

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:
Наименование на заболяването
Остеогенезис имперфекта (Osteogenesis Imperfecta, OI) е наричана още „болестта на стъклените кости“. Заболяването е описано първоначално през 17 век като вродена остеомалация, а наименованието Osteogenesis Imperfecta е дадено през 1849 год. от W. Vrolik. В началото на XX век E. Looser разделя грубо случаите на “congenita” за тези с ранна, тежка изява и “tarda” за формите с по-леко засягане.
Определение на заболяването
Остеогенезис имперфекта е най-разпространената форма на първична остеопороза, характеризираща се с ниска костна плътност и повишена фрактурна честота. Заболяването се отличава с изразена генетична и фенотипна хетерогенност. Диагнозата е почти изцяло клинична и се поставя на базата на характерния фенотип дори и при липса на фамиленост. Симптоматиката включва анамнеза за чести фрактури, костни и ставни болки, скелетни деформации, изоставане в растежа, сини склери. Антропометричните измервания и рентгенологичните и остеометрични изследвания са задължителни компоненти при проследяването на тези пациенти. С изключение на някои редки и неясни случаи, провеждането на скъпоструващи биохимични, хистоморфометрични или генетични изследвания не е необходимо. Качественото проследяване и лечение изискват мултидисциплинарен подход с участието на детски ендокринолог, ортопед, зъболекар, рентгенолог, специализиран сестрински персонал, физиотерапевти, психолози, социални работници. Освен адекватен Са внос и прием на витамин Д, при тежките по протичане форми медикаментозната терапия с приложение на бифосфонати е вече утвърден стандарт по света.
Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)
Q 78.0
Код на заболяването по Orpha code
ORPHA 666
Епидемиологични данни за заболяването в Република България
Точни епидемиологични данни за честотата на OI в България по наша информация няма. OI се среща с почти еднаква честота по света – около 1 на 15 000 (1/10 000-1/20 000). В България броят на болните, изчислен въз основа на горепосочените световни епидемиологични данни, вероятно е около 300 , като при около ¼ до 1/3 от тях заболяването би трябвало да е проявено в някоя от по-тежките си, клинично значими форми.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. Бояджиев В., Osteogenesis Imperfecta – Съвременния поглед, сп. Педиатрия, кн. 2, 2011 2. Glorieux F. Best Practise and Research, Clinical Rheumatology, vol 22 (1), 2008, chapter Osteogenesis Imperfecta, pp 85-91 3. Åström E. Management of Osteogenesis Imperfecta, Pediatrics and Child Health, vol 18 (2), 2008, pp 97-98 4. Monti E., M. Motes, P. Fraschini. Current and emerging treatment for the management of

osteogenesis imperfecta. Therapeutics and Clinical Risk Management, vol 6, 2010, pp 367-81 5. Doro F., P. Cavarzere, E. Monti et al. Growth Hormone in Combination with Bisphosphonate Treatment in Osteogenesis Imperfecta, Bone, vol. 46, Supp.1, 2010, pp S18-S19
Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз
OI се среща с почти еднаква честота по света – около 1 на 15 000 (1/10 000-1/20 000), вкл. И в Европа.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. Бояджиев В., Osteogenesis Imperfecta – Съвременния поглед, сп. Педиатрия, книга 2, 2011 2. Glorieux F. Best Practise and Research, Clinical Rheumatology, vol 22 (1), 2008, chapter Osteogenesis Imperfecta, pp 85-91 3. Åström E. Management of Osteogenesis Imperfecta, Pediatrics and Child Health, vol 18 (2), 2008, pp 97-98 4. Monti E., M. Motes, P. Fraschini. Current and emerging treatment for the management of osteogenesis imperfecta. Therapeutics and Clinical Risk Management, vol 6, 2010, pp 367-81 5. Doro F., P. Cavarzere, E. Monti et al. Growth Hormone in Combination with Bisphosphonate Treatment in Osteogenesis Imperfecta, Bone, vol. 46, Supp.1, 2010, pp S18-S19
Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето
Заболяването е рядко по своята същност, защото е хронично и силно инвалидизиращо, като публикуваната до момента честота не надвишава 1 пациент на 10 000 до 15 000 души.
Критерии за диагностициране на заболяването
<p>Диагнозата OI и определянето на типа на засягане се основава най-вече на анамнезата, клиничния преглед и радиографските изследвания. След уточняване на фамилната обремененост – брой и степен на засягане на другите членове на фамилията, на първо място следва снемането на подробна анамнеза относно наличните до момента фрактури – брой, локализация, вид и степен на провокиращата травма, възрастта при настъпване на първата фрактура. Повече от 2 фрактури, особено прешленни или засягащи долните крайници, фрактури настъпили преди прохождането или такива локализиращи в метафизарните отдели на тръбестите кости са силно суспектни. Друг чест симптом при децата с OI са костните болки локализиращи най-често в ставите или долната част на гърба. Като правило се наблюдава и различно по степен изоставане в растежа. Чести са изкълчванията и навяхванията, плоскостъпие, наличието на валгитет в коленните стави – симптоми дължащи се на съединително-тъканната недостатъчност - повишената ставна халтавост и първично намалена мускулна сила. От извънскелетните изяви трябва целенасочено да се търсят още:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) намаление на слуха - обикновено с начало в по-късна възраст; около 10% от болните обаче имат ранни нарушения на слуха, поради което при всички деца навършили 10 годишна възраст се препоръчва провеждането на аудиометрични изследвания на всеки 3 години; 2) сините склери са типичен, но незадължителен белег - до 6 месеца са обичайна находка, а до 1 годишна възраст може да се намерят и при някои здрави деца; 3) лесни кръвонасядания - резултат от кожния свръхеластичитет и съдовата малостойност; 4) зъбното засягане - dentinogenesis imperfecta (DI), се намира в около половината от болните като по-тежко е засегнато млечното съзъбие; DI се дължи на некачествения зъбен дентин - зъбите са с мътна, леко розовееща или сивееща оцветка, на места сякаш прозират.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. Бояджиев В., Osteogenesis Imperfecta – Съвременния поглед, сп. Педиатрия, книга 2, 2011

2. Glorieux F. Best Practise and Research, Clinical Rheumatology, vol 22 (1), 2008, chapter Osteogenesis Imperfecta, pp 85-91
3. Åström E. Management of Osteogenesis Imperfecta, Pediatrics and Child Health, vol 18 (2), 2008, pp 97-98
4. Monti E., M. Motes, P. Frascini. Current and emerging treatment for the management of osteogenesis imperfecta. Therapeutics and Clinical Risk Management, vol 6, 2010, pp 367-81
5. Doro F., P. Cavarzere, E. Monti et al. Growth Hormone in Combination with Bisphosphonate Treatment in Osteogenesis Imperfecta, Bone, vol. 46, Supp.1, 2010, pp S18-S19

Алгоритми за диагностициране на заболяването

- 1) Анамнеза, фамилност, фенотип, симптоматика, клиничен ход (разгледани по-горе)
- 2) Образни изследвания - най-голяма диагностична стойност имат рентгенологичните изследвания, чиято основна находка е *генерализираната остеопороза*. Скелетните рентгенографии спомагат за уточняването степента на крайниковите и гръбначни деформации и за проследяване на резултатите от проведените ортопедични корекции. Снимки на черепа могат да открият т. нар. *вормиеви костици* - патогномонични островчета от малки костни елементи разположени по протежението на черепните костни шевове. От особена важност е и осъществяването на латерални рентгенографии на гръбначния стълб дори и при липса на оплаквания, тъй като повечето прешленни деформации могат да настъпят безсимптомно.
- 3) Остеометрични изследвания за определяне на дефицита в костната минерализация. Съвременните DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) апарати за цялотелесна и прицелна остеометрия са вече рутинен метод в диагностиката и проследяването на деца с различни форми на остеопороза, във всички по-големи центрове, вкл. и в България. Тези от тях притежаващи необходимия педиатричен софтуер могат много точно да изчислят степента на редуция на костната плътност. За целта се използва z-score система, при която при изчисленията в съображение влизат не само възрастта и полът на детето, но и голям брой антропометрични параметри. Според последната дефиниция на ISCD (International Society of Clinical Densitometry) от 2007 година определението за остеопороза в детска възраст изисква съчетанието между клинично значима фрактура - вертебрална компресионна фрактура, фрактура на дълга кост на долен крайник или 2 и повече фрактури на горен крайник, и z-score < -2 от DXA изследването.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Бояджиев В., Osteogenesis Imperfecta – Съвременния поглед, сп. Педиатрия, книга 2, 2011
2. Glorieux F. Best Practise and Research, Clinical Rheumatology, vol 22 (1), 2008, chapter Osteogenesis Imperfecta, pp 85-91
3. Åström E. Management of Osteogenesis Imperfecta, Pediatrics and Child Health, vol 18 (2), 2008, pp 97-98
4. Monti E., M. Motes, P. Frascini. Current and emerging treatment for the management of osteogenesis imperfecta. Therapeutics and Clinical Risk Management, vol 6, 2010, pp 367-81
5. Doro F., P. Cavarzere, E. Monti et al. Growth Hormone in Combination with Bisphosphonate Treatment in Osteogenesis Imperfecta, Bone, vol. 46, Supp.1, 2010, pp S18-S19

Алгоритми за лечение на заболяването

- 1) Качественото съвременно лечение на децата с ОI понастоящем изисква задължителен мултидисциплинарен подход включващ участието на детски ендокринолог, ортопед, зъболекар, рентгенолог, генетик, специализиран сестрински персонал, физиотерапевти,

психолози, социални работници. Сравнително до скоро грижите за децата с ОI се свеждаха единствено до многобройни ортопедични операции. Необходимостта от медикаментозно повлияване за подобряване на костната плътност и намаляване на броя на счупванията е причина за постоянното експерименталното въвеждане през последните няколко десетилетия на най-разнообразни терапевтични средства (витамин Д, флуорид, калцитонин и др.), резултатите от които за жалост не дават така желаните ефекти.

- 2) От над 20 години като „златен стандарт“ в медикаментозната терапия на децата и юноши с ОI се утвърждава приложението на бифосфонатни препарати - група лекарства инхибитори на остеокластната функция и костната резорбция. Тяхното първо приложение е от проф. Francis Glorieux, в Shriners Hospital for Children в Монреал, Канада, в началото на 90-те. Първоначалните резултати са публикувани през 1998 год., и са силно окуражаващи като постепенно този вид лечение се въвежда в САЩ и в страните от централна и западна Европа. По данни на Prof. Nick Bishop, ръководител на Клиниката по Детски Костни Заболявания в Шефилд, UK, до 2009 година са приключили или са в ход общо 35 проучвания върху употребата на бифосфонатни препарати при деца с ОI. Изнесените данни до момента са единодушни по отношение на положителните ефекти от лечението - повишаване на остеометричните показатели за костна плътност (LS и TB BMD), задебеляване на кортикалиса, нарастване броя на трабекулярните гредички в спонгиозата, и което е по-важно - редукция на фрактурите, редукция на болката, повишаване на двигателните способности. Най-съществен ефект се отчита при най-тежко засегнатите и най-малките деца, както и по време на първите 3-4 години от започване на лечението. Дозировките, начинът на приложение и продължителността на лечението все още не са окончателно решени и подлежат на бъдещо уточняване. На този етап консенсусните показания за лечение на деца с ОI с бифосфонати остават ограничени до умерено тежките и най-тежките по протичане форми - поне 4 и повече фрактури за период от 2 години. Стартирането на подобна терапия е по преценка на специалиста и зависи предимно и най-вече от клиничното протичане – наличните субективните оплаквания, броя на фрактурите, тяхното естество, начало, локализация и т.н. Схемите на приложение и дозировките все още варират, но стандартният протокол, какъвто се прилага и в нашия център се състои в цикличното приложение на 2 до 3-дневни лечебни курсове през 3 до 6 месеца в доза 6-9 мг/кг/год. Приложението на *растежен хормон (РХ)*.
- 3) Растежен хормон (РХ) - от малкото на брой проведени до момента проучвания наличните данни сочат, че децата, които отговарят на лечението с РХ са само тези, при които има количествен дефицит в синтезата на колагена, т.е. болните с лека форма на ОI. За в бъдеще са планирани проучвания, с които да се тества комбинираната терапия с РХ и бифосфонати, която изглежда по-перспективна.
- 4) От август 2015 год. е в ход „Проспективно, многоцентрово проучване с едно рамо за оценка ефикасността, безопасността и фармакокинетиката на денозумаб при деца с остеогенезис имперфекта“ с планирана продължителност от около 6 години. Центърът за клинични изпитвания към Първа детска клиника в МБАЛ „Св. Марина“, Варна, е с един от първите участници в изпитването, а първоначалните резултати са обнадеждаващи.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Бояджиев В., Osteogenesis Imperfecta – Съвременния поглед, сп. Педиатрия, книга 2, 2011
2. Glorieux F. Best Practise and Research, Clinical Rheumatology, vol 22 (1), 2008, chapter

