

MITJA KOŠNIK, FRANC MREVLJE, DUŠAN ŠTAJER, MIRTA KOŽELJ, PETER ČERNELČ

INTERNA MEDICINA

Poglavje 9: MOTNJE PRESNOVE KALCIJA IN KOSTNE BOLEZNI
(urednik Janez Preželj)



Littera plecta

SLOVENSKO MEDICINSKO DRUŠTVO

4. IZDAJA

Poglavje 9: MOTNJE PRESNOVE KALCIJA IN KOSTNE BOLEZNI (urednik Janez Preželj)

STRUKTURA KOSTI (Janez Preželj, Andreja Kocijančič)	973
KOSTNA REMODELACIJA (Janez Preželj, Andreja Kocijančič)	974
PRESNOVA KALCIJA (Janez Preželj, Andreja Kocijančič)	975
DIAGNOSTIČNE METODE (Janez Preželj, Tomaž Kocjan)	979
Laboratorijske preiskave	979
Slikovna diagnostika	980
Kostna biopsija	981
BOLEZNI S HIPERKALCEMIJO (Janez Preželj, Urša Gantar-Rott)	981
Primarni hiperparatiroidizem	982
Sekundarni in terciarni hiperparatiroidizem	985
Drugi vzroki hiperkalcemije	987
BOLEZNI S HIPOKALCEMIJO (Janez Preželj, Urša Gantar-Rott)	989
Hipoparatiroidizem	989
Pseudohipoparatiroidizem	991
KOSTNE BOLEZNI (Janez Preželj, Tomaž Kocjan)	991
Osteoporoza	991
Osteomalacija	1001
Pagetova bolezen	1003
Osteogenesis imperfecta (sindrom krhkih kosti)	1005
Marfanov sindrom	1006
Ehlers-Danlosov sindrom	1006
Hipofosfatazija	1006
Ahondroplazija	1007
Spondiloepifizna displazija	1007
Camurati-Engelmannova bolezen (progresivna diafizna displazija)	1007
Osteopetroza	1007
Fibrozna displazija	1007
Progresivna osificirajoča fibrodisplazija	1008

9

MOTNJE PRESNOVE KALCIJA IN KOSTNE BOLEZNI

Okostje daje telesu oporo in varuje življenjsko pomembne organe, služi kot nasadišče za mišice, je prostor, v katerem je shranjen kostni mozeg, zagotavlja primerno zalogo kalcija, fosfatov, magnezija, natrija in drugih ionov, potrebnih za vzdrževanje normalnega notranjega okolja. Okostje je močno vaskularizirano.

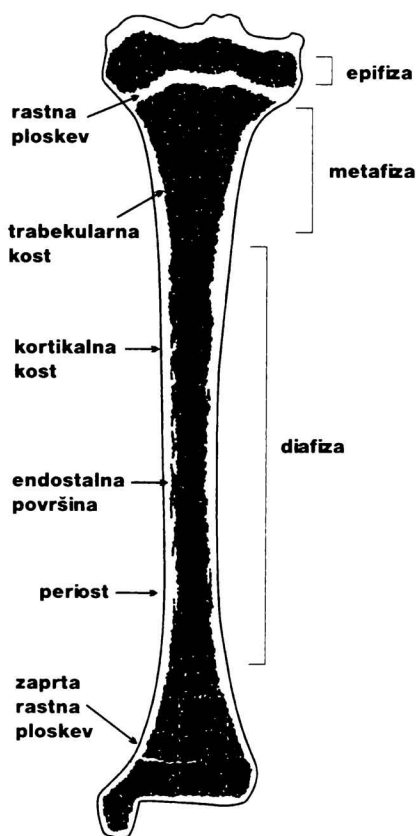
STRUKTURA KOSTI

Kosti so sestavljene iz kortikalnega in trabekularnega dela v razmerju 70 : 30. Kortikalna kost je v diafizah dolgih kosti in subperiostalno. Ploščate kosti, vretenca in epifize dolgih kosti pa so predvsem trabekularni (slika 9.1). Čeprav je trabekularne kosti manj, je površina tega dela kosti mnogo večja od površine kortikalnega (2/3 na trabekularnem in 1/3 na kortikalnem delu kosti), kar je praktično pomembno. Presnovni procesi se namreč odvijajo samo na površini kosti.

Biokemično je kost sestavljena iz organskih in anorganskih sestavin. Oba dela sta tesno povezana.

ANORGANSKE SESTAVINE KOSTI

Anorganski del kosti (65 odstotkov kostne mase) sestavljajo pretežno kalcij in fosfati. V kosteh je uskladiščeno 99 odstotkov vsega kalcija, ki je vezan kot kalcijev fosfat, ta pa se v kosti nahaja v dveh oblikah: kot amorfní kalcijev fosfat in v kristalih hidroksiapatita. V amorfnem kalcijevem fosfatu je kalcij labilno vezan in se stalno izmenjuje s kalcijem v telesnih tekočinah (to je približno 500 mmol kalcija dnevno). Stabilno je kalcij vezan v kristalih hidroksiapatita. Drugi elementi v kosteh so magnezij, natrij, citrati, fluoridi in še nekateri.



Slika 9.1 Vzдолžni preseki dolge kosti v obdobju rasti

ORGANSKE SESTAVINE KOSTI

Organske sestavine so beljakovine, mukopolisaharidi in kostne celice. Glavna beljakovina je *kolagen tipa I* (90 odstotkov vseh beljakovin). Pri odraslem človeku so kolagenska vlakna razporejena tako, da tvorijo lamele. V

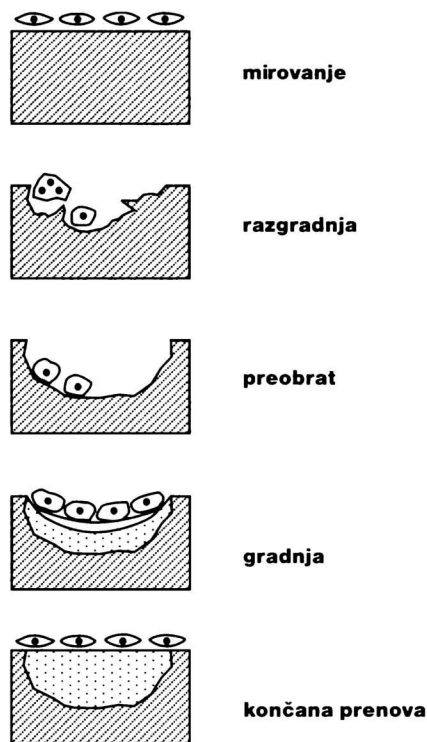
trabekularni kosti in v periostu ležijo lamele paralelno druga ob drugi. V kompaktnem delu pa ležijo koncentrično ob krvnih žilah in tvorijo Haversove kanale. Haversov sistem se povezuje med sabo prek transverzalnih kanalov (Volkmannovi kanali). Od preostalih beljakovin sta pomembna še **osteokalcin** in **osteonektin**, ki imata pomembno vlogo pri mineralizaciji osteoida. Vloga **mukopolisaharidov** ni raziskana.

KOSTNE CELICE

Osteoblasti so enojedrne celice, ki se razvijejo iz mezenhimskih celic strome kostnega mozga. Zreli osteoblasti vsebujejo večje količine alkalne fosfataze. Tvorijo kolagenski del kosti, osteokalcin in lokalne faktorje: interlevkine, TGF beta (angl. *transforming growth factor beta*), IGF (angl. *insulin-like growth factor*), FGF (angl. *fibroblast growth factor*), osteoprotegerin, RANKL (angl. *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*), TNF (angl. *tumor necrosis factor*), CSF (angl. *colony stimulating factor*), PDGF (angl. *platelet-derived growth factor*). Imajo receptorje za parathormon, kalcitriol, estrogene, prostaglandine in citokine. Glavna naloga osteoblastov je, da gradijo kost. Vplivajo tudi na resorpcijo kosti, tako da sintetizirajo lokalne faktorje, ki spodbujajo tvorbo in delovanje osteoklastov. S sintezo osteoprotegerina pa lahko tudi zavirajo delovanje osteoklastov.

Osteoklasti so velike mnogojedrne celice, ki poskrbijo za resorpcijo kosti. Izvirajo iz hematopoetičnih celic makrofagno-monocitne vrste. Sintetizirajo lizosomske encime (tartrat rezistentno kislino fosfatazo, katepsin K in druge), jih izločajo v zunajcelični prostor in lokalno znižujejo pH. Tako pripravijo idealne pogoje za topljenje kristalov hidroksiapatita. Razgali se kolageni matriks, ki ga kasneje razgradijo kolagenaze. Nastajanje in delovanje osteoklastov spodbujajo CSF, TNF, RANKL, IL-1 in IL-6. Osteoklasti imajo tudi receptorje za kalcitonin in estrogene. Tako kalcitonin kot estrogene neposredno zavirajo njihovo delovanje.

Osteociti so preoblikovani osteoblasti, ki so zagodeni med kostne lamele ali pa se nahajajo na površini kosti. Prek izrastkov so vezani med seboj in s površino kosti. Omogočajo hitro sproščanje kalcija iz kosti in tako zagotavljajo uravnoteženost notranjega okolja. Pripisujejo jim tudi pomembno vlogo pri zaznavanju statičnih obremenitev in posledično sprožanje procesov za okrepitev kosti na izpostavljenih mestih. Osteociti imajo enako kot osteoblasti receptorje za citokine, parathormon, kalcitriol in estrogene.



Slika 9.2 Faze remodelacije kosti

KOSTNA REMODELACIJA

Kost je živa in se vse življenje gradi in razgrajuje. Stara kost se mora razgraditi in na njeno mesto pride nova. Proces gradnje in razgradnje kosti imenujemo remodelacija (slika 9.2). V času remodelacije se kost najprej razgradi in nato dogradi. Proces poteka v več fazah. V prvi fazi se neaktivni ploščati osteoblasti razmaknejo in razgali se kostna površina (faza aktivacije). Razgaljena kost privabi osteoklaste (faza pridobivanja osteoklastov), ki izdolbejo Howshipovo lakuno (faza resorpcije). V fazi preobrata se osteoklasti odmaknejo, dno votline očistijo mononuklearni fagociti in ga obložijo s cementno plastjo. Sledi faza pridobivanja osteoblastov in tvorbe osteoida. Osteoid zapolni izdolbeno Howshipovo lakuno in se postopoma mineralizira. Površino novonastale kosti prekrijejo neaktivni osteoblasti (faza mirovanja).

Količina skeleta se veča v dobi odraščanja (tvorba kosti preseže njeno razgradnjo) do skrajne točke, ki jo določajo genska zasnova, hormoni in zunanji dejavniki. V starosti se količina skeletne mase fiziološko manjša.

Bistveno vlogo pri uravnavanju prenove kosti imajo hormoni (parathormon, kalcitonin, kalcitriol) in lokalni

faktorji. Oboji uravnavajo nastajanje in delovanje osteoklastov in osteoblastov. Njihovo usklajeno delovanje skrbi za vzpostavljanje ravnovesja med kostno razgradnjo in kostno izgradnjo (t. i. »coupling«).

HORMONI

Parathormon pospešuje razgradnjo kosti tako, da prek osteoblastov spodbuja tvorbo in delovanje osteoklastov.

Kalcitonin zavira razgradnjo kosti neposredno z zavoro delovanja osteoklastov.

Kalcitriol ob zadostni količini kalcija pospešuje mineralizacijo kosti. Spodbuja osteoblaste k povečani sintezi osteokalcina in osteonektina. Podobno kot parathormon spodbuja resorpcijo kosti.

Rastni hormon pospešuje tvorbo IGF-1 v jetrih in tvorbo kalcitriola. Tako posredno vpliva na pospešeno tvorbo kosti.

Insulin pospešuje sintezo kostnega kolagena in tvorbo hrustanca. Sodeluje tudi pri mineralizaciji kosti.

Glukokortikoidi zavirajo delovanje osteoblastov in pospešujejo razgradnjo kosti, ker zavrejo absorpcijo kalcija iz črevesa in tako posredno spodbujajo izločanje parathormona.

Ščitnični hormoni pospešujejo prenovo kosti v celoti s prevladujočo razgradnjo. Na osteoklaste delujejo posredno prek spodbujanja osteoblastov.

Estrogeni delujejo neposredno na osteoblaste in osteoklaste. Posredno zavirajo tvorbo in delovanje osteoklastov prek zmanjšane tvorbe interleukina-1 in -6 ter povečane tvorbe osteoprotegerina.

LOKALNI FAKTORJI

Lokalni hormoni ali faktorji so za regulacijo resorpcije kosti pomembnejši od sistemskih hormonov.

Interleukin-1 izločajo aktivirani monociti in osteoblasti. Je močan aktivator osteoklastov. Zvišan je pri osteoporozi, pri rakastih boleznih, ki potekajo s pospešeno resorpcijo kosti, in pri revmatoidnem artritisu.

Tumorski nekrozni faktor je v svojem delovanju zelo podoben IL-1. Pospešuje nastajanje in delovanje osteoklastov.

Kolonije stimulirajoči faktor-1 se tvori v monocitno makrofagni liniji celic in v osteoblastih. Spodbuja nastajanje novih osteoklastov iz prekuzorskih celic.

Osteoprotegerin se veže na RANKL in preprečuje nastanek novih osteoklastov, aktivacijo zrelih osteoklastov in zavira resorpcijo kosti.

RANKL, ki nastaja v osteoblastih, spodbuja nastanek novih osteoklastov, pospeši delovanje zrelih in preprečuje njihovo apoptozo, ko se veže na funkcionalni receptor RANK na membrani osteoklastov. Njegovo delovanje zavira osteoprotegerin. Razmerje med osteoprotegerinom in RANKL je pomembno za lokalno uravnavanje resorpcije kosti.

Transformirajoči faktor beta se tvori v celicah limfocitne vrste in stromalnih celicah kostnega mozga. Zavira pretvorbo prekuzorjev v osteoklaste in zavira delovanje že zrelih osteoklastov. V superdružino TGF beta spadajo tudi kostno morfogogenetski proteini (BMP). BMP-2, -4 in -6 delujejo tudi na osteoblaste, tako da pospešujejo njihovo nastajanje in delovanje.

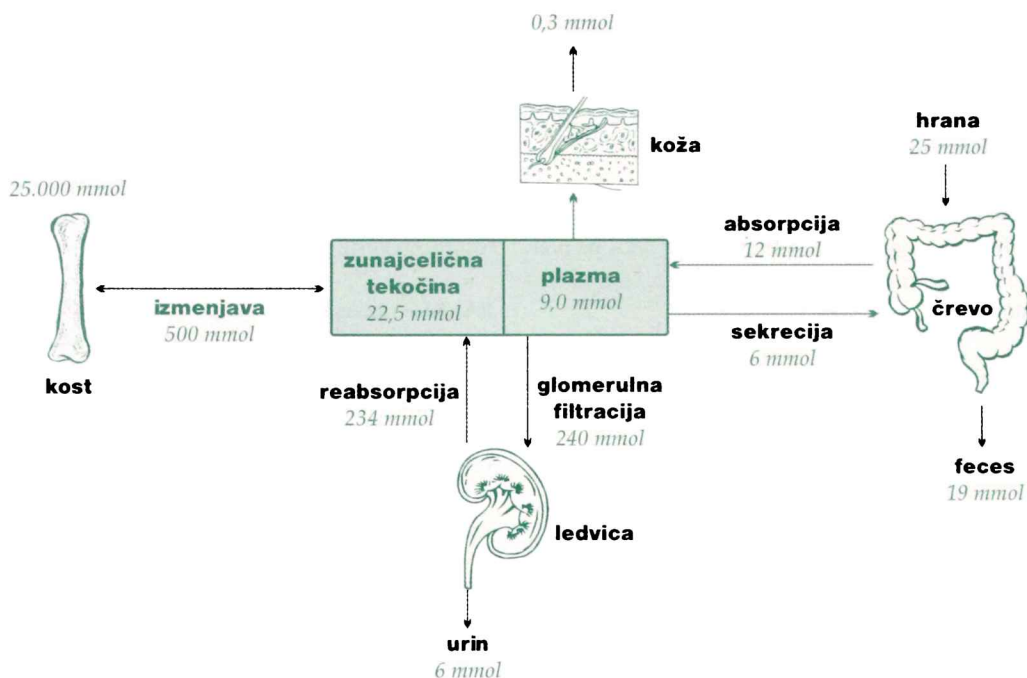
IGF, PDGF in FGF spodbujajo nastajanje novih osteoblastov iz osnovnih progenitorskih celic.

PRESNOVA KALCIJA

V človeškem telesu je od vseh mineralov največ kalcija. Povprečno odraslo človeško telo vsebuje približno 1 kg kalcija. Kar 99 odstotkov kalcija je v kosteh, samo 22,5 mmol v zunajcelični tekočini in od tega samo 9 mmol v plazmi (slika 9.3). Večina kalcija v kosteh je vezana stabilno, približno 500 mmol pa se ga izmenjuje med kostjo in zunajcelično tekočino in s tem zagotavlja kalcijevo homeostazo. Ionizirani kalcij se v ledvicah glomerularno filtrira in večina se ga tubulno reabsorbira. Tako zdrave ledvice izločijo dnevno 2,5 do 7,5 mmol kalcija. Kalcij se izloča tudi v črevo. Za uravnoteženo presnovo kalcija je treba dnevno zaužiti najmanj 20 do 25 mmol kalcija (800 do 1000 mg).

V plazmi se kalcij nahaja v treh oblikah: približno 40 odstotkov je vezanega na proteine (80 odstotkov na albumin, preostalo na gamaglobuline), do 10 odstotkov kalcija je v obliki nedisociiranih soli, npr. citratov in fosfatov, približno 50 odstotkov kalcija pa je v obliki prostih ionov. Fiziološko dejaven je samo ionizirani kalcij (slika 9.4).

V alkalozii se več kalcija veže na albumin in poveča se delež nedisociiranih kalcijevih soli. Tako pade koncentracija prostega ioniziranega kalcija. Včasih je to dovolj, da se pojavijo simptomi in klinični znaki hipokalcemije,



Slika 9.3 Dnevna izmenjava kalcija v telesu



Slika 9.4 Razporeditev kalcija v plazmi

čprav je koncentracija celokupnega plazemskega kalcija še v mejah normale.

Pri acidozi je obratno; zveča se koncentracija ioniziranega kalcija.

Običajno določamo plazemsko koncentracijo celotnega (vezanega in ioniziranega) kalcija, čeprav poznamo tudi metode za določanje samo ioniziranega kalcija. Ker so te zamudne in manj dostopne, lahko za hitro orientacijo računsko »korigiramo« vrednost celokupnega kalcija glede na koncentracijo albumina. Govorimo o »korigiranem kalciju« (slika 9.5).

HORMONI, KI URAVNAVAJO PRESNOVO KALCIJA

Koncentracija kalcija v zunajceličnem prostoru je zelo stabilna. To zagotavljata parathormon in 1,25-dihidrohole-

albumin < 40 g/l =

celokupni Ca mmol/l + 0,02 x (40 - albumini) mmol/l

albumin > 45 g/l =

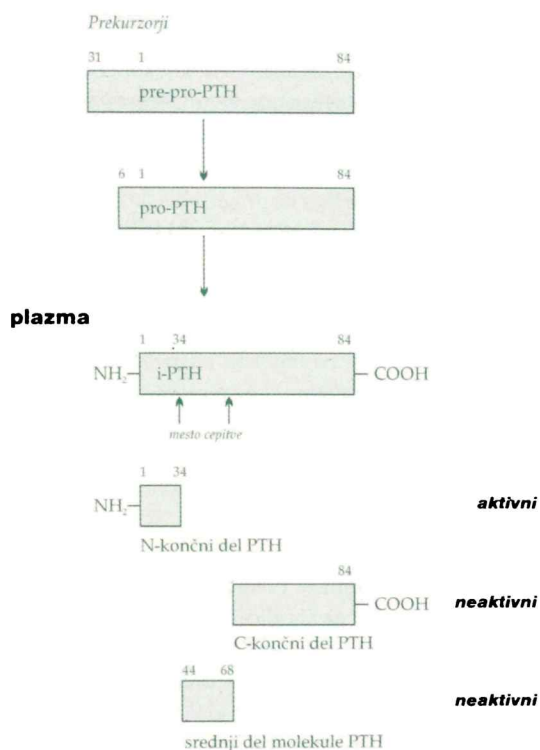
celokupni Ca mmol/l - 0,02 x (albumini - 45) mmol/l

Slika 9.5 Izračun za korigirano plazemsko koncentracijo kalcija pri zvišani ali znižani koncentraciji albumina

kalciferol (kalcitriol). Oba hormona uravnata tudi koncentracijo neorganskega fosfata v zunajceličnem prostoru. Kalcitonin ima v homeostazi kalcija samo postransko vlogo.

Parathormon (PTH) je polipeptid sestavljen iz 84 aminokislin. Tvori se kot veliki prekurzor pre-pro-PTH (115 aminokislin) v glavnih celicah paratiroidnih žlez. Te so običajno štiri in ležijo za ščitno žlezo. Izjemoma so lahko navzoče dodatne paratiroidne žleze oz. so paratiroidne žleze nameščene kjer koli v vratu ali mediastinumu. Pre-pro-PTH se že v paratiroidni žlezi cepi in izgubi 25 aminokislin. Nastane pro-PTH, ki se izloči v plazmo. V plazmi se odcepi še šest aminokislin in nastane parathormon. Biološka aktivnost parathormona je odvisna od N-končnega dela (1- do 34-aminokislinski ostanki proteinske molekule parathormona) (slika 9.6).

paratiroidne žleze



Slika 9.6 Nastanek aktivne oblike PTH

Izločanje parathormona iz paratiroidnih žlez je odvisno od plazemske koncentracije ioniziranega kalcija in v manjši meri tudi od plazemske koncentracije magnezija. Nizka raven kalcija spodbudi izločanje parathormona, obratno hiperkalcemija in vitamin D zavreta tvorbo in izločanje parathormona.

Blaga hipomagnezija spodbudi izločanje parathormona, izrazita pa jo zniža.

Parathormon zvišuje plazemsko koncentracijo kalcija in zmanjša plazemsko koncentracijo fosfata. V kosteh pospešuje hitro sproščanje kalcija v zunajcelični prostor prek osteocitov. Vitamin D ima na ta proces permisivni

učinek. Parathormon spodbuja tudi osteoklastično razgradnjo kosti, kar z določenim časovnim zamikom prav tako prispeva k zvišanju plazemske koncentracije kalcija. Dodatno poveča tubulsko reabsorpcijo kalcija v ledvicah in tudi tako zvišuje plazemsko koncentracijo kalcija. Pospešuje 1-alfa-hidroksilacijo 25-hidroksiholekalciferola v ledvicah in nastanek aktivne oblike vitamina D. Ta pospeši resorpcijo kalcija in fosfata iz črevesa, kar dodatno pripomore k dvigu plazemskega kalcija.

Zavira tubulsko reabsorpcijo fosfatov in znižuje njihovo plazemsko koncentracijo. V zadnjem času je dokazano, da povečana plazemska koncentracija fosfata poveča izločanje parathormona in povzroča hiperplazijo občutnic (tabela 9.1).

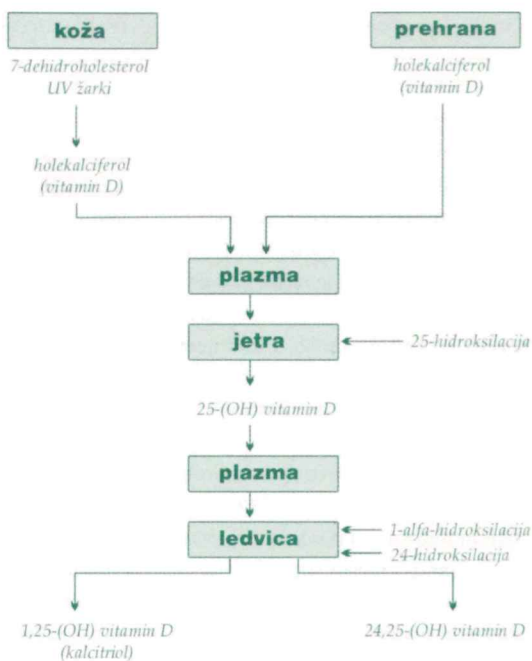
Intaktni (biološko aktivni) parathormon ima v krvi kratko razpolovno dobo, samo 3 do 4 minute. Metabolizira se v jetrih in ledvicah. Tako so v krvi hkrati aktivni intaktni parathormon in njegovi neaktivni delčki. Včasih smo imeli radioimunokemijske metode, ki so določale koncentracijo celotnega parathormon. Danes uporabljamo analizne metode, ki določajo samo biološko aktivni intaktni parathormon (iPTH).

