti proksimalnih skupina mišića. Bolesnici teško ustaju iz sjedećeg položaja i otežano se uspinju stepenicama. Za razvijeni stadij karakteristični su deformiteti skeleta kao što su: kifoza, skolioza, genua vara, genua valga i protruzija acetabulum. Za rahitis karakterističan je poremećaj rasta, deformacije kosti i hipotonija mišića. Već u prvim mjesecima života dolazi do smekšavanja pločastih kostiju lubanje (kraniotabes), ispučjenja dijelova frontalne i zatiljačne kosti (*caput quadratum*), deformacija čeljusti (gotičko nepce, prognacija maksile), zadebljanja epifiza distalnog dijela podlaktičnih kostiju, zadebljanja spojnih mjesta rebra i prsne kosti (rahitična krunica), deformacija prsnog koša (pectus infundibuliforme, pectus carinatum) i uvlačenja rebra u visini ošita (Harrisonova brazda). Kasnije zbog smanjenog tonusa mišića i statičkog opterećenja omekšalih kostiju nastaju deformiteti kralježnice (*gibbus arcuatus*) i dugih kostiju nogu (*genua valga*, *genua vara*, *gena recurvata*). Zbog hipotonije mišića djeca kasnije počinju sjediti i hodati, a zbog atonije mišića crijeva pojavljuje se izbočeni (žablj) trbuh. Zubi su mali, oštećeni i izbijaju sa zakašnjenjem.

Scintigrafija kosti i denzitometrija pokazale su značajnu vrijednost u procjeni pacijanata s osteomalacijom i rahitisom. Scintigram kosti obično je abnormalan i upućuje na pojačano nakupljanje radiofarmaka u čitavom skeletu („superscan“), s vrlo slabim ili bez prikaza mekih tkiva. Također, scintigrafija kosti omogućava identifikaciju pseudofrakture (fokusi pojačanog nakupljanja) koje se ne vizualiziraju konvencionalnim radiološkim pretragama. Gustoća kosti je blago reducirana u pacijenata s osteomalacijom. Kao neinvazivna metoda s minimalnim radijacijskim opterećenjem, mjerenje mineralne gustoće kosti u djece s rahitisom i osteomalacijom, preporuča se kao inicijalna metoda za procjenu stupnja osteopenije i praćenje terapije.

4. Osteogenesis imperfecta - denzitometrija se koristi i u dijagnostici *osteogenesis imperfectae* (OI) jer je posljedica OI osteoporoza. OI je genetska bolest u kojoj su kosti zbog manjka ili loše kvalitete kolagena manje gustoće i lomljive. Najčešća osobina koštanog poremećaja u OI je niska koštana gustoća što je i najvažniji razlog za pojavu frakture. Denzitometrija stoga može pomoći procjeni razvoja promjena u kostima i rizika od nastanka fraktura u bolesnika s OI. Ova metoda također služi za procjenu učinka terapije. Metoda je neinvazivna. Bolesnik u tijeku pretrage mora mirovati što nije veći problem jer pretraga traje svega nekoliko minuta. Radijacijsko opterećenje bolesnika je nisko. Rezultati denzitometrije se moraju interpretirati u sklopu ostalih pretraga. Postoji više tipova OI. Kod tipa I dužina života je kao i u normalnoj populaciji. Tip II je vrlo teška bolest koja završava letalno nakon rođenja. Kod tipa III karakterističan je niski rast, a dužina života je skraćena. Životni vijek u bolesnika s tipom IV je tek nešto smanjen u odnosu na normalnu populaciju. Dužina života i visina bolesnika su najvažnije osobine koje će utjecati na rezultate denzitometrije. Najveća vrijednost denzitometrije je kod tipa I i IV jer u ta dva tipa OI životni vijek nije skraćen ili je neznatno skraćen pa će sigurno doći do pojave osteoporoze, posebno u žena kojima se u menopauzi dodatno smanjuje gustoća kosti.

Konačna dijagnoza OI ipak se ne postavlja denzitometrijom. Međutim, uz kliničku sliku, anamnezu, radiološke i biokemijske pretrage denzitometrija može dati značajne informacije pri postavljanju dijagnoze OI. Denzitometrija je korisna naročito u slučajevima čestih fraktura u osoba, najčešće djece, gdje još nije postavljena dijagnoza OI. Mjerenje gustoće kosti u tim slučajevima može potvrditi je li trauma uzrokovala frakturu zbog smanjene gustoće kosti što pri normalnoj gustoći kosti vjerojatno ne bi bio slučaj. Studije pokazuje da je koštana gustoća znatno smanjena kod OI, ali da pri blažoj formi OI može biti normalna. Važno je i pitanje radijacijskog opterećenja bolesnika naročito djece pri izvođenju denzitometrije. Apsorbirana doza je mala i iznosi otprilike 10% od doze koju bolesnik primi pri izvođenju rentgenske snimke pluća, pa stoga izlaganje bolesnika ionizirajućem zračenju nije prepreka izvođenju te pretrage i u djece.

Literatura

1. Mettler F, Guiberteau M, Essentials of Nuclear medicine imaging, 5.edition, Elsevier, 2006.
2. P.J.Ell, S.S. Gambhir: Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment, third edition, Churchill-Livingstone, 2004.
3. B. Vrhovac, I. Francetić, B. Jakšić, B. Labar, B. Vucelić: Interna medicina, Naklada Ljevak, Zagreb, 2003.
4. Dodig D., Ivančević D., Kusić Z., Matković V. et al.: Ispitivanje koštanog sustava. U Klinička nuklearna medicina ur.: Ivančević D., Dodig D., Kusić Z. Izd. Medicinska naklada 1999. Str. 99-108.
5. Dodig D., Jurašinović Ž., Divošević S.: Uloga denzitometrije u dijagnostici *osteogenesis imperfectae*, *Pediatr. Croat.* 49:189-191, 2005.
6. A. H. Elgazzar: Orthopedic Nuclear medicine, Springer 2004.
7. El-Desouki M, Al-Jurayyan N. Bone mineral density and bone scintigraphy in children and adolescent with osteomalacia. *European Journal of Nuclear Medicine* 1997, 24:202-205.

8. Pettifor JM et al.. Nutritional and Drug-Induced Rickets and Osteomalacia. U: Favus JM (ur.). Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. American Society for Bone and Mineral Research, Washington D.C., 2003:399.
9. Szalay, Elizabeth A. MD; Harriman, Debra RT(R). Adapting Pediatric DXA Scanning to Clinical Orthopaedics. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2006; 26:686-690.
10. Ward LM, Glorieux FH. The spectrum of pediatric osteoporosis. In: Glorieux FH, ed. *Pediatric Bone Biology and Diseases*. Montreal, Quebec: Academic Press; 2003:401-422.
11. Khan AA, Bachrach L, Brown JP, et al. Standards and guidelines for performing central dual-energy x-ray absorptiometry in premenopausal women, men, and children. *J Clin Densitom.* 2004;7(1):51-64.
12. Henderson RC, Lark RK, Newman JE, et al. Pediatric reference data for dual x-ray absorptiometric measures of normal bone density in the distal femur. *Am J Radiol.* 2002;178:439-443.
13. Bachrach LK Osteoporosis and measurement of bone mass in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 34:521-535, 2005.
14. Kelly TL, Specker BL, Binkley T, Zemel BS, Leonard MB, Kalkwarf HJ. Moyer-Milieu, Shepard JA 2005 Pediatric BMD reference database for US white children. *Bone* 36(Suppl 1):S30 (Abstract).
15. Kalkwarf HJ, Zemel BS, Gilsanz V, Lappe JM, Horlick M, Oberfield S, Mahboubi S, Fan B, Frederick MM, Winer K, Shepherd JA 2007 The Bone Mineral Density in Childhood Study: bone mineral content and density according to age, sex, and race. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2087-2099.

Osteoporoza u djece

Ivo Barić, Vesna Kušec

Klinika za pedijatriju i Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, Rebro, 10000 Zagreb

Definicija osteoporoze i njezino značenje u djece

Osteoporoza se najčešće definira kao progresivna koštana bolest, koju obilježava mala koštana masa i propadanje mikroarhitekture koštanog tkiva (koštanih gredica) s posljedičnim povećanom lomljivošću kostiju i povećanim rizikom prijeloma. Ta definicija približno odgovara naravi bolesti u odraslih u kojih, ako ni zbog čega drugog, zbog dobi postupno napreduje opisani proces u kosti. Osteoporoza najčešće zahvaća starije osobe, a posebno žene nakon menopauze. Prijelomi kosti zbog osteoporoze oko šest puta su češći u žena nego u muškaraca. Osteoporoza spada među pet najčešćih kroničnih bolesti. Rizik da 50-godišnja bjelkinja doživi u životu prijelom procjenjuje se na 30 do 40%. Postupno sve dulje prosječno trajanje života dodatno će povećati rizik pa se osteoporoza s pravom smatra jednim od najvažnijih uzroka morbiditeta i mortaliteta današnjice i još većim budućnosti, te velikim troškom za zdravstvene fondove. U djece je međutim situacija drugačija jer u djetinjstvu normalno nema propadanja koštane mase već je to doba kad se koštana masa povećava i „stvaraju zalihe kosti“ koje zapravo odgađaju posljedice osteoporoze koja nastupa u starijoj životnoj dobi. Zato na osteoporozi u djece treba gledati kao na proces koji ne mora biti progresivan i koji može nastati zbog velikog broja činitelja, od kojih su neki jasni pri početnoj procjeni stanja djeteta, a za nekima treba tragati kako bi se uklonili i spriječili sve posljedice osteoporoze. Istovremeno, osteoporoza u djece je i stanje koje se lakše može ukloniti nego u odraslih, posebno u starijih u kojih proces starenja dobrim dijelom utječe na sposobnost kosti da odgovori na terapijske mjere.

S obzirom da je djetinjstvo životna dob kad se nakuplja koštana masa trebalo bi na to razdoblje gledati i kao na ono kad treba učiniti što više da najveća dostignuta koštana masa, koju dosižemo u mlađe odraslo doba, bude što veća kao zalag za što kasnije očitovanje osteoporoze u starijoj životnoj dobi. Može se, dakle, reći da je osteoporoza u dječjoj dobi važna tema iz dva razloga. Jedan je postojanje brojnih patoloških stanja koji već u djetinjstvu mogu dovesti do razvoja ove, inače za stariju životnu dob, karakteristične bolesti. Drugi je što je djetinjstvo razdoblje u kojem se može, ponajprije pozitivnim navikama i pravilnom prehranom, spriječiti ili odgoditi razvoj osteoporoze u starijoj dobi.

Kako otkriti osteoporozu i procijeniti njezin stupanj?

Na osteoporozi treba sumnjati u sve djece u kojih postoje stanja za koja se zna da su povezana s osteoporozom ili povećanim rizikom za njezin nastanak (Tablica 1), kad god postoje klinički

simptomi i znaci koji mogu biti njom uzrokovani i kad god slikovni (radiološki) ili drugi pregled kosti sugerira njezino postojanje. Valja naglasiti da osteoporoza u određenoj mjeri može postojati, a da se to na rentgenskim slikama ne vidi. Naime, drži se da ona postaje vidljiva na rentgenskim slikama tek kad se mineralna gustoća kosti smanji za 30% od normalne. Klinički znaci koji mogu uputiti na osteoporozu su bolovi u kostima, iskrivljenja kosti, frakture, posebno ako nisu izazvane značajnijom traumom, te simptomi i znaci bolesti u kojih je povećani rizik za razvoj osteoporoze (Tablica 1).

Budući da se propadanjem koštane mase i razvojem osteoporoze smanjuje i mineralna gustoća kosti, njezino mjerenje najčešće se koristi za izražavanje stupnja osteoporoze, a nerijetko i za dijagnozu osteoporoze. Mjeri se obično u gramima po kvadratnom centimetru. Izraženo u brojevima osteoporotičnima se smatraju kosti čija je gustoća manja za više od dvije i pol standardne devijacije od donje granice za mlade i zdrave odrasle istog spola. Izražava se kao vrijednost T, tj. odstupanje od spomenute granice u standardnim devijacijama. Za djecu se osteoporotičnima smatraju kosti u kojih je mineralna gustoća kosti manja od dvije standardne devijacije nego u vršnjaka i izražava se kao vrijednost Z odnosno odstupanje od srednje vrijednosti vršnjaka izraženo u standardnim devijacijama. Najčešći način mjerenja danas je denzitometrijska metoda dvoenergetska apsorpcijometrija X-zraka (tzv. DXA). Nalaz ove pretrage važan je pri postavljanju dijagnoze i procjeni rizika prijeloma, te u praćenju stanja bolesnika i učinkovitosti liječenja. Metoda je pouzdana, jeftina i izlaže bolesnika minimalnoj količini zračenja. Obično se mjeri u području slabinske kralježnice, palčane i bedrene kosti. Ne treba zaboraviti da u nekim stanjima mineralna gustoća nije u svim kostima jednaka. Npr. dulja imobilizacija ruke nakon prijeloma učinit će mineralnu

Tablica 1 Čimbenici rizika za (rani) nastup odnosno brzi razvoj osteoporoze (neznatno modificirano prema referenci 11)

Nasljedni i konstitucijski

Ženski spol
Starija dob
Gracilna konstitucija
Prerana menopauza
Prethodni prijelomi
Obiteljska predispozicija
Kasna menarha
Dugačka osovina femura

Način života i prehrana

Niski unos kalcija hranom
Nedovoljan unos vitamina D, nedovoljno izlaganje suncu
Visok unos proteina kod starijih
Visok unos fosfata
Nerotkinje
Produljena sekundarna amenoreja, policistični jajnici
Pušenje
Prevelika konzumacija kave
Konzumacija alkohola
Neaktivnost
Produljena imobilizacija
Produljena parenteralna prehrana
Niska tjelesna težina

Bolesti

Primarni hipogonadizam, nedostatak testosterona u muškarca
Primarni hiperparatireoidizam
Hiperkorticism, Cushingova bolest
Tireotoksikoza
Anoreksija nervoza
Cistična fibroza
Malapsorpcija
Kronična opstruktivna bolest pluća
Prolaktinom
Reumatoidni artritis
Kronični neurološki poremećaji
Kronična bubrežna insuficijencija, dijaliza
Zloćudne hematološke bolesti
Diabetes mellitus tip 1
Kronična bolest jetre
Osteogenesis imperfecta
Transplantacija organa

Lijekovi

Kortikosteroidi
Antitireoidni lijekovi, supstitucija hormona štitnjače
Antikoagulansi (heparin)
Kronično uzimanje antacida
Antikonvulzivi
Kemoterapija
Imunosupresivi
Agonisti ili antagonisti gonadotropin-releasing hormona

gustoću u tom dijelu manju nego drugdje. U novije vrijeme se također koriste i ultrazvučni uređaji za mjerenje gustoće kosti. Cijena je niža nego pri DXA i nema ionizirajućeg zračenja, ali su rezultati manje precizni i pouzdani. Općenito je problem primjene denzitometrijskih metoda u pedijatriji velika varijabilnost mjerenih parametara u dječjoj dobi gdje se referentni rasponi znatno mijenjaju ovisno o dobi, brzini rasta, visini i težini, populaciji, spolnoj zrelosti itd. Zbog toga je potreban poseban program za obradu podataka dobivenih mjerenjem te pažnja u interpretaciji rezultata (više o denzitometriji vidi u odgovarajućem poglavlju ovog priručnika).

Činitelji rizika za (rani) nastup odnosno brzi razvoj osteoporoze

Nema jedinstvenog uzroka osteoporoze. Ona je rezultat genetskih i stečenih utjecaja. Grubo se procjenjuje da je u osoba koje ne boluju od pridruženih bolesti udio genetskih činitelja prosječno oko 50-80%, a stečenih oko 20-50%. Genetski činitelji obuhvaćaju rasu, spol, visinu, težinu, varijacije u strukturi i funkciji brojnih strukturnih proteina, receptora, liganada i drugih proteina. Stečeni činitelji su također brojni. Tablica 1 prikazuje poznate čimbenike rizika za razvoj osteoporoze. Uočljivo je da su mnogi od njih prisutni već u djetinjstvu i da se na neke može rano djelovati. Osteoporoza nastaje postupno, a njezino postojanje, nažalost se utvrdi najčešće tek nakon prvog prijeloma. Najčešće su frakture vrata bedrene kosti, kralješaka i donjeg dijela podlaktice no mogu se javiti i na drugim mjestima. Liječenje je, posebno u starijoj dobi, dugotrajno, nije uvijek uspješno, a može biti praćeno komplikacijama.

Iz Tablice 1 lako se prepoznaje da su brojne skupine djece, posebno one bolesne dodatno ugrožene osteoporoza. Sjetimo se samo brojnih nepokretnih, onih na terapiji kortikosteroidima, s kroničnim bolestima crijeva, itd. U svih u kojih postoje činitelji rizika treba redovito procjenjivati stanje kosti, denzitometrijom i/ili drugim metodama, kako bi se na vrijeme i odgovarajućim mjerama poboljšala mineralna gustoća kosti i smanjio rizik prijeloma i drugih manifestacija osteoporoze. U neke se djece nalazi više faktora rizika, npr. dugotrajno ležanje u djeteta s kroničnom upalnom bolešću crijeva koje je uz to i na kortikosteroidnoj terapiji pa u njih treba biti posebno oprezan.

Dodatna laboratorijska procjena djeteta s dokazanom ili suspektnom osteoporoza

U procjeni koštanog metabolizma te odnosa izgradnje i razgradnje kosti mogu pomoći i brojne biokemijske pretrage o kojima поближе пише u članku Vesne Kušec u ovom priručniku. Ovdje samo treba navesti da osnovne pretrage pri sumnji na osteoporoza ili traženju uzroka osteoporoze uključuju:

- u serumu: ukupni kalcij, anorganski fosfat, elektroforezu proteina, kreatinin, alkalnu fosfatazu (ukupnu i/ili koštanu), transaminaze, 25-hidroksikolekalciferol, paratiroidni hormon, i
- u urinu: pregled urina (biokemijski, sediment), kalcij, kreatinin i fosfor.

Ovisno o postojanju drugih osnovnih ili pridruženih bolesti, mogu se raditi i druge pretrage. Specifični biokemijski pokazatelji koštane pregradnje (izgradnja - osteokalcin i prokolagen u serumu, razgradnja - telopeptid u serumu, piridinolini u urinu) u dječjoj dobi nisu od rutinskog dijagnostičkog značenja zbog velike varijabilnosti, ali se mogu koristiti pri praćenju pojedinih bolesnika.

Rentgensko snimanje treba učiniti u sve djece s jasnom osteoporozom, a uvijek kad postoji sumnja na prijelom ili deformaciju kosti. Ponekad su u razjašnjavanju etiologije bolesti potrebni biopsija i histološki pregled kosti.

Prevenција i liječenje osteoporoze u djece

Temelj prevencije osteoporoze je izbjegavanje i uklanjanje činitelja rizika. To uključuje liječenje bolesti koje uzrokuju osteoporozi, izbjegavanje lijekova koji pospješuju osteoporozi odnosno njihovo propisivanje u najmanjoj djelotvornoj dozi i kroz što je moguće kraće vrijeme, skraćivanje imobilizacije i poticanje fizičke aktivnosti (posebno one povezane s lakim do umjerenim težinskim opterećenjem) odnosno rehabilitacije te pravilnu prehranu. Najvažniji element pravilne prehrane kad govorimo o izgradnji i očuvanju zdravog koštanog sustava je dovoljna količina kalcija u hrani. Glavni izvor kalcija u hrani su mlijeko i mlječne prerađevine (litra mlijeka sadrži oko 1,2 g kalcija) pa treba nastojati da se svakom djetetu u kojeg za to ne postoji kontraindikacija (alergija, neke metaboličke bolesti, manjak laktaze) osigura dovoljna količina mlijeka i prerađevina. Ukoliko ih dijete ne smije konzumirati adekvatan unos kalcija treba osigurati medicinskim pripravcima. To je manje povoljan, ali katkad jedini način. Preporučeni unos kalcija hranom ovisno o dobi pokazuje tablica 2. Povećan unos kalcija povoljno utječe na povećanje gustoće kostiju, ali samo za vrijeme povećanog unosa. Korisno je znati da hrana bogata animalnim proteinima i solju pospješuje izlučivanje kalcija mokraćom.

Osim kalcija, važno je da dijete stvara i/ili hranom unosi dovoljne količine vitamina D bez koje ga nema dovoljne apsorpcije kalcija. Dostatna količina vitamina D može se stvoriti nakon 10-15 minutnog izlaganja suncu (cijele ruke, lice) tri puta tjedno. Djeci s manjkom 25-hidroksikolekalciferola, te onoj s povećanim rizikom za nastanak osteoporoze treba nadomjestiti vitamin D₃. Preporučuje se dnevno 400 do 800 i.j., a u zadnje vrijeme i više, bar 800 do 1000 i.j.

U prevenciji osteoporoze važna je i tjelesna aktivnost koja također doprinosi povećanju koštane mase, osobito u djece i mladeži. Utjecaj fizičke aktivnosti se dovodi u vezu s mišićnom masom i tjelesnom težinom koji djeluju kao "opterećenje" na koštani sustav, a nije zanemariv niti čimbenik trajanja i intenziteta tjelovježbe. Primjerice, djeca koja nisu fizički aktivna i imaju nisku tjelesnu težinu imat će i nisku gustoću kostiju. Sveukupno, smatra se da umjerena fizička aktivnost koja se stalno provodi od djetinjstva ima dugoročan povoljan učinak na koštani sustav.

Tablica 2 Preporučeni dnevni unos kalcija hranom za djecu, adolescente i mlađe odrasle (prema referenci 17)

Dob	Preporučeni dnevni unos kalcija hranom
0-6 mjeseci	210 mg
7- 12 mjeseca	270 mg
1-3 godina	500 mg
4-8 godina	800 mg
9-18 godina	1300 mg
19-30 godina	1000 mg

U zdrave dojenčadi uobičajena prehrana mlijekom i profilaksa rahitisa u potpunosti su dostatni za normalan rast i razvoj koštanog sustava pa preventivne napore sa svrhom sprečavanja ranog nastanka osteoporoze treba usmjeravati

na djecu nakon dojenačke dobi i onu s rizičnim čimbenicima.

Liječenje osteoporoze u djece uključuje sve preventivne, ali i neke druge mjere. Od lijekova sve se češće daju bifosfonati čiji je povoljan učinak u nekim stanjima (npr. *osteogenesis imperfecta*) i bar na kratke staze dobro dokumentiran. Za pouzdaniju procjenu bit će neophodno dulje praćenje i bolje kontrolirane studije. S drugim lijekovima značajnijih iskustava u liječenju osteoporoze u djece praktički i nema.

Literatura

1. Andiran N, Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon A, Kandemir N, Yordam N. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta: results of treatment and follow-up after discontinuation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:63-72.
2. Bachrach LK. Consensus and controversy regarding osteoporosis in the pediatric population. *Endocr Pract* 2007;13:513-20.
3. Barić I, Kušec V. Prevencija osteoporoze u pedijatriji. U: Votava-Raić A, Malčić I, ur. Prevencija u pedijatriji. Stara pitanja- novi odgovori. Priručnik s 11. poslijediplomskog tečaja obnove znanja (org. Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta u Zagrebu). Zagreb, prosinac 1999:27-29.
4. Boot AM, de Ridder MA, Pols HAP, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Bone mineral density in children and adolescents: reaction to puberty, calcium intake, and physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:57-62.
5. Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008;9:153-60.
6. Docio S, Riancho JA, Perez A, Olmos JM, Amado JA, Gonzalez-Macias J. Seasonal deficiency of vitamin D in children: A potential target for osteoporosis-preventing strategies. *J Bone Miner Res* 1998;13:544-8.
7. Eisman JA. Genetic determinants of peak bone mass. Nutrition and bone development. From 41st Nestle Nutrition Workshop, 1997:19-20.
8. Fässler ALC, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:811-24.
9. Heaney RP. Bone Mass, nutrition, and other lifestyle factors. *Am J Med* 1993;95 (Suppl 5A):S29-S33.
10. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080S-6S.
11. Hrvatsko društvo za osteoporozu: Osteoporoza: Smjernice za prevenciju, dijagnostiku i liječenje. Hrvatsko društvo za osteoporozu. Zagreb, 1998.
12. Inoue Y, Shimojo N, Suzuki S, Arima T, Tomiita M, Minagawa M, Kohno Y. Efficacy of intravenous alendronate for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in children with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2008;27:909-12.
13. Iwasaki T, Takei K, Nakamura S, Hosoda N, Yokota Y, Ishii M. Secondary osteoporosis in long-term bedridden patients with cerebral palsy. *Pediatr Int* 2008;50:269-75.
14. Kanis JA, Pitt FA. Epidemiology of osteoporosis. *Bone* 1992;31(suppl1):7-15.

15. Kušec V, Kramarić M, Barić I, Stavljenić-Rukavina A. Osteocalcin and other serum markers of bone metabolism in a healthy population. *Clin Lab* 1998;44:277-83
16. Matković V, Heaney RP. Calcium balance during human growth. Evidence for threshold behaviour. *Am J Clin Nutr* 1992;55:992-6.
17. National Osteoporosis Foundation - www.nof.org
18. Simmons J, Zeitler P, Steelman J. Advances in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Adv Pediatr*. 2007;54:85-114.
19. Specker BL. Factors affecting bone mass in infants and toddlers. Nutrition and bone development. From 41st Nestle Nutrition Workshop, 1997:11-13.
20. Uusi-Rasi K, Sievanen H, Vuori I, Pasanen M, Heinonen A, Oja P. Associations of physical activity and calcium intake with bone mass and size in healthy women at different ages. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 133-142.
21. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, Rauch F, Tugwell P, Moher D. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17;(4):CD005324.
22. Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, Jones G. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2006; 333:775-80

Bolesnik s lako lomljivim kostima – *osteogenesis imperfecta*

Ingeborg Barišić

Klinika za dječje bolesti Zagreb

Osteogenesis imperfecta (OI) je genetički, biokemijski i klinički heterogena bolest veziva, obilježena pojačanom lomljivošću i progresivnim deformacijama kostiju. Procjenjuje se da je ukupna prevalencija 1: 10.000 – 20.000 porođaja uz uočene etničke i regionalne razlike.

Uz osteoporotične, lomljive kosti u manjoj mjeri su zahvaćena i nemineralizirana tkiva pa se javljaju i druga karakteristična obilježja – plavo obojene bjeloočnice, provodna/miješana naglušnost, promjene u građi zuba koji su prozirni, žućkasti ili sivkastoplavi, skloni karijesu i oštećenju cakline (tzv. dentinogenesis imperfecta), pojačana pokretljivost u zglobovima i elasticitet kože, krhkost kapilara, proširenja krvnih žila, mlohavost srčanih zalistaka i dr.

Patogeneza

U oko 85% oboljelih nalazimo dominantnu mutaciju u genima *COL1A1* i *COL1A2*, koji kodiraju α lanac kolagena tipa I. Uz to, istu kliničku sliku mogu uzrokovati recesivne mutacije gena *CRTAP* koji kodira protein vezan za hrskavicu i gena *LEPRE1* koji kodira leucin- prolilin obogaćen proteoglikan. Oba ova gena imaju ključnu ulogu i stvaranju kolagena tipa I, a smatra se da njihove mutacije uzrokuju 2-3% težih oblika OI.

Kolagen tipa I je heterotrimer sastavljen od dvaju pro- $\alpha 1$ i jednog pro- $\alpha 2$ polipeptidna lanca koji tvore trostruki heliks. Lanci su građeni od tripleta aminokiselina glicina, prolina i hidroksiprolina. Najčešće mutacije dovode do zamjene glicina cistinom, serinom ili arigininom, ali katkad i drugim aminokiselinama. Do danas je poznato više od 800 mutacija u genima *COL1A1* i *COL1A2*. One mogu dovesti do smanjene proizvodnje zdravog kolagena tipa I, zahvaljujući učinku nul alela. Uzrokovane su najčešće tzv. STOP kodonima, koji dovode do prijevremenog prekida sinteze proteina. Skraćeni lanac propada unutar stanice, pa se stvara tek polovica normalnog kolagena. U težim oblicima OI mutacije utječu na stvaranje promijenjenog lanca pro $\alpha 1$ ili pro $\alpha 2$. Patološki kolagen ulazi u međustanični matriks te dovodi do stvaranja kolagenog polimera koji je poremećene strukture. Mutacije na C-kraju teže su od onih na N-kraju molekule, a mutacije lanca pro- $\alpha 1$ češće su letalne nego one koje zahvaćaju lanac pro- $\alpha 2$. Međutim, nema jasne povezanosti genotipa i fenotipa, pa se klinička slika u osoba s istom mutacijom može značajno razlikovati. Uočeno je da kod oboljelih od OI dolazi i do promjene u stvaranju i drugih bjelančevina izvanstaničnog matriksa, što dovodi do oštećenja rasta stanica i također ima važnu ulogu u težini kliničke slike. Abnormalnosti matriksa utječu i na kakvoću mineralizacije, pa je krhkost kostiju rezultat međudjelovanja svih navedenih poremećaja.

U recesivnim oblicima OI-a (tip VII., recesivni oblici tipa II. i III.) nalaze se mutacije u kompleksu *CRTAP/LEPRE1*, koji postranslacijski modificira prokolagen tip I., što mu omogućava savijanje i skupljanje u kolagena vlakna. Naime, *CRTAP* i prolil 3-hidroksilaza 1 protein (P3H1) koji kodira *LEPRE1* stvaraju unutar stanica kompleks sa ciklofilinom B. Taj kompleks hidroksilira prolilin u

kolagenim lancima pa je važan u postralnslacijskom oblikovanju kolagena. U slučaju mutacija dolazi do disrupcije prolyl-3 hidroksilacije Pro986 u lancu $\alpha 1(1)$.

Klinička slika

S obzirom na širok klinički spekter u težini i očitovanju bolesti, pokušavalo se na različite načine klasificirati ovu bolest. Tradicijski je poznata podjela prema Sillenceu koja OI dijeli u četiri glavna oblika, s obzirom na težinu kliničke slike i rentgenski nalaz. Nove spoznaje o molekularnoj osnovi OI i histologijskim promjenama kosti upozorile su na to da razvrstavanje pojedinih slučajeva nije jednostavno i da slična klinička slika može imati vrlo različitu genetičku i patohistologijsku podlogu. Danas je prihvaćena podjela OI prema Glorieuxu i sur. (tablica 1).