- Osteogenesis Imperfecta, pp 85-91
3. Åström E. Management of Osteogenesis Imperfecta, Pediatrics and Child Health, vol 18 (2), 2008, pp 97-98
 4. Monti E., M. Motes, P. Frascini. Current and emerging treatment for the management of osteogenesis imperfecta. Therapeutics and Clinical Risk Management, vol 6, 2010, pp 367-81
 5. Doro F., P. Cavarzere, E. Monti et al. Growth Hormone in Combination with Bisphosphonate Treatment in Osteogenesis Imperfecta, Bone, vol. 46, Supp.1, 2010, pp S18-S19

Алгоритми за проследяване на заболяването

Независимо от фрактурната честота и нуждата от ортопедично лечение, клинични прегледа поне 2 пъти годишно, включващи и антропометрични измервания, както и периодични рентгенологичните и остеометрични изследвания в специализиран център са задължителни компоненти при проследяването на тези пациентите. От особена важност за правилна оценка на състоянието и на ефекта от прилаганото лечение е ежегодното определянето на целотелесните DXA параметрите. Чрез тях могат да се обективизират постигнатите терапевтични резултати и да се титрират дозите на прилаганите медикаменти. Изследване на нивата на 25-хидроксид витамин Д и серумния калций – също на всеки 6 месеца е оптимално за превенция на нежеланите дефицити. Аудиограма за по-големите деца поради риска от настъпване на нарушения в слуха, консулти с физиотерапевт, психолог, социални работници са част от комплексното проследяване.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Бояджиев В., Osteogenesis Imperfecta – Съвременния поглед, сп. Педиатрия, книга 2, 2011
2. Glorieux F. Best Practise and Research, Clinical Rheumatology, vol 22 (1), 2008, chapter Osteogenesis Imperfecta, pp 85-91
3. Åström E. Management of Osteogenesis Imperfecta, Pediatrics and Child Health, vol 18 (2), 2008, pp 97-98
4. Monti E., M. Motes, P. Frascini. Current and emerging treatment for the management of osteogenesis imperfecta. Therapeutics and Clinical Risk Management, vol 6, 2010, pp 367-81
5. Doro F., P. Cavarzere, E. Monti et al. Growth Hormone in Combination with Bisphosphonate Treatment in Osteogenesis Imperfecta, Bone, vol. 46, Supp.1, 2010, pp S18-S19

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

Прилагат се основни и специфични методи на физикалната терапия целящи подобряване на мускулния тонус и мускулната сила, подобряване на баланса и двигателния капацитет. Използват се различни видове масажи, гимнастика, водолечение, вибрационна терапия и др. Родителите трябва да са обучени в правилното обслужване на децата – преобличане, къпане и т.н. с оглед предпазване от фрактури. Преодоляването на страха от нови счупвания изисква в много случаи и психологична подкрепа. У нас на този етап липсват утвърдени медицински стандарти или насоки за добра практика с такава специфична насоченост. Прилагаме линк към ръководство изготвено от американската фондация по остеогенесис имперфекта.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Therapeutic strategies for Osteogenesis imperfecta – a guide for physical therapists and occupational therapists. – издание на Osteogenesis imperfect foundation (link: <http://www.oif.org/site/DocServer?docID=741>)

Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)

Горепосочените рехабилитационни мероприятия играят и превантивна и профилактична роля. Като вродено спорадично заболяване ефективна първична профилактика на практика не може да се осъществи.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

До момента в Европа и в достъпната ни световна литература няма общоприети гайдлайни за това заболяване. В нашия център активно се работи с международната научна общност и пациентски организации за подобряване на грижата в рамките на съществуващото законодателство. Пациентите се първоначално се обслужват по КП 111, 274, а от 2016 г. Се очакват и амбулаторни процедури, което значително ще облекчи пациентите.

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

През 2008 год. д-р Веселин Бояджиев специализира в детската болница в гр. Шефилд, Великобритания, в клиниката на проф. Ник Бишъп – професор по детско костно здраве, ръководител на една от най-големите клиники по остеогенезис имперфекта в Англия (приложена автобиография). От 2009 год. в детската клиниката на МБАЛ „Св. Марина“- Варна са преминали общо 13 деца с остеогенезис имперфекта. В момента лечение с бифосфонатни препарати провеждат 4 деца на възраст от 2 до 6 години, а едно момиче на 16 години е включено в започнало през 2015 г. многоцентрово клинично изпитване на нов медикамент – деносумаб. МБАЛ „Св. Марина“-Варна разполага с нов модерен остеомерътен за проследяване на костната плътност на пациентите, Лаборатория с възможност за изследване на калциево-фосфорната обмяна, Отделение по физиотерапия, Клиника по ендокринология, Клиника по ортопедия и травматология, Клиника по оториноларингология, клиничен психолог.

Костна биология през периода на детството и влиянието на затлъстяването върху растящата детска кост

В. Бояджиев, В. Йотова

Катедра по педиатрия и медицинска генетика, МУ - Варна

Ключови думи: костна биология, костна сила, деца, затлъстяване

I. БИОЛОГИЯ НА РАСТЯЩАТА КОСТ

Детството е основният период от човешкия живот, по време на който се осъществява интензивно костнообразуване, настъпват активни промени както в големината, така и във формата и микроструктурата на костта. Понастоящем е добре изследван механизъмът на остеогенезата, който се осъществява по два основни механизма: **ендохондрално Вкостяване**, характерно за образуването на дългите кости и **интрамембранозно Вкостяване**, необходимо за осифицирането на плоските кости. По време на линеарния растеж в епифизарните растежни плочки настъпва пролиферация, диференциация, матурация и апоптоза на хондроцити и заместването им с костна тъкан - процеси, регулирани от множество хормонални и локални растежни фактори и сигнали: костно-морфогенни протеини, фибробластни растежни фактори и техните рецептори, Hedgehog протеини, инсулиноподобни растежни фактори, Wnt3, Sox9, Sh3t1 и други (1).

Скелетът достига максималните си размери и здравина между 20 и 25 годишна възраст. Нагрупуването на костна маса в **аръначния стъלב** нараства **петкратно** през пубертета и е най-изразено между 11 и 14 годишна възраст при момчетата и между 13 и 17 годишна възраст при момчетата. Установено е че при момчетата нагрупаната костна тъкан остава за 34 години по време на пубертета и по този начин на костната тъкан (а период от 30 години след настъпване на менопаузата), а само 10% увеличение на пиковата костна маса може да намали риска от фрактури в зряла възраст с 50% (2, 3). Въз основа на тези данни в началото на настоящия век по инициатива на **Международната фондация по остеопорозата** бе обявена програма, наречена **„Инвестиция в здрава детски кости“**, чиято основна цел е изграждането на колкото се може по-здрав костни по време на детството, като една от най-добрите превантивни мерки срещу остеопорозните промени в по-късна възраст.

Сред факторите, определящи здравината на костта и фрактурния риск, от първостепенно значение са анамнезата за предишни фрактури, наследствеността - честоти случвания или остеопороза на близки в семейството, хиповитаминоза Д, повишената употреба на газирани напитки за сметка на мляко и млечни продукти. Намалената физическа активност и особено **обездвижването** също водят до по-ниска костна плътност и повишена фрактурна честота. От друга страна, прекомерното физическо натоварване, свързано с честоти травми, удари и падания при т. нар.

рисково поведение, характерно най-вече за момчетата в юношеска възраст, също се свързва с повишена честота на случванията и донякъде обяснява защо в тази възраст момчетата чупят кости по често от момчетата (4).

С намалена костна плътност и по-лесна чупливост се характеризират и множество вродени и придобити заболявания. При оценка на групата на първичната остеопороза заболяванията се касаят предимно за унаследяване на различни дефекти в остеоцитите и структурата на пролегалите участъци в изграждането на костния матрикс. Класен (остеогенезис имперфекта, с-м на Ehlers-Danlos), фибролит (с-м на Marfan) и други (Табл. 1).

За разлика от тези относително редки състояния, далеч по-голяма е групата на заболяванията, асоциирани с развитието на вторична остеопороза (Табл. 2). При тези характерологични се по-често със системно засягане, хроничен ход и продължително лечение заболяванията нарушават нормалното костнообразуване фактори обикновено се припокриват. Това са отклоненията в храненето и свързаните с това витаминен и минерален дефицит, намалената физическа активност, честият и продължителен хоспитализъм, приложението на високодозови курсове с глюкокортикоиди, а при ревматоидните заболявания и самата възпалителна активност поради стимулирането на редица цитокини (IL 6, TNF, INF) с активизираща остеокластите активност. От андрогените за определяне ниска костна плътност се установява както при дефицита на хормонален дефицити фалопоматозата, хипопаратиреоидизъм, хипогонадизъм, така и при свързаността с определени хормонални - хиперпаратиреоидизъм, хиперкортизолизъм (1, 4).

Таблица 1. Първична остеопороза

ПЪРВИЧНА ОСТЕОПОРОЗА
Остеогенезис имперфекта
Синдром на Ehlers-Danlos
Синдром на Marfan
Хондродисплазия
Алфосфобластия
Галактоземия
Идиопатична хиперкалциурия
Осигенна идиопатична остеопороза

здравината на костта от чисто физична гледна точка определят нейните основни биомеханични свойства - твърдост и степен на деформация, еластичност. Те от своя страна са функция от количеството дълга костно вещество (костна маса или костна плътност) и структурните характеристики на възрастта и съставка - обичайноят, богат на палинобиосъединителотъканни протеини костен матрикс, рибосапонинната, неорганична минерална част. Плотността на една материя обаче не се определя само от количеството и вида на изразждащите се вещества, а по начина на разпределение на материята в пространството. В този смисъл, костната тъкан не само дава изключение, а е природен еталон за изравняване на минимум количество вещество. Именно четкото микроархитектоника на костта е ключово-структурен елемент, необходим за постигане на пълноценна здравина при едновременното запазване ексцеса, която от своя страна дава на скелета възможността за лесно и бързо придвижване (6).

Дебелината на кортикалната кост е силен predictor за здравината на костта. В зависимост от разликите между кортикалната и трабекуларната кост, както например, като най-тънка е кортикалната кост в областта на метафизите. В метафизалните зони съществува основният етап от така нареченото костно моделиране - процес, протичащ единствено в детска възраст. Чрез костното моделиране всяка една кост придобива характерната си големина, ма и структурна характеристика. За разлика от процесите на костно ремоделиране, които протичат през целия живот, тук съществува дисбаланс по отношение на количеството новообразувана кост, което дава над количеството разградена кост. Така, зрялостта на растящите детски кости е пряка отговорност за по-добрите ефекти от прилагане на витамин D и фосфонати при деца в сравнение с възрастните. Бъб е растежът на метафизалните зони, където едновременно протичат няколко процеса - периостална резорбция, ендокортикална апопозия и отнемане на трабекуларна кост. Поради тази причина метафизалния растеж е около 20 пъти по-интензивен от този на дългите. Диафизалният диаметър от своя страна зависи чрез съчетанието от отнемане на костно вещество откъм периосталната, външна повърхност и отнемането на кост от вътрешната ендостеална повърхност. Интересен факт е, че растежният хормон стимулира предимно периосталната апопозия на кост, което се дължи както на повишените локални нива на IGF-1, така и на подобрената функция на надлежщата мускулна тъкан. Отдавна е известно, че при спортисти се установява по-голяма костна плътност и здравина за водещия крайник - характерен пример са тенисистите (1, 3, 5).

