

№ 03 / 2010

Година X, Март

ISSN 1313-2466

INFO[®]

Специализирано списание за лекари

Сухо око

Диабетна ретинопатия

Мултифокални

вътрешни лещи

Глаукома

Бактериален синусит

Ринорея

Фибробронхоскопия

Хъркане и апнея

Специален съвет: Д-р Вегелин Давидов

М ОФТАЛМОЛОГИЯ и УНГ

Остеопорозата в детска възраст - ново предизвикателство

Обзор с принос на два случая

Нарцис Калева, Златка Мишева, Татяна Шабанова, Иван Иванов, Иглика Соткова

Клиника по детски и генетични заболявания "Д-р Иван Андреев", УМБАЛ "Св. Георги" - гр. Пловдив

Според дефиницията на Световната Здравна Организация - СЗО, остеопорозата е системно скелетно заболяване, характеризиращо се с ниска костна маса и нарушена микроархитектура на костната тъкан, водещи до повишена чупливост на костта и увеличен фрактурен риск^[1]. Остеопорозата при възрастните, най-често постменопаузалната, е социално-значима болест с нарастваща честота. При децата се среща рядко, предимно като придружаващ симптом в клиничната картина на основно заболяване и представлява диагностичен и терапевтичен проблем. Установяването на остеопороза при педиатрични пациенти задължава изключване на друго основно заболяване.

Ключови думи: костен метаболизъм, остеопороза, остеоденситометрия, детска възраст.

Остеопорозата в детската възраст се разглежда и в контекста на ефективната първична профилактика на адултната остеопороза чрез достигане на оптимална пикова костна маса (ПКМ) - "здравя кости се градят в детството". Препоръките за този подход са заложени в Националната програма за борба с остеопорозата-2006-2010 год.^[2]

Цел

Целта на настоящето проучване е по повод два случая с остеопороза в детска възраст, изследвани и лекувани в клиниката по педиатрия и медицинска генетика - УМБАЛ, гр. Пловдив, да разгледа особеностите на това малко познато в педиатричната практика състояние и съвременната класификация и терапевтичните възможности.

Материал

Случай 1

Юноша на 15-годишна възраст с анамнеза за чести фрактури при сравнително леки травми в ранното детство. Бащата е с изявена в млада възраст остеопороза, а бабата по бащина линия е с тежка сенилна остеопороза. През последните 3-4 години момчето е спазвало строга вегетарианска диета, довела до вит. В₁₂ дефи-

цитна анемия, добре повлияна от медикаментозно лечение. Поради честите фрактури и фамилната обремененост по желание на родителите е извършена ултразвукова остеоденситометрия - регистрира се Z-score -2.9. За уточняване на състоянието детето е хоспитализирано с диагноза остеопороза.

От статуса се намира астеничен хабитус с дълги крайници, торакална сколиоза, без отклонения от страна на соматичния статус и с нормално пубертетно развитие.

За етиологично уточняване като

първо ниво в диагностичния алгоритъм използвахме лабораторния минимум за изключване на някои чести причини за вторична остеопороза, препоръчан в методичното ръководство на Българското дружество по ендокринология, Табл. 1^[3].

Установени бяха нормални хемограма, серумен калций, фосфор, магнезий, алкална фосфатаза, уринна екскреция на електролити, калциурия и фосфатурия, паратхормон и TSH. Конвенционалните рентгенографии на костите не показаха остеопоротични изменения, а само суспектни

ТАБЛИЦА 1

Лабораторен минимум за изключване на причини за вторична остеопороза - Българско дружество по ендокринология (БДЕ)

Изследване	Заболяване
ПКК, ДКК, СУЕ	Хематологично, равматологично
Кръвна захар	Захарен диабет
Общ белтък, албумин	Малнутриция, малабсорбция
Серумен креатинин	Хронично бъбречно заболяване
Аминотрансферази	Хронично чернодробно заболяване
Серумен калций, фосфор, алкална фосфатаза; 24-часова калциурия или съотношение уринен калций/креатинин	Хиперпаратиреозидизъм, хиперкалциурия
Паратиреоиден хормон	Хиперпаратиреозидизъм
TSH-тиреостимулиращ хормон	Тиреоидна патология



данни за асептични некрози на предни рога на торакални прешлени.