Većina bolesnika ima tip I OI obilježen blažim kliničkim tijekom. Do lomovarijetko dolazi u novorođenačkom razdoblju. Uglavnom se javljaju tijekom djetinjstva do puberteta. Lomovi u pravilu brzo zarastu, stvara se obilan kalus i rijetko nastaju deformacije. Broj lomova često se ponovo povećava kod žena nakon menopauze i kod muškaraca nakon 60. godine života. Kod blagih oblika može se javiti tek nekoliko lomova ili malo izaženija osteoporoza. Ne dolazi do veće deformacije kostiju, a konačna visina je približno normalna. Osobe s težom kliničkom slikom nižeg su rasta i imaju jače iskrivljenje kralježnice. Osobe s tipom I OI imaju tijekom cijelog života plavičaste bjeloočnice, za razliku od tipa III i IV OI, kod kojih je je plava boja prisutna samo tijekom djetinjstva, a intenzitet plavila s vremenom blijedi. *Dentinogenesis imperfecta* je rijetka. Postoji veća sklonost nastanku modrica, izraženiji elasticitet kože, pojačana pokretljivost zglobova i češće javljanje preponskih kila, dok su drugi znaci slabosti kolagena u nemineraliziranim tkivima rjeđi.

Tip II OI je najteži i većinom dovodi do smrti u prvim mjesecima života. Ovaj oblik čini oko 10% svih bolesnika s OI. Obično su prisutni intrauterini zastoj u rastu i prijevremeni porođaj. Okoštavanje svoda lubanje i kostiju lica je usporeno, prsni koš je uzak, obično su upadljive višestruke frakture rebara koje cijele obilnim kalusima, što im daje izgled krunice. Lomovi se javljaju i na dugim kostima koje su obično savinute, pogotovu donji udovi pa dijete ima tipičan „žablji položaj“.

Tip III OI obilježen je izraženim deformacijama kostiju i lomovima koji su često prisutni već pri porođaju, ali djeca u pravilu preživljavaju. Tip III ima oko četvrtine oboljelih od OI. Bolesnici imaju asimetrični oblik glave, mala trokutasta lica, *dentinogenesis imperfecta*, smanjen rast, izraženu kifoskoliozu, a deformacije dugih kostiju im obično onemogućavaju pokretljivost i samostalna hod. Pojačan laksitet može dovesti do komplikacija zbog nestabilnosti kralješka C1-C2 te pojave bazilarne invaginacije. Rizik za smrtni ishod najveći je u prvih desetak godina života, a uzrok su najčešće komplikacije respiratornih infekcija.

OI tip IV je klinički najheterogenija skupina koja se može preklapati s tipom I od kojeg se razlikuje po normalnoj boji bjeloočnica, postojanju *dentinogenesis imperfecta*, jače zahvaćenim mineraliziranim tkivima i izraženije smanjenim rastom. U ovaj oblik OI svrstava se oko 20% bolesnika. Težina kliničke slike u tipičnim slučajevima je između težine tipa I i tipa III OI.

U tipu V nalazimo umjerenu do tešku sklonost lomovima, koja je praćena stvaranjem hipetrofičnih kalusa. Bjeloočnice su sivkaste do bijele boje, nema *dentinogenesis imperfectae*. Svi oboljeli imaju ograničenu pronaciju i supinaciju podlaktica zbog kalcifikacije međukoštane membrane, a to može dovesti i do dislokacije glavice radijusa. Kod djece je karakteristična i pojava mliječno-

bijele trake u metafizama uz ploču rasta. Razvrstavanje u ovu skupinu olakšava i histološki nalaz kostiju, na kojem je vidljiva karakteristična nepravilna mrežasta organizacija lamela matriksa. Tip V OI nalazimo u oko 5% oboljelih.

OI tip VI obilježen je umjerenom do teškom sklonošću lomovima, koji se prvi put javljaju u dojenačkoj dobi i dobi malog djeteta. Bjeloočnice su sivkaste do normalne boje, a nema ni *dentinogenesis imperfectae*, što ovaj oblik razlikuje od tipa IV. Karakterističan je histomorfometrijski nalaz na kostima, gdje se vidi da koštane lamele imaju oblik ribljih ljuski, a zbog odgođene mineralizacije dolazi do gomilanja osteoida.

Tip VII OI umjerene je težine, a dosad je opisan samo u Indijanaca nastanjenih u sjevernom Quebecu. Za ovaj oblik osteogeneze karakteristična su rizomelija gornjih i donjih udova i *coxa vara*, a lomovi i deformacije su obično prisutni pri porođaju. Histološki nalaz kosti nije specifičan, nalik je na tip I OI.

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Klinička dijagnoza OI zasniva se na pozitivnoj obiteljskoj anamnezi, prisutnosti čestih lomova i deformacija kostiju, obojenosti bjeloočnica, postojanju *dentinogenesis imperfecta* i drugim znacima slabosti vezivnog tkiva. Kod svakog bolesnika s OI potrebno je najprije evaluirati njegovo stanje, a zatim ga redovito pratiti. Evaluacija oboljelog od OI obuhvaća: broj lomova u donjim udovima, mišićnu snagu, opseg kretnji u zglobovima, laksitet, deformacije kralježnice (skolioza i/ili kifoza – vrijeme javljanja, mjesto, rotaciju i dr.), deformacije prsnoga koša, neuromotorički razvoj i ev. komplikacije. Nužno je utvrditi i stupanj nesposobnosti, razinu školskih, sportskih i društvenih aktivnosti, prehrambene navike te provesti psihologijsku evaluaciju, kako djeteta tako i cijele obitelji. Svi ovi podatci prijeko su potrebni u planiranju optimalnog pristupa u liječenju i rehabilitaciji. Tipični rentgenski nalaz te dokaz osteoporoze na denzitometriji, kao i biokemijski nalazi koji govore u prilog pojačane razgradnje kostiju, pomoći će dijagnozi. Najčešće su klinički pregled i navedene pretrage dovoljne za postavljanje dijagnoze. U slučaju kada dijagnoza nije pouzdana, može se napraviti i analiza mutacija u genima koji kodiraju kolagen tipa I (*COL1A1* i *COL1A2*) iz uzorka krvi, a iz bioptata kože može se odrediti količina i struktura prokolagena tip I. Ovim će se metodama u 90% slučajeva moći dokazati poremećaji molekule kolagena. Kod bolesnika s OI tipa VII u 90% slučajeva naći će se promjene u ekspresiji gena *CRTAP* (prema engl.-*cartilage-associated protein*). U prenatalnoj dijagnozi služimo se ultrazvučnim probirom te biokemijskim i genskim analizama dobivenim iz uzoraka korion frondoza. Biokemijska analiza nije pouzdana za OI tipa I. Za tipove II, III i IV biokemijska se analiza može napraviti iz biopsije korionskih resica, ali ne i iz amnijske tekućine, jer amniociti ne sintetiziraju dovoljne količine prokolagena tip I. Analiza genskih mutacija moguća je prenatalno za sve oblike OI ako je mutacija u obitelji već poznata.

Veći broj koštanih bolesti može se pogrešno dijagnosticirati kao OI. U tablici 2 prikazani su najčešći poremećaji kod kojih se javljaju česti lomovi i deformacije kostiju. Uz navedene, u prenatalnom razdoblju diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze ahondrogenaza i tanatoforička displazija. Najčešća dvojba je razlikovanje zlostavljanja dojenčadi i male djece od OI tipa I. U slučaju dvojbe, preporuča se biokemijsko/gensko testiranje.

Liječenje OI

Osnova liječenja OI je fizikalna terapija i rehabilitacija uz ogovarajuće ortopedske korekcije kojima je cilj da omoguće maksimalnu funkcionalnost i pokretljivost. Nužno je ustrajati na održavanju tjelesne aktivnosti, jer je opaženo da se, ako je postignuto i održano uspravno držanje i hodaње, dosiže ne samo veća samostalnost tjelesnih nego i socijalnih postignuća. Kako djeca niska rasta obično imaju slabost zdjelčnih mišića, nepravilan položaj dugih kostiju, koje su često savinute te pojačan laksitet, način hoda kod djece s OI često nije normalan, pa se u terapijskom pogledu radi na strategijama koje bi poboljšale sposobnost hoda, što uključuje i operacijske korekcije. Isto tako radi se na razvoju sigurnog i učinkovitog programa za rekreacijske aktivnosti.

Dugo se tragalo za lijekom koji bi mogao učvrstiti kosti i smanjiti broj lomova, a u posljednjih desetak godina to se postiže bisfosfonatima. Bisfosfonati se trajno vežu za mineraliziranu površinu kostiju, uzrokujući inhibiciju funkcije osteoklasta, što dovodi do relativnog povećanja aktivnosti osteoblasta i pomicanja ravnoteže prema povećanju stvaranja koštane mase.

Prva iskustva liječenja bisfosfonatima veće skupine djece i adolescenata s OI prikazana su prije desetak godina kad su Glorieux i sur. objavili rezultate liječenja 30-ero djece. Otad je objavljen veći broj istraživanja u kojima su bolesnici s OI primali ciklički intravenski pamidronat u različitim dozama i intervalima. Ona su pokazala da intravenska primjena pamidronata kod djece s umjerenim i teškim oblicima OI djeluje vrlo povoljno, poboljšavajući učinak cjelokupnog liječenja, uključujući fizikalnu terapiju i ortopedske zahvate. Intravenski primijenjen pamidronat dovodi i do smanjenja broja lomova i kronične boli te poboljšanja funkcije, pokretljivosti, mišićne snage i općeg stanja oboljelih. Uočeno je i povoljno djelovanje na rast, jer liječenje pamidronatom omogućava brzinu rasta sličnu onoj u zdrave djece. To je dijelom uvjetovano sprječavanjem kolapsa kralježaka, lomova i deformacija dugih kostiju, ali se smatra da bisfosfonati uz to povećavaju i osjetljivost hondrocita ploče rasta na djelovanje hormona rasta. Liječenje bisfosfonatima dovodi do povećavanja gustoće kostiju i veličine tijela lumbarnih kralježaka, no nije s pouzdanosću dokazano da sprječava napredovanje skolioze i deformacije dugih kostiju.

Smatra se da je intravenska primjena bisfosfonata učinkovitija u odnosu na peroralnu koja je, s druge strane, praktičnija i jeftinija. Loše strane peroralne terapije su gastrointestinalne nuspojave i niska bioraspoloživost.

Biokemijski se parametri tijekom liječenja normaliziraju. Koncentracije kalcija i fosfora u plazmi većinom ostaju stabilne, dok se koncentracija magnezija može povišati. Alkalna fosfataza se postupno smanjuje, što upućuje na uspostavu ravnoteže između stvaranja i razaranja kostiju. Također uglavnom dolazi do stabilizacije drugih parametara koštane razgradnje u krvi i urinu.

Histomorfometrijska ispitivanja uzoraka kostiju pokazuju da je glavni učinak liječenja pamidronatom povećanje debljine korteksa. Količina trabekularne kosti također je povećana, i to zbog povećanja broja trabekula, ali ne i njihove debljine.

Popratna pojava liječenja bisfosfonatima je reakcija akutne faze nakon prve venozne primjene, a obilježavaju je vrućica i bolovi u kostima (sindrom influence). Blaži oblik ovakve reakcije može se javiti i kod peroralne primjene. Teže hipokalcemije mogu se javiti kod osoba koje imaju druge metaboličke poremećaje – nedostatak vitamina D, hipoparatiroidizam i sl. Vrlo sporadično se opisuju i druge nuspojave o kojima prilikom primjene lijeka treba voditi računa, no u pravilu se lijek dobro podnosi.

Najvažniji problem liječenja bisfosfonatima je u tome što su nepoznate dugotrajne posljedice liječenja na organizam u rastu i razvoju. Bisfosfonati se talože u kostima u kojima perzistiraju dugo godina, pa je moguće da se negativne posljedice očituju i nakon dugog razdoblja mirovanja. To je posebno važno u slučajevima kad se daju djevojčicama i ženama u reproduktivnom razdoblju, jer je mogući učinak na plod nepoznat. Bisfosfonati mogu interferirati s oblikovanjem kosti tijekom rasta, a smanjenje aktivnosti remodeliranja može pridonijeti produženju zacjeljivanja kostiju nakon ozljede te opasnosti od stvaranja mikropukotina i kalcificirane hrskavice, što može povećati rizik lomova.

Budući da su dugoročni učinci liječenja bisfosfonatima nepoznati, općenito je prihvaćeno stajalište da je liječenje indicirano kod bolesnika s OI koji imaju više od dva loma na godinu, deformacije dugih kostiju i/ili kompresijske frakture kralježaka, (uglavnom OI tip III i IV, V, VI te teži oblici OI tipa I). Dakle, za liječenje se odlučujemo prema težini kliničke slike. Liječenje treba započeti što ranije. Kod mlađih bolesnika pamidronat se daje u kraćim ciklusima, jer je klinički učinak, pogotovu suzbijanje boli, u mlađe djece kraći.

Ispitivanja građe kostiju pokazuju da se učinak pamidronata na koštano tkivo, izražen pojačanom gustoćom kostiju i širinom korteksa ilijačne kosti, očituje većinom u prve 2 i pol godine od početka liječenja, a njegova aktivnost u vidu dobitka na koštanoj masi vidljiva je bar dvije godine nakon posljednje doze. Zbog svega navedenog ispitivao se i učinak prekida liječenja nakon 1-3 godine. Utvrđeno je da je novonastala kost ipak manje gustoće, što je u disproporciji s onom koja je nastala tijekom liječenja, a to može dovesti na tim mjestima do lomova. U zaključku se može reći da je utvrđivanje optimalnog načina liječenja još predmet kliničkih ispitivanja. Pitanja koja čekaju konačan odgovor su odabir bolesnika koje treba liječiti, vrsta i način primjene bisfosfonata, doza i razmak između terapijskih ciklusa, dužina liječenja i parametri praćenja njegove učinkovitosti.

Kao dodatna terapija bisfosfonatima dodaju se kalcij i vitamin D, premda nije jasno dokazano da bi oboljeli trebali primati više no što su dnevne potrebe normalne populacije, odnosno koliko se dobiva zdravom prehranom.

Hormon rasta je već davno bio predložen kao jedan od mogućih načina liječenja OI, jer u nekih bolesnika nakon primjene hormona rasta dolazi do kratkoročnog ubrzanja rasta. No opaženo je da dolazi i do povećanja broja lomova. Smatra se da bi možda dobar način liječenja djece s teškim oblicima OI mogla biti rana primjena kombinirane terapije bisfosfonatima i hormonom rasta.

Drugi lijekovi koji se primjenjuju u liječenju OI (parathormon, kalcitonin) zasad nisu naišli na širu primjenu ni pokazali pouzdan učinak. To uključuje i metode transplantacije koštane srži, odnosno infuzije matičnih stanica primijenjene u manjeg broja bolesnika. Genska terapija još je u fazi prekliničkih ispitivanja.

U zaključku, liječenje bisfosfonatima je donijelo značajan napredak u liječenju oboljelih od težih oblika OI. Primjenjuje se komplementarno, uz fizikalnu terapiju i ortopedsko liječenje, a budući da su naše spoznaje o njihovim dugoročnim učincima još nepoznate, potreban je oprez kod njihove primjene te trajno praćenje oboljelih, bilo da su na liječenju ili da im je liječenje prekinuto.

Literatura

1. Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta: update on presentation and management. *Endocr Metabol Disord* 2008;9:153-160.

2. Esposito P, Plotkin H. Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current concepts. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20(1):52-7.
3. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339(14):947-52.
4. Glorieux FH, Rauch F, Ward LM, Smith P, Verbruggen N, Heyden N, Lombardi A. Alendronate in the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2004;19:S12
5. Glorieux FH. Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2007;119:S163-S165
6. Huzjak N, Barišić I, Rešić A, Vrdoljak J, Kušec V, Antičević D, Dodig D, Primorac D. Naša iskustva u liječenju osteogenesis imperfecte s bisfosfonatima. *Paediatr Croat* 2002;46:53-57.
7. Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res* 2005;20(7):1235-43.
8. Primorac D, Rowe DW, Mottes M, Barišić I, Antičević D, Mirandola S, Lira GM, Kalajzić I, Kušec V, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta at the beginning of bone and joint decade. *CMJ* 2001;42(4):393-415.
9. Rauch F, Glorieux FH. Treatment of children with osteogenesis imperfecta. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4(4):159-64.
10. Sakkers R, Kok D, Engelbert R, van Dongen A, Jansen M, Pruijs H, Verbout A, Schweitzer D, Uiterwaal C. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2004 ;363(9419):1427-31

Fibrozna displazija kosti

Sanda Huljev Frković

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

Fibrozna displazija kosti je rijetka i često teška bolest koju karakteriziraju frakture i deformiteti kosti, bolovi i moguće neurološke komplikacije. Posrijedi je poremećaj razvoja kosti kod kojeg su normalna kost i koštana srž zamijenjene nezrelim fibrozno-hrskavično-koštanim tkivom. Ovako promijenjena kost na rendgenogramu ima izgled mliječnog stakla. Bolest može zahvatiti bilo koju kost tijela, pri čemu može biti zahvaćena samo jedna kost (monoostotički) ili više kostiju (polio-stotički oblik bolesti). Koštane lezije mogu biti udružene s endokrinim poremećajem i *“café au lait”* pjegama. Tada govorimo o McCune-Albrightovom sindromu.

Patogeneza

Bolest uzrokuje mutacija koja se događa postzigotno u genu *GNAS 1* na kromosomu 20q13, koji kodira α podjedinicu *Gs* proteina u cAMP signalnoj kaskadi. Nastaje stimulacija adenilat ciklaze što povećava produkciju cAMP-a i pojačanu ekspresiju c-fos proteina koja dovodi do nenormalne proliferacije i diferencijacije stromalnih stanica koštane srži, tj. poremećaja u diferencijaciji osteoblasta. Ovako nastale stanice nalik su fibroblastima. To su slabo diferencirani osteoblasti koji su odgovorni za povećano stvaranje fibroznog tkiva unutar koštane srži. One pojačano proizvode IL-6, a kao posljedica nastaje pojačanje aktivnosti osteoklasta koji su odgovorni za osteolizu unutar fibroznog tkiva i normalne kosti. U manjoj mjeri osteolizi pridonose i β faktor rasta iz trombocita i porast receptora za spolne hormone u mutiranim stanicama, što objašnjava pogoršanje bolesti u trudnoći ili pri uzimanju kontraceptiva. Endokrinološki poremećaji nastaju zbog aktivacije hormona koji normalno koriste cAMP kao drugi glasnik. Neki endokrinološki poremećaji mogu imati centralno porijeklo, nastaju kao posljedica tumora hipofize zbog *Gsa* mutacije. *Gs* protein je dio PTH receptora što također doprinosi osteolizi. Distribucija mutacije je mozaična, može biti prisutna u različitim tkivima, bubregu, kosti. Nađena je u tkivu kože i tumorima kod pacijenata s McCune Albrightovim sindromom. Težina bolesti u korelaciji je s trenutkom kada je nastala mutacija. Kod ranije nastalih mutacija bolest je teža i proporcionalna je broju mutiranih stanica.

Kliničke karakteristike

Incidencija bolesti nije poznata. Zahvaća oba spola jednako. Bolest se najčešće javlja od 3. do 15. godine života. Oblici kod kojih bolest zahvaća samo jednu kost su puno češći, takvih je oko 70 do 80%. Tada su najčešće zahvaćeni rebro (28%), femur (23%), tibija, te kraniofacijalne kosti (10 do 25%). U polio-stotičnim slučajevima najčešće su zahvaćeni femur (91%), tibia (81%), zdjelica (78%), rebra, lubanja i kosti lica (50%), gornji ekstremiteti, lumbalna kralješnica, klavikula i vratna kralješnica. Promjene na kostima mogu biti unilateralne, što je češće, ili bilateralne, a mogu zahvatiti više kosti istog ekstremiteta ili više udova s ili bez zahvaćanja aksijalnog skeleta.

Klinička slika

Bolest može biti bez simptoma i nađe se kao slučajan nalaz na rendgenogramu. Nasuprot tome su teške slike bolesti karakterizirane patološkim frakturama, bolovima, otokom udova i deformacijama kosti. Kada su zahvaćene kosti glave najčešće se vidi otok, asimetrija, ponekad egzoftalmus, razvojni poremećaji zuba, leontijaza.

Radiološki nalaz

Tipične lezije se protežu od medule do korteksa kosti i kost koja ih okružuje je u cijelosti stanjena. Na nativnom rendgenogramu neke lezije imaju izgled mliječnog stakla ili su transparentnije i mogu imati sklerotičan rub.

McCune - Albrightov sindrom (MAS)

Dijagnosticira se kao trijas: poliostotični oblik fibrozne displazije, *café au lait* pjege i preuranjeni pubertet. To je najteži oblik bolesti, javlja se u manje od 5 % pacijenata. Hiperpigmentacije se razlikuju od onih kod bolesnika s neurofibromatozom prema nepravilnije oblikovanim rubovima. Kožne promjene su na strani lezija kosti, a u liniji blizu središta tijela, najčešće dolje lumbalno, u području sakruma, glutealne regije, u gornjem dijelu leđa, vrata i ramena. Slične lezije se mogu javiti na usnicama i oralnoj sluznici.

Osim preuranjenog puberteta mogu postojati multipla endokrinopatija u vidu hipertiroidizma, akromegalije, hiperkorticismizma, hiperprolaktinemije.

Opisane su i neendokrinološke komplikacije kao što su kolestaza, anomalije srca, probavnog trakta i slezene. Sindrom Mazabraud je fibrozna displazija udružena s intramuskularnim miksomima.

Gubitak fosfata

Javlja se u oko 40% pacijenata s poliostotičkim oblikom bolesti. Smatra se da nastaje zbog faktora koji regulira fosfat kojeg proizvodi promijenjena kost (fibroblast growth factor 23, FGF 23). Prisustvo ovog faktora nije povezano s postojanjem mutacije GNAS u stanicama bubrega. FGF 23 dje-



Slika 1. Rtg snimka natkoljenice s intramedularnom promjenom „poput mliječnog stakla“.

luje na bubrege tako da smanjuje nastanak 1,25-dihidroksikolekalciferola što dovodi do smanjenja reapsorpcije fosfata u tubulu, čime se smanjuje serumski fosfor. Ovo uzrokuje osteomalaciju, uz akumulaciju nemineraliziranog osteoida i smanjen sadržaj mineralizirane kosti. Gubitak fosfata proporcionalan je veličini lezija.

Komplikacije bolesti

Kod pacijenata s fibroznom displazijom, osobito onih s bolovima, treba tragati za frakturama. Blage fisure i stres frakture mogu biti propuštene nativnim snimkama, te je ponekad potrebno učiniti CT ili scintigrafiju. Deformiteti nastaju na dugim kostima, kralješnici i kostima glave i mogu biti uzrok teškoj invalidnosti, ali i narušiti estetski izgled. Deformitet femura ili tibije na rendgenu daje tipičnu sliku kosti u obliku pastirskog štapa. Kod 40% pacijenata s poliototičnom formom i zahvaćanjem kralješnice javlja se skolioza koja se za razliku od idiopatske skolioze često pogoršava prestankom rasta. Vrlo značajna komplikacija bolesti su kompresije živaca koje mogu dovesti do gluhoće i smetnji vida kod kranijalne forme bolesti ili radikulopatije zbog kompresije spinalnih živaca. Kod smetnji vida potrebno je pratiti promjer optičkog kanala pomoću CT-a ili MR-a. Dugoročna prognoza što se tiče vida ipak nije jako loša. Praćenjem velikog broja pacijenata manje od 5% ih je izgubilo vid. Stoga se smatra da profilaktička dekompresija vidnog živca nije potrebna. Dekompresija se može razmatrati u slučaju kad prijete jaka oštećenja. Faktor rizika je pojačana sekrecija hormona rasta. Maligna transformacija je rijetka, ali treba je imati u vidu. U različitim studijama njezina učestalost varira od 0.5 do 4%. Najčešće se u tim slučajevima opažaju osteosarkom, fibrosarkom ili hondrosarkom.

Kako dijagnosticirati bolest?

Dijagnoza poliototičke forme s McCune-Albrightovim sindromom je daleko lakša od monoototičkog oblika bolesti. Nativni rendgenogram prva je dijagnostička linija. Kompjuterizirana tomografija i magnetska rezonanca imaju ulogu kod kompleksnijih područja poput kralješnice, zdjelice, prsišta, kostiju lica, kod pitanja kompresije živaca i slično. Scintigrafija ima ulogu u otkrivanju prikrivenih fraktura. U zahvaćenim područjima pojačano je nakupljanje radiofarmaka.

Diferencijalno dijagnostički treba razlikovati eozinofilni granulom, neurofibromatozu tip I, primarni hiperparatiroidizam, metastaze, Pagetovu bolest, hemangiom kosti, meningeom. Biopsija kosti je potrebna kod svih lezija koje nisu u potpunosti jasne uz mogući rizik frakture kosti. Histološki je vidljivo nakupljanje fibroznog tkiva unutar kosti koje se proteže od srži do korteksa i sadržava nezrele stanice nalik fibroblastima koji izgledaju poput vretena. To su zapravo abnormalno diferencirani osteoblasti složeni u paralelnim redovima ili spiralama uklopljeni u slabo mineralizirana vlakna kolagena.

Terapija fibrozne displazije

Pristup liječenju je individualan, od medikamentozne terapije do kirurških zahvata. Dio kirurškog liječenja može biti i preventivnog karaktera, primjerice unutrašnja fiksacija kosti. U liječenju

boli svoje mjesto imaju paracetamol i nesteroidni antiinflamatorni lijekovi. Ostali analgetici, prije svega opioidni, mogu biti od koristi kod izrazito jake boli. Prije nešto više od 15 godina započelo je liječenje ove bolesti bisfosfonatima. Dosadašnji rezultati i studije pokazuju različite rezultate. Većina studija osobito onih u kojima su ispitanici djeca navode povoljne rezultate u smislu kliničkog i biokemijskog poboljšanja, dok su radiološki lezije nepromijenjene. Nadoknada kalcija i vitamina D ima važnu ulogu u svakodnevnom liječenju bolesti, a kod onih bolesnika kod kojih se dokaže gubitak fosfata bubregom potrebno je nadoknađivati i fosfor.

Literatura

1. Chapurlat RD, Orcel Ph Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. Best Practice and research clinical reumatology, vol. 22, No I, pp. 55-69,2008
2. Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L et al. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. The Journal of clinical Endocrinology and metabolism 2003; 88: 4569-4575
3. Chapurlat RD. Current pharmacological treatment for fibrous dysplasia and perspectives for the future. Joint Bone Spine 72 (2005) 196- 198
4. Lala R, Matarazzo P, Andreo M, Marzari D, Bellone J, Corrias A, de Sanctis C. Bisphosphonate treatment of bone fibrous dysplasia in McCune –Albright syndrome . J Pediatr Endocrinol Metab. 2006 May;19 Suppl 2:583-93.
5. Becker, Kenneth L. Rare disorders of skeletal formation and homeostasis. U: Becker, Kenneth L. Principles and Practice of Endocrinology & Metabolism, 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, poglavlje 66.
6. Sammut S.J.C., Kandasamy J, Newman W, Sinha A, Ross J, Blair J.C, May P. Relief of severe retro-orbital pain and vision improvement after optic-nerve decompression in polyostotic fibrous dysplasia: case report and review of the literature. Childs Nerv Syst (2008) 24:515–520.
7. Riminucci M, Saggio I, Robey PG, Bianco P. Fibrous Dysplasia as a Stem Cell Disease. J Bone Miner Res 2007;21:P125–P131.
8. Weinstein LS. Gs α Mutations in Fibrous Dysplasia and McCune-Albright Syndrome. J Bone Miner Res 2007;21:P120–P124.
9. Glorieux FH, Rauch F. Medical Therapy of Children With Fibrous Dysplasia. Journal of bone and mineral research. Volume 21, Supplement 2, 2006.
10. Chapurlat RD. Medical Therapy in Adults With Fibrous Dysplasia of Bone. Journal of bone and mineral research. Volume 21, Supplement 2, 2006.
11. Stanton RP. Surgery for Fibrous Dysplasia. Journal of bone and mineral research. Volume 21, Supplement 2, 2006.

Hipofosfatemija - neprepoznata opasnost

Orjena Žaja Franulović

Klinika za pedijatriju, Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“, Zagreb

Fosfor je ključna molekula za brojne stanične procese. U tijelu je prisutan većinom u obliku fosfata (PO_4) koji se najvećim dijelom nalaze u kostima kao važan sastavni dio kristala hidroksiapatita. U mekim tkivima fosfati se pretežito (99%) nalaze intracelularno.

Fosfor je esencijalan dio nukleinskih kiselina i stanične membrane, služi kao medijator u brojnim staničnim procesima, nužan je za stvaranje adenozintrifosfata (ATP) čime sudjeluje u opskrbi energijom gotovo svih staničnih funkcija. Potreban je eritrocitima za stvaranje 2,3-difosfoglicerata čime pomaže oslobađanje kisika iz hemoglobina. Zato su serumske koncentracije fosfora precizno regulirane s vrijednostima značajno višim u djece u odnosu na odraslu dob^{1,2}.

Većina fosfora unesenog hranom apsorbira se u crijevima neovisno o unesenoj količini. Ulaskom u cirkulaciju fosfor prelazi unutar stanica, akumulira se u koštanom matriksu ili izlučuje urinom. Osnovno mjesto regulacije koncentracije fosfora je proksimalni tubul bubrega gdje se filtrirani fosfor reapsorbira zajedno s natrijem¹.

Hipofosfatemija predstavlja stanje snižene koncentracije serumskih fosfata i definira se ovisno o dobi (Tablica 1.). Nužno je pridržavati se dobno definiranih referentnih vrijednosti kako ne bismo

krivo interpretirali laboratorijske nalaze u djece.

Tablica 1 Referentne vrijednosti serumskih fosfata prema dobi

Novorođenče	1,25-2,50 mmol/l
Dojenčad	1,15-2,15 mmol/l
1-7 godina	0,95-1,80 mmol/l
8-13 g	1,11-1,73 mmol/l
14-16 g	1,07-1,64 mmol/l
> 16 g	0,79-1,42 mmol/l

Serumske koncentracije fosfata ne odražavaju vjerno ukupne tjelesne zalihe, obzirom da se svega 1 % fosfata nalazi izvanstanično³. Tako dijete može imati značajan manjak ukupnih tjelesenih zaliha fosfata uprkos još uvijek očuvane

normalne koncentracije serumskih koncentracija. Ovo je osobito izraženo u stanjima kada dolazi do pomaka fosfata iz staničnih prostora.

Etiopatogeneza

Brojni su mogući uzroci hipofosfatemije u djece (Tablica 2) koje možemo podijeliti u četiri osnovne skupine:

- redistribucija fosfata iz izvanstaničnih prostora u stanice
- smanjeni unos ili crijevna apsorpcija
- pojačano izlučivanje bubregom
- multifaktorijalni^{2,4}

Najčešći uzrok hipofosfatemije u djece je smanjena intestinalna apsorpcija, bilo uzrokovana malapsorpcijom, malnutricijom ili poremećajem metabolizma vitamina D ⁵.