Kalcitriol. Kalcitriol je hormon, ki nastane iz vitamina D (holekalciferol) po hidroksilaciji v jetrih (25-hidroksilacija) in ledvicah (1-alfa hidroksilacija) (slika 9.7). Vitamin D se tvori pod vplivom ultravijoličnih žarkov v koži iz 7-dehidroholesterol. Nahaja se tudi v hrani, in sicer v mlečnih izdelkih in ribjem olju. Vitamin D, ki nastaja v koži, je po količini pomembnejši od tistega v prehrani. Zato je tudi pomanjkanje vitamina D v prehrani manj usodno za kost kot pomanjkanje sončne svetlobe. Vitamin D se veže na specifične beljakovine in tako vezan potuje po plazmi do jetrnih celic, kjer poteka hidroksilacija na 25. ogljikovem atomu in nastane 25-hidroksiholekalciferol (25-(OH) vitamin D). Ta presnovek je biološko neaktiven, v plazmi se nahaja v večjih količinah, tako da je lahko dostopen za merjenje. Hidroksilacijo v jetrih nadzirajo mehanizmi vzvratne zavore.

Nato se 25-(OH) vitamin D v ledvicah dodatno hidroksilira na prvem ogljikovem atomu in nastane 1,25-dihidroksi

Tabela 9.1 Delovanje parathormona

	DELOVANJE	UČINEK
KOST	hitro sproščanje kalcija prek osteocitov povečana osteoklastična resorpcija	zvišan plazemski ioniziran kalcij
LEDVICA	povečana resorpcija kalcija zmanjšana reabsorpcija fosfata povečana 1-alfa-hidroksilacija 25-hidroksiholekalciferola zmanjšana reabsorpcija bikarbonata	zvišan ioniziran kalcij znižanje plazemskega fosfata povečana absorpcija kalcija in fosfata iz črevesa acidoza (posledično zvišan plazemski ioniziran kalcij)



Slika 9.7 Tvorba aktivne oblike vitamina D

vitamin D, ki je biološko aktivna oblika vitamina D (kalcitriol) ali na 24. ogljikovem atomu, ko nastane 24,25-dihidroksiholekalciferol, ki je biološko neaktiven. Proces 1-alfa-hidroksilacije v ledvicah je natančno reguliran. Visok parathormon in nizka plazemska koncentracija fosfatov ga pospešujeta, nizek parathormon in visoka plazemska koncentracija fosfata pa ga zavirata. Sam kalcitriol pa prek negativne vzvratne zavore zmanjša nadaljnjo hidroksilacijo (slika 9.8).

Kalcitriol pospešuje absorpcijo kalcija in fosfata iz hrane. Prenos prek črevesne stene je aktiven: v enterocitih se

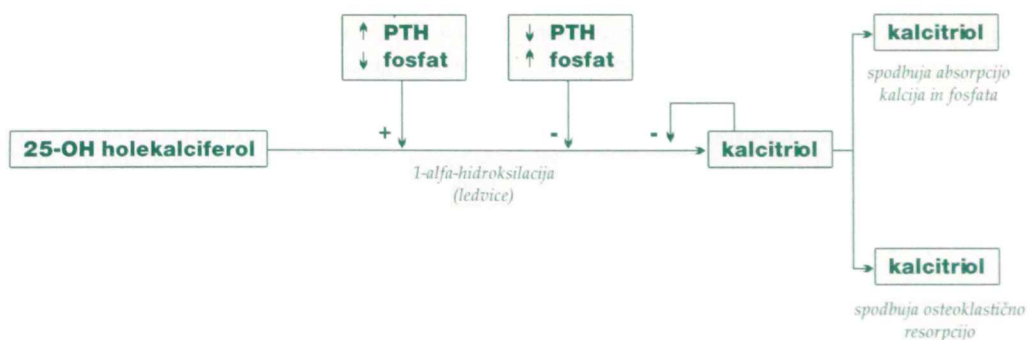
tvorijo beljakovine, ki vežejo kalcij. V fizioloških odmerkih kalcitriol posredno pripomore k primerni mineralizaciji kosti. Neposredno deluje na osteoblaste in spodbuja tvorbo osteokalcina. V visokih koncentracijah pa kalcitriol spodbuja osteoklastično resorpcijo kosti in sproščanje kalcijevih in fosfatnih ionov v zunajcelični prostor (deluje podobno kot parathormon).

Kalcitriol ima učinke tudi na druga tkiva, ki niso vezana na homeostazo kalcija. Dokazali so, da kalcitriol vpliva na celično diferenciacijo v zdravem in rakastem tkivu; doslej so dokazali, da je pomemben za ekspresijo vsaj 200 genov. Prek spodbujanja tvorbe določenih citokinov pozitivno deluje tudi na imunске odgovore. Odkrili so povezave med vitaminom D in pojavnostjo nekaterih rakastih (kolorektalni rak, rak dojke) in kroničnih bolezni (sladkorna bolezen tipa 1, revmatoidni artritis). Opazovali so celo povezavo med serumskimi koncentracijami vitamina D in srčno-žilno zboleznostjo.

Kalcitonin. Kalcitonin je polipeptid, sestavljen iz 32 aminokislin. Tvorijo ga C-celice ščitne žleze. Fiziološki vpliv na homeostazo kalcija ni poznan. Dejstvo je, da bolniki po popolni odstranitvi ščitnične žleze nimajo kliničnih ali biokemičnih znakov, ki bi jih lahko pripisali popolnemu pomanjkanju kalcitonina. Niti obratno, bolniki z medularnim karcinom ščitnice, ki imajo visoke koncentracije kalcitonina, ne kažejo skeletnih ali drugih znakov presežka kalcitonina.

V poskusih z visokimi farmakološkimi odmerki kalcitonina so dokazali, da zavre delovanje osteoklastov in zmanjša resorpcijo kosti.

Plazemske koncentracije kalcitonina so zvišane med nosečnostjo in dojenjem, nekoliko nižje so po menopavzi. Kalcitonin so našli tudi v steni črevesa in v centralnem živčnem sistemu, kjer deluje kot nevrottransmitor.



Slika 9.8 Delovanje kalcitriola in uravnavanje njegove tvorbe v ledvicah

Legenda: + spodbujanje, - zavora, PTH – parathormon

DIAGNOSTIČNE METODE

LABORATORIJSKE PREISKAVE

Kalcij. Koncentracija kalcija v plazmi je pri zdravem človeku stalna in se pri posamezniku v življenju ne spreminja. Normalne vrednosti kalcija v serumu so 2,1 do 2,6 mmol/l.

Fosfat. Normalna koncentracija fosfata v serumu je 0,8 do 1,4 mmol/l. Odvisna je predvsem od njegove ledvične tubulske reabsorpcije.

Kalciurija. Normalno se z urinom dnevno izloča 2,5 do 7,5 mmol kalcija.

25-hidroksi vitamin D. Z določanjem serumske koncentracije 25-hidroksi vitamina D opredelimo stanje oskrbljenosti organizma z vitaminom D. Vrednosti so višje v poletnih in nižje v zimskih mesecih brez sonca. Serumske koncentracije pod 50 nmol/L označujemo kot nezadostne.

Določamo lahko tudi 1,25-dihidroksiholekalciferol, kar je uporabno pri ledvični odpovedi. Praktično to uporabljamo redko.

OZNAČEVALCI KOSTNE GRADNJE

Serumska alkalna fosfataza, osteokalcin in PINP (aminoterminalni del propeptida prokolagena tipa I) so označevalci tvorbe nove kosti.

Serumska alkalna fosfataza. Z določanjem celotne serumske aktivnosti alkalne fosfataze zajamemo aktivnost vsaj dveh izoencimov - jetrnega in kostnega. V dobi odraščanja je kostna frakcija prevladujoča. V odrasli dobi prispevata k celotni aktivnosti alkalne fosfataze vsaka približno 50 odstotkov. Pozneje v starosti, posebno pri ženskah po menopavzi, pa narašča aktivnost kostnega in jetrnega izoencima alkalne fosfataze, tako da je aktivnost celotne alkalne fosfataze za 20 do 40 odstotkov višja od povprečne v odrasli dobi pred menopavzo. Pri približno četrtini zdravih ljudi najdemo v plazmi tudi črevesni izoencim alkalne fosfataze, zaradi katere se po obroku poviša aktivnost celotne alkalne fosfataze. Placentarni izoencim alkalne fosfataze se nahaja v serumu nosečnic med 16. in 20. tednom nosečnosti. Placentarni izoencim alkalne fosfataze se tvori tudi v malignih celicah hepatoma in v celicah slabo diferenciranih malignih tumorjev. Zato se uporablja kot označevalec malignih procesov.

Kostni izoencim alkalne fosfataze tvorijo osteoblasti in je merilo za njihovo aktivnost. Na račun tega izoencima je povečana aktivnost celotne alkalne fosfataze v serumu pri vseh kostnih procesih, ki jih označuje pospešena gradnja nove kosti. Zato ima merjenje koncentracije kostne alkalne fosfataze mnogo večjo diagnostično uporabnost.

Nasprotno nizke vrednosti celotne serumske alkalne fosfataze ne označujejo zmanjšane delovanja osteoblastov. Celotna aktivnost alkalne fosfataze v serumu je v soodvisnosti s kostnimi spremembami samo pri hitro potekajočih procesih na kosti. Pri počasneje in manj intenzivno potekajočih procesih, npr. pri osteoporozi, pa njena celotna aktivnost slabo odseva dogajanje v kosti. BALP (»bone alkaline phosphatase – kostna alkalna fosfataza) je bolj specifičen serumski označevalec kostne frakcije alkalne fosfataze in se uporablja pri ocenjevanju kostne premene.

Osteokalcin. Osteokalcin tvorijo osteoblasti ob navzočnosti vitamina K. Določamo ga z različnimi imunokemijskimi metodami. Visoke vrednosti označujejo pospešeno delovanje osteoblastov. Za razliko od serumske alkalne fosfataze so pomembne tudi znižane vrednosti, ki označujejo zavrto delovanje osteoblastov.

PINP (aminoterminalni del propeptida prokolagena tipa I) se sprošča pri sintezi kolagena tipa I. Lahko ga določamo v serumu. Je dober označevalec tvorbe nove kosti pri uporabi zdravil z anaboličnim delovanjem.

OZNAČEVALCI KOSTNE RAZGRADNJE

Hidroksiprolin je aminokislina, ki se sprošča pri razgradnji kolagena, tako iz kosti kot iz kože. Glede na to, da je presnova kolagena v kosti večja kot v koži, kaže količina hidroksiprolina v seču predvsem razgradnjo kolagena v kosti. Določanje količine izločenega hidroksiprolina v 24-urnem seču ali jutranjem vzorcu po noči brez hrane, preračunanem na količino kreatinina v istem vzorcu seča, se uporablja za opredelitev funkcije osteoklastov. Danes je skoraj povsem izgubil pomen in ga določamo samo izjemoma.

Piridinolin in deokspiridinolin. Piridinolin (Pr) in deokspiridinolin (D-Pr) sta prečna povezovalca, ki stabilizirata kolagenske verige zunajceličnega matriksa in povežeta molekule kolagena v fibrile. Piridinolin je navzoč v kostnem in hrustančnem matriksu ter v zelo majhnih količinah tudi v drugih vezivnih tkivih. Pomembne količine deokspiridinolina pa najdemo samo v kostnem kolagenu.

V človeški kosti je normalno razmerje $Pr : D-Pr = 2 : 3$. Oba se sproščata iz kostnega matriksa pri resorpciji kosti in se v telesu ne presnavljata. Izločata se z urinom v prosti obliki (približno 40 odstotkov) in vezana na beljakovine (približno 60 odstotkov). Celotno izločeno količino obeh lahko merimo v urinu. Piridinolin in deoksipiridinolin sta občutljivejša kazalnika kostne resorpcije kot hidroksiprolin v urinu. Njuna količina v urinu ni odvisna od prehrane. Izločanje obeh ima dnevno-nočni ritem, z viškom ponoči in najnižjo točko popoldan. Podoben ritem ima tudi osteokalcin, kar govori v prid domnevi, da je presnova kosti ponoči pospešena.

Prečni povezovalki N in C telopeptidov kolagena tipa 1. Na razpolago imamo imunokemične metode, s katerimi lahko določamo amino in karboksi končne skupine telopeptidov kolagena tipa 1, ki se sproščajo med resorpcijo kosti (NTx in CTx). Te razgradne produkte kolagena tipa 1 določamo v urinu in serumu.

Tartrat-rezistentna kislja fosfataza (TRAP). Kislja fosfataza je lizosomski encim, ki se nahaja v številnih tkivih (kost, prostata, trombociti, eritrociti, vranica). Osteoklasti sproščajo v krvni obtok frakcijo TRAP 5b. Merjenje TRAP 5b za opredelitev normalne aktivnosti osteoklastov je v fazi preučevanja.

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

Rentgenske preiskave so pomemben del diagnostičnega postopka pri kostnih boleznih. Nepogrešljive so za prikaz kostnih zlomov, nekaterih tumorjev in vnetij. Rentgenske slike so koristne tudi v diagnostičnem postopku rahitisa, osteomalacije, Pagetove bolezni, hiperparatiroidizma, izrazite osteoporoze in nekaterih prirojenih kostnih bolezni. Pri presnovnih kostnih boleznih moramo rentgenske spremembe vrednotiti v povezavi s kliničnimi in biokemičnimi preiskavami, včasih celo s kostno biopsijo.

Dvoenergetska rentgenska absorpciometrija (DXA). Kostno maso merimo z določanjem prepustnosti kosti za rentgenske žarke. Pri tej metodi merjenja uporabimo snop žarkov dveh energij, ki ga usmerimo skozi preiskovani del telesa. Naprava posname preiskovano področje in izmeri atenuacijo vsake energije posebej in nato izračuna količino kostnine. Merimo lahko maso in gostoto celotnega skeleta, v praksi pa merimo maso in gostoto ledvenih vretenc in vratu stegenice. Metoda je natančna

in zanesljiva, sevanje je zanemarljivo, zato lahko meritve ponavljamo, kar izkoriščamo za spremljanje učinka zdravljenja.

Meritve motijo kalcinacije žilja in vezivja ob hrbtenici in pred njo ter osteofiti. Lažno zvečanje kostne mase lahko izmerimo tudi, če smo predhodno uporabili rentgenska kontrastna sredstva ali opravili scintigrafsko preiskavo.

Kvantitativna računalniška tomografija (QCT). S QCT je mogoče izmeriti ločeno kostno gostoto kortikalnega in trabekularnega dela vretenc in se izogniti artefaktom, ki nastopajo pri DXA. Bolnika slikamo skupaj s standardom, računalnik pa nato izračuna vsebnost mineralov na cm^3 kosti. To meritev moti maščevje v kostnem mozgu, zato je treba dobljene vrednosti pogosto korigirati s korekcijskim faktorjem, ki upošteva normalno vsebnost maščobnega tkiva v kostnem mozgu vretenc v določeni starosti. Tem težavam se izogne QCT z dvoenergetsko metodo slikanja. Doza sevanja pri preiskavi s QCT je visoka, z dvoenergetsko QCT pa še višja. QCT običajno uporabljamo takrat, ko želimo ločeno natančne podatke o količini trabekularne in kortikalne kosti. Količino trabekularne kosti merimo v telesih vretenc, v ultradistalnem delu podlaktnice, pogačici, petnici in velikem trohantru. Količino kortikalne kosti ocenjujemo na distalnem delu podlaktnice in v vratu stegenice.

Za oceno mikroarhitekture kosti uporabljamo visoko ločljivo periferno kvantitativno računalniško tomografijo (HR-pQCT), mikro kvantitativno računalniško tomografijo (μ CT) in visoko ločljivo magnetno rezonančno slikanje (HR-MRI). Te metode so razvili za raziskovalne namene, s tehnološkim napredkom pa jih pričakujemo tudi v klinični uporabi.

Kostna gostota se redko spremeni za več kot 5 odstotkov na leto. Zato morajo biti merilne metode zelo natančne, kar je še posebno pomembno za ocenjevanje uspeha zdravljenja.

Ultrazvočna metoda. Z ultrazvokom preiskujemo trabekularno kost petnice, pogačice, proksimalne falange in kortikalno kost srednje tretjine tibije. Pri ultrazvočni preiskavi kosti ocenjujemo slabitev ultrazvočnega valovanja (BUA) in hitrost ultrazvoka ob prehodu skozi kost (SOS). Metoda merjenja je preprosta, hitra in nenevarna. Vrednosti SOS in BUA so odvisne od mineralne kostne gostote in od sprememb v mikroarhitekturi kosti: BUA in SOS se spreminjata s starostjo. Kvantitativni ultrazvočni indeks (QUI), izračunan iz BUA in SOS, uporabljamo za ločevanje zdravih od tistih, ki imajo verjetno osteoporozo in je pri njih treba opraviti DXA.

Scintigrafija okostja. Preiskavo opravimo z metilenbis-fosfonatom, označenim s tehnecijem 99, ki ga damo intravensko, in nato snemamo bolnika čez 2 do 3 ure na kameri gama. Prezem nukleotida je večji na mestih, kjer je več vaskularizacije. Akumulacija izotopa je odvisna predvsem od osteoblastne aktivnosti, torej od tvorbe kosti. Scintigram odraža stanje kostne premene. Izotop se kopiči na mestu zlomov, vnetij, metastaz.

KOSTNA BIOPSIJA

Napravimo jo, kadar z drugimi metodami ne moremo opredeliti stanja, npr. ločiti osteoporoze od osteomalacije, ali kadar hočemo potrditi uremično osteopatijo. Včasih opravimo več kostnih biopsij v določenem časovnem zaporedju, če hočemo dokumentirati učinek zdravljenja. Največkrat izvajamo biopsijo črevnice. Kožo in pokostnico lokalno anesteziramo in nato z električnim svedom odvzamemo kostni vzorec, ki ga fiksiramo, toda ne dekalciniramo, temveč vklopimo v metilmetakrilat. Z mikrotomom narežemo vzorec na tanke rezine, ki jih obarvamo po različnih metodah.

Ocenjujemo volumen trabekularne kosti, količino osteoida, stopnjo mineralizacije in aktivnost osteoklastov. Če ocenjujemo dinamiko kostne rasti, damo bolniku v razmiku desetih dni dvakrat tetraciklin, ki se veže na kalcijev fosfat in odloži na mestu novonastale kosti. Tako ocenimo hitrost njene tvorbe.

Boljše podatke od običajne histološke preiskave kostnega vzorca daje histomorfometrična metoda. Metoda temelji na stereoloških načelih in omogoča kvantitativno analizo sestavin kosti.

BOLEZNI S HIPERKALCEMIJO

Opredelitev. O hiperkalcemiji govorimo, kadar je koncentracija serumskega kalcija večja od 2,6 mmol/l. Hiperkalcemija je vedno znak resne sistemske bolezni in zahteva opredelitev.

Etiologija. Vzrokov za hiperkalcemijo je veliko (tabela 9.2), vendar pa je skoraj 90 odstotkov vseh hiperkalcemij posledica hiperparatiroidizma ali rakastih bolezni; po pogostnosti sledijo ledvične bolezni in hipervitaminoza D. Bлага hiperkalcemija poteka običajno asimptomatsko.

Simptomi in znaki. Izrazitejša hiperkalcemija, ne glede na izvor, povzroča utrujenost, slabost, depresijo, duševne

Tabela 9.2 Vzroki hiperkalcemije

V POVEZAVI S PARATIROIDNO ŽLEZO

- primarni hiperparatiroidizem

V SKLOPU RAKASTIH BOLEZNI

- maligni tumor z metastazami v kosteh (npr. rak dojke)
- maligni tumor, ki tvori PTH-ju podobne proteine (npr. rak pljuč, ledvic)
- hematološke bolezni (npr. plazmocitom, limfomi, levkemije)

V POVEZAVI S POSPEŠENO PREMENO KOSTI

- hipertiroza
- imobilizacija

V POVEZAVI Z LEDVIČNIMI BOLEZNIMI

- sekundarni ali terciarni hiperparatiroidizem

V POVEZAVI Z ZDRAVILI

- zastrupitev z vitaminom D
- tiazidi
- zdravljenje z litijem
- zastrupitev z vitaminom A

DRUGO

- sarkoidoza in druge granulomatoze (povečana tvorba kalcitriola)
- familiarna hipokalcirična hiperkalcemija

motnje, anoreksijo, bruhanje, zaprtje, motnje v delovanju ledvic (poliurija in tubulopatije), bolečine v trebuhu (peptična razjeda ali pankreatitis), spremembe v EKG (skrajšanje QT dobe) in včasih motnje srčnega ritma. Klinična slika ni vedno v soodvisnosti z nivojem serumskega kalcija. Odzivnost posameznika na hiperkalcemijo je povsem nepredvidljiva, vendar so simptomi običajno bolj izraziti pri serumski koncentraciji kalcija nad 3,0 mmol/l. Posledica dalj časa trajajočih visokih serumskih koncentracij kalcija (višje od 3,2 mmol/l) so kalcifikacije v ledvicah (ledvični kamni ali nefrokalcinoza), koži, žilni steni, roženici, pljučih, srcu in želodcu. Kalcifikacije se pojavijo že ob normalnem serumskem fosfatu, hitreje pa, če je ta zvišan zaradi ledvične bolezni. Hiperkalcemija nad 3,7 mmol/l ogroža življenje. Bolnik je komatozen in grozi mu srčni zastoj.

Zdravljenje. Kadar poznamo vzrok hiperkalcemije, jo skušamo zdraviti vzročno, kot npr. pri hiperparatiroidizmu. Vseh bolnikov s hiperkalcemijo ne zdravimo. Pri tistih, ki imajo serumsko koncentracijo kalcija manjšo od 3,0 mmol/l in so brez simptomov, zdravljenje ni potrebno. Simptomatični bolniki s hiperkalcemijo, večjo od 3,0 mmol/l, in tisti, ki imajo kalcij višji od 3,5 mmol/l, tudi če nimajo simptomov, potrebujejo takojšnje zdravljenje (tabela 9.3). Navadno damo 3 do 5 litrov fiziološke raztopine na dan, da bi povečali izplavljanje kalcija skozi ledvice. Nadomeščanje tekočine je še posebno pomembno, če pri bolnikih ugotovimo znamenja izsušitve.

Tabela 9.3 Zdravljenje hiperkalcemije

ZDRAVILO	ODMEREK
Fiziološka raztopina (hidracija)	3–5 l/dan
Furosemid (forsirana diureza, če bolnik ni izsušen in če je navzoče sočasno srčno popuščanje ali ledvična odpoved)	10–20 mg/dan per os ali iv.
Pamidronat (zavora resorpcije kosti)	kalcij < 3,0 mmol/l: 15–30 mg v 125–250 ml fiziološke raztopine v 2 urah kalcij 3,0–3,5 mmol/l: 30–60 mg v 125–500 ml fiziološke raztopine v 4 urah kalcij 3,5–4,0 mmol/l: 60–90 mg v 500–1000 ml fiziološke raztopine v 8–24 urah kalcij > 4,0 mmol/l: 90 mg v 1000 ml fiziološke raztopine v 2 urah
Zoledronska kislina (zavora resorpcije kosti)	5 mg v 100 ml fiziološke raztopine v 15 minutah
Kalcitonin (zavora resorpcije kosti, pospešuje izločanje kalcija z urinom)	4–6 IE/kg telesne teže im. ali sc. vsakih 6–8 ur
Metilprednizolon ali ekvivalent (zavira absorpcijo kalcija iz črevesa, pri zastrupitvi z vitaminom D, sarkoidozi, limfomu, mielomu)	hidrokortizon 100 mg / 8 ur iv. (akutna, izrazita hiperkalcemija) metilprednizolon 40 mg / dan

Bolnikom s srčnim popuščanjem ali z okrnjeno ledvično funkcijo, ki niso izsušeni oz. po rehidraciji, če je treba, dodamo intravensko ali oralno furosemid (10 do 20 mg), s čimer preprečimo hipervolemijo in hkrati pospešimo izplavljanje kalcija.