Анамнезата, обективното и параклиничното изследване изключиха като причина за остеопорозата редица ендокринни и неендокринни заболявания. Вегетарианството не обяснява предшестващите го фрактури. Липсват данни за продължителна употреба на медикаменти. Предвид марфаноидния хабитус на детето подробно се обсъдиха като възможности групата наследствени нарушения на колагеновия метаболизъм. Не се установиха очни проблеми и сърдечно засягане в подкрепа на синдром на Marfan. Нормалното интелектуално развитие и липсващите данни за съдови инциденти са против възможността да се касае за хомоцистинурия. Късната форма на Osteogenesis imperfecta - най-честата причина за остеопороза в тази възраст, е малко вероятна при липсващи слухово засягане, сини склери, стоматологични проблеми, нисък ръст и фамилност за това заболяване. Все пак, сигурно диференциране на остеогенезис импекта от първичната ювенилна остеопороза (ПЮОП) е възможно чрез генетично изследване.

При изключена на този етап вторична причина за остеопороза и положителна фамилна анамнеза за проявена в млада възраст остеопороза, както и характерното протичане с рецидивиращи фрактури в предпубертетен период и тенденция за спонтанно подобрене през пубертета, най-приемлива остава диагнозата ПЮОП. Препоръчавме оценка на костната минерална плътност (КМП) чрез референтен диагностичен метод и при потвърждаване на ниска за възрастта КМП - генетично изследване за ПЮОП и лечение.

■ Случай 2

Юноша на 16 години с анамнеза е за значително израстване на височина и напълняване през последните 6-7 години, гинекомастия, малки размери на външните гениталии и закъсняващо пубертетно развитие. През пос-

ледните 3-4 години неколкратно оперативно са отстранявани костни тумори с различна локализация, хистологично верифицирани като остеохондроми.

Обективното изследване намира висок ръст с евнухоиден хабитус, затлъстяване II^о степен, пубархе от гинуинен тип, малък за календарната възраст penis, тестиси с обем под 4 ml.

Параклиничните изследвания установиха нормални хематологични и биохимични показатели, рентгенологично непроменена села турцика. Хормоналните изследвания доказаха хипогонадотропен хипогонадизъм, а извършеният тест с гонадолиберин показва нарастване на гонадотропините и тестостерона, т.е. доказан беше хипоталамичният произход на хипогонадизма. Не се установи дефицит в обонянието и клиничните и лабораторни данни насочиха към диагнозата изолиран идиопатичен хипогонадотропен хипогонадизъм.

Имайки предвид, че дефицитът на андрогени е предразполагащ фактор за остеопоротично засягане, осъществихме остеоденсометрия (ОДМ). Регистрира се ниска за възрастта КМП. Приехме, че се касае за вторична остеопороза, свързана с хипогонадизма и отежнена от мултиплена екзостоза. Адекватното хормонално заместително лечение с гонадотропини при предварително проведен положителен прегнилов тест или с тестостерон е потенциална терапевтична стратегия, чийто ефект ще се мониторира остеоденситометрично.

■ Обсъждане

■ Структура на костта, костен растеж и метаболизъм

Костта е съставена от органичен матрикс, минерали (предимно калций и фосфор) и клетки - остеоцити, остеообласти и остеокласти. Костният матрикс е изграден предимно от колаген тип 1, голям брой неколагенови белтъ-

ци (остеокалцин, остеоонектин) и протеогликани. Остеобластите са главните клетки на костно формиране, което се осъществява чрез синтез на костния матрикс и неговата минерализация. Остеокластите са клетките на костна резорбция. Нормалната костна структура и костен растеж се осигуряват от баланса между паралелно протичащите процеси на костна резорбция и костно формиране, което е същността на костния метаболизъм (turnover, ремоделиране).