Първият период на бърз скелетен растеж е от раждането до 2 г. възраст. До началото на пубертета костната минерална маса е еднаква при момчетата и момичетата. През пубертета при момчетата се натрупва по-голямо количество костна маса, костите достигат по-голяма дължина и по-голям диаметър. Разликата вероятно се дължи не само на генетично заложената по-малък скелет при мъжете, но и на по-продължителния период на ускорен скелетен растеж. При девоите, от друга страна, се натрупва предимно кортикална кост и при тях съотношението кортикална към спонгиозна кост е по-голямо, отколкото при момчетата. Този тип нарастване на костта в женския пол не носи особени механични предимства и вероятно има за цел по-скоро увеличаване на калшевите депозита във връзка с предстоящите бременности и лактация (2, 3). Тези скелетни различия са хормонално обусловени и се дължат на различното влияние на половете хормони върху отделните елементи на костта - тестостеронът активира образуването на нова кост предимно върху външната периостална повърхност на костта, докато естрогените повишават повече ендостеалното костнообразуване. Под влияние на половете хормони, както добре е известно, в края на пубертета настъпва синхронизиране в растежните епифизални плочки, с което линейният растеж приключва (1, 3). Наличието на андрогени в отсъствие на естрогени, обаче, е недоставъчно за затваряне на растежните зони, което е и причината индивиди с мутация на естрогенния рецептор да растат на височина дори и след 30 годишна възраст (6).

II. ТЕЖЕСТТА - ПРЕДПАЗВА ИЛИ ЧУПИ ДЕТСКАТА КОСТ?

По отношение на фрактурната честота сред общата популация е известно, че тя е най-ниска в младата зряла възраст, като постепенно нараства и достига най-висок процент сред населението над 65-70 години. Епидемиологията на детските фрактури обаче остава относително слабо проучена, а данните, с които разполагаме, идват основно от скандинавските държави и САЩ (7, 8). Резултатите от тези проучвания показват, че честотата на детските фрактури е съизмерима с честотата на счупванията, наблюдавани в напреднала възраст, което поставя детската популация сред най-застрашените от фрактури с всички негативни последици от това - продължителна имобилизация, пропускане на училищни занимания, ортопедични усложнения - като напр. неправилно зарастване, вторични артритни промени. Данните от повечето изследвания показват също така и една постоянна тенденция за увеличаване на честота на счупвания сред децата, като около 40% от момчетата и 20-25% от момичетата чупят поне веднъж до навършване на 16 годишна възраст. По-голямата част от тези фрактури са следствие на леки или умерени травми, настъпили по време на игра или спорт, и в приблизително 1/3 от случаите засягат

ВТОРИЧНА ОСТЕОПОРОЗА

Хронични възпалителни заболявания:
ревматоидни (ЮХА), бъбречни (ХН), белодробни (Муковисцидоза), гастроинтестинални (ХУХК, Crohn, целиакия)

Хематологични и онкологични заболявания:
хрон. хемолитични анемии, ОНП, лимфоми и др.

Ендокринни заболявания:

хипогонадизъм (голяма дисгенезия, късен пубертет), захарен диабет, заболявания на щитовидната жлеза и паращитовидните жлези

Продължителни имобилизации:

перво-мускулний заб. (ДЦП), муск дистрофии, Гликокортикоид-индуцирана остеопороза

горен крайник. Според K. Mathias и съпр., всяка година 2.1 % от децата в UK чупят кост - 2.6% от момчетата и 1.7% от момичетата (8). По-интересен обаче е фактът, че 2/3 от тези фрактури са на деца, които чупят повече от един път, т.е. по-голямата част от счупванията се срещат в една относително малка популация деца, което предполага наличието на предразполагащи за това фактори. През последните години са в ход няколко проучвания сред деца с често фрактури и вече са установени различни полиморфизми на гени, кодиращи матриксни протеини, витамин D рецептори и др., които при двата пола се установяват, че пъкът на гените съвпада с настъпването на пубертетния растежен скок. Това се обяснява с факта, че костната здравина са в строга зависимост от хормонален статус. Известно е, че бързото нарастване на теглото и на пубертета предшества в около половин до една година максималната костна акриция, след което следва през този период са относително стабилни и гръбначна костна плътност и здравина, което означава, че дори сравнително леки натоварвания (7, 8).

Масовото наблизане на остеометричните изследвания от края на 90-те показва сред възрастните, че по-пълните индивиди имат по-високи показатели за костна маса и костна плътност. Протективната роля на затлъстяването постепенно намери много поддръжници, разработени бяха различни алгоритми, като FRAX програмата за изчисляване на костен фрактурен риск сред жени в менопаузала (възраст, които включват индекса на телесна маса (ИТМ) като основен позитивен предиктор (FRAX - WHO Fracture Risk Assessment Tool, www.shef.ac.uk/FRAX/reference.jsp). Един от основните аргументи, че затлъстяването може да влияе благоприятно на костния обмен е фактът, че по-голямото телесно тегло оказва по-голямо механично натоварване на подлежащия скелет и така води до повишаване на костната плътност. Друго обяснение е работата, произвеждана на вътрешно или външно ниво, което е особено през менопаузата (различаване между остеокластната активност). Според някои автори, дори чиста механичната постепена намаляване до голяма степен намалява риска от счупвания при падане (10, 11).

Първоначалните резултати от остеометричните изследвания при деца също показват, че тези с наднормено тегло и затлъстяване имат по-голяма костна маса и костна плътност в сравнение с децата с нормално тегло. Стига се до заключението, че затлъстелите деца имат по-голям шанс да натрупат максимална пикова костна маса и са с по-нисък риск от фрактури (10 - 13). Истина е обаче, че тези деца са обикновено по-високи от връстниците си и наблизане по-рано в пубертета фактори, които могат да повлияят до фалшиво завишени стойности на изчислената чрез DXA костна плътност. Постепенно с подобряване на методиките за изчисляване на остеометричните костни показатели и особено с въвеждането на нови техники, като периферната количествена компютърна томография и високорезолуционни технологии, по-схващане започна да се променя. Все по-често се появяват съобщения, че преизчислени спрямо телесния обем, костните показатели при затлъстелите деца са сходни и дори по-ниски в сравнение с нормално теглато популация. През 2007-2008 г. Zhao и съпр. публикуват доста интригуващи изследвания, данните от които сочат при възрастни, че независимо от телесното тегло и

ИТМ процентът на мазна тъкан корелира слабо или дори негативно с костната плътност (14, 15). Резултатите са повлияни тъй като според механистичната теория костната тъкан не е резултат на бележком приложена сила върху нея, а резултат от контрактилни упражнения върху нея, които повишават костната плътност върху подлежащата маса (16). В действителност, данните от изследването на затлъстелите деца корелират позитивно с телесната маса и гръбначна костна плътност, но не с гръбначна костна плътност, така и при деца с нормално тегло. Това е резултат от допълнително отнемане от нуждата от по-голяма мускулна сила за осъществяване на обикновените ежедневни дейности, включително за поддържането на постуралния тонус и локомоцията. Така първоначално наблюдаваните положителни резултати от DXA изследванията при затлъстелите възрастни и деца, сега според мнозина се приемат по-скоро като резултат от по-голямата големина на техните кости и увеличената псевдонна минерализация, отколкото на разлики в самата костната минерализация, res се или в промяна на костната геометрия и микроархитектоника (17 - 19).

Stettler и съпр. показват, че по време на редукция на тегло при затлъстели деца, натрупаната в повече костна маса може да бъде запазена единствено ако се запази и вече увеличената впоследствие на наднормено тегло мускулна маса, т.е. спортът трябва да бъде неотделна част от всяка програма за отслабване (20). Друго проучване сред 600 деца на възраст от 7-10 години, от които 130 деца (22%) са с наднормено тегло установява, че затлъстелите деца са с по-лош баланс и със значително по-високи индекси за костна здравина (BSI) в областта на предмишницата (21). Novotny и съпр. намират, че костната здравина при затлъстелите деца е адаптирана само към леко физическо натоварване, като например ходене, че не е достатъчна за по-интензивна дейност, както бягане, подскоци, танци и др. (22). В друго проучване са изследвани деца на възраст от 8 до 14 години, разделени в 4 подгрупи според ИТМ и анализирани за фрактури. Направени са остеометрични DXA измервания за определяне на костни параметри и процент мазна тъкан. Резултатите са сравнени с нивата на лептин, адипонектин, RANKL, остеопротегерин (OPG). Окончателните данни показват, че всички костни параметри са намалени само при затлъстелите деца с предходни фрактури. Същата подгрупа е и с най-ниски нива на OPG, които корелират със степента на затлъстяване и лептиновите нива (23). При изследване на деца със затлъстяване и среден ИТМ 29.0±4.9 392% от тях се намират нормална или повишена костна плътност. Една четвърт от децата са имали фрактури, но не се установява връзка с костната плътност, т.е. децата със затлъстяване имат еднакъв с общата популация фрактурен риск, независимо от нивата на дефицит на костна маса. По-интересното е, че същият колективен намиса корелация между фрактурния риск и високи серумни нива на холестерола при момичетата. Авторите заключават, че нарушенията в липидната обмяна могат да повишат риска от развитие на остеопороза (9).

Остеопороза ли е дефинирана връзка между липидната обмяна, мазната тъкан и костната система? С Rosen дори пише в заглавието на своя статия: "Може ли остеопорозата да е затлъстяване на костта?" (24). На

въпроси вече като че ли можем да дадем вече частен отговор. Първо, остеобластите и адипобластите произхождат от общ мезенхимен предшественик, т.е. мекката тъкан и костта са в обратна реципрочна зависимост и по кои път ще премине диференциалната линия зависи както от генетични, така и от фактори на околната среда - хранене, физическа активност и др. Второ, създадени са някои биологични модели, които показват особен костен и енергиен метаболизъм, който вентилин-дефицитните Ob/Ob мишки, известни още като свръхтегло, инсулинова резистентност и развитието на диабет. По-интересното обаче е, че имат и 40-50% по-висока костна маса. През 1999 г. Karsenty възстановява нормалната костна плътност в Ob мишките чрез инжектиране на лептин (лептин-аналогът ретинант мозъчен вентрикул, а в последващите години експериментни установява, че централното действие на лептин понижава хипоталамичните нива серотонина, което активира симпатиковата нервна система, а чрез β -адренергичните рецептори в остеобластите това води до блокиране на костнообразуването.