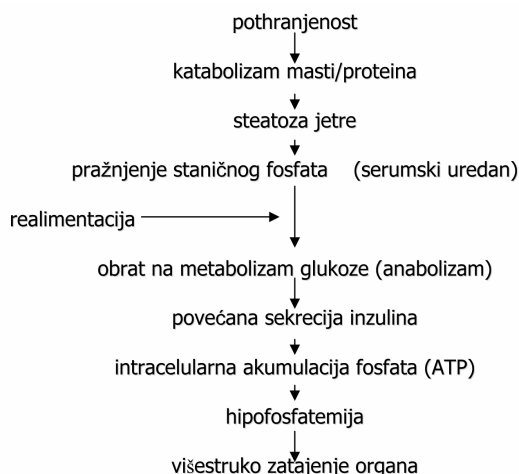
Brojni metabolički poremećaji, poput sepse, neadekvatne realimentacije ili inzulinske terapije, mogu dovesti do razvoja hipofosfatemije poticanjem transcelularnog pomaka fosfata u unutarstanični prostor. Hipofosfatemija se također može razviti zbog povećanih gubitaka bubregom što vidamo u brojnim stanjima poput renalnih tubularnih poremećaja, hiperparatiroidizma ili dijabetičke ketoacidoze. Određene nasljedne bolesti također mogu dovesti do hipofosfatemije zbog smanjene reapsorpcije fosfora u bubrežnim tubulima. Brzorastući tumori poput limfoma i leukemije mogu dovesti do značajne potrošnje fosfata i razvoja hipofosfatemije.

Tablica 2 Uzroci hipofosfatemije

TRANSCELULARNI POMAK • Realimentacija • Totalna parentralna prehrana • Respiratorna alkalozia • Infuzija glukoze • Terapija inzulinom • Brzorastući tumori
SMANJEN UNOS • Malnutricija • Malapsorpcija • Anoreksija nervoza • Nedonoščad • Dojenačka mliječna formula s niskim sadržajem fosfora • Antacidi-dugotrajna primjena
RENALNI GUBICI • Hiperparatiroidizam • X-vezani hipofosfateični rahitis • Osteomalacija inducirana tumorom • Autosomno dominantni hipofosfateični rahitis • Fanconijev sindrom • Hipofosfateični rahitis s hiperkalcijurijom • Metabolička acidoza • Diuretici • Glukozurija • Glukokortikoidi • Transplantacija bubrega
MULTIFAKTORIJALNI • Deficit vitamina D • Rahitis uzrokovan manjkom vitamina D • Sepsa • Dijaliza

Antacidi koji sadrže aluminij vežu fosfor iz hrane smanjujući njegovu apsorpciju te na taj način u djece uz dugotrajnu uporabu dovode do pada serumskih koncentracija. ^{3,6} Dentova bolest, X-vezani nasljedni poremećaj koji je obilježen poremećajem funkcije kloridnih kanala može izazvati povećane gubitke fosfata bubregom i razvoj hipofosfatemije. Metabolička acidoza smanjuje reapsorpciju fosfata iz proksimalnih tubula i potiče transcelularni pomak iz stanice zbog unutarstaničnog katabolizma. Tako oslobođeni fosfati gube se urinom i dovode do značajnog smanjenja tjelesnih zaliha iako serumske koncentracije još uvijek mogu biti održane unutar normalnih vrijednosti. Najčešće ovakav scenario srećemo u dijabetičkoj ketoacidozi, kada je dodatni poticaj bubrežnim gubicima fosfata osmotska diureza. Tek korekcijom metaboličke acidoze i primjenom inzulina što oboje dovodi do transcelularnog pomaka fosfata u stanice dolazi do pada serumskih koncentracije i razvoja hipofosfatemije ⁷.

Među češće uzroke hipofosfatemije svakako se ubraja realimentacijski sindrom (engl. *refeeding syndrome*; RS), potencijalno fatalna komplikacija koja se može razviti tijekom neadekvatne realimentacije značajno pothranjenih pacijenata. Obilježen je teškim poremećajem ravnoteže vode i elektrolita s razvojem brojnih metaboličkih promjena od koji je upravo hipofosfatemija najznačajnija. Većina komplikacija ovog sindroma nastaje upravo zbog razvoja akutne hipofosfatemije uz prethodno postojanje kronične deplecije fosfata. Često uz hipofosfatemiju dolazi do razvoja hipomagnezije i hipokalijemije. Najveći rizik za razvoj RS javlja se u prvom tjednu realimentacije, bilo da se provodi oralna, enteralna ili totalna parenteralna prehrana ^{8,9,10,11}. Učestalost razvoja sindroma proporcionalna je težini pothranjenosti pa su upravo oni teško pothranjeni pod najvećim



Slika 1. Patogeneza realimentacijskog sindroma

do naglog prelaza na metabolizam ugljikohidrata što povisuje sekreciju inzulina i time dovodi do intracelularnog pomaka glukoze, vode i fosfata. Obzirom na ukupni tjelesni deficit uz povećane potrebe za stvaranjem ATP u periodu anabolizma dolazi do brzog pada serumskih koncentracija fosfata. Najznačajnije promjene javljaju se upravo tijekom prvih 72 sata realimentacije^{12,13,14,15}.

Hipofosfatemija u okviru RS predstavlja stanje opasno po život te je upravo monitoriranje serumskih koncentracija fosfata u prvim danima realimentacije od izuzetne važnosti s obzirom da su rani klinički znaci RS nespecifični i mogu lako ostati neprepoznati. Jasni klinički simptomi razvijaju se kasno i tada mogu biti povezani s fatalnim ishodom. Ranim prepoznavanjem hipofosfatemije u mogućnosti smo prepoznati na vrijeme i razvoj RS te brzo i uspješno intervenirati.

Rolyn i suradnici u svom članku izvješćuju o 6% tnoj učestalosti hipofosfatemije kod adolescentica s anoreksijom nervozom hospitaliziranih zbog enteralnog liječenja⁹.

Alvin i suradnici iz Francuske su objavili vrlo slične rezultate od 7% učestalosti umjerene do teške hipofosfatemije u 99 adolescentica hospitaliziranih zbog enteralne terapije anoreksije i bulimije nervoze¹⁶.

Najvažniji koraci u prevenciji razvoja RS su prepoznavanje pacijenata s rizikom za razvoj sindroma, provođenje vrlo oprezne i postupne realimentacije uz redovito praćenje serumskih koncentracija elektrolita, tjelesne mase, srčane akcije¹³. Preporuča se svakodnevno praćenje (najmanje svaki drugi dan) koncentracije fosfata tijekom prvog tjedna realimentacije^{17,18}.

Klinička slika

Klinička slika hipofosfatemije može biti raznolika. S obzirom na važnost u metaboličkim procesima te rasprostranjenost fosfata u organizmu gotovo svaki organ može biti zahvaćen. Težina kliničke slike ovisi o stupnju i brzini razvoja hipofosfatemije. Tako razlikujemo akutne i kronične

rizikom za razvoj ove komplikacije.

Realimentacijski sindrom prvi put je opisan među ratnim zatvorenicima na Dalekom Istoku nakon Drugog svjetskog rata te među preživjelim opsade Lenjingrada. Ponovno hranjenje nakon perioda gladovanja dovelo je kod brojnih zatvorenika do srčanog zatajenja i fatalnog ishoda.

Danas je poznata patofiziologija sindroma (Slika 1.). U periodu gladovanja zbog nedostataka ugljikohidrata smanjeno je lučenje inzulina, zalihe masti i proteina se koriste za energiju (katabolizam) tijekom kojeg su značajno smanjene potrebe za ATP-om, što dovodi do intracelularnog gubitka vode i elektrolita uključujući fosfate. Dakle, pothranjeni pacijenti imaju manjak ukupnih zaliha fosfata iako često serumska koncentracija biva očuvana mobilizacijom iz kostiju i mekih tkiva. Tijekom realimentacije dolazi

Tablica 3 Klinička slika hipofosfatemije ^{2, 2a,}

<i>Središnji živčani sustav</i>
• iritabilnost • parestezije • dizatrija • konfuzija • delirij • koma
<i>Srce</i>
• poremećena kontraktilnost • kongestivno zatajenje
<i>Pluća</i>
• slabost dijafragme • respiratorno zatajenje
<i>Glatki mišići</i>
• proksimalna miopatija • disfagija • ileus • rabdomioliza
<i>Hematološki poremećaji</i>
• povećana rigidnost eritrocitne membrane-hemoliza • poremećena fagocitoza, smanjena granulocitna kemotaksija • disfunkcija trombocita • trombocitopenija
<i>Kosti</i>
• povećana resorpcija kostiju • rahitis i osteomalacija
<i>Bubrezi</i>
• smanjena glomerularna filtracija • smanjen tubularni transport poglavito za bikarbonate • hiperkalciurija • hipermagnezemija
<i>Metabolički poremećaj</i>
• smanjena koncentracija parathormona • povišena koncentracija kreatinin fosfokinaze

manifestacije.

Kod akutnog razvoja simptomi se najčešće ne javljaju dok koncentracija serumskih fosfata ne padne na 0,5 mmol/l, dok se vrlo teški, potencijalno fatalni klinički simptomi razvijaju pri serumskim koncentracijama ispod 0,35 mmol/l.

Fosfor je sastavni dio ATP-a i potreban je za glikolizu. Pri manjku fosfata smanjuje se koncentracija 2,3-difosfoglicerata u crvenim krvnim stanicama što dovodi do poremećaja otpuštanja kisika u tkiva. Pri koncentracijama fosfora od 0,5 mmol/L i nižima javljaju se rabdomioliza, hemoliza,

disfunkcija leukocita i trombocita, slabost respiratorne muskulature. Upravo je rabdomioliza najčešća komplikacija akutne hipofosfatemije. Razvija se zbog brzog transcelularnog prelaza fosfata u stanice kod djeteta s prethodno prisutnim kroničnim manjkom tjelesnih zaliha fosfata, što vidamo kod pothranjene djece, poglavito u okviru anoreksije nervoze. Ovdje rabdomioliza predstavlja na neki način zaštitni mehanizam obzirom da se na taj način u cirkulaciju otpušta velika količina fosfata.

Neuroni i srčani mišić osobito su osjetljivi na manjak ATPa što je uzrokom brojnih neuroloških i kardioloških poremećaja uz hipofosfatemiju.

Kod daljnjeg pada serumskih koncentracija ispod 0,5 mmol/l može doći do srčanog zastoja uslijed smanjenog kontraktiliteta miokarda, do razvoja hipotenzije, aritmije, respiratorne insuficijencije, tremora, parestezija, ataksije, konvulzija, kome te nagle smrti.

U kronične manifestacije hipofosfatemije ubrajamo rahitis, osteomalaciju, mišićnu slabost i atrofiju mišića ^{2,3,13,19}.

Dijagnoza

Kod dijagnoze hipofosfatemije u potpunosti se moramo osloniti na laboratorijske nalaze obzirom da su klinički znaci nespecifični i kasno se razvijaju. Dakle, na hipofosfatemiju moramo misliti u svakog djeteta koje ima nerazjašnjene ranije opisane simptome i znakove koji se mogu pripisati hipofosfatemiji i u svakog koje ima neko od rizičnih stanja navedenih u tablici 2. Još jednom naglašavamo važnost uporabe referentnih vrijednosti serumskih fosfata prema dobi, kako bi se izbjeglo krivo tumačenje laboratorijskih nalaza.

Terapija

Blaga hipofosfatemija ne zahtjeva terapiju ukoliko nas kliničke okolnosti ne upućuju na moguću kronični manjak ukupnih tjelesnih zaliha fosfata u podlozi. U toj situaciji mudro je već i pri blažem padu serumskih koncentracija intervenirati, obično nadoknadom peroralnim putem u količini 30-60 mg/kg/dan podijeljeno u 3-4 dnevne doze ^{4,9}. Naravno, uz oralni put primjene uvijek se otvara pitanje neadekvatne intestinalne apsorpcije i proljeva te je kod umjerenih i težih hipofosfatemija nužna parenteralna nadoknada pripravcima natrijevog ili kalijevog fosfata. Izbor pripravka ovisi o serumskim koncentracijama kalija. Preporučene doze su 20-30 mg/kg/dan 2-3 puta dnevno u infuziji kroz 6 sati. Uz adekvatnu nadoknadu gotovo svi simptomi hipofosfatemije su reverzibilni.

Kod smanjenog unosa fosfora kao uzroka hipofosfatemije, nužno je provesti dijetalne intervencije u smislu pojačanog unosa fosfora, najčešće putem mlječnih pripravaka ^{9,20}.

Literatura

1. Bastepe M. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:171-180
2. Ratković-Gusić I, Kes P, Bašić-Kes V. Disturbance of phosphate balance: Hypophosphatemia. *Acta Clin Croat* 2004; 43: 67-73

3. Adelman RD, Solhung MJ. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. Nelson's Textbook of Pediatrics, Philadelphia, WB Saunders Company; 2004: 185-222.
4. Mallet E. Hypophosphatemies aiguës: prise en charge. *Archive de pediatrie* 2006; 13:522-527
5. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
6. Gottrand F. Acid-peptic disease. In : Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, eds. Pediatric gastrointestinal disease. Hamilton, BC Decker, 2006: 2087-2090.
7. Afzal NA et al. Refeeding syndrome with enteral nutrition in children: a case report, literature review and clinical guidelines. *Clin Nutr* 2002;21:515-520
8. Marinella MA. Refeeding syndrome and hypophosphatemia. *J Intensive Care Med* 2005;20:155-9
9. Rollyn M et al. Hypophosphatemia during nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: implication for refeeding and monitoring. *J Adolesc Health* 2003; 32: 83-88.
10. Baker SS, Baker RD. Parenteral nutrition. In : Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, eds. Pediatric gastrointestinal disease. Hamilton, BC Decker, 2006: 1966.-1980.
11. Abdad-Sinden A, Sutphen J. Enteral nutrition. In : Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, eds. Pediatric gastrointestinal disease. Hamilton, BC Decker, 2006: 1983-1990.
12. Schnitker MA, Mattman PE, Bliss T. A clinical study of malnutrition in Japanese prisoner of war. *Ann Intern Med* 1951;35:69-96
13. Terlevich A et al. Refeeding syndrome: effective and safe treatment with phosphates polyfusor. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1325-1329
14. Lauts NM. Management of the patient with refeeding syndrome. *J Infus Nurs* 2005;28:337-42
15. Hearing SD. Refeeding syndrome *BMJ* 2004;328:908-909
16. Alvin P. Anorexia and bulimia nervosa in adolescence. *Soins* 2005; 694:33
17. Birmingham CL, Alothman AF, Gildner EM. Anorexia nervosa: refeeding and hypophosphatemia. *Int J Eat Disord* 1996;20:211-3
18. Ornstein RM, Golden NH, Jacobson MS, Shenker IR. Hypophosphatemia during nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: implication for refeeding and monitoring. *J Adolesc Health* 2003;32:83-8
19. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS. Review of the refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract* 2005;20:625-33
20. Golden NH, Meyer W. Nutritional rehabilitation of anorexia nervosa. Goals and dangers. *Int J Adolesc Med Health* 2004;16:131-44

Rahitis - lica i naličja

Vladimir Sarnavka

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Rahitis je metabolička bolest kostiju uzrokovana poremećajem metabolizma kalcija i fosfata. Naziv se odnosi na skupinu različitih bolesti kod kojih postoji poremećaj mineralizacije kosti koje rastu. U odraslih se (kada više nema rasta kosti) isti poremećaj koji dovodi do većeg postotka nemineraliziranog osteoida naziva osteomalacija. Bolesnici odnosno djeca s rahitisom imaju i osteomalaciju a odrasli samo osteomalaciju. Rahitisa neće biti kod one djece koja iz nekog drugog razloga ne rastu (malapsorpcija, teške kronične bolesti) ali može postojati osteomalacija.

Osteoporoza je heterogen poremećaj povezan s mnogim bolestima (Turnerov i Klinefelterov sindrom, dugotrajno uzimanje kortikosteroida, hipertireoza, homocistinurija, *osteogenesis imperfecta*, koštane metastaze, imobilizacija itd.) a definira se kao ukupan gubitak koštane mase i minerala. Kost je histološki normalna (osim što je smanjen broj koštanih gredica) za razliku od osteomalacije.

Radiološki pojam osteopenije (smanjena gustoća kosti na rendgenogramu) nije istoznačnica za osteoporozu. Osteopenija postoji kod osteoporoze ali i kod osteomalacije, hiperparatireoze i nekih drugih bolesti.

Ljudski kostur sastoji se od proteinskog matriksa u kojem je najviše zastupljen protein koji sadrži kolagen – osteoid - na koji se odlažu kristali minerala. U djece kost raste kalcifikacijom hrskavičnih stanica koje se nalaze na krajevima kostiju. Mineralizacija će nastupiti kada koncentracija kalcija i fosfata u ekstracelularnoj tekućini budu prikladne. Održavanje prikladne koncentracije kalcija i fosfata koja će omogućiti mineralizaciju osnovna je funkcija vitamin D-parathormon endokrinološke osovine. I drugi hormoni reguliraju rast i mineralizaciju kosti: hormon rasta, inzulinski faktor rasta, hormoni štitnjače, inzulin, androgeni i estrogeni. Glukokortikoidi ometaju rast kostiju i povećavaju ragrađnju kosti.

Brzina stvaranja kosti usklađena je s promjenama metabolizma kalcija i fosfora u crijevima i u bubregu. Nedovoljan unos ili smanjena apsorpcija kalcija iz crijeva dovodi do pada koncentracije kalcija u serumu i njegove ionizirane frakcije. To potiče sintezu i lučenje parathormona (PTH) i dovodi do povećane resorpcije kosti kako bi se povećala koncentracija kalcija u serumu, povećane reapsorpcije kalcija u distalnim tubulima bubrega i do povećanja sinteze 1,25-dihidroksi vitamina D₃ (1,25 (OH)₂ D₃ ili kalcitriol) u bubregu-najaktivnijeg metabolita D-vitamina. Homeostaza kalcija stoga je regulirana u crijevima jer koncentracija kalcitriola određuje koliko će se hranom unešenog kalcija resorbirati.

Homeostaza fosfata regulira se u bubregu jer se gotovo sav fosfat resorbira iz crijeva. Povećana

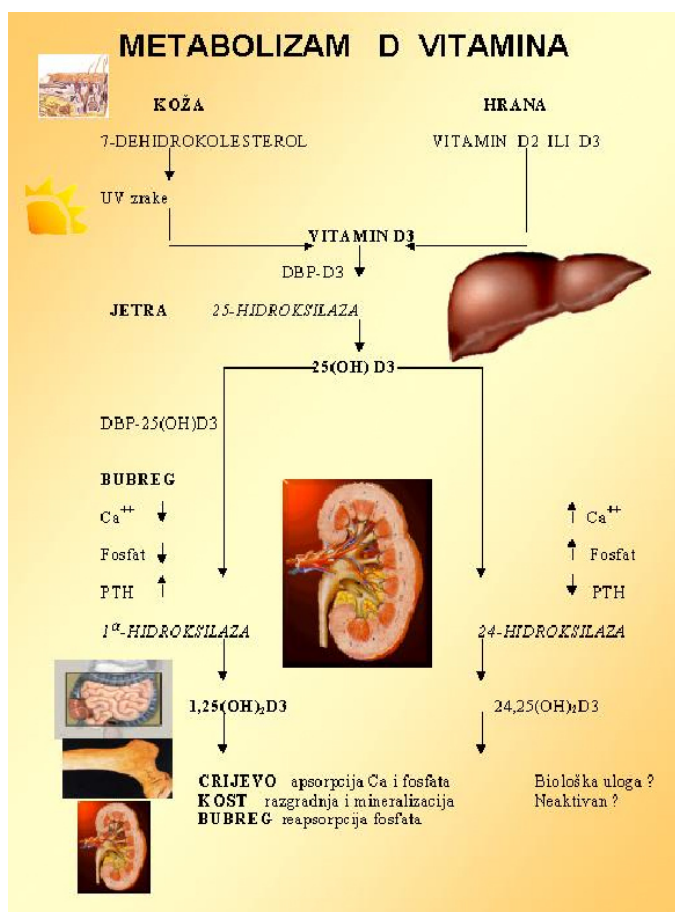
apsorpcija fosfata u crijevima dovodi do pada koncentracije ioniziranog kalcija u serumu i do povećane sekrecije PTH i uzrokuje fosfaturiju te tako snižava koncentraciju fosfata u serumu i omogućuje povećanje koncentracije kalcija. Hipofosfatemija blokira sekreciju PTH i potiče sintezu kalцитriola u bubregu. Kalцитriol također povećava resorpciju fosfata u crijevu.

Metabolizam vitamina D

Vitamin D₃ ili kolekalciferol nastaje u koži djelovanjem ultraljubičastog dijela sunčevog spektra iz 7-dehidrokolesterola. Veže se na jednu prijenosničku bjelančevinu (DBP engl. *vitamin D binding protein*) i krvlju odlazi u jetru gdje se dalje metabolizira. Može u organizam ući i hranom bilo kao D₃ (ima ga u nekim ribama) ili D₂ (ergokalciferol) koji je biljnog podrijetla. Apsorpcija u crijevima vezana je uz apsorpciju lipida za koju su nužne žučne soli. Nakon apsorpcije hilomikronima se transportira u jetru. U jetri se oba oblika D vitamina bilo iz kože ili iz hrane hidroksiliraju u 25-hidroksikolekalciferol (25-OHD₃). 25-OHD₃ veže se na DBP i odlazi u bubreg gdje su moguće njegove brojne izmjene. Kada je smanjena koncentracija kalcija i fosfata ili povišena koncentracija PTH metabolizira se pod utjecajem 25-hidroksikolekalciferol-1-alfa-hidroksilaze u 1,25-(OH)₂D₃. To je aktivan oblik vitamina čiji je najsnažniji učinak apsorpcija kalcija u crijevu. U uvjetima normalne ili povišene koncentracije kalcija i fosfata i sniženog PTH u plazmi nastaje 24,25(OH)₂D₃. (Slika 1)

Vitamin D se danas smatra prohormonom prije nego vitaminom jer se njegov aktivni oblik

1,25(OH)₂D₃ sintetizira u bubregu a djeluje na udaljena tkiva. Nastaje kao i drugi steroidni hormoni iz kolesterola a ima i steroidnu strukturu. U slučaju dovoljne izloženosti suncu nije potreban u hrani pa tada teoretski nije niti vitamin.



Slika 1. Mebatolizam D vitanima.

Obilježje rahitisa je nedovoljno ulaganje minerala u međustaničnu hrskavičnu tvar u metafizama dugih kostiju. Zbog toga hrskavični matriks buja i nastaje široka, nepravilna nekalcificirana



Slika 2. Obilježja rahitisa

nastati primarno, zbog monogenski nasljedne bolesti, ili može biti stečen, odnosno sekundaran kod nekih drugih bolesti.

Patogenetski može nastati zbog nedostatka kalcija praćen sekundarnim hiperparatiroidizmom

Tablica 1 Klinički oblici rahitisa i srodna stanja

I. Nedostatak kalcija sa sekundarnom hiperparatiroidozom

1. Nedostatak D vitamina
 - a. Nedovoljno izlaganje sunčevom svjetlu
 - b. Nedovoljan unos D vitamina
 - c. Kongenitalni
2. Malapsorpcija
3. Bolesti jetre
4. Antikonvulzivi
5. Renalna osteodistrofija – Bolesti bubrega
6. Vitamin D rezistentni rahitis tip I (nedostatak 25-hidroksikolekalciferol-1-alfa-hidroksilaze)

II. Nedostatak fosfata bez sekundarne hiperparatiroidoze

1. X-vezana hipofosfatemija
2. Fanconi sindrom
 - a. Nasljedni
 - b. Stečeni
 - c. Lowe sindrom
3. Proksimalna renalna tubularna acidoza
4. Onkogeni hipofosfatemija
5. Nedovoljan unos fosfata

III. Nereagiranje ciljnih organa na $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

1. Vitamin D rezistentni rahitis tip II

IV. Srodna stanja koja nalikuju rahitisu

1. Hipofosfatazija
2. Metafizna displazija
 - a. Jansen
 - b. Schmid

zona na metafizama. U spongi-
ozi oko trabekula, na vanjskoj
strani dijafiza dugih kostiju i
na vanjskoj plohi parijetalnih
i frontalnih kostiju nastaju na-
slage osteoida u koji nema od-
laganja minerala. (Slika 2)

Sekundarni hiperparatiroidi-
zam potiče zamjenu i pregrad-
nju kosti ali se zbog nedostat-
ka kalcija i fosfata novonastali
matriks ne mineralizira. PTH
potiče i stanice koje resorbiraju
kost ali kako one mogu razgra-
diti samo mineraliziranu kost (
a ne i osteoid), volumen kosti
se ipak povećava.

Prema etiologiji rahitis može
nastati primarno, zbog monogenski nasljedne bolesti, ili može biti stečen, odnosno sekundaran kod nekih drugih bolesti.
Patogenetski može nastati zbog nedostatka kalcija praćen sekundarnim hiperparatiroidizmom ili zbog primarno nedostatka fosfata bez hiperparatiroidoze.
Tablica 1.

Hipovitaminski rahitis

Javlja su u dobi kada je rast najbrži, najčešće u dojenačkoj dobi ali i u predškolskoj i u pubertetu. Uzrok je nedovoljna izloženost ultraljubičastim valovima sunčevog spektra i to onda kada djeca ne dobivaju u zamjenu dovoljno vitamina hranom ili kao lijek. Danas je zahvaljujući sustavnoj vitamin-skoj profilaksi u praksi rijedak. U krajevima s mnogo sunca moguć je zbog specifičnog na-čina života i njege djece (obla-čenje od glave do pete, zatva-

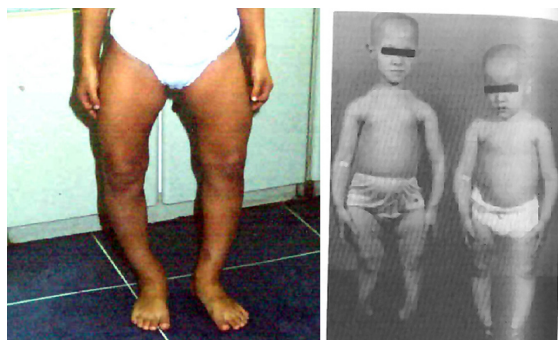


Slika 3. Obilježja rahitisa

ranje žena i djece i čuvanje od dodira s javnošću). Kod nas je u krajevima gdje nema dosta sunca glavni uzrok rahitisa nedovoljna sinteza u koži što uz prehranu majčinim i kravljim mlijekom, koja nemaju dovoljno D vitamina, zahtijeva dodatnu profilaksu. Posebno su ugroženi nedonoščad i blizanci koji brže rastu a od majke su tijekom trudnoće dobili manje D vitamina i kalcija.

Klinička slika

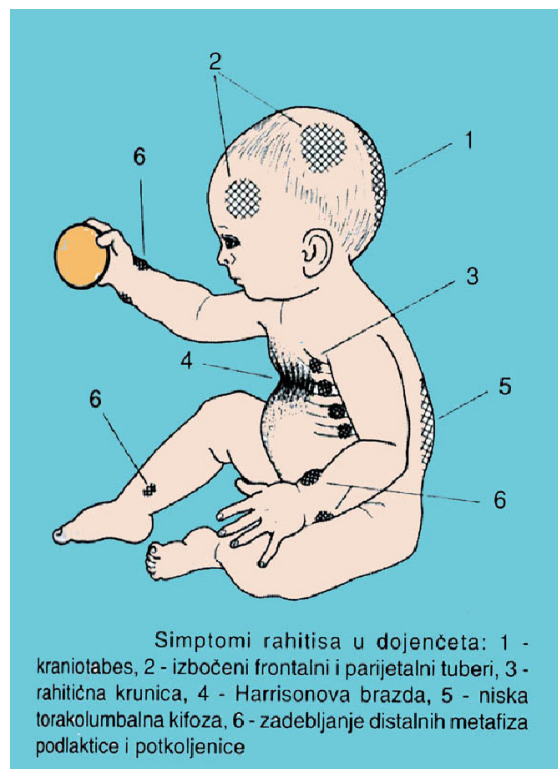
Kraniotabes je najraniji i najvažniji znak a pojavljuje se već u drugom mjesecu života. Rahitični kraniotabes treba lučiti od onoga koji se javlja u nedonošene djece i kod djece koja imaju «zaležanu» glavu (kosti lubanje su tanke a drugih kliničkih, radioloških i biokemijskih znakova rahitisa nema). Katkad se fenomen stolnoteniske loptice može izazvati i u zdrave djece ako se prilikom pregleda pritisne točno na šav lubanje. Četvrtasta lubanja nastaje zbog taloženja nemineraliziranog osteoida u području tubera parijetalnih i čeonih kostiju. Harrisonova brazda je udubljenje na prednjoj strani toraksa gdje se ošit iznutra hvata za rebra. Rahitična krunica se vidi ili samo palpira na mjestu kostohondralnih spojeva. Zadebljanje krajeva dugih kostiju najbolje je vidljivo na distalnim metafizama radiusa i ulne i u području fibularnog maleola (dvostruki zglobovi, Marfanov tuberkul) (slika 3). Kifoza nastaje kada dijete počne sjediti u području torakolumbalne kralježnice zbog hipotonije leđne muskulature. Deformacije nogu u obliku crura vara i genua valga nastaju kada dijete počne stajati i hodati. Rahitično deformirana zdjelica i spomenute de-



Slika 4. Djece s D-vitamin rezistentnim rahitisom

Koncentracija fosfata u serumu je snižena zbog smanjene resorpcije iz crijeva i fosfaturije kao posljedice sekundarne hiperparatiroidoze. Postoji hiperaminoacidurija i blaža renalna tubularna acidoza zbog istovremenog poremećaja i drugih resorpcijskih procesa u bubrežnim tubulima. Aktivnost alkalne fosfataze je povećana.

Liječenje se provodi davanjem 5000 jedinica D vitamina peroralno kroz najmanje 3 tjedna odnosno do normalizacije aktivnosti alkalne fosfataze.



Slika 5.

formacije nogu javljaju se rijetko i to kod težih i zapuštenih oblika rahitisa a češće kod D-vitamin rezistentnih rahitisa (slika 4). Promjenama na kosturu bitno doprinosi generalizirana hipotonija miškulature koja je prisutna kod rahitisa. Vidljivo je povećanje trbuha zbog mlohavosti mišićne trbušne stijenke. Slika 5 i 6.

Biokemijski poremećaji

Koncentracija kalcija u serumu je normalna ili minimalno snižena radi sekundarnog hiperparatiroidizma. Pojava rahitogene tetanije je iznimna.

Profilaksa rahitisa

Prevenција je rahitisa zbog svoga izuzetnog javnozdravstvenog značenja i spoznaja o toksičnim učincima predoziranja D vitaminom često predmet rasprava kao i revizije preporuka. Danas prevladava mišljenje da se svakom djetetu pristupa individualno i fleksibilno te da kruti dogmatski stavovi nisu primjereni. Prije započinjanja profilakse treba uzeti iscrpnu anamnezu o trudnoći (trajanje, način prehrane majke), o načinu života, stanovanja, podneblju, načinu prehrane, obrazovanju roditelja i procijeniti konstituciju djeteta i brzinu rasta.