■ Възрастова динамика на костния метаболизъм

В детска възраст процесите на костно образуване превалят над костната резорбция. Непрекъснатият растеж на костите и минерализация на костното вещество към 18-19 год. възраст водят до достигане на ПКМ. Костната плътност нараства във всички кости, като преди пубертета е предимно в дългите периферни кости, а през пубертета - в централния скелет. Възникването на дисбаланс между костна резорбция и костно формиране с преваляване на костната резорбция води до остеопороза с или без нарушен костен растеж.

■ Фактори, обуславящи достигането на оптимална ПКМ

Основни са генетичните. Те отговарят за 60-80% от вариабилността на ПКМ. Етническа принадлежност и раса също влияят - напр. черната раса достига по-висока ПКМ от бялата раса. Останалите фактори са общо здравословно състояние, пълноценно хранене, оптимална двигателна активност, нормални хормонални нива. До пубертета основно значение имат тиреоидните хормони и системата GH-IGF1 (growth hormone-insulin-like growth factor 1), а през пубертета - половите хормони¹¹. Значителен процент от ПКМ се достига по време на двегодишния период на усилен растеж на височина в пубертета. Затова пубертетната възраст се определя като критичен период за достигане на оптимална ПКМ.

ПРОДЪЛЖАВА НА СТР. 78



ПРОДЪЛЖЕНИЕ ОТ СТР. 77

■ Регулация на костния растеж и метаболизъм

Осъществява се чрез клетъчни регулаторни механизми под влиянието на различни хормони, локални растежни фактори и медиатори, чието действие е спосредствано от специфични рецептори при интактни техни гени (Фиг. 1).

■ Патогенетични механизми на остеопорозата

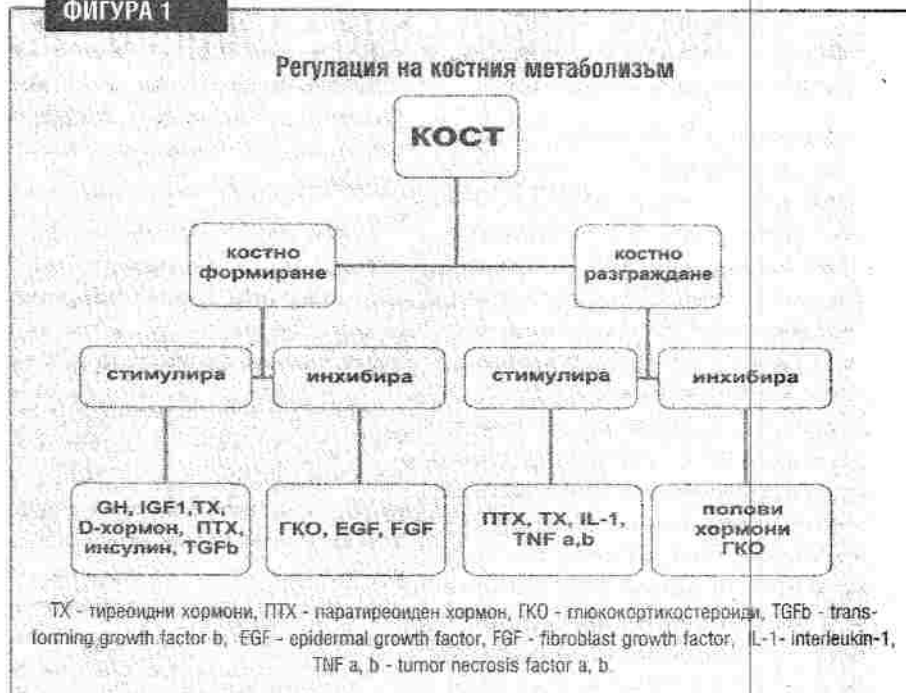
През последните години се уточниха много от патогенетичните механизми при първичната остеопороза. Тя е многофакторно заболяване с полигенно унаследяване. Доказа се ролята на множество гени - VDR-ген, ESR 1-ген, ген за колаген тип 1, ген за калцитонин, ген за IL-1 и IL-6, OPG-ген, RANKL-ген^[14]. Комбинираното действие на тези гени при въздействие на екзогенните фактори води до възникване на остеопороза, а в детска възраст обуславя и възможността за достигане на оптимална ПКМ.