дуплата на Karsenty установява, че у Ob/Ob мишки-опитният повишава инсулиновата чувствителност и регулира глюкозния метаболизъм. Факт е обаче, че в действителност не притежава рецептори за лептин. Това интрузиване на резултатите от последващите с отстраняване на лептин-R в мускулите, цял организъм и бялата мастна тъкан, при които не наблюдават нарушения във въглеводната обмяна, т.е. животни с отстранен лептин-R само в остеобластите клетки развиват диабет. Обяснението за тези изненадващи резултати идва благодарение на други лабораторни мишки, създадени още през 1994 г., по същия имат повишена мастна тъкан, инсулинова резистентност и нарушен глюкозен толеранс. През 2004 г. се разбира, че тези мишки са дефи-

цитни на друго хормоноподобно вещество - остеокалцин, известен още от 1977 г., строго специфичен остеобластен продукт. Оказва се, че остеокалцините води до повишаване на панкреасната бета-клетъчна маса, стимулираща производството на инсулин и повишава определянето на липидите от мастната тъкан, а което поддържа и периферната инсулинова чувствителност (25). Резонно изниква въпросът дали от една счтаната в миналото за "инертна" тъкан, костта няма да се окаже главен играч в регулацията на общата енергийна обмяна, „рестатът“ на енергийния метаболизъм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последните години напредъкът в разбирането на процесите, протичащи в костната тъкан, както по време на развитието, така и в зрялата възраст, е огромен. Изграждането на зряла кост в детството без съмнение е с основно значение за предотвратяване на остеопорозните промени в по-късна възраст. Честотата на затлъстяването сред детската популация за жалост расте с главоломни темпове. Свързаните с наднормената телесна маса коморбидни състояния засягат почти всяка система, а разширялата детска кост очевидно не прави изключение. За по-доброто разбиране на връзките на мастната тъкан върху костната хомеостаза от фундаментално значение се оказаха разкритите регулаторни връзки между нервната система, адипоцитите и костта. Откриването на функциите на отделния от остеобластите остеокалцин, чрез който може да се модулира глюкозната обмяна, доказва по безспорен начин метаболитната роля на скелета. Всичко това дава за бъдеще надежда за намиране на нови терапевтични възможности в борбата със съвременните световни епидемии от затлъстяване, диабет, остеопороза

пература

Igrove J. N., Shaw. *Calcium and bone disorders in children and adolescents*. J. Endocrine development, vol 16
 Reintz G., Buch B., Rizzoli R et al. Longitudinal monitoring of bone mass reduction in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J. Clin Invest* 1992, vol 75, 1060-1065
 Pitt M. et al. Bone acquisition in adolescents: where do osteoporosis start? *Journal of Bone and Mineral Research*, vol 19, pp 743-750
 Sud K., Gordon CM. Adolescent Bone Health Area Research Program. *Medicine* 2006, 85: 1026-1030
 Rich F. Bone Accrual in Children: Adding Substance to Statistics. *Pediatrics*, 119 Suppl March 2007, pp: S137-S140
 Athaw H. Estrogen Receptor Mutations in Human Disease. *Endocr Reviews* 2005, 26: 308
 Edstrom EM, Svensson D, Bergstrom U, Michno P. Epidemiology of fractures in children and adolescents. *Acta Orthop* 2010, 81 (1): 143-150
 Anias K, McCabe D, Bishop N. Fractures and recurrent fractures in children: effects of environmental factors as well as bone size and mass. *Bone* 2004, 35: 857
 IAX - WHO Fracture Risk Assessment Tool: www.who.int/uk/FRAX
 Gro M, van der Meulen M, Kirali BJ et al. Bone mass in the distal radius of medial tibial bone acquisition during adolescent growth. *Bone* 2004, 35: 122
 Ho KJ, Shypailo RJ, Wong WW, Abrams SA. Bone mineral mass in 12-year-old children: abnormal or abnormal? *Acta Diabetol* 2003, 36 (1): S274-S277
 Onard MB, Schults J, Elliot DM et al. Obesity during childhood and adolescence affects bone mass and bone dimensions. *Am J Clin Nutr* 2004, 79: 11

13. Uusi-Rasi K. Association of Obesity Associated with Bone Density and Strength in Adolescents. *Journal of Osteoporosis* 2010, 2010: 1-6
 14. Zhao L, Liu Yi, Liu PY et al. Association of Obesity with Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 90: 1640-46
 15. Zhao L, Jiang H, papasian CJ et al. Correlation of Obesity and Osteoporosis: Effect of Fat Mass on the Determination of Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008, 23: 1729
 16. Schoenau E, Fricke O. Mechanical influences on bone development in children. *Eur J Endocrinol* 2008, 158: S87-S89
 17. Agnieszka J. Fat Masses Not Beneficial to Bone in Adolescents and Young Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 143-147
 18. Wettsleon RJ, Petit MA, Macdonald HM et al. Bone structure and Volumetric BMD in Overweight Children: A Longitudinal Study. *J Bone Miner Res* 2008, 23: 1040-1053
 19. Clark E, Ness AR, Bishop NJ, Tobias JH. Association Between Bone Mass and Fractures in Children: A Prospective Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2006, 21(9): 1481-1485
 20. Stettler N, berkowitz RI, Cronquist JL et al. Observational Study of Bone Accrual During Successful Weight Loss in Obese Adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2008, 16: 90-101
 21. Ducher G. A high proportion of fat to muscle mass is associated with poor bone strength and balance in pre-pubertal boys and girls: Implication for fracture risk
 22. Novotny S. Bone density in overweight children is adapted to mechanical load: low walking but allows for higher standing impulses. *J Bone Miner Res* 2008, 23 (Suppl 1): S37
 23. Dimitri P, Wales JK, Bishop N. Fat and bone in children: differential effect of changes in bone size and mass according to fracture history. *J Bone Miner Res* 2010, 25: 527-536
 24. Rosen C. Mechanisms of Disease: Is osteoporosis the density of bone? *Nature* Aug 2005
 25. Lee N, Sowa H, Hinoi E. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007, 132: 69-80

PT-30

Hypophosphatemic rickets and osteomalacia due to a parathyroid adenoma: A case-report

H.C. Menezes-Filho^a, L.G. Portela^a, K.J. Banwart^a, F. Fuks^a,
F.L. Montenegro^b, L. Steinmetz^a, T. Della Manna^a, H. Kuperman^a,
V. Dichtchekenian^a, N. Setian^a, D. Damiani^a

^aInstituto da Criança - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, Brazil

^bHead and Neck Surgery - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, Brazil

Introduction: Parathyroid adenoma (PA) is a rare disease in pediatric patients.

Aim: Relate an adolescent with hypophosphatemic rickets and osteomalacia due to a PA.

Case-report: A female 11.21 years-old was evaluated due to bone deformities, muscle weakness and walking difficulty. On physical examination were noted: height: 126.5 cm (Zs: -2.6), weight: 22.6 kg (Zs: -3.19) and bone deformities (genu valgum, enlarged wrists and rachitic rosary). The laboratory evaluation showed: hypercalcemia; total calcium (TC) = 12.6 mg/dL (normal range (NR): 9.0–10.6), ionized calcium (IC) = 1.81 mmol/L (NR: 1.12–1.32); hypophosphatemia (2.60 mg/dL; NR: 3.1–5.9); mild hypermagnesemia (2.50 mg/dL; NR: 1.7–2.4); high serum alkaline phosphatase (AP) (3649 OU/L; NR: 141–499); hypercalciuria (332.28 mg/24 h); low tubular phosphate resorption (81.1%) and high serum PTH (3483.0 pg/mL; NR: 16–87). The serum calcitriol was high (170.4 pg/mL; NR: 15.9–55.6). The radiologic evaluation showed diffuse bone rarefaction, indistinct demarcation of the zone of provisional calcification and an irregular and widened metaphysis. The scintigraphy showed an increased right inferior parathyroid. This parathyroid was surgically removed and the histology revealed adenoma. Serum PTH decreased to 191 and <3 pg/mL 10 min and 24 h after the resection of the adenoma, respectively. Two weeks after the surgery serum osteocalcin and CTX reduced from 583.4 to 250.4 ng/mL and from 2.47 to 1.52 ng/mL, respectively. 4 months after the surgery the laboratory evaluation was normal (TC = 9.7; IC = 1.31; phosphatemia = 5.8; magnesemia = 2.0; AP = 361.0; PTH = 23.0) but the bone mass was still reduced (L1–L4 BMD Z-score = -3.19). After the surgery the patient was treated with calcium carbonate (until 2.4 mg of elemental calcium/day) and calcitriol (until 43.4 ng/kg/day).

Conclusion: In this patient with PA the rickets and osteomalacia were caused by hypophosphatemia and by the increased action of PTH on bone.

doi:10.1016/j.bone.2009.04.132

PT-31

Diastrophic dysplasia in association with severe mental retardation and episodes of hyperglycemia

V.M. Boyadzhiev, V.M. Iotova
Medical University, Varna, Bulgaria

We present a 10-year old boy with Diastrophic Dysplasia (DTD), intriguingly associated with untypically for the disorder, severe mental retardation and several hyperglycemic episodes. Our first observation was when the child was 5 years of age. The boy was living in an orphanage since he was born. The family history was unknown. He was born at term with pronounced IUGR – weighed 1950 g (-3.5 SD), and was only 36 cm in length (-7.5 SD). The existing medical files showed poor postnatal growth without catch-up. He presented with severe disproportionate dwarfism – weight 7600 g (-10.6 SD), height 63 cm (-10.6 SD), rhizomesomic limb

shortening with contractures of the large joints, especially of the knees, normal-sized skull, narrow chest, protuberant abdomen, spina deformities, hitchhiker thumbs with ulnar deviation of the fingers. He had cleft palate and a history of recurrent ear and bronchopulmonary infections. All of these findings were strongly consistent with DTD and the diagnosis was accepted on the basis of the classical phenotype and the results from the radiological investigations. The additional findings – severe mental retardation and hyperglycaemia (BGL of up to 15.5 mmol/l), were quite unusual for DTD. The follow-up showed a considerable progression of the disease with worsening of the contractures, inability of standing and walking. The boy is currently 70 cm tall, and weighs 9.1 kg. The significant intellectual deficit (IQ ~ 10–15) persists. Although no more carbohydrate disturbances have been found at investigations (HbA1c 4.6% on last visit), we cannot exclude further progression towards diabetes. The diagnosis of DTD can be definitely confirmed by molecular genetic testing with only one gene known to be associated with the disease – *SLC26A2(DTDS)*, coding a sulphate transporter. Verifying of the diagnosis and looking for explanation of the side features are underway together with improving the patient's management.

doi:10.1016/j.bone.2009.04.133

PT-32

Intravenous pamidronate treatment on children with moderate to severe osteogenesis imperfecta started less than 36 months of age

M.B. Alcausin^a, J. Ault^c, V. Pacey^d, J. Briody^e, M. McQuade^b,
D.O. Sillence^{a,f}, C.F.J. Munns^{b,f}

^aDepartment of Clinical Genetics, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, New South Wales, Australia

^bDepartment of Endocrinology, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, New South Wales, Australia

^cDepartment of Rehabilitation Medicine, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, New South Wales, Australia

^dDepartment of Physiotherapy, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, New South Wales, Australia

^eDepartment of Nuclear Medicine, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, New South Wales, Australia

^fDepartment of Pediatrics and Child Health, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

Objective: Evaluate intravenous pamidronate in children with moderate to severe OI who started treatment < 36 months of age.

Patients and methods: A retrospective review of 17 patients (12 females), from 1998–2008, with moderate–severe OI who started pamidronate < 36 months. All received at least 12 months (ten; > 24 months) of treatment. Data on age of diagnosis, development, anthropometry, fracture history, BMD and biochemistry were collected at baseline, 12 and 24 months.

Results: Four had OI type I, 10 type III and 3 type IV. Mean age at pamidronate start was 14.2 months (range 1.8–32.0, SD +/- 10.6 months). In the first year of treatment, 12 patients received 12 mg/kg/year while 5 received 9 mg/kg/year. During the second year, pamidronate dose ranged from 6–12 mg/kg/year. No adverse reaction apart from first infusion fever was noted.

Fracture rate decreased from 5.7 ± 5.2/year to 1.2/year after 12 months and 1.6/year after 24 months. Height and weight SD remained stable ($p > 0.05$). Serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, osteocalcin and urine DPX were not affected ($p > 0.05$). Lumbar spine age matched BMD z-scores increased significantly in all children ($p < 0.005$). Ten of 17 (59%) had vertebral compression fractures with improvement in vertebral shape with treatment ($p < 0.05$). Motor milestones were achieved earlier than previously published in Type I and III groups but not Type IV¹ (Table).

PT-30

Hypophosphatemic rickets and osteomalacia due to a parathyroid adenoma: A case-report

H.C. Menezes-Filho^a, L.G. Portela^a, K.J. Banwart^a, F. Fuks^a,
F.L. Montenegro^b, L. Steinmetz^a, T. Della Manna^a, H. Kuperman^a,
V. Dichtchekian^a, N. Setian^a, D. Damiani^a

^aInstituto da Criança - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, Brazil

^bHead and Neck Surgery - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, Brazil

Introduction: Parathyroid adenoma (PA) is a rare disease in pediatric patients.

