

Από την Α' Ορθοπαιδική Χειρουργική Κλινική και το Ορθοπαιδικό Κέντρο Έρευνας και Εκπαίδευσης, «Παναγιώτης Ν. Σουκάκος», Εθνικόν και Καποδιστριακόν Πανεπιστήμιον Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ» Διευθυντής: Καθηγητής Παναγιώτης Ι. Παπαγγελόπουλος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Συνδρομική μακροκεφαλία και υπερανάπτυξη σκελετού:

Μελέτη μεταβολισμού και πυκνότητας οστών στο σύνδρομο Sotos



Του

Χαράλαμπου Καπόγιαννη

Παιδιάτρου

Αθήνα, Απρίλιος 2021

ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ



ΘΗΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΗΙΤΡΟΝ
ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ
ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΙΝ ΚΑΤΑ
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ
ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΖΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΤΗΣ
ΑΣΘΑΙΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΧΗΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ
ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ
ΚΑΙ ΒΙΟΝ ΚΟΙΝΩΣΑΣ ΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ
ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ ΘΑΙ
ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΖ ΟΥΤΕΟΝ ΑΔΕΛΦΟΙΣ

ΙΣΩΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΧΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΖΥΓΓΡΑΦΗΣ
ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΞΗΣ
ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ
ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΧΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕ
ΓΡΑΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΟ ΑΛΛΟ
ΔΕΟΝΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗ ΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΝΟΝΩΝ
ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΕΠΙΔΗΑΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΔΔΙ
ΚΙΗ ΕΙΡΖΕΙΝ ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΒΟΗΓΗΣΟΜΑΙ ΖΥΜΒΟΝΑΙΗΝ
ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΟΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ. ΠΕΣΣΟΝ ΘΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ
ΑΓΝΟΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΟΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΗΝ ΕΜΗΝ ΟΥΤΕ ΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΑΙΘΙΟΝΤΑΣ ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ
ΕΡΓΑ ΤΗΣΙ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡΗΖΙΟΣ ΤΗΣ ΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ
ΕΣΩ ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ
ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΘΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΘΡΟΔΙΣΙ
ΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥ
ΦΕΡΩΝΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ ΔΑ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΗΗ ΚΑΙ ΙΔΩ Η Δ
ΚΟΥΣΩ Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΔΜΗ
ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΑΔΑΕΕΣΘΑΙ ΕΖΩΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ
ΕΙΜΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΥΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ
ΠΟΙΚΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΖΥΓΧΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΝ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΧΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ
ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑ ΒΑΙΝΩΝΤΙ ΔΕ ΚΑΚΕΠΙΟΡΚΟΝΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ
ΤΟΥΤΕΩΝ

Ημερομηνία αίτησης: 06/11/2016

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 29/11/2016

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 23/02/17

Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής: 19/04/2021

“Συνδρομική μακροκεφαλία και υπερανάπτυξη σκελετού: Μελέτη μεταβολισμού και πυκνότητας οστών στο σύνδρομο Sotos”

Τριμελής Επιτροπή

Δρ Παναγιώτης Παπαγγελόπουλος

Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών

Δρ Όλγα Σαββίδου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ορθοπαιδικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών

Δρ Έλενα Φρυσίρα

Καθηγήτρια Ιατρικής/Κλινικής Γενετικής, Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών

Συνεργαζόμενα κέντρα

- 1: Α' Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Μονάδα Σπονδυλικής Στήλης, Ορθοπαιδικό Κέντρο Έρευνας και Εκπαίδευσης «Παναγιώτης Ν. Σουκάκος» Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών»
- 2: Τμήμα Ιατρικής/Κλινικής Γενετικής, Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»
- 3: Τομέας Νοσημάτων Μεταβολισμού Οστών και Μετάλλων, Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού (ΙΥΠ):
 - **Δρ Άρτεμις Δουλγεράκη**, παιδίατρος (Μεταβολισμός οστών)
 - **Δρ Ελένη Αθανασοπούλου**, βιοχημικός
 - **Γεώργιος Πολυζώης**, ακτινολόγος

Επταμελής Επιτροπή

Δρ Παναγιώτης Παπαγγελόπουλος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών, Τμήμα Ιατρικής Σχολής, Α' Ορθοπαιδική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών»

Δρ Έλενα Φρυσίρα, Καθηγήτρια Ιατρικής/Κλινικής Γενετικής, Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών, Τμήμα Ιατρικής Σχολής

Δρ Βασιλική Παπαευαγγέλου, Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών, Τμήμα Ιατρικής Σχολής, Νοσοκομείο «Αττικών»

Δρ Όλγα Σαββίδου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ορθοπαιδικής, Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών, Τμήμα Ιατρικής Σχολής, Α' Ορθοπαιδική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών»

Δρ Βασίλειος Κοντογεωργάκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών, Τμήμα Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών»

Δρ Ολυμπία Παπακωνσταντίνου, Επίκουρη Καθηγήτρια, Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών, Τμήμα Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών»

Δρ Παναγιώτης Κουλουβάρης, Επίκουρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών, Τμήμα Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών»

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	6
Δημοσιεύσεις – Παρουσιάσεις σε συνέδρια	7
Βιογραφικό	8
Περίληψη	9-10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΕΙΣΑΓΩΓΗ	
Σωματική αύξηση	11
Σύνδρομο Sotos	12-14
Οστική πυκνότητα	14-15
Οστεοπόρωση	16-17
Σκολίωση	17-18
Δείκτες οστικού μεταβολισμού	19
Δείκτες οστικού σχηματισμού	19
Δείκτες οστικής απορρόφησης	20
Βιταμίνη D	20-21
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Σκοπός Μελέτης	21-22
Μεθοδολογία	22-23
Κλινικοί Παράμετροι.	23-24
Οστική Πυκνότητα-Γεωμετρία Οστών	24-25
Οστικός Μεταβολισμός	25-26
Βιοηθική	26
Στατιστική ανάλυση	26-27
Περιγραφική στατιστική ανάλυση – Αποτελέσματα	
• Κλινική εξέταση – Ιστορικό	27-29
• Οστική πυκνότητα	30-34
• Βιοχημικός – Ορμονολογικός έλεγχος	34-35
• Δείκτες οστικού μεταβολισμού	35-36
• Γεωμετρία των οστών – Μυϊκή μάζα – Λιπώδης ιστός	36
• Συγκρίσεις μεταξύ υποομάδων	36-37
Συσχετίσεις	38-39
Συζήτηση	39-42
Περιορισμοί Μελέτης	42-43
Συμπέρασμα	43-44
Abstract	45-46
Βιβλιογραφία	47-49

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλλαν στην πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης. Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέπων της παρούσας εργασίας, καθηγητή Ορθοπαιδικής (Τμήμα Ορθοπαιδικής, Νοσοκομείο «Αττικόν») **κ. Παπαγγελόπουλο Παναγιώτη**, για την καθοδήγηση, το ενδιαφέρον, τη συμπαράσταση, την κατανόηση και τη βοήθεια του στην εκπλήρωση αυτής της μελέτης.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης την αναπληρώτρια καθηγήτρια (Τμήμα Ορθοπαιδικής, Νοσοκομείο «Αττικόν») **κ. Σαββίδου Όλγα**, καθώς και την καθηγήτρια Κλινικής/Ιατρικής Γενετικής **κ. Φρυσίρα Ελένη (Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών)** για την καθοδήγηση, τη στήριξη και τη βοήθειά τους στην υλοποίηση της διδακτορικής μου διατριβής.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την **κ. Δουλγεράκη** (παιδιάτρος, Τμήμα Μεταβολισμού των Οστών, Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού) για την πολύτιμη βοήθεια της, την καθοδήγηση και το αμέριστο ενδιαφέρον της στην εκπλήρωση αυτής της μελέτης.

Ειλικρινές ευχαριστίες οφείλω και στον **κ. Πολυζώη Γιώργο** (ακτινολόγος, Τμήμα Μεταβολισμού των Οστών, Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού) καθώς και την **κ. Αθανασοπούλου Ελένη** (βιοχημικός, Τμήμα Μεταβολισμού των Οστών, Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού) για τη σημαντική τους βοήθεια στη διενέργεια των απεικονιστικών και εργαστηριακών εξετάσεων.

Την περίοδο συνεργασίας μου μαζί τους αποκόμισα ανεκτίμητη γνώση και εμπειρία καθώς και αυτογνωσία και προσωπική ωρίμανση.

Δημοσιεύσεις

- **Annals of Pediatrics and Child Health**

Bone mineral density and skeletal manifestations in patients with Sotos syndrome

Charalampos Kapogiannis¹, Artemis Doulgeraki², Olga D. Savvidou³, Helen Athanasopoulou², Giorgos Polyzois², Helena Fryssira⁴, Panayiotis J. Papagelopoulos³

Παρουσιάσεις σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια

- **Σύνδρομο υπερανάπτυξης: Παρουσίαση μίας ελληνικής μελέτης κοόρτης στο σύνδρομο Sotos**, Παγκρήτιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 2019
Καπόγιαννης, Δουλγεράκη, Πολυζώης, Αθανασοπούλου, Φρυσίρα, Σαββίδου, Παπαγγελόπουλος
- **Παρουσίαση ενός παιδιατρικού ασθενή με σύνδρομο Wolfram**
Παγκρήτιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Παγκρήτιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 2019
Καπόγιαννης, Μαμουλάκης, Βρουβάκη, Φωστήρα, Παπαδοπούλου, Γαλανάκης
- **Ένα σπάνιο περιστατικό ασθενή με σύνδρομο Cornelia de Lange και σακχαρώδη διαβήτη τύπου I**, Παγκρήτιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 2019
Μαμουλάκης, Παπαδοπούλου, Καπόγιαννης, Έλκα, Περδικογιάννη, Γαλανάκης
- **Σύνδρομο υπερανάπτυξης του σκελετού και σκελετική υγεία. Παρουσίαση μίας ελληνικής παιδιατρικής μελέτης στο σύνδρομο Sotos**, Joint meeting of the Society for the Study of Bone Metabolism and the Dutch Society for Calcium and Bone Metabolism, 2019
Δουλγεράκη, Καπόγιαννης, Πολυζώης, Παπαγγελόπουλος, Αθανασοπούλου, Φρυσίρα, Σαββίδου
- **Αποτελέσματα βιοψίας νεφρού σε 335 παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο**, Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, 2020
Καπόγιαννης Α, Καπόγιαννης Χ, Στεργίου, Νικολακέα, Κοσκινά, Γακιοπούλου,
- **Οστική πυκνότητα και σκελετικά ευρήματα σε παιδιατρικούς ασθενείς με σύνδρομο Sotos**, Greek Society of Orthopaedic surgery and Trauma, Athens, 2020
Καπόγιαννης, Δουλγεράκη, Σιούτης, Σουκάκου, Κασπίρης, Φρυσίρα, Σαββίδου, Παπαγγελόπουλος

Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα

Του

Χαράλαμπου Καπόγιαννη

Στοιχεία

Ημερομηνία γέννησης: 13/01/90

Τόπος γέννησης: Αθήνα

Εθνικότητα: ελληνική

Ξένες γλώσσες

Αγγλικά (C.L.E.), Γερμανικά (ABITUR-Γερμανική Σχολή Αθηνών)