Prosječne dnevne potrebe zdravog, donošenog novorođenčeta su oko 400 IJ dnevno. Evropsko udruženje za pedijatrijsku gastroenterologiju i prehranu preporuča unos od 270 do 675 IJ dnevno a to je prihvaćeno i u Hrvatskoj. Sukladno se

**Slika 6.**

s time profilaksa neovisno o načinu prehrane (majčino mlijeko, kravlje, komercijalni pripravci od kojih je većina već obogaćena vitaminom D) provodi davanjem najmanje 400 IJ vitamina D na dan, kontinuirano od prvog mjeseca do kraja prve godine života. Iste se doze daju u drugoj i trećoj godini života u kasnim jesenskim, zimskim i ranim proljetnim mjesecima. U praksi se (opravdano) najčešće postupa tako da se djetetu da 5 kapi preparata Plivit D₃ žličicom što bi iznosilo 1000 IJ. Smatra se, naime, da najmanje 1 kap ostane na žličici, djeca ispljunu 1 kap, a kako je resorpcija preparata slaba, od 3 preostale kapi dijete zapravo i dobije preporučenu dozu od oko 400 IJ dnevno. Preparati topljivi u vodi (Plivit D₃) bolje se resorbiraju od uljnih otopina. Najbolje se resorbiraju alkoholne otopine ali njih nema na našem tržištu. Ovakva profilaksa zadovoljit će i onu djecu s najvećim potrebama dok djeca s najmanjim potrebama još neće biti ugrožena toksičnim učincima predoziranja D vitamina. Važno je praćenje djeteta i traganje za kliničkim znakovima rahitisa i individualno prilagođavanje profilakse ili terapije.

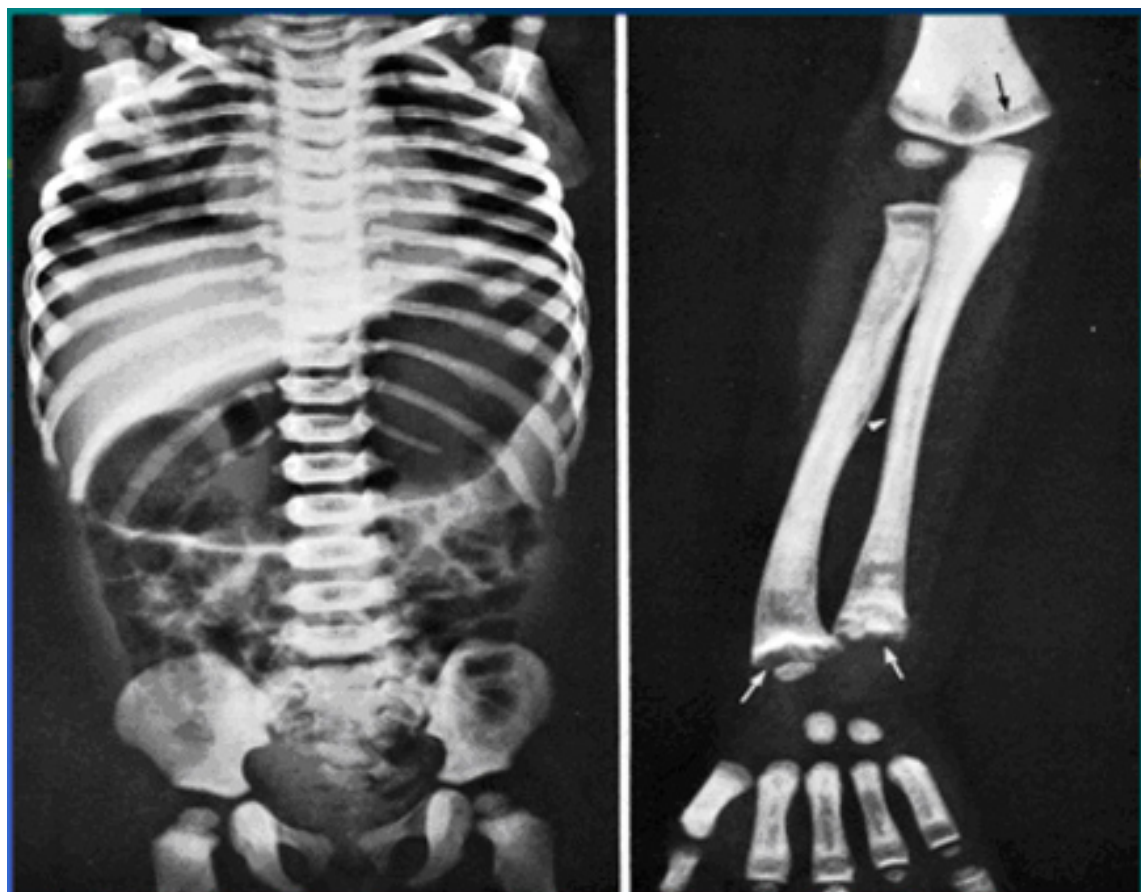
Majčino mlijeko ima 10 IJ D vitamina, kravlje 20 IJ na litru. Važno je znati koliko je jedinica D vitamina dodano u pojedine industrijske pripravke. U većini je ta količina od 400 do 600 IJ na litru gotovog pripravka (Bebimil 1 i 2, Aptamil 1 i 2, Milumil 1 i 2, Hipp, Sojamil, Laktovit plus). Isto vrijedi i za većinu specijalnih pripravaka (HN25, Pregomin, Alfare, Neocate) ali u Humani 9 ima samo 200 IJ na litru. U komercijalne pripravke hrane za nedonošćad dodaju se veće količine D vitamina. Tako Bebimil 0 ima 1000 IJ, Aptamil-Prematil 960 IJ, Alprem 720-800 IJ ali Humana 0 ima samo 430 IJ na litru pripravka.

U nedonošćadi i blizanaca profilaksu treba započeti već u drugom tjednu života i davati kontinuirano 1000 IJ dnevno u istom trajanju kao i kod donošene djece. Djeca koja iz bilo kojeg razloga

slabo napreduju trebaju manje količine D vitamina ali kada, nakon izlječenja, počnu napredovati obično trebaju i veće količine od uobičajenih („*catch-up growth*“). Djeca koja dobivaju antikonvulzive (koji zbog indukcije polisupstratnih enzima dovode do razgradnje 25-(OH)D₃) kao što su fenobarbiton i fenitoin trebaju malo više profilaktičke doze-oko 1000 IJ dnevno. U bolestima jetre, žučnih vodova i gušterače solestazom daje se najmanje 1000 IJ dnevno peroralno a iznimno u teškim slučajevima i parenteralno u dozi od 50 000 do 100 000 IJ intramuskularno svaka 3-4 tjedna.

Nekada se provodila tzv. «udarna profilaksa» davanjem jedanput mjesečno 20 do 50 000 IJ D vitamina peroralno ili davanje 200 000 IJ tri puta godišnje što je napušteno i danas se provodi samo u iznimnim okolnostima (rat, izbjeglištvo, teške socijalne prilike). Intramuskularna profilaksa se ne daje. Za dijete je, osim davanja D vitamina, nužan i dovoljan unos kalcija dnevno (oko pola litre mlijeka).

Intoksikacija odnosno hipervitaminoza D nastaje nakon dugotrajnog unosa 3000 do 4000 IJ dnevno kroz period od 1-3 mjeseca. U kliničkoj slici postoji anoreksija, bljedoća, iritabilnost,

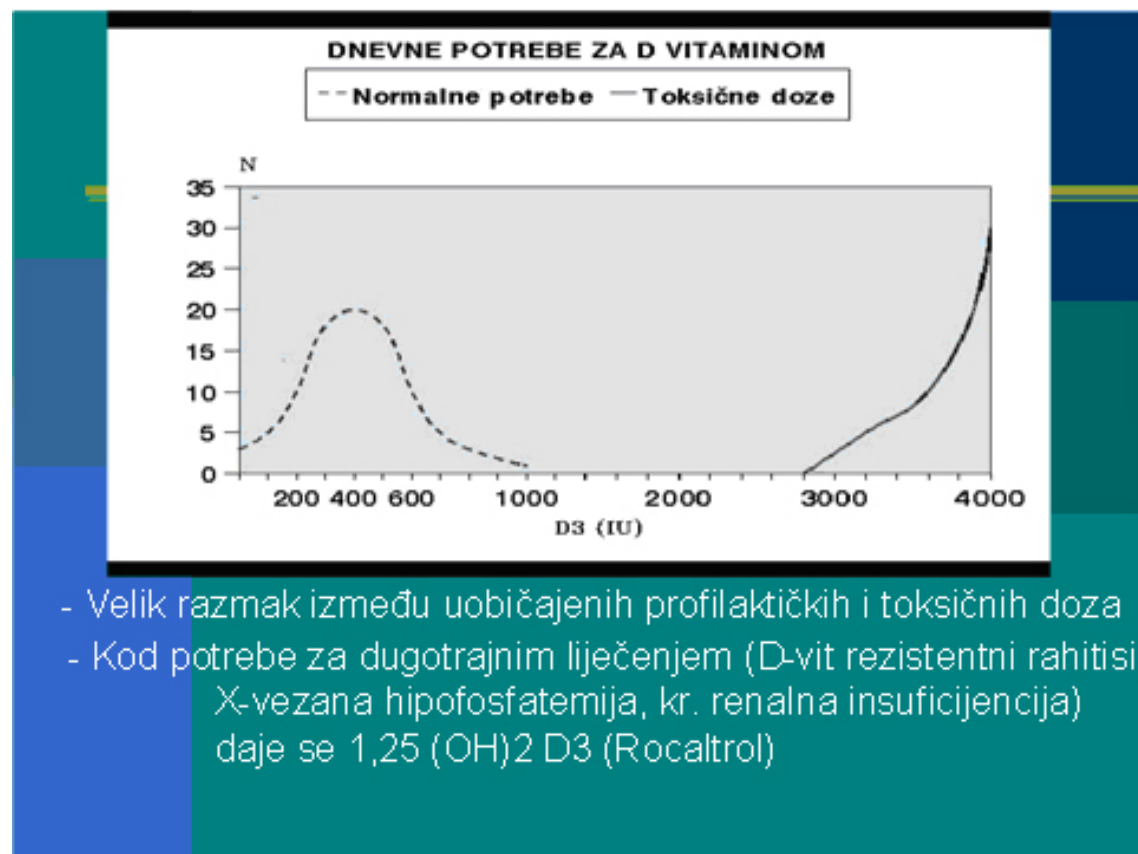


Slika 7.

povraćanje, opstipacija, poliurija i polidipsija i generalizirana hipotonija. Laboratorijski postoji hiperkalcemija i hiperkalciurija uz normalnu ili sniženu aktivnost alkalne fosfataze. Kasnije dolazi do nefrokalcinoze, kalcifikacija u drugim tkivima, javlja se renalna insuficijencija, hipertenzija i smrt. Tipične radiološke promjene kod kronične intoksikacije vitaminom D vidljive su na slici 7. Postoji povećana gustoća kosti kao kod osteopetroze. Desno zbog uznapredovale renalne insuficijencije nastaju dodatne rahitične promjene. Liječi se prekidom unosa D vitamina, smanjivanjem unosa kalcija hranom, davanjem kortikosteroida, aluminijevog hidroksida i u stanjima opasnim po život davanjem kalcitonina uz druge mjere nužne za uspostavu funkcije bubrega.

Na slici 8. vidljivo je da postoji, na sreću, velik razmak između uobičajenih profilaktičkih doza (od 200 do 1000 IJ) i toksičnih (3000 IJ) doza D vitamina.

Također valja naglasiti da se kod potreba za dugotrajnim liječenjem vitaminom D kao kod D-vitamin rezistentnih rahitisa, X-vezane hipofosfatemije ili kronične renalne insuficijencije uvijek daje aktivan oblik D vitamina-1,25 dihidrokolekalciferol (Rocaltrol) koji se znatno brže razgrađuje (manje od 24 sata) u organizmu za razliku od vitamina D₃ (može se u organizmu zadržati i do mjesec dana).



Slika 8.

Literatura:

1. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW: The role of vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 980.
2. Mardešić D (urednik) *Pedijatrija. Školska knjiga, Zagreb, 2000.*
3. Rasmussen H, Pechet M, Anast C, Mazur A, Gertner J, Broadus AE. Long-term treatment of familial hypophosphatemic rickets with oral phosphate and 1 α -hydroxyvitamin D₃. *J Pediatr* 1981; 99: 16-25.
4. Liberman UA, Marx SJ. Vitamin D and other calciferols u Scriver CR, ed. *Metabolic Basis of Inherited Disease* 4223-4240; McGraw-Hill, New York, 2001.
5. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*; 184-188, W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000.
6. Econs MJ, Drezner MK (1994) Tumor-induced osteomalacia—unveiling a new hormone. *N Engl J Med* 330:1679–1681.
7. Drezner MK (2000) PHEX gene and hypophosphatemia. *Kidney Int* 57:9–18.
8. Econs MJ, McEnery PT (1997) Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphate-wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 82:674–681.
9. Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Pages A, Amyere M, Wagenstaller J, Muller-Barth U, Badenhop K, Kaiser SM, Rittmaster RS, Shlossberg AH, Olivares JL, Loris C, Ramos FJ, Glorieux F, Vikkula M, Juppner H, Strom TM (2006) DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet* 38:1248–1250.
10. The HYP Consortium (1995) A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 11:130–136.
11. Shaikh A, Berndt T, Kumar R (2008) Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators. *Pediatr Nephrol* 23: 1203-1210.

Skolioza je česta, koji je najbolji dijagnostički i terapijski pristup?

Vladimir Kovač

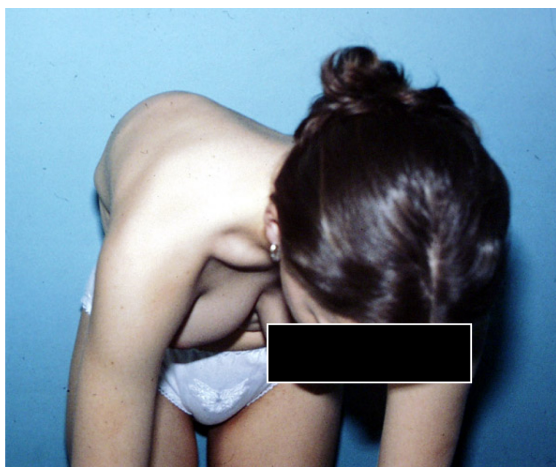
Ortopedski odjel, Klinička bolnica „Dubrava“

Pojam skolioze obuhvaća svaku postraničnu zakrivljenost kralješnice. Stoga se u skolioze (neopravdano) ubrajaju i nepravilna držanja, antalgичne devijacije, sekundarne skolioze (kraća noga, kontraktura kuka i sl.). Takve skolioze nazivamo labavim, nestrukturalnim ili funkcionalnim skoliozama i one se tek formalno ubrajaju među deformacije kralješnice.

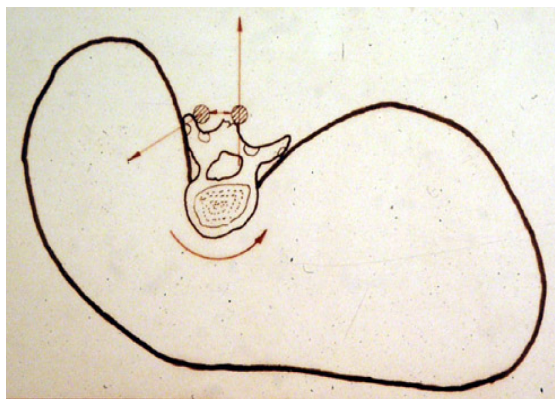
Tzv. „strukturne“ skolioze kod kojih nalazimo strukturne promjene kralješaka, diskova, rebara, zglobova, nisu samo deformacije u jednoj (frontalnoj) ravnini. Njihova je bitna značajka prisutnost rotacije i torzije kralješnice i trupa, te često udružene lordoze ili kifoze, tako da vrijedi uzrečica da „bez rotacije nema strukturne skolioze“ (Slika 1 a i b)

U dječjoj dobi strukturne skolioze nastaju zbog prirodnih anomalija kralješnice, neuromuskularnih bolesti, neurofibromatoze, bolesti vezivnog tkiva, skeletalnih displazija te nepoznatog uzroka – idiopatske skolioze. Svaka od tih deformacija ima zasebni klinički tijek te zahtijeva različiti dijagnostički i terapijski pristup. Pri tome idiopatske skolioze čine oko 70% svih strukturalnih skolioza, ali po učestalosti operacijskog liječenja, idiopatske skolioze čine svega oko 25%, neuromuskularne 30%, a 45 % otpada na ostale deformacije. To ukazuje da se idiopatske skolioze, premda najčešće po prevalenciji, u velikoj mjeri mogu uspješno liječiti konzervativnim metodama, dok kod ostalih deformacija operacija najčešće predstavlja sredstvo izbora.

Učestalost idiopatske skolioze ovisi o kriteriju dijagnostike. Otprilike 40% dječje populacije ima asimetrično razvijen rebreni koš („rebrenu grbu“ ili „gibus“) što bi upućivalo na strukturnu



Slika 1a. Test pretklona. Vidljiv gibus (rebrena grba), ali i torzija trupa s asimetrijom prsnog koša.



Slika 1b. Ilustracija rotacijske i torzijske zakrivljenosti kralješnice kod skolioze.

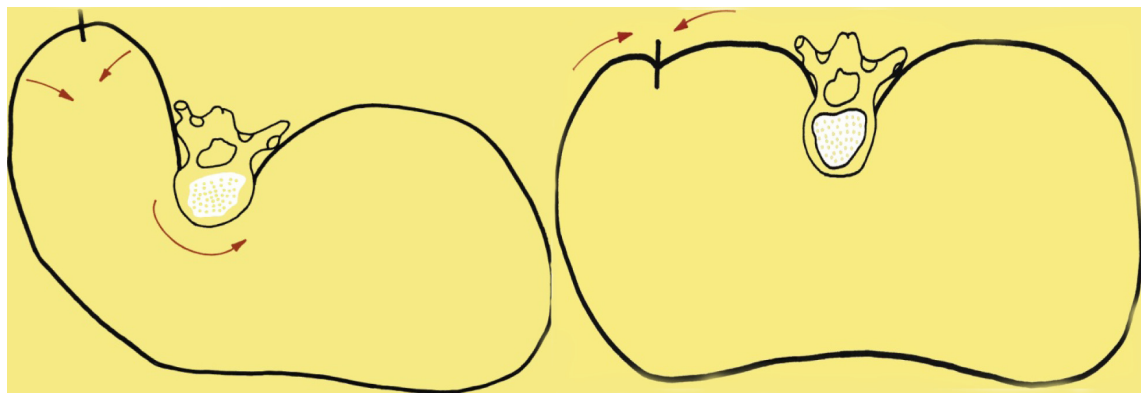
skoliozu. Ukoliko međutim kao kriterij uzmemo deformaciju od 10 st., 2-3% populacije ima skoliozu. Ukoliko je kriterij 20°, kada se započinje konzervativnim liječenjem, učestalost je 0.3%-0.5%, ako je 40° (indikacija za operacijsko liječenje), prevalencija iznosi 0.1%.

Glavni dijagnostički kriterij je klinički pregled. Rebrena (ili lumbalna) grba indikator je rotacije kralješnice, odnosno strukturne skolioze. Klinička se sumnja potvrđuje radiološkom obradom, a u slučaju prirodnih deformacija ili povezanosti s različitim sindromima, potrebna je daljnja obrada. Zbog udruženih je prirodnih anomalija (mijelodisplazije) kod prirodnih deformacija te kod neurofibromatoze (fibromi u kanalu, „scalloping“) neophodna preoperacijska obrada magnet-skom rezonancom.

Kod idiopatskih skolioza se liječenje ortozom primjenjuje kod deformacije od 20-45 st.. U principu se primjenjuje 23-satno nošenje ortoze do nastupa koštane zrelosti, iako postoje odstupanja, ovisno o kliničkoj slici. Uglavnom, ortoza samo zadržava postojeće stanje i sprečava progresiju, a rjeđe se uspije dugoročno postići korekcija krivine. Operacijsko je liječenje rezervirano za veće, progresivne krivine. Kod skolioza ostalih uzroka se konzervativno liječenje smatra uglavnom kontraindiciranim, te se operacija indicira čim se ustanovi progresivnost krivine.

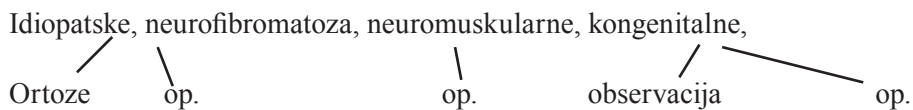
Smisao je operacijskog liječenja korekcija deformacije pomoću vijaka i šipki, te postizanje trajnog održavanja stanja fuzijom(artrodezama) zglobova kralješnice. Ovisno o izboru metode fuzija se radi interkorporalno (prednja fuzija i instrumentacija) ili između malih zglobova (stražnja fuzija i instrumentacija). Kako operirani dio kralješnice ostaje trajno negibljiv, izbjegavaju se fuzije ispod segmenta L3 kad god je to moguće. Prema tome, rana dijagnostika i rano liječenje lumbalnih krivina je od izuzetne važnosti.

Standardi obiju tehnika su: „beskrvne“ metode (iznimno je potrebna transfuzija krvi), nema potrebe za postoperacijskom imobilizacijom, hospitalizacija je 5-10 dana. Kroz 3-4 tjedna bolesnik se vraća u školu ili na posao, kroz 3 mjeseca dozvoljavaju se sportske aktivnosti. Postotak korekcije deformacije iznosi u prosjeku 60-80%.



Slika 2. Princip korekcije skolioza

Shema liječenja skolioza



Literatura

1. Kovač V, Pećina M. Kralježnica i zdjelica. U Pećina M. Ortopedija. 3.izd. Zagreb: Naklada Ljevak, 2004 :201-227
2. Shaffrey C. I, Wiggins G.C and Abel MF, (2005) Pediatric Spinal Deformities, in:Ed. Edward C. Benzel, 2nd ed., Spine Surgery: techniques, complication avoidance, and management, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia. 824-875

Osteopetroza i ostale bolesti s povećanom gustoćom kosti

Mario Ćuk

Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta u Zagrebu,
Kišpatićeva 12, Rebro, 10000 Zagreb

Uvod

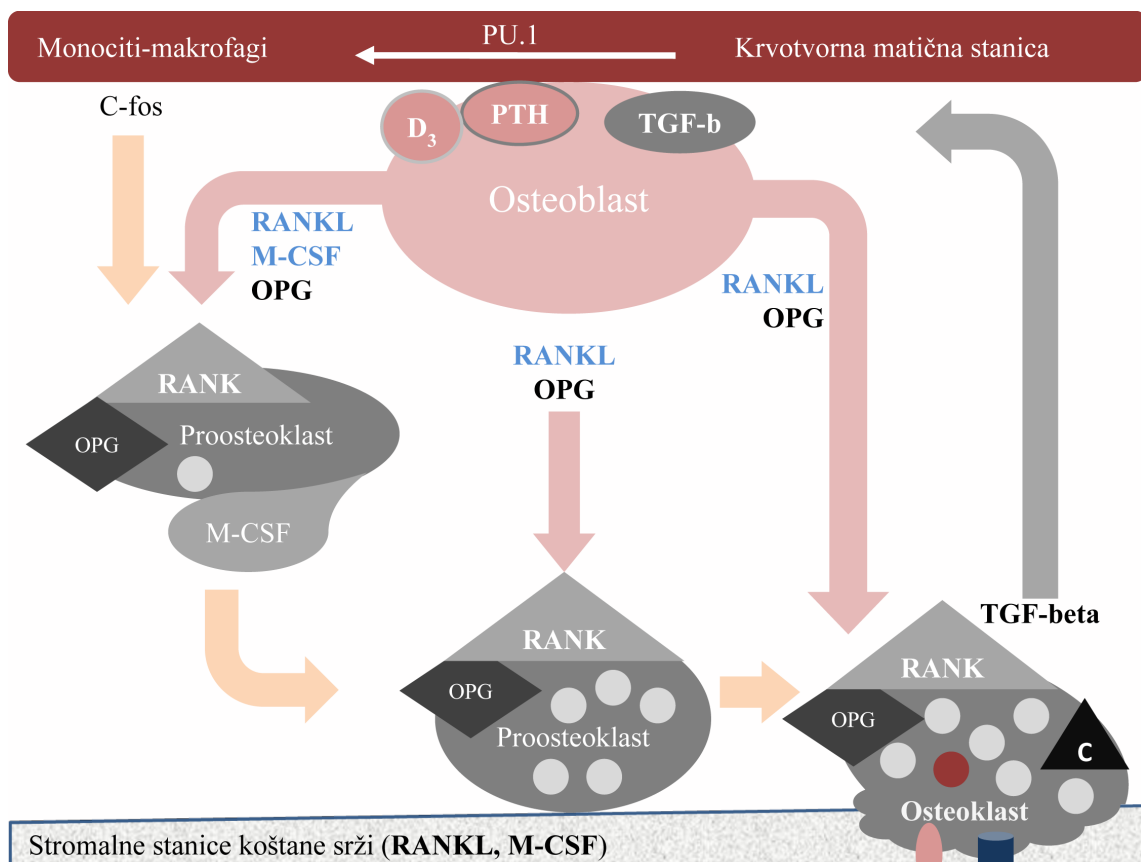
Postoje brojna, često nasljedna stanja u kojima je povećana gustoća kosti. Ona može biti posljedica nedovoljne razgradnje kosti zbog poremećene funkcije ili broja osteoklasta, preobilnog stvaranja kosti zbog poremećenih osteoblasta ili njihove komunikacije s osteoklastima te neusklađene izgradnje i razgradnje kosti kroz duže vrijeme s posljedičnim prirastom gustoće kosti. Tekst koji slijedi prvenstveno se odnosi na poremećaje s generaliziranim povećanjem gustoće kosti s naglaskom na osteopetrozu, a cilj mu je približiti tu bolest čitateljstvu, razjasniti uzroke i posljedice kako bi je se na vrijeme prepoznalo. To je moguće već na temelju same kliničke slike, tijeka bolesti i patognomoničnog rentgenskog nalaza bijele kosti. Svaka pojedina bolest s povećanom gustoćom kosti je vrlo rijetka, no kao velika, klinički raznolika i često pogubna, ova skupina bolesti zaslužuje našu pažnju.

Osteopetroza ili mramorna bolest kosti zajednički je naziv za heterogenu skupinu rijetkih nasljednih poremećaja funkcije osteoklasta, koštanog rasta, oblikovanja i pregradnje s povećanom gustoćom kosti. Zbog vrlo različite genske podloge, različiti su klinički oblici, tijek i ishod bolesti. Klinička slika često se preklapa. U osnovi većine oblika je mutacija gena s gubitkom funkcije jednog od proteina ključnih u održavanju pH u dijelu kosti koji se razlaže. Osteoklasti razlažu mineralizirani dio koštanog matriksa (hidroksiapatit uz pomoć procesa zakiseljavanja vodikovim ionima. Jasne veze između genotipa i fenotipa nema jer se različite mutacije očituju sličnom kliničkom slikom.

Bolest je prvi puta opisao njemački radiolog Albers-Schönberg 1904. godine u odraslog bolesnika s učestalim i višestrukim lomovima kosti koje su bile bjelje od njihovog uobičajnog rentgenskog izgleda.