Aim: Relate an adolescent with hypophosphatemic rickets and osteomalacia due to a PA.

Case-report: A female 11.21 years-old was evaluated due to bone deformities, muscle weakness and walking difficulty. On physical examination were noted: height: 126.5 cm (Zs: -2.6), weight: 22.6 kg (Zs: -3.19) and bone deformities (genu valgum, enlarged wrists and rachitic rosary). The laboratory evaluation showed: hypercalcemia: total calcium (TC) = 12.6 mg/dL (normal range (NR): 9.0-10.6), ionized calcium (IC) = 1.81 mmol/L (NR: 1.12-1.32); hypophosphatemia (2.60 mg/dL; NR: 3.1-5.9); mild hypermagnesemia (2.50 mg/dL; NR: 1.7-2.4); high serum alkaline phosphatase (AP) (3649 OU/L; NR: 141-499); hypercalciuria (332.28 mg/24 h); low tubular phosphate resorption (81.1%) and high serum PTH (3483.0 pg/mL; NR: 16-87). The serum calcitriol was high (170.4 pg/mL; NR: 15.9-55.6). The radiologic evaluation showed diffuse bone rarefaction, indistinct demarcation of the zone of provisional calcification and an irregular and widened metaphysis. The scintigraphy showed an increased right inferior parathyroid. This parathyroid was surgically removed and the histology revealed adenoma. Serum PTH decreased to 191 and <3 pg/mL 10 min and 24 h after the resection of the adenoma, respectively. Two weeks after the surgery serum osteocalcin and CTX reduced from 583.4 to 250.4 ng/mL and from 2.47 to 1.52 ng/mL, respectively. 4 months after the surgery the laboratory evaluation was normal (TC = 9.7; IC = 1.31; phosphatemia = 5.8; magnesemia = 2.0; AP = 361.0; PTH = 23.0) but the bone mass was still reduced (L1-L4 BMD Z-score = -3.19). After the surgery the patient was treated with calcium carbonate (until 2.4 mg of elemental calcium/day) and calcitriol (until 43.4 ng/kg/day).

Conclusion: In this patient with PA the rickets and osteomalacia were caused by hypophosphatemia and by the increased action of PTH on bone.

doi:10.1016/j.bone.2009.04.132

PT-31

Diastrophic dysplasia in association with severe mental retardation and episodes of hyperglycemia

V.M. Boyadzhiev, V.M. Iotova
Medical University, Varna, Bulgaria

We present a 10-year old boy with Diastrophic Dysplasia (DTD), intriguingly associated with untypically for the disorder, severe mental retardation and several hyperglycemic episodes. Our first observation was when the child was 5 years of age. The boy was living in an orphanage since he was born. The family history was unknown. He was born at term with pronounced IUGR - weighed 1950 g (-3.5 SD), and was only 36 cm in length (-7.5 SD). The existing medical files showed poor postnatal growth without catch-up. He presented with severe disproportionate dwarfism - weight 7600 g (-10.6 SD), height 63 cm (-10.6 SD), rhizomesomic type limb

shortening with contractures of the large joints, especially of the knees, normal-sized skull, narrow chest, protuberant abdomen, spinal deformities, hitchhiker thumbs with ulnar deviation of the fingers. He had cleft palate and a history of recurrent ear and bronchopulmonary infections. All of these findings were strongly consistent with DTD and the diagnosis was accepted on the basis of the classical phenotype and the results from the radiological investigations. The additional findings - severe mental retardation and hyperglycaemia (BGL of up to 15.5 mmol/l), were quite unusual for DTD. The follow-up showed a considerable progression of the disease with worsening of the contractures, inability of standing and walking. The boy is currently 70 cm tall, and weighs 9.1 kg. The significant intellectual deficit (IQ ~ 10-15) persists. Although no more carbohydrate disturbances have been found at investigations (HbA1c 4.6% on last visit), we cannot exclude further progression towards diabetes. The diagnosis of DTD can be definitely confirmed by molecular genetic testing with only one gene known to be associated with the disease - SLC26A2 (DTDST), coding a sulphate transporter. Verifying of the diagnosis and looking for explanation of the side features are under way together with improving the patient's management.

doi:10.1016/j.bone.2009.04.133

PT-32

Intravenous pamidronate treatment on children with moderate to severe osteogenesis imperfecta started less than 36 months of age

M.B. Alcausin^a, J. Ault^c, V. Pacey^d, J. Briody^e, M. McQuade^b,
D.O. Sillence^{a,f}, C.F.J. Munns^{b,f}

^aDepartment of Clinical Genetics, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, New South Wales, Australia

^bDepartment of Endocrinology, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, New South Wales, Australia

^cDepartment of Rehabilitation Medicine, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, New South Wales, Australia

^dDepartment of Physiotherapy, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, New South Wales, Australia

^eDepartment of Nuclear Medicine, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, New South Wales, Australia

^fDepartment of Pediatrics and Child Health, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

Objective: Evaluate intravenous pamidronate in children with moderate to severe OI who started treatment <36 months of age.

Patients and methods: A retrospective review of 17 patients (12 females), from 1998-2008, with moderate-severe OI who started pamidronate <36 months. All received at least 12 months (ten: >24 months) of treatment. Data on age of diagnosis, development, anthropometry, fracture history, BMD and biochemistry were collected at baseline, 12 and 24 months.

Results: Four had OI type I, 10 type III and 3 type IV. Mean age at pamidronate start was 14.2 months (range 1.8-32.0, SD +/- 10.6 months). In the first year of treatment, 12 patients received 12 mg/kg/year while 5 received 9 mg/kg/year. During the second year, pamidronate dose ranged from 6-12 mg/kg/year. No adverse reaction apart from first infusion fever was noted.

Fracture rate decreased from 5.7 +/- 5.2/year to 1.2/year after 12 months and 1.6/year after 24 months. Height and weight SD remained stable (p > 0.05). Serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, osteocalcin and urine DPX were not affected (p > 0.05). Lumbar spine age matched BMD z-scores increased significantly in all children (p < 0.005). Ten of 17 (59%) had vertebral compression fractures with improvement in vertebral shape with treatment (p < 0.05). Motor milestones were achieved earlier than previously published in Type I and III groups but not Type IV (Table).

A Boy with Diastrophic Dysplasia (DTD) Associated with Severe Mental Retardation and Episodes of Hyperglycemias



V. Boyadzhiev, V. Iotova

Department of Pediatrics, Varna Medical University, Bulgaria

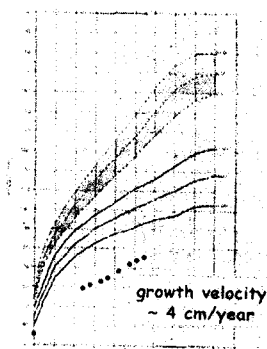
Introduction

- a 10-year old boy living in an orphanage since he was born
- First observation in the clinic when the child was 5 years of age
- The family history is unknown
- He was born on term with pronounced IUGR:
 - weight 1950gr (-3.5 SD),
 - length 36cm (-7.5 SD)
- The existing medical files showed poor postnatal growth as well
 - At 5 years of age:
 - W 7600gr (-10.6 SD)
 - H 63cm (-10.6 SD)
 - At 10 years of age:
 - W 10 000gr (-9.8 SD)
 - H 78cm (-14.6 SD)



- Disproportional severe dwarfism
- Rhizomelic limb shortening
- Saddle nose
- Mild ocular hypothelorism
- Cleft palate
- Inability to stand and walk
- Thoracolumbar scoliosis
- Severe mental retardation
- Recurrent ear and pulmonal infections

DTD Growth Chart



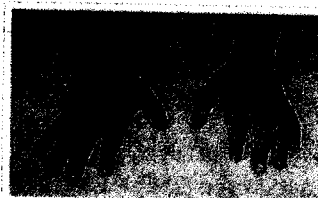
Very short (>-2.5 SD)
even for
DTD growth charts

Ca, P, Mg, ALP
Bone age
Abdominal US -
all normal



Clubfeet - mild
Flatfeet

Chest deformities
Contractures of large joints

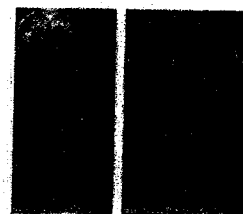


Brachydactyly
Proximally placed
and abducted
"hitchhiker thumb"

Radiology



Luxation of the knees



Normally shaped vertebrae
Progressing kyphoscoliosis



V-shaped flared metaphyses
Lateral positioning of the patella



"Hitchhiker
thumb"

Ulnar deviation of the fingers
Irregular metaphyses



Acetabular protrusion
Valgus deformity of femur necks



Elbow deformities
and contractures

Episodes of Impaired Glucose Tolerance

- 2004, during acute infection high blood glucose levels had been found with BG up to 15.5 mmol/l
- 2004, OGTT: 0 min 6.8 mmol/l, 30 min 10.4 mmol/l, 60 min 11.6 mmol/l, 120 min 4.2 mmol/l
- 2009, OGTT: 0 min 4.2 mmol/l, 30 min 9.00 mmol/l, 60 min 8.3 mmol/l, 120 min 6.8 mmol/l
- Although no more carbohydrate disturbances have been found at investigations and HbA1c was 4.6% on last visit, we cannot exclude further progression towards diabetes.

Genetics and Molecular Biology



• Diastrophic dysplasia is always an autosomal recessive disorder. As for other recessive conditions, there is a 25% risk that siblings of an affected individual will be similarly affected. No other family members should have any substantially increased risk.

- The DTD gene is far more common in Finns (presumably secondary to a founder affect).
- Recently it has been discovered that diastrophic dysplasia is caused by mutations in what is now termed the Diastrophic Dysplasia Sulfate Transporter (DTDST).
- Homozygous mutations in this gene result in decreased availability of substrates for sulfation and secondary decreased sulfation of proteoglycans. Other, more severe mutations in this same gene result in other, rare and more severe bone growth disorders including atelosteogenesis type II and achondrogenesis type I-B.
- Prenatal diagnosis can be accomplished by chorionic villus sampling and DNA linkage studies.
- Ultrasonography is also a highly accurate prenatal diagnostic method.

Conclusion

We present a boy with the characteristic phenotypic and radiological signs of a relatively rare osteochondrodysplasia - Diastrophic Dysplasia. Despite the typical evolution of the disease, our case is intriguing and differs from the usual description of the condition with the pronounced dwarfism, the strikingly severe mental retardation and the so far unexplained episodes of glucose intolerance. Upcoming investigations are under way and future follow-up will hopefully give the expected answers

СЪЩНОСТ, ФОРМИ И КЛАСИФИКАЦИЯ:

Заболяването е описано първоначално през 17 век като вродена остеомалация, а наименованието Osteogenesis Imperfecta (OI) е дадено през 1849 год. от W. Vrolik. В началото на XX век E. Looser разделя грубо случаите на “congenita” за тези с ранна, тежка изява и “tarda” за формите с по-леко засягане. Първото по-общо клинично описание дава Van der Hoove, който описва съчетанието между чести фрактури, сини склери и ранна загуба на слуха (1, 2, 3).

OI се среща с почти еднаква честота по света, която е средно 1 на 15 000 раждания. Процесът на обхващане и проследяване на тези болни не е лесен и дори в развитите центрове процентът на регистрираните случаи рядко надминава 30-40% от предполагаемия общ брой пациенти. (1, 4) Това от една страна се обяснява с факта, че приблизително 1/3 до 1/2 от тези болни са с относително леко засягане, имат близък до нормалния ръст и претърпяват само няколко фрактури в живота си, поради което често, особено при липсата на насочено търсене, остават неразпознати и недиагностицирани. (1, 3, 4) Тези клинично-епидемиологични факти подсказват, че в България би следвало да има най-малко около 300 засегнати от OI, като при поне 100-150 от тях диагнозата не би следвало да е трудна и недостъпна.