Εκπαίδευση

Εράσμιος Σχολή (1995 - 2001) Γερμανική Σχολή Αθηνών (2001 - 2007)

Ιατρική Σχολή Κρήτης (2008 - 2014) Στρατιωτική θητεία: Α.Σ.Α.Ε.Δ. (2008 - 2009)

Υπηρεσία Υπαίθρου: Π.Ι. Δροσιάς - Ρέθυμνο (2015 - 2016)

Ειδίκευση στην Παιδιατρική

- Γενικό Νοσοκομείο Αγίου Νικολάου (2016 - 2017)
- Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου (ΠΑΓΝΗ) (2017-2020)
- Παρακολούθηση στο Παιδονεφρολογικό Τμήμα του Νοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» (1/1/21 –1/04/21)
- Επικουρικός Επιμελητής Β' στο Νοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία» (7/04/21 έως και σήμερα)

Σεμινάρια

- Advanced Pediatric Life Support (A.P.L.S.), 2017
- Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο: Καρδιακή ακρόαση στην παιδική ηλικία Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 2020

Περίληψη

Θέμα: Συνδρομική μακροκεφαλία και υπερανάπτυξη σκελετού:

Μελέτη μεταβολισμού και πυκνότητας οστών στο σύνδρομο Sotos

Στόχος μελέτης

Το σύνδρομο Sotos είναι ένα σπάνιο σύνδρομο υπερανάπτυξης του σκελετού με συχνότητα 1-9/100.000 παιδιά, το οποίο οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο NSD1. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ιδιαίτερα δεδομένα σχετικά με το σκελετικό προφίλ των ασθενών αυτών στην τρέχουσα βιβλιογραφία. Ο βασικός μας στόχος ήταν να αποτυπώσουμε το σκελετικό προφίλ ασθενών με κλινικά και γενετικά επιβεβαιωμένο σύνδρομο Sotos, καθώς και να βρούμε την πιο αξιόπιστη μέθοδο διόρθωσης της οστικής πυκνότητας (BMD) λόγω του μεγάλου αναστήματος. Οι δύο μέθοδοι διόρθωσης της οστικής πυκνότητας που χρησιμοποιήθηκαν και συγκρίθηκαν μεταξύ τους ήταν βάσει ηλικίας για το ύψος (“Ht-A”) και βάσει οστικής ηλικίας (“BA”).

Ασθενείς και μέθοδος

Η οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (LS, lumbar spine) και της ολόσωμης εξαιρουμένης της κεφαλής (TBLH, total body less head) εκτιμήθηκαν με τη βοήθεια της απορροφησιμετρίας με διπλοενεργειακή δέσμη φωτονίων (DXA). Επιπλέον εκτιμήθηκε η γεωμετρία των οστών, η οστική ισχύς, η μυϊκή μάζα καθώς και το ποσοστό λιπώδους ιστού. Αναφορικά με τον οστικό μεταβολισμό μετρήθηκαν βασικοί βιοχημικοί και ορμονολογικοί δείκτες, καθώς και δείκτες οστικού σχηματισμού και απορρόφησης των οστών. Τέλος ελήφθησαν πληροφορίες σχετικά με τη διατροφή (με έμφαση στην ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου), το ιστορικό καταγμάτων και σκελετικού άλγους και σημειώθηκαν τυχόν μυοσκελετικές ανωμαλίες και συννοσηρότητες.

Αποτελέσματα

Συνολικά εκτιμήθηκαν δεκαοχτώ ασθενείς με γενετικά επιβεβαιωμένο σύνδρομο Sotos ηλικίας πέντε έως δεκαοχτώ ετών. Δώδεκα ασθενείς (67%) είχαν σκολίωση. Δε σημειώθηκε θετικό ιστορικό κατάγματος ή αξιοσημείωτο σκελετικό άλγος στους ασθενείς μας. Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν μειωμένη ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου (<1000mg/24h). Ένας ασθενής είχε ανεπάρκεια 25-(OH)-vitD (14.7ng/ml) και έλαβε θεραπεία με χοληκαλσιφερόλη. Οι διάμεσες τιμές της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής

μοίρας της σπονδυλικής στήλης και της ολόσωμης εξαιρουμένης της κεφαλής, που δεν είχαν προσαρμοστεί με βάση το μεγάλο αναστήμα (un, unadjusted) ήταν φυσιολογικές. Όταν όμως έγινε προσαρμογή των παραπάνω τιμών βάσει διορθωμένης ηλικίας για το ύψος (“Ht-A”), αλλά και βάσει οστικής ηλικίας (“BA”) παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση των παραπάνω τιμών, κυρίως στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Οι διάμεσες τιμές των δεικτών του οστικού μεταβολισμού ήταν φυσιολογικές. Αναφορικά με τη γεωμετρία των οστών η διάμεση τιμή του μήκους των οστών ήταν 97,5%, υψηλότερη δηλαδή σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, κάτι αναμενόμενο όμως δεδομένου του μεγάλου αναστήματος και της υπερανάπτυξης στα πλαίσια του συνδρόμου. Οι διάμεσες τιμές του πλάτους, του βάρους των οστών, της οστικής ισχύς, της μυϊκής μάζας και του λιπώδους ιστού ήταν φυσιολογικές. Τέλος αναφορικά με τον οστικό μεταβολισμό βρέθηκαν οι εξής στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις: αρνητική συσχέτιση μεταξύ του Z-score BMD TBLH (“BA”) ($r: -0.731, p < 0.05$) και της έκκρισης ασβεστίου στα ούρα (UCA/Ucr) και θετική συσχέτιση μεταξύ του Z-score BMD LS (“BA”) και της οστεοκαλσίνης (OC) ($r: 0.57, p < 0.05$).

Συμπέρασμα

Δεν υπήρχε ένδειξη οστεοπόρωσης στους ασθενείς μας. Όμως, η οστική πυκνότητα που είχε διορθωθεί βάσει οστικής ηλικίας αλλά και βάσει ηλικίας για το ύψος ήταν σαφώς επηρεασμένη. Επίσης παρατηρήθηκε, ότι η διόρθωση της οστικής πυκνότητας βάσει οστικής ηλικίας αντανakλούσε το σκελετικό προφίλ των ασθενών καλύτερα, καθώς σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με δείκτες του οστικού μεταβολισμού (UCA/Ucr, OC). Επομένως, οι OC και UCa/Ucr θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες για την αξιολόγηση της σκελετικής υγείας ασθενών με σύνδρομο Sotos.

Λέξεις – κλειδιά

BMD: οστική πυκνότητα, **TBLH**: ολόσωμη εξαιρουμένης της κεφαλής, **LS**: οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, **Ht-A**: βάσει αναστήματος, **BA**: οστική ηλικία

Εισαγωγή

1) Σωματική αύξηση

Η ανθρώπινη σωματική αύξηση είναι μία πολύπλοκη διαδικασία που εξαρτάται από γενετικούς, διαιτητικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ξεκινάει από την εμβρυική ζωή και τερματίζεται στην ενήλικη ζωή με το κλείσιμο των επιφυσειακών πλακών. Αρκετοί παράγοντες που σχετίζονται με την ισορροπία του πολλαπλασιασμού και της γήρανσης των χονδροκυττάρων στην επιφυσειακή πλάκα φαίνεται να επηρεάζουν τη σωματική αύξηση [1].

Το ενδοκρινικό σύστημα είναι καθοριστικό. Η κύρια ορμόνη που σχετίζεται και επηρεάζει τη σωματική αύξηση είναι η αυξητική ορμόνη (GH) [1]. Η σωματική αύξηση του εμβρύου εξαρτάται από την υγεία της μητέρας (κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης), από την μητρική διατροφή και την λειτουργία του πλακούντα και καθορίζεται από τη σωματομεδίνη (IGF-1), την IGF-2 και την ινσουλίνη. Η σωματική αύξηση στην εφηβεία χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση του άξονα (υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες) και συγκεκριμένα από την αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων και οιστρογόνων που οδηγούν με τη σειρά τους σε αύξηση της έκκρισης αυξητικής ορμόνης (GH). Η αυξητική ορμόνη εκκρίνεται κατά ώσεις από την υπόφυση κυρίως κατά τη διάρκεια της νύχτας και ρυθμίζεται από την εκλυτική ορμόνη GHRH που παράγεται από τον υποθάλαμο [2].

Η σωματοστατίνη αντίθετα έχει ανασταλτική δράση. Ένας δεύτερος μηχανισμός που είναι ήδη γνωστό ότι επηρεάζει αρνητικά τη σωματική αύξηση είναι οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, μόρια δηλαδή, τα οποία αυξάνονται σε περίπτωση ενός φλεγμονώδους νοσήματος. Επιπλέον η παρακρινής δράση ορισμένων πρωτεϊνών έχει βρεθεί ότι επιδρούν στην αύξηση. Τέτοιες πρωτεΐνες είναι αυξητικοί παράγοντες ινοβλαστών καθώς και διάφορες πρωτεΐνες που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των οστών [2].

Υπάρχουν αρκετά γενετικά νοσήματα, στα οποία εμφανίζεται παθολογικά μειωμένη ή αυξημένη σωματική αύξηση (υπερανάπτυξη), πολλές φορές μάλιστα για άγνωστη αιτία [3]. Τα πιο γνωστά σύνδρομα υπερανάπτυξης του σκελετού είναι τα παρακάτω: Sotos syndrome, Malan syndrome, Marschall-Smith syndrome, Weaver syndrome, Simpson-Golabi-Behmel syndrome, Perlman syndrome, Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome, PI3K-related, Proteus syndrome, Beckwith-Wiedemann syndrome, fibrous dysplasia, Klippel-Trenaunay-Weber και Maffucci [3].

1) Σύνδρομο Sotos

Το σύνδρομο Sotos είναι ένα από τα πιο γνωστά σύνδρομα υπερανάπτυξης του σκελετού με συχνότητα 1-9/100.000 παιδιά (Orphanet), που οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο NSD1 (the nuclear -receptor- binding SET-domain-containing protein I, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5 (5q35) [3]. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη, που έχει ρόλο μεθυλοτρανσφεράσης, η οποία μεθυλιώνει μία περιοχή της ιστόνης III (H3K36) και σχετίζεται με τη διαδικασία της μεταγραφής του DNA [3]. Τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου Sotos είχαν περιγραφεί και δημοσιευθεί για πρώτη φορά πριν αρκετά χρόνια (1964) από τον Juan F. Sotos και τους συναδέλφους του στο περιοδικό *New England Journal of Medicine* [4]. Πιο συγκεκριμένα περιέγραψαν πέντε ασθενείς που συγκέντρωναν ακριβώς τα ίδια φαινοτυπικά χαρακτηριστικά [4]. Στο 10% των περιπτώσεων που έχουν διαγνωστεί κλινικά με σύνδρομο Sotos δεν ανιχνεύεται καμία μετάλλαξη [5]. Αυτό οφείλεται πιθανά σε δύο λόγους. Πρώτον, διότι πιθανώς υπάρχει κάποια μετάλλαξη, η οποία όμως δεν μπορεί να ανιχνευτεί με τις σημερινές μεθόδους αναγνώρισης και δεύτερον, διότι μπορεί να υπάρχει μία μετάλλαξη σε άλλο γονίδιο, το οποίο σχετίζεται με το γονίδιο NSD1 [5].