Ob opisanem zdravljenju priporočamo še intravensko dajanje bisfosfonatov, npr. pamidronata ali zoledronske kisline. Bisfosfonatov ne damo, če je ledvična funkcija močnejše okrnjena. Tedaj lahko pride do obarjanja kalcijevega fosfata v tkiva.

Kalcitonin že v dveh do šestih urah po aplikaciji zniža serumski kalcij. Žal je hipokalcemični učinek prehodan. Serumski kalcij začne postopno naraščati že po 24 urah, čeprav nadaljujemo zdravljenje. Pri izrazitih hiperkalcemijah uporabimo kombinacijo kalcitonina s pamidronatom. V teh primerih damo kalcitonin, ker v primerjavi s pamidronatom izraziteje in predvsem hitreje zniža serumski kalcij.

Glukokortikoidi so primerno zdravilo, če je hiperkalcemija posledica povečane absorpcije kalcija iz prebavil,

npr. zaradi presežka vitamina D pri sarkoidozi in drugih granulomatoznih boleznih ali pri intoksikacijah z vitaminom D. Prav tako so učinkoviti pri hiperkalcemiji zaradi limfoma ali plazmocitoma. Pri akutni življenje ogrožajoči hiperkalcemiji damo glukokortikoide v visokih odmerkih (hidrokortizon 100 do 300 mg/dan) intravensko. Pri kroničnih hiperkalcemijah, npr. zaradi sarkoidoze, dajemo glukokortikoide v manjših odmerkih (npr. prednizolon 40 mg/dan) in v obliki tablet vsaj 10 dni.

Pri najhujših oblikah hiperkalcemije, ki je ne moremo obvladati z zdravili, napravimo hemodializo ali peritonealno dializo z dializno raztopino brez kalcija. Ne smemo pozabiti, da je treba bolnika mobilizirati čim prej, ker sama imobilizacija pospešuje resorpcijo kosti.

Nekateri terapevtski ukrepi so odvisni od etiopatogeneze hiperkalcemije. Npr. hiperkalcemija pri bolniku s kostnimi metastazami ali popolni imobilizaciji je posledica izplavljanja kalcija iz kosti. Zato bo omejitev kalcija v prehrani le malo pripomogla k znižanju koncentracije serumskega kalcija. Obratno pa je pri bolniku s hiperkalcemijo zaradi presežka vitamina D, ki pospešuje absorpcijo kalcija iz črevesa. Pri takih bolnikih je omejitev kalcija v prehrani zelo učinkovita.

PRIMARNI HIPERPARATIROIDIZEM

Opredelitev. Hiperparatiroidizem je bolezen, ki se razvije kot posledica povečane, nenadzorovane tvorbe in izločanja parathormona iz obščitnic.

Pogostnejša je v šesti dekadi. Zboleva več žensk kakor moških (3 : 1).

Etiopatogeneza. Etiologija primarnega hiperparatiroidizma ni znana. Pomembni so dedni dejavniki. Primarni hiperparatiroidizem se pojavlja lahko sam ali v sklopu multiple endokrine neoplazije (MEN 1 ali MEN 2). Pojav bolezni so povezovali tudi s predhodnim obsevanjem vratu. Največkrat (pri 80 do 85 odstotkih) povzroča bolezen solitarni obščitnični adenom, redko najdemo hkrati dva ali več adenomov (pri 5 odstotkih). Adenomi se lahko nahajajo na mestu obščitnic, v ščitnici, timusu ali drugje v mediastinumu. Pri 10 do 15 odstotkih gre za hiperplazijo vseh štirih obščitnic. Najredkejši vzrok primarnega hiperparatiroidizma je karcinom (1 do 2 odstotka), ki običajno raste invazivno v okolne strukture in zaseva v oddaljene organe.

Bolezni sindrom, ki se razvije pri primarnem hiperparatiroidizmu, je posledica delovanja parathormona na kosti in ledvice. Končni učinek njegovega delovanja je dvig koncentracije kalcija in znižanje koncentracije fosfata v krvi. Glavni regulator normalne sekrecije parathormona iz obščitnic je koncentracija ioniziranega kalcija v krvi.

Hiperkalcemija v normalnih razmerah zavre izločanje parathormona iz obščitnic, pri primarnem hiperparatiroidizmu je njegovo izločanje iz adenomov avtonomno, neodvisno od serumske ravni kalcija. Pri hiperplaziji obščitnic je tudi mogoče, da je ohranjen mehanizem vzvratne zavore, vendar deluje na višji ravni serumskega kalcija.

Klinična slika. Simptomatika primarnega hiperparatiroidizma je zelo pestra. Pred uvedbo določanja kalcija v krvi z biokemičnimi analizatorji je bila diagnoza pogosto napravljena šele pri bolnikih s povsem razvito klinično sliko osteitis fibrosa cystica, kot jo je opisal von Recklinghausen (kostne ciste in fibroza kostnega mozga). Sedaj se vedno pogosteje srečujemo z boleznijo v zgodnejši fazi, ko z rutinsko laboratorijsko določitvijo ugotovimo hiperkalcemijo, bolniki pa še ne navajajo drugih simptomov – asimptomatski primarni hiperparatiroidizem. Najnovejša entiteta pa je normokalcemični hiperparatiroidizem, pri katerem ob normokalcemiji perzistira povišana koncentracija iPTH, za katero ne najdemo drugih vzrokov.

Klinični znaki so odvisni od trajanja bolezni in stopnje hiperkalcemije. Po eni strani so odsev delovanja parathormona na tarčne organe (ledvice, kosti), po drugi strani pa same hiperkalcemije.

Ledvice. Zaradi čezmernega izločanja kalcija skozi ledvice je pri bolnikih pogosta nefrolitiazia. Kamni so po navadi sestavljeni iz kalcijevega oksalata in kalcijevega fosfata. Ledvične kamne ima približno 15–20 odstotkov bolnikov s primarnim hiperparatiroidizmom. Približno 5 odstotkov bolnikov z ledvičnimi kamni, sestavljenimi iz kalcijevega oksalata ali kalcijevega fosfata, pa ima verjetno primarni hiperparatiroidizem. Pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom se lahko razvije tudi nefrokalcinoza (odlaganje kalcija v ledvičnem parenhimu), kar vodi do ledvične odpovedi.

Kosti. Bolniki po navadi tožijo o nejasnih skeletnih bolečinah, redkeje pride do patološkega zloma na mestu kostne ciste. Kostne spremembe se lahko kažejo tudi v obliki generalizirane osteoporoze zaradi pospešene presnove kosti. Pri dolgo trajajoči bolezni lahko pride do polno razvite slike osteitis fibrosa cystica ali do osteomalacije zaradi izčrpanja zaloga vitamina D.

Včasih ob napredovali kostni prizadetosti lahko opazimo deformacije ali otekline prizadetih kosti. Posebno značilna je otekline čeljusti (epulis - rjavi tumor spodnje čeljusti).

Sklepi. Kristali kalcijevega pirofosfata se lahko odlagajo v sklepe, kar posnema klinično sliko protina (pseudoprotin ali pirofosfatna artropatija). Bolniki s primarnim hiperparatiroidizmom imajo pogosteje tudi pravi protin.

Bolečine v sklepih so lahko posledica kalcificirajočega tendinitisa in hondrokalcinoze.

Prebavila. Pri bolnikih s hiperkalcemijo se pojavljajo anoreksija, slabost, bruhanje in zaprtje. Bolniki s primarnim hiperparatiroidizmom imajo pogosteje ulkusno bolezen in pankreatitis kot ostala populacija. Mehanizem nastanka teh zapletov ni jasen.

Psihične in živčno-mišične motnje. Psihične spremembe so pogoste in odvisne od stopnje hiperkalcemije. Kažejo se v obliki povečane vzdražljivosti ali depresije in se stopnjujejo prek psihotičnih stanj do stuporja in kome. Mnogi bolniki tožijo zaradi povečane utrudljivosti in mišične nemoči.

Drugi znaki. Pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom je pogosta hipertenzija. Zaradi hiperkalcemije in posledične hiperkalciurije sta navzoči poliurija in polidipsija.

Ob kliničnem pregledu pri bolniku po navadi ne najdemo bolezenskih znakov, ki bi bili značilni za primarni hiperparatiroidizem ali hiperkalcemijo. Obščitnični adenomi so po navadi tako majhni, da jih ne otipamo pri fizikalnem pregledu vratu. Če otipamo na vratu zatrdlino, po navadi pripada ščitnici.

Diagnoza. Za diagnozo primarnega hiperparatiroidizma sta bistveni stalna hiperkalcemija in zvišana koncentracija parathormona.

Kalcij moramo določiti vsaj trikrat v krvnem vzorcu na tešče. Pri primarnem hiperparatiroidizmu je lahko koncentracija kalcija le mejno zvišana, redko prek 4 mmol/l. Določanje intaktnega parathormona v serumu (z radioimunološkimi in imunokemiluminiscenčnimi metodami) je močno olajšalo diagnostični postopek. Koncentracija iPTH je pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom navadno zvišana, lahko je normalna, vendar še vedno neustrezno visoka glede na hiperkalcemijo. Bolniki z napredovalo boleznijo imajo višje koncentracije kalcija, višje koncentracije iPTH in po navadi tudi večje adenome. Zaradi delovanja parathormona na ledvične tubule (poleg povečanega izločanja fosfatov poveča tudi izločanje bikarbonatov) je navzoča hiperkloremična acidoza. Koncentracija ioniziranega kalcija je še višja zaradi hiperkloremične presnovne acidoze. Ob hiperkalcemiji je navzoča hipofosfatemija zaradi povečanega izločanja fosfatov s sečem. Kadar je prizadeta kost, je zvišana serumska koncentracija alkalne fosfataze in osteokalcina. Koncentracija 25-(OH) vitamina D je običajno znižana, koncentracija 1,25-(OH) vitamina D pa normalna ali zvišana zaradi vpliva parathormona na konverzijo. Pogosto opazimo normokromno, normocitno anemijo. Običajno ugotavljamo hiperkalciurijo in zaradi pospešene

resorpcije kosti tudi zvečano izločanje presnovkov kolagena tipa 1 z urinom.

Rentgenske preiskave. Najznačilnejša skeletna sprememba za primarni hiperparatiroidizem je subperiostalna kostna resorpcija, ki je najbolj vidna na končnih in srednjih falangah prstov rok (slika 9.9). Na lobanji vidimo lahko sliko motnega stekla (zabrisana ostra kortikalna črta na kalvariji, vidne so drobne uzure, rob kosti kaže podobo čipke). V dolgih kosteh se lahko pojavljajo cistični (rjavi) tumorji. Po navadi pa je navzoča povsem neznačilna osteoporoza skeleta, zlasti kortikalne kosti.

Kostna biopsija. Značilno je povečanje resorpcijske površine, večje število osteoklastov, osteocistična osteoliza in pri napredovali obliki bolezni fibroza kostnega mozga. Kostna biopsija ne spada med rutinske preiskave ob sumu na primarni hiperparatiroidizem.

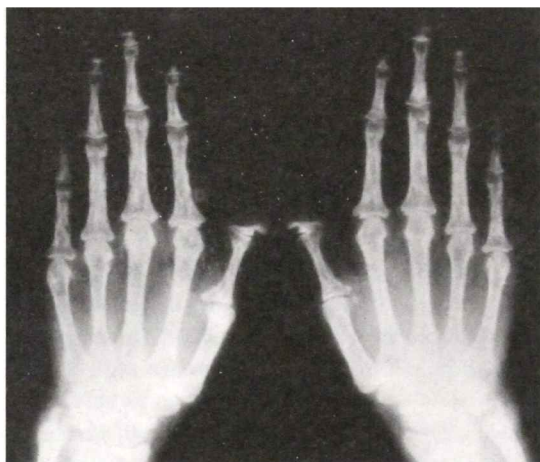
Lokalizacija. Z neinvazivnimi preiskovalnimi metodami poskušamo že pred prvim operativnim posegom lokalizirati adenom na obščitnici. Uporabljamo ultrazvočno preiskavo vratu in odštevni scintigram obščitnic, redkeje računalniško tomografijo in MRI. Pri scintigrafiji uporabljamo dva izotopa, in sicer ^{99m}Tc sestaMIBI za prikaz obščitnic in ščitnice in ^{99m}Tc pertehnetat za prikaz ščitnice. Senzitivnost in specifičnost neinvazivnih preiskovalnih metod se je v zadnjih letih močno izboljšala; te so zlasti zanesljive, kadar ima bolnik adenom obščitnice. Računalniška tomografija, MRI in scintigram obščitnic pomagajo tudi pri lokalizaciji adenoma v mediastinumu. Kadar prva operacija ni uspešna ali se po sicer uspešni operaciji bolezen ponovi, uporabljamo pred ponovnim posegom na vratu poleg neinvazivnih tudi invazivne preiskovalne metode. Naredimo kateterizacijo vratnih ven z ločenimi odvzemi vzorcev krvi za določitev koncentracije parathormona.

Mogoča je tudi arteriografija obščitnic. Obe invazivni metodi sta zahtevni in ju izvajajo samo v visokospecializiranih centrih.

Diferencialna diagnoza. V diferencialni diagnozi prihajajo v poštev vsa stanja, ki povzročajo hiperkalcemijo, demineralizacijo skeleta in nefrolitiazio.

Hiperkalcemija se lahko pojavi v sklopu različnih presnovnih motenj, pri malignomih in nekaterih drugih boleznih (tabela 9.2). Pomembno je, da ločimo hiperkalcemijo zaradi malignih bolezni od hiperparatiroidizma. Pri hiperkalcemiji zaradi malignih bolezni je za razliko od hiperparatiroidizma parathormon nizek.

Zdravljenje. Zdravljenje primarnega hiperparatiroidizma je kirurško. Operativni poseg je indiciran pri vseh bolnikih z zapleti bolezni, torej pri bolnikih z ledvičnimi kamni,



Slika 9.9 Subperiostalna resorpcija na končnih in srednjih falangah prstov rok

zmanjšanim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina < 60 ml/min), s kostno prizadetostjo, ulkusno boleznijo, pankreatitisom in hujšimi psihičnimi težavami. Poseg opravimo tudi pri bolnikih brez kliničnih znakov, pri katerih je koncentracija serumskega kalcija višja od 3 mmol/l ali imajo trajno hiperkalciurijo, pri bolnikih z nizko kostno gostoto (T vrednost na katerem koli delu skeleta pod $-2,5$). Operacija je indicirana pri vseh bolnikih, mlajših od petdeset let, in pri tistih, ki odklanjajo redno zdravniško spremljanje, čeprav ne izpolnjujejo nobenega od zgoraj naštetih meril.

V zadnjem času je kirurška terapija izbora minimalna invazivna paratiroidektomija, pri kateri kirurg odstrani samo adenom. Pred posegom, ki lahko poteka v lokalni anesteziji, in takoj po odstranitvi adenoma odvzamemo kri za določitev parathormona. Če se koncentracija parathormona po odstranitvi adenoma zniža za 50 odstotkov, kirurg lahko konča poseg, sicer pa nadaljuje z eksploracijo vratu.

Po operaciji je treba določiti kalcij v krvi, ker se po navadi po uspešnem posegu razvije vsaj prehodna hipokalcemija. Preostale paratiroidne žleze so sicer zdrave, vendar zavrtne, in se šele po nekaj dneh odzivajo na znižano raven serumskega kalcija v krvi. Zato nadomeščamo kalcij in dodajamo vitamin D. Običajno traja hipokalcemija samo nekaj dni. Pri bolnikih, ki so imeli zaradi hiperparatiroidizma spremembe na kosteh, je lahko hipokalcemija izrazita in traja tudi več tednov, ker se kalcij in fosfat hitro odlagata v kosteh (sindrom lačnih kosti). Zapleti po prvem operativnem posegu na vratu so redki. Izkušen kirurg ozdravi 95 odstotkov bolnikov že po prvem kirurškem posegu.

Bolnikov z blago asimptomatično hiperkalcemijo ne operiramo, temveč jih le nekoliko pogosteje kontroliramo.

Svetujemo določitev kalcija in parathormona v serumu dvakrat na leto ter enkrat na leto določanje kreatinina v serumu in merjenje kostne gostote. Ne moremo napovedati, pri katerem bolniku bo prišlo do napredovanja bolezni in kdaj. Če se pri bolnikih pojavijo zapleti ali se kostna gostota manjša, se odločimo za operativni poseg. Zadovoljivega zdravljenja z zdravili za bolnike s primarnim hiperparatiroidizmom za zdaj še ni. Pri blagi hiperkalcemiji svetujemo zmerno omejitev kalcija v prehrani in uživanje dovolj velikih količin tekočine ter gibanje. Če pri bolniku ugotovimo pomanjkanje vitamina D, ga nadomeščamo, ob tem pa sprva pogosteje določamo serumske koncentracije kalcija.

Pri pomenopavzalnih ženskah je učinkovito zdravljenje z estrogeni, ki zaradi anti-resorpcijskega učinka na kost privedejo do blagega znižanja koncentracije kalcija, serumske koncentracije parathormona ostanejo nespremenjene, poveča se kostna gostota. Tudi drugi zaviralci kostne resorpcije (bisfosfonati in kalcitonin) prehodno znižajo kalcij in ne vplivajo na parathormon.

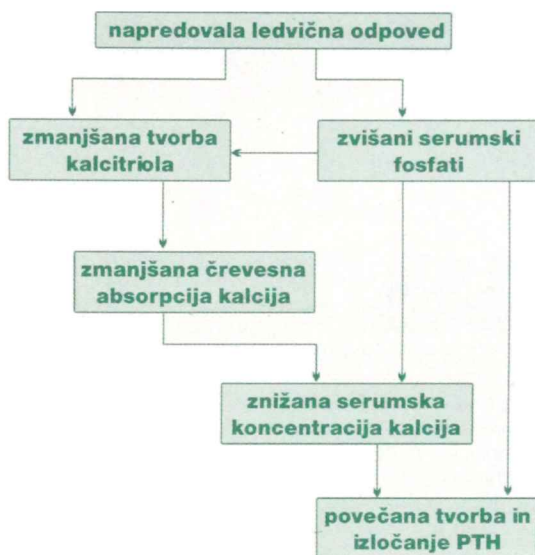
Veliko si obetamo od zdravljenja hiperparatiroidizma s kalcimimetiki. Kalcimimetiki delujejo na receptor za kalcij na celicah obščitnic podobno kot kalcij. Zvečajo znotrajcelično koncentracijo kalcija in tako zavrejo sproščanje parathormona. Kalcimimetiki so bili v kliničnih preizkusih učinkoviti pri primarnem in sekundarnem hiperparatiroidizmu ter pri raku obščitnic. V prihodnosti bodo kalcimimetiki morda alternativa operaciji obščitnic.

SEKUNDARNI IN TERCIARNI HIPERPARATIROIDIZEM

Oprelitev. Sekundarni hiperparatiroidizem je fiziološka prilagoditev paratiroidnih žlez na kronično hipokalcemijo, ki je lahko posledica kroničnega ledvičnega popuščanja, pomanjkanja vitamina D in odpornosti perifernih tkiv na vitamin D. Pri sekundarnem hiperparatiroidizmu so povečane vse obščitnice.

Če stanje, ki povzroči sekundarni hiperparatiroidizem, traja zelo dolgo, privede do nastanka enega ali več adenomov obščitničnih žlez. V nastalih adenomih se parathormon tvori avtonomno in neodvisno od fizioloških regulacijskih mehanizmov. Govorimo o terciarnem hiperparatiroidizmu, ki je po klinični sliki zelo podoben primarnemu. Zaradi pogostosti in klinične pomembnosti namenjamo posebno pozornost sekundarnemu hiperparatiroidizmu pri kroničnem ledvičnem popuščanju.

Etiopatogeneza. Pri blagi stopnji ledvične okvare se razvije sekundarni hiperparatiroidizem zaradi zmanjšane tvorbe kalcitriola v ledvicah. V serumu je koncentracija kalcija običajno še normalna, koncentracija fosfatov pa znižana,



Slika 9.10 Nastanek sekundarnega hiperparatiroidizma pri kronični odpovedi ledvic

Legenda: PTH – parathormon

kar je posledica delovanja zvišanega parathormona. S slabšanjem ledvične funkcije, ko se zniža glomerulna filtracija pod 20 ml/min, se zviša koncentracija fosfata v plazmi in neposredno spodbudi tvorbo in izločanje parathormona. Nastane hiperplazija obščitnic, ki je ireverzibilna.

Zaradi pomanjkanja vitamina D je manjša absorpcija kalcija iz črevesa, kar dodatno pripomore k hipokalcemiji in kompenzacijskem zvišanju serumskega parathormona (slika 9.10).

Bolnik s kronično ledvično odpovedjo ima na kosteh takšne spremembe, kot so pri primarnem hiperparatiroidizmu, pridružijo pa se jim še znaki osteomalacije, osteoporoze in osteoskleroze. Skupni naziv za opisane kostne spremembe je ledvična osteodistrofija (tabela 9.4). Pri napredovali ledvični osteodistrofiji postanejo kosti neodzivne na parathormon, kar je verjetno posledica pomanjkanja vitamina D oz. zmanjšanja števila receptorjev za vitamin D in kalcij.

Klinična slika. Klinično sliko sekundarnega hiperparatiroidizma kaže tabela 9.5. Bolečine v kosteh so navzoče, vendar neznačilne. Izrazitejše so po obremenitvi. Po navadi se pojavljajo v križu, kolkih in kolenih. Zlomi nastanejo na aksialnem skeletu spontano ali po minimalnih obremenitvah. Oslabelost mišic (proksimalna miopatija) je pri sekundarnem hiperparatiroidizmu redkejša kakor pri osteomalaciji. Pseudoprotin in periarthritis nastaneta zaradi nalaganja kristalov kalcije-

Tabela 9.4 Ledvično osteodistrofijo označujejo

- sekundarni hiperparatiroidizem
- osteomalacija
- osteoskleroza
- adinamična kost
- osteoporoza
- aluminjska osteopatija

Tabela 9.5 Klinična slika sekundarnega hiperparatiroidizma

- bolečine v kosteh, sklepih in mišicah
- spontani zlomi
- oslabelost proksimalnih mišic
- psevdoprotin in periarthritis
- spontane raztrganine tetiv
- srbenje
- ishemične razjede na okončinah
- kalcifikacije mehkih tkiv

vega pirofosfata in kalcijevega hidroksiapatita v sklepe. Pogoste so spontane rupture tetiv, posebno Ahilove. Pruritus je odsev zvečane koncentracije kalcija in fosfatov v zunajcelični tekočini. Pojavijo se zelo boleče ishemične razjede, predvsem na okončinah, ki so posledica kalcifikacij srednje velikih in velikih žil.

Kalcifikacije mehkih tkiv so lahko vidne kot velike tumorske mase v bližini sklepov (slika 9.11). Bolniki s temi spremembami imajo vedno visok zmožek serumske koncentracije kalcija in fosfatov (več kot 6 mmol/l). Kalcifikacije najdemo še na očesnih veznicah, pljučih, miokardu, v progastih mišicah in koži. Kalcifikacije so v pozitivni soodvisnosti s koncentracijo parathormona, ki pri zelo visokih koncentracijah doseže plato pri izločanju fosfatov prek ledvic, povzroča pa še vedno sproščanje kalcija in fosfatov iz kosti. Umrljivost bolnikov s kalcifikacijami je zelo visoka.

Diagnoza. Diagnostični postopek pri bolnikih s sekundarnim hiperparatiroidizmom je prav takšen kakor pri primarnem hiperparatiroidizmu.

Določamo koncentracijo serumskega kalcija in fosfatov, alkalno fosfatazo, iPTH ter po možnosti kalcitriol v serumu. Koncentracija kalcija je pri sekundarnem hiperparatiroidizmu normalna ali znižana, fosfat je povišan. Alkalna fosfataza je visoka zaradi povečane presnove kosti. Koncentracija iPTH v serumu je povečana in doseže najvišje vrednosti ravno pri bolnikih s sekundarnim hiperparatiroidizmom. Kalcitriol je znižan, 25-(OH) vitamin D pa normalen ali zmeroma znižan.