По отношение на наследствеността при почти всички пациенти се касае за автозомно-доминантен тип на унаследяване със засягане на множество членове в семейството. Характерна особеност на болестта е силно изразената вътрефамилна вариабилност с различна тежест на засягане на отделните членове - от много леките до тежки инвалидизиращи форми могат да се наблюдават в една и съща фамилия, въпреки унаследяването на една и съща мутация.(4, 5, 6)

Големите вариации в тежестта на протичане стават основа за създаването на първата съвременна класификация, предложена в края на 70-те години от група австралийски учени начело с D. Silence, според която болните се разделят в следните групи (7) (таб. 1):

I тип OI - най-леката форма, съставлява около 50% от OI популацията, над половината от които обикновено остават недиагностицирани. Първите фрактури настъпват след прохождането, а след спиране на растежа честотата им рязко намалява. Ръстът най-често е нормален или леко компрометиран, сините склери са обичайна находка, но зъбното засягане – dentinogenesis imperfecta (DI) може да липсва. Прешленните фрактури обаче не са рядкост и могат да доведат до оформянето на кифосколиози.

II тип OI е най-тежката, летална форма. Още вътреутробно са налице множество фрактури на ребрата и крайниците водещи до тежки скелетни деформации. Костната хистология се отличава със силно редуцирани кортикална и трабекуларна кост. Смъртността

е почти 100% в перинаталния период вследствие на дихателна и сърдечна недостатъчност резултат от хипопластичния гръден кош и недоразвитите вътрегръдни органи. През 1984 год. са обособени 3 подгрупи на базата на рентгенологични различия, а впоследствие се установяват и рецесивни подформи, несвързани с мутации на колагеновия ген.

III тип OI е най-тежката форма сред тези, които преживяват неонаталния период. Вътреутробните и интрапартални фрактури са правило. Настъпват тежки и прогресиращи деформации на целия скелет - гръбначен стълб, гръден кош, силно скъсени крайници, особен фациес и форма на главата. Високата фрактурна честота се задържа и в зряла възраст, DI е много честа. Инвалидизацията и леталитета са високи.

IV тип OI обхваща среднотежките случаи, и се характеризира с голяма вариабилност на засягането и нормални, бели склери. (1-6)

Тези т. нар още „класически форми” на OI съставляват почти 90% от всички случаи. Дължат се на мутации на гените кодиращи pro-collagen type I синтезиран от остеобластите при формирането на органичния матрикс. Описани са над 800 мутации в двата гена - *COL1A1* и *COL1A2*, разположени съответно в 17 и 7 хромозома. Колаген тип 1 е най-разпространеният структурен белтък в човешкото тяло - основен матриксен протеин в костите, зъбите, склерите и лигаментите. На това се дължат и разнообразните извънскелетни изяви на болестта – сини склери, ставна халтавост, *dentinogenesis imperfecta* и др. Молекулата на колагена е съставена от три полипептидни вериги - две $\alpha 1$ и една $\alpha 2$ вериги, които оформят сложна тройно-верижна спирала. За правилното изграждане на тази триизмерна структура е необходимо наличието на глицинови аминокиселинни остатъци на всяка трета позиция. Повечето от нарушенията в синтеза на колагена при OI болните се дължат именно на точкови мутации засягащи кодирането на някои от тези глицинови остатъци, което води до образуване на структурно абнормни колагенови молекули. Тези мутации се установяват при болните с OI тип II, III и IV. (1, 3, 6, 8) Клетките носещи такива мутации произвеждат смесица от нормален и дефектен колаген, а фенотипното засягане може да е различно по тежест, което зависи от това коя от алфа-веригите е засегната, на коя позиция е мутацията, с коя аминокиселина е заместен глицинът. До момента, въпреки проведените множество проучвания, все още няма пълна яснота по отношение на генотипно-фенотипните връзки и е трудно да се предвиди степента на засягане в зависимост от конкретната генетична аберация. За разлика от горните, по-леките варианти на OI (тип I) се дължат на стоп-кодон, фреймшифт (frameshift) или сплайсинг (splicing) мутации, които водят до синтезата на нормален по структура, но намален като количество колаген. (3, 6, 8, 9, 10)

В началото на 21 в. при хистоморфометрични изследвания при част от пациенти класифицирани като IV тип OI се установяват особени, големи хипертрофични калуси на местата на претърпените фрактури и оперативни интервенции, докато при други болни се открива силно нарушена трабекуларна архитектоника и зони на натрупване на неминерализиран остеоид. Тези болни нямат сини склери, нито зъбно засягане, а впоследствие се оказват негативни и за мутации на COL1A1/A2. В момента е изчислено, че съставляват общо около 10% от средно-тежките форми на заболяването и въпреки все още неясния генотип, понастоящем са отделени в две нови групи: тип V с хипертрофични калуси и тип VI на т. нар. още „остеомалатична” група. (1, 2, 9, 10)

В около 25% от всички болни не се установява фамиленост. Тези случаи най-често се дължат на de novo настъпила спонтанна мутация на COL1A1/A2, като рискът за тези семейства от раждане на друго дете с OI остава равен на общия популационен. В 2 до 4% от тези семейства обаче се раждат повече от едно засегнати деца. В тези случаи е доказано, че може да се касае за наличие на мозайчна форма на доминантна мутация с локализиране на мутантната клетъчна линия само в гонадите на единия родител (т. нар. germline mutations). (5) В останалите случаи трябва да се мисли за рецесивна форма на болестта, каквито са описани наскоро. При тях децата са тежко засегнати, с фенотип сходен с леталния II тип и висока смъртност. При част от тях е налице и силно изразен ризомелизъм. Установява се, че тези форми се дължат на мутации на гени кодиращи някои от ензимите участващи във вътреклетъчното пост-транслационно модифициране на колагена – CRTAP (cartilage associated protein) и LEPRE1 (leucine- and proline-enriched proteoglycan 1), които в последната класификация са добавени съот. като тип VII и тип VIII. (2, 4, 11, 12, 13) Най-редките заболявания включени в групата на OI са синдромът на Bruck и синдромът на Cole-Carpenter, при които има умерено изразено костно заболяване, в съчетание съответно с вродени контрактури или краниосиностози. (1, 2, 3, 5, 11)

ДИАГНОЗА, ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА И ПРОСЛЕДЯВАНЕ:

Диагнозата на OI и определянето на типа на засягане се основава най-вече на анамнезата, клиничния преглед и радиографските изследвания. След уточняване на **фамилната обремененост** – брой и степен на засягане на другите членове на фамилията, на първо място следва снемането на подробна анамнеза относно наличните до момента **фрактури** – брой, локализация, вид и степен на провокиращата травма, възрастта при настъпване на първата фрактура. (1, 3, 5) Както е известно, фрактурният риск в детска възраст по начало е висок и в годините на активен пубертет достига стойности близки до тези наблюдавани в сенилна възраст. Въпреки това, счупванията при здрави деца са

локализирани обикновено в диафизарните зони на горните крайници и рядко се повтарят или са множествени. Повече от 2 фрактури, особено прешленни или засягащи долните крайници, фрактури настъпили преди прохождането или такива локализирани в метафизарните отдели на тръбестите кости са силно суспектни за наличие на подлежащо костно заболяване. (1, 4, 5, 6) Особено трудни от диагностична гледна точка остават случаите на фрактури в кърмаческа възраст, поради естественото възникване на съдебно-медицински съмнения за малтретиране от страна на родителите, когато може да се търси дори правна и юридическа отговорност. (1, 4) В тези случаи клиничният преглед и образните изследвания може да не бъдат достатъчни за определяне наличието или липсата на вродено костно заболяване, поради което осъществяването на генетичен анализ е оправдано и често задължително. В свое проучване проведено през 2002 година Marlowe и сътр. правят ретроспективен анализ и хистологични изследвания на 262 деца на възраст от 0 до 3 години с претърпяни фрактури в кърмачерския период. При 11 от тях се доказва наличието на абнормен колаген, от които само 6 деца са били с клинични съмнения за ОI. При още 11 деца се намират други отклонения от нормалната костна хистология, но при нито едно от тях не е имало клинични подозрения за вродена патология. От останалите 240 деца само при 4 е било изказано съмнение за ОI поради наличието на сини склери. (14)

Освен тежките форми на ОI, в перинаталната възраст съществуват още няколко състояния, които се характеризират с повишена фрактурна честота. На първо място това са недоносените новородени, някои скелетни дисплазии - танатофорната и кампомеличната дисплазия, хондродисплазия пунктата, хондроектодермалната дисплазия, някои обменни заболявания – тежки варианти на муколипидоза като т. нар. I-cell disease, ранните инфантилни форми на хипофосфатазия. (1, 2) В кърмаческа възраст в диференциалната диагноза се включват още витамин Д-резистентният рахит и формите на остеопетрозис, а при по-големите деца, след изключване на заболявания асоциирани с развитието на вторична остеопороза (ендокринни, малигнени, възпалителни), диагнозата *Идиопатична ювенилна остеопороза (IJO)* следва също да се има в предвид. (1, 2,15) IJO (OMIM 259750) е около 10 пъти по-рядка от ОI -1 на 100 000. Типичната симптоматика се състои в костни болки и вертебрални или субметафизарни фрактури на дългите кости, които се появяват в предпубертетния период у деца, които са нямали никакви оплаквания до този момент. Остеометричните изследвания доказват ниска костна плътност, каквато може да се установи и при изследване на други членове на семейството. Диагнозата е трудна и изисква изключване на всички останали състояния свързани с първични или вторични форми на остеопороза и чести фрактури. Диференциалната диагноза между IJO и ОI може да наложи провеждането на хистологични изследвания и е едно от малкото показания за вземане на

костна биопсия. И при двете заболявания патоморфологично е налице тежка остеопения, но разликите в находки се свеждат до това, че при ІЮ има нисък остеоцитен и остеобластен брой, докато при случаите с ОІ се открива повишено количество костобразуващи клетки и повишено костно ремоделиране. (1, 6, 15, 16) ІЮ обикновено отшумява спонтанно с напредване на пубертета, но при много от децата има остатъчни скелетни деформации, най-често кифосколиози. Установено е, че при част от засегнатите индивиди състоянието се дължи на хетерозиготни инактивиращи мутации на LRP5 (low-density lipoprotein receptor-related peptide 5), който наред с LRP6 е основен активатор на остеобластната диференциация и активация. В хомозиготно състояние (LRP5-/-) мутацията води до много по-тежък фенотип и клиника съответстваща на среднотежките форми на ОІ с множество фрактури и различна по степен инвалидизация. Особеното при тези пациенти е наличието и на тежко очно засягане, поради вътреутробното развитие на ексудативна витреоретинопатия, която води до слепота още при раждането или скоро след това. Интелектът е напълно съхранен. В миналото заболяването е било известно като “очната форма на ОІ”, но в момента е отделено като самостоятелна нозологична единица - Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome (OPPG), OMIM 259770. Изчислената честота е около 1 засегнато дете на 2 милиона. По данни от обзор на Frontali M. от 1985 година най-висока е честота на OPPG в средиземноморския район. У нас също има дете с ОІ, което е незрящо по рождение и чиято диагноза вероятно изисква уточняване и ревизия. (17, 18, 19)

Друг чест симптом при децата с ОІ са **костните болки** локализирани най-често в ставите или долната част на гърба. Като правило при децата с ОІ се наблюдава различно изразено **изоставане в растежа**. (1, 4, 5, 6) По интересното е, че броят на фрактурите и скелетните деформитети не могат напълно да обяснят растежния дефицит. Изработени са растежни криви за отделните форми, които показват специфични особености. Така например, при децата с ОІ тип III и IV, след навършване на 1 годишна възраст настъпва плато в тяхната линейна растежна скорост, като едва след 4-5 годишна възраст някои от децата с ОІ тип IV започват да възвръщат нормална растежна скорост, докато тези с ОІ тип III задържат ниския растежен тренд и след това. (20, 21, 22)