Το σύνδρομο Sotos κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα, κάτι το οποίο σημαίνει, ότι εάν πάσχει ο ένας γονέας, υπάρχει 50% πιθανότητα να μεταβιβαστεί το παθολογικό γονίδιο και στους απογόνους [5]. Όμως το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (>95%) παρουσιάζει *de novo* μεταλλάξεις, κάτι το οποίο σημαίνει, ότι οι γονείς των ασθενών μπορεί να είναι υγιείς [5]. Τα μείζονα χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι τα έξης: ιδιάζων προσωπείο, νοητική υστέρηση ή μαθησιακές δυσκολίες και υπερανάπτυξη του σκελετού [4]. Το ιδιάζων προσωπείο είναι το πιο χαρακτηριστικό κλινικό κριτήριο του συνδρόμου. Είναι πιο εμφανές και εύκολα αναγνωρίσιμο μεταξύ δύο και έξι ετών [4]. Οι ασθενείς με σύνδρομο Sotos έχουν τυπικά μακροκεφαλία, προέχων μέτωπο, χαμηλή πρόσφυση μαλλιών, αντιμογγολοειδή φορά βλεφαρικών σχισμών, χαμηλή πρόσφυση ωτών, υπερτελορισμό καθώς και τριγωνικού σχήματος πηγούνι (εικόνα 1) [6]. Η νοητική ανάπτυξη των ασθενών με σύνδρομο Sotos είναι σαφώς επηρεασμένη (εύρος IQ: 20-120) [6]. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν υπολειπόμενη ανάπτυξη στην ομιλία, στην μάθηση στην κινητικότητα αλλά και στη συμπεριφορά που κυμαίνεται από ήπια μέχρι πολύ σοβαρή [6]. Ο βαθμός υστέρησης εξαρτάται σαφώς από γενετικούς παράγοντες (είδος μετάλλαξης στο γονίδιο NSD1) [6]. Η υπερανάπτυξη του σκελετού που είναι το τρίτο μείζον χαρακτηριστικό του συνδρόμου και ξεκινάει από την εμβρυϊκή ζωή [6]. Ο μέσος όρος του

μήκους σώματος στη γέννηση είναι η 98^η ΕΘ, ενώ ο μέσος όρος του βάρους σώματος και της περιμέτρου κεφαλής κυμαίνεται μεταξύ 91^η και 98^η ΕΘ [6]. Οι ασθενείς εμφανίζουν συνήθως υπερανάπτυξη του σκελετού (μακριά άνω και κάτω άκρα) από την παιδική ηλικία με μήκος σώματος και περίμετρος κεφαλής συνήθως πάνω από την 95^η ΕΘ για την ηλικία και το φύλο [3]. Επειδή όμως η ανάπτυξη του σκελετού τερματίζεται πιο πρώιμα από τα υγιή παιδιά, το τελικό ανάστημα κατά μέσο όρο είναι παρόμοιο με αυτό του γενικού πληθυσμού. Τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης (GH) και της σωματομεδίνης (IGF-1) από μελέτες που έχουν γίνει είναι συνήθως φυσιολογικά στους ασθενείς αυτούς, επομένως άλλοι γενετικοί παράγοντες φαίνεται να επηρεάζουν τη σωματική αύξηση των ασθενών αυτών [3].

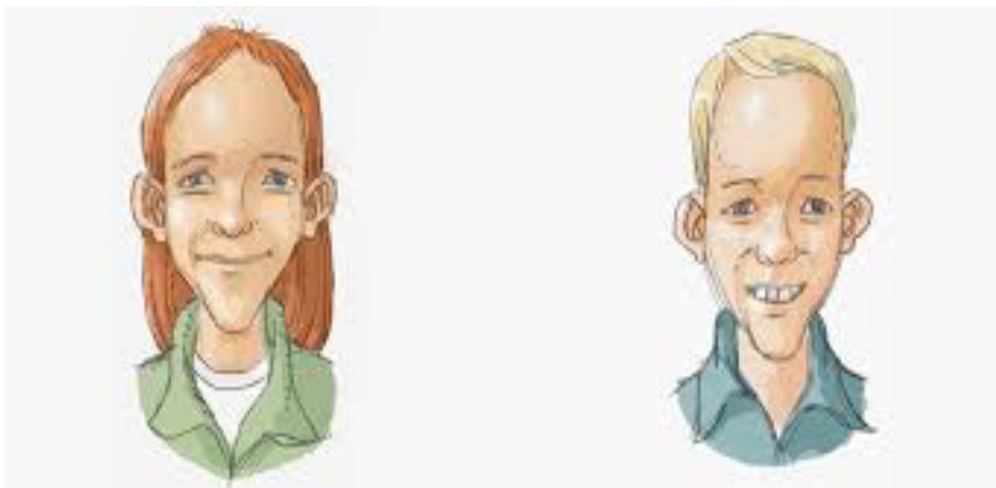
Επιπλέον οι ασθενείς με σύνδρομο Sotos μπορεί να εμφανίζουν διαταραχές συμπεριφοράς (διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας, ψυχαναγκασμός, φοβίες, αυτιστική συμπεριφορά), καρδιακές ανωμαλίες (ανοιχτός αρτηριακός πόρος, μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία), νεφρικές ανωμαλίες (κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, μονόνεφρος, πεταλοειδή νεφρό, διπλό πυελοκαλυκτικό σύστημα), διαταραχές από το κεντρικό νευρικό σύστημα (CT, MRI →διάταση κοιλιών, ατροφία εγκεφαλικού φλοιού), μυοσκελετικές ανωμαλίες (σκολίωση, πλατυποδία, βλαισογονία, βλαισοποδία, έξω στροφή των πελμάτων, υπερελαστικότητα αρθρώσεων), υποτονία (σε κάποιες περιπτώσεις σε τέτοιο βαθμό, ώστε καθίσταται δυσχερής η σίτιση των ασθενών λόγω αδυναμία των μασητήρων μυών), νεογνικό ίκτερο και επιληψία [6]. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ηπίως αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση όγκου στους ασθενείς αυτούς σε ποσοστό ~3% (ιεροκοκκυγικό τεράτωμα, νευροβλάστωμα, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, CA πνεύμονα, αστροκύτωμα) [6]. Τέλος οι ασθενείς σε ένα μικρότερο ποσοστό που κυμαίνεται από 2-15% μπορούν να παρουσιάσουν τα εξής: αστιγματισμό, στραβισμό, μυωπία, καταρράκτη, δυσκοιλιότητα, κρανιοσυνοστεώση, κρυφορχία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμαγγείωμα, υπερασβεστιαϊμία, υπερμετρωπία, υποπλαστικά νύχια, υποθυρεοειδισμό, νυσταγμό, φίμωση, υποσπαδία, βουβωνοκήλη, υδροκήλη, ομφαλοκήλη και συνδακτυλία [6]. Η αρχική διάγνωση του συνδρόμου απαιτεί σαφώς σημαντική εμπειρία στην αναγνώριση γενετικών νοσημάτων, όπου θα αναγνωριστούν τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου [6]. Η κλινική εξέταση αλλά και η λήψη ιστορικού κρίνονται ιδιαίτερα σημαντικά για τη διάγνωση του συνδρόμου [4]. Ακολούθως η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται με γονιδιακό έλεγχο κατόπιν κλινικής υποψίας (μείζονα χαρακτηριστικά συνδρόμου) και στοχευμένη ανίχνευση της μετάλλαξης στο υπεύθυνο γονίδιο (NSD1) [5]. Η παρακολούθηση ασθενών με σύνδρομο Sotos απαιτεί τη συνεργασία πολλών και διαφορετικών ειδικοτήτων (παιδίατρος, γενετιστής, παιδοορθοπαιδικός, παιδοκαρδιολόγος,

παιδονεφρολόγος, ωτορινολαρυγγολόγος, παιδονευρολόγος, παιδοψυχίατρος, παιδογαστρεντερολόγος, παιδίατρος με εκπαίδευση στον οστικό μεταβολισμό των οστών, παιδοογκολόγος, νευροχειρουργός), αναλόγως των διαταραχών του εκάστοτε ασθενή. Κάθε ασθενής αντιμετωπίζεται εξατομικευμένα βάσει των χαρακτηριστικών και των ανάλογων διαταραχών που εμφανίζει [6].

Ο τακτικός αναπτυξιακός έλεγχος, η εργοθεραπεία, η λόγο-θεραπεία καθώς και η συμβουλευτική και η ψυχολογική υποστήριξη των γονέων των ασθενών είναι ιδιαίτερα σημαντικά για την αναπτυξιακή υποστήριξη και ωρίμανση των ασθενών αυτών [6].

Εικόνα 1

Φαινότυπος ασθενών με σύνδρομο Sotos



2) Οστική πυκνότητα – Απορροφησιομετρία με διπλοενεργειακή δέσμη φωτονίων

Η επικρατέστερη απεικονιστική και παράλληλα μη επεμβατική μέθοδος για την εκτίμηση της οστικής μάζας είναι η οστική πυκνομετρία [7]. Παρόλο που υπάρχουν σαφείς οδηγίες για την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας σε παιδιά και ενήλικες από τη Διεθνή Κοινότητα (ISCD), ακόμα υπάρχουν αρκετά πεδία ανεξερεύνητα που χρήζουν περαιτέρω ελέγχου.

Η μέτρηση της οστικής μάζας είναι απαραίτητη σε άτομα υψηλού κινδύνου, για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος πιθανών καταγμάτων, να αποτυπωθεί η γεωμετρία

και η ισχύς των οστών και να αξιολογηθεί το αποτέλεσμα των παρεμβάσεων προς βελτίωση της σκελετικής υγείας [7].

Επίσης, παρέχει πληροφορίες για τη μυϊκή και λιπώδη μάζα. Η μέθοδος εκλογής για τη μέτρηση της οστικής μάζας είναι η απορροφησιομετρία με διπλοενεργειακή δέσμη φωτονίων (Dual-energy X-Ray Absorptiometry ή DXA, εικόνα 2), η οποία προτιμάται από τις υπόλοιπες μεθόδους λόγω ακρίβειας, ταχύτητας, ασφάλειας και χαμηλού κόστους [7].