От екзогенните фактори основно значение имат диетичният режим, физическата активност, вредните навици - алкохол и тютюнопушене. Изграждането на модел за здравословен начин на живот още от детството е основен фактор в първичната профилактика на остеопорозата в късна възраст^[5].

Нарушеният баланс между процесите на костна резорбция и костно формиране с преобладаване на костното разграждане води до ускорен костен turnover и прогресиращо намаляване на костната маса - развива се остеопороза. Различните етиологични фактори повлияват остеобластогенезата и остеокластогенезата от мезенхимната стем-клетка чрез молекулярни механизми^[5]. Степента на променената остеоцитна активност и тежестта на остеопоротичните промени корелират с продължителността и тежестта на основното заболяване или с дозата и времетраенето на медикаментозната употреба.

Съществува набор от биохимични

ФИГУРА 1



маркери за ускорен костен метаболизъм. Маркери за ускорена костна резорбция са нивата на серумен калций и фосфор, серумен и уринен тип 1 колаген, серумна телопептидаза, уринен хидроксипролин, пиридинолин и деоксипиридинолин. Маркери на увеличено костно формиране, което обаче е несъответно на повишеното костно разграждане са серумна алкална фосфатаза, остеокалцин, проколаген тип 1^[14].

■ Класификация на остеопорозата

Класифицирането на остеопорозата е според избрания критерий:

- По разпространение - генерализирана и локализирана.
- По етиология (първична и вторична) при ендокринни и неендокринни заболявания^[5]. Етиологичните фактори са наследственост, екзогенни влияния, ендокринопатии и други неендокринни хронични заболявания. Предлагаме следната класификация, която представя в подробен вид етиологичните възможности в детска възраст - Табл. 2^[5].

Специфична с дебюта си в детска възраст е първичната ювенилна остеопороза - ПЮОП. Заболяването е описано под това название от *Dent u съвм.* през 1965 г. Основните симптоми са болки по хода на гръбначния стълб и крайниците, множество фрактури и рентгенологични данни за остеопороза^[5].

■ Диагноза на остеопорозата

Диагнозата остеопороза се поставя при доказването на намалена костна маса чрез измерване на костната минерална плътност (КМП). Определянето на КМП е възможно чрез различни методики на остеоденситометрия (ОДМ). Показания за ОДМ са чести фрактури, особено при минимална травма, наличие на предразполагащ фактор, скрининг на рискови групи, по желание на родителите. Допълнителни диагностични методи са генетично изследване и костна биопсия. Диагностична стойност има изследването на гените за колаген тип 1 α -1 (COL1A1), колаген тип 1 α -2 (COL1A2), LRP5-ген.

Конвенционалната рентгенография на костите е неинформативна в ранните етапи на заболяването, за-

щото регистрира промени едва когато костната маса намалее с поне 30-50%^[1]. Характерно за ПЮОП са множеството фрактури на дълги кости, които са по-често компресионни, по-рядко вследствие усукване. При засягане на аксиалния скелет се наблюдава намаляване височината на прешлените или биконкавни прешлени. Измененията в кортекса на костите и наличието на напречни плътни линии в областта на метафизите на дългите кости са резултат от компресионни фрактури, засягащи остеопоротичната кост в тази област и са типични за заболяването^[9].

ТАБЛИЦА 2

Класификация на остеопорозата	
ПЪРВИЧНА ОСТЕОПОРОЗА	
Първична ювенилна остеопороза (ПЮОП)	
Остеоганезис имперфекта	
Хиперфосфатазия	
ВТОРИЧНА ОСТЕОПОРОЗА	
Ендокринни причини	Хиперпаратиреоидизъм
	Хиперглюкокортицизъм
	Хипертиреоидизъм
	Хипогонадизъм
	Дефицит или резистентност към растежния хормон
	Хиперпролактинемия
	Захарен диабет
	Прогерия
Наследствени нарушения кол. метаболизъм	Хомоцистинурия
	Синдром на Марфан
	Остеопетроза
	Синдром на Ehlers Danlos
Генетични заболявания	Синдром на Down
	Синдром на Turner
	Синдром на Mc Cune-Albright, остеопороза-псевдоглиома синдром
Малабсорбция и диетични причини	Цьолиакия
	Дефицит на вит. D или резистентност към неговото действие
	Муковисцидоза
	Анорексия
	Дефицит на вит. C
Хематологични причини	Чернодробна цироза
	Левкемия
	Лимфом
Ревматологични заболявания	Таласемия
	Ювенилен артрит
Остеопороза при имобилизация	Ортопедични и неврологични заболявания - ДЦП
Ятрогенна остеопороза	Глюкокортикостероиди, тироксин, антиепилептици, диуретици, хепарин, циклоспорин А, циклофосфамид, интоксикация с вит. D