Rentgensko vidne spremembe na okostju so dokaj značilne za sekundarni hiperparatiroidizem. Na srednjih in končnih falangah prstov rok so vidne subperiostalne kostne



Slika 9.11 Kalcifikacija mehkega tkiva pri bolniku s terciarnim hiperparatiroidizmom

resorpcije. Skoraj patognomonična za sekundarni hiperparatiroidizem je trakasta osteoskleroza pod terminalnimi ploščami korpusov vretenc. Neenakomerna osteoskleroza kalvarije ustvarja tipično sliko lobanje, posute s poprom in soljo. V dolgih kosteh so lahko vidni cistični rjavi tumorji in kalcificirane srednje velike in velike žile.

UZ obščitnic pomaga opredeliti velikost in število povečanih obščitnic.

Neinvazivno merjenje kostne mase nima posebnega diagnostičnega pomena, vendar je pomembno za kasnejše spremljanje poteka bolezni.

Histološke spremembe kosti so lahko navzoče že v začetni fazi ledvične odpovedi, v končni fazi pa jih najdemo prav pri vseh bolnikih.

Diferencialna diagnoza. Pri diferencialni diagnozi sekundarnega hiperparatiroidizma moramo pomisliti na amiloidno dializno artropatijo, medtem ko je aluminjska kostna bolezen zaradi uporabe novejših vezalcev fosfata, ki ne vsebujejo aluminija, danes že redka.

Amiloidna artropatija. Pri bolnikih, ki so na dializi več kot osem let, ugotavljamo amiloidno artropatijo. Amiloid,

ki ga sestavlja mikroglobulin beta₂, se nahaja v kosteh in vezivnem tkivu. Posledica je sindrom karpalnega kanala, difuzna artropatija, litične kostne lezije in patološki zlomi. Na rentgenski sliki vidimo cistične spremembe, predvsem v glavici in vratu stegenice, pri biopsiji kosti pa histološko dokažemo amiloid. Učinkovitega zdravljenja ni.

Aluminijska osteopatija ali aluminijska osteomalacija je posledica kopičenja aluminijskega v serumu in tkivih, posebno v kosteh in možganih. Vir aluminijskega je bilo zdravljenje s fosfatnimi vezalci, ki vsebujejo aluminij, ali neustrezna priprava vode za dializno raztopino, ki vsebuje preveč aluminijskega.

Diagnozo napravimo na podlagi klinične slike (mišična oslabelost, bolečine v kosteh, spontani kostni zlomi, aluminijska demenca), laboratorijskih kazalnikov (hiperkalcemija, mikrocitna anemija, visoka koncentracija aluminijskega v serumu, ki se poveča po desferalnem testu) in histološkega izvida kostne biopsije (osteomalacija z dokazom aluminijskega v mineralizacijskem območju ali adinamična kost s pozitivnim barvanjem na aluminij). Uporaba fosfatnega vezalca sevelamer hidroklorida, ki ne vsebuje aluminijskega, je preprečila nastanek novih zbolevanj za aluminijsko osteopatijo.

Zdravljenje. Sekundarni hiperparatiroidizem zdravimo z dieto (omejitev fosfatov), zdravili (fosfatni vezalci, vitamin D in cinakalcet) in kirurško (tabela 9.6). Cilj zdravljenja je doseči normofosfatemijo in normokalcemijo ter čim bolj znižati serumsko koncentracijo parathormona.

Dieta, revna s fosfati (manj mleka, mlečnih izdelkov, rib in mesa), sama po sebi ne zadošča. Tudi s hemodializo ne odstranimo dovolj fosfatov. Dodajati moramo fosfatne vezalce: sevelamer hidroklorid, kalcijev karbonat ali kalcijev acetat in le redko aluminijev hidroksid v majhnih odmerkih. Trenutno od fosfatnih vezalcev največkrat uporabljamo sevelamer hidroklorid, ki ne vsebuje kalcija niti aluminijskega in znižuje celokupni holesterol ter holesterol LDL. Fosfatne vezalce mora bolnik zaužiti med obrokom. Pri bolniku moramo doseči normokalcemijo, zato ga zdravimo s kalcijem in pripravki vitamina D.

Izbirni zdravili sta kalcitriol in 1-alfa-hidroksi vitamin D. Njun učinek je hiter, odmerek predvidljiv. Če povzročimo hiperkalcemijo, znižamo odmerek zdravila in hiperkalcemija hitro izzveni. Pri hiperkalcemičnih bolnikih (kalcij nad 2,6 mmol/l) je oralno zdravljenje z aktivno obliko vitamina D prepovedano, ker bi dodatno dvignilo raven kalcija v serumu in pospešilo njegovo odlaganje v žilah, srcu in drugih tkivih. Indicirano pa je parenteralno zdravljenje z kalcitriolom po hemodializi 1- do 3-krat tedensko. Intravensko dodani kalcitriol deluje neposredno

Tabela 9.6

Zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma

- dieta brez fosfatov
- vezalci fosfatov
- nadomeščanje kalcija
- vitamin D
- cinakalcet
- dializa
- paratiroidektomija

Tabela 9.7

Indikacije za paratiroidektomijo pri sekundarnem hiperparatiroidizmu

- neobvladljiva stalna hiperkalcemija
- neobvladljiva stalna hiperfosfatemija
- kostne bolečine
- kalcifikacije mehkih tkiv
- diseminirane kožne nekroze
- iPTH > 1000 pg/ml
- UZ premer ene obščitnice > 1 cm
- UZ ocenjen volumen ene obščitnice > 0,5 cm³

na paratiroidno žlezo in zavre izločanje parathormona. Pogoj za uspešno zdravljenje s kalcitriolom sta normalni plazemski koncentraciji fosfatov in kalcija.

Ustrezno dodajanje fosfatnih vezalcev, nadomeščanje kalcija in predvsem zgodnje zdravljenje z vitaminom D so bistveno zmanjšali pogostnost sekundarnega hiperparatiroidizma pri ledvičnem popuščanju. Če so kljub temu pri bolnikih močno izraženi klinični simptomi in znaki sekundarnega hiperparatiroidizma, poskusimo še z novejšim zdravilom, ki deluje na kalcijeve receptorje v tkivih, zlasti v paratiroidni žlezi, in z imitacijo učinka kalcija zavira izločanje parathormona. Zdravilo se imenuje cinakalcet.

V primeru, da z samimi zdravili ne dosežemo zadovoljivega učinka, je potrebna paratiroidektomija (tabela 9.7). Pri nas se odločamo za totalno paratiroidektomijo z avtotransplantacijo.

Ponovni zagon hiperparatiroidizma veliko lažje obvladamo na avtotransplantatu obščitnice na roki kakor pri iskanju preostale obščitnice na vratu. Po uspešni paratiroidektomiji ugotavljamo zniževanje koncentracije serumskega kalcija. Stopnja hipokalcemije je v soodvisnosti s stopnjo sekundarnega hiperparatiroidizma pred operacijo. Pred operativnim posegom damo bolniku preventivno kalcitriol, da ublažimo hipokalcemijo po paratiroidektomiji, po posegu pa nadomeščamo kalcij v infuziji ali per os ter dodajamo aktivne oblike vitamina D.

DRUGI VZROKI HIPERKALCEMIJE

Zdravljenje z litijem. Litij uporabljamo za zdravljenje psihiatričnih bolezni. Hiperkalcemijo povzroča pri približno 10 odstotkih bolnikov.

Verjetno deluje litij na paratiroidne žleze, ker je ob hiperkalcemiji povišana tudi serumska koncentracija parathormona. Po prekinitvi zdravljenja z litijem hiperkalcemija izgine, serumska koncentracija parathormon pa se normalizira.

Zdravljenje s tiazidi. Tiazidni diuretiki zmanjšujejo izločanje kalcija z urinom (pospešujejo njegovo reabsorpcijo v proksimalnih ledvičnih tubulih) in tako povzročijo prehodno hiperkalcemijo. Vzburijo se mehanizmi vzratne zavore in približno po tednu dni zdravljenja s tiazidi se ponovno vzpostavi normalna raven kalcija v serumu. Pri bolnikih s pospešeno prenovo kosti odpovedo mehanizmi notranjega uravnavanja kalcemije. Tako lahko s tiazidnimi diuretiki sprožimo hiperkalcemijo pri blagi asimptomatski obliki hiperparatiroidizma, ko so serumske koncentracije kalcija še normalne.

Imobilizacija. Pri popolni imobilizaciji sta hiperkalcemija in hiperkalciurija posledici pospešene resorpcije kosti. Kljub temu je hiperkalcemija pri imobilizaciji odraslih zelo redka. Vidimo jo samo pri tistih, ki imajo pospešeno prenovo kosti (npr. Pagetova bolezen). Obratno pa je hiperkalcemija običajna pri otrocih in adolescentih, posebno pri tistih s paraplegijo ali tetraplegijo.

Hipertiroza. Hiperkalcemija pri hipertirozi je blaga in posledica pospešene resorpcije kosti. Z ozdravitvijo hipertiroze se normalizira tudi raven serumskega kalcija.

Addisonova bolezen. Hiperkalcemija se pojavi pri adrenalni insuficienci, predvsem v addisonski krizi. Vzrok ni pojasnjen. Kalcij v serumu se normalizira po zdravljenju z glukokortikoidi in primerni hidraciji.

Feokromocitom. Hiperkalcemija pri bolnikih s feokromocitomom je običajno posledica pridruženega hiperparatiroidizma. Mogoče pa je, da feokromocitom izloča parathormonu podoben peptid (PTHrP) in neodvisno od paratiroidnih žlez povzroča blago hiperkalcemijo.

Vitamin A. Pri visokih odmerkih vitamina A (> 50.000 IE/dan) pride do hiperkalcemije. Ta se pojavi tudi po uporabi analogov vitamina A (cisretinoična in transretinoična kislina) za zdravljenje aken in drugih dermatoloških bolezni. Hiperkalcemija je najverjetneje posledica pospešene osteoklastične resorpcije.

Aids. Hiperkalcemija pri bolnikih z aidsom nastane iz več vzrokov. Lahko je posledica zdravljenja s foskarnetom in ravnim hormonom ali posledica insuficience skorje

nadledvične žleze in sekundarnih malignomov (npr. limfoma). Humani imunodeficitni virusi (HIV) in citomegalovirusi neposredno delujejo na skelet in spodbujajo resorpcijo kosti.

Zastrupitev z vitaminom D. Hiperkalcemija zaradi visokih odmerkov vitamina D je redka. Izzove jo lahko zdravljenje z aktivnimi oblikami vitamina D (1-alfa-hidroksi vitamin D ali kalcitriol), ki se izognejo notranjemu fiziološkemu nadzoru metabolizma vitamina D. Ko prekinemo zdravljenje z vitaminom D, se postopoma normalizira plazemska koncentracija kalcija. Nadzor nad bolnikom je potreben več tednov, ker se vitamin D kopiči v maščevju in lahko še tedne deluje na raven plazemskega kalcija. Pri hujši hiperkalcemiji zdravimo bolnike s hidrokortizonom 100 mg vsakih 8 ur (ali ekvivalentom), kar hitro normalizira plazemski kalcij.

Sarkoidoza in druge granulomatoze. Približno 10 odstotkov bolnikov s sarkoidozo ima hiperkalcemijo. Makrofagi v sarkoidnih granulomih vsebujejo 1-alfa-hidroksilazo in tvorijo kalcitriol. Ta proces ni podvržen mehanizmu vzratne zavore. Hiperkalcemija pri sarkoidozi in drugih granulomatozah (npr. tuberkulozi) je posledica stimulirajočega učinka kalcitrola na absorpcijo kalcija iz črevesa. Bolnikom odsvetujemo sončenje, omejimo hrano, ki vsebuje kalcij in dodamo glukokortikoide v odmerku 48 do 64 mg metilprednizolona (ali ekvivalenta) dnevno. Glukokortikoidi normalizirajo serumsko raven kalcija v približno 10 dneh. Če ne pride do normalizacije kalcija, moramo izključiti druge bolezni, npr. hiperparatiroidizem ali malignom.

Družinska hipokalciurična hiperkalcemija. Bolezen je dedna. Prenaša se avtosomno dominantno in je posledica mutacije gena na kromosomu 3, ki določa občutljivost za kalcij v ledvicah in paratiroidnih žlezah. Zaradi mutacije gena je zmanjšana občutljivost paratiroidnih žlez na plazemsko raven kalcija. Nastane hiperkalcemija, ki je običajno asimptomatska. Lahko se ji pridruži še hipofosfatemija. Serumska koncentracija parathormona je normalna ali zmerno zvišana. Izločanje kalcija z urinom je zmanjšano (< 6,25 mmol/dan) ali vsaj relativno zmanjšano glede na hiperkalcemijo, kar je podlaga za postavitev diagnoze. Zdravljenje ni potrebno.

Hiperkalcemija pri malignih boleznih. Mehanizmov za nastanek hiperkalcemije pri malignih boleznih je več. Najpogosteje povzročajo hiperkalcemijo zasevki v kosteh, ki lokalno razžrejo kost (npr. rak na dojki). V teh primerih je parathormon zavrt.

Nekateri maligni tumorji lahko tvorijo parathormonu podobne peptide (PTHrP) in tumorske rastne faktorje, ki pospešijo resorpcijo kosti in povečajo ledvično tubulsko reabsorpcijo kalcija. PTHrP je iz 141 aminokislin sestavljen hormon in ima enako N-končno skupino kot pravi parathormon. Izločajo ga mnogi solidni karcinomi, kot npr. pljučni skvamozni karcinom, karcinom požiralnika, telesa in vratu maternice, vulve, kože, pa tudi karcinom ledvic, mehurja, jajčnikov, dojke in limfom.

BOLEZNI S HIPOKALCEMIJO

Opredelitev. Hipokalcemija je znižanje vsega serumskega kalcija pod 2,1 mmol/l.

Etiologija. Kronična hipokalcemija je redka in jo zasledimo pri kroničnem ledvičnem popuščanju, hipoparatiroidizmu (prirojenem ali pridobljenem) in izraziti hipomagnezemiji.

Prehodna hipokalcemija se lahko pojavi pri močno prizadetih bolnikih s sepsa, obsežnimi opekljami, akutno ledvično odpovedjo. Pri teh bolnikih je hipokalcemija lahko tudi samo navidezna zaradi znižane serumske koncentracije albumina. Hipokalcemija je lahko posledica obilnih transfuzij s citratom pripravljene krvi.

Bolniki z akutnim pankreatitisom imajo hipokalcemijo, ki je odvisna od intenzivnosti bolezni. Način nastanka hipokalcemije ob akutnem pankreatitisu ni pojasnjen. Glavni vzroki hipokalcemije pri odraslih so naštetih v tabeli 9.8.

Klinična slika. Klinično sliko hipokalcemije zaznamujejo nevro-muskularni in nevropsihiatrični simptomi. Prvi simptomi so parestezije s pozitivnim Chvostekovim in/ali Trousseaujevim znakom. Ob bolj izraženi hipokalcemiji se pojavijo mišični krči. Značilni so karpopedalni krči. Pri najhujši hipokalcemiji pride lahko do laringealne krča, bronhospazma in tetanije. Kronična hipokalcemija povzroča razdražljivost, depresijo in osebnostne motnje. V EKG je podaljšan interval QT, pojavijo se lahko aritmije in popuščanje srca.

Zdravljenje. Bolnika s simptomatsko hipokalcemijo zdravimo z kalcijevim glukonatom intravensko (10 ml 10 odstotkov raztopine intravensko v desetih minutah), nadaljujemo z infuzijo kalcijevega glukonata v glukozi do izginotja simptomov. Praktičen napotek za zdravljenje: 10 ampul 10-odstotnega kalcijevega glukonata v 1 liter

Tabela 9.8 Vzroki hipokalcemije

- pomanjkanje vitamina D ali odpornost tkiv na vitamin D
- hiperfosfatemija pri ledvični odpovedi
- hipoparatiroidizem, psevdohipoparatiroidizem
- izrazito pomanjkanje magnezija
- akutni pankreatitis
- zdravila: kalcitonin, bisfosfonati, nekatera kemoterapevtska sredstva
- osteoblastični zasevki (posebno karcinom prostate)
- šok, sepsa
- obsežne opekljne
- masivne transfuzije s citratom pripravljene krvi

5-odstotne glukoze v infuziji, ki teče s hitrostjo 50 ml na uro. Zelo previdno moramo dajati kalcij pri bolnikih, ki so digitalizirani, da ne sprožimo motenj ritma. Dodamo lahko tudi kalcitriol 1,0–2,0 µg intravensko. Istočasno je treba zdraviti hipomagnezemijo, če je navzoča. Kronično hipokalcemijo zdravimo z nadomeščanjem kalcija per os in vitaminom D ali njegovimi hidroksiliranimi derivati, odvisno od osnovnega vzroka hipokalcemije.

HIPOPARATIROIDIZEM

Opredelitev. Hipoparatiroidizem je bolezen, ki nastane zaradi premajhnega izločanja parathormona iz obščitnic ali zaradi neodzivnosti tkiv na parathormon. Natančnejših epidemioloških podatkov o pogostnosti pojavljanja hipoparatiroidizma v strokovni literaturi ni zaslediti, prav tako ne o njegovi pojavnosti pri nas.

Etiopatogeneza. Vzrokov za nastanek hipoparatiroidizma je več. Našteti so v tabeli 9.9. Za hipoparatiroidizem sta značilni hipokalcemija in hiperfosfatemija. Zaradi hipokalcemije je količina izločenega kalcija v urinu zelo majhna in je ne popravi niti zmanjšana tubulska reabsorpcija kalcija, ki je posledica pomanjkanja parathormona. Izločanje fosfata v urinu je zmanjšano, kar

Tabela 9.9 Vzroki za nastanek hipoparatiroidizma

AVTOIMUNI

- izolirani hipoparatiroidizem
- hipoparatiroidizem v sklopu avtoimune pluriglandularne endokrinopatije

PRIROJENI

- DiGeorgejev sindrom
- mutacija receptorjev, odzivnih na kalcij

PRIDOBLJENI

- pooperacijski, po obsevanju na vratu
- zelo izrazito pomanjkanje magnezija
- infiltracija v žleze: hemokromatoza, sarkoidoza, talasemija, Wilsonova bolezen, amiloidoza, zasevki karcinomov

vodi do hiperfosfatemije. Zaradi pomanjkanja parathormona je zmanjšana tudi resorpcija kosti in aktivnost 1-alfa-hidroksilaze v ledvicah. Dodatno zmanjša aktivnost 1-alfa-hidroksilaze v ledvicah tudi hiperfosfatemija. Vse to vodi do zmanjšane količine aktivnega vitamina D. Zato se zmanjša še absorpcija kalcija iz črevesa. Zmanjšana absorpcija kalcija iz črevesa, zmanjšana tubulska reabsorpcija kalcija v ledvicah ter v manjši meri zmanjšana resorpcija kosti povzročajo za hipoparatiroidizem značilno hipokalcemijo.

Izolirani avtoimuni hipoparatiroidizem je zelo redek. Pogosteje ga vidimo v sklopu *avtoimune pluriglandularne endokrinopatije*, ki prizadene več žlez (nadledvično žlezo, ščitnico, jajčnike) in vključuje še perniciozno anemijo, alopecijo, vitiligo in mukokutano kandidiazo. Bolezen je lahko sporadična ali avtosomno recesivno dedna. Protitelesa odkrijemo pri 31 odstotkih bolnikov z izoliranim hipoparatiroidizmom in pri 41 odstotkih bolnikov s hipoparatiroidizmom v sklopu avtoimune pluriglandularne endokrinopatije.

Prirojeni hipoparatiroidizem je posledica aplazije ali hipoplazije paratiroidnih žlez in je izredno redka razvojna motnja. Deduje se avtosomno recesivno in jo označuje mikrodelecija na dolgi roki kromosoma 22. Če prirojeno aplazijo paratiroidnih žlez spremljajo aplazija timusa in srčne hibe, označimo sindrom z imenom *DiGeorgejev sindrom*.

Mutacija receptorja za kalcij. Posledica prirojene mutacije receptorja, ki uravnava občutljivost paratiroidnih celic na kalcij, je njihova večja občutljivost na spremembe v serumski koncentraciji kalcija. To privede do funkcionalnega hipoparatiroidizma s hipokalcemijo. Za razliko od drugih vzrokov hipokalcemije imajo bolniki normalno ali povečano izločanje kalcija z urinom. Motnja se deduje avtosomno dominantno. Poznani so tudi sporadični primeri, v katerih pride do mutacije »de novo«.

Pridobljeni hipoparatiroidizem po posegu na vratu. Najpogostejši vzrok pridobljenega hipoparatiroidizma in hipoparatiroidizma nasploh je okvara obščitnic po kirurškem posegu na vratu, največkrat po operaciji golše in tudi obščitnic. Redkeje se hipoparatiroidizem pojavi po obsevanju vratu in mediastinuma.

Hipoparatiroidizem zaradi pomanjkanja magnezija. Dolgotrajno bruhanje, akutne ali kronične driske, ulcerozni kolitis, intestinalne ali biliarne fistule, malabsorpcijski sindrom, akutni pankreatitis, kronični alkoholizem so bolezni, ki jih spremlja pomanjkanje magnezija. Tudi povečanje izločanje magnezija z urinom lahko povzroči hipomagnezijo. Magnezij se v urinu izloča skupaj s kalcijem in natrijem. Tako je izguba

magnezija velika pri hiperkalciuriji, pri osmotski diurezi zaradi glukozurije, po dolgotrajnem zdravljenju s furosemidom in nekaterimi citostatiki. Alkohol pospešuje izločanje magnezija s sečem, kar je verjetno glavni razlog za pomanjkanje magnezija pri kroničnih alkoholikih. Posledica nizkega magnezija je hipokalcemija. Ta nastane, ker je ob nizkem magneziju delovanje paratiroidnih žlez zavrtlo, zavrtla pa je tudi odzivnost ledvic in kosti na preostali parathormon.

Klinična slika. Klinični znaki hipoparatiroidizma so predvsem posledica hipokalcemije. Njihova intenzivnost je odvisna od stopnje in hitrosti zniževanja koncentracije kalcija v plazmi. Vodilni znak je povečana živčno-mišična vzdražljivost. Zaradi odlaganja kalcija v predelu bazalnih ganglijev se pojavijo ekstrapiramidni znaki. Posledica dolgotrajne hipokalcemije je tudi katarakta. Koža je suha, se lušči, nohti so krhki in vzdolžno razbrzdani, pogosta je moniliaza na koži, sluznici ustne votline in vagine. Če je bila hipokalcemija navzoča že v zgodnjem otroštvu, so navzoče tudi motnje v rasti zob. Zobovje je podvrženo kariesu in običajno so bolniki že zgodaj brez svojih zob. Zaradi kronične hipokalcemije se lahko pojavi malabsorpcija s steatorejo, ki izgine po zdravljenju z vitaminom D in kalcijem.

Diagnoza. Diagnoza hipoparatiroidizma ni težavna, če le pomislimo na to bolezen. Značilni sta hipokalcemija in hiperfosfatemija ob normalni ledvični funkciji. Izločanje kalcija v seču je znižano. Koncentracija iPTH v serumu je praviloma nemerljiva ali močno znižana, posebno če upoštevamo hipokalcemijo. V EKG je podaljšana doba QT. Z računalniško tomografijo glave so pri 20 odstotkih bolnikov s kroničnim hipoparatiroidizmom vidne kalcinacije v predelu bazalnih ganglijev. Rentgenske spremembe na kosti niso značilne. Včasih sta zadebeljena lamina dura in kortikalni del dolgih kosti.

Diferencialna diagnoza. V diferencialni diagnostiki prihajajo v poštev vse bolezni, ki lahko povzročajo hipokalcemijo: malabsorpcija, pomanjkanje vitamina D, neodzivnost na vitamin D, zdravljenje z antiepileptiki, ledvična odpoved, akutni pankreatitis. Na hipoparatiroidizem moramo pomisliti pri bolnikih z nejasnimi psihičnimi težavami, pri epileptikih in bolnikih po operaciji ščitnice, ki navajajo znake prikrite tetanije. Predvsem moramo hipoparatiroidizem razlikovati od psevdohipoparatiroidizma. Odločilna je določitev iPTH, ki je pri hipoparatiroidizmu nizek, pri psevdohipoparatiroidizmu pa izrazito visok. V mejnih primerih

uporabimo še test s parathormonom (Elsworth-Howardov test), ki ga izvajamo tako, da damo bolniku parathormon v infuziji.

Po infuziji parathormona merimo v urinu izločanje cAMP, ki je mediator delovanja parathormona v ledvicah in kosteh. Pri bolnikih s hipoparatiroidizmom je izločanje cAMP v urinu pred začetkom testa nizko in poraste po dajanju parathormona. Pri psevdohipoparatiroidizmu ni tega porasta.

Zdravljenje. Cilj zdravljenja hipoparatiroidizma je dvig kalcija in znižanje fosfatov v krvi, kar naj bi odpravilo klinične znake hipokalcemije in preprečilo nastanek kroničnih zapletov. Najbolj naravno bi bilo nadomeščanje parathormona, vendar je iz drugih vzrokov (cena, potreba po sc. dajanju) rezervirano le za tiste bolnike, pri katerih s standardnim zdravljenjem ne dosežemo zadovoljive urejenosti. Zato skušamo bolnikom uravnati kalcij z različnimi oblikami vitamina D in kalcijevimi pripravki. Kalcij dodajamo v odmerku 1000 do 1500 mg dnevno v tabletah kalcijevega glukonata ali kalcijevega karbonata. Vitamin D dajemo v obliki kalcitriola, ker je zaradi pomanjkanja parathormona zmanjšana pretvorba 25-(OH) vitamina D v kalcitriol. Dnevni odmerek kalcitriola je od 0,5 do 2,0 µg. Njegova prednost je, da deluje hitro in ima kratko razpolovno dobo, kar omogoča hitro prilagajanje ustreznega odmerka zdravila. Zavedati se moramo, da kalcitriol pospeši absorpcijo kalcija iz črevesa, zaradi pomanjkanja parathormona pa je zmanjšana tubulna reabsorpcija v ledvicah, kar povzroči izdatno kalciurijo. Zato je bolje, da vzdržujemo kalcij na spodnji meji normale in se izognemo hiperkalciuriji ter s tem nevarnosti nastanka ledvičnih kamnov ali nefrokalcinoze. Med zdravljenjem s kalcitriolom in kalcijem je treba prvi mesec zdravljenja skrbno spremljati kalcemijo in kalciurijo in stitirati za posameznika pravilne odmerke zdravil. Nato zadoščajo kontrole na 6 in kasneje na 12 mesecev.

PSEVDHIPOPARATIROIDIZEM

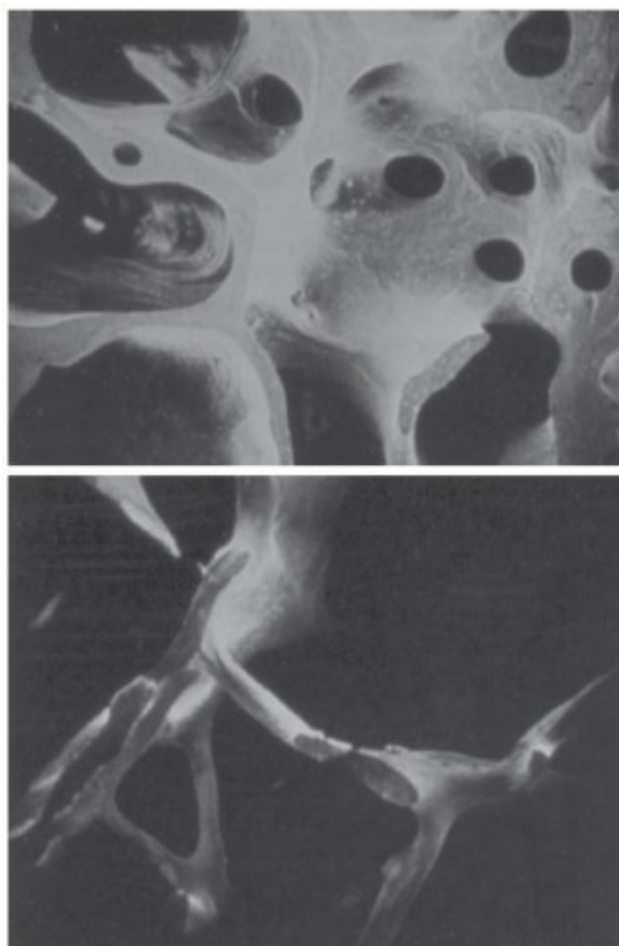
Psevdohipoparatiroidizem je redek sindrom, ki se razvije zaradi neodzivnosti tarčnih organov na parathormon. Bolezen je leta 1942 opisal Albright, drugi avtorji pa so kasneje opisali še različne variacije tega sindroma. Bolezen je večkrat dedna, kar je vezano na kromosom X; pogosteje zbole vajo ženske. Za psevdohipoparatiroidizem so značilne naslednje telesne spremembe: nizka rast, okrogel obraz, kratke četrta in peta metakarpalna in metatarzalna kost, debelost, kalcinacije v mehkih tkivih, pogostejša je mentalna zaostalost. Biokemični izvidi so taki kot pri hipoparatiroidizmu, navzoči sta hipokalcemija in hiperfosfatemija. Izločanje parathormona iz obščitnic ni zmanjšano, temveč celo povečano, zato je zvišana koncentracija parathormona v serumu. Obščitnice so hiperplastične. Psevdohipoparatiroidizem zdravimo enako kot hipoparatiroidizem.

KOSTNE BOLEZNI

OSTEOPOROZA

(poglavje je bilo posodobljeno leta 2014)

Opredelitev. Osteoporoza je sistemska skeletna bolezen, ki jo označujeta zmanjšana količina kostne mase in porušena mikroarhitektura kostnega tkiva. Oboje vodi do povečane lomljivosti kosti (slika 9.12) in do osteoporoznih zlomov. Osteoporozni (nizkoenergetski, netravmatski) zlom je klinično definiran kot zlom, do katerega pride pri padcu s stojne višine. V predelu hrbtenice lahko osteoporozne zlome oz. posedanja vretenc povzročata že sama gravitacija oz. telesna teža.



Slika 9.12 Osteoporotično spremenjena trabekularna kost

Legenda: A – zdrava trabekularna kost, B – osteoporotično spremenjena kost – trabekule.

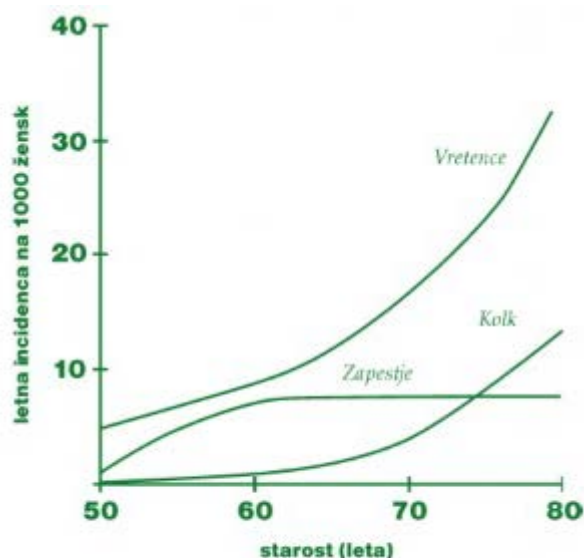
Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je definirala osteoporozo povsem pragmatično na podlagi merjenja mineralne gostote kosti. Zato je ta definicija epidemiološka, ne pa klinična. Po tej definiciji je osteoporozna zmanjšanje mineralne kostne gostote za 2,5 ali več standardne deviacije (SD) od največje kostne gostote v zgodnji odrasli dobi, upoštevajoč spol in raso. Kadar je zmanjšanje kostne gostote med 1 in 2,5 SD govorimo o nizki kostni gostoti ali osteopeniji (tabela 9.10).

Tabela 9.10		Opredelitev osteoporoze po merilih Svetovne zdravstvene organizacije
DEFINICIJA	MINERALNA GOSTOTA	
normalna	T-vrednost ≥ 1	
osteopenija	$-2,5 < \text{T-vrednost} < -1$	
osteoporozna	T-vrednost $< -2,5$	
huda osteoporozna	osteoporozna z zlomom (ali zlomi)	

Legenda: T – vrednost – standardna devijacija od normale za mlade, zdrave.

Pogostnost. Osteoporozna je najpogostejša metabolna bolezen kosti. V Sloveniji ima osteoporozo definirano po kriterijih SZO v starosti 50–59 let 12,4 odstotka žensk, v starosti 70–79 let 27,6 odstotka, v starosti nad 80 let pa že 48,5 odstotka. Pri moških v Sloveniji je delež osteoporoze med 60.–69. letom starosti 13,1 odstotka, v obdobju 70–79 let pa 17,1 odstotka. To število je skladno s splošno oceno, da ima do 80. leta starosti osteoporozo vsaka tretja ženska oz. vsak šesti moški.

Osteoporozna postaja zaradi njenih zapletov, osteoporoznih zlomov, eden glavnih zdravstvenih problemov razvitih družb. Tipični osteoporozni zlomi so zlom zapestja, vretenc, kolka. Razporejeni so glede na starost in njihovo število strmo narašča po 75. letu. Zlomi zapestja se običajno pojavljajo med 50. in 60. letom, zlomi vretenc med 60. in 70. letom in zlomi kolka po 70. letu starosti. Največ je zlomov vretenc, medtem ko sta deleža zlomov zapestja in kolka približno enako zastopana (slika 9.13). Pri 50 let stari ženski je dosmrtno tveganje za zlom zapestja 16-odstotna, vretenc 32-odstotna in kolka 15-odstotna. Število osteoporoznih zlomov je v vseh starostnih obdobjih vsaj enkrat večje pri ženskah kakor pri moških. Gledano v celoti pa je število zlomov pri ženskah nekajkrat večje kakor pri moških tudi zato, ker ženske živijo dlje. Pet let po zlomu kolka ali vretenca je smrtnost približno 20 odstotkov višja, kot bi pričakovali glede na starost, že v prvem letu po zlomu kolka pa umre 10–20 odstotkov bolnikov, zlasti moških. Nič manj pomembno ni, da osteoporozna z zlomi spremeni življenje starejših oseb, ga zaznamuje z izgubo samostojnosti in napravi manj kakovostnega.



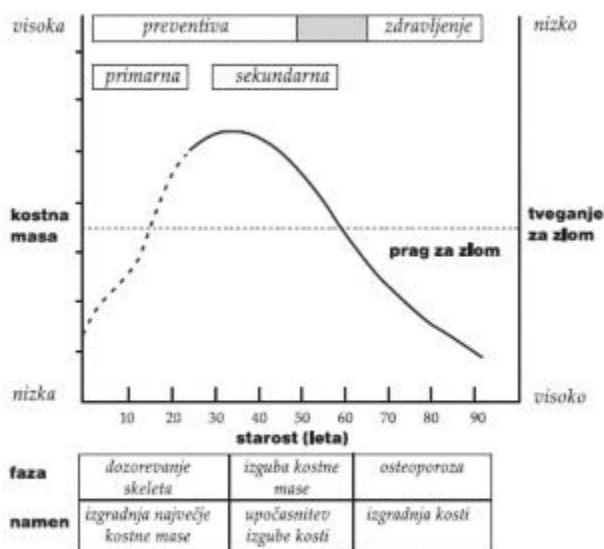
Slika 9.13 Incidenca zlomov vretenc, kolka in zapestja pri ženskah glede na starost

Etiopatogeneza. V dobi odraščanja se več kosti zgradi kot razgradi in tako se večja količina kostne mase. Količina kortikalnega dela kosti se večja približno do 30. leta starosti, trabekularne kosti pa nekako do 25. leta starosti. Tako je do 30. leta starosti dosežena največja kostna masa. Največja kostna masa je, glede na del okostja, v 50 do 80 odstotkih odvisna od genske zasnove. Mnogo genov uravnava rast skeleta in opredeljuje kostno maso, med njimi so najbolj raziskani geni za kolagen tipa 1 (COL1 A1) in za receptor vitamina D. Negenetski dejavniki, ki negativno vplivajo na izgradnjo največje kostne mase v otroštvu in dobi odraščanja, so pomanjkanje kalcija v prehrani, pomanjkanje telesne dejavnosti, zakasnela puberteta, daljša obdobja amenoreje in različne kronične bolezni.

Od 30. do 40. leta starosti so procesi gradnje in razgradnje kosti uravnoteženi, potem se začne fiziološko manjšanje kostne mase, ki traja do konca življenja. Vzrok za manjšanje kostne mase po

40. letu starosti je pospešena razgradnja kosti ob nespremenjeni stopnji tvorbe nove kosti ali zmanjšana in upočasnjena gradnja kosti ob nespremenjeni stopnji razgradnje.

Ko se začne manjšanje kostne mase, je ta proces nekaj let enako intenziven pri obeh spolih (slika 9.14). Po menopavzi (včasih že nekaj mesecev pred njo), ko preneha delovanje jajčnikov in se izrazito zmanjša količina estrogenov, je izguba kosti, predvsem trabekularnega dela, pri ženskah mnogo večja kakor pri moških. V senijumu je izguba trabekularne kostne mase pri ženskah približno 0,5 odstotka letno, 3 do 5 let po menopavzi pa kar 3 odstotke. Moški izgubljajo približno 0,5 odstotka kostne mase letno. Propada tudi kortikalni del kosti, vendar počasneje in v kasnejšem življenjskem obdobju.



Slika 9.14 Shematičen prikaz sprememb kostne mase in tveganja za zlom v odvisnosti od starosti

Pospešeno izgubo kostne mase v perimenopavzalnem in zgodnjem pomenopavzalnem obdobju sproža pomanjkanje estrogenov, ki so močni zaviralci resorpcije kosti. Kasneje v starosti se v mehanizme razgradnje kostne mase vpletejo še znižana koncentracija kalcitriola, zmanjšana absorpcija kalcija iz črevesa in zvišana koncentracija parathormona (slika 9.15).

Za razvoj osteoporozne pri moških je verjetno pomembno postopno zmanjševanje sekrecije androgenov iz testisov in nadledvičnih žlez. Ne smemo zanemariti tudi pomena estrogenov pri razvoju in ohranjanju kostne mase pri moških. Zelo verjetno so tako androgeni kot estrogeni pomembni za trdnost kosti pri moških, v etiopatogenezo osteoporozne pa se verjetno vpleta tudi znižano izločanje IGF-1, do katerega pride s starostjo.

Dejavniki tveganja. Dejavniki tveganja, ki lahko pospešijo nastanek osteoporozne, so naštet v tabeli

Tveganje za nastanek osteoporozne je v veliki meri odvisno od največje kostne mase, dosežene v mladosti, in od hitrosti izgube kosti med staranjem. Predvsem so osteoporozni izpostavljeni ženske bele in azijske rase, z zgodnjo menopavzo (pred 45. letom starosti), katerih najbližji sorodniki so imeli zlome ob manjših poškodbah, ki kadijo in imajo majhno telesno težo. Dodatni dejavniki za osteoporozno so kronične bolezni, čezmerno pitje alkohola in jemanje nekaterih zdravil, predvsem glukokortikoidov.

Glavni dejavniki tveganja za zlom so starost, majhna mineralna kostna gostota, majhna telesna teža, predhodni osteoporozni zlomi, zlom kolka pri starših in pospešena razgradnja kosti.

Ni zloma brez padca. Izjema je delovanje gravitacije pri posedanju vretenc. Zmanjšana koordinacija gibov,



Slika 9.15 Mehanizem nastanka osteoporozne pri ženskah

nestabilnost (zaradi bolezni ali zdravil, posebno benzodiazepinov) in nagnjenost k padcem so zato pomembni dejavniki tveganja za zlom.

Zmanjšanje mineralne gostote kosti za samo eno standardno deviacijo pomeni 2- do 3-krat večje tveganje za zlom. Bolniki z osteoporozno, ki so že utrpeli zlom, imajo 10-krat večje tveganje za dodatne zlome.

Kostna geometrija je od mineralne kostne gostote povsem neodvisen dejavnik tveganja za zlom. Kot primer navajamo dolžino vratu femurja, ki ga merimo od lateralnega roba trohantra do notranjega roba medenice. Pri krajši razdalji je trdnost kolka večja, ne glede na mineralno kostno gostoto. S tem si razlagamo manjše število zlomov kolka ob enaki mineralni kostni gostoti pri Japonkah in drugih azijskih narodih kot pri belkah.

Tabela 9.11 Dejavniki tveganja za osteoporozno

Starost (2-kratno tveganje za vsako dekada)
Endokrini prezgodnja menopavza (naravna ali kirurška) obdobja amenoreje (daljše od 12 mesecev)
Genetski zlomi kosti ob manjših poškodbah pri najožjih sorodnikih bela ali azijska rasa ženski spol
Življenjske navade telesna neaktivnost malo kalcija v prehrani (< 0,5 g/dan) pitje alkohola (> 14 enot/teden) kajenje
Drugo majhna telesna teža (< 60 kg) kronične bolezni jeter, ledvic, revmatoidni artritis hipertiroza zdravila: glukokortikoidi, antiepileptiki, heparin

KLASIFIKACIJA OSTEOPOROZE

Ločimo dve veliki skupini osteoporozе: primarno in sekundarno. Primarna osteoporozа je pogostnejša in nastane po menopavzi oz. v starosti. Zelo redko se pojavi primarna osteoporozа pri

otročih, adolescentih in mladih odraslih, izredno redko v nosečnosti. Bolezni, stanja in zdravila, ki povzročajo sekundarno osteoporozо, so naštetа v tabeli 9.12.

Tabela 9.12 Razdelitev osteoporozе

PRIMARNA OSTEOPOROZA

- pomenopavzalna
- senilna
- juvenilna
- nosečnostna

SEKUNDARNA OSTEOPOROZA

- Endokrine bolezni
 - hipogonadizem
 - hipertiroza
 - hiperparatiroidizem
 - hiperkorticizem
- Bolezni prebavil
 - subtotalna gastrektomija
 - malabsorpcijski sindrom
 - kronični obstruktivni ikterus
 - huda malnutricija
 - primarna biliarna ciroza
 - alaktazija
- Bolezni kostnega mozga
 - multipli mielom
 - sistemska mastocitoza
 - diseminirani karcinom
- Drugi vzroki
 - imobilizacija
 - kronična obstruktivna pljučna bolezen
 - kronični alkoholizem
 - transplantacije notranjih organov
 - dolgotrajno zdravljenje z glukokortikoidi
 - dolgotrajno zdravljenje s heparinom, ciklosporinom
 - revmatoidni artritis
 - dolgotrajno zdravljenje z aromataznimi zaviralci
 - dolgotrajno antiandrogeno zdravljenje
 - antikonvulzivna zdravila

PRIMARNA OSTEOPOROZA

Pomenopavzalna osteoporozа. Pojavi se pri ženskah med 50. in 70. letom starosti. Za to obliko osteoporozе so značilni kompresijski zlomi vretenc, zlomi reber, medenice, najbolj distalnega dela radiusa in ulne, torej tistih kosti, pri katerih prevladuje trabekularna komponenta. Vzrok za nastanek pomenopavzalne osteoporozе je pomanjkanje estrogenov. Zaradi izpada estrogenov pride do povečane resorpcije in zmanjšane tvorbe kosti.

Senilna osteoporozа. Pojavlja se v visoki starosti nad 70 let. V tem obdobju je prenova kosti počasnejša. Zmanjšana je količina trabekularne in tudi kortikalne kosti. Kompresijskim zlomom vretenc in zlomom ploščatih kosti se pridružijo še zlomi dolgih kosti, predvsem kolka. Ta tip osteoporozе zajame v večjem

številu tudi moške. Vzrok te oblike osteoporozе je manjša resorpcija kalcija iz črevesa s posledično zvišano koncentracijo parathormona. Resorpcija kalcija je manjša zaradi sprememb na črevesni sluznici in zmanjšane tvorbe aktivne oblike kalcitriola v starostno spremenjenih ledvicah.

Juvenilna osteoporozа je redka bolezen. Pojavi se v dobi odraščanja, okrog pubertete. Traja približno 2 do 4 leta in nato izgine spontano. Razgradnja kosti je izrazita in pojavijo se številni zlomi, predvsem vretenc. Zlomijo se lahko tudi metafize dolgih kosti, kar povzroča bolečine in težave pri hoji. Po prenehanju bolezni se kosti v nekaj letih izdatno mineralizirajo in dobijo normalno ali skoraj normalno strukturo. Vzrok bolezni ni znan.

Nosečnostna osteoporozа se klinično manifestira s kompresijskimi zlomi vretenc, ki povzročajo bolečine in deformacijo hrbtenice. Po porodu začne mineralna gostota kosti spontano naraščati. Ta redka oblika osteoporozе je verjetno posledica slabše prilagoditve kalcotropnih hormonov (parathormon, kalcitonin, kalcitriol), ki običajno zaščitijo okostje matere v času nosečnosti.

SEKUNDARNA OSTEOPOROZA

Osteoporozа pri hipertirozi. Osteoporozа pri hipertirozi je posledica pospešene prenove kosti s prevladujočo resorpcijo. Zvišani so serumski in urinski kazalniki gradnje in razgradnje kosti. Po ozdravitvi hipertiroze osteoporozа izgine.

Osteoporozа zaradi hipogonadizma. Najbolj očitna je osteoporozа zaradi pomanjkanja spolnih hormonov po obojestranski kirurški odstranitvi jajčnikov pri mladih ženskah. Ženske z dolgotrajno sekundarno amenorejo (npr. ekstremne športnice, baletke) razvijejo osteoporozо. Pri moških je hipogonadizem najpogostejši vzrok sekundarne osteoporozе, ki ga uspešno zdravimo s testosteronom.

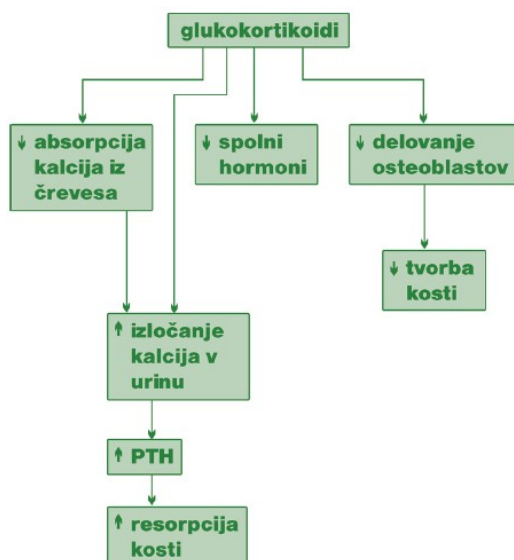
Postransplantacijska osteoporozа nastane zaradi dolgotrajnega zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili (glukokortikoidi, ciklosporinom, azatioprinom). Pri teh bolnikih je običajno že pred transplantacijo navzoča osteopenija ali osteoporozа zaradi osnovne bolezni. Po transplantaciji jeter ali srca pride do zlomov vretenc pri približno tretjini bolnikov, po transplantaciji pljuč pa približno pri 15 odstotkih. Z uvajanjem novih imunosupresivnih sredstev, npr. takrolimusa, skrajšamo ali celo odpravimo obdobje zdravljenja z glukokortikoidi in s tem ugodno vplivamo tudi na število bolnikov z najhujšimi oblikami osteoporozе.

Imobilizacijska osteoporozа je lahko lokalizirana na del okostja, ki je imobiliziran, ali pa generalizirana pri popolnoma nepokretnem ležečem bolniku. Primer imobilizacijske osteoporozе je osteoporozа pri astronautih, ki dalj časa prebijejo v breztežnostnem prostoru. Pri imobilizaciji pride do pospešene resorpcije

kosti, ki je posebno izrazita pri mladih ali pri tistih, ki imajo pospešeno prenovo kosti (npr. pri bolnikih s Pagetovo boleznijo, pri hipertirozi).

Glukokortikoidna osteoporozo je eden od vodilnih znakov Cushingovega sindroma. Razvije se tudi po zdravljenju z glukokortikoidi, če jih dajemo v odmerku, ki je višji kot 4 mg metilprednisolona (ali ekvivalent) dnevno več kot 3 mesece. Na kost vplivajo tudi glukokortikoidi v pršilu v visokih odmerkih, ki jih dajemo za zdravljenje astme. Posebno so občutljivi otroci, mladostniki, ženske v perimenopavzalnem ali zgodnjem pomenopavzalnem obdobju in starejši. Pri zdravljenju z glukokortikoidi je največji upad mineralne kostne gostote v prvih 6–9 mesecih, ko je močno pospešena razgradnja kosti. Nato se razgradnja nekoliko upočasni, nadaljuje pa se zmanjšana izgradnja. Glukokortikoidi neposredno zavirajo delovanje osteoblastov in s tem zmanjšujejo tvorbo kosti. Posredno zvečajo resorpcijo kosti, ker zavirajo delovanje hipofize in zmanjšajo sekrecijo gonadotropinov ter spolnih hormonov. Resorpcija kosti je pospešena tudi zaradi sekundarnega hiperparatiroidizma, ki je posledica zmanjšane črvesne absorpcije kalcija in pospešene kalciurije (slika 9.16).

Druge oblike osteoporozo. Osteoporozo zaradi primarne biliarne ciroze, kroničnega obstruktivskega ikterusa, malabsorpcijskega sindroma in alkoholizma nastane zaradi motenj v metabolizmu vitamina D. Alkohol deluje tudi neposredno na kostne celice. Zdravljenje z antiepileptiki, posebno fenitoinom in fenobarbitonom se vplete v metabolizem vitamina D in tudi neposredno pospešuje razgradnjo kosti. Dolgotrajno zdravljenje s heparinom povzroči osteoporozo. Osteoporozo pri revmatoidnem artritisu je posledica stimulacije razgradnje kosti, morda je v začetni fazi bolezni zavrta tudi tvorba kosti. Pri malignih boleznih kostnega mozga tvorijo maligne celice faktorje, ki lokalno pospešujejo resorpcijo kosti.



Slika 9.16 Glukokortikoidna osteoporozo

KLINIČNA SLIKA

Osteoporozo imenujemo tudi tiha bolezen, saj do prvega zloma večinoma nima simptomov in znakov. Le občasno bolniki tožijo o bolečinah v križu in dolgih kosteh. Ob kompresijskem zlomu vretenca se pojavi močna bolečina, ki se med gibanjem stopnjuje. Običajno pride do zlomov med osmim prsnim in drugim ledvenim vretencem. Značilno zanje je, da jih povzročijo že majhne telesne obremenitve, npr. dvigovanje lažjih bremen, vstajanje iz sedečega položaja ali celo kašelj. Bolečina mine spontano po enem do dveh mesecih. Kasnejši dodatni zlomi vretenc vodijo do deformacije hrbtenice in kronične tope bolečine v hrbtu. Bolečina v hrbtu ni vedno sorazmerna s stopnjo osteoporozo. Kadar pride do postopne deformacije vretenc, je bolnik lahko povsem brez bolečin. Nevrološki zapleti ob zlomu vretenc so redki. Zaradi kompresijskih zlomov prsnih in ledvenih vretenc se zmanjša telesna višina tudi do 20 cm, nastane značilna torakalna kifoza. Če so zlomi vretenc številni, je hrbtenica tako močno ukrivljena, da rebra slonijo na zgornjem robu medenice.

Najhujši zaplet osteoporozo je zlom kolka, ki nastane zaradi zmanjšanja kortikalnega in trabekularnega dela kosti. Nikoli ne nastane spontano, lahko pa že ob manjši poškodbi. Zlomi kosti pri osteoporozo ne nastanejo samo zaradi količinskega zmanjšanja kostnine, temveč tudi zaradi strukturnih kostnih sprememb: trabekule se tanjšajo, fenestrirajo in nato izginejo, prostori med trabekulami pa se večajo. Mikrofrakture se zaradi upočasnenih remodelacijskih procesov v starosti ne popravljajo več pravočasno in popolno. Tako pride do zloma že ob majhnem padcu ali obremenitvi.

DIAGNOZA

Pred prvim zlomom lahko osteoporozo ugotovimo z merjenjem mineralne kostne gostote s pomočjo dvoenergetske rentgenske absorpcionometrije (DXA). Meritev opravimo v področju najpogostejših zlomov zaradi osteoporozo, in sicer na ledveni hrbtenici in kolku, včasih tudi na zapestju (priloga 09.001). Ker je meritev zelo natančna, varna, hitra in dobro ponovljiva, omogoča tudi spremljanje sprememb mineralne kostne gostote med zdravljenjem. Novejše naprave DXA lahko dobro prikažejo tudi osteoporozne zlome vretenc, če so ti navzoči (ocenjevanje vretenčnih zlomov – VFA).

Ultrazvočna preiskava petnice služi le kot presejalna metoda ali še bolje kot sredstvo, ki opozorja na pomen osteoporozo. Nizke vrednosti na ta način izmerjenih kazalnikov (SOS, BUA in QUI), podajo sum na osteoporozo, ni pa mogoče postaviti diagnoze osteoporozo, temveč moramo bolnika napotiti na DXA. Po drugi strani so nizke vrednosti kazalnikov UZ dober napovednik za zlome. Ultrazvočna preiskava žal ne omogoča spremljanja sprememb na kosti med zdravljenjem. Napredovalo osteoporozo lahko

diagnosticiramo tudi z rentgenskim slikanjem hrbtenice, vendar šele tedaj, ko je kostna masa zmanjšana za več kot 30 odstotkov ali je že prišlo do zlomov vretenc. Vse druge klinične in laboratorijske preiskave napravimo samo zato, da izključimo druge bolezni, ki jih lahko spremlja ali posnema osteoporozo (tabela 9.13).

Tabela 9.13		Diagnostični postopek pri bolniku z osteoporozo
OBVEZNO		
<ul style="list-style-type: none"> • anamneza • klinični pregled • hemogram, • AST, ALT • kreatinin • kalcij, fosfat, alkalna fosfataza • TSH • proteinogram (pri zlomu vretenca) • testosteron (pri moških, ki bi bili kandidati za nadomeščanje) 		
NEOBVEZNO		
<ul style="list-style-type: none"> • rentgensko slikanje prsne in ledvene hrbtenice • določanje kazalnikov razgradnje in gradnje kosti • določanje 25-(OH) vitamina D • biopsija kosti po dvojnem označevanju s tetraciklini 		

Anamneza pri ženskah mora vsebovati podatke o njihovi generativni funkciji, o porodih, dojenju, menstrualnem ciklu, nastopu menopavze, znamenjih klimakterija. Bolnike je treba povprašati o boleznih prebavil, jeter in ledvic, zbrati podatke o ledvičnih in žolčnih kamnih, številu in časovnem zaporedju prebolelih zlomov kosti ter uživanju zdravil. Pozorni moramo biti na uživanje hormonskih pripravkov (glukokortikoidov, ščitničnih ali spolnih hormonov, tudi kontraceptivov, antiandrogenov, zaviralcev aromataze), antacidov in antikonvulzivov. Pomembne so prehrabene navade, pri čemer poskušamo vsaj približno opredeliti povprečni dnevni vnos kalcija (količino mleka in mlečnih izdelkov). Zanima nas način življenja, zabeležimo npr. obseg redne telesne vadbe, uživanje alkohola in kajenje. Iz družinske anamneze je pomemben podatek o pojavljanju osteoporoze in zlasti osteoporoznih zlomov pri sorodnikih.

Izrazito slabše počutje, pomanjkanje apetita in izguba telesne teže opozarjajo na navzočnost drugih bolezni. Bolnik z močno izraženo osteoporozo, celo tak s številnimi kompresijskimi zlomi vretenc, ne daje vtisa, da je hudo prizadet, tudi ne navaja splošne slabosti in le redko izgublja telesno težo. Pri kliničnem pregledu izmerimo telesno višino, opišemo ukrivljenost hrbtenice in iščemo znake, značilne za bolezni, ki jih osteoporozo samo spremlja. Če se bolnik zmanjša od mladosti za več kot 4 cm, moramo pomisliti, da je morda že prišlo do klinično nemega osteoporoznega zloma vretenca. Vsem

bolnikom moramo določiti hemogram, kreatinin, serumski kalcij, fosfat, alkalno fosfatazo, AST, ALT in TSH, da ne bi spregledali spremljajočih bolezni. Če gre za zlom vretenca napravimo še proteinogram, določitev celokupnega testosterona pride v poštev pri tistih moških, ki bi bili kandidati za nadomestno zdravljenje z njim. Pri primarni osteoporozni so vsi naštetih kazalniki v mejah normalnih vrednosti.

Določitev 25-(OH) vitamina D3 v serumu so potrebne pri sumu na osteomalacijo ali pri bolnikih z osteoporozo in boleznijo prebavnih poti. Za opredelitev običajne starostne osteoporoze ga ni treba določiti.

Določanje koncentracije parathormona v serumu je potrebno pri bolnikih s sumom na hiperparatiroidizem. Z določanjem kazalnikov gradnje kosti (amino terminal propeptida prokolagena tip I (PINP), redkeje osteokalcin, kostno specifična alkalna fosfataza) in razgradnje (C-terminalni telopeptidi kolagena tipa I v plazmi (CTX)) dobimo vpogled v presnovo kosti. Včasih nas prav ti kazalniki usmerjajo pri izbiri zdravil in njihovih odmerkih. Določamo jih pri zapletenih oblikah osteoporoze pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem pa če hočemo preveriti učinek predpisanega zdravila oz. doslednost pri jemanju zdravila (adherenca).

Nativno rentgensko slikanje prsne in ledvene hrbtenice prikaže morfološke spremembe na hrbtenici. Za diagnozo osteoporoze so primerni stranski rentgenogrami prsnega koša. Med prvimi rentgenskimi znaki osteoporoze je difuzno zmanjšana gostota skeleta, predvsem korpusov vretenc. Trabekule so videti, kot da so vzdolžno razčesane z glavnikom. Pri napredovalih oblikah se posamezne trabekule ne vidijo več, korpus je kot mlečno steklo in je obdan s stanjšanim, vendar ostro občrtanim korteksom, kot bi bil narisan z ostrim svinčnikom. Nukleus pulposus se postopoma boči v oslabljen korpus in spreminja njegovo obliko v bikonkavno in podobno ribjemu repu.

Terminalne plošče so gostejše in poglobljene, kar je posledica številnih mikrofraktur. V zadnji fazi pride do patoloških kompresijskih fraktur enega ali več vretenc (slika 9.17). Za oceno stopenj vretenčnih zlomov uporabljamo klasifikacijo po Genantu.

Biopsije ilialne kosti ne izvajamo pogosto. S histološkim pregledom opredelimo hitrost presnove in stopnjo mineralizacije tako dobljene kosti. Za biopsijo kosti se bomo odločili, kadar sumimo na prikrito ali spremljajočo osteomalacijo ali osteogenesis imperfekta pri mladih bolnikih.



Slika 9.17 Rentgenska slika hrbtenice – osteoporozo.
Difuzno zmanjšana kostna gostota lumbalne hrbtenice s patološkimi zlomi korpusov vretenc (glavice puštic).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Ob ugotovljeni osteoporozni je treba najprej izključiti vse bolezni, pri katerih se osteoporozo pojavlja kot vzporeden klinični znak. Nekatere take bolezni (hiperkorticism, hipertiroza, hipogonadizem) imajo značilno klinično sliko in jih običajno ugotovimo že s kliničnim pregledom, nato pa še potrdimo z določanjem koncentracije hormonov v plazmi.

Primarni hiperparatiroidizem ima značilno biokemično in rentgensko sliko, nekaj več težav povzroča normokalcemična oblika bolezni.

Še težje je razlikovanje med prikrito obliko osteomalacije in osteoporozo oz. med multiplim mielomom ali metastazirajočim karcinomom in osteoporozo. Hemogram in osnovne biokemične analize krvi (tabela 9.14) običajno zadoščajo za pojasnitev nizke vrednosti mineralne gostote kosti ali rentgenske slike, ki oponaša osteoporozo. Pri kliničnem sumu na osteomalacijo, če ni tipične biokemične slike, je treba opraviti biopsijo kosti po predhodnem dvojnem markiranju s tetraciklini. Histomorfološka ali

histomorfometrična analiza nedekalciranega bioptičnega kostnega vzorca je odločilna za diagnozo osteomalacije. Blago obliko osteogenesis imperfekte v odrasli dobi, brez družinske anamneze in brez drugih kliničnih znakov motene tvorbe kolagena (modre beločnice, tanka koža, hipermobilni sklepi) zlahka zamenjamo za idiopatično osteoporozo. Pravilno diagnozo bomo napravili samo s skrbnim histološkim pregledom bioptičnega vzorca kosti in kože.

Tabela 9.14 Diferencialna diagnoza osteoporoze, osteomalacije, Pagetove bolezni in hiperparatiroidizma na osnovi biokemičnih kazalcev v krvi

BOLEZNI	CA	P	AF
osteoporozo	n	n	n
osteomalacija	n/znižan	znižan	zvišana
hiperparatiroidizem	zvišan	znižan	n/zvišan
Pagetova bolezen	n	n	zvišana

Legenda: Ca – kalcij, P – fosfati, AF – alkalna fosfataza, n – normalno.

PREPREČEVANJE

Preprečevanje osteoporoze se začne že v otroštvu in mladosti, ko lahko z zdravim načinom življenja; s prehrano, ki vsebuje dovolj kalcija, s primerno telesno aktivnostjo na soncu, ki zagotovi dovolj vitamina D, in z izogibanjem škodljivim razvadam (kajenje, alkohol) zgradimo največjo mogočo količino kostne mase v okviru individualne genske in rasne opredelitve. Preventivno lahko ukrepamo tudi v obdobju, ko se začne količina kostne mase manjšati. Zlasti pomembna je telesna vadba, ki vpliva na vse okostje, vendar bolj na kosti, ki so obremenjene neposredno. Zato priporočamo zmerno, redno telesno vadbo, s katero obremenjujemo okostje s težo telesa (npr. hoja in ne plavanje). Samo s telesno vadbo niti ne preprečimo niti ne ozdravimo osteoporoze, lahko pa izboljšamo gibljivost in koordinacijo gibov ter tako posredno preprečimo marsikateri usodni padec in zlom.

Zelo pomembna je ocena tveganja za padec pri starejši populaciji, ki jo osteoporozni zlomi najbolj ogrožajo. Vzroki za padce so lahko zunanji (slaba osvetlitev, drseče preproge, strme stopnice) ali pa na strani bolnika (ortostatska hipotenzija ob zdravljenju, preveliki odmerki pomirjeval, slabokrvnost, kognitivni upad itd.). Ukrepi, ki bi zmanjšali tveganje za padce, bi lahko v enaki ali celo večji meri prispevali k manjši pojavnosti osteoporoznih zlomov kot sama zdravila, ki so uperjena le k povečevanju trdnosti kosti.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje osteoporoze obsega tri stopnje in izpad katere koli od njih zmanjšuje učinkovitost zdravljenja, to je preprečevanje prvih ali nadaljnjih osteoporoznih zlomov.

Prva stopnja. Predstavljajo jo ukrepi opisani pri preprečevanju osteoporoze, torej zdrav način življenja.

Druga stopnja. Je že bolj specifična za kost in predpostavlja zadosten vnos kalcija in zadosten vnos oz. tvorbo vitamina D v organizmu.

Kalcij je najpomembnejša prehrabena prvina za primeren razvoj zdrave kosti in ohranitev njene trdnosti. Hrana, razen mleka in mlečnih izdelkov, ni bogata s kalcijem. Tako je pogostnost pomanjkljive oskrbe kar precejšnja, posebno kadar je ob slabi oskrbi navzoča še zmanjšana absorpcija. Potrebe po kalciju se v življenju spreminjajo. Za otroke do 12 let priporočajo dnevni vnos 800–1000 mg kalcija, za odrasčajočo mladino do 24. leta 1200–1500 mg, po 25. letu starosti 1000 mg in za ženske po menopavzi oz. za moške, starejše od 70. let 1200 mg. Ženskam, zdravljenim z estrogeni, tudi po menopavzi zadostuje 1000 mg kalcija dnevno. Glavni vzrok za večjo potrebo po kalciju po menopavzi in v starosti je zmanjšana absorpcija kalcija iz črevesa. V obdobju rasti se absorbira 75 odstotkov zaužitega kalcija, pri odraslih pa se absorpcija zmanjša na 30 do 50 odstotkov. Najboljši način za zagotovitev zadostne količine kalcija je prehrana. Glavni vir kalcija so mleko in mlečni izdelki. Osebam, ki ne marajo ali ne prenašajo mleka zaradi intolerance za laktozo, svetujemo jogurt, sir, skuto. Med ženskami z osteoporozo je kar 23 odstotkov takih s pomanjkanjem laktaze. Vsi nizkokalorični mlečni izdelki vsebujejo dovolj kalcija, zato jih lahko priporočamo ženskam v klimakteriju, ki se izogibajo hrani z veliko mleka in mlečnih izdelkov iz strahu, da bi se zredile. Kalcij se nahaja tudi v zelenih listnatih povrtninah (izjema je špinača), školjkah, mandeljnih, majhnih ribah. Samo za orientacijo: kalcija je v skodelici mleka 238 mg, v lončku jogurta 222 mg in v treh velikih žlicah skute 210 mg.

Kalcijevi pripravki so v obliki tablet kalcijevega karbonata, kalcijevega citrata in kalcijevega glukonata. Kalcijev citrat se nekoliko bolje resorbira kot kalcijev karbonat. Kalcij je priporočljivo vzeti popoldne in še zlasti zvečer, saj tako zmanjšamo pospešeno prenovalo kosti, ki se pojavi med spanjem. Predpostavljamo, da naša prehrana vsebuje približno 500 do 900 mg kalcija dnevno, zato običajno dodamo še 500 mg.

Vitamin D je potreben za absorpcijo kalcija iz črevesa, vpliva pa tudi na delovanje mišičnih vlaken. Njegova posredna vloga pri preprečevanju osteoporoznih zlomov se torej odraža tako prek kosti kot prek mišične moči, ki preprečuje padce. Pomanjkanje vitamina D je zelo razširjeno, posebno med starejšimi ljudmi. Vitamin D nastaja pod vplivom sončnih žarkov, pri nas le v času od aprila do oktobra, in to le če se za krajši čas (10–15 min) izpostavimo soncu med 10. in 16. uro brez zaščitnega faktorja. Izpostavljanje soncu v zmernih količinah pa postaja v starejšem obdobju, ko postaja mobilnost vse manjša, vse redkejša (manj izhodov,

vezanost na posteljo oz. sobo). Hkrati z leti strmo pada zmožnost nastajanja vitamina D v koži. Dnevne potrebe po vitaminu D so pri starejši populaciji 800–1000 enot dnevno (20–25 µg), kar je ob omenjenih okoliščinah tako rekoč nemogoče vnesti s hrano, zato so potrebni dodatki. Po navadi predpisujemo vitamin D3 (holekalciferol) v obliki kapljic. Pri začetni uvedbi nadomeščanja vitamina D pri bolnikih z osteoporozo najprej zapolnujemo zaloge z odmerkom 2000 E dnevno, po 4 tednih pa preidemo na vzdrževanje z odmerkom 800–1000 enot dnevno. Vitamin D3 lahko dajemo tudi v ustrezno višjem odmerku le enkrat na teden. Holekalciferol ima široko terapevtsko okno, zato se predoziranja ne bojimo, saj nastopi šele pri dolgotrajnejšem jemanju 10.000 enot ali več dnevno. Le bolnikom z okrnjeno ledvično funkcijo (očistek kreatinina < 60ml/min) in bolnikom, ki prejemajo glukokortikoide ali nekatere antikonvulzive, predpisujemo aktivne oblike vitamina D kot sta 1-alfa-(OH) vitamin D3 (kalcidol) ali 1, 25 (OH) vitamin D3 (kalcitriol).

Tretja stopnja. Šele ko zadostimo prvima dvema stopnjama, nastopi tretja, tj. zdravljenje z zdravili. Zdravila za osteoporozo delujejo kot zaviralci kostne razgradnje (antiresorptivi), pospeševalci tvorbe nove kosti (anaboliki) ali pa imajo kombiniran učinek. Večina zaviralcev kostne razgradnje utrjuje kost predvsem na račun okrepitve sekundarne mineralizacije, kar se odraža v dvigu mineralne kostne gostote, in preprečujejo nadaljnjo izgubo kostnega tkiva. V zdravljenju osteoporoze uporabljamo naslednje zaviralce razgradnje kosti: bisfosfonate, estrogene (hormonsko nadomestno zdravljenje), modulatorje estrogenskih receptorjev in denosumab. Pospeševalci tvorbe kosti so rekombinantne izvedenke parathormona (segment 1-34 – teriparatid ali 1-84 PTH), kombinirano delovanje pa naj bi imel stroncijev ranelat. Učinkovitost zdravil za osteoporozo ocenjujemo glede na njihovo sposobnost preprečevanja oz. zmanjšanja števila zlomov (tabela 9.15). Podatki v literaturi se med seboj lahko razlikujejo glede na preiskovano populacijo (znižana mineralna kostna gostota s predhodnimi zlomi ali brez njih), vrsto študij (observacijske ali interventne) in statistične analize (vnaprej načrtovane ali post hoc).

Tabela 9.15

Učinkovitost zdravil za osteoporozo v preprečevanju zlomov

Zdravilo	Zlomi vretenc	Nevretenčni zlomi	Zlomi kolka
bisfosfonati			
- alendronat	+	+	+
- risedronat	+	+	+
- ibandronat	+	+a	-
- zoledronska kislina	+	+	+
hormonsko nadomestno zdravljenje			
raloksifen	+	-	-
stroncijev ranelat	+	+	+a
1-34 rhPTH (teriparatid)	+	+	-
denosumab	+	+	+

Legenda: + – dokazana učinkovitost, - – učinkovitost ni dokazana, a – statistična analiza »post hoc«, rhPTH – rekombinantni humani parathormon.

Bisfosfonati so analogi pirofosfatov, ki se slabo resorbirajo iz črevesa in nalagajo v kosti, kjer se vežejo na kristale hidroksiapatita. Razgradnjo kosti zavirajo tako, da delujejo na osteoklaste, zmanjšujejo njihovo število in aktivnost. V kosti se zadržujejo več let. Njihovo delovanje je zato lahko vidno še dolgo po ukinitvi zdravljenja. Predstavljajo najbolj razširjeno skupino zdravil za zdravljenje osteoporoze. Med neželenimi učinki se lahko pojavijo težave v zgornjem prebavnem traktu (refluks, draženje, redkeje ulkusi) in mišično-skeletne bolečine. Osteonekroza čeljusti je redka in jo v praksi vidimo tako rekoč le pri bolnikih z rakastimi boleznimi, ki prejema več kot 10-krat višje odmerke parenteralnih bisfosfonatov, kot so predpisani za zdravljenje osteoporoze. S trajanjem zdravljenja verjetno nekoliko narašča tveganje za drug redek zaplet, atipične zlome stegnenice.

Alendronat dajemo enkrat tedensko v odmerku 70 mg večinoma v obliki, ki že vsebuje holekalciferol (5600 enot). Zveča mineralno kostno gostoto in pomembno zmanjša število zlomov vretenc, kolka in drugih nevretenčnih zlomov. Risedronat je v tabletah po 35 mg in jih bolnik jemlje enkrat tedensko, ter v tabletah po 75 mg, ki jih bolnik vzame dva zaporedna dneva v mesecu. Je močan zaviralec razgradnje kosti, ki je podobno učinkovit kot alendronat. Ibandronat, ki dokazano zmanjša število zlomov vretenc in pri bolj ogroženi populaciji tudi število nevretenčnih zlomov, je v obliki enkratmesečne tablete po 150 mg ali v obliki kratkotrajne injekcije, ki jo bolnik dobi le vsake tri mesece. Parenteralno zdravljenje je dobrodošlo za bolnike, ki peroralnih bisfosfonatov ne prenašajo zaradi

težav v zgornjih prebavilih. Na ta način lahko dajemo še pamidronat (infuzija v odmerku 30 mg vsake 3 mesece). To zdravilo zviša mineralno kostno gostoto in verjetno zmanjša tudi število zlomov. Zoledronska kislina je najmočnejši bisfosfonat, ki jo dajemo v kratki infuziji, in sicer 5 mg enkrat letno. Zmanjša število zlomov vretenc, kolka in drugih nevretenčnih zlomov.

Hormonsko nadomestno zdravljenje z estrogeni v kombinaciji s progestageni ali brez njih je bilo včasih zelo razširjena oblika preprečevanja in zdravljenja osteoporoze. Velika prospektivna ameriška študija pa je pokazala, da je takšno zdravljenje bolj nevarno, kot smo mislili. Dolgotrajno zdravljenje z visokimi odmerki konjugiranega konjskega estrogena v kombinaciji z medroksiprogesteron acetatom pomembno poveča obolenost za rakom na dojkah, poveča število obolenih za vensko trombozo in pljučno embolijo, poveča število možganskih kapi. Kljub ugodnemu vplivu na lipidni status je pri tistih ženskah, ki že imajo okvarjene koronarne arterije, nevarnost za ponovne srčnožilne dogodke večja. Hormonsko nadomestno zdravljenje dokazano zmanjša zbolelost za rakom na debelem črevesu in tudi število osteoporoznih zlomov vretenc, kolka in nevretenčnih zlomov. Če seštejemo pozitivne in negativne učinke dolgotrajnega tega zdravljenja, prevladajo torej negativni. To v glavnem velja ravno za ženske, ki so starejše od 60 let ali več kot 10 let po menopavzi, torej za populacijo, ki je bistveno bolj ogrožena za osteoporozne zlome, kot so ženske neposredno po menopavzi. Sedaj velja, da hormonsko nadomestno zdravljenje predpišemo le tistim ženskam, ki imajo izrazite menopavzalne težave in še to največ za 5 let. V tem obdobju odlično ščiti tudi kost, vendar nima trajnih učinkov in moramo zato po ukinitvi takšnega zdravljenja nadaljevati z drugimi zdravili.

Selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev. Predstavnik te skupine zdravil, ki je že dolgo v klinični uporabi, je raloksifen. Na kost in lipide deluje podobno ugodno kot estrogeni, na dojke in endometriji pa ravno obratno in ne povzroča neželenih učinkov, pač pa celo znižuje tveganje za rak na dojki. Deluje kot sorazmerno šibek zaviralec kostne razgradnje, ki zmanjšuje tveganje za zlome vretenc, ne pa tudi za zlome kolka ali druge nevretenčne zlome. Prihajajo pa že nove generacije teh zdravil, ki so se v kliničnih študijah izkazale kot učinkovite tudi pri preprečevanju nevretenčnih zlomov (npr. bazedoksifen). Med stranskimi učinki velja omeniti pomembno povečano tveganje za venske tromboembolizme.

Stroncijev ranelat domnevno pospešuje tvorbo kosti, hkrati pa zavira njeno razgradnjo. Posledično zmanjšuje nastanek zlomov vretenc in nevretenčnih zlomov pri bolnikih z različnimi tveganji za zlom in različnih starosti. Je v obliki zrnca, ki jih je treba raztopiti v kozarcu vode in spiti zvečer pred spanjem. Dnevni odmerek je 2 grama. Neželeni učinki, kot sta slabost in

diareja, so običajno blagi in prehodni. Stroncijev ranelat lahko predpišemo le, ko zdravljenje z drugimi zdravili za osteoporozo ni mogoče. Poveča namreč tveganje za venske tromboembolizme, pri bolnikih z neurejenim krvnim tlakom, z aktualno ali preteklo ishemično boleznijo srca, periferno arterijsko boleznijo in/ali možgansko-žilno boleznijo pa tudi za srčni infarkt.

Denosumab je humano monoklonsko protitelo, ki zavira receptorski aktivator RANKL (receptor aktivator jedrnega faktorja - κ B ligand) in na ta način deluje kot najmočnejši znani zaviralec kostne resorpcije. Zmanjša tveganje za vse vrste osteoporoznih zlomov. Morda poveča tveganje za celulitis in kožni ekcem. Zelo redko ga povezujejo z osteonekrozo čeljusti in atipičnimi zlomi stegenice. **Parathormon (teriparatid)** poveča količino trabekularne kosti, če ga dajemo dnevno v obliki podkožnih injekcij. Trenutno je najučinkovitejše sredstvo za večanje kostne mase, vendar žal tudi najdražje. Uporabljamo ga samo pri najtežjih oblikah osteoporoze, pri katerih je kljub zdravljenju prišlo do zlomov kolka, vretenca ali proksimalne nadlahtnice.

Komu predpisati zdravila za osteoporozo

Bistvo zdravljenja osteoporoze je preprečevanje zlomov. Večina zdravil uspe nevarnost za zlome zmanjšati približno na polovico. Na odločitev za konkretno zdravilo vpliva poleg značilnosti in želja bolnika predvsem vrsta že prebolelega zloma ali ogroženost zanj. Za starejše bolnike po 70. letu, ko naglo raste pojavnost zlomov kolka, npr. raje izberemo zdravilo z dokazi o preprečevanju tudi te vrste zlomov, medtem ko so za mlajše bolnike ravno tako ustrezna zdravila, ki nimajo teh dokazov (tabela 9.15). Največ zlomov bomo preprečili, če bomo zdravili tiste bolnike z osteoporozo, ki so za zlome najbolj ogroženi. Čeprav še ne znamo natančno napovedati, kdo bo utrpel zlom, pa lahko vedno bolje ocenimo, kdo ima največje tveganje zanj. To so poleg bolnikov, ki smo jim izmerili majhno mineralno kostno gostoto, tudi vsi tisti, ki so že utrpeli zlom vretenca ali kolka pri majhni poškodbi, starejši bolniki (zlasti nad 70 let), vsi z majhno telesno težo pod 60 kg ali tisti, katerih starši so si zlomili kolka, bolniki s sekundarno osteoporozo, predvsem zaradi revmatoidnega artritisa; vsi, ki so kadar koli dalj časa jemali glukokortikoide, intenzivno kadijo in pijejo preveč alkoholnih pijač. Pri takšnih bolnikih se bomo včasih odločili za zdravilo, tudi če njihova kostna gostota še ne bo znižana v območje osteoporoze. Nasprotno imajo ženske pred menopavzo in moški pred 50. letom z ugotovljenim zmanjšanjem mineralne kostne gostote na merjenju, vendar brez naštetih dejavnikov tveganja, le majhno nevarnost, da bodo utrpeli zlom. Zato večinoma ne potrebujejo zdravil za osteoporozo, pač pa morajo le skrbno izvajati vse preventivne ukrepe. V vseh dvoumnih primerih si lahko pri oceni tveganja za zlom in s tem pri odločitvi za zdravljenje osteoporoze ali proti njemu pomagamo z

računalniškim algoritmom FRAX, ki je prosto dostopen na spletnem naslovu www.shef.ac.uk/FRAX.

Kriteriji za uvedbo zdravil so:

1. osteoporozni zlom vretenca ali kolka
2. visoko tveganje za zlom glede na FRAX – zdravilo uvedemo, če je izračunano tveganje za glavne osteoporozne zlome (kolka, vretenca, nadlahtnica, zapestje) v naslednjih 10-letih > 20 % in/ali če je tveganje za zlom kolka > 5 %
3. znižana mineralna kostna gostota (MKG), izmerjena z DXA, pri čemer moramo upoštevati tudi starost in spol bolnika

Spremljanje zdravljenja

Bolnike z osteoporozo kontroliramo na eno do dve leti. Med usmerjeno anamnezo obvezno povprašamo tudi o prenašanju zdravil, bolnika pregledamo in mu izmerimo mineralno kostno gostoto zaradi primerjave z izhodno ali prejšnjo meritvijo. Zadovoljni smo, če ostane ta nespremenjena ali poraste, medtem ko upad vrednosti, ki presega napako meritve z DXA, opozarja, da je šlo morda nekaj narobe. Naletimo lahko tudi na že zdravljenega bolnika z osteoporozo, pri katerem ugotovimo nov zlom ali večje zmanjšanje telesne višine (npr. nad 4 cm). V teh primerih najprej preverimo, če smo pred zdravljenjem z ustreznimi preiskavami izključili sekundarne vzroke osteoporoze in druge bolezni kosti. Pomembno je tudi, če bolnik predpisano zdravilo jemlje redno in pravilno ter ob tem prejema zadosten odmerek vitamina D in dovolj kalcija. V praksi gre najpogosteje za slabo sodelovanje (adherenco), ko bolnik zdravila jemlje neredno, nepravilno ali pa jih povsem opusti.

Če gre resnično za pomemben upad mineralne kostne gostote, nam lahko pomaga meritev označevalca kostne razgradnje in/ali gradnje CTX in/ali PINP. CTX, ki je ob zaviralcu kostne razgradnje ustrezno zavrt, govori v prid dobremu učinku zdravljenja, kljub morda nekoliko manjši mineralni kostni gostoti. Zmanjšanje telesne višine med zdravljenjem osteoporoze je pogosto posledica napredovanja spondiloartroze, redkeje pa zlomov vretenc zaradi osteoporoze. Ti so kar v dveh tretjinah klinično nemi in jih lahko dokažemo z RTG prsne in ledvene hrbtenice, ponekod pa tudi z VFA (angl. *vertebral fracture assessment*), ki jo lahko opravimo kar z aparatom DXA.

Za oceno morebitnega neuspeha zdravljenja je zelo pomembno trajanje zdravljenja. Bolj verjetno je, da nismo bili uspešni, če pride do novega zloma vsaj po letu dni jemanja zdravila ali še kasneje, kot pa če se to zgodi kmalu po uvedbi. Ker nobeno zdravilo v raziskavah ni preprečilo vseh osteoporoznih zlomov, pač pa kvečjemu dobro polovico, so načelno torej novi osteoporozni zlomi med zdravljenjem pričakovani. Bolnik kljub temu doživlja zlom kot neuspeh zdravljenja, zato je vsaj psihološko ustrezno, če

razmislimo o zamenjavi zdravila. Dovolj motiviranega bolnika, ki je utrpel nov osteoporozni zlom vretenca, kolka ali proksimalne nadlahtnice po vsaj letu dni ustreznega zdravljenja osteoporoze, lahko zdravimo tudi s teriparatidom.

Trajanje zdravljenja

Neprekinjeno lahko zdravimo osteoporozo toliko časa, kot je v raziskavah dokazana učinkovitost in varnost posameznih zdravil za osteoporozo. Bisfosfonate tako dajemo 5 do 10 let (zoledronsko kislino 3 do 6 let), stroncijev ranelat do 10 let, denosumab zaenkrat do 8 let, teriparatid 2 leti, vendar le enkrat v življenju, in raloksifen do 8 let. Dolžino hormonskega nadomestnega zdravljenja opredeli ginekolog, vendar običajno traja največ 5 let. Pomembno je vedeti, da bisfosfonatohranjajo zaščitni učinek na kost tudi več let po prenehanju jemanja, vsa ostala zdravila za osteoporozo pa teh lastnosti nimajo. Ker se po petem letu zdravljenja z bisfosfonati morda nekoliko poveča tveganje za atipične zlome stegenice, takrat glede na bolnikovo tveganje za zlom ocenimo, če bomo z bisfosfonatom nadaljevali ali ne. Če ocenimo, da je imel bolnik že pred začetkom zdravljenja le nizko ali zmerno tveganje za zlom, in predvidevamo, da se je zaradi pomembnega zvečanja MKG tveganje še dodatno zmanjšalo, lahko bisfosfonat ukinemo za leto dni ali tudi več. Bolnik nadaljuje le z jemanjem vitamina D in kalcija. Ob kontroli čez leto dni se odločimo za morebitno ponovno uvedbo zdravila. Nasprotno pri visoko ogroženem bolniku, ki je že imel osteoporozni zlom vretenca oziroma kolka ali pa ima na DXA kolka MKG še vedno v območju osteoporoze, nadaljujemo z bisfosfonatom do največ 10 let ali pa mu ob petem letu takoj uvedemo drugo zdravilo.

OSTEOMALACIJA

Opredelitev. Osteomalacija je bolezen skeleta, za katero je značilna motena mineralizacija kostnega matriksa v ciklusih remodelacije odraslega skeleta. Nastane zaradi pomanjkanja vitamina D. Tako stanje pri otrocih imenujemo rahitis, pri katerem motena mineralizacija prizadene hrustanec v rastnih ploščah epifiz, kar ima za posledico tudi klinične posebnosti v tej dobi. Pogostnost. Pogostnost osteomalacije v naši populaciji je težko opredeliti, ker nimamo ustreznih statističnih podatkov. Še največkrat jo najdemo kot drugo ali tretjo diagnozo pri bolnikih z gastroenterološkimi boleznimi. Sedaj ko se poglobljeno ukvarjamo z osteoporozo, odkrivamo vse več bolnikov, ki imajo nizko mineralno

kostno gostoto in rentgenske znake osteoporoze, v ozadju pa se skriva bolj ali manj izražena osteomalacija.

Etiopatogeneza. Za pomanjkanje vitamina D v organizmu je lahko več vzrokov. Zunanji vzroki so pomanjkanje vitamina D v prehrani ali premalo sončne svetlobe, kar niti ni tako redko pri starejših ljudeh, posebno če so slabše gibljivi. Med drugimi vzroki za osteomalacijo so najpomembnejši malabsorpcija in ledvične bolezni. Osteomalacijo zaradi malabsorpcije vidimo pri celiakiji, biliarni cirozi, po resekciji želodca ali dela tankega črevesja. Pri biliarni cirozi je motnja kom binirana: malabsorpcija vitamina in nezadostna 25-hidroksilacija vitamina D. Pri ledvičnih boleznih je zmanjšana hidroksilacija 25-(OH) vitamina D. Tako se razvije osteomalacija pri prirojeni ali pridobljeni okvari tubulov, motnjah v delovanju glomerulov ali po nefrektomiji (tabela 9.16). Pogosto so vzroki za nastanek osteomalacije kombinirani, npr. pri ledvični odpovedi se zvišajo fosfati, zniža se raven kalcija v serumu, poveča se izločanje parathormona, ki pospeši metabolizem kosti, hkrati se v okvarjeni ledvici ne tvori vitamin D. Taki bolniki se tudi ne izpostavljajo soncu. Vse naštetu privede do izrazite osteomalacije.

Hipofosfatemični (vitamin D rezistentni) rahitis je lahko prirojen ali pridobljen. Pridobljena kronična hipofosfatemija je posledica premajhnega vnosa fosfatov ali povečanega izločanja fosfatov (moteno delovanje ledvičnih tubulov). Prirojena kronična hipofosfatemija se deduje avtosomno dominantno. Identificirali so mutantni gen (PHEX). Otroci s hipofosfatemičnim rahitisom zaostajajo v rasti in kljub zdravljenju zrastejo samo do višine 150 cm. Z izjemo hipofosfatemije so vsi drugi biokemični kazalniki v mejah normale. Resorpcija kosti ni pospešena

Tabela 9.16 Vzroki za nastanek osteomalacije

POMANJKANJE VITAMINA D

- ▀ premajhno izpostavljanje kože ultravijoličnim sončnim žarkom
- ▀ pomanjkanje vitamina D v hrani

MALABSORPCIJA

- ▀ celiakija
- ▀ biliarna ciroza
- ▀ resekcija želodca
- ▀ resekcija dela tankega črevesa

BOLEZNI LEDVIC

- ▀ okvare ledvičnih tubulov
- ▀ okvare glomerulov
- ▀ prirojena hipofosfatemija (vitamin D rezistentni rahitis)

DRUGI

- ▀ zdravljenje z antikonvulzivi
- ▀ tumorji

in količina kostne mase je nespremenjena. Motena je mineralizacija. Za zdravljenje priporočajo predvsem nadomeščanje fosfatov. Ker fosfati v visokih odmerkih povzročajo hipokalcemijo in sekundarni hiperparatiroidizem, dodajamo večje količine vitamina D.

Osteomalacija po dolgotrajnem zdravljenju z antiepileptiki je verjetno posledica vpletanja zdravil v metabolizem vitamina D v jetrih. Mogoče je, da nekateri antiepileptiki tudi neposredno zavirajo delovanje osteoblastov.

Osteomalacija lahko spremlja številne benigne in maligne tumorje. Patofiziološka osnova nastanka osteomalacije, ki spremlja tumorje, ni jasna. Prevladuje hipoteza, da tumorji tvorijo določene dejavnike, ki vplivajo na proksimalne ledvične tubule in zavirajo resorpcijo fosfatov. Sledi hipofosfatemija, ki je glavna biokemična značilnost tumorsko povzročene osteomalacije. Verjetno je pomembno tudi pomanjkanje vitamina D. Klinični znaki bolezni so mišične bolečine in mišična oslabeledost ter ponavljajoči se zlomi dolgih kosti. Po odstranitvi tumorja izgine tudi kostna bolezen. Od malignih bolezni, ki jih spremlja osteomalacija, najpogosteje omenjajo karcinom na dojki in prostati, bronhialni karcinom, multipli mielom, kronično limfatično levkemijo. Osteomalacija pa lahko spremlja tudi benigne tumorje mezenhimalnega porekla, npr. sklerozirajoči angiomi, benigni angiofibromi, hemangiopericitom.

Klinična slika. Bolniki z osteomalacijo tožijo, da jih bolijo kosti. Kosti so občutljive tudi na pritisk. Pri odraščajočem organizmu (rahitis) pride do tipičnih deformacij kosti. Za osteomalacijo odraslih je značilna tudi zmanjšana moč predvsem proksimalnih mišičnih skupin. Za bolnike je največja težava dvigovanje in sedanje na nizek sedež ter hoja po stopnicah tako navzgor kot navzdol. Tudi po ravnem je lahko njihova hoja »racačoča«. Kliničnim znakom osteomalacije se pridružijo še znaki osnovne bolezni, ki je privedla do osteomalacije (npr. steatoreja pri celiakiji, številne sistemske težave zaradi bolezni ledvic, jeter itn.).

Diagnoza. Za odkrivanje osteomalacije so pomembni anamnestični podatki o prehrabnih navadah, o izpostavljenosti soncu, pa tudi o morebitnih predhodnih operacijah na želodcu in črevesju. Bolnike bomo vprašali za boleznijeter in ledvic, zanimal nas bo opis blata, spremembe pri uriniranju, sprašujemo jih po znakih hipokalcemije, kot so parestizije in krči.

S kliničnim pregledom odraslih ne bomo odkrili značilnih sprememb za osteomalacijo. Rahitis pri otrocih daje tudi klinično izrazite spremembe.

Biokemične spremembe so odvisne od vzroka osteomalacije. Plazemska koncentracija 25-(OH) vitamina D je večinoma močno znižana. Plazemska koncentracija kalcija in fosfata je tipično nizka, alkalna fosfataza pa je zvišana. Plazemski kalcij je znižan zaradi zmanjšane absorpcije iz črevesa (pomanjkanje vitamina D), fosfat je znižan zaradi fosfaturičnega učinka kompenzacijsko zvišanega parathormona. Zvišana alkalna fosfataza odraža zvečano aktivnost osteoblastov v sklopu sekundarnega hiperparatiroidizma. Osteokalcin je normalen ali zvišan. V urinu je izločanje kalcija nizko, izločanje razgradnjih produktov kolagena pa visoko. Tako tipično biokemično sliko lahko zabiše kompenzacijski hiperparatiroidizem. Pod vplivom zvišane koncentracije parathormona se koncentracija kalcija v plazmi ponovno normalizira, vendar fosfat ostaja nizek.

Pri prirojeni hipofosfatemiji (vitamin D rezistentnem rahitisu) je plazemski fosfat nizek, plazemski kalcij in alkalna fosfataza pa sta normalna. Pri okvari ledvičnih glomerulov so visoke plazemske koncentracije fosfata, sečnine in kreatinina, nizka pa je plazemska koncentracija kalcija. Pri redkih ledvičnih tubulskih defektih je navzoča še sistemska acidoza, v urinu pa najdemo proteine in glukozo (Fanconijev sindrom).

Rentgenska preiskava pokaže dokaj tipične spremembe. Za osteomalacijo so značilne deformacije zmečkanega skeleta na mestih največje obremenitve (bazilarna invaginacija, prsni koš v obliki zvonca, kifoskolioza, koksavar, simetrična protruzija acetabulov, medenica v obliki srca, upognjenost dolgih cevastih kosti).

Značilne za osteomalacijo so psevdofrakture ali Looserjeve pregraditvene cone. Pojavljajo se simetrično in so posledica nepopolnega zdravljenja mikrofraktur z nabiranjem osteoida in veziva. Rentgensko so vidne kot linearne svetline, usmerjene vertikalno na korteks kosti, v poznejših fazah obdane s sklerozo.

Pri dvomu, ali gre za osteomalacijo, je potreben pregled bioptičnega vzorca nedekalcinirane kosti. Biopsijo opravimo z manjšo silo, ker je kost mehka. Histomorfolometrično ugotavljamo povečano širino in površino nemineraliziranega osteoida. Stopnja mineralizacije je pri posameznih bolnikih različna, običajno pa je slabo vidna kalcifikacijska linija med osteoidom in mineralizirano kostjo. Ta se normalno intenzivno obarva s tetraciklinom. Odvisno od stopnje osteomalacije je resorpcijska površina povečana ali zmanjšana. V začetku bolezni ob hipokalcemiji in posledičnem hiperparatiroidizmu je resorpcija pospešena, kasneje pa je resorpcijska površina reducirana.

Diferencialna diagnoza. Prepoznavanje osteomalacije ni težavno, če le pomislimo nanjo. Ločiti jo moramo od drugih

metabolnih kostnih bolezni, predvsem od osteoporoze. To je še posebno pomembno, ker dobimo tudi pri osteomalaciji znižane vrednosti pri merjenju mineralne kostne gostote.

Pri bolnikih z izrazito oslabelejšjo proksimalnih mišičnih skupin moramo misliti tudi na revmatični polimiozitis, tirotoksično miopatijo, mišično distrofijo, miopatijo pri malignomih, dermatomiozitis in polimiozitis. Bolečine v kosteh povzročata tudi multipli mielom in levkemija. Nevrotiki pogosto navajajo slabosti in bolečine v nogah.

Preprečevanje in zdravljenje. Osteomalacijo je mogoče preprečiti s prehrano, ki vsebuje dovolj vitamina D in kalcija, ter s primernim izpostavljanjem sončni svetlobi. Zdravljenje osteomalacije, ki je posledica pomanjkanja vitamina D, je zelo uspešno. Takojšen odgovor na zdravljenje z vitaminom D dodatno potrjuje pravilnost diagnoze. Najprej izginejo bolečine v mišicah, gibljivost se poveča. Bolečine v kosteh pa se v tej prvi fazi lahko celo stopnjujejo. Plazemska koncentracija kalcija in vitamina D se počasi večata do normale, medtem ko koncentracija parathormona v plazmi pada. Koncentracija fosfatov v plazmi se poveča. Alkalna fosfataza v plazmi se lahko prehodno poveča, nato se postopoma znižuje do normalnih vrednosti. Odmerek vitamina D je odvisen od vzroka, ki je privedel do njegovega pomanjkanja. Pri običajnem pomanjkanju vitamina D zadošča že 800–1000 i. e. vitamina D dnevno. Kadar je vzrok osteomalacije malabsorpcija ali ledvična okvara, so potrebni višji odmerki ali pripravki hidroksiliranih metabolitov vitamina D (1-alfa vitamin D ali kalcitriol v dnevnem odmerku 0,25 do 1,0 µg). Sočasno moramo seveda zdraviti osnovno bolezen, ki je privedla do osteomalacije (npr. dieta brez glutenov pri glutenski enteropatiji).

PAGETOVA BOLEZEN

Opredelitev. Pagetovo bolezen poznamo tudi pod imenom osteitis deformans. To je bolezen starejših ljudi, katere osnovna značilnost je lokalizirana motnja v remodelaciji kosti. Prvotno je na obolelem delu kosti pospešena resorpcija, kateri sledi pospešena tvorba nove kosti. Obolela kost je širša, pogosto deformirana, manj trdna, bolj vaskularizirana in bolj podvržena zlomom kot zdrava.

Pogostost. V nekaterih delih sveta, posebno v Veliki Britaniji, je Pagetova bolezen zelo pogosta, medtem ko je v našem geografskem območju redka. Med našimi bolniki jih je večina s področja zgornje Mežiške doline, kjer je okolje močno onesnaženo s svincem.

Etiopatogeneza. Povzročitelj bolezni ni znan. Pogosteje se pojavlja v določenih družinah. Zato sumimo, da je pomembna genska komponenta. Povezujejo jo s kromosomi 18, 6 in 5. Vse več je podatkov, da so virusi vpleteni v nastanek Pagetove bolezni. Na mestu bolezensko spremenjene kosti so v jedrih in citoplazmi osteoklastov našli virusom podobne delčke. Mogoče je, da običajna virusna okužba, morda zgodaj v življenju, pri genetsko predisponiranih ljudeh poškoduje osteoklaste, kar se v odrasli dobi odraža kot Pagetova bolezen. Kot mogoče vzroke navajajo še zunanje dejavnike, težke kovine, med njimi tudi svinec.

Ob histološkem pregledu kosti so vidni številni in nenormalni osteoklasti, ki imajo več jeder. Osteoblasti so normalni, njihovo število pa pomnoženo. Novo nastala kost ni normalna. Zanj je značilna mozaična slika primitivne kosti z nepravilno položenimi lamelami. Kostni mozeg je prepreden s fibroznim vezivnim tkivom in krvnimi žilami. Kostni matriks je lahko nepopolno mineraliziran.

Klinična slika. Pri Pagetovi bolezni je lahko prizadeta ena kost (monoostotična oblika) ali več kosti (poliostotična oblika). Pri poliostotični obliki so praviloma prizadete asimetrične kosti. Najpogosteje sta prizadeti medenica in hrbtenica.

Večina bolnikov z monoostotično obliko Pagetove bolezni nima kliničnih znakov. Bolezen lahko odkrijemo slučajno, ko iščemo vzrok povišane alkalne fosfataze v serumu ali opravimo rentgensko preiskavo kosti s povsem drugačnim namenom.

Pri klinično izraziti Pagetovi bolezni se pojavi bolečina v predelu obolele kosti. Bolečina je navzoča tako v mirovanju kot pri gibanju. Koža nad bolečo kostjo je topla. Boleč in vnet je lahko tudi sklep, ki se prilega oboleli kosti (sekundarni artritis). Deformacije kosti so najbolj vidne na golenici, ki je upognjena naprej, na stegnenici, ki je upognjena navzven, in na hrbtenici, ki je v prsnem delu kifotična. Lobanja je tipično deformirana: glava je izrazito velika, iztopa čelni del.

Zaradi pritiska zadebeljene kosti na slušni živec bolniki lahko oglušijo. Zaradi deformacije lobanje se lahko pojavijo ohromitve različnih možganskih živcev in okvare možganskega debla, ki se klinično kažejo kot disfagija, disartrija in ataksija. Zaradi bazilarne invaginacije se lahko razvije tudi interni hidrocefalus. Zadebeljena kostna masa vretenc, povečana vaskularizacija in kompresijske frakture vretenc ogrožajo hrbtenjačo. Pojavi se lahko paraplegija ali okvara kaude ekvine.

Kot redek spremljevalni simptom hude Pagetove bolezni omenjajo tudi srčno bolezen, ki je posledica povečanega

minutnega volumna. Pospešeno delo srca je posledica povečane vaskularizacije v oboleli kosti, čeprav ni dokazov, da se v kosti razvijejo arteriovenski šanti. Bolj pogosto imajo starejši bolniki slučajno hkrati Pagetovo bolezen in srčno bolezen, ki nista v vzročni zvezi.

Redek zaplet Pagetove bolezni je sarkom. Klinično lahko nanj posumimo, če se pri bolniku z že diagnosticirano Pagetovo boleznijo nenadoma pojavi deformacija kosti ali močnejša bolečina. Rentgensko je vidna značilna destrukcija kosti. Sklerotične lezije so manj značilne od litičnih. Periostalne reakcije ni videti. Na scintigramu skeleta se prikažejo neme lezije, ki ne prevzemajo izotopa, za razliko od primarnih lezij, ki so posledica Pagetove bolezni.

Resen zaplet Pagetove bolezni je zlom obolele kosti. Zaradi povečane vaskularizacije lahko bolnik ob zlomu izgubi večje količine krvi. Bolj pogoste so fisure vzdolž konveksne površine deformiranih kosti spodnjih okončin, ki so lahko tudi asimptomatične.

Diagnoza. Najznačilnejša je zelo povišana alkalna fosfataza v serumu, ki odseva hiperaktivnost kosti pri Pagetovi bolezni. Aktivnost alkalne fosfataze je v pozitivni soodvisnosti z obsežnostjo in aktivnostjo bolezni. Kisla fosfataza je samo malenkostno zvišana. Zvišano je tudi izločanje presnovkov kolagena v seču. Koncentracija kalcija in fosfatov v serumu je običajno v mejah normale. Hiperkalcemija in hiperkalciurija lahko nastopita pri bolnikih, ki so dlje imobilizirani. Določanje osteokalcina v serumu nima diagnostične vrednosti in mnogo manj odraža intenzivnost bolezni kot raven alkalne fosfataze v serumu.

Rentgenska slika kosti je za bolezen diagnostična. Najznačilnejše je povečanje volumna prizadetega dela kosti. V začetku bolezni in pri mladih bolnikih prevladuje resorpcija kosti, ki je lahko vidna na dolgih kosteh ali na lobanji. Na dolgih kosteh je lezija ostro omejena in pogosto v obliki črke V (podoba plamena sveče), na lobanji pa jo opisujejo kot ostro omejene osteolitične defekte (osteoporosis circumscripta). Pospešeni resorpciji kosti sledi kaotična tvorba nove kosti, kar se na rentgenski sliki prikaže kot zadebelitev in deformacija kosti. Pri starejših bolnikih so pogosto vidne nepopolne frakture (mikrofrakture ali fisure) na konveksni strani največje upognjenosti deformiranih dolgih kosti, predvsem na tibiji in femurju. Scintigrafija skeleta daje uporabne podatke. Prizadeta kost namreč zelo intenzivno kopiči radioizotop in tako omogoča opredelitev razširjenosti in aktivnosti procesa pred zdravljenjem in med njim.

Običajno drugi diagnostični postopki niso potrebni. Včasih napravimo še biopsijo medenične kosti, če hočemo

dokumentirati Pagetovo bolezen ali izključiti druge sistemske bolezni kosti, npr. osteomalacijo.

Diferencialna diagnoza. Pagetovo bolezen lahko zamenjamo z osteomalacijo, ker je pri obeh boleznih zvišana aktivnost alkalne fosfataze v serumu. Različna je le rentgenska predstavitev obeh bolezni. Če ne gre drugače, jih ločimo na podlagi histološke slike kosti. Karcinom prostate z osteoplastičnimi zasevki v kosti lahko povzema Pagetovo bolezen. Toda pri karcinomu prostate z zasevki v kosti je ob alkalni fosfatazi v serumu zvišana tudi kisla fosfataza. Rentgenska slika fibrozne displazije je včasih podobna Pagetovi bolezni. Vendar se obe ločita po biokemičnih kazalnikih in klinični sliki.

Zdravljenje. Bolnikov z nesimptomatično Pagetovo boleznijo ne zdravimo. Zdravimo samo tiste, ki imajo spremembe na hrbtenici ali nosilnih kosteh (stegnenica, golenica). Za zdravljenje uporabljamo zaviralce resorpcije kosti. Najučinkovitejši so bisfosfonati (peroralni ali parenteralni) in kalcitonin. Kadar nam s posameznima skupinama zdravil ne uspe zmanjšati aktivnosti bolezni, lahko poskusimo s kombinacijo. Učinek zdravljenja nadziramo z določanjem aktivnosti serumske alkalne fosfataze in z merjenjem količine izločenega piridinolina in deoksiipiridinolina v seču. Kadar je zdravljenje uspešno, se omenjeni biokemični kazalniki zmanjšajo za več kot 50 odstotkov. Znižanje deoksiipiridinolina in piridinolina je hiter kazalnik učinka zdravljenja. Serumska alkalna fosfataza pa se tudi ob uspešnem zdravljenju zniža šele čez nekaj tednov do treh mesecev. Simptomatsko Pagetovo bolezen zdravimo z alendronatom v tabletah v odmerku 40 mg dnevno 6 mesecev ali z risedronatom v odmerku 30 mg dnevno 2 meseca. Dodajamo kalcijeve pripravke in vitamin D, da preprečimo hipokalcemijo. Novo nastala kost je lamelirirana in ni več kaotična.

Za zdravljenje je močno razširjene Pagetove bolezni in pri bolnikih, ki imajo že mnogo drugih zdravil, uporabljamo parenteralni bisfosfonat zoledronsko kislino in sicer v odmerku 5 mg v 100 ml fiziološke raztopine. Parenteralna alternativa je bisfosfonat pamidronat, ki ga dajemo v infuziji 60 mg vsakih 14 dni do skupne doze 300 mg. Ob ponovnem zagonu bolezni lahko ponovimo zdravljenje. Indikacije za zdravljenje s kalcitoninom in bisfosfonati so različne. Kalcitonin uporabljamo predvsem za lajšanje kostne bolečine, za osteolitično obliko Pagetove bolezni in za preoperativno zdravljenje. Kalcitonin zmanjša namreč vaskularizacijo obolelega predela kosti, na katerem želimo opraviti kirurški poseg. Dajemo ga v odmerku 100 i. e. dnevno im. ali sc.

celjenja ter deformacije, ki so posledica starih zaceljenih zlomov. Značilnost celjenja zlomov je ustvarjanje izredno obilnega kalusa, ki lahko obda celotno diafizo. Biokemične spremembe niso značilne, je pa v primerjavi z zdravo populacijo pogostejša hiperkalciurija, pri tipu IV pa često zasledimo znižane aktivnosti serumske alkalne fosfataze. Prenatalna diagnoza je mogoča v prvem trimestru z analizo plodovega DNK.

Diferencialna diagnoza. Tip II, ki se pokaže ob rojstvu, moramo razlikovati od drugih smrtnih pritlikavosti s kratkimi okončinami, kot so hipofosfatemija, ahondrogeza in ahondroplazija. V odraščajoči dobi je mogoča zamenjava tipa I ali IV z juvenilno osteoporozo.

Zdravljenje. Posebno skrb moramo posvetiti bolnikom s tipom III, ki imajo izrazito deformirane kosti. Taki bolniki lahko živijo dolgo in so normalno inteligentni. Kirurške korekcije kosti niso nikoli uspešne. Bolje si je prizadevati za ustrezno rehabilitacijo, prilagoditev na življenje s telesno okvaro in vztrajati na dobri izobrazbi. Intermintentno zdravljenje s pamidronatom iv. izboljša mineralizacijo skeleta in zmanjša lomljivost kosti, ne priporočajo pa ga za zdravljenje tipa IV, pri katerem lahko potencira že navzoče odklone v mineralizaciji.

DRUGE BOLEZNI KOSTI

MARFANOV SINDROM

Opredelitev. Marfanov sindrom je dominantno dedna bolezen, ki je pri večini bolnikov posledica mutacije fibrilinskega gena na kromosomu 15. Motena je sinteza fibrilina, ki je sestavina kosti in podpornih ligamentov leč. Fibrilin se nahaja tudi v tkivih, ki imajo v svoji sestavi elastin, kot npr. stena aorte. Tako si lahko razložimo klinično sliko, v kateri iztopa prizadetost okostja, srčnožilnega sistema in oči.

Pogostost. Njena pojavnost je 1:5.000.

Klinična slika. Klinična slika je zelo različna. Včasih je bolezen prepoznavna že na prvi pogled, pogosto pa je vodilen samo eden od simptomov. Tipični bolnik je zelo visok, okončine so nesorazmerno dolge. Prsti so dolgi, tanki (arahnodaktilija). Sklepi so neobičajno upogljivi. Prsni koš je asimetrično izobličen. Prsnica lahko prominira ali pa je vdolbena. Pogosta je skolioza, ki je lahko bolj ali manj izrazita. Trdo nebo je običajno visoko in ozko (gotsko).

Tipična je dislokacija očesnih leč navzgor ali vstran (pri homocistinuriji sta leči dislocirani navzdol). Dislokacija leč je lahko navzoča že ob rojstvu ali pa se pojavi kasneje in se izrazi kot nihanje roženice pri očesnih gibih (iridodoneza). Aksialna dolžina zrkla je povečana, kornea je sploščena.

V sklopu Marfanovega sindroma so najusodnejše spremembe na aorti: dilatacija ascendentnega dela aorte, insuficienca aortnih zaklopk in disekcija stene. Najpogosteje se pojavi disekcija v ascendentni aorti in se lahko širi navzgor ali navzdol.

Diagnoza. Biokemični kazalniki za bolezen niso značilni. Pri neznačilni klinični sliki in brez pozitivne družinske anamneze je težko napraviti diagnozo.

Diferencialno diagnostično moramo predvsem pomisliti na homocistinurijo.

Zdravljenje usmerimo v simptome, ki so moteči in ogrožajo življenje. Skoliozo lahko popravimo operativno in stabiliziramo hrbtenico. Z dodajanjem spolnih hormonov v času pred puberteto poskušamo zaustaviti rast. Redko je treba odstraniti dislocirane leče. Običajno samo korigiramo miopijo. Glede na najnovejša dognanja je priporočljivo dajati blokerje beta za preprečevanje aortne dilatacije. Progresivno širjenje aorte in napredovanje aortne insuficience sta indikaciji za operacijo proksimalne aorte (glej tudi stran 313).

EHLERS-DANLOSOV SINDROM

Z imenom Ehlers-Danlosov sindrom označujemo heterogeno skupino bolezni, ki so posledica motnje v tvorbi kolagena. Najprej so uvrščali v sindrom samo bolezni, ki so se kazale z nenormalno elastično kožo, ki se slabo zdravi po poškodbi, in čezmerno gibljivost sklepov. Označili so jih kot tip I, II in III, za katere je značilno, da so dedni in se prenašajo avtosomno dominantno. Kasneje so dodajali še druge simptome, kot npr. ruptura žil pri tipu IV (vaskularni tip) Ehlers-Danlosovega sindroma. Bolezen nastane zaradi mutacije COL 3 A1 gena, ki se odrazi v spremenjeni strukturi kolagena tipa III.

V zadnjem času so razširili Ehlers-Danlosov sindrom še na tipe od V do IX. Pri tipu VI in VII so osnovni klinični sliki (hiperelastični in hiperfragilni koži ter hiperobilnosti sklepov) priključili še deformacije skeleta (skolioza, nizka telesna rast).

HIPOFOSFATAZIJA

Opredelitev. Hipofosfatazija je redka avtosomno recesivna bolezen, za katero je značilno pomanjkanje tkivno

nespecifičnega izoencima alkalne fosfataze (kostna in jetrna frakcija). Intestinalna in placentarna izoencima alkalne fosfataze nista prizadeta. Primarni defekt je v mutaciji gena za alkalno fosfatazo na kromosomu 1. Zaradi pomanjkanja alkalne fosfataze sta moteni mineralizacija kosti in denticija. Pri histološkem pregledu kosti vidimo čezmerno količino osteoida, podobno kot pri rahitisu ali osteomalaciji.

Klinična slika. Ločimo več kliničnih slik: od smrtne perinatalne do asimptomatske pri odraslih.

Novorojenčki s hipofosfatazijo so hipotoni in imajo hiperkalcemijo ter hiperkalciurijo. Zaradi prezgodnje sinostoze kranialnih kosti se poveča intrakranialni tlak in pride do proptoze in edema optične papile.

Milejše oblike hipofosfatazije se lahko kažejo pri otrocih samo z motnjo v denticiji; če so prizadete tudi kosti, otroci kasneje shodijo in imajo deformirane noge, zadebeljena kolena, zapestja, skočne sklepe in so nizke telesne rasti. Pri odraslih se bolezen kaže kot progresivna okorelost z bolečinami v kosteh in pogostimi zlomi. Približno polovica bolnikov navaja rahitis v otroštvu in prehitro izgubo mlečnih zob. Tudi stalni zobje običajno hitro izpadejo. Možne so delne frakture ali fisure dolgih kosti, ki se pojavljajo na konveksni zunanji strani.

Zdravljenje. Zdravljenje je simptomatsko. Prenatalna diagnoza z merjenjem aktivnosti alkalne fosfataze v celicah amnijske tekočine je zanesljiva, v novejšem času se uporablja tudi analiza DNK.

AHONDROPLAZIJA

Ahondroplazija je prirojena avtosomna dominantna pritlikavost. Povzroči jo mutacija v genu receptorja-3 za fibroblastni rastni faktor (FGFR3). Motnja se kaže v nenormalni rasti hrustanca v epifizah. Hrustanec se nabira kot brezoblična masa na koncu dolgih kosti. Tako so okončine izrazito kratke, trup pa je normalne velikosti. Lobanja je velika, obraz majhen, nosni greben je sploščen. Inteligenca je normalna.

SPONDILOEPIFIZNA DISPLAZIJA

Spondiloepifizna displazija je dedna bolezen, ki jo povzroči mutacija gena za kolagen tip 2. Klinično se kaže kot pritlikavost z neproporcionalno kratkim trupom. Predvsem je prizadeta hrbtenica. Vretenca so sploščena zaradi motnje v osifikaciji.

CAMURATI-ENGELMANNOVA BOLEZEN (PROGRESIVNA DIAFIZNA DISPLAZIJA)

Je redka prirojena avtosomno dominantna bolezen in je posledica mutacij v genu za transformirajoči rastni faktor beta 1 (TGFB1). Klinično se kaže kot progresivno endostalno in periostalno širjenje diafiz dolgih kosti. Izjemoma lahko prizadene tudi hrbtenico in lobanjo. Mišičje je slabo razvito in atrofično, podkožno tkivo je atrofično ali pa ga sploh ni. Otroci imajo izrazite bolečine v nogah. Izgled bolnika je tipičen. Glava je lahko velika, z izstopajočim čelnim predelom in proptozo, okončine so tanke, skoraj brez mišic in z zadebeljenimi kostmi. Kadar je prizadeta lobanja, se lahko pojavijo pareze kranialnih živcev. Puberteta je zakasnela.

Rengensko so vidne omejene zadebelitve diafiz, ki so običajno simetrične. Epifize niso prizadete. Bolniki imajo povišano aktivnost serumske alkalne fosfataze in zvečano izločanje metabolitov kolagena v urinu. Lahko se pojavi tudi hipokalcemija in hipokalciurija.

Potek bolezni je nepredvidljiv. Lahko se pojavijo spontane remisije. Bolečine v kosteh včasih popustijo po zdravljenju z glukokortikoidi.

OSTEOPETROZA

Osteopetroza je heterogena motnja, katere osnovna značilnost je povečanje mineralne kostne gostote. Motnja je v nesposobnosti osteoklastov, da opravijo svojo nalogo in resorbirajo kost. Poznani sta dve obliki bolezni: avtosomno recesivno dedna huda osteopetroza, ki se končna smrtno v zgodnjem otroštvu, in avtosomno dominantno dedna blažja oblika, ki jo odkrijemo samo z rentgenskim slikanjem. Včasih se tudi pri blagi obliki bolezni vrstijo zlomi dolgih kosti ali malih kosti dlani in stopal.

FIBROZNA DISPLAZIJA

Morfološka osnova bolezni je razrast fibroznega tkiva znotraj skeleta. Fibrozno tkivo se lahko razraste samo v eni kosti ali pa kar difuzno v skeletu. Poliostotično obliko spremljajo tudi hormonske spremembe. Vzrok bolezni je mutacija gena za alfa podenoto G-proteina. Bolezen ni dedna.

Monoostotična fibrozna displazija. Je sorazmerno pogosta bolezen, s katero se ukvarjajo skoraj izključno ortopedi. Bolezen se lahko pojavi v vsaki kosti, bolj običajno pa na gornjem delu femurja. Najpogosteje jo odkrijemo, ko pride do zloma kosti. V diferencialni diagnozi moramo upoštevati vse bolezni, ki se pokažejo s sistami v kosteh (Pagetova bolezen, hiperparatiroidizem z osteitis fibrosa cystica). Kadar se pojavijo zlomi, je zdravljenje kirurško.

Poliohistotična fibrozna displazija. Znana je tudi pod imenom McCune-Albrightov sindrom. Značilne so ciste v kosteh po eni strani telesa, rjava pigmentacija kože po isti strani telesa ter prezgodnja puberteta. Možne so tudi druge hipotalamično-hipofizne motnje. Pojavlja se pretežno pri deklicah. Pokaže se med 3. in 10. letom starosti. Prezgodnja puberteta se pojavi pri približno polovici bolnic s poliohistotično fibrozno displazijo in je tedaj v ospredju klinične slike. Če se bolezen ne kaže s prezgodnjo spolno dozorelostjo, opozorijo nanjo zlomi in deformacije kosti.

Pri poliohistotični obliki bolezni sta lahko aktivnost alkalne fosfataze v plazmi in izločanje metabolitov kolagena v seču zmerno zvišana, koncentraciji plazemskega kalcija in fosfata pa sta običajno v mejah normale. Pri histološkem pregledu kosti najdemo številne pomnožene osteoklaste in osteoblaste. Korteks in kostno svetlino dobesedno nadomesti fibrozno tkivo, ki je tudi vzrok za lomljivost kosti. Zdravljenje zlomov je hitro, kalus je obilen. V diferencialni diagnozi dela največ težav kostna neurofibromatoza, pri kateri so navzoče tudi kožna pigmentacija, deformacije kosti in včasih hipofosfatemična osteomalacija. Pigmentacije na koži pri neurofibromatozi so ostro ločene od okolice. Na koži so tudi druge, za neurofibromatozo tipične spremembe. Za neurofibromatozo je značilna zelo ostra kifoskolioza na zgornjem torakalnem delu hrbtenice.

Zdravljenja poliohistotične fibrozne displazije tako rekoč ni. V zadnjem času poizkušajo zdravljenje s pamidronatom, ki naj bi nekoliko zmanjšal kostne spremembe.

PROGRESIVNA OSIFICIRAJOČA FIBRODISPLAZIJA

Opredelitev. Progresivna osificirajoča fibrodisplazija (fibrodysplasia ossificans progressiva) je redka prirojena bolezen vezivnega tkiva, za katero so značilni malformacija palca na nogi in ponavljajoče epizode bolečih oteklina mehkih tkiv in mišic, ki se končajo s heterotopno osifikacijo. Bolezen je izjemno redka, povzroči pa jo mutacija v genu za receptor za kostni morfogenični protein (BMP) tipa 1.

Pogostost. Incidenca je približno 1 na 2 milijona živo rojenih. Bolezen je dominantno dedna.

Klinična slika. Bolezen prepoznamo, ko nenadoma oteče mišica. Prizadeto mesto je boleče. Oteklina in bolečina

se lahko pojavita spontano ali po najmanjši poškodbi (npr. po im. injekciji). Znaki vnetja trajajo približno 2 tedna. Nato postane mišica trda in čez približno mesec dni se v njej pojavi kostno tkivo. Otroci običajno zbolijo že v prvih desetih letih življenja. Bolezen v svojem tipičnem poteku najprej prizadene zgornje paraspinalne mišice, nato se širi na ramenski obroč, kolke, kolena. Postopoma zakostenele mišice okrog sklepov onemogočajo gibanje. Zakostenelost žvekalnih mišic ovira hranjenje, ankiloza in kifoza ovirata delovanje srca in pljuč. Osifikacij ni v gladkih mišicah, v srčni mišici ter v majhnih mišicah dlani in stopal.

Diagnoza. Na rentgenski sliki okostja so vidne deformacije še pred okvaro in osifikacijo mehkih tkiv. Karakteristično so spremenjeni palec na nogi in cervikalna hrbtenica. Kratek, zadebeljen palec v hallux valgus položaju pri novorojencu je lahko prvi znak bolezni. Vrat je kratek zaradi fuzije cervikalnih vretenc. Pogoste so eksostoze. Na obolelih delih mehkih tkiv je po strukturi vidno povsem normalno ektopično kostno tkivo. Z biokemično analizo krvi ne odkrijemo odstopov od normale.

Zdravljenje. Uspešnega zdravljenja ni. Poskusili so zdraviti z ACTH, glukokortikoidi, nesteroidnimi antirevmatiki, etidronatom, varfarinom, vendar vse brez uspeha. Poročajo o minimalnih uspehih, ko so sočasno dajali glukokortikoide in etidronat v obdobjih zagona bolezni. Kirurgi odstranjujejo kosti ob sklepih in jih poskušajo sprostiti, vendar uspehi niso dobri.

Prognoza bolezni je slaba. Zakostenijo lahko vsi veliki sklepi in bolnik je nepokreten ter odvisen od tuje pomoči. Kljub temu bolniki lahko dočakajo visoko starost, če ne umrejo zaradi pljučnih zapletov.

TEMELJNI UČBENIKI IN MONOGRAFIJE

Rosen CJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 7th ed. New York 2008, Published by the American Society for Bone and Mineral Research.
www.shef.ac.uk/FRAX.