Βάσει των υπαρχουσών παιδιατρικών κατευθυντήριων οδηγιών, μετριέται η οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης των σπονδύλων Ο1-Ο4 (LS) και η ολόσωμη οστική

πυκνότητα (TBLH), εξαιρουμένης της κεφαλής. Τα αποτελέσματα της μέτρησης της οστικής πυκνότητας στα παιδιά εκτιμώνται με τη χρήση του Z-score, το οποίο προκύπτει από τη σύγκριση με παιδιά αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Z-score μεταξύ -1 και +1 θεωρείται φυσιολογικό. Z-score μεταξύ -1 και -2 μπορεί να θεωρηθεί “στα κατώτερα φυσιολογικά όρια”, ενώ Z-score κάτω από -2 θεωρείται παθολογικό. Το Z-score υπολογίζεται με τη βοήθεια τιμών αναφοράς υγιών παιδιών της ίδιας ηλικίας και διορθώνεται περαιτέρω, όταν το ανάστημα του παιδιού είναι χαμηλό, δηλαδή <10^η ΕΘ για την ηλικία και το φύλο, ενώ δεν υπάρχει ομοφωνία για διορθώσεις επί μεγάλου αναστήματος, μολονότι προσφάτως παρατηρείται η τάση για διόρθωση των τιμών και στο μεγάλο ύψος, δηλαδή >90^η ΕΘ. Σε αυτήν την περίπτωση συζητείται εναλλακτικά και η διόρθωση βάσει οστικής ηλικίας, για την οποία ωστόσο επίσης δεν υπάρχει ομοφωνία.

Η μέθοδος διόρθωσης που θα επιλεγεί σαφώς έχει να κάνει και με το σκελετικό προφίλ του εκάστοτε ασθενή και θα πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τις προτάσεις της Διεθνούς Κοινότητας ISCD [7].

Εικόνα 2

Απορροφησιομετρία με διπλοενεργειακή δέσμη φωτονίων (DXA)



3) Οστεοπόρωση

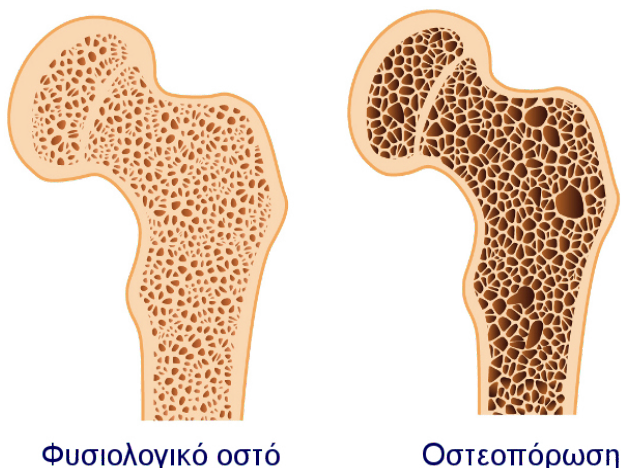
Η σκελετική υγεία στα παιδιά εξαρτάται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες (δίαιτα, η κινητικότητα-άσκηση, λήψη φαρμάκων) [8]. Η οστεοπόρωση είναι η πιο συχνή διαταραχή του σκελετού στους ενήλικες, όμως στην παιδική ηλικία είναι ιδιαίτερα σπάνια [8]. Η νόσος αυτή χαρακτηρίζεται από μειωμένο όγκο οστών και αυξημένη συχνότητα παρουσίας καταγμάτων. Η οστεοπόρωση είναι μία σοβαρή ασθένεια που χαρακτηρίζεται από μειωμένο οστικό σχηματισμό, αυξημένη απώλεια οστίτη ιστού ή συνδυασμό και των δύο (εικόνα 3). Διακρίνεται σε δευτεροπαθής, όταν ανευρίσκεται η υποκείμενη αιτία και ιδιοπαθής νεανική όταν δεν υπάρχει υποκείμενο αίτιο. Συνήθως είναι δευτεροπαθής και οφείλεται σε υποκείμενη ασθένεια, που έχει επίδραση στο σκελετό ή στην λήψη διαφόρων φαρμάκων, παραδείγματος χάριν τα κορτικοστεροειδή. Διάφορες ασθένειες μπορούν να οδηγήσουν σε οστεοπόρωση δευτεροπαθώς [8]. Οι πιο συχνές είναι οι ακόλουθες: νεφρική νόσος, σύνδρομο Cushing, μεταβολικά νοσήματα, σύνδρομο Marfan [9], Klinefelter [10], σύνδρομο Turner, υπερθυρεοειδισμός, υπερπαραθυρεοειδισμός, σύνδρομο δυσαπορρόφησης (κυστική ίνωση, κοιλιοκάκη, σύνδρομο βραχέως εντέρου) [8] καθώς και τα ακόλουθα: νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα [11], ατελής οστεογένεση [12], νευρογενής ανορεξία [13], καθώς και η β-θαλασσαιμία [14]. Η διάγνωση της οστεοπόρωσης απαιτεί δύο σημαντικά κριτήρια στον παιδιατρικό πληθυσμό [15]. Πιο συγκεκριμένα ο ασθενής, προκειμένου να γίνει η διάγνωση της οστεοπόρωσης, είναι απαραίτητο να έχει οστική πυκνότητα (DXA) κάτω από δύο σταθερές αποκλίσεις από το γενικό πληθυσμό, δηλαδή Z-score BMD < -2 μαζί με θετικό ιστορικό αυτόματου κατάγματος ή κατάγματος χαμηλής ενέργειας (τουλάχιστον ένα κατάγμα στα κάτω άκρα, τουλάχιστον δύο κατάγματα στα άνω άκρα ή ένα κατάγμα συμπίεστικό στην σπονδυλική στήλη).

Η θεραπεία της δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης επικεντρώνεται στην αντιμετώπιση του εκλυτικού παράγοντα, όταν αυτό είναι δυνατό, κάτι το οποίο θα οδηγήσει και στην υποχώρηση της. Παραδείγματος χάριν στην περίπτωση οστεοπόρωσης σε ασθενή με νόσο Crohn από χορήγηση κορτικοστεροειδών συνιστάται μείωση της δόσολογίας στη χαμηλότερη δυνατή δόση, η αλλαγή του φαρμάκου, εάν αυτό είναι εφικτό. Σε σπάνιες περιπτώσεις, όπου με τα παραπάνω δεν έχει επιτευχθεί βελτίωση μπορεί να χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή, όπως είναι για παράδειγμα τα διφωσφονικά, τα οποία δρουν αναστέλλοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα [15]. Η κατηγορία αυτών των φαρμάκων έχει εγκριθεί από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων (FDA), αλλά η χρήση τους στα παιδιά είναι περιορισμένη, καθώς δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμα και χρησιμοποιείται

εξατομικευμένα με την εμπειρία του εκάστοτε ειδικού στον οστικό μεταβολισμό, έχοντας υπόψιν βέβαια τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης αυτών των φαρμάκων στους ενήλικες [7].

Εικόνα 3

Οστικός σχηματισμός φυσιολογικού οστού και οστού σε ασθενή με οστεοπόρωση



Φυσιολογικό οστό

Οστεοπόρωση

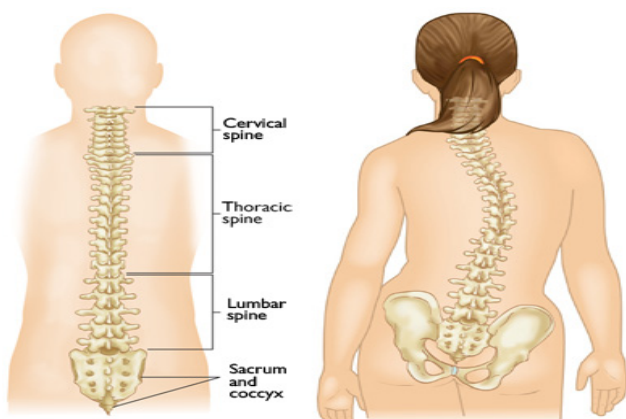
4) Σκολίωση

Ο όρος σκολίωση αναφέρεται στην παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης και συγκεκριμένα στην πλάγια κλίση της (Cobb angle > 10°, εικόνα 4) [16]. Η σκολίωση διακρίνεται σε συγγενής, νευρομυϊκή, και ιδιοπαθής. Η ιδιοπαθής σκολίωση είναι και η πιο συχνή μορφή σκολίωσης και αφορά ~ 85% των περιπτώσεων. Η ιδιοπαθής διακρίνεται περαιτέρω ανάλογα με την ηλικία σε βρεφική (μέχρι την ηλικία των 2 ετών), νεανική (μέχρι την ηλικία των 9 ετών) και εφηβική (μετά την ηλικία των 10 ετών). Η πιο συχνή μορφή ιδιοπαθούς σκολίωσης είναι η τελευταία, που τη συναντάμε δηλαδή σε παιδιά ηλικίας δέκα ετών και πάνω. Συνήθως δεν προκαλεί σοβαρά προβλήματα, όμως σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε ορατή παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης, ακόμα και σε αναπνευστική δυσλειτουργία σε σπάνιες περιπτώσεις [16]. Η συχνότητα της ήπιας σκολίωσης (μέχρι 10°) σε αγόρια και κορίτσια είναι η ίδια, όμως τα κορίτσια έχουν πέντε φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν πιο σοβαρή σκολίωση (>10°) σε σχέση με τα αγόρια, που πιθανά να χρειαστεί αντιμετώπιση [17]. Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός της σκολίωσης είναι άγνωστος. Το 2004 κατόπιν μελετών η Αμερικανική Κοινότητα Πρόληψης (US. Preventive Services Task Force – USPSTF) υποστήριξε ότι το κόστος διενέργειας προληπτικού ελέγχου για ιδιοπαθή σκολίωση στην εφηβεία ξεπερνούσε τα δυνατά οφέλη.

Αναφορικά με την κλινική εξέταση ασθενών με σκολίωση η κύρια μέθοδος που χρησιμοποιείται σε ευρεία βάση είναι η μέθοδος της επικύψεως (Adam's test), όπου γίνεται έλεγχος μέσω επισκόπησης για την παρουσία ήβων κατά την επίκυψη του ασθενούς. Ακολούθως με τη βοήθεια του σκολιομέτρου (έλεγχος πλάγιας κλίσης) ή ηλεκτρονικού κλισιομέτρου ο εξεταστής έχει τη δυνατότητα να αποφασίσει ποιος ασθενής θα συνεχίσει το διαγνωστικό έλεγχο με ακτινογραφία σπονδυλικής στήλης, μετρώντας την κλίση στην επιφάνεια της πλάτης ως προς τον οριζόντιο άξονα. Η τελική διάγνωση της σκολίωσης γίνεται με την μέτρηση της γωνίας Cobb (Cobb angle) στην ακτινογραφία σπονδυλικής στήλης. Η μέτρηση της γωνίας αυτής γίνεται με βάση τους δύο σπονδύλους με την μεγαλύτερη κλίση. Γωνία Cobb πάνω από δέκα μοίρες απαιτείται για τη διάγνωση της σκολίωσης. Τρεις παράγοντες καθορίζουν την εξέλιξη της σκολίωσης: το φύλο, η κλίση (γωνία Cobb) και το δυναμικό σωματικής αύξησης [17]. Όσον αφορά στη θεραπεία των ασθενών με σκολίωση, ασθενείς οι οποίοι έχουν γωνία Cobb κάτω από είκοσι μοίρες χρήζουν συντηρητικής αντιμετώπισης και τακτικής παιδοορθοπδικής παρακολούθησης κάθε έξι μήνες [18]. Ασθενείς, οι οποίοι έχουν γωνία μεταξύ είκοσι και εικοσιεννέα μοιρών χρήζουν πιθανά χρήση κηδεμόνα (εξατομικευμένη αντιμετώπιση), ενώ εκείνοι με γωνία εικοσιεννέα μέχρι σαράντα μοιρών χρήζουν οπωσδήποτε αντιμετώπισης με χρήση κηδεμόνα. Τέλος ασθενείς με γωνία πάνω από σαράντα μοίρες είναι πολύ πιθανό να χρειαστούν χειρουργική αντιμετώπιση της σκολίωσης [18].