Što je kost? Kost je organ koji se sastoji od organskog kolagena tipa I i anorganskog hidroksiapatita, krut je i čvrst, ali itekako živ i aktivan jer se neprekidno razgrađuje, preoblikuje odnosno pregrađuje kako bi tijekom rasta, ozljeđivanja i cijeljenja zadržao tu krutost i čvrstoću i ispunjavao svoju potpurnu i zaštitnu zadaću. Osim potonjeg, kost je spremište kalcija, fosfata, bikarbonata i magnezija, spojeva neophodnih za mnoge životne funkcije. Usto pruža koštanoj srži, a time i svemu što proizlazi iz nje životni milje. Da bi kost zaista bila živa i zdrava, koštane stanice osteoblasti i osteoklasti moraju normalno i uravnoteženo obavljati svoju zadaću stvaranja i razgradnje kosti. *Ukoliko tomu nije tako navedene funkcije mogu zatajiti kao u osteopetrozi.*

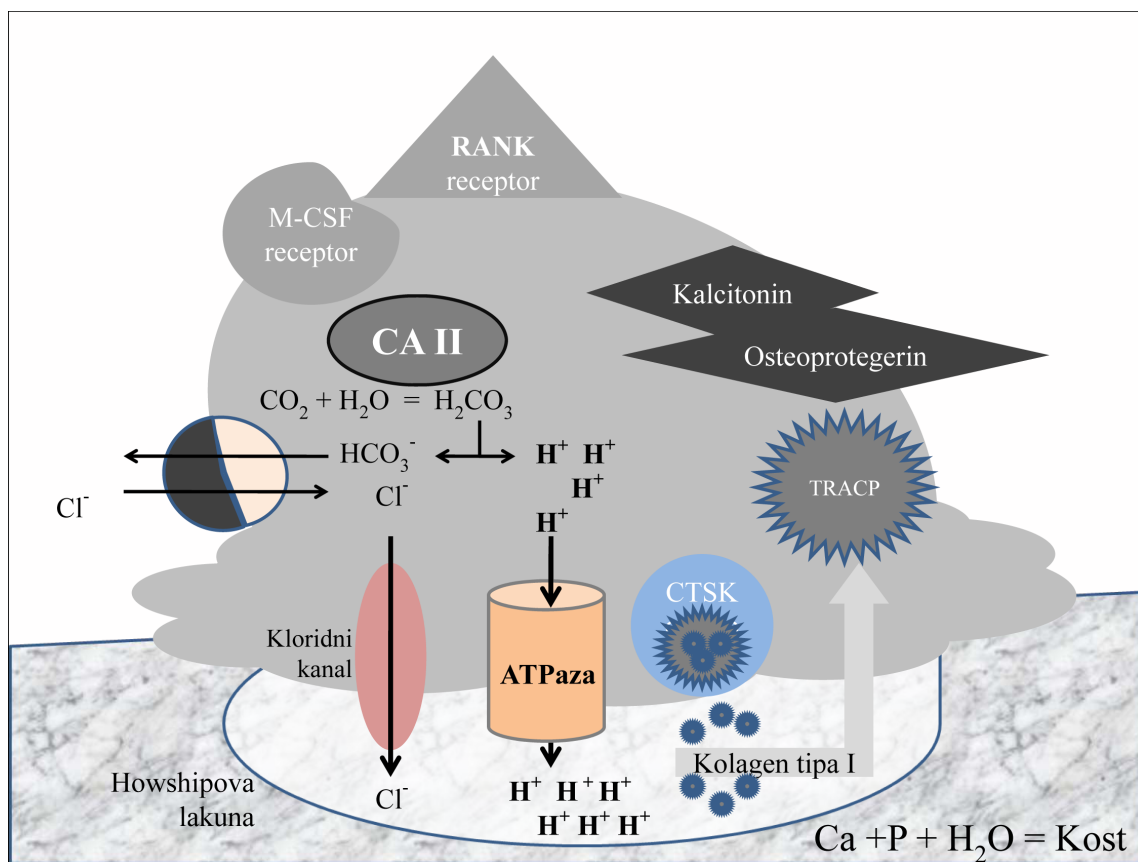
Što su osteoklasti? Osteoklasti su jedine stanice koje mogu razgraditi mineralizirani matriks kosti. Izgledom su velike s mnogo jezgara koje se nalaze na samoj površini kosti koju razlažu uz pomoć



Slika 1. Diferencijacija i aktivacija osteoklasta. Mononuklearne stanice monocitno-magrofagne loze pristižu krvlju na mjesto razgradnje i pregradnje kosti. Kada uđu u kost bivaju izložene djelovanju čimbenika rasta makrofaga (M-CSF) kojeg luče osteoblasti i stanice strome koštane srži. Tako počinje proces diferencijacije proosteoklasta koji se nastavlja proliferacijom i spajanjem u multinuklearne stanice s mnogo jezgara. Potonji proces omogućuju osteoblasti i stanice strome lučenjem faktora diferencijacije osteoklasta (RANKL) koji aktivira RANK receptor na membrani proosteoklasta i NF-kapa-B signalni sustav. M-CSF, RANKL i RANK knock-out miševi imaju tešku osteopetrozu. Stromalne stanice luče i osteoprotegrin (OPG) koji inaktivira RANKL i onemogućuje aktivaciju osteoklasta. OPG knock-out miševi imaju tešku osteoporozu. Aktivirani osteoklasti sami kontroliraju svoj rad lučenjem TGF-beta koji potom pospješuje oslobađanje inhibitornog osteoprotegrina. Osteoklasti nemaju receptore za PTH i vitamin D₃ već im informacije tih hormona prevode osteoblasti lučenjem M-CSF i RANKL. Drugim riječima, putem osteoblasta se kontrolira razgradnja kosti, ali ju izvođe osteoklasti. Osteoklasti posjeduju receptor za kalcitonin (C) preko kojeg taj hormon direktno inhibira resorpciju kosti.

procesa zakiseljavanja vodikom. Osteoblasti stvaraju kost, a osteoklasti je oblikuju razlaganjem i održavaju oblikovanom onakvom kakva mora biti. Tako se doživotno održava ravnoteža stvaranja i razgradnje kosti iz koje proizlazi normalan oblik i funkcija kosti. Donedavno se vjerovalo da osteoklasti potječu iz iste osnove kao osteoblasti. Danas znamo da osteoblasti nastaju iz mezeh-

nima, a osteoklasti iz krvotvorne matične stanice koštane srži koja se razvija u smjeru mijeloidne monocitno-makrofagne loze. *Otuda ideja da se osteopetroza pokuša liječiti transplantacijom potonjih stanica.* Proosteoklasti pristigli krvlju, nakupljaju se u dijelu kosti koji je u razgradnji te se pod utjecajem osteoblasta i citokina diferenciraju i aktiviraju u osteoklaste koji potom razlažu kost (Slika 1). *Ovaj složen proces diferencijacije i aktivacije osteoklasta posredovan osteoblastima i kontroliran raznim genima i proteinima može biti poremećen na bilo kojoj razini što rezultira*



Slika 2. Aktivirani osteoklast koji razlaže kost. Ugljični-dioksid (CO_2) nastao staničnim disanjem pretvara se u ugljičnu kiselinu djelovanjem enzima karboanhidraze II, koja potom spontano disocira na protoni i bikarbonat. Protoni zatim budu izbačeni u Howshipovu lakunu uz utrošak energije vakuolarne protonske pumpe (H^+ -ATPaza) gdje otapaju hidroksi-apatit na sastavne dijelove, minerale kalcij i fosfor. To je proces demineralizacije odnosno razlaganja kosti koji u osteopetrozi zataji. Osim anorganskog dijela razlaže se i organski dio, trostruka uzvojnica kolagena tipa I djelovanjem kisele proteaze katepsina K (CTSK) te ostali proteini koštanog matriksa djelovanjem metaloproteaza (MM9). Sve ione vodike i razgradne enzime luči aktivirani osteoklast. Svi razgradni produkti budu ubačeni u osteoklast procesom transcitoze, a potom prebačeni vakuolama punim tartarat rezistentne kisele fosfataze (TRACP) koja ih dodatno razgradi na suprotnu stranu osteoklasta i potom van njih.

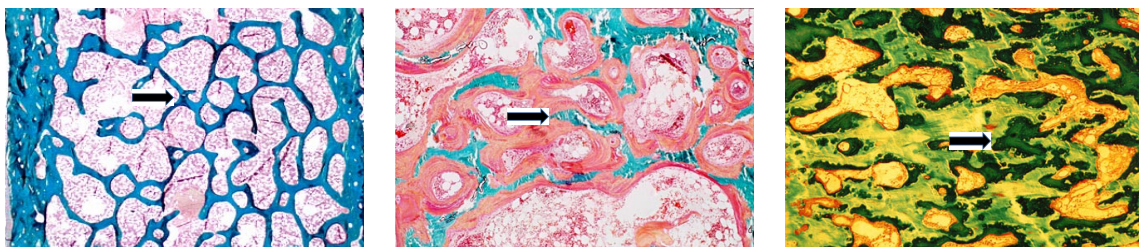
osteopetrozom najčešće s povećanim brojem nefunkcionalnih osteoklasta.

Što znači razgraditi kost? Razgraditi kost znači demineralizirati je uz pomoć osteoklasta odnosno osloboditi kalcij, fosfat i vodu iz hidroksiapatita koji je uklopljen u kolagen tipa 1 i ostale velike molekule koštanog matriksa. Osnovni proces kojim osteoklasti to čine jest izlučivanje vodika koji zakisele hidroksiapatit i time ga jednostavno kemijski otope (Slika 2). *Kada kost nije moguće razgraditi nastaje osteopetroza.*

Histološki, dvije su vrste kosti, kortikalna ili kompakta koja se nalazi s vanjske strane i trabekularna ili spongioza (spužvasta kost) s unutarnje strane kosti. Obje su podložne razgradnji posredovanju osteoklastima jer na taj način kosti isprva i nastaju, a nakon toga se održavaju takvima. Kortikalna kost se oblikuje rubnom razgradnjom kojom joj se održava normalna debljina. Ukoliko osteoklasti ne razgrađuju dovoljno te kosti nastaje hiperostoza odnosno zadebljanje kortikalne kosti kao jedno od obilježja osteopetroze. Trabekularna kost ili spongioza nastaje tako da se najprije stvori zbijena ne-spužvasta kost, a tek onda osteoklasti razgrađuju djeliće te kosti da bi nastale šupljine spužvaste kosti i da bi nastala središnja šupljina u koju će se potom smjestiti stanice koštane srži. *Ako je funkcija osteoklasta poremećena potonji proces neće biti moguć pa će ta isprva zbijena i mineralizirana kost i ostati zbijena i ne-demineralizirana. Drugim riječima, izostat će formiranje trabekula spužvaste kosti i središnje šupljine koštane srži i nastat će osteopetroza.*

Patohistološki, osteopetroza je posljedica općeg izostanka razgradnje središnjeg spužvastog dijela kosti tijekom razvoja, a ne prekomjerne mineralizacije kosti. Drugim riječima, primarno mineralizirana hrskavica nastala tijekom normalnog procesa enhondralne osifikacije u predmnijevanom području spužvaste kosti ostaje nerazgrađena pa tako zaostaje prethodno normalno mineralizirana i zbita kost na mjestu gdje ne bi smjela zbog čega spužvasti dio kosti nije onako šupljikav kako bi trebao biti da bi predstavljao primjeren prostor za razvoj stanica koštane srži i primjerenu građu za dovoljnu čvrstinu koštanih jedinica, osteona (Slika 3). Kortikalni dio kosti je po prostornoj jedinici uredne mineralizacije i gustoće, samo je širi od normalnog pa je ukupno gledajući previše mineraliziran i gust. *Zbog svega toga je osteopetrozna kost krhka i lomljiva.*

Unatoč povećanom broju osteoklasta izostaje njihova funkcija i stvaranje primjerene sržne šupljine u središnjem dijelu kosti. Pomoću elektronskog mikroskopa se može potvrditi da naborana membrana osteoklasta nije normalno formirana što upućuje na njihovu nemogućnost razgradnje kosti.



Slika 3. Histološki prikaz mineraliziranog koštanog matriksa obojen po Goldneru, svjetlosni mikroskop, uvećanje 5-10 x. Lijevo, strelice pokazuju normalno oblikovan i mineraliziran matriks bioptata ili jačne kosti, u sredini oskudno mineraliziran matriks (osteomalacija), a desno nedovoljno demineraliziran i razgrađen koštani matriks što rezultira povećanjem gustoće kosti i osteopetrozom.



Slika 4. Radiološki izgled normalnih (desno) i osteopetroznih kosti ruku (lijevo).

Radiološki, tri su nijanse kosti koje proizlaze iz histološke građe i pripadajuće mineralne gustoće, bijela koja odgovara kompakti, manje bijela odnosno sivkasta koja odgovara spongiozi i tamna ili crna koja odgovara središnjoj šupljini koštane srži. *Kada je kost u svim djelovima gotovo jednake mineralne gustoće, prvenstveno zato što u unutaršnjem i središnjem dijelu nije primjereno demineralizirana i razgrađena, nastaje osteopetrozna kost koja radiološki izgleda u cijelosti bijelo bez nijansi (Slika 4).*

Podjela

Osteopetroze možemo podijeliti prema načinu nasljeđivanja, težini kliničke slike ili prema mutiranom genu i proteinu. Prema načinu nasljeđivanja tri su osnovna tipa osteopetroze: autosomno recesivna koja može biti maligna ili benigna, intermedijarna i autosomno dominantna benigna ili adultna (Tablica 1).

1. Teška novorođenačka ili infantilna osteopetroza (maligna ili kongenitalna) nasljeđuje se autosomno recesivno, očituje se tijekom prve godine života, najčešće već od prvih dana života, a nastaje zbog poremećaja izlučivanja vodika na mjestu razgradnje kosti osteoklastima. Broj osteoklasta je povećan, no funkcija im je poremećena. Na bolest se posumnja klinički, dijagnoza se postavlja radiološki, a dodatno potvrđuje genskom analizom. U genskoj osnovi najčešće (oko 50-60%) su mutacije gena TC1RG1 (drugi naziv ATP6i) na dijelu kromosoma 11q13 koji kodira podjedinicu alfa-3 protonske crpke koja prenosi vodik iz osteoklasta u Howshipovu lakunu gdje se razlaže kost. Rijetko se nađu mutacije CICN7 gena u dijelu kromosoma 16q13 koji kodira kloridni kanal zadužen za prijenos klorida u područje razgradnje kosti ili mutacije GL/OSTM1 gena u dijelu kromosoma 6q21 koji kodira jedan transmembranski protein osteoklasta.

Klinički, među prvim simptomima već od najranije životne dobi je često otežano prohodan ili začepljen nosić zbog poremećenog razvoja nazalnih i paranazalnih šupljina. Dojenčad slabo napreduje, boluje od učestalih po život opasnih infekcija, blijeda su, puna modrica i točkastih krvarenja, a sve zbog koštane srži koja ne radi kako bi trebala jer je središnja koštana šupljina nedovoljno razvijena i doslovno zatrpana ne-demineraliziranim matriksom i povećanim brojem poremećenih osteoklasta što rezultira normocitnom anemijom, limfopenijom i granulocitopenijom, trombocitopenijom, ekstramedularnom hematopoezom i posljedičnim uvećanjem jetre i slezene. Potonja kompenzacijska reakcija isprva omogućava kakav takav život djetetu. Međutim, razvoj sekundarnog hipersplenizma dodatno pogoršava slabokrvnost. Javljaju se problemi s vidom, sluhom, bulbomotorikom, mimikom, ali i opskrbom mozga krvlju s mogućim inzultom, a sve zbog tijesnog prolaza kranijalnih živaca i žila kroz sužene koštane otvore glave. Unatoč povećanoj gustoći, kosti su krhke i lomljive. Glava je povećana s naglašenim čeonim izbočinama, moguć je hidrocefalus, lice je dizmorfično, korijen nosa uleknut, dijete može psihomotorno zaostajati, biti dizartrično i

Tablica 1 Podjela nasljednih poremećaja s povećanom gustoćom kosti prema referenci broj 2.**Osteosklerozne displazije u novorođenčeta:**

Blomstrandova displazija

Dezmosteroloza

Caffeyeva bolest (infantilna kortikalna hiperostoza uključujući blaže oblike i teški prenatalni oblik)

Raineova displazija

Grupa poremećaja s povećanom gustoćom kosti bez promjene oblika zahvaćenih kosti:

Osteopetroza, teški oblik u novorođenčeta i dojenčeta

Osteopetroza, intermedijarni oblik

Osteopetroza s renalnom tubularnom acidozom

Osteopetroza s kasnim početkom tipa 1 i tipa 2

Osteopetroza s ektodermalnom displazijom i imunološkim poremećajem (OLEDAID)

Piknodizostoza, Osteopoikiloza, Melorostoza s osteopoikilozom, Dizostoskleroza i Osteomezopiknoza

Prugasta osteopatija s kranijalnom sklerozom

Osteopetroza s dojenačkom neuroaksonalnom displazijom

Osteoskleroza, Stanescov oblik

Grupa poremećaja s povećanom gustoćom kosti koje zahvaćaju metafize i/ili dijafize

Kraniometafizna displazija, autosomno dominantan i recesivan oblik

Kraniometadijafizna displazija, *Wormian bone* oblik

Camurati-Engelmann dijafizna displazija i Camurati-Engelmann dijafizna displazija tipa 2

Okulodentoosealna displazija (ODOD), blaži oblik i okulodentoosealna displazija (ODOD), teški oblik

Osteoktazija s hiperfosfatazijom (juvenilni oblik Pagetove bolesti)

Sklerosteoz, Endostealna hiperostoza, uključujući van Buchemov oblik

Trihodentoosealna displazija

Dijafizna medularna stenoza sa zloćudnim procesom, kraniodijafizna displazija i kraniosteartropatija

Endostealna skleroza s cerebelarnom hipoplazijom

Lenz-Majewskiova hiperostotična displazija

Pyleova bolest ili metafizna displazija, uključujući Braun-Tinschertov oblik

Pahidermoperiostoza

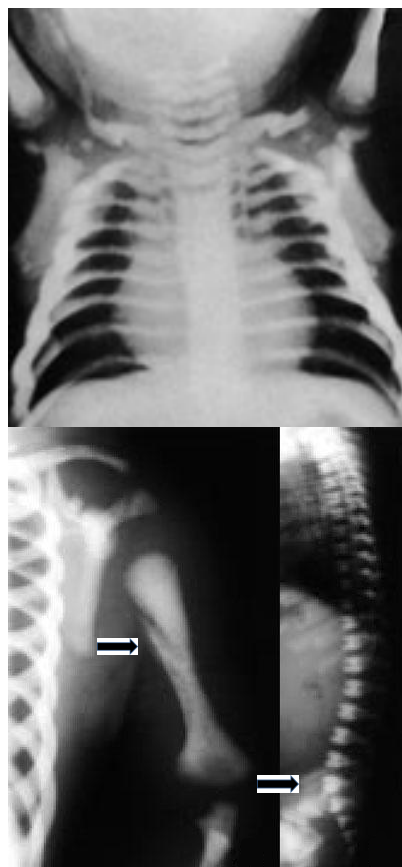
Dijafizna displazija s anemijom, Ghosalov oblik

razviti tetaniju zbog poremećenog metabolizma kalcija. Denticija je odgođena. Čest je osteomijelitis zbog loše koštane cirkulacije.

Fizikalnim pregledom još se može naći smanjeni rast, nistagmus, strabizam, proptoza, anosmija, kronični rinitis, hipertelorizam, pareza facijalisa, sljepoća, gluhoća, edem papile optikusa, atrofija retine, distendiran trbuh zbog hepatosplenomegalije i *genua valga*.

Laboratorijski možemo naći, osim pancitopenije hipokalcemiju, povišenu aktivnost koštane alkalne fosfataze i PTH, a u nekim slučajevima i tartarat rezistentne kisele fosfataze. Može se naći i povećana koncentracija moždanog izoenzima kreatin kinaze u krvi (BB-CK) koji je osim u mozgu aktivan i u osteoklastima.

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. Ovisno o težini hipokalcemije mogu nastati tetanički grčevi i rahitičke demineralizirajuće promjene u zoni rasta kosti (osteopetrorahitis). U slučaju uspješnog izlječenja može nastati teška hiperkalcemija zbog oslobađanja velike količine kalcija ranije zarobljenog u kostima.



Bolest se prepoznaje radiološki patognomoničnim nalazom generalizirane osteoskleroze odnosno pojačane gustoće trabekula cjelokupnog kostura, a posebno aksijalnog s izbrisanim razlikom između kompaktne i spužvaste kosti te po hiperostozu odnosno proširenju kortikalnog dijela kosti. Takva kost na rentgenskoj slici izgleda u cijelosti bijela (Slika 5).

Denzitometrija kosti se rutinski ne koristi jer je rezultat moguće unaprijed predmijevati. Iako je svaka pojedina koštana jedinica normalno mineralizirana, a ne prekomjerno, ukupna mineralna gustoća po jedinici površine kosti je povećana zbog nedovoljne demineralizacije pojedinih dijelova.

Prenatalna dijagnoza je moguća. Bolest se može otkriti ultrazvučno u 18-om tjednu gestacije ili genskom analizom.

Neliječena ili bezuspješno liječena djeca umiru većinom u prvim godinama života. Zbog toga je pravovremena dijagnoza i razjašnjenje etiologije preduvjet uspješnog liječenja.

Terapija izbora je transplantacija krvotvornih matičnih stanica ukoliko postoji HLA-podudaran davatelj koštane srži. Transplantacija je složen i moguće opasan postupak. Ako uspije može značiti izlječenje, no ne uspijeva u svih bolesnika. Najveći uspjeh postiže se ukoliko je postupak proveden u prva tri mjeseca života. Nakon te dobi uspjeh je sve manji. Najbolje je dijete uputiti u visoko specijalizirani centar. U procijeni veličine medularnog kanala u središnjem dijelu kosti prije i nakon transplantacije pomaže imunoscintigrafija

Slika 5. *Infantilna osteopetroza. U cijelosti povećana gustoća kosti (gornji dio slike). Središnji medularni kanal nije uočljiv u nadlaktičnoj kosti, ali je vidljiv lom u području dijafize (strecila lijevo). Osteopetroza kralježaka i kosti zdjelice (strelica desno)*

kosti. S istim ciljem koristi se i magnetna rezonancija koja je uz to još bitna i za procijenu degenerativnih promjena bijele tvari. Kompjuterizirana tomografija je najbolja pretraga za procijenu kompromitiranosti žila i živaca pri prolasku kroz sužene koštane otvore u glavi.

Ukoliko ne postoji HLA-podudaran davatelj liječenje se provodi kombinacijom visokih doza kalcitriola koji potiče diferencijaciju i funkciju osteoklasta i rekombinantnim ljudskim interferonom gama 1b koji također potiče rast osteoklasta i povećava produkciju baktericidnog superoksida u granulocitima i monocitima-makrofagima koji su posljedično tomu uspješniji u suzbijanju infekcija. Potonji način liječenja dovodi do napretka u 25-30 % bolesnika. Genska terapija zasad nije moguća. U posljednje vrijeme istražuju se mogućnosti transplantacije matičnim stanicama iz pupkovine ili infundiranje osteoklasta uzgojenih u staničnim kulturama

2. Intermedijarni oblik osteopetroze nasljeđuje se autosomno recesivno i po mnogočemu je sličan malignoj infantilnoj osteopetrozi s time da su tegobe blaže i kasnije se javljaju. Lomljive kosti i problemi vezani uz to najčešće otkriju bolesnika. Češća je makrocefalija. Zatajenje koštane srži i hepatosplenomegalija rijetko se viđaju.

3. Osteopetroza s renalnom tubularnom acidozom je enzimopatija koja po svome tijeku također pripada intermedijarnom obliku osteopetroze, ali je opisujemo odvojeno. Nasljeđuje se autosomno recesivno. Nastaje zbog manjka izoenzima karboanhidraze II u osteoklastima koji sudjeluje u produkciji vodika u procesu zakiseljavanja ključnog za razlaganje kosti.

Klinički, bolest se očituje u prve dvije godine života. Bolesnici su skloni lomljenju kosti, deformitetima zubi, intrakranijalnim kalcifikacijama koje mogu dovesti do mentalne retardacije, problemima s vidom i sluhom zbog uskih koštanih otvora kroz koje prolaze kranijalni živci i blažoj do umjerenoj anemiji koja nije posljedica zatajenja koštane srži. Uz to djeca razviju i renalnu tubularnu acidozu jer karboanhidraza osim u kostima obavlja svoju zadaću i u proksimalnom kanaliću nefrona gdje je zbog njene poremećene funkcije smanjena reapsorpcija bikarbonata.

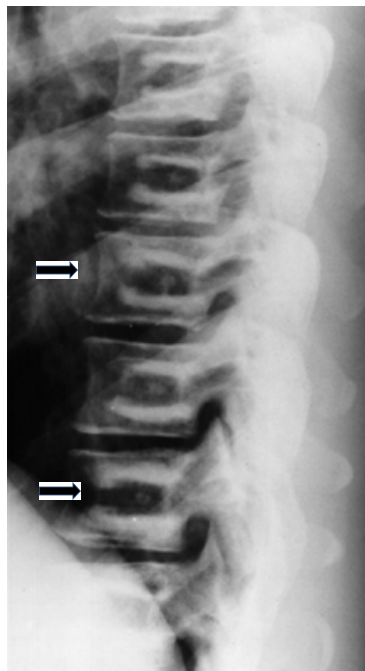
Laboratorijski, u krvi možemo naći nisku koncentraciju bikarbonata s hiperkloremičkom metaboličkom acidozom i alkalnu mokraću zbog bikarbonaturije bez ostalih znakova Fankonijevog sindroma. Može se pojaviti hiperkalciurija, medularna nefrokalcinoza i nefrolitijaza. Pancitopenija je odsutna. Smanjenu aktivnost enzima u dijagnostičku svrhu najlakše je izmjeriti u eritrocitima.

Radiološki, kosti su sklerotične, širih metafiza, a intrakranijalno se mogu naći kalcifikacije prvenstveno u kortikalnoj sivoj tvari i bazalnim ganglijima.

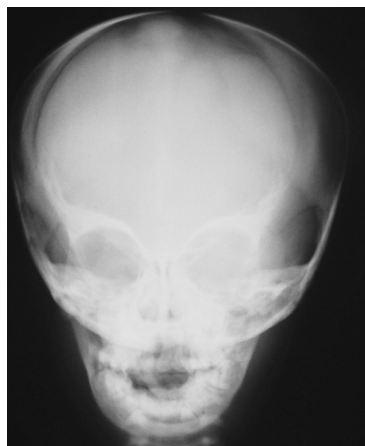
Terapija transplantacijom krvotvornih matičnih stanica ne korigira acidozu. S dobi osteopetroza i simptomi u većine bolesnika jenjaju tako da se ovaj tip osteopetroze zasada ne liječi aktivno.

4. Osteopetroza s kasnom pojavom tipa 2 (s kasnim početkom, osteopetroza tipa 2) (Albers-Schönbergova bolest) benigni je oblik osteopetroze koji se nasljeđuje autosomno dominantno.

Klinički, očituje se u adolescenciji ili odrasloj dobi, blaže je kliničke slike i blažeg tijeka bolesti u odnosu na prethodne oblike. Često je asimptomatska pa se otkriva tek slučajno pri rentgenskom slikanju zbog drugih problema ili zbog pucanja kosti. Tada se najčešće radiološki vide jako bijele kosti povećane mineralne gustoće i to ponajprije aksijalnog skeleta, naročito kralježaka koji podsjećaju na *sandwich* (Slika 6), baze lubanje koja na slici odaje dojam naočala (Slika 7) ili nalaz „kosti u kosti“ zdjelice (Slika 8), dugih kosti ili falanga. Ortopanogram pokazuje osteosklerozu



Slika 6. Osteopetroza s kasnom pojavom tipa 2. Kralješci koji izgledom podsjećaju na sandwich (strelice).



Slika 7. Kosti baze lubanje odaju dojam naočala.



Slika 8. Gornji dio slike prikazuje "kost u kosti" zdjelice u bolesnika s Albers-Schönbergovom bolešću. Za usporedbu, donji dio slike prikazuje kosti zdjelice u osobe koja ne boluje od osteopetroze.

obje čeljusti. Ostale tegobe su bolovi u leđima, niži rast, *coxa vara*, impaktirani zubi i osteomijelitis nakon njihovog vađenja.

Laboratorijski nalazi su u pravilu uredni. Može se naći povišena koncentracija PTH u sklopu hiperparatiroidizma i povišena aktivnost tartarat rezistentne kisele fosfataze. U genskoj podlozi je *missense* mutacija jednog alela *C1CN7* gena što vodi poremećenoj funkciji kloridnog kanala koji

sudjeluje u procesu zakiseljavanja i demineralizacije kosti.

Terapija se uglavnom svodi na dentalno, kirurško i ortopedsko zbrinjavanje ozljeda koje zahtijeva pažljiv pristup jer su kosti istovremeno krute i krhke i teže trpe kirurške instrumente i postupke.

Diferencijalna dijagnoza

Mnogo je poremećaja i bolesti koje rezultiraju povećanom mineralnom gustoćom kosti ili mogu klinički i/ili radiološki sličiti osteopetrozi. Ti su poremećaji navedeni u tablicama 1 i 2.

Prognoza

Prognoza ovisi o tipu osteopetroze, pravovremenosti dijagnoze, vremenu početka i uspješnosti liječenja. Maligna infantilna osteopetroza je oblik koji ima najlošiju prognozu i može završiti smrtnim ishodom, no ako postoji HLA-podudaran davatelj i ako se transplantacija učini na vrijeme i kako treba i protekne bez nepopravljivih komplikacija moguće je potpuno izlječenje u 45-50 % bolesnika.

Zaključak

Sva stanja s povećanom gustoćom kosti zahtijevaju što brže razjašnjavanje kako bi se na vrijeme započelo pravilno liječenje, što je u nekim od njih i jedini način preživljenja

Tablica 2 Diferencijalna dijagnoza poremećaja i bolesti s povećanom gustoćom kosti.¹

Nasljedne bolesti kosti:
Navedeni u Tablici 1
Metabolički poremećaji:
Otrovanje fluorom
Otrovanje teškim metalima
Otrovanje bisfosfonatima
Hipervitaminoza A i hipervitaminoza D
Hipoparatiroidizam, pseudohipoparatiroidizam
Milk-alkali sindrom
Zarazne bolesti:
S hepatitisom C udružena osteoskleroza
Teške infekcije uzrokovane respiratornim sincicijskim virusom i virusom ospica
Osteomijelitis
Zloćudne bolesti:
Leukemije
Limfomi
Mastocitoza
Multipli mijelom
Koštane metastaze
Ostali uzroci:
Ionizirajuće zračenje
Sarkoidoza
Tuberozna skleroza
Difuzna idiopatska skeletalna hiperostoza
¹ Neka stanja uzrokuju samo lokalizirano povećanje gustoće kosti

Literatura

1. Whyte Michael P. Osteopetrosis. U: Royce PM, Steinmann B, ur. Connective tissue and its heritable disorders. 2. izd. Wiley-Liss, New York, 2002:789-807.
2. Superti-Furga A, Unger S, and the nosology group of the international skeletal dysplasia society. 2007. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. Am J Med Genet Part A 143A:1-18.
3. Dumić M. i Mardešić D. Bolesti koštanog sustava. U: Mardešić D, i suradnici. Pedijatrija. Školska knjiga. Zagreb, 2002:1060-61.
4. Askmyr MK, Fasth A, and Richter J. Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis. British Journal of Haematology, 2008; 140:597-609.
5. de Vernejoul MC. Sclerosing bone disorders. Best Practice and Research Clinical Rheumatology. 2008; 22:71-83.
6. Fattore AD, Cappariello A, and Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. Bone. 2008; 42:19-29.
7. Kornak U, and Mundlos S. Genetic disorders of the skeleton: a developmental approach. Am J Hum Genet. 2003; 73:447-474.

Hipokalcemija i tetanija

Darko Richter

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Tetanija je kombinacija kliničkih simptoma i znakova na skeletnoj muskulaturi koji su posljedica hipokalcemije. Uključuje 1. klasične spontane ili iznuđene (Trousseauov znak) karpopedalne spazme; 2. opistotonus, 3. hiperrefleksiju, 4. stridor zbog laringospazma i 5. toničko-kloničke konvulzije. Hipokalcemija je također popraćena drugim kliničkim promjenama izvan skeletne muskulature: 1. parestezijama u području prstiju, usana i jezika (akroparestezije); 2. boli u popo-rečno-prugastoj muskulaturi; 5. gubitkom svijesti, obično u tijeku toničko-kloničkih konvulzija; 6. oslabljenom kontraktilnošću miokarda. Tetanija se obično manifestira nakon dužeg vremena hipokalcemije, kada se dekompenziraju mehanizmi održavanja fiziološke koncentracije Ca^{++} ili/i kada se upletu faktori koji mogu slomiti regulatorne mehanizme normokalcemije, npr. respiracijska alkaloza kod akutnih dišnih infekcija koje prati inicijalna tahipneja. Simptomi tetanije ponavljaju se i do 10-ak dana prije nego konačno budu prepoznati i identificirani nalazom snižene koncentracije ioniziranog kalcija u krvi.

Tetanija nastaje kao posljedica teškog stupnja hipokalcemije, tj. smanjenja koncentracije ioniziranog kalcija u optoku. Tetanija je hitno stanje koje valja klinički prepoznati ili na nj posumnjati, po mogućnosti potvrditi nalazom snižene koncentracije Ca^{++} u krvi i promptno intervenirati intravenskim davanjem pripravka kalcija u obliku glukonata ili u obliku klorida. Otopina 10% Ca-glukonata sadržava kalcija 0,225 mmol/mL ili 9 mg/mL. Otopina 10% CaCl_2 sadržava kalcija 0,675 mmol/mL ili 27,2 mg/mL. Razlika ova dva pripravka jest u većem sadržaju Ca^{++} , ali i većem nadražaju perifernih vena otopinom kalcijevog klorida, koji se zbog toga radije daje putem centralnog venskog katetera.

Liječenje akutne tetanije jednako je za novorođenčad, dojenčad i djecu:

1. 10% Ca-glukonat 1-2 ml/kg polagano i.v. / 5-10 min (9-18 mg/kg ili 0,225-0,45 mmol čistog Ca / kg). Može se nastaviti u trajnoj infuziji, najviše 5 ml/kg/24 h, ili nakon 6 h ponoviti akutnu dozu;
2. ili: 10% CaCl_2 0,1 ml / kg razrijeđeno u 10 puta većem volumenu *aquae redestillatae* polagano i.v. / 5-10 min (2,7 mg ili 0,0675 mmol čistog Ca / kg). Može se nastaviti u trajnoj infuziji, najviše 2 ml/kg/24 h, ili nakon 6 h ponoviti akutnu dozu.