Методи на ОДМ

■ **Ултразвуковата ОДМ** е лесен за изпълнение, евтин и достъпен метод, без лъчево натоварване на пациента. Негови недостатъци са възможността за определяне КМП само на периферни кости и слабата корелация на резултатите с измерената КМП чрез референтния DXA метод (двойно енергийна рентгенова абсорбциометрия)^[8]. Затова ултразвуковата ОДМ се определя като ориентируващ, скринингов метод^[9]. При установяването на ниска за възрастта КМП е задължително прилагането на референтна диагностична методика.

■ **Компютъртомографската ОДМ (QCT)** определя обемната костна плътност (КП) в mg/cm^3 . Има висока чувствителност и информативност. Недостатъци са скъпата апаратура, високата цена на изследването, сравнително голямото лъчево натоварване - до 300 mRem^[9]. За интерпретация на получените резултати не разполагаме с достъпна достоверна референтна база данни за детска възраст.

■ **Магнитнорезонансната томография (МРТ)** има предимства при диференцирането на остеопоротични промени от аваскуларна некроза, остеомиелит или неоплазма^[9].

Абсорбциометричните методи:

- Единична фотонна абсорбциометрия - SXA.
- Двойна фотонна абсорбциометрия - SPA.
- Двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) определя КМП в g/cm^2 на периферен или централен скелет, вкл. скениране на цялото тяло. Методът има висока чувствителност и информативност, сравнима с тази от QCT. Апаратурата е достъпна, лесна за из-

ползване. Цената на изследването е достъпна. Сравнително малко е лъчевото натоварване - до 0.2 mRem^[9]. У нас опитът с това изследване в детската възраст е ограничен^[9]. Не разполагаме с достъпна достоверна референтна база данни за педиатрични пациенти.

■ Радиограмметрия

Остеоденситометрични методи с доказателно значение са QCT и DXA.

Предимствата на DXA метода дават основание на СЗО и последната кон-



ПРОДЪЛЖЕНИЕ ОТ СТР. 79

сенсусна конференция на международното дружество по клинична денситометрия (ISCD) от 2007 год. да определят DXA като референтен метод за диагнозата остеопороза, прогноза на фрактурния риск и мониториране на лечението^[2,10].

DXA на централен скелет е "златен стандарт" за диагнозата остеопороза^[2,10]. ISCD определи DXA като референтен диагностичен метод и при педиатрични пациенти, препоръчва се изследването да се прави на прешлени тела или цял скелет^[2,10].

Резултатът от ОДМ се представя чрез T-score или Z-score. T-score се отнася единствено за постменопаузални жени и мъже над 50 години. За детска възраст се използва Z-score, който е показател за броя стандартни отклонения, с които измерената КМП при конкретния случай се отличава от средната стойност за здрави деца от същия пол, възраст, телесни размери и раса.

Интерпретацията на състоянията с намалена КМП при педиатрични пациенти изисква освен регистриране на Z-score и оценка на клинични данни за фрактури или предразполагащ фактор за остеопороза^[2].

СЗО и ISCD определят диагностичните критерии за детска възраст:

- Z-score < -2.0SD - ниска за възрастта КМП.
- Z-score < -2.0SD - при клинично значими фрактури (на прешлени, дълги кости на долен крайник, поне две фрактури на предмишница) - остеопороза.
- Z-score < -2.0SD при наличие на предразполагащи фактори - остеопороза.