Εικόνα 4

Παραμόρφωση σπονδυλικής στήλης σε ασθενή με σκολίωση



5) Δείκτες οστικού μεταβολισμού

Η μέτρηση των δεικτών του οστικού μεταβολισμού είναι πολύ χρήσιμη για την μελέτη της παθοφυσιολογίας του μεταβολισμού των οστών και της σωματικής αύξησης [19]. Όμως η ερμηνεία των αποτελεσμάτων των οστικών δεικτών είναι ιδιαίτερα δύσκολη και απαιτητική, καθώς υπάρχουν αρκετοί παράγοντες από τους οποίους επηρεάζονται, όπως είναι η ηλικία, το στάδιο ενήβωσης κατά Tanner, η ταχύτητα σωματικής αύξησης (growth velocity), η διατροφή καθώς και διάφοροι ορμονολογικοί παράγοντες.

Οι δείκτες μεταβολισμού των οστών διακρίνονται σε δείκτες οστικού σχηματισμού και δείκτες απορρόφησης των οστών. Οι δείκτες οστικού σχηματισμού είναι οι εξής: σωματομεδίνη (IGF-1), οστεοκαλσίνη (OC), αλκαλική φωσφατάση (ALP) και οι δείκτες οστικής απορρόφησης είναι οι παρακάτω: δεοξυπυριδινόλη/κρεατινίνη (DPD/cr), ανθεκτική στο τρύγινο άλας όξινη φωσφατάση (bTRAP5B) και η έκκριση ασβεστίου (UCA/Ucr) στα ούρα. Οι δείκτες του μεταβολισμού των οστών είναι αυξημένοι στη γέννηση, σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό μάλιστα από ότι στην ενήλικη ζωή [19].

6) Δείκτες οστικού σχηματισμού

Η αλκαλική φωσφατάση (ALP) βρίσκεται στην μεμβράνη των οστεοβλαστών και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος [19]. Ένζυμα, τα οποία έχουν ρόλο φωσφατάσης (AP) κωδικοποιούνται από τρία γονίδια, την μη ειδική ιστική φωσφατάση, την εντερική φωσφατάση και την πλακουντιακή φωσφατάση. Έχουν ελάχιστες διαφορές ως προς τη δομή του, επομένως η αναγνώριση του κάθε κλάσματος με μεγάλη ακρίβεια είναι ιδιαίτερα δύσκολη.

Η οστεοκαλσίνη (OC) είναι ένας ειδικός δείκτης του οστικού σχηματισμού. Η συγκέντρωση του σχετίζεται με στατικές και δυναμικές παραμέτρους του οστικού σχηματισμού. Καθώς η υπεροχή των οστεοβλαστών είναι δεδομένη, η οστεοκαλσίνη αποτελεί ένα πολύ αξιόπιστο και ειδικό δείκτη της σκελετικής υγείας. Η ποσότητα της οστεοκαλσίνης που υπάρχει στην κυκλοφορία σχετίζεται με την ηλικία των παιδιών και το στάδιο ενήβωσης κατά Tanner στο οποίο βρίσκονται. Στα παιδιά παράγεται με κερκάρδιο ρυθμό και τα πιο ψηλά επίπεδα οστεοκλασίνης σημειώνονται τις πρωινές ώρες.

Το καρβοξυτελικό προπεπτιδίο του προκολλαγόνου τύπου 1 (PICP) αποτελεί το ~90% της δομικής πρωτεΐνης του οστίτη ιστού. Είναι λιγότερο ειδικός δείκτης από την οστεοκαλσίνη για τον οστικό σχηματισμό καθώς ένα μέρος του PICP βρίσκεται και στους μαλακούς ιστούς.

Η σωματομεδίνη (IGF-1) αυξάνεται αρκετά με την έναρξη της εφηβείας με παρόμοιο ρυθμό με την αυξητική ορμόνη [19].

7) Δείκτες οστικής απορρόφησης

Ο δείκτης δεοξυπυριδινολίνη/κρεατινίνη (DPD/cr) εκκρίνεται στα ούρα κατά τη διαδικασία της οστικής απορρόφησης [19]. Τα επίπεδα του είναι ιδιαίτερα αυξημένα κατά τη νεογνική ηλικία, αρχίζουν και μειώνονται στην νηπιακή ηλικία (~3 ετών) και αυξάνονται εκ νέου στην εφηβική ηλικία. Τις πρωινές ώρες ο δείκτης DPD/cr σημειώνει τα υψηλότερα επίπεδα της ημέρας, διότι εκκρίνεται με κιρκάδιο ρυθμό, παρομοίως δηλαδή με την αυξητική ορμόνη (GH).

Η ανθεκτική στο τρυγικό άλας όξινη φωσφατάση (bTRAP5B) περιλαμβάνει μία ομάδα ενζύμων που βρίσκονται στα οστά, στον προστάτη, στα αιμοπετάλια, στα ερυθρά αιμοσφαίρια και στο σπλήνα. Είναι ένας πολύ σημαντικός δείκτης της οστικής απορρόφησης καθώς τα επίπεδα του είναι ανιχνεύσιμα στο πλάσμα.

Ο δείκτης UCA/Ucr (ούρα) αυξάνεται σε καταστάσεις, όπου σημειώνεται αυξημένη έκκριση ασβεστίου στο αίμα, παραδείγματος χάριν στην ιδιοπαθή ασβεστιουρία. Οι φυσιολογικές τιμές των επιπέδων του διαφέρουν αναλόγως ηλικιακής ομάδας [19].

8) Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D είναι μία λιποδιαλυτή βιταμίνη, η οποία συντίθεται στον οργανισμό μας κυρίως μέσω της επίδρασης της υπεριώδους ακτινοβολίας του ήλιου στο δέρμα μας αλλά προσλαμβάνεται και από την κατανάλωση ορισμένων τροφών [20]. Μικρή ποσότητα μόνο προσλαμβάνεται από τις τροφές. Λίγες τροφές περιέχουν βιταμίνη D, όπως ορισμένα ψάρια (σολομός, σκουμπρί, τόνος, μπακαλιάρος, πέστροφα, σαρδέλες), το μωρουνέλαιο, τα αυγά (κρόκος), το βοδινό συκώτι, οι γαρίδες, το σέλερι και τα δημητριακά ολικής άλεσης.

Συγκεκριμένα η 7-δευδροχοληστερόλη μετατρέπεται στο δέρμα μας σε προ-χοληκαλσιφερόλη (pre-D3) και έπειτα σε βιταμίνη D3 (3-χοληκαλσιφερόλη) από την υπεριώδη ακτινοβολία του ήλιου. Η παραπάνω διαδικασία επιβραδύνεται από την μελανίνη. Η βιταμίνη D μεταφέρεται δεσμευμένη (binding protein – vitamin D) στο ήπαρ, όπου υδροξυλιώνεται σε 25-OH-βιταμίνη D. Το τελευταίο στάδιο μεταβολισμού γίνεται στους νεφρούς, όπου η 1α-υδροξυλάση προσθέτει ακόμα μία ομάδα υδροξειδίου (OH) στην 25-OH-βιταμίνη D, έτσι ώστε να δημιουργείται η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D3. Το ένζυμο αυτό ενεργοποιείται (upregulation) από την παραθορμόνη (PTH) και την υποφωσφαταιμία.

Η 1,25-βιταμίνη D απενεργοποιεί (downregulation) το ένζυμο αυτό. Το ίδιο συμβαίνει επίσης όταν έχουμε υψηλά επίπεδα φωσφόρου στο πλάσμα [20]. Είναι εξαιρετικά σημαντική για την ομαλή ανάπτυξη των οστών και την προαγωγή της σκελετικής υγείας σε παιδιά και ενήλικες [21]. Η βιταμίνη D ρυθμίζει την ομοιοστασία του φωσφόρου και του ασβεστίου μέσω ρυθμιστικών δράσεων στο γαστρεντερικό σύστημα, τους νεφρούς και τα οστά. Συγκεκριμένα αναφορικά με το γαστρεντερικό σύστημα η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D₃ αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου στο αίμα. Επίσης αυξάνει την επαναρρόφηση του ασβεστίου στο αίμα στους νεφρούς και αυξάνει τα επίπεδα του ασβεστίου και του φωσφόρου στο αίμα μέσω ενεργοποίησης οστεοκλαστών (οστική απορρόφηση). Τέλος έχει αρνητική επανατροφοδοτική δράση στην παραθορμόνη [21]. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με καρδιαγγειακή νόσο, διαβήτη, πολλαπλή σκλήρυνση, νόσο Alzheimer, οστεοπόρωση και αρκετές άλλες ασθένειες [20]. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη οστεοπόρωσης, καθώς διαταράσσεται η ομοιοστασία του ασβεστίου και του φωσφόρου [21]. Υπάρχουν πολλές αιτίες ανεπάρκειας της βιταμίνης D, όπως είναι η μειωμένη σύνθεση στο δέρμα (χρήση αντιηλιακού, μειωμένη έκθεση στον ήλιο), μειωμένη απορρόφηση από το γαστρεντερικό (κυστική ίνωση, κοιλιοκάκη, φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, φάρμακα που μειώνουν την απορρόφηση της χοληστερόλης), καταβολισμός (αντιεπιληπτικά φάρμακα, γλυκοκορτικοειδή, αντιικά φάρμακα, ανοσοκατασταλτικά), θηλασμός, μειωμένη σύνθεση 25-OH-vit D (ηπατική ανεπάρκεια), αυξημένη έκκριση 25-OH-vitD (νεφρωσικό σύνδρομο), μειωμένη σύνθεση 1,25-OH-vitD (χρόνια νεφρική νόσος) γενετικοί παράγοντες (μεταλλάξεις που σχετίζονται με ραχίτιδα, η αντίσταση στη βιταμίνη D) και επίκτητες καταστάσεις (CA – οστεομαλακία, υπερπαραθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, σαρκοείδωση, φυματίωση) [20]. Για τον έλεγχο επάρκειας σε βιταμίνη D, ελέγχονται στο αίμα τα επίπεδα της 25-OH-vit D [21]. Ως ανεπάρκεια έχουν οριστεί τα επίπεδα 25-OH-vitD < 20ng/mL [21].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός της μελέτης

Η οστική πυκνότητα αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας και είναι ήδη γνωστό ότι η εφηβεία αποτελεί μία περίοδο ραγδαίας αύξησης της οστικής μάζας στα παιδιά, κάτι το οποίο είναι εξαιρετικά σημαντικό για την μετέπειτα σκελετική τους υγεία [1]. Σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία, αρκετά χρόνια νοσήματα, όπως είναι η νεανική ιδιοπαθής

αρθρίτιδα, [11] η ατελής οστεογένεση, [12] η νευρική ανορεξία, [13] και η β-θαλασσαιμία, [14] μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχή της σκελετικής υγείας. Επιπλέον η άσκηση στην παιδική ηλικία, αλλά και στην εφηβεία έχει αποδειχθεί ότι είναι εξαιρετικά σημαντική και ευεργετική για τη δράση των οστών αυξάνοντας τη σκελετική μάζα και βοηθώντας στην ομαλή ανάπτυξη του σκελετού [22]. Επίσης είναι ήδη γνωστό, ότι ασθενείς με διαταραχές συμπεριφοράς και συγκεκριμένα εκείνοι, οι οποίοι έχουν αυτιστική συμπεριφορά ή βρίσκονται στο φάσμα του αυτισμού (ASD) μπορεί να παρουσιάσουν διαταραχές σίτισης (μείωση της πρόσληψης τροφής) κάποιες φορές μάλιστα σε τόσο μεγάλο βαθμό, ώστε να εμφανίσουν ανεπάρκεια βασικών συστατικών της διατροφής, συμπεριλαμβανομένων και των σημαντικών μετάλλων των οστών (Ca, Mg, P) [23, 24].