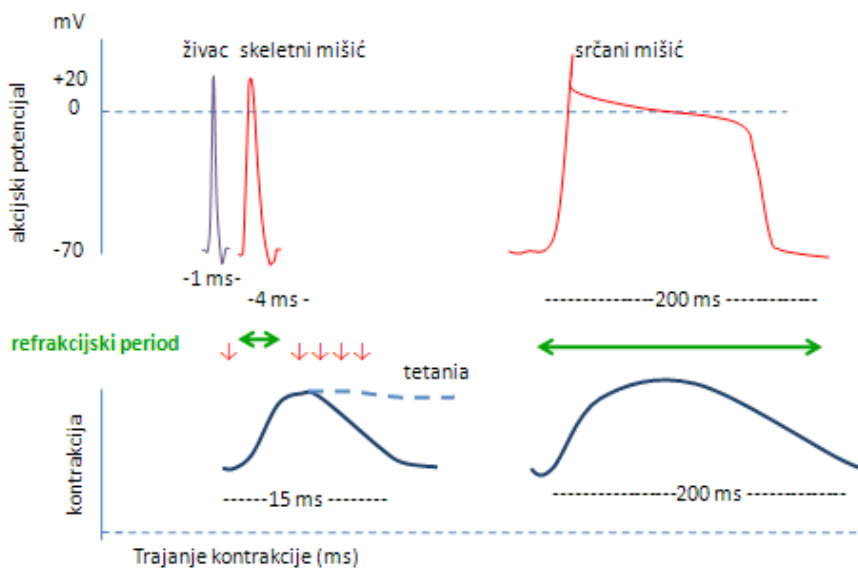
Ponekad nakon početne doze situacija može nalagati i drugačiji pristup. Dnevna i.v. doza održavanja Ca za novorođenčad iznosi 1,5-2 mmol/kg; za dojenčad i djecu <25 kg 0,5-1 mmol/kg; za djecu 25-40 kg 0,25-0,75 mmol/kg; za djecu >40 kg i odrasle 0,1-0,15 mmol/kg.

Preduvjet za učinkovito liječenje hipokalcemije jest uredna koncentracija Mg u krvi (vidjeti dalje u tekstu). Ukoliko je Mg snižen, osobito ako je <0,45 mmol/L, daje se MgSO_4 , 25-50 mg/kg, tj. 0,05-0,1 ml/kg otopine 50% MgSO_4 s time da se ta doza razrijedi s 10 puta većom količinom *aquae redestillatae* i infundira tijekom 2-4 h.

Tetanija je klinički fenomen **aksonske hiperekscitabilnosti** pri čemu se na mioneuralne ploče slijevaju depolarizacijski valovi frekvencijom do 300 Hz (tj. 300 okidanja u sekundi). Ekscitabilnost

je temeljno svojstvo neuralne stanice. Počiva na sposobnosti aksonske membrane da otvori Na^+ kanale za prodor izvanstaničnog Na^+ u citoplazmu. Time nastaje električni fenomen depolarizacije, tj. promjene mirujućeg membranskog potencijala u akcijski, koji se propagira duž aksona. Ovi su kanali pod inhibitorim utjecajem Ca^{++} . Tetaniju uzrokuje niska koncentracija Ca^{++} u izvanstaničnoj tekućini, koja je vidljiva kao niska koncentracija Ca^{++} u plazmi. Izostankom blokade Na^+ kanala, dolazi do hiperekscitabilnosti i iznudevih ili spontanih znakova tetanije.

Aksijski potencijal traje 1 ms i preko mioneuralne ploče prenosi se kemijskim putem (acetilko-lin) na skeletni mišić. Njegov akcijski potencijal traje 4 ms, a posljedična kontrakcija koja počne vrhom mišićnog akcijskog potencijala potraje 15-20 ms. Apsolutni refraktorni period skeletne muskulature traje za vrijeme mišićnog akcijskog potencijala (4 ms), a ostatak vremena, dok još traje kontrakcija miofibrila (15 ms), postoji mogućnost primanja novog neuralnog podražaja i nastanka novog mišićnog akcijskog potencijala. Kod hipokalcemije se može raditi o aksonalnim akcijskim potencijalima visoke frekvencije (300 Hz tj. ~1 okidanje svake 3 milisekunde) pa je jasno da se i s puno nižim frekvencijama može postići tetanizacija mišića (već od 50 Hz, odnosno 1 okidanje svakih 20 ms). Na slici 1 prikazani su akcijski potencijali neuralne stanice, miofibrila i srčanog mišića. Srčani se mišić ne može tetanizirati, jer se njegov akcijski potencijal proteže tijekom cijelog vremena kontrakcije pa je, teorijski i praktički, srčani mišić moguće dovesti samo u fibrilaciju.



Slika 1. Akcijski potencijali živca, skeletnog mišića i srčanog mišića. Tetanizirati se može skeletni, ali ne i srčani mišić. U skeletnom mišiću, dok kontrakcija još nije popustila, ali je završio refraktorni period, uslijede novi neuralni podražaji koji mišić zadržavaju u trajno kontrahiranom stanju. U srcu to nije moguće, jer se akcijski potencijal i apsolutni refrakcijski period protežu u istom vremenu pa je završetkom električnog završen i mehanički fenomen i novi podražaj, ako je visokofrekventan, može dovesti do fibrilacije, ali ne i trajnog grča.

Pogrešno je misliti da je tetanija posljedica mišićne hiperekscitabilnosti. Ca^{++} je bitni kation u povezivanju procesa električnog impulsa (akcijskog potencijala) i mehaničke kontrakcije i njegov manjak može samo doprinositi slabijoj kontraktilnosti. Iako to nije toliko očito kod skeletne muskulature, gdje je u sarkotubularnom sustavu unutar citoplazme miofibrila sekvestriran unutarstanični Ca^{++} koji se otpušta u slobodni dio citoplazme na električni podražaj akcijskim potencijalom i vezivanjem za troponin omogućuje kontrakciju, a zatim se iz citoplazme vraća u sarkotubularni deponij, kod srčanog je mišića situacija drugačija: nema pohrane značajnije količine sarkotubularnog Ca^{++} , koji se, nakon otpuštanja u citoplazmu i nakon svake kontrakcije, mora nadopunjavati iz izvanstaničnog odjeljka. Stoga je u hipokalcemiji **smanjena kontraktilnost miokarda** i mogu postojati znaci srčanog zatajenja i slabog odgovora na digitalis. Blokatori Ca^{++} kanala mogu, u ovakvoj situaciji, uzrokovati ireverzibilnu asistoliju. Sasvim usputno, u novorođenčadi je, i bez hipokalcemije, osobito izražen oskudni sadržaj Ca^{++} u srčanom mišiću te je općenito u dojenačkoj dobi primjena blokatora Ca^{++} kanala kontraindicirana.

Neuralna, a ne mišićna, hiperekscitabilnost, objašnjava i ostale ekstrapuske kliničke simptome i znakove hipokalcemije: **parestezije** se objašnjavaju hiperekscitabilnošću aksona osjetnih aferentnih neurona. **Gubitak svijesti** vjerojatno je posljedica paroksizmalnog izbijanja hiperekscitabilnih neurona središnjeg živčanog sustava. Konvulzije se obično opisuju kao toničko-kloničke i kratkotrajne (do 5 minuta). Nema literaturnih podataka o promjenama EEG-a tijekom samog napada, jer su kratkotrajni, ali je **EEG je neposredno nakon napada obično uredan**. Bol u poprečno-prugastoj muskulaturi vjerojatno je posljedica grčenja. Mala djeca mogu promijeniti ponašanje u smislu neraspoloženja, inapetencije, **davati opći alglični dojam**, mijenjati boju puti u preljevima bljedila i doimati se nešto „tvrđim“ na dodir. Takav inspeksijsko-palpacijski nalaz više vodi diferencijalno-dijagnostičkim promišljanjima i pretragama u pravcu nekog zbivanja u trbuhu, nego hipokalcemije. Zbog spazma laringealne muskulature u djece se može javiti **stridor** pa čak i gušenje, koje se bezuspješno liječi inhalacijama adrenalina i kortikosteroidima, koji mogu samo pogoršati hipokalcemiju i spazam. Uvijek bi bilo dobro imati pred očima ukupni morbidni kontekst i zapitati se može li on biti podloga hipokalcemiji, a klinička slika biti kompatibilna s tetanijom.

Spazmi skeletne muskulature mogu biti tako snažni da znaju na određenim mjestima, prvenstveno na femuru i humerusu, prouzročiti **patološke frakture** (slika 2). To je razmjerno rijetko, iako ne i nepoznato, a tome su sklone demineralizirane kosti kod dugotrajnih stanja hipokalcemije sa sekundarnim hiperparatireoidizmom. Patološke frakture u konvulzivnim stanjima opisane su još jedino kao nuspojava elektrokonvulzivne terapije u psihijatrijskim indikacijama.

Glavni prehrambeni izvori kalcija su mlijeko, mliječni proizvodi i jaja. Kalcij je dvovalentni kation i, kao i svi viševalentni kationi (usp. Fe^{++}), za dostatnu resorpciju u tankom crijevu (oko 10-15% ukupno pojeđenog Ca) neophodan mu je transportni protein. To je *Calcium Binding Protein* (CaBP) koji se u enterocitima sintetizira pod utjecajem $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ vitamina, a ovaj se, poput steroidnog hormona, veže za citoplazmaski receptor i inicira nuklearnu sintezu CaBP. Više od 99% Ca u organizmu nalazi se u kostima. U optoku se Ca nalazi 50% kao slobodni ionizirani Ca^{++} , 40% vezan za albumin, a 10% u kompleksu s anionima, u prvom redu fosfatima. **Fiziološki**



Slika 2. Subtrohanterna patološka fraktura uz antalglični položaj desne noge, na terenu dugotrajne hipokalcemije i teške demineralizacije kostiju. Dijete je bolovalo od teške kombinirane imunodeficiencije, neuspješno liječene presađivanjem koštane srži, te u nastavku graft-versus-host bolesti s teškom lezijom crijeva, malapsorpcijom i malnutricijom.

aktivan jest samo ionizirani Ca^{++} i homeostatski mehanizmi osjetljivi su samo na koncentraciju ioniziranog Ca^{++} . Ukupna koncentracija Ca u serumu iznosi 2,20-2,70 mmol/L, a Ca^{++} 1,13-1,30 mmol/L. U novorođenčeta u prvih nekoliko dana je taj raspon značajno širi. Varijacije u koncentraciji albumina vuku promjene ukupnog, ali ne i ioniziranog Ca^{++} (cca 0,2 mmol/L Ca za svakih 10 g/L albumina), dok promjena pH prema alkalnoj strani povećava vezanost za albumine i smanjuje koncentraciju ioniziranog Ca^{++} za 0,2-0,5 mmol/L po svakoj jedinici porasta pH (npr. porast s pH 7,40 na pH 7,50, smanjuje koncentraciju Ca^{++} za 0,02-0,05 mmol/L; ako je polazna koncentracija Ca^{++} bila 1,13, tada je koncentracija u novim pH uvjetima 1,08-1,18 mmol/L). Resorbirani Ca prolazi cirkulacijom, ulazi u kost, izlazi iz kosti i pretežiti dio resorbiranog Ca izluči se na kraju bubregom. U bubregu se Ca može reapsorbirati u svim tubularnim segmentima (osim sabirnim cijevima), a pojačano pod utjecajem PTH u distalnim tubulima. Stalna koncentracija Ca^{++} u krvi rezultanta je interakcije 1,25-(OH)₂-D₃, parathormona (PTH) i receptora za detekciju Ca^{++} (Calcium Sensing Receptors – CaSR). CaSR se nalazi na površini glavnih stanica paratireoidnih

žlijezda. Osjetljiv je na pad Ca^{++} u izvanstaničnoj tekućini te aktivira izlučivanje PTH. PTH putem svojih receptora pojačava mobilizaciju Ca iz kostiju, pojačava reapsorpciju Ca u distalnom tubulu bubrega, a pojačava ekskreciju fosfata, aktivira 1α -hidroksilazu u stanicama bubrežnog tubula i pojačava sintezu $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ te time posredno pojačava intestinalnu resorpciju Ca. Demineralizacijom mineralizirane kosti i sprečavanjem mineralizacije novostvorenog osteoida i kosti koja raste, PTH ostavlja neinhibiranom osteoblastičnu aktivnost koja je očita po porastu alkalne fosfataze, a klinički i rendgenski daje sliku rahitisa i demineralizacije. Neometano izlučivanje PTH i njegovo djelovanje na ciljne organe zavisi o izvanstaničnoj koncentraciji Mg^{++} : koncentracije ispod 0,7 i osobito 0,45 mmol/L ometaju / onemogućuju učinkovito liječenje hipokalcemije i moraju se istodobno korigirati. Deplecija Mg nastaje zbog malapsorpcije u tijeku proljevskih bolesti, ili intenzivne diuretske terapije, a u odraslih još zbog alkoholizma.

U obradi hipokalcemije valja učiniti slijedeće pretrage: Ca ukupni i ionizirani, P, Mg, acidobazni status i ostale elektrolite, alkalnu fosfatazu, kreatinin, intaktni PTH te metabolite vitamina D: 25-OH-D_3 (inaktivni prekursor, odražava zalihe vitamina D) i $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ (aktivni hormon, odražava aktivnost 1α -hidroksilaze iz bubrega). U urinu valja izmjeriti pH, Ca, P, kreatinin (Cr) i glukozu. Nalazi u krvi dolaze s referentnim vrijednostima laboratorija u kojem su mjereni. Nalazi u urinu mogu se učiniti u 24-h urinu ili, brže i jednostavnije, u jednokratnom uzorku. Nalaz Ca u urinu viši od 0,12 mmol/kg/d znači hiperkalciuriju. Jednokratne nalaze kalciurije valja staviti u odnos s kreatininom u istom uzorku. Normalna kalciurija kreće se približno od 0,3- 0,69 mmol Ca/mmol Cr u djece iznad dvije godine, dok je u mlađih taj omjer viši. Hipokalcemija praćena kalciurijom $> 0,3$ mmol Ca/mmol Cr upućuje na neprimjereno gubljenje Ca mokraćom. Za procjenu fosfaturije, potrebnu radi dijagnostike renalnih tubularnih poremećaja, koristi se približna formula za tubularni maksimum reapsorpcije fosfata po stopi glomerularne filtracije pomoću istodobnih koncentracija fosfata i kreatinina u plazmi i u jednokratnom uzorku urina (koncentracije u mmol/L):

$$\text{TmP} / \text{GFR} = [\text{P}_{\text{plazma}} - (\text{P}_{\text{urin}} \times \text{Cr}_{\text{plazma}})] / \text{Cr}_{\text{urin}}$$

(norm. 1,15-2,44 mmol/L u djece od 15 do 2 g).

Hipokalcemija je posljedica mnogobrojnih poremećaja, a najvažniji su: manjak vitamina D, poremećaj u metabolizmu vitamina D, nedostatak kalcija, smanjeno izlučivanje parathormona, smanjeni učinak PTH zbog rezistencije perifernih organa, poremećaj bubrežne funkcije. U raščlanjivanju poremećaja koji je u podlozi hipokalcemije, korisno je imati podatak o koncentraciji PTH i temeljem toga širiti obradu u smjeru konačne dijagnoze, kako je skicirano u tablici 1.

Kronično liječenje hipokalcemije zavisi o osnovnom poremećaju i prelazi okvir ovog teksta.

Tablica 1. Diferencijalno dijagnostički pristup hipokalcemiji

Niska koncentracija PTH (hipoparatiroidizam)	Dodatni nalazi
SINDROMSKI POREMEĆAJI - DiGeorge, CHARGE, - Kearns Sayre, - autosomno dominantni i recesivni hipoparatiroidizam, - HDR – (od engl. <i>hypoparathyroidism, deafness, renal dysplasia</i>)	povišeni P, za hipokalcemiju neprimjerena kalciurija FISH- mikrolelecije 22q11, 10p13 mitohondrijska DNA gen GCMC na 6p gen GATA3 na 10p15
Autoimuna poliendokrinopatija tipa I (APECED: prema engl. <i>autoimmune polyendocrinopathy ectodermal dysplasia</i>)	kandidoza, adrenalna insuficijencija mutacija gena AIRE (prema engl. <i>autoimmune regulator</i>)
Hipomagnezijemija (može ići s hipo- i hiperparatiroidizmom)	kronični proljev, kronična diuretska terapija
Kirurški odstranjene paratiroidne žlijezde	
Normalna koncentracija PTH	za hipokalcemiju neprimjerena hiperkalciurija
CaSR smanjene senzitivnosti	genska mutacija CaSR; bolesnici najčešće asimptomatski i slučajno otkriveni; liječenje kalcitriolom (1,25-(OH) ₂ -D) povećava količinu Ca u prometu od crijeva do bubrega, s visokim rizikom nefrokalcinoze, a bez utjecaja na kalciemiju
Povišena koncentracija PTH (hiperparatiroidizam)	sniženi P, povišena alkalna fosfataza, hipokalciurija
Pseudohipoparatiroidizam	neosjetljivost receptora za PTH, ili mutacija signalnog proteina (Gα) obično udružene s hipotireoidizmom i hipogonadizmom
Hipovitaminski rahitis (smanjeni unos, ili malapsorpcija)	snižen 25-OH-D; slika floridnog rahitisa
Pseudodeficitni vitamin-rezistentni rahitis tipa I (mutacija gena za 1α-hidroksilazu)	uredan 25-OH-D, snižen 1,25-(OH) ₂ -D; slika floridnog rahitisa
Pseudodeficitni vitamin-rezistentni rahitis tipa II (rezisencija stanica na vitamin D)	uredan 25-OH-D, uredan 1,25-(OH) ₂ -D; slika floridnog rahitisa s alopecijom
Nedostatak Ca u hrani	biljna prehrana bez jaja i mliječnih proizvoda, vidi se povremeno u Africi, uredne koncentracije 25-OH-D i 1,25-(OH) ₂ -D
Zatajenje bubrega	uredan 25-OH-D, snižen 1,25-(OH) ₂ -D; renalna osteodistrofija
Fanconijev sindrom, renalna tubularna acidoza	glikozurija, fosfaturija, acidoza, kiseli pH urina, β2-mikroglobulinurija
Hipomagnezijemija (može ići s hipo- i hiperparatiroidizmom)	kronični proljev, kronična diuretska terapija
Osteopetroza	

Literatura

1. Bellazzini MA, Howes DS. Pediatric hypocalcemic seizures: a case of rickets. *J Emerg Med* 2005; 28:161–164.
2. Chavan CB, Sharada K, Rao HB, Narsimhan C. Hypocalcemia as a Cause of Reversible Cardiomyopathy with Ventricular Tachycardia. *Ann Internal Med* 2007; 146:541-541.
3. Eirksen EF, Glerup H. Acroparesthesia – a typical finding in vitamin D deficiency. *Rheumatology* 1999; 38:482.
4. Guise TA, Mundy GR. Evaluation of hypocalcemia in children and adults. *J Clin Endocrinol Metabol* 1995; 80:1473-1478.
5. Halterman JS, Smith SA. Hypocalcemia and stridor: an unusual presentation of vitamin D deficient rickets. *J Emerg Med* 1998; 16:41-43.
6. Johnson GH, Willis F. Seizures as the presenting feature of rickets in an infant. *Med J Austral* 2003; 178:467-468.
7. Richter D. Nasljedni oblici rahitisa. *Jugosl Pedijat* 1988; 31:80-85.
8. Santarelli VP, Eastwood AL, Dougherty DA, Ahern CA, Horn R. Calcium Block of Single Sodium Channels: Role of a Pore-Lining Aromatic Residue. *Biophysical J* 2007; 93:2341–2349.
9. Schnadower D, Agarwal C, Oberfield SE, Fennoy I, Pusic M. Hypocalcemic Seizures and Secondary Bilateral Femoral Fractures in an Adolescent With Primary Vitamin D Deficiency. *Pediatrics* 2006;118:2226-2230.
10. Seerat I, Greenberg M. Hypocalcaemic fit in an adolescent boy with undiagnosed rickets. *Emerg Med J* 2007; 24:778–779
11. Singh J, Moghal M, Pearce SHS, Cheetham T. The investigation of hypocalcaemia and rickets *Arch Dis Child* 2003;88:403–407.

Hiperkalcemija

Željka Mustapić, Ivo Barić

Zavod za dijalizu i Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Kalcija u ljudskom tijelu ima oko 0.9% ukupne tjelesne mase (TM) kod novorođenčeta i oko 2% TM kod odraslih. Oko 99% ukupnog kalcija čini anorganski dio kostura (u obliku kristala hidroksiapatita). Koštani dio kalcija, osim što osigurava čvrstoću koštanog matriksa, služi i kao hormonski reguliran pufer koji smiruje hiperkalcemiju uzrokovanu uzimanjem hrane i hipokalcemični efekt gladovanja. Izvankošani dio kalcija igra ključnu ulogu u brojnim fiziološkim procesima uključujući kontrakciju mišića, neurosekreciju, hormonsko izlučivanje i djelovanje, diobu stanica, agregaciju, aktivnost enzima i transkripciju gena. Glavni uzroci i kliničke manifestacije hiperkalcemije prikazani su u tablicama 1 i 2, a referentne vrijednosti kalcija u krvi u tablici 3.

Tablica 1. Uzroci hiperkalcemije.

Hiperparatireoidizam (primarni, sekundarni, tercijarni)
Obiteljska hipokalcemična hiperkalcemija (gubitak funkcije receptora osjetljivih na Ca)
Terminalno bubrežno zatajenje (vezači fosfora koji sadrže kalcij, bolest adinamične kosti)
Hiperkalcemija zbog tumora (lokalna osteoliza, limfom koji proizvodi kalcitriol)
Trovanje vitaminom D
Ekstrarenalna aktivnost 1- α hidroksilaze s povećanom sintezom kalcitriola (tuberkuloza, sarkoidoza, traumatska potkožna adiponekroza...)
Neonatalna hiperkalcemija
sindrom "Milk-alkali"
Imobilizacija
Tiazidski diuretici povećavajući reapsorpciju kalcija u distalnom tubulu
Drugi endokrini uzroci (hipertireoza, feokromocitom, insuficijencija nadbubrežne žlijezde...)
Lijekovi (aminofilin, tamoksifen)

Tablica preuzeta iz *European Society for Paediatric Nephrology Handbook*, 2004 uz manje modifikacije.

Za neka se stanja zna patofiziološki mehanizam kojim dovode do hiperkalcemije, no za druga on nije još uvijek u potpunosti razjašnjen.

Tablica 2. Kliničke manifestacije hiperkalcemije

Mučnina, povraćanje
Konstipacija
Poremećaji srčanog ritma (AV blok, skraćeni QT interval, produženi QRS kompleks)
Poremećaji svijesti
Mišićna slabost
Zaostatak u rastu, lice patuljka
Stvaranje kalcifikata u različitim organima (bubreg, gušterača, rožnica, krvne žile...)
Bolovi u trbuhu (bubrežni kamenci)
Oštećenja tubula, poliurija, polidipsija (nefrogeni dijabetes insipidus, gubitak Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ i PO ₄ ³⁻ , aminoacidurija, glukozurija)
Bubrežno zatajenje

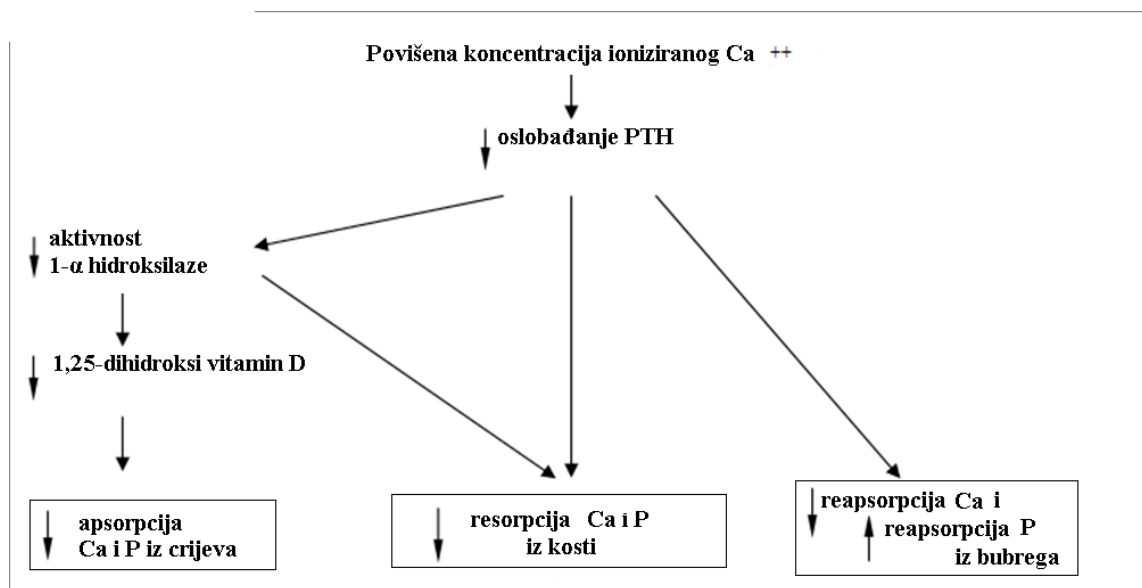
Tablica 3. Referentne vrijednosti kalcija u krvi /*European Society for Paediatric Nephrology Handbook*, 2004/

Ukupni kalcij		mg/dl	→ x 0.25	mmol/L
	Pupkovina	9.0-11.5	x4 ←	2.25-2.88
	nedonošće vrlo niske porodne mase	7.6-11.4		1.90-2.85
	terminsko, 3-24h	9.2-10.6		2.30-2.65
	24-48h	7.0-12.0		1.75-3.00
	4-7d	9.0-10.9		2.25-2.73
	Dijete	8.8-10.8		2.20-2.70
	Odrasli	8.7-10.3		2.17-2.57
Ionizirani kalcij				
	Pupkovina	5.0-6.0		1.25-1.50
	novorođenče 3-24h	4.3-5.1		1.07-1.27
	24-48h	4.0-5.4		1.00-1.36
	2-12mj	4.6-5.6		1.15-1.40
	Stariji	4.6-5.28		1.15-1.32

Metabolizam i homeostaza ekstracelularnog Ca⁺⁺

Izvankostani dio kalcija podijeljen je između ekstra i intracelularnog prostora i čini svega 1-2% ukupnog kalcija u tijelu. Oko 40% ekstracelularnog kalcija je vezano za proteine (uglavnom albumine) te se ne filtrira. Kao rezultat, povećano vezanje za proteine može dovesti do povišenja ukupne koncentracije kalcija, bez povišenja ionizirane frakcije, kao na primjer kod hiperalbuminemije uslijed teške dehidracije. Sniženje u koncentraciji albumina za 1g/L dovodi do sniženja koncentracije ukupnog kalcija za 0.02 mmol/L. Vezanje kalcija za albumine ovisi i o pH. Metabolička alkaloza povećava hiperkalcemiju direktno stimulirajući apsorpciju kalcija u distalnom tubulu bubrega. Promjena pH za 0.1 dovodi do paralelne promjene od 0.03 mmol/L kalcija vezanog

za proteine. Oko 10% je u kompleksu s anionima (fosfati, citrati, bikarbonati), dok je 50% ekstracelularnog kalcija ionizirano (i odgovorno za elektrofiziološke posljedice kalcija). Kosti, crijeva i bubrezi su tri glavna organska sustava odgovorna za homeostazu kalcija. Glavni regulirajući hormoni su PTH, 1,25-dihidroksi vitamin D i kalcitonin (Slika 1). Prava hiperkalcemija nastaje kada unos kalcija u cirkulaciju premašuje njegovo izlučivanje urinom ili odlaganjem u kost ili kada postoji povećana koncentracija PTH, kalcitriola ili nekog drugog čimbenika koji simulira njihov učinak. Izvori kalcija su najčešće kost ili probavni sustav. Najčešći uzroci hiperkalcemije su hiperparatireoidizam (kod ambulantnih bolesnika) i tumori (kod hospitaliziranih) koji zajedno čine više od 90% slučajeva.



Slika 1. Homeostatski odgovor na hiperkalcemiju

Hiperkalcemija zbog povećane resorpcije kosti

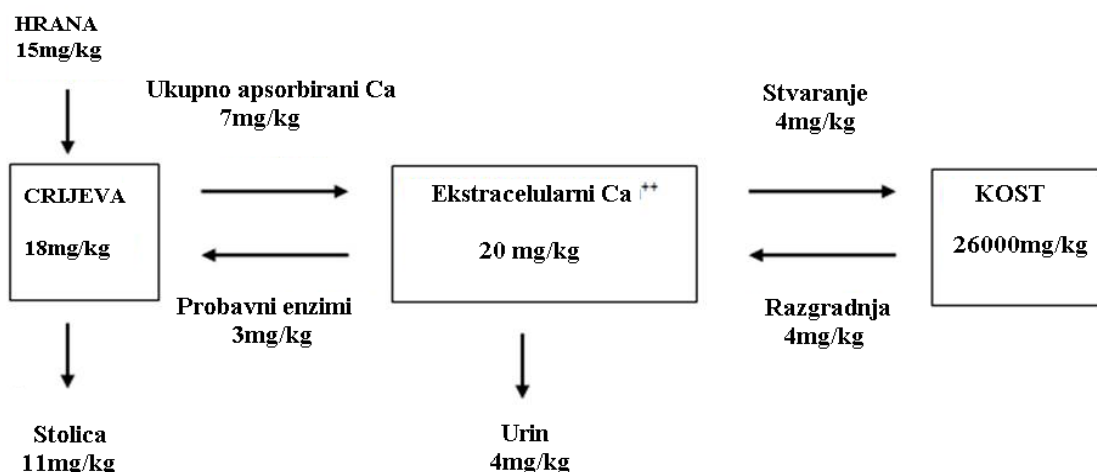
Primarni i sekundarni hiperparatireoidizam - primarni je najčešće uzrokovan adenomom paratiroidne žlijezde. Većina bolesnika ima blago povišene serumske koncentracije kalcija. Sekundarni hiperparatireoidizam nastaje kao kompenzacijski odgovor na hipokalcemiju različitih uzroka kao što su vitamin D rezistentni rahitis ili malapsorpcijski sindromi. Kod terminalnog bubrežnog zatajenja hiperfosfatemija dovodi do posljedične hipokalcemije i kompenzacijskog porasta PTH. Ukoliko sekundarni hiperparatireoidizam dovoljno dugo traje, paratiroidne žlijezde hiperplaziraju i nastavljaju pojačano lučiti PTH i nakon korekcije kalcija u krvi te tako dovode do hiperkalcemije (tercijarni hiperparatireoidizam).