Налага се важният извод, че диагнозата остеопороза в детската възраст не е само остеоденситометрична. Измерената КМП в детската възраст не предсказва фрактурен риск.

Лечение на остеопорозата

По принцип лечението на остеопорозата е комплексно. За да бъде ефективно, то трябва да започне в ранните етапи на заболяването, което налага активно диагностициране на остеопоротично засягане при рисковите групи. При вторична остеопороза водещо е терапевтичното повлияване на основното заболяване. При двете форми на остеопороза лечебната схема задължително трябва да включва диета, богата на калций и вит. D, евентуално хранителни добавки с посочените елементи или калциев препарат и вит. D; умерена, ежедневна двигателна активност с предпазване от травми.

Антиостеопорозните средства имат място и в детската възраст. Лечението с бисфосфонати, калцитонин и полови хормони все още е обект на дискусии. Проучват се групи деца с тежка ПЮОП, при остеопороза свързана с остеогенезис имперфекта, синдром на McCune Albright и тежка кортико-стероидиндуцирана остеопороза. Резултатите до момента доказват ефективност, но за оценка на профила им на безопасност, особено що се касае за дълготрайните им ефекти (тератогенност) е необходимо още време.

Въпреки очакваното подобрение през пубертета при болните с ПЮОП, е важно заболяването да се разпознае преди започване на пубертета, най-вече поради риска от развитие на придобити деформации по време на най-чувствителния период, който е в предпубертетните години. Проследяване състоянието на гръбначния стълб и ранно поставяне на шина при необходимост, е важно за предотвратяване развитието на кифосколиози^[9].

Заключение

Остеопорозата е заболяване, което се среща не само при възрастните. В детска възраст преобладават вторичните форми, вкл. ятрогенните. При съответните рискови групи е наложително активно диагностициране на

процеса още в ранните му етапи, когато комплексният терапевтичен подход е най-успешен. В този смисъл пред детските ендокринолози стои нелеката задача за въвеждането на единна диагностична и терапевтична стратегия, която да се превърне в препоръчителен алгоритъм. Диагностични затруднения произтичат и от липсата на референтни стойности за КМП в детска възраст. Изработването им е особено трудно за adolescentната възраст, която е много динамична по отношение на създаването на костната маса.

Значението на първичната профилактика на остеопорозата в късна възраст е безспорно мощен фактор в борбата с това социално-значимо заболяване и нейното начало трябва да бъде поставено в детската възраст чрез превенцията на поведенческите рискови фактори. В Националната програма за ограничаване на остеопорозата в България (2006-2010 год.) е включена като целева група и детско-юношеската възраст. Препоръчва се и системно обогатяване на знанията на педиатрите по отношение на възможностите за профилактика на остеопорозата в по-късната възраст. ■

КНИГОПИС:

1. Лознов Б. Ендокринология. Изд. Титля, академично издателство "Проф. Марин Дринов", София, 2000, 478-481.
2. Боянов М. Новостите и света на костната денситометрия. Наука Ендокринология, 4, 2008, 151-155.
3. Кастилов Р., Бончев Б. Остеопороза. Ефективност и приложения на диагностичните методи в клиничната практика. Медицинфо, 4, 2008, 50-53.
4. ВДЕ Препоръки за добра практика по остеопороза. София, 2005, 20-22.
5. БМД по остеопороза и остеартроза. Първа национална конференция по остеопороза и остеартроза. София, ноември 2008.
6. Pescovitz G., Essigier E. Pediatric Endocrinology: Mechanism, manifestation and management. Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 671-674.
7. Roth KS, Ward RJ, James SM et al. Disorders of Calcium, Phosphate and Bone Metabolism. Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. Sarafoglou K., Hoffmann G, Roth K. McGraw-Hill Professional, 2008, 619-664.
8. Stykarsdotter U., Hallidorsson BV., Gratarsdotter S. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. Yearbook of Pediatric Endocrinology, 2008, 75.
9. Smith R. Idiopathic juvenile osteoporosis: experience of twenty-one patients. Br J Rheumatology, 1995, 34:68-77.
10. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. www.iscd.org.