Οι ασθενείς με σύνδρομο Sotos συγκεκριμένα εμφανίζουν σε ένα μεγάλο ποσοστό αυτιστική συμπεριφορά (ASD), κάτι το οποίο μπορεί να οδηγήσει επομένως θεωρητικά σε μειωμένη πρόσληψη σημαντικών μετάλλων των οστών (διαταραχή σίτισης), όπως είναι το ασβέστιο, ο φωσφόρος και το μαγνήσιο, επομένως θεωρητικά δεν ευοδώνεται η ομαλή ανάπτυξη του σκελετού, η διατήρηση της ομοιόστασης των μετάλλων των οστών, καθώς και η αρμονική εναλλαγή του οστικού σχηματισμού και της οστικής απορρόφησης [24, 25].

Επιπλέον υποθέτουμε ότι οι ασθενείς αυτοί πιθανά δεν ασκούνται με τον ίδιο ρυθμό και με τη ίδια ένταση ενός υγιούς παιδιού, είτε λόγω μυοσκελετικών ανωμαλιών ή λόγω των διαταραχών συμπεριφοράς (αυτιστική) που αυτοί εμφανίζουν.

Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω δεδομένα και σε συνδυασμό με το γεγονός, ότι μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δεδομένα στην τρέχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τη σκελετική υγεία των σθενών με σύνδρομο Sotos. θεωρήσαμε αρκετά ενδιαφέρον να διερευνήσουμε τη σκελετική υγεία των ασθενών αυτών υποθέτοντας, ότι ίσως είναι επηρεασμένη. Επιπλέον καθώς το μεγάλο ανάστημα (>95^η ΕΘ) οδηγεί σε υπερεκτίμηση της οστικής πυκνότητας, βάσει των τελευταίων οδηγιών της διεθνούς κοινότητας ISCD (International Society for Clinical Densitometry), [7] ένας από τους βασικούς μας στόχους ήταν να βρούμε την πιο κατάλληλη μέθοδο διόρθωσης της οστικής πυκνότητας λόγω του μεγάλου αναστήματος. Οι δύο μέθοδοι διόρθωσης της οστικής πυκνότητας που υπολογίστηκαν και συγκρίθηκαν μεταξύ τους ήταν βάσει ηλικίας για το ύψος (“Ht-A”), όταν το ύψος των ασθενών ήταν πάνω από την 95^η ΕΘ και βάσει οστικής ηλικίας (“BA”).

Μεθοδολογία

Στην μελέτη αυτή έγιναν μετρήσεις σε δεκαοχτώ ασθενείς (δεκαπέντε αγόρια, 3 κορίτσια) με κλινικά και γονιδιακά (μετάλλαξη στο γονίδιο NSD1) επιβεβαιωμένο σύνδρομο

Sotos, ηλικίας πέντε έως δεκαοχτώ ετών. Η επιλογή του συγκεκριμένου εύρους ηλικίας έγινε καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα φυσιολογικών τιμών οστικής πυκνότητας (με τη βοήθεια της απορροφησιομετρίας με διπλοενεργειακή δέσμη φωτονίων, DXA) σε φυσιολογικά παιδιά ηλικίας πέντε ετών και κάτω, με αποτέλεσμα να μην είναι εφικτός ο υπολογισμός του Z-score BMD (un) στην ομάδα αυτή. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη παρακολουθούνται από το τμήμα Ιατρικής/Κλινικής Γενετικής του Νοσοκομείου Παίδων “Η Αγία Σοφία” και παρακολουθούνται τακτικά (μία φορά ετησίως) από έμπειρη ομάδα κλινικών γενετιστών του νοσοκομείου. Από την μελέτη μας αποκλείστηκαν ασθενείς, οι οποίοι δεν έδωσαν θετική συγκατάθεση (κηδεμόνες) για να συμμετέχουν στην μελέτη, καθώς και ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, που θεωρητικά θα μπορούσε να έχει αρνητική επίδραση στη σκελετική τους υγεία, όπως είναι τα κορτικοστεροειδή.

Επιπλέον ασθενείς, οι οποίοι είχαν χειρουργηθεί στο παρελθόν και είχε γίνει εισαγωγή μεταλλικών υλικών στο σκελετό τους (βίδες, πλάκες, ράβδοι) δεν υποβλήθηκαν σε μέτρηση της οστικής τους πυκνότητας, εφόσον αυτή θα ήταν σαφώς επηρεασμένη. Ο υπόλοιπος έλεγχος όμως στους ασθενείς αυτούς, δηλαδή ο έλεγχος του οστικού μεταβολισμού (βιοχημικοί δείκτες – Ca, P, Mg, ALP, ορμονολογικός έλεγχος – 25-OH-vitD, PTH, δείκτες οστικού μεταβολισμού – OC, PICP, IGF-1, bTRAP5B, DPD/cr, UCA/Ucr) καθώς και η κλινική εξέταση και η λήψη ιστορικού διενεργήθηκαν κανονικά. Η λήψη του ιστορικού και η λεπτομερής κλινική εξέταση έγινε από τον υποψήφιο διδάκτορα, με την επίβλεψη της Καθηγήτριας Δρ Ελένης Φρυσίρα στο Τμήμα Ιατρικής/Κλινικής Γενετικής του Νοσοκομείου Παίδων « Η Αγία Σοφία». Ασθενείς, οι οποίοι είχαν μυοσκελετικές ανωμαλίες (σκολίωση) εξετάστηκαν στο Τμήμα Σπονδυλικής Στήλης, στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν» υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κ. Παπαγγελόπουλου και της Αναπληρώτριας Καθηγήτριας κ. Σαββίδου.

Κλινικοί παράμετροι

Σε όλους τους ασθενείς έγινε μέτρηση των ανθρωπομετρικών στοιχείων. Πιο συγκεκριμένα, το βάρος (Wt) και το ύψος (Ht) μετρήθηκαν με τη βοήθεια ηλεκτρονικής ζυγαριάς και του σταδιομέτρου Harpenden αντιστοίχως. Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) υπολογίστηκε επίσης, χρησιμοποιώντας τον παρακάτω τύπο: Δείκτης μάζας σώματος= Βάρος (kg)/Ύψος² (m²). Τα παραπάνω στοιχεία ελήφθησαν την ημέρα μέτρησης της οστικής πυκνότητας. Επιπλέον οι ασθενείς ανάλογα με το στάδιο ενήβωσης χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, ασθενείς που βρίσκονταν στην προ-εφηβεία (στάδιο ενήβωσης κατά

Tanner 1,2) και ασθενείς που είχαν «εισέλθει» ήδη στην εφηβεία (στάδιο ενήβωσης κατά Tanner 3,4 και 5). Επίσης δόθηκε έμφαση στο ιστορικό καταγμάτων και οστικών αλγών, στη συχνότητα άσκησης, στο διαιτητικό ιστορικό (ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου) αλλά και στις συννοσηρότητες (νεφρική νόσος) των ασθενών.

Τέλος, σημειώθηκαν τυχόν μυοσκελετικές ανωμαλίες, ενώ έμφαση δόθηκε στη σκολίωση. Στους ασθενείς που είχαν σκολίωση συγκεκριμένα και δεν είχαν υποβληθεί πρόσφατα σε απεικονιστικό έλεγχο της σπονδυλικής τους στήλης έγινε ακτινολογικός έλεγχος με ακτινογραφία αυχενοθωρακοσφυικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και οι ασθενείς αυτοί εξετάστηκαν (μυοσκελετικό-σκολίωση) στην Μονάδα Σπονδυλικής Στήλης, στο Ορθοπαιδικό Κέντρο Έρευνας και Εκπαίδευσης «Παναγιώτης Ν. Σουκάκος» από το διδάκτορα υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Δρ Παναγιώτη Παπαγγελόπουλου και της Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Δρ Όλγας Σαββίδου.

1) Οστική πυκνότητα – Γεωμετρία οστών

Η οστική πυκνότητα εκτιμήθηκε με τη βοήθεια της απορροφησιομετρίας με διπλοενεργειακή δέσμη φωτονίων (Dual-energy X-Ray Absorptiometry ή DXA), σε παιδιατρικό λογισμικό (GE Lunar Prodigy pediatric edition encore 2008), με τιμές αναφοράς από τον παιδιατρικό πληθυσμό της Ιταλίας (ηλικιακό εύρος: 5-18 ετών). Έγιναν λήψεις οσφύος (LS) και ολόσωμης, εξαιρουμένης της κεφαλής (TBLH) σύμφωνα με τις υπάρχουσες παιδιατρικές οδηγίες της διεθνούς κοινότητας ISCD (International Society of Clinical Densitometry). Τα Z-scores (un) που προέκυψαν, υπολογίστηκαν με τη βοήθεια τιμών αναφοράς υγιών παιδιών της ίδιας ηλικίας, που είναι ενσωματωμένα στο λογισμικό του οστικού πυκνομέτρου. Οι αρχικές τιμές διορθώθηκαν περαιτέρω, όταν το ύψος του παιδιού ήταν πάνω από την 95η εκατοστιαία θέση για την ηλικία και το φύλο, με βάση τη διορθωμένη ηλικία για το αντίστοιχο ύψος (Ht-A). Η διορθωμένη ηλικία για το ύψος (Ht-A) ορίστηκε ως η ηλικία στην οποία αντιστοιχούσε η 50^η εκατοστιαία θέση του ύψους για το φύλο και την ηλικία με βάση τη γνωστή καμπύλη ανάπτυξης του ύψους για το φύλο και την ηλικία (WHO). Επιπλέον διορθώθηκαν και βάσει της οστικής ηλικίας (BA), η οποία είχε προσδιοριστεί εντός τριμήνου από τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας. Οι παραπάνω μετρήσεις έγιναν στο Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού (Τομέας Νοσημάτων Μεταβολισμού Οστών και Μεταβολισμού Μετάλλων). Σε ασθενείς που δεν προσκόμισαν ακτινογραφία αριστερής άκρας χειρός τελευταίου τριμήνου, ο υπολογισμός της οστικής ηλικίας έγινε ύστερα από λήψη ακτινογραφίας και εκτίμηση με τη γνωστή μέθοδο (Greulich and Pyle) από το παιδοακτινολογικό τμήμα του νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία». Τα Z-scores

που προέκυψαν και με τις δύο μεθόδους διόρθωσης δηλαδή με τη διορθωμένη ηλικίας για το ύψος και με βάση την οστική ηλικία συγκρίθηκαν μεταξύ τους και υπολογίστηκαν τυχόν αποκλίσεις από τα αρχικά Z-scores (un). Στόχος μας ήταν είναι να διαπιστωθεί ποια είναι η πιο κατάλληλη μέθοδος διόρθωσης από τις δύο που θα αντανάκλασε τη σκελετική υγεία των ασθενών πιο ορθά και θα συσχετίζονται πιο ισχυρά, τόσο με τους βιοχημικούς, όσο και με τους κλινικούς δείκτες που θα καταγραφούν.

Η γεωμετρία των οστών εκτιμήθηκε επίσης με τη βοήθεια της απορροφησιμετρίας με διπλοενεργειακή δέσμη φωτονίων και συγκεκριμένα με κατά τη διάρκεια της ολόσωμης εξαιρουμένης της κεφαλής (TBLH) σάρωσης. Πιο συγκεκριμένα μετρήθηκαν το μήκος οστών, το βάρος οστών, το πλάτος οστών, η οστική ισχύς, η μυϊκή μάζα (%) καθώς και ο λιπώδης ιστός (%).

2) Οστικός μεταβολισμός

Όσον αφορά στον μεταβολισμό των οστών έγινε ο εξής έλεγχος. Βασικό σκελετικό προφίλ: μέτρηση ασβεστίου, φωσφόρου, μαγνησίου, αλκαλικής φωσφατάσης, βιταμίνης D (25-OH-D), παραθορμόνης. Επιπλέον στο βιοχημικό έλεγχο, εκτός από το βασικό σκελετικό προφίλ έγινε μέτρηση της ουρίας και της κρεατινίνης (δείκτες νεφρικής λειτουργίας), καθώς είναι ήδη γνωστό ότι ασθενείς με σύνδρομο Sotos παρουσιάζουν συχνά και νεφρικές ανωμαλίες. Για τον παραπάνω έλεγχο χρησιμοποιήθηκαν τιμές αναφοράς του εργαστηρίου, όπου διενεργήθη ο έλεγχος.

Αναφορικά με το εξειδικευμένο σκελετικό προφίλ (δείκτες οστικού μεταβολισμού στο IYΠ) έγινε μέτρηση των παρακάτω δεικτών. Για τον οστικό σχηματισμό προσδιορίστηκαν το καρβοξυτελικό προπεπτιδίο του προκολλαγόνου τύπου 1 (PICP, Quidel corporation, San Diego, USA), η οστεοκαλσίνη (OC, Quidel corporation, San Diego, USA) και η σωματομεδίνη C (IGF-1, Immunodiagnostic Systems Ltd, Boldon, Tyre&Wear, UK). Για την οστική απορρόφηση μετρήθηκαν η ανθεκτική στο τρυγικό άλας όξινη φωσφατάση (bTRAP5b, Immunodiagnostic Systems Ltd, Boldon, Tyne&Wear, UK) και σε δείγμα νήστεως, 2^{ης} πρωινής ούρησης τα πηλικά Ca/cr (atomic absorption spectrophotometry, SHIMADZU AA-6800) και DPD/cr (δεοξυπυριδινολίνη/κρεατινίνη, Quidel corporation, San Diego, USA). Όλοι οι παραπάνω δείκτες του οστικού μεταβολισμού μετρήθηκαν με την μέθοδο Elisa (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) εκτός από το πηλίο Ca/cr που μετρήθηκε με φασματοφωτομετρία ατομικής απορρόφησης. Σε όλους τους δείκτες οστικού μεταβολισμού, εκτός από τον IGF-1 έγινε υπολογισμός των αντίστοιχων Z-scores, έτσι ώστε να υπάρχει η δυνατότητα σύγκρισης των τιμών μεταξύ των διαφορετικών ηλικιακών

ομάδων και φύλων. Στο συγκεκριμένο δείκτη (IGF-1) χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές αναφοράς του κατασκευαστή του συγκεκριμένου δείκτη μέτρησης (kit).

Βιοηθική

Η έρευνα μας εγκρίθηκε από την επιτροπή Βιοηθικής του νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» και είναι σύμφωνη με την Διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Από όλους τους κηδεμόνες των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη ελήφθη συγκατάθεση, καθώς οι ίδιοι ενημερώθηκαν αναλυτικά για την ολιστικό έλεγχο της σκελετικής υγείας των ασθενών και το σκοπό της έρευνας.

Επιπλέον στην μελέτη μας δεν υπήρχε ομάδα αναφοράς για τους εξής λόγους. Πρώτον, υπήρχαν τιμές αναφοράς για υγιή παιδιά ηλικίας πέντε έως δεκαοχτώ ετών στο λογισμικό (GE Lunar Prodigy pediatric edition encore) που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της οστικής πυκνότητας καθώς και στα διαφορετικά kits των εξειδικευμένων δεικτών οστικού μεταβολισμού. Δεύτερον ως γνωστόν η απορροφησιμετρία με διπλοενεργειακή δέσμη φωτονίων (DXA) χρησιμοποιεί μεν μικρή ποσότητα ακτινοβολίας X (2mSV), αλλά θεωρητικά κάτι τέτοιο θα μπορούσε να θεωρηθεί επιβλαβής σε υγιείς παιδιά. Τέλος η αιμοληψία θεωρείται μία επίπονη διαδικασία και από εφόσον υπήρχαν ήδη φυσιολογικές τιμές για τους δείκτες μεταβολισμού των οστών δεν εγκρίθηκε.

Στατιστική Ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό (package) SPSS (έκδοση:23.0). Ελέγχθηκαν όλες οι επιμέρους παράμετροι (βιοχημικοί δείκτες, παράμετροι DXA (οστική πυκνότητα, παράμετροι γεωμετρίας οστών, δείκτες οστικού μεταβολισμού) με περιγραφική στατιστική.

Οι παράμετροι εκφράστηκαν ως διάμεση, ελάχιστη και μέγιστη τιμή λόγω της ειδικής κατανομής των δεδομένων της μελέτης. Προκειμένου οι ανωτέρω συγκρίσεις να είναι εφικτές ακόμα και μεταξύ διαφορετικών ηλικιακών ομάδων, όλες οι τιμές που αφορούσαν τα σωματομετρικά στοιχεία, τους δείκτες του οστικού μεταβολισμού και την μέτρηση της οστικής πυκνότητας μετατράπηκαν σε Z-scores (μετρούμενη τιμή-μέσος όρος για φύλο και ηλικία/σταθερή απόκλιση). Για σύγκριση με το γενικό πληθυσμό έγιναν συγκρίσεις των Z-score με Z-score ίσο με το μηδέν, υποθέτοντας ότι ο γενικός πληθυσμός έχει Z-score ίσο με το μηδέν.

Οι συγκρίσεις μεταξύ των διαφορετικών ομάδων έγιναν με t-test ή Mann-Whitney U-test. Παράλληλα, εξετάστηκαν πιθανές συσχετίσεις των παραμέτρων μεταξύ τους, καθώς και με κλινικές παραμέτρους. Οι συσχετίσεις αυτές έγιναν κατά Spearman.

Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p < 0.05$. Επίσης οι ασθενείς χωρίστηκαν στις εξής ομάδες: ασθενείς με σκολίωση vs ασθενείς χωρίς σκολίωση, ασθενείς που βρίσκονταν στην προ-εφηβεία vs ασθενείς που βρίσκονταν στην εφηβεία, ασθενείς με νεφρική νόσο vs ασθενείς χωρίς νεφρική νόσο. Στις παραπάνω ομάδες έγινε περιγραφική στατιστική και υπολογίστηκαν οι διάμεσες τιμές, οι ελάχιστες και οι μέγιστες τιμές όλων των παραμέτρων του οστικού μεταβολισμού. Τέλος έγινε γραμμική συσχέτιση μεταξύ της οστεοκαλσίνης, της έκκρισης ασβεστίου στα ούρα και της μυϊκής μάζας με την BMD LS (BA), BMD TBLH (BA) και την ανθεκτική στο τρυγικό άλας όξινη φωσφατάση (bTRAP5b) αντιστοίχως.

Περιγραφική στατιστική ανάλυση - Αποτελέσματα

Κλινική εξέταση - Ιστορικό

Αρχικά συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη μας εικοσιεννέα ασθενείς καυκάσιας φυλής με γενετικά επιβεβαιωμένο σύνδρομο Sotos. Όμως, από τους παραπάνω ασθενείς αποκλείστηκαν έντεκα ασθενείς, καθώς επτά ασθενείς δεν έδωσαν θετική συγκατάθεση για συμμετοχή στην μελέτη μας (προσωπικοί λόγοι), τρεις ασθενείς είχαν ηλικία μικρότερη των πέντε ετών (επομένως δεν ήταν δυνατή η μέτρηση της οστικής πυκνότητας) και ένας ασθενής λάμβανε αγωγή με κορτικοστεροειδή λόγω νεφρωσικού συνδρόμου (νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων). Ως εκ τούτου, τελικά έγινε έλεγχος της σκελετικής υγείας σε δεκαοχτώ ασθενείς με κλινικά και γονιδιακά επιβεβαιωμένο σύνδρομο Sotos, ηλικίας πέντε έως δεκαοχτώ ετών. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη παρακολουθούνται ετησίως από έμπειρη ομάδα κλινικών γενετιστών στο τμήμα Κλινικής Γενετικής του νοσοκομείου Παιδων «Η Αγία Σοφία».

Η διάμεση τιμή της ηλικίας των ασθενών που εξετάστηκαν ήταν έντεκα χρονών (εύρος: 5/17.5 χρονών), ενώ η διάμεση τιμή της οστικής ηλικίας ήταν σαφώς μεγαλύτερη από την χρονολογική (διάμεση τιμή: 14 χρονών, εύρος: 5-17χρονών). Η διάμεση τιμή του Z-score του ύψους των ασθενών ήταν πολύ μεγαλύτερη (Z-score:1,75, εύρος:0.2/4.3) από αυτή του γενικού πληθυσμού (Z-score=0), κάτι το οποίο είναι αναμενόμενο στα πλαίσια της υπερανάπτυξης του σκελετού. Το βάρος καθώς και ο δείκτης μάζας σώματος στους ασθενείς ήταν φυσιολογικό (Z-score WT=0,89, εύρος:-3.8/3.5, Z-score BMI:0, εύρος:-

2/2.2). Οχτώ ασθενείς είχαν στάδιο ενήβωσης κατά Tanner I ή II (προεφηβεία), ενώ δέκα ασθενείς είχαν στάδιο ενήβωσης κατά Tanner III-V, δηλαδή είχαν εισέλθει ήδη στην εφηβεία. Τα ανθρωπομετρικά στοιχεία (ηλικία, οστική ηλικία, ύψος, βάρος, δείκτης μάζας σώματος) καθώς και το στάδιο ενήβωσης κατά Tanner περιγράφονται αναλυτικά στον πίνακα 1.