Tumori – kod solidnih tumora hiperkalcemija je uglavnom uzrokovana resorpcijom kosti metastazama, dok je kod Hodgkinovog limfoma ili leukemija uzrokovana tumorskim stvaranjem kalcitriola. To je slučaj i s granulomatoznim bolestima (sarkoidoza, tuberkuloza) kod kojih kalcitriol sintetiziraju aktivirani makrofagi. Sličan mehanizam dovodi do hiperkalcemije i kod traumom uzrokovane potkožne adiponekroze. Kod najvećeg broja bolesnika hiperkalcemija je uzrokovana tumorskim lučenjem proteina sličnog paratireoidnom hormonu.

Hipertireoidizam - dovodi do blage hiperkalcemije najvjerojatnije ubrzanjem koštane pregradnje. Ako hiperkalcemija traje i nakon normalizacije hormona, potrebno je kontrolirati PTH.

Hiperkalcemija zbog povećane apsorpcije kalcija

Kalcij se apsorpira u tankom crijevu aktivnim i pasivnim transportom. Aktivni je važniji i stimuliran je metabolitima vitamina D. U dojenčadi i djece se apsorpira i do 40% unešenog kalcija, a u odraslih je to 10-25%. No ipak, ako je unos kalcija hranom veći od 1-2g dnevno, tada se i pasivno apsorbiraju znatne količine. Slika 2 prikazuje ravnotežu kalcija.



Slika 2. Ravnoteža kalcija

Povećan unos samostalno rijetko dovodi do hiperkalcemije zbog regulacijskog mehanizma pri kojem dolazi do inhibicije oslobađanja PTH i snižene sinteze kalcitriola. No ako je povećan unos kalcija udružen sa smanjenom diurezom, može dovesti do hiperkalcemije. To se događa kod kroničnog bubrežnog zatajenja i sindroma "milk-alkali" kod kojeg zbog dugotrajnog povećanog unosa kalcija hranom (više od 2g dnevno) dolazi do hiperkalcemije i supresije lučenja PTH. Sniženje PTH dovodi do smanjenog izlučivanja bikarbonata bubregom i posljedične alkaloze koja povećava

va reapsorpciju kalcija iz distalnog tubula i tako podržava hiperkalcemiju.

Hipervitaminoza D – u slučaju trovanja kalcitriolom hiperkalcemija traje 1-2 dana s obzirom na njegovo kratko vrijeme poluživota. No ingestija veće količine kolekalciferola dovodi do dulje hiperkalcemije te može biti potrebna agresivnija terapija, npr. steroidima.

Terapija hiperkalcemije

Ciljevi liječenja hiperkalcemije su stabilizacija djeteta i sniženje hiperkalcemije, adekvatna hidracija, povećanje izlučivanja kalcija urinom, inhibicija aktivnosti osteoklasta, ukidanje farmakološke terapije povezane s hiperkalcemijom i liječenje uzroka (ako je moguće). To se pokušava postići sljedećim postupcima, ovisno o stanju djeteta, uzroku i koncentraciji kalcija u krvi:

1. Hidracija fiziološkom otopinom-sniženje hiperkalcemije razrjeđenjem i povećanjem bubrežnog klirensa. Količina ovisi o stupnju hiperkalcemije, stupnju dehidracije i bubrežnoj funkciji.
2. Diuretici Henleove petlje (furosemid)-povećanje bubrežnog klirensa i sprječavanje hiperhidracije
3. Kortikosteroidi (hidrokortizon)-brz početak djelovanja, 10 mg/kg/dan i.v. podijeljeno u 4 doze
4. Bisfosfonati (pamidronat)

Literatura

1. P Cochat et al. European Society for paediatric Nephrology Handbook, 2004;70-76
2. Lilia D'Souza-Li. The Calcium Sensing Receptor and Related Diseases, Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006 Aug;50(4):628-39. Review
3. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med*. Jan 27 2005;352(4):373-9.
4. Ariyan CE, Sosa JA. Assessment and management of patients with abnormal calcium. *Crit Care Med*. Apr 2004;32(4 Suppl):S146-54
5. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF; Nelson Textbook of pediatrics, 18th edition:2007:2345-8, 2722.
6. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician*. 2003;67(9):1959-1966.
7. Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, et al. Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(7):2275-2285
8. Friedman PA, Gesek FA. Calcium transport in renal epithelial cells. *Am J Physiol* 1993;264:F181

Visoka i niska alkalna fosfataza – procjenjujemo li ispravno?

Danijela Petković Ramadža i Ivo Barić

Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

Uvod

Kost je dinamično tkivo u kojem se stalno zbiva pregradnja, odnosno stvaranje i resorpcija koštanog matriksa. Pretrage kojima se određuje mineralna gustoća kosti više su statične i ne pokazuju dinamiku procesa pa je metaboličku koštanu aktivnost bolje pratiti pomoću biokemijskih pokazatelja koštane izgradnje i razgradnje. Djeca u odnosu na odrasle imaju značajno više vrijednosti biokemijskih pokazatelja zbog ubranog rasta kostura i povećane pregradnje kosti. Dva su životna razdoblja obilježena posebno brzim rastom kosti, a to su dojenačko razdoblje i pubertet, pa su tada i vrijednosti koštanih markera najviše. Na te vrijednosti u djece osim dobi, utječu i spol, brzina rasta, ishranjenost i endokrinološki status. Biokemijski pokazatelji izgradnje kosti su alkalna fosfataza, osteokalcin i prokolagen. Alkalna fosfataza je smještena u membrani osteoblasta koji stvaraju većinu proteina matriksa, neke faktore rasta i citokine, a sudjeluju i u mineralizaciji kosti, tako da njeno otpuštanje u serum izravno korelira s koštanom pregradnjom. Kako se aktivnost alkalne fosfataze rutinski mjeri u svim biokemijskim laboratorijima i pretraga je dostupna liječnicima u većini ustanova osvrnut ćemo se na značenje aktivnosti alkalne fosfataze kao koštanog markera.

O alkalnoj fosfatazi općenito

Alkalna fosfataza (ortofosfat-monoester-fosfohidrolaza) je ubikvitarni enzim i nalazi se u gotovo svih biljaka i životinja, ali isto tako i u različitim tkivima u ljudskom organizmu (bubreg, epitelne stanice crijeva, jetra, kosti, ...). To je cink metaloproteinaza koja hidrolizira različite fosfomonoestere pri čemu se oslobađa anorganski fosfat. Ime je dobila prema katalitičkim svojstvima i optimumu aktivnosti u alkalnom mediju (pri pH 10). Aktivnost alkalne fosfataze ovisi o dimernoj konfiguraciji identičnih monomera, ali se u tkivima može naći i u formi tetramera. Svaka od podjedinica (monomer) ima jedno aktivno mjesto koje sadrži dva iona cinka koji stabiliziraju terciarnu strukturu enzima, a za katalitičku aktivnost je neophodan magnezij kao kofaktor. U humanim tkivima su sve forme alkalne fosfataze membranski proteini primarno vezani na površini stanice, a otuda se otpuštaju u serum. Zbog svog dugog poluvremena života (1-2 dana) serumska alkalna fosfataza nema cirkadijarne varijacije u aktivnosti. Normalne vrijednosti serumske aktivnosti alkalne fosfataze u odraslih su 20-140 IU/L, a u djece se gornje granice normalnog raspona penju preko 500 IU/L. Aktivnost alkalne fosfataze u djece dobro korelira s brzinom koštanog rasta pa postoje dva razdoblja vršne aktivnosti enzima, a to su dojenačko razdoblje (i to pogotovo prva tri mjeseca života) i pubertetski zamah rasta. Osim toga, zamijećena je i razlika među spolovima tako da djevojčice, zbog ranijeg ulaska u pubertet u odnosu na dječake, brže dosežu drugu

vršnu vrijednost.

Izoenzimi alkalne fosfataze i njihov značaj

Pod pojmom alkalna fosfataza zapravo se kriju različiti izoenzimi. To su tkivno specifični izoenzimi: intestinalni, placentalni i izoenzim sličan placentalnom (naziva se i izoenzim zametnih stanica) koji su kodirani genima na dugom kraku drugog kromosoma. Četvrti izoenzim je tkivno nespecifična alkalna fosfataza (TNSALP) koja se nalazi u svim tkivima, no najviše ga ima u jetri, kostima i bubrezima pa se naziva jetreno/bubrežno/koštana alkalna fosfataza. TNSALP je kodirana genom koji se nalazi na kratkom kraku prvog kromosoma. Međutim, zbog različite posttranslacijske modifikacije izoforme tkivno nespecifične alkalne fosfataze, odnosno jetrena, koštana i bubrežna se biokemijski razlikuju. Elektroforetskim razdvajanjem izoenzima se može utvrditi koliki udio u ukupnoj aktivnosti alkalne fosfataze čini pojedina izoforma, što može biti od velikog značaja za utvrđivanje porijekla visoke aktivnosti alkalne fosfataze odnosno etiologije bolesti.

U odraslih osoba većinu aktivnosti alkalne fosfataze čine podjednako koštana i jetrena izoforma. Ostatak serumske aktivnosti čini intestinalna izoforma, obično nekoliko postotaka do maksimalno 20%. Uzroci visoke aktivnosti ALP u krvi najčešće su bolest jetre i metabolička bolest kostiju pa se, ovisno o uzroku, elektroforetski nađe obično povišena jedna od tih izoformi. Placentalna izoforma se vidi u trećem trimestru trudnoće, placentalna i izoforma slična placentalnoj se nađu kod nekih malignoma genitourinarnog sustava (pa se ovi izoenzimi koriste kao tumorski markeri), a bubrežna izoforma se vrlo rijetko nađe povišena u serumu.

U zdrave dojenčadi i djece, a pogotovo u vrijeme pubertetskog zamaha rasta, serumsku aktivnost enzima najvećim dijelom čini koštana izoforma (do 90%).

Uloga alkalne fosfataze u mineralizaciji kosti

Alkalna fosfataza cijepa fosfatni ion s pirofosfata (još su joj supstrati i fosfoetanolamin i piridoksal-fosfat) koji je inhibitor stvaranja kristala hidroksiapatita i na taj način posredno sudjeluje u mineralizaciji. Osim toga, pretpostavlja se da enzim djeluje kao prijenosnik anorganskog fosfata i kalcija kroz staničnu membranu osteoblasta i precipitira odlaganje kalcijevog fosfata u koštani matriks. Međutim, točan mehanizam je do danas nerazjašnjen. Izravni dokaz o značaju alkalne fosfataze u mineralizaciji kosti je nasljedna metabolička bolest kostiju hipofosfatazija kod koje je aktivnost tkivno nespecifične alkalne fosfataze smanjena. Zbog toga je mineralizacija kosti nedostatna, a u najtežim oblicima bolesti praktički odsutna. Zanimljivo je da kod navedene bolesti nema znakova disfunkcije drugih organa (bubreg, jetra, ...) koji također obiluju tkivno nespecifičnom alkalnom fosfatazom.

Uloga alkalne fosfataze u drugim tkivima ostaje nejasna, no s obzirom na njenu rasprostranjenost i činjenicu da je aktivno mjesto i vezno mjesto dimera identično u svih bića od bakterija do čovjeka vjerojatno je da ima značajnu biološku ulogu.

Visoka alkalna fosfataza (hiperfosfatazemija)

Većina biokemijskih laboratorija kao normale za aktivnost alkalne fosfataze navode samo one za odraslu dob, zbog čega liječnici koji ne poznaju normale za pedijatrijsku populaciju često za hiperfosfatazemiju proglašavaju upravo normalne vrijednosti. Nerijetko se događa da se započne potpuno nepotrebna dijagnostička obrada ili čak liječenje „rahitisa“ preparatima vitamina D. To se češće događa u razdobljima ubrzanog rasta (pogotovo dojenačkom) kad su aktivnosti alkalne fosfataze značajno više od onih koje se vide u odraslih. Rješenje ovog problema leži u osvješćivanju pedijataru, ali i ostalih liječnika, o fiziološki višim aktivnostima alkalne fosfataze u vrijeme zamaha rasta. Uz to, nužno je uvođenje pedijatrijskih referentnih vrijednosti alkalne fosfataze prema dobi i spolu u biokemijske laboratorije.

Drugi najčešći uzrok nepotrebne obrade zbog visoke aktivnosti alkalne fosfataze je benigna prolazna hiperfosfatazemija.

Benigna prolazna hiperfosfatazemija je benigno stanje povišene aktivnosti alkalne fosfataze u serumu, a bez znakova koštane, jetrene ili neke druge bolesti. Tek se nešto češće nađu u anamnezi blaži gastrointestinalni poremećaji. Najčešće se vidi u dojenčadi i djece mlađe od pet godina. Obično se otkrije slučajno tijekom rutinskih vađenja krvi ili obradom zbog nekog drugog stanja (najčešće akutnih virusnih bolesti). Aktivnost alkalne fosfataze može biti do pedeset puta veća od normale za odrasle. Ovo povišenje je prolazno i aktivnost alkalne fosfataze se normalizira obično unutar tri do šest mjeseci. Za vrijeme hiperfosfatazemije elektroforetski obrazac izoenzima je tipičan – najčešće su povišene jetrena i koštana izoforma. Prolazna hiperfosfatazemija se vidi i u djece s transplanitanim bubregom ili jetrom. Sindrom je opisan i u nekoliko odraslih osoba različitih životnih dobi, a po kliničkim i biokemijskim osobitostima je identičan benignoj prolaznoj hiperfosfatazemiji dječje dobi.

Osim u jetrenih bolesti koje nisu predmet ovog izlaganja, a koje uz to imaju drukčiji elektroforetski profil, čest uzrok povišene aktivnosti alkalne fosfataze su metaboličke bolesti kostiju. Ovamo pripadaju različiti oblici rahitisa i osteomalacije te nasljedne metaboličke bolesti kosti. Često se najviše aktivnosti alkalne fosfataze vide u oboljelih od Pagetove bolesti. Kod sumnje na neke od bolesti iz ovih skupina pri postavljanju dijagnoze će, uz hiperfosfatazemiju, od pomoći biti i koncentracije koštanih minerala u serumu i njihovo izlučivanje urinom, nalazi ostalih koštanih markera i druge biokemijske, radiološke, scintigrafske i ine pretrage. Dijagnostički algoritam je različit ovisno o kliničkim simptomima i znakovima te nalazima inicijalnih laboratorijskih pretraga, odnosno ovisno o radnoj dijagnozi.

Hiperfosfatazemija se također nađe za vrijeme cijeljenja fraktura kosti, kod različitih osteogenih sarkoma i drugih infiltrativnih i destruktivnih procesa u kostima, primarnog i sekundarnog hiperparatireoidizma, hipertireoidizma, u zadnjem trimestru trudnoće, kod liječenja oralnim kontraceptivima, parazitoza, kongestivnog zatajenja srca, pankreatitisa, sepse, upalnih bolesti crijeva, amiloidoze, sarkoidoze, reumaotidnog artritisa, infarkta srca ili pluća, Hodgkinovog limfoma, malignih tumora genitalnog sustava, itd.

Niska alkalna fosfataza (hipofosfatazemija)

Snižena aktivnost alkalne fosfataze, ispod donje granice normale za dob, može se vidjeti u različitim stanjima kao što su hipotireoidizam, neuhranjenost, hipofosfatemija, skorbut, celijakija, teška anemija, Wilsonova bolest, hipomagnezijemija, nedostatak cinka, folne kiseline i vitamina B6, uzimanje nekih lijekova (glukokortikoidi, klofibrat, kemoterapeutici, visoke doze vitamina D, ...), itd. Valja napomenuti da uzrok lažne hipofosfatazemije može biti i loše uzorkovanje, pa treba izbjeci takve situacije i adekvatno uzeti krv za analizu. I ovdje je bitno naglasiti da nepoznavanje normalnog raspona aktivnosti alkalne fosfataze u djece može dovesti do pogrešaka pa se hipofosfatazemija ne prepoza i nalaz se interpretira kao normalan.

Hipofosfatazija je nasljedna metabolička bolest kostiju koja nastaje zbog nedostatne aktivnosti tkivno nespecifične alkalne fosfataze (TNSALP) što rezultira poremećenom mineralizacijom kostiju i zuba. Bolest nastaje zbog mutacija gena TNSALP koji ima 12 egzona i preko 50 kb, a smješten je na kratkom kraku drugog kromosoma. Do danas je opisano 196 mutacija koje dovode do različitog stupnja enzimске nedostatnosti, a posljedično tomu i različite kliničke slike. Stoga ne čudi izrazita klinička heterogenost ove bolesti od smrti *in utero* do ranog ispadanja zubi kao jedinog simptoma. Naime, postoji sedam različitih oblika bolesti koji se prema vremenu pojave prvih simptoma i težini kliničke slike klasificiraju na perinatalni letalni, perinatalni benigni, infantilni, dječji, adultni oblik, odontohipofosfataziju i pseudohipofosfataziju. Teški oblici bolesti (perinatalni letalni i infantilni) se nasljeđuju autosomno recesivno, a ostali oblici autosomno dominantno i recesivno. U principu vrijedi da je bolest teža što se simptomi ranije pojave, a težina bolesti korelira i s aktivnošću alkalne fosfataze, odnosno hipofosfatazemijom. Perinatalna letalna hipofosfatazija je najteži oblik u kojem je skelet gotovo potpuno nemineraliziran, a duge kosti su skraćene i deformirane. Smrt obično nastupa *in utero* ili ubrzo nakon rođenja uslijed respiratorne insuficijencije zbog hipoplazije pluća i/ili deformiteta prsnog koša. Kod perinatalnog benignog oblika bolest se očituje još *in utero*, ali se koštane promjene povlače tijekom dojenja i dječje dobi. Infantilni oblik se očituje u prvih šest mjeseci života najprije nenapredovanjem na težini, a onda do izražaja dolaze rahitične promjene kostura. Ovi bolesnici nerijetko imaju funkcionalnu kraniosinostozu (zbog bujanja nemineraliziranog osteoida) koja dovodi do porasta intrakranijalnog tlaka. Često se nađe i hiperkalcemija i hiperkalcurija koja može dovesti do zatajenja bubrega. Smatra se da je pojava neonatalnih konvulzija, za koje se sazna retrogradno, loš prognostički znak. Više od 50% oboljelih umire od respiratornog zatajenja unutar prve godine života, a oni koji prežive dulje imaju blaži klinički tijek i nerijetko se koštane promjene u manjoj ili većoj mjeri povuku. U hipofosfataziji dječje dobi vide se displastične promjene i rani gubitak mliječnih zuba, rahitične promjene kostura, nizak rast, a ponekad i funkcionalna kraniosinostozna. Adultna hipofosfatazija se očituje osteomalacijom u odrasloj dobi, premda se anamnestički često dobije podatak o ranom ispadanju mliječnih zuba ili rahitisu u djetinjstvu. Pseudohipofosfatazija je po svojim kliničkim i biokemijskim karakteristikama slična hipofosfataziji osim što nema hipofosfatazemije. U odontohipofosfataziji nema promjena na kosturu već su prisutne samo anomalije zuba. Za sve oblike bolesti je osim hipofosfatazemije svojstvena i visoka koncentracija piridoksal-fosfata u serumu i povećano izlučivanje fosfoetanolamina i pirofosfata urinom. Vrijednosti kalcija i fosfata su najčešće unutar referentnih raspona, a u infantilnom obliku se može naći i hiperkalcemija. Od

velikog dijagnostičkog značaja su i radiološki nalazi kojima se mogu vidjeti neke promjene tipične za hipofosfataziju (kao npr. dijafizne ostruge u perinatalnom obliku). Dijagnoza bolesti se može potvrditi analizom mutacija gena TNSALP. Na žalost, premda su se iskušavali različiti oblici liječenja, od transfuzija krvi oboljelih od Pagetove bolesti, glukokortikoida, kalcitonina, itd. do danas se nije našlo spasonosnog lijeka i bez obzira na sve poduzete mjere liječenja često se ne može utjecati na prirodni tijek bolesti. Više nade daju prvi izvještaji o uspješnom liječenju teških oblika hipofosfatazije transplantacijom koštane srži.

Poruke

- Katalitička aktivnost alkalne fosfataze je različita u različitim životnim razdobljima, a kako direktno korelira s rastom kosti, najviša je u vrijeme zamaha rasta, odnosno u dojenačkom periodu i pubertetu. Važno je da se za svaku dob promatraju odgovarajuće referentne vrijednosti.

- Izolirana hiperfosfatazemija bez kliničkih znakova bolesti i poremećaja drugih rutinskih biokemijskih nalaza kosti ili jetre, odnosno bez anamnestičkih podataka koji bi govorili u prilog koštanoj ili jetrenoj bolesti, ne zahtijeva daljnje dijagnostičke postupke, već kontrolu za nekoliko tjedana. Ako se unutar 3 do 6 mjeseca aktivnost alkalne fosfataze normalizira najčešće se radilo o benignoj prolaznoj hiperfosfatazemiji.

- Zbog neprepoznavanja ili zanemarivanja hipofosfatazemije može se dogoditi da se ne prepozna hipofosfatazija ili neka druga ozbiljna stanja kod kojih je aktivnost alkalne fosfataze snižena.

Literatura

1. Dodig S, Demirović J, Jelčić Ž, Richter D, Čepelak I, Raos M, Petrinović R, Kovač K, Matasić NP. Izoenzimi alkaline fosfataze u djece s respiracijskim bolestima. *Biochem. Med.* 2007;17:102-8.
2. Dodig S, Demirović J, Jelčić Ž, Richter D, Čepelak I, Raos M, Topić RZ, Petrinović R. Transient hyperphosphatasemia in an infant with bronchiolitis and pneumonia. *Eur J Med Resr* 2008;13:1-3.
3. Ligutić I, Barišić I, Vrdoljak L, Antičević D. Hipofosfatazija. *Pediatr Croat* 2007;51
4. Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:40
5. Mornet E, Stura E, Lia-Baldini AS, Stigbrand T, Ménez A, Le Du MH Structural evidence for a functional role of human tissue non-specific alkaline phosphatase in bone mineralisation. *J Biol Chem* 2001;276:31171-8.
6. Whyte MP. Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization. *Endocr Rev* 1994;15:439-61.
7. Whyte MP, Landt M, Rayn LM, Mulivor RA, Henthorn PS, Fedde KN, Mahuren JD, Coburn SP. Alkaline phosphatase: Placental and tissue non specific isoenzymes hydrolyze phosphoetanolamine, inorganic pyrophosphate and pyridoxal 5-phosphate. *J. Clin. Invest.* 1995;95:1440-5.
8. Yang L, Grey V. Pediatric reference intervals for bone markers. *Clin Biochem* 2006; 39:561-8.

9. Zurutuza L, Muller F, Gibrat JF, Taillandier A, Simon-Bouy B, Serre JL, Mornet E. Correlations of genotype and phenotype in hypophosphatasia. *Hum Mol Genet* 1999;8:1039-46.
10. TNSALP gene mutations database: <http://www.sesep.uvsq.fr/Database.html>

Lizosomske bolesti-patološko nakupljanje u kosti

Ivo Barić

Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, Rebro, 10000 Zagreb

Lizosomske bolesti nakupljanja su skupina od oko četrdeset i pet bolesti koje nastaju zbog nedovoljne aktivnosti neke od hidrolaza koje u lizosomima trebaju razgrađivati različite spojeve, uglavnom makromolekule, ili rjeđe zbog poremećenog prijenosa neke molekule iz lizosoma pa se ona u njemu nakuplja. Iz tih razloga nakupljaju se sfingolipidi, glikozaminoglikani (mukopolisaharidi), oligosaharidi, glikogen, kolesterol, cistin i neki drugi spojevi. U više lizosomskih bolesti zahvaćene su i kosti. U većini je štetno djelovanje na kost izravno, taloženjem nerazgrađenih molekula u vezivnom tkivu kosti, ali ih ima u kojima se nerazgrađeni supstrat nakuplja u monocitima i makrofagima koštane srži pa to djeluje štetno (npr. u Gaucherovoj bolesti tipa 1) ili je nakupljanje u mišićima, kao u Pompeovoj bolesti, pa mišićna slabost uzrokuje slabost i krivljenje kostiju. Konačno, u velikom broju ovih bolesti u uznapredovalim fazama bolesti ograničena pokretljivost bolesnika djeluje štetno na kosti. U ovom članku tema neće biti bolesti u kojima je štetno zbivanje u kosti sekundarno. Svrha mu je podsjetiti da nejasne promjene na kosturu mogu biti uzrokovane i lizosomskim bolestima, koje iako rijetke, u diferencijalnoj dijagnozi sve više dobivaju na važnosti činjenicom da kao skupina nisu tako rijetke, da ih je sve više dostupno liječenju, posebno otkad se enzimska nadomjesna terapija s uspjehom primjenjuje u sve više bolesti i da uspjeh te terapije prilično ovisi o ranom početku, a time i ranom postavljanju dijagnoze. Zato će se u nastavku teksta uz glavne kliničke osobitosti ovih bolesti iznijeti i dijagnostički pristup s gledišta pedijatrijske prakse. S patogenetskog aspekta vrijedi spomenuti da kosti u većini lizosomskih bolesti stradavaju jer su glikozaminoglikani i oligosaharidi važne komponente vezivnog tkiva kojim kost obiluje.

Mukopolisaharidoze

Promjene na kostima postoje u svih mukopolisaharidoza (MPS) osim u MPS III (bolest Sanfilippo) u kojoj ih praktički nema. U MPS tipa IVA (bolest Morquio) su vrlo teške, brzo napreduju i dominiraju kliničkom slikom. Ti su bolesnici vrlo niskog rasta, s teškim iskrivljenjima prsnog koša i kralješnice. Glava je velika, obično u blažoj retrofleksiji, čeljusti izbočene, vrat kratak, zglobovi nestabilni (uključujući atlantoaksijalni), sluh oštećen, kukovi i koljena u valgus položaju. Osim ovih dviju mukopolisaharidoza, druge se odlikuju promjenama na kosturu koje tradicionalno nazivamo *dysostosis multiplex*. Lubanja je obično povećana i skafocefalična, a kralješnica deformirana pomacima kralješaka koji su ovoidni, ponekad hipoplastični, promijenjeni izdancima i/ili poprimaju oblik žandarske kape. Prsni koš je kratak sa širokim rebrima. Ilijačna kost je hipoplastična i uska s plitkim acetabulima. Na dugim kostima je dijafiza proširena. Šaka je kao i stopala proširena, često ulnarno zakrenuta, a na prstima su prošireni proksimalni i srednji članci. Ostali znakovi bolesti ovise o tipu i težini bolesti, tj. enzimu koji nedostaje, glikozaminoglikanima koji se nakupljaju i rezidualnoj aktivnosti. Opaža se mentalna retardacija, grube crte

lica, hipertrihoza, zadebljana koža, naglušost, zamućenje rožnice, promjene na srčanim zaliscima, hepatosplenomegalija, česte infekcije dišnih putova, preponske i pupčane kile, kontraktуре zglobova, a ponekad i drugi znakovi i simptomi. Pri kliničkoj sumnji treba izmjeriti izlučivanje mukopolisaharida u 24-satnom urinu i napraviti njihovo kromatografsko razdvajanje. Dijagnoza se potvrđuje mjerenjem odgovarajuće enzimске aktivnosti i/ili analizom gena. Ove testove treba učiniti koji put i kad je izlučivanje mukopolisaharida uredno, jer ono posebno u blažim oblicima nakon dječje dobi može takvo biti usprkos postojanju bolesti. Orijentacijski testovi poput nalaza vakuola u limfocitima i testa toluidinskim modrilom nisu pouzdani. Liječenje mukopolisaharidoza je složeno i multidisciplinarno. Veliki iskorak učinjen je zadnjih desetak godina nadomjesnom enzimskom terapijom koja je danas i komercijalno dostupna za tipove 1, 2 i 6.

Višestruki manjak sulfataza

Osnova ove bolesti leži u posttranslacijskoj modifikaciji sulfataza. Zato više njih ne djeluje normalno pa je klinička slika mješavina mukopolisaharidoza, metakromatske leukodistrofije (otuda značajan neurodegenerativni pečat kliničkoj slici) i manjka steroidne sulfataze, zbog čega se koža ljušti i suha je. Promjene na kostima izgledaju kao umjereno izražene multiple disostoze. Bolest se dokazuje nalazom patološkog izlučivanja mukopolisaharida, manjkave aktivnosti više sulfataza i mutacija odgovarajućeg gena.

Oligosaharidoze

Ove bolesti rezultat su poremećene razgradnje ugljikohidrata u glikoproteinima i glikolipidima. Danas se za njih sve rjeđe koristi raniji naziv „mukolipidoze“. Zajedničko biokemijsko obilježje ovih bolesti je pojačano izlučivanje oligosaharida urinom, što je i glavni orijentacijski dijagnostički test. Nije sasvim pouzdan, posebno u starijih bolesnika, pa kad je on uredan, a klinička sumnja na neku oligosaharidozu jaka treba pribjeći mjerenju aktivnosti odgovarajućeg enzima. Klinička slika kombinacija je mukopolisaharidoza i sfingolipidoza, a njezini osnovni elementi pokazani su u tablici 1.

Gaucherova bolest tipa 1

Ovo je najčešća lizosomska bolest. Nastaje zbog manjka glukocerebrozidaze. Glukocerebrozidi se nakupljaju u monocitima i makrofagima pa stvaraju za dijagnozu važne Gaucherove stanice. Dobar biokemijski putokaz je povišena aktivnost hitotriozidaze. Dijagnoza se potvrđuje mjerenjem aktivnosti enzima ili analizom gena. Klinički se opažaju hepatomegalija, splenomegalija, slabost, anemija, trombocitopenija, niži rast, bolovi u zglobovima i kostima, osteolize, infarkti kosti, osteoporoza, patološke frakture, kašnjenje puberteta. Gaucherova bolest liječi se enzimskom nadomjesnom terapijom, inhibicijom sinteze supstrata te različitom simptomatskom terapijom.