Типичната клиника на болестта се характеризира още с чести изкълчвания и навяхвания, плоскостъпие, валгитет в коленните стави – симптоми дължащи се на съединително-тъканната недостатъчност. (1, 4, 5) За точно и правилно оценяване на **повишената ставна халтавост** е удачно използването на скалата на Beighton за ставен хипереластичитет. (23) При децата с ОІ е налице и първично **намалена мускулна сила**, което в съчетание с и без това ограничената физическа активност допълнително може да задълбочи дефицита на костна минерализация. От **извънскелетните изяви** трябва

целенасочено да се търсят още: 1) *намаление на слуха* - обикновено с начало в по-късна възраст; около 10% от болните обаче имат ранни нарушения на слуха, поради което при всички деца навършили 10 годишна възраст се препоръчва провеждането на аудиометрични изследвания на всеки 3 години; 2) *сините склери* са типичен, но незадължителен белег - до 6 месеца са обичайна находка, а до 1 годишна възраст може да се намерят и при някои здрави деца; 3) *лесни кръвонасядания* - резултат от кожния свръхеластичитет и съдовата малостойност; 4) зъбното засягане *dentinogenesis imperfecta (DI)*, се намира в около половината от болните като по-често е засегнато млечното съзъбие; DI се дължи на некачествения зъбен дентин - зъбите са с мътна, леко розовееща или сивееща оцветка, на места сякаш прозират. (1, 4, 5, 6)

От образните методики за диагностика най-голяма диагностична стойност имат рентгенологичните изследвания, чиято основна находка е *генерализираната остеопороза*. Скелетните рентгенографии са от първостепенно значение за уточняване степента на крайниковите и гръбначни деформации и за проследяване на резултатите от проведените ортопедични корекции. При снимки на черепа може да се установи друга характерна за ОI находка - наличието на т. нар. *вормиеви костици*, малки костни елементи разположени по протежението на черепните костни шевове. Намирането на такива в областта на ламбдоидния шев не е патологична находка, но наличието им в областта на сагиталния шев е силен индикатор за скелетно заболяване. Вормиевите костици обаче не са патогномоничен белег за ОI и могат да се визуализират и при други засягащи нормалната остеогенеза заболявания като напр. *клејдо-краниалната дисплазия*. От особена важност е осъществяването на латерални рентгенографии на гръбначния стълб дори при липса на оплаквания, тъй като повечето прешленни деформации могат да настъпят безсимптомно. (1, 4, 5) С цел доброто обективизиране на находките и точното проследяване на промените в динамика е уместно използването на полуколичествената скала за определяне типа и степента на прешленните деформации във вена от Genant през 1993 година. (24) В най-леките случаи може да се видят само неравности в контурите на прешлените, а в най-тежките да са налице по няколко компресионни фрактури с оформени високостепенни кифосколиози. От останалите радиологични образни методи единствено ядрено-магнитното изследване има известно предимство пред конвенционалните рентгенографии, когато се касае за търсене на прешленни фрактури в по-малката възраст. (1)

Остеометричните изследвания могат да докажат дефицита на костна минерализация и в развитите центрове са вече рутинен метод в диагностиката и проследяването на децата с различни форми на остеопороза, вкл. и тези с ОI. (1, 4) Съвременните DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) апарати, притежаващи необходимия педиатричен софтуер, могат много

точно да изчислят степента на редукция на костната плътност. За целта се използва z-score система, при която при изчисленията в съображение влизат не само възрастта и полът на детето, но и голям брой антропометрични параметри. Според последната дефиниция на ISCD (International Society of Clinical Densitometry) от 2007 година определението за остеопороза в детска възраст изисква съчетанието между клинично значима фрактура - вертебрална компресионна фрактура, фрактура на дълга кост на долен крайник или 2 и повече фрактури на горен крайник, и z-score < -2 от DXA изследването. В съзвучие с това определение, понастоящем както при децата с ОI, така и при всички деца с други костни заболявания резултатите от остеометричните изследвания не бива да имат самостоятелна диагностична стойност или да бъдат единствения или водещ критерий за определяне на нуждата от започване на медикаментозно лечение. Стартирането на терапия зависи предимно и най-вече от клиничното протичане – от субективните оплаквания, от броя на фрактурите, тяхното начало, локализация и т.н. От друга страна, определянето на DXA параметрите след започване на лечение е от особена важност за проследяване на ефекта от приложеното лечение, тъй като се явява обективно потвърждаване на постигнатите терапевтични резултати - нещо изключително ценно както за лекуващия екип, така и за самия пациент и семейството. (1, 4, 25, 26)

ЛЕЧЕНИЕ:

За всички пациенти с ОI най-тежкият период на заболяването остава годините на детството. Именно през детството честотата на фрактурите е най-висока, настъпват тежките скелетни деформитети и инвалидизация, растежа и физическото развитие изостават, намаляват възможностите за самообслужване. Затруднена е училищната и социална интеграция. За по-тежко засегнатите хроничната болка, честият хоспитализъм и множеството оперативните намеси са носители на допълнителен, огромен психологичен стрес в семейството, особено при наличието на няколко засегнати деца. Съвременното, качествено проследяване и лечение на тези деца сега изисква задължителен мултидисциплинарен подход с участието на детски ендокринолог, ортопед, зъболекар, рентгенолог, генетик, специализиран сестрински персонал, физиотерапевти, психолози, социални работници. (4, 25, 26, 27)

Сравнително до скоро лечението на децата с ОI се свеждаше единствено до многобройни ортопедични операции, рехабилитация и физиотерапия. Необходимостта от медикаментозно повлияване за подобряване на костната плътност и намаляване на броя на счупванията е причина за постоянното експерименталното въвеждане през последните няколко десетилетия на най-разнообразни терапевтични средства (витамин Д, флуорид,

калцитонин и др.), резултатите от които за жалост не дават така желаните ефекти. (26, 27, 28)

Промяната в това терапевтично безсилие започва в началото на 90-те години, когато в Shriners Hospital for Children в Монреал, Канада, проф. Francis Glorieux започва приложението на бифосфонатни препарати при деца с тежки и животозастрашаващи форми на ОI. (28) Бифосфонатите, както е известно още тогава, са група лекарства инхибитори на остеокластната функция и костната резорбция. (29, 30) Тяхното официално приложение и в момента е ограничено до профилактика и лечение на остеопороза, болест на Paget и някои форми на костни загуби при онкологично болни. (30, 31) Основният мотив тези лекарства да бъдат използвани при деца с ОI се основава на резултатите от проведените по-рано в същата болница хистоморфометрични изследвания, показали силно повишен костен обмен и значима остеокластна активация при заболялите. (32) Първоначалните резултати от бифосфонатната терапия, публикувани през 1998 година, са силно окуражаващи и постепенно този вид лечение се въвежда в САЩ и в страните от централна и западна Европа. (33, 34, 35, 36) По данни на Prof. Nick Bishop, ръководител на Клиниката по Детски Костни Заболявания в Шефилд, UK, до 2009 година са приключили или са в ход общо 35 проучвания върху употребата на бифосфонатни препарати при деца с ОI. Изнесените данни до момента са единодушни по отношение на положителните ефекти от лечението - повишаване на остеометричните показатели за костна плътност (LS и TB BMD), задебеляване на кортикалиса, нарастване броя на трабекулярните гредички в спонгиозата, и което е по-важно - редукция на фрактурите, редукция на болката, повишаване на двигателните способности. (37, 38, 39, 40) Най-съществен ефект се отчита при най-тежко засегнатите и най-малките деца, както и по време на първите 3-4 години от започване на лечението. (27, 28, 33) Дозировките, начинът на приложение и продължителността на лечението все още не са окончателно решени и подлежат на бъдещо уточняване. На този етап консенсусните показанията за лечение на деца с ОI с бифосфонати остават ограничени до умерено тежките и най-тежките по протичане форми - поне 4 и повече фрактури за период от 2 години. Според настоящата класификация, това са болните с клинични типове III до VIII. (1, 4, 27, 28, 33) Засега единственото показание за лечение при по-леките форми (ОI тип I) се приема наличието на доказани рентгенологично компресионни вертебрални счупвания, като изключително радостни са съобщенията, че при част от тези деца след няколкогодишно лечение може да се постигне почти пълно възстановяване на формата на засегнатите прешлени.(41) Налице са вече и данни за лечението на тежко засегнати кърмачета, които също показват много обнадеждаващи резултати. (44, 45, 46, 47)

Понастоящем схемите за интравенозно лечение с бифосфонати са широкоприети и до голяма степен унифицирани. Стандартният протокол се състои в цикличното приложение на 3-дневни лечебни курсове през 3 до 6 месеца. Описаните до момента остри странични явления се свеждат единствено до една бързопреходна грипоподобна симптоматика, която се наблюдава обикновено само по време на първото въвеждане (4, 28, 33), продължава 1 до 3 дни и лесно се купира с противотемпературни средства. Основните опасения от парентералното приложение на бифосфонатите остават свързани с продължителния срок на излъчване от организма, поради което са налице неясноти касаещи дългосрочните ефекти от лечението. (42) Това е причината досега да се използват предимно бифосфонати с относително кратък период на излъчване от средно 7-10 години - pamidronate и peridronate (43), за разлика от съвременните по-мощни модификации като напр. zolendronate, чиято акумулация в костите се счита, че вероятно е доживотна. (1, 4). След започване на лечение настъпва потискане на остеокластната активност, което води до забавяне на процесите на костно моделиране и ремоделиране. Рентгенологично това се изразява в разширяване на метафизарните зони, където се появяват ивици от силно минерализирано костно вещество - т. нар. zebra lines, всяка една от които е следствие на проведен терапевтичен курс. Въпреки наличието на тези промени не се наблюдава нарушение в нормалния растеж на костта, а постепенно с отдалечаването от растежните зони тези свръхминерализирани участъци възстановяват нормалната си трабекуларна структура (48) Описаните при възрастни няколко случая на остеонекроза на мандибулата също досега не са наблюдавани в детска възраст.

Паралелно с постоянно натрупващият се опит от интравенозното бифосфонатно лечение на децата с ОI, вече са налице данни и за употребата на някои перорални лекарствени форми – risedronate, alendronate и др. Този вид лечение засега се прилага основно при по-големите и сравнително по-леко засегнати деца. Ограниченията на пероралната терапия са свързани с ниската и несигурна абсорбция на медикаментите от стомашно-чревния тракт (около 1/100) и с необходимостта от добър къмплайънс – таблетките се приемат с голямо количество течности, а детето трябва да остане в право положение до половин час след това. (49) В рандомизирано плацебо-контролирано проучване, след 2 годишно лечение с alendronate на 139 деца с ОI, L. Ward и сътр. установяват значимо намаляване на костния обмен и повишаване на костната минерална плътност на гръбнака, при запазена обаче еднаква фрактурна честота с нелекуваната група. (50) На този етап се оформя становището, че бъдещето на пероралните бифосфонати в терапията на ОI, вероятно ще бъде свързано с тяхното приложение като поддържащо лечение след провеждането на няколко интравенозни курса. (1, 4, 26)

От останалите възможности за медикаментозно повлияване са постигнати известни резултати единствено при приложението на *растежен хормон (РХ)*. От малкото на брой проучвания проведени до момента наличните данни сочат, че децата, които отговарят на лечението с РХ са само тези, при които има количествен дефицит в синтеза на колагена, т.е. болните с леките тип I форми, докато при тежко засегнатите деца с ОI типове III до VIII, терапията с РХ остава неефективна (51, 55). Действието на РХ и IGF-1 се свежда до подобряване на мускулния тонус, стимулиране на остеобластната функция и производството на колаген и повишаване на периосталната костна апозиция. Наред с това обаче се засилват и процесите на костно ремоделиране, а това не изглежда желан ефект имайки предвид, че при ОI и без това е налице хиперцелуларитет с абнормно активирани костни клетки.(52) Освен това ефектът на РХ върху линейния растеж е краткотраен и няма данни за подобрене в крайната ръстова прогноза, т. като проучванията са с продължителност до 2 години. Понастоящем употребата на РХ се ограничава само в рамките на строго контролирани проучвания, а пациентите които могат да се включат трябва да са внимателно селектирани чрез предварително доказване на количествения дефицит в синтеза на колагена. За в бъдеще остава да се тества комбинираната терапия с РХ и бифосфонати, която изглежда по-перспективна, а обещаващи първоначални резултати от подобно проучване в Италия, вече бяха изнесени на последния конгрес на ESPE, 2010 година, от F. Antoniazzi. (53)

Въпреки мощния анаболен ефект върху костта, *паратхормонът* също не е показан за употреба в детска възраст поради факта, че предизвиква остеосаркоми у млади мишки. Надежди се възлагат на *трансплантациите на стволови клетки и генното инженерство*, но този вид терапии са все още в много ранна фаза на развитие. (54)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

ОI е хетерогенна група от вродени заболявания характеризиращи се с първична остеопороза и чести фрактури. През последните десетилетия се изясниха много от генетичните и патоморфологични аспекти на заболяването, а въвеждането на бифосфонатната медикаментозна терапия, която има вече почти двайсетгодишна история, радикално промени хода на заболяването и подобри качеството на живот на засегнатите деца. Според изчисления позоваващи се на световните епидемиологични данни, броят на децата с ОI в България вероятно е около 100 и немалка част от тях са с тежко засягане. Тези пациенти се нуждаят от ранно диагностициране, мултидисциплинарен подход на проследяване и своевременно адекватно лечение, отговарящо на съвременните достижения в областта.