Παρατηρήσαμε ότι όλοι οι ασθενείς μας (18/18) παρουσίαζαν τις παρακάτω κοινές μυοσκελετικές ανωμαλίες: βλαιογονία, βλαιοποδία, πλατυποδία, μακριά άκρα, μακροκεφαλία. Αυτά τα χαρακτηριστικά είναι εμφανή και στην ολόσωμη λήψη εξαιρουμένης της κεφαλής (TBLH) με τη βοήθεια της απορροφησιομετρίας με διπλοενεργειακή δέσμη φωτονίων (DXA) (εικόνα 5). Επίσης έντεκα από τους δεκαοχτώ ασθενείς (67%) είχαν σκολίωση από τους οποίους οι δύο ασθενείς πολύ σοβαρή με γωνία κατά Cobb πάνω από σαράντα μοίρες ($CA > 40^\circ$). Ύστερα από λεπτομερή λήψη του ιστορικού, είδαμε ότι όλοι οι ασθενείς είχαν υπολειπόμενη ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου. Ο τρόπος με τον οποίο έγινε ο υπολογισμός της προσλαμβανόμενης ποσότητας ασβεστίου φαίνεται στον πίνακα 2 (FFQ – rapid assessment of calcium intake). Κανένας ασθενής δεν ανέφερε αξιοσημείωτο άλγος ή αυτόματο κάταγμα. Δέκα από τους δεκαοχτώ ασθενείς (45%) είχαν συνοδή νεφρική νόσο. Από τους ασθενείς αυτούς δύο ασθενείς είχαν κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, ένας πεταλοειδή νεφρό, δύο νεφρολιθίαση, ένας μονόνεφρο, και δύο δυσπλαστικό νεφρό. Για τον λόγο αυτό ελέχθηκαν οι εξής βιοχημικοί δείκτες: ουρία και κρεατινίνη στον ορό. Όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογικές για την ηλικία τιμές των παραπάνω δεικτών. Για τον λόγο αυτό ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης (GFR) δεν υπολογίστηκε.

Πίνακας 1

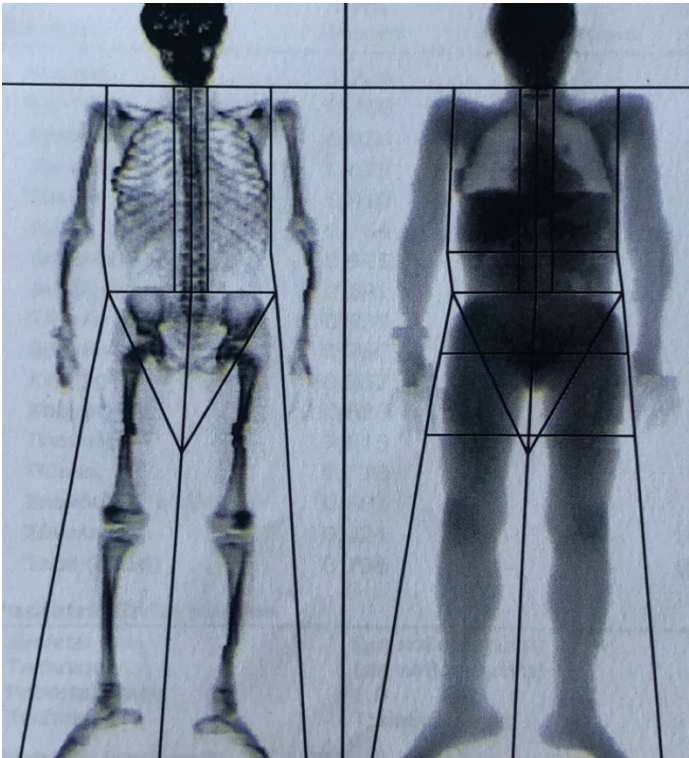
Ανθρωπομετρικά στοιχεία – στάδιο ενήβωσης

Παράμετροι	Διάμεση τιμή	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή	p-value
Ηλικία	11	5	17.5	-
Οστική ηλικία	14	5	17	-
Z-score Ht	1.75	0.2	4.3	<0.001*
Z-score Wt	0.89	-3.8	3.5	0.56
Z-score BMI	0	-2	2.2	0.83
Στάδιο ενήβωσης κατά Tanner	8 (προ-εφηβεία) 10 (εφηβεία)	-	-	-

Ht: ύψος, **Wt:** βάρος, **BMI:** δείκτης μάζας σώματος

Εικόνα 5

Ολόσωμη λήψη εξαιρουμένης της κεφαλής (TBLH-DXA)
ασθενούς με σύνδρομο Sotos που συμμετείχε στην μελέτη



Πίνακας 2

Ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου (FFQ – rapid assessment of calcium intake)

ΤΡΟΦΗ	ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ ΑΣΒΕΣΤΙΟ	ΠΟΣΟΤΗΤΕΣ/mg Ca
ΓΑΛΑ	200 ml (1 ποτήρι) → 200 mg	
ΤΥΡΙ	30 gr (1 κομμάτι) → 200 mg	
ΓΙΑΟΥΡΤΙ	150 gr (1 κεσεδάκι) → 150 mg	
ΨΩΜΙ	35 gr (1 φέτα) → 35 mg	
ΣΑΛΑΤΑ	250 ml (1 μικρό πιάτο) → 80 mg	
Συνολική ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου		

Οστική πυκνότητα

Η μέτρηση της ολόσωμης εξαιρουμένης της κεφαλής (TBLH) οστικής πυκνότητας (BMD) έγινε συνολικά σε δώδεκα από τους δεκαοχτώ ασθενείς, καθώς τέσσερις ασθενείς δε συνεργάστηκαν ικανοποιητικά και δύο ασθενείς είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε χειρουργική επέμβαση (προηγηθείσα εισαγωγή μεταλλικών υλικών στη σπονδυλική στήλη) λόγω σοβαρής σκολίωσης. Οι διάμεσες τιμές του Z-score BMD TBLH (Ht-A) (z-score: -0,55, εύρος: -2,7/0,9) και του Z-score BMD TBLH (BA) (Z-score:-0,1, εύρος: -2,3/2,9) ήταν εμφανώς μικρότερες από την αντίστοιχη του Z-score BMD TBLH (un) (Z-score= 0,68, εύρος: -2,7/2,9). Τα παραπάνω στοιχεία είναι συγκεντρωμένα στον πίνακα 3.

Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (LS) έγινε συνολικά σε δεκαπέντε ασθενείς, καθώς ένας ασθενής δε συνεργάστηκε και δύο ασθενείς είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε χειρουργική επέμβαση (προηγηθείσα εισαγωγή μεταλλικών υλικών στην σπονδυλική στήλη) λόγω σοβαρής σκολίωσης. Οι διάμεσες τιμές του Z-score BMD LS (Ht-A) (Z-score: -0.8, εύρος: -2.7/3) και του Z-score BMD LS (BA) (Z-score=-0,65, εύρος: -2/2) ήταν σαφώς μικρότερες από τη διάμεση τιμή του Z-score BMD LS (un) (z-score= -0,2, εύρος -2,7/3).

Τα παραπάνω στοιχεία είναι συγκεντρωμένα στον πίνακα 4. Από όλους τους ασθενείς που μετρήθηκαν, ένας ασθενής είχε Z-score BMD TBLH/LS (un) κάτω από -2 (Z-score BMD TBLH/LS: -2,7) (low for age), ενώ τέσσερις ασθενείς είχαν Z-score BMD LS (un) μεταξύ -2 και -1 (low normal). Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι, οι αντίστοιχες τιμές της BMD κατόπιν διόρθωσης με βάση την οστική ηλικία αλλά και με βάση την ηλικία για το ύψος ήταν ακόμα μικρότερες. Όμως, εφόσον από το ιστορικό δεν υπήρχε παρουσία αυτόματου κατάγματος στο παρελθόν, δεν μπορεί να τεθεί η διάγνωση της οστεοπόρωσης, σύμφωνα με τον τελευταίο ορισμό της οστεοπόρωσης από τις κατευθυντήριες οδηγίες της διεθνούς κοινότητας (ISCD).

Οι μετρήσεις της οστικής πυκνότητας TBLH, LH όλων των ασθενών αναλυτικά φαίνονται στους πίνακες 5 και 6 αντιστοίχως. Τα γραφήματα 1 και 2 παρέχουν όλα τα στοιχεία σχετικά με τα Z-scores TBLH (un, Ht-A, BA) και LS (un, Ht-A, BA) συγκεντρωμένα σε μορφή θηκογράμματος (boxplot), προκειμένου να είναι εμφανής η διαφορά μεταξύ τους. Από τα γραφήματα αυτά είναι εμφανής η υπερεκτίμηση της αρχικής τιμής του Z-score της οστικής πυκνότητας (un).

Πίνακας 3

Z-scores οστικής πυκνότητας (ολόσωμη μέτρηση εξαιρουμένης της κεφαλής)

Z-score BMD (TBLH)	N	Διάμεση τιμή	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή	p-value
(un)	12	0.68	-2.7	2.9	NS
(Ht-A)	12	-0.55	-2.7	0.9	NS
(BA)	12	-0.1	-2.3	2.9	NS

BMD: οστική πυκνότητα, **TBLH:** ολόσωμη εξαιρουμένης της κεφαλής, **un:** αρχική τιμή, δεν έχει διορθωθεί με βάσει το μεγάλο ανάστημα, **Ht-A:** διορθωμένη ηλικία για ύψος, **BA:** οστική ηλικία, σύγκριση με Z-score=0, * **p value:** $p < 0.05$, **NS:** non - significant

Πίνακας 4

Z-scores οστικής πυκνότητας (οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης)

Z-score BMD (LS)	N	Διάμεση τιμή	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή	p-value
("un")	15	-0.2	-2.7	3	NS
("Ht-A")	15	-0.8	-2.8	0.9	NS
("BA")	15	-0.65	-2	2	NS

BMD: οστική πυκνότητα, **LS:** οσφυϊκή μοίρα, **un:** αρχική τιμή, δεν έχει διορθωθεί με βάσει το μεγάλο ανάστημα, **Ht-A:** διορθωμένη ηλικία για ύψος, **BA:** οστική ηλικία, σύγκριση με Z-score=0, * **p value:** $p < 0.05$, **NS:** non - significant

Πίνακας 5

Μετρήσεις οστικής πυκνότητας (ολόσωμης εξαιρουμένης της κεφαλής) ("un", "Ht-A", BA")

n	Z-score BMD TBLH ("un")	Z-score BMD TBLH ("Ht-A")	Z-score BMD TBLH ("BA")
1	2,6	0,7	1,2
2	1,5	0,1	-1

3	0,7	0,7	0,6
4	0,8	-0,8	0,2
5	NA	NA	NA
6	0,7	-0,8	NA
7	1,5	0,3	0,3
8	-2,7	-2,7	-2,3
9	0,4	-1,1	-0,1
10	2,9	0,9	2,9
11	NA	NA	NA
12	0,1	-1,3	-1,3
13	NA	NA	NA
14	NA	NA	NA
15	-0,3	-0,3	-1,4
16	-0,1	-1,3	-0,1
17	NA	NA	NA
18	NA	NA	NA

BMD: οστική πυκνότητα, **LS:** οσφυϊκή μοίρα, **un:** αρχική