Piknodisostoza

Ova je bolest uzrokovana manjkom lizosomske proteaze- katepsina K. Kad ga nema osteoklasti

Tablica 1 Podjela oligosaharidoza s osnovnim kliničkim obilježjima (preuzeto iz reference 4 i modificirano). Upitnici znače da obilježje može i ne mora biti prisutno

Naziv oligosaharidoze	Protein čija je funkcija nedostatna	Najvažnija klinička obilježja
Sijalidoza	Glikoproteinska sijalidaza	
- neonatalni oblik	„	Fetalni/neonatalni hidrops, ascites, hepatosplenomegalija
- infantilna, nefrosijalidoza	„	Kao dismorfična + glomerulopatija
- dismorfična, dječja	„	Psihomotorno zaostajanje, nizak rast, izgled sličan MPS I, kifoza, velik jezik, mrlja boje višnje, bačvast toraks, naglušost, mioklonizmi
- normosomatska	„	Mrlja boje višnje na fundusu, mioklonizmi
G _{M1} -gangliozidoza	β-D-galaktozidaza	
- infantilna	„	Početak u prvim mjesecima života, hipotonija, teško psihomotorno zaostajanje, umjerena do teška <i>dysostosis multiplex</i> , angiokeratomi?, mrlja boje višnje?, hepatosplenomegalija, kardiomiopatija?, smrt do treće godine
- kasna infantilna	„	Početak s 1g., kardiomiopatija?, blaga <i>dysostosis multiplex</i> , neurološko propadanje, smrt kasnije u djetinjstvu
- adultna	„	Početak kasnije u dječjoj dobi, distonija, sporo progresivna paraliza i gubitak intelekta
- mukopolisaharidoza IV B	„	Blago zahvaćen središnji živčani sustav, a teško koštani
α-manozidoza	α-D-manozidaza	Varijacije u početku i težini bolesti. Izbočeno čelo, makrocefalija, grube crte lica. Izbočen trbuh, pupčana kila, naglušost, blaga kifoza, slabo razvijen govor, česte infekcije, poremećaj motorike
β-manozidoza	β-D-manozidaza	Grublje lice, blago zahvaćen kostur, zaostatak u razvoju govora, promjene ponašanja?, angiokeratomi?, naglušost
Fukozidoza	α-L-fukozidaza	Tip 1: Nakon 6-12 mj. psihomotorno zaostajanje, grublje lice, hipotonija, česte resp. infekcije, blaža kifoza, neurološko propadanje. Tip 2: teško ment. zaostajanje, angiokeratomi, spora progresija, teleangiektazije, kifoza
Aspartilglukozaminurija	l-aspartamido- β-N-Glc-Nac-aminohidrolaza	Hipotonija, slabo sisanje, česte resp. infekcije, preponske i pupčana kila, mentalno zaostajanje, grublje lice
Schindlerov tip neuroaksonalne distrofije	N-acetil- α-D-galaktozaminidaza	Neurološko propadanje, progresivne kontraktуре zglobova, čvorovi pod kožom i sluznicom, hiperakuzija
I-cell disease (mukolipidoza tipa II)	Glc-Nac-fosfotransferaza α/β-podjedinica	Početak pri rođenju, teška <i>dysostosis multiplex</i> , spora progresija do smrti u djetinjstvu, Prirodne kile, otok lica, izgled kao MPS I, kardiomiopatija ?
Polidistrofija pseudoHurler (mukolipidoza tipa III)	Glc-Nac-fosfotransferaza	
- varijanta A	α/β-podjedinica	Velika fenotipska varijabilnost, ukočeni zglobovi, nizak rast, osteoporoza, spor mentalni razvoj s blagim deficitom, bolovi u zglobovima, posebno kukovima, zamućenja rožnice
- varijanta C	γ-podjedinica	
Galaktosijalidoza	Protektivni protein “β-gal” (katepsin A)	
- neonatalna	“	Kao infantilna G _{M1} -gangliozidoza, ali s jakim edemima i ascitesom, zamućene rožnice, mrlja boje višnje, hidrops?
- kasna infantilna	“	Grube crte lica, <i>dysostosis multiplex</i> , hepatosplenomegalija, psihomotorno zaostajanje, varijabilna progresija
- juvenilna, adultna	“	Sporo progresivna cerebelarna ataksija, tremor, blaga <i>dysostosis multiplex</i> , mioklonus, propadanje vida, mrlja boje višnje, umjereni mentalni deficit, angiokeratomi?

ne razgrađuju u dovoljnoj mjeri kost pa je dio kliničke slike i osteoskleroza. To je, dakle lizosomska bolest koja zahvaća kosti, ali nije rezultat taloženja nerazgrađenog supstrata. Bolesnici su niskog rasta, kratkih udova, izbočenog čela i zatiljka, malog nosa, uvučene brade, kratkih prstiju s hipoplastičnim vrhovima. Kosti lako pucaju. Fontanela se kasno zatvara ili ostaje otvorena. Klavikule su skraćene ili nedostaju. Dijagnoza se potvrđuje analizom gena iako je i pažljiv mikroskopski pregled kosti vrlo sugestivan.

Literatura

1. Michels H, Mengel E. Lysosomal storage diseases as differential diagnoses to rheumatic disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:76-81.
2. Scriver CM, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B (ur.) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, 2001
3. Rohrbach M, Clarke JTR. Treatment of lysosomal storage disorders. *Drugs* 2007;67:2697-716.
4. Wiesmann UN, Leroy JG. Disorders of lysosomal enzymes. U: Royce PM, Steinmann B, ur. *Connective tissue and its heritable disorders*. 2. izd. Wiley-Liss, New York, 2002.

Bolesti kostiju zbog poremećene sinteze kolesterola

Iva Karačić, Ivo Barić

Klinika za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Poremećaji sinteze kolesterola vrlo su rijetka skupina nasljednih metaboličkih bolesti. Međutim, ipak smo se odlučili i o njoj progovoriti. Zašto?

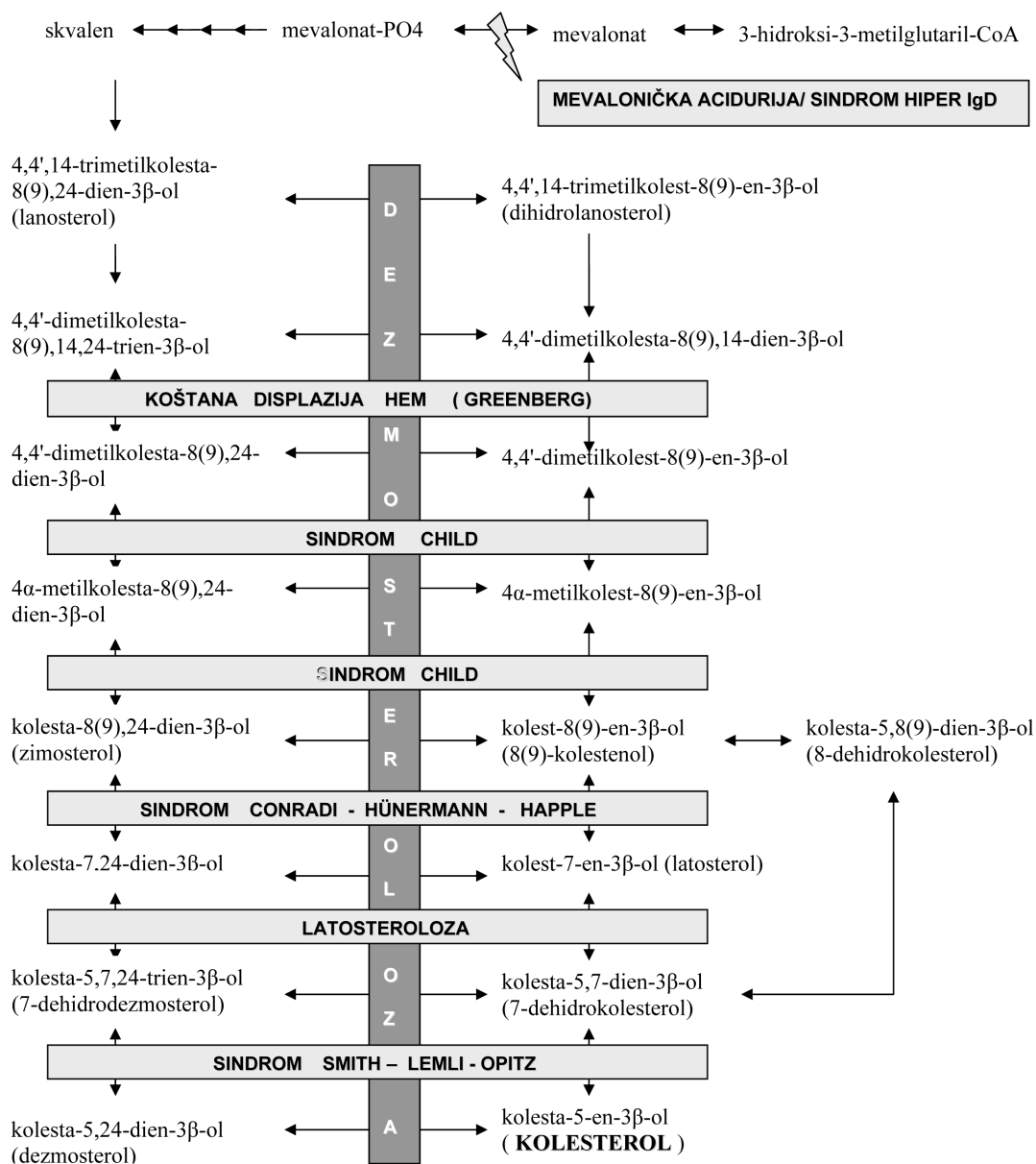
O kolesterolu se danas najčešće govori kao o štetnoj tvari koja se povezuje s preranom bolešću krvnih žila, ponekad manifestnoj već u dječjoj dobi. Ipak, kolesterol je kako potencijalno štetan, tako i koristan! U ovom tekstu želimo naglasiti njegovu neizostavnu ulogu za normalan tjelesni razvoj. Poremećaji sinteze kolesterola se manifestiraju vrlo teškim malformacijskim sindromima u sklopu kojih se, gotovo neizostavno, nalaze i veće razvojne anomalije kosti.

Kako manjak kolesterola dovodi do malformacijskih sindroma?

Osim za izgradnju staničnih membrana i mijelina, za sintezu žučnih soli i steroidnih hormona kolesterol ima utjecaj i na međustaničnu signalizaciju. On djeluje kao stimulator važnih morfogena, tzv. hedgehog proteina. To su signalne molekule koje imaju ključnu ulogu u regulaciji organogeneze kralješnjaka. Međutim nagađa se da bi ulogu u razvoju malformacija, osim manjka kolesterola ili njegovih prekursora također moglo imati i nakupljanje toksičnih prekursora kolesterola ili poremećen prijenos lipida kroz placentu.

Poremećaji sinteze kolesterola

Poremećaji sinteze kolesterola su novija skupina nasljednih metaboličkih bolesti definirana 1993. godine nakon što je otkrivena biokemijska osnova sindroma Smith-Lemli-Opitz (iako je manjak mevalonat kinaze opisan i ranije). Do danas je poznato ukupno sedam enzimskih nedostataka u biosintezi kolesterola koji dovode do ponekad vrlo teške kliničke slike (slika 1). Ovo je ujedno dobar primjer kako nasljedna metabolička bolest može biti uzrok prirođenih malformacija i dismorfije. Postaksijalna polidaktilija, skraćanje ekstremiteta po rizomezomeličnom tipu i/ili hondrodisplazija punktata su koštanohrskavične promjene koje nalazimo kod većeg broja ovih bolesti. Ponekad već sam klinički pregled jasno upućuje na dijagnozu kao npr. kod sindroma CHILD dok je kod sindroma Conradi-Hunermann-Happle dijagnostički vrijedniji radiološki nalaz. Za dijagnostički postupak je važno da je, iako je riječ o poremećajima sinteze kolesterola, serumska koncentracija kolesterola samo u nekima od tih poremećaja snižena (5. centila vrijednosti ukupnog kolesterola kod djeteta od 1. do 4. godine iznosi oko 2.9 mmol/L, nakon 4. godine iznosi oko 3.2 mmol/L, dok je kod dojenčadi granična donja vrijednost oko 2.5 mmol/L). Za postavljanje dijagnoze poremećaja sinteze kolesterola najvažnija je klinička sumnja, nakon koje slijedi mjerenje prekursora kolesterola u serumu. Potrebno je naglasiti da bolesnici s poremećajem sinteze kolesterola nisu jedini kod kojih se nađe niska vrijednost kolesterola. Bolesnici s abeta-



Slika 1. Poremećaj sinteze kolesterola.

lipoproteinemijom, hipobetalipoproteinemijom, nekim oblicima 3-metilglutakonične acidurije, sindromom Barth, sindromom CDG tipa 1c i neki drugi s rijetkim nasljednim ili češće stečenim stanjima također mogu imati snižene vrijednosti serumskog kolesterola pa to treba pažljivo uzeti

u obzir u razmatranju hipokolesterolemije. Poremećaji sinteze kolesterola se konačno potvrđuju mjerenjem aktivnosti enzima, i/ili genskom analizom. U daljnjem tekstu slijedi kratak osvrt na pojedine bolesti iz ove skupine.

Sindrom Smith-Lemli-Opitz

Sindrom Smith-Lemli-Opitz najčešći je poremećaj u ovoj skupini bolesti. Nasljeđuje se autosomno recesivno, s incidencijom od 1: 15 000 do 1: 60 000. Genetski defekt uzrokuje manjak 7-dehidrokolesterol-reduktaze koja u zdravih katalizira pretvorbu 7-dehidrokolesterola u kolesterol, posljednji korak u njegovoj biosintezi. U težim oblicima bolest uzrokuje spontani pobačaj ili rođenje mrtvog djeteta. U živorođenih postoji izrazita klinička varijabilnost, u različitom je opsegu prisutna dismorfija (ptoza vjeda, antevertirane nosnice, mikrognatija), mikrocefalija, polidaktilija, kod gotovo svih je prisutna sindaktilija 2. i 3. prsta na nogama, proksimalni položaj palca, rascjep nepca, hipospadija i druge anomalije spolovila, anomalije bubrega, srca, pluća i probavnog trakta, hipotonija, zaostajanje u rastu, poremećaj ponašanja (sklonost samoozljeđivanju, senzorna hiperreaktivnost, autistično ponašanje), poremećaji spavanja i mentalna retardacija. Od koštanih promjena može se naći skraćanje ekstremiteta po rizomezomeličnom tipu, i povremeno hondrodisplazija punktata. Na dijagnozu može uputiti snižena koncentracija ukupnog kolesterola koja može biti i normalna, ali je odlučujuća povišena koncentracija 7-dehidrokolesterola. Terapijske mjere podrazumijevaju dodavanje hrani kolesterola, što kod pojedinih pacijenata dovodi do poboljšanja u ponašanju i povećan rast uz porast kolesterola u serumu i pad 7-dehidrokolesterola. Međutim, terapijski učinak je izrazito varijabilan. Pokušaji sa simvastatinom su se u pojedinim slučajevima također pokazali uspješnim, iako nedostaju veće kontrolirane studije u procjeni uspješnosti terapije. Ako postoji rezidualna aktivnost enzima, statini će potaknuti ekspresiju gena i na taj način povećati biosintezu kolesterola. Simvastatin prolazi krvno-moždanu barijeru i time teoretski može ispraviti biokemijski defekt sinteze kolesterola u središnjem živčanom sustavu.

Sindrom Conradi-Hünemann-Happle

X-vezana dominantna točkasta hondrodisplazija 2 drugi je naziv za ovu bolest. U podlozi bolesti se nalazi mutacija gena EBP za enzim 3β -hidroksisterol- Δ^8 - Δ^7 -izomerazu, što ima za posljedicu porast vrijednosti 8(9)-kolestenola i 8-dehidrokolesterola u serumu. Hondrodisplazija punktata je poremećaj enhondralne osifikacije koji se dokazuje radiološki prikazom točkastih kalcifikacija u području epifiza. Ostale koštane promjene obuhvaćaju nejednako skraćanje ekstremiteta po rizomeličnom tipu, kontraktуре zglobova, skoliozu i heksadaktiliju. Lubanja je asimetrična s frontalnom prominencijom. U muške djece, bolest je najčešće letalna intrauterino. Ženska djeca odmah po rođenju imaju ihtioziformnu eritrodermiju. Eritrodermija je generalizirana za razliku od ihtioziformnih promjena koje su mrljasto i linearno raspodijeljene po tijelu. Nakon nekoliko mjeseci hiperkeratotične lezije se povuku što na koži ostavlja mrljaste hipo- ili hiperpigmentirane tragove uz djelomičnu alopeciju vlasišta. S vremenom se obično razvije asimetrična katarakta.

Sindrom CHILD

Skraćenica CHILD po kojoj je ova bolest dobila ime dolazi od engleskog „*Congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defect*“. Također se radi o X-vezanom dominantnom poremećaju biosinteze kolesterola. Uzrokovan je smanjenom aktivnošću enzima 3β -

hidroksisteroid dehidrogenaze. Koncentracije sterola u plazmi ne odstupaju od normalnih vrijednosti. Do danas je opisano 10-ak pacijenata sa sindromom CHILD. Radi se o unilateralnom (najčešće desnostranom) ihtioziformnom nevusu s ipsilateralnim defektom/aplazijom ekstremiteta. Ponekad je prisutna i vertebralna hipoplazija i/ili hondrodisplazija punktata. Opisane su srčane i bubrežne malformacije, kao i malformacije središnjeg živčanog sustava koje se također tipično javljaju na desnoj strani tijela.

HEM-displazija ili Greenbergova displazija

Skraćenica HEM izvodi se iz engleskog „*hydrops-ectopic calcifications- “moth-eaten” skeletal dysplasia*”. Ova osteohondrodisplazija je rijedak, intrauterino letalan, autosomno recesivan poremećaj sinteze kolesterola. Bolest karakterizira pojava fetalnog hidropsa, mikromelije i abnormalnih kalcifikacija kosti i hrskavice. U podlozi koštanih promjena je gotovo potpun nedostatak enhondralne osifikacije. Osim izrazitog skraćivanja ekstremiteta i približno normalne veličine šaka i stopala, postoji i obostrana postaksijalna heksadaktilija. Radiološki se prikazuju karakteristične promjene „poput ugriza moljca“ na dugim kostima i krilima zdjelčnih kosti, kratka rebra, nepostojanje distalnih falangi i oslabljeno okoštavanje membranoznih kosti lubanje.

Bolest je uzrokovana mutacijama u genu za receptor za lamin B. Zanimljivo je da ove mutacije u heterozigotnom obliku uzrokuju anomaliju Pelger-Hüt, koju karakteriziraju hiposegmentirane jezgre granulocita, nalik bisagama. Dakle, zdrava majka s anomalijom Pelger-Hüt čije je dijete umrlo intrauterino ili je spontano pobacila predstavlja heterozigota za manjak 3β -hidroksisteroid- Δ^{14} -reduktaze, a plod je vjerojatno umro zbog poremećaja biosinteze kolesterola.

Dezmosteroloza

Dezmosteroloza je rijedak, autosomno recesivni poremećaj biosinteze kolesterola koji je uzrokovano smanjenom aktivnošću enzima sterol- Δ^{24} -reduktaze. Koncentracije kolesterola u plazmi su uredne, dok je koncentracija dezmosterola oko 100 puta viša od normalnih vrijednosti. Do danas su opisana dva pacijenta. Prvi pacijent je egzistirao u prvim danima života. Imao je makrocefaliju, rascjep nepca, dvosmisleno spolovilo, potpuni anomalni utok plućnih vena, blaži oblik rizomelije i generaliziranu osteoskleroza sa smrtnim ishodom u prvim danima života. Klinička slika drugog pacijenta uključivala je intrauterini i postnatalni zaostanak u rastu, izrazitu mikrocefaliju, dismorfiju lica, kontrakturu zglobova ruku, *pes equinovarus*, teško psihomotorno zaostajanje, perzistentni duktus Botalli, agenezu korpusa kalozuma, submukozni rascjep nepca i blažu adrenalnu insuficijenciju.

Latosteroloza

Latosteroloza je rijedak autosomno recesivni poremećaj koji se fenotipski preklapa sa sindromom Smith-Lemli-Opitz. Uzrokovan je manjkom sterol- Δ^5 -desaturaze. Bolest karakterizira snižena koncentracija kolesterola uz povišene vrijednosti latosterola, te nakupljanje lipida i mukopolisaharida, osobito u makrofagima. Do danas su opisana dva pacijenta s latosterolozom. Klinička slika prvog pacijenta je obuhvaćala mikrocefaliju, polidaktiliju, sindaktiliju, hepatosplenomegaliju, kataraktu, ptozu vjeđa, mali nos, niski rast, penoskrotalnu hipospadiju i kriptorhizam uz smrtni ishod u 18. tjednu života. Drugi pacijent je imao tešku mikrocefaliju, mikrognatiju, visoko nepce, heksadaktiliju, sindaktiliju, konduktivni oblik gluhoće, teško psihomotorno zaostaje i kolestatsku

bolest jetre.

Mevalonička acidurija i sindrom hiperIgD

Mevalonička acidurija i sindrom hiperIgD dvije su bolesti uzrokovane nedostatkom istog enzima, mevalonat kinaze. Izrazito smanjena aktivnost enzima mevalonat kinaze uzrokovat će teži oblik bolesti – mevaloničku aciduriju, dok se uz veću ostatnu aktivnost enzima (5-15 %) razvija blaži oblik bolesti, tzv. „sindrom hiperIgD“.

Iako izrazito varijabilna, klinička slika mevaloničke acidurije obično uključuje neurološke simptome, najčešće psihomotorno zaostajanje, ataksiju, hipotoniju i miopatiju uz progresivnu cerebelarnu atrofiju na slikovnom prikazu mozga te nenapredovanje na težini, gastroenteropatiju, uveitis, pigmentni retinitis, kataraktu i znakove autoimunosne bolesti. Za bolest su karakteristične epizode visoke temperature koje traju 4-6 dana uz limfadenopatiju, leukocitozu, hepatosplenomegaliju, artralgijsku, nespecifičan osip, bolove u trbuhu, povraćanje i proljev. Rastom djeteta broj i težina febrilnih kriza se smanjuje. Blaga dismorfija uključuje mikrocefaliju, trokutasto lice, antimongoloidno položene očne rasporke, antevertirane nosnice, nisko položene uši i rizomelično skraćivanje udova. Djeca s težim oblikom bolesti najčešće umiru tijekom dojenačke dobi, dok oni s blažim oblikom bolesti imaju mikrocefaliju, zaostaju u psihomotornom razvoju i imaju karakteristične ponavljajuće epizode visoke temperature. Nalaz organskih kiselina u urinu pokazuje izrazito pojačano izlučivanje mevalonske kiseline, a dijagnoza se potvrđuje mjerenjem aktivnosti enzima mevalonat kinaze u limfocitima ili fibroblastima. Koncentracija kolesterola u plazmi je najčešće normalna ili samo blago snižena. Nažalost, do danas nije pronađena učinkovita terapija ove bolesti.

Sindrom hiperIgD je također uzrokovan autosomno recesivnim mutacijama za mevalonat kinazu. Većina opisanih pacijenata su nizozemskog porijekla, stoga je bolest prozvana „nizozemska periodična vrućica“. Pacijenti od dojenačke dobi imaju povremeno već opisane epizode visoke temperature, ali je klinička slika blažeg tijeka nego kod mevaloničke acidurije. Pojedini pacijenti kasnije razvijaju neurološku simptomatologiju koja uključuje umno zaostajanje, ataksiju, epilepsiju te kataraktu i degeneraciju pigmentnog sloja retine. Karakterističan je nalaz trajno značajno povišenje koncentracije imunoglobulina D u serumu, izuzevši pacijente mlađe od tri godine koji mogu imati normalne vrijednosti IgD. Dijagnoza se potvrđuje mjerenjem aktivnosti enzima mevalonat kinaze ili analizom gena koji je kodira.

Literatura

1. Forbes D, Porter. Human malformation syndromes due to inborn errors of cholesterol synthesis. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:607-613.
2. Hoffmann G, Gibson KM, Brandt IK, Bader PI, Wappner RS, Sweetmann L: Mevalonic aciduria- an inborn error of cholesterol and nonsterol isoprene biosynthesis. *N Engl J Med* 1986;314:1610-1614.
3. Irons M, Elias ER, Salen G, Tint GS, Batta AK. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Lancet* 1993;341:1414.
4. Yip PM, Chan MK, Nelken J, Lepage N, Brotea G, Adeli K. Pediatric reference intervals for lipids and apolipoproteins on the VITROS 5,1 FS chemistry system. *Clinical Bioche-*

- mistry 2006;39:978-983.
5. Merkens LS, Connor WE, Linck LM, Lin DS, Flavell DP, Steiner RD. Effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Ped Res* 2004;56:726-732.
 6. Yu H, Patel SB. Recent insights into the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin Genet* 2005;68:383-391.
 7. Brunetti-Pierri N, Corso G, Rossi M, i sur. Lathosterolosis, a novel multiple-malformation/mental retardation syndrome due to deficiency of 3β -hydroxysteroid- Δ^5 -desaturase. *Am J Hum Genet* 2002;71:952-958.
 8. Krakowiak PA, Wassif CA, Kratz L, i sur. Lathosterolosis: an inborn error of human and murine cholesterol synthesis due to lathosterol 5-desaturase deficiency. *Hum Mol Genet* 2003;12:1631-1641.
 9. Nwokoro NA, Wassif CA, Porter FD. Genetic disorders of cholesterol biosynthesis in mice and humans. *Molecular genetics and metabolism* 2001;74:105-119.
 10. Waterham HR, Koster J, Mooyer P, i sur. Autosomal recessive HEM/Greenberg skeletal dysplasia is caused by 3β -hydroxysterol Δ^{14} -reductase deficiency due to mutations in the lamin B receptor gene. *Am J Hum Genet* 2003;72:1013-1017.
 11. Andersson HC, Kratz L, Kelley R. Desmosterolosis presenting with multiple congenital anomalies and profound developmental delay. *Am J Med Genet* 2002;113:315-319.
 12. Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:13.
 13. Simon A, Kremer HPH, Wevers RA, Scheffer H, de Jong JG, van der Meer JWM, Drenth JPH. Mevalonate kinase deficiency. *Neurology* 2004;62:994-997.

Godišnji sastanak

Sekcije za bolesti metabolizma Hrvatskog pedijatrijskog društva

Sažetak

Zagreb, 24. listopada, 2008.

Mjesto održavanja: Hrvatski liječnički zbg, Šubićeva 9, Zagreb

Kost i glutenska enteropatija

Martin Ćuk, Orjena Žaja- Franulović, Zvonko Jurčić

Klinika za pedijatriju, Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“, Zagreb

Celijakija - glutenska enteropatija (GE) je kronična bolest, koja nastaje zbog neadekvatne imunske reakcije u kontaktu s glutenom u genetski predisponiranih osoba. Prema novijim člancima GE se prema kliničkom fenotipu može podijeliti na digestivne oblike, ektradigestivne oblike i pridružene bolesti te latentne i potencijalne oblike. Jedna od prvih opisanih karakteristika oboljelih od GE, koji su se očitovali sindromom malapsorpcije bila je bolest kostiju, najčešće osteomalacija. Razvoj dijagnostičkih metoda omogućio je dijagnosticiranje i drugih oblika koštane bolesti i u ostalih oboljelih od GE. U djece i adolescenata s neliječenom ili neadekvatno liječenom bolesti koštana masa je znatno reducirana, a markeri koštane razgradnje su značajno povišeni, bez obzira na klinički fenotip GE. Uzroci poremećaja koštanog metabolizma još se istražuju, no novije analize sve više govore u prilog povećanoj proizvodnji proupalnih citokina i postojanju specifičnih autoantitijela, a manje u prilog sekundarnom hiperparatireoidizmu. Isključivanje glutena iz prehrane vrlo brzo dovodi do normalizacije markera koštane pregradnje i obnavljanja koštane mase. Pravim i pravovremenim dijagnostičkim i terapijskim pristupom omogućava se postizanje optimalne koštane mase i reducira se mogućnost prijeloma kostiju.

Zahvaljujemo sponzorima:

Genzyme Europe B.V.

G-M Pharma d.o.o.

Algoritam

Koju biste dijagnozu Vi postavili ?



Jeste li pomislili na **GAUCHEROVU BOLEST?**

- *Progresivna, po život opasna*
- *Nedovoljno prepoznata*
- *Može se liječiti*



genzyme

Genzyme Europe B.V., predstavništvo za Hrvatsku i Sloveniju
Hektorovićeve 2/V1, Grand Center, 10000 Zagreb, Hrvatska



SHS



IZ BOGATE PONUDE IZDVAJAMO:



SHS
Maltodextrin 6
750 g



Cereal
breakfast
375 g



PKU
Flakes
375 g



PKU
mlijeko
Loprofin
200 ml



PKU
griz
specijalni
500 g



SHS
P-AM
1, 2, 3 i universal



PKU
mrvice za
paniranje
250 g



PKU
brašno
Loprofin
500 g



Polugotova
Tjestenina
s gljivama
85 g



PKU
čokolada
8x45 g



PKU
brašno
1000 g



Keksi
francuski
s čokoladom
150 g



PKU
nadomjestak
jajima
250 g

KOD NAS MOŽETE NABAVITI I OSTALE PROIZVODE:

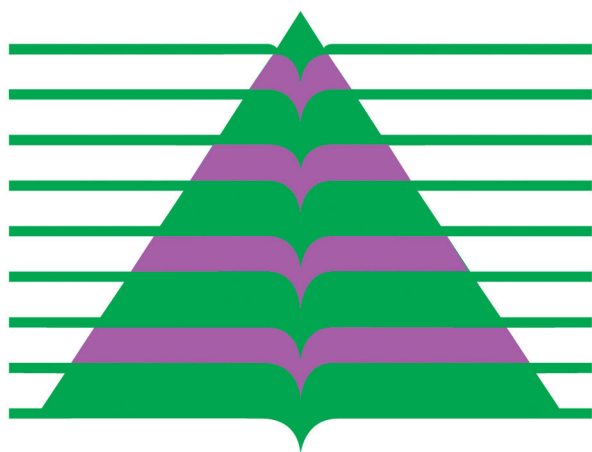
KRUH - Bijeli kruh, Kruh baguette • **KEKSE** - Napolitanke voćne, Keksi vanilija, Biskviti s čokoladom, Keksi Aproten, Keks kolutići anis • **SNACK** - Kruh knusperbrot Aproten • **TJESTENINU** - Makaroni, Pužići, Školjke, Roščići, Spiral, Valovita, Amorini, Juha • **POLUGOTOVA JELA ZA BRZU PRIPREMU** - Tjestenina s rajčicom • **OSTALO** - PKU mlijeko Harifen, PKU biskvit, Loprofin, PKU napolitanke čokolada Loprofin



Vaš distributer PKU formula i niskoproteinskih proizvoda:

G-M Pharma
Zagreb, d.o.o.

HR - 10020 Novi Zagreb, Hrašće, Velika cesta 74
Tel/Fax: +385 (0)1 6234-053; 6234-868 • Fax: +385 (0)1 6260-667
e-mail: g-m-pharma@zg.t-com.hr
g-m-pharma@g-m-pharma.hr
www.g-m-pharma.hr



ALGORITAM

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU - MEDICINSKI FAKULTET

MEDICINSKA NAKLADA, Zagreb

Nasljedne metaboličke bolesti 2008

Glavna tema:

Kosti i minerali

Izdavač

MEDICINSKA NAKLADA, 10000 Zagreb, Cankarova 13

Za izdavača

Anđa Raić, prof.

Urednik

Prof.dr.sc. Ivo Barić, dr.med.

Oblikovanje naslovnice

Andrea Knapić

Oblikovanje priručnika, slog i prijelom

Mario Ćuk, dr.med.

Naklada 130 primjeraka

Tisak

MEDICINSKA NAKLADA, Zagreb, listopad 2008.