REFERENCES:

1. Allgrove J, N. Shaw. Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents. Karger, Endocrine development, vol 16, chapter 10, Primary Osteoporosis by Nickolas Bishop
2. Plotkin H. Syndromes with Congenital Brittle Bones, BMC Pediatrics, vol 4, 2004, p 16
3. Roughley P., F. Rauch, F. Glorieux. Osteogenesis Imperfecta - Clinical and Molecular Diversity, Eur J Cells Material, vol 5, 2003, pp 41-47
4. Glorieux F. Best Practise and Research, Clinical Rheumatology, vol 22 (1), 2008, chapter Osteogenesis Imperfecta, pp 85-91
5. Glorieux F (editor). Guide to Osteogenesis Imperfecta for Pediatricians and Family Practice Physicians, a booklet of Osteoporosis Imperfecta Foundation, NIH and Department of Health and Human Services, USA
6. Rauch F., F. Glorieux, Osteogenesis imperfecta, Lancet, vol. 36, 2004, pp 1377-85
7. Silience D., A. Senn, D. Danks. Genetic Heterogeneity in Osteogenesis Imperfecta. J Med Genet, vol 16, 1979, pp101-116.
8. Byers P., G. Wallis, M. Willing. Osteogenesis Imperfecta: Translation of Mutation To Phenotype, J Med Genet, vol 28, 1991, pp 433-442t
9. Glorieux F., F. Rauch, H. Plotkin *et al.* Type V Osteogenesis Imperfecta: A New Form of Brittle Bone Disease, J Bone Miner Res, vol 15 (9), 2000, pp1650-8.
10. Glorieux F., F. Rauch, H. Plotkin *et al.* Osteogenesis Imperfecta Type VI: A Form of Brittle Bone Disease with A Mineralization Defect, J Bone Miner Res, vol 17 (1), 2002, pp 30-38
11. Van Dijk F. S., G. Pals, R. Van Rijn *et al.* Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited, Eur J Med Genet, vol 53, 2010, pp 1-5
12. Baldrige D, U. Schwarze, R. Morello *et al.* CRTAP and LEPRE1 Mutations in Recessive Osteogenesis Imperfecta, Hum Mutat, vol 29(12), 2008, pp 1435-1442
13. Morello R., T. Bertin, Y. Chen. CRTAP Is Required for Prolyl 3-Hydroxylation and Mutations Cause Recessive Osteogenesis Imperfecta, Cell, vol 127, 2006, pp 291-304
14. Marlowe A., M. Pepin, P. Byers. Testing for osteogenesis imperfecta in cases of suspected non-accidental injury, J Med Genet, vol 39, 2002, pp 382-386
15. Smith R. Idiopathic Juvenile Osteoporosis: Experience of Twenty-one Patients, Br J Rheumatol, vol 34, 1995, pp 68-77
16. Rauch F., R. Travers, M. Norman *et al.* Deficient Bone Formation in Idiopathic Juvenile Osteoporosis: A Histomorphometric Study of Cancellous Iliac Bone, J Bone Miner Res., vol 15 (5), 2000, pp 957-963

17. Frontali M, C. Stomeo, B. Dallapiccola. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: report of three affected sibs and an overview, *Am J Med Genet*, vol 22 (1), 1985, pp 35-47.
18. Ai M., S. Heeger, C. Bartels *et al.* Clinical and Molecular Findings in Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome, *Am. J. Hum. Genet*, vol . 77, 2005, pp 741-753
19. Streetena E., D. McBridea, E. Puffenbergerb *et al.* Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: Description of 9 new cases and beneficial response to bisphosphonates, *Bone*, vol 43 (3), 2008, pp 584-590
20. Zeitlin L., F. Rauch, H. Plotkin *et al.* Height and Weight Development During Four Years of Therapy With Cyclical Intravenous Pamidronate in Children and Adolescents With Osteogenesis Imperfecta Types I, III, and IV, *Pediatrics*, vol 111, 2003, pp1030-1036
21. Lund A., J. Müller, F. Skovby. Anthropometry of patients with osteogenesis imperfecta, *Arch Dis Child*, vol 80, 1999, pp 524-528
22. Plotkin H. Growth in Osteogenesis Imperfecta, *Growth, genetics and Hormones*, vol. 25 (1), 2009
23. Beighton P, R. Grahame, H. Bird. *Hypermobility of joints*. London: Springer-Verlag, 1989, pp 149-70
24. Genant H., W. Chun, C. Van Kuijk *et al.* Vertebral Fractures Semi-Quantitative Grading, *J Bone Miner Res.*, vol 8, 1993, pp 1137-1142
25. Åström E. Management of Osteogenesis Imperfecta, *Pediatrics and Child Health*, vol 18 (2), 2008, pp 97-98
26. Monti E., M. Motes, P. Fraschini. Current and emerging treatment for the management of osteogenesis imperfecta. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, vol 6, 2010, pp 367-81
27. Rauch F., F. Glorieux, Osteogenesis imperfecta, current and future medical treatment, *Am J Med Genet*, vol 139, 2005, pp 31-37
28. Glorieux F. Experience with Biphosphonates in Osteogenesis, *Pediatrics*, vol 119, 2007, pp S163-166
29. Allgrove J. Bisphosphonates, *Arch Dis Child*, vol 76, 1997, pp 73-75.
30. Drake M, L. Bart, Clarke, Sundeep Khosla, Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice, *Mayo Clin Proc*, vol 83 (9) 2008, pp 1032-1045.
31. Bachrach L., L. Ward. Clinical Review: Bisphosphonate Use in Childhood Osteoporosis, *J Clin Endocrinol Metab*, vol 94, 2009, pp 400-409
32. Rauch F., R. Travers, A. Parfitt *et al.* Static and Dynamic Bone Histomorphometry in Children With Osteogenesis Imperfecta, *Bone*, vol 26 (6), 2000, pp 581-589
33. Glorieux F., N. Bishop, H. Plotkin *et al.* Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta, *N Engl J Med*, vol 339, 1998, pp 947-52.

34. Åström E, S. Söderhäll. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta, *Arch Dis Child*, vol 86, 2002, pp 356–364
35. Åström E, S. Söderhäll. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr*, vol 87, 1998, pp 64–68.
36. Lindsay R. Modeling the benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*, vol 110, 2002, pp 1239–1241.
37. Rauch F, Travers R, Plotkin H. *et al*. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*, vol 110, 2002, pp 1293–1299.
38. Rauch F, H Plotkin, R. Travers *et al* Osteogenesis imperfecta types I, III and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocr Metab*, vol 88, 2003, pp 984–985
39. Rauch F, H. Plotkin, L. Zeitlin *et al* Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res*, vol 18, 2003, pp 610–614.
40. Rauch F., R. Travers, F. Glorieux. Pamidronate in Children with Osteogenesis Imperfecta: Histomorphometric Effects of Long-Term Therapy, *J Clin Endocr Metab*, vol 91 (2), 2006, pp 511-516
41. Land C. F. Rauch, C. Munns *et al*. Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Effect of intravenous pamidronate treatment, *Bone*, vol 39, 2006, pp 901-906
42. Papapoulos S., S. Cremers. Prolonged Bisphosphonate Release after Treatment in Children, *N Engl J Med*, vol 356, 2007, pp 1075-1076
43. Gatti D.,F. Antoniazzi, R. Prizzi. Intravenous Neridronate in Children With Osteogenesis Imperfecta, *J Bone Miner Res*, vol 20, 2005, pp758–763.
44. Plotkin H, F. Rauch, N. Bishop *et al* Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocr Metab*, vol 85, 2000, pp 1846–1850
45. DiMeglio L., L. Ford, C. McClintock *et al*. Intravenous pamidronate treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta, *Bone*, vol. 35, 2004, pp 1038–1045.
46. Åström E, H Jorulf, S. Söderhäll. Intravenous Pamidronate Treatment of Infants With Severe Osteogenesis Imperfecta, *Arch Dis Child*, vol 92 (4), 2007, pp 332-334
47. Munns C, F. Rauch, T. Rose *et al*. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res*, vol 20, 2005, pp 1235–1243.

48. Land C., F. Rauch, C. Munns *et al.* Cyclical Intravenous Pamidronate Treatment Affects Metaphyseal Modeling in Growing Patients With Osteogenesis Imperfecta, *J Bone Miner Res*, vol 21 (3), 2006, pp 1282-89
49. Rauch F, C. Munns, C. Land *et al.* Risedronate in the Treatment of Mild Pediatric Osteogenesis Imperfecta: A Randomized Placebo-Controlled Study, *J Bone Miner Res*, vol 24 (7), 2009, pp 374-379
50. Ward L., F. Rauch, M. Whyte *et al.* Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study, *J Clin Endocr Metab*, vol 96 (2), 2011, pp 355-364
51. Antoniazzi F., F. Bertoldo, M. Mottes *et al.* Growth hormone treatment in osteogenesis imperfecta with quantitative defect of type I collagen synthesis, *J Pediatr*, vol 129, 1996, pp 432-439
52. Giustina A., G. Mazziotti, E. Canalis. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factors, and the Skeleton, *Endocr Rev.*, vol 29(5), 2008, pp 535–559.
53. Doro F., P. Cavarzere, E. Monti *et al.* Growth Hormone in Combination with Bisphosphonate Treatment in Osteogenesis Imperfecta, *Bone*, vol. 46, Supp.1, 2010, pp S18-S19
54. Prockop D. Targeting Gene Therapy for Osteogenesis Imperfecta, *N Engl J Med*, vol 350, 2004, pp 2302-2304.
55. Пенева, Л., Б. Василева, Е. Стефанова и др. Лечение на Osteogenesis Imperfecta с рекомбинантен човешки растежен хормон, *Педиатрия*, бр. 4, 2001 год.

Таб. 1

Осъвременена класификация на Sillence, модифицирана от Rauch, 2004 и Cabral, 2007.

Тип	Тежест на протичане	Мутация	Начин на унаследяване
I	Лека, недеформираща	COL1A1/A2	AD
II	Перинатална, летална	COL1A1/A2	AD
III	Тежка, деформираща	COL1A1/A2	AD
IV	Умерено тежка	COL1A1/A2	AD
V	Умерено тежка	Неизвестна	AD
VI	Тежка	Неизвестна	AR
VII	Умерено тежка, ризомелична	CRTAP	AR
VIII	Тежка, летална	LEPRE1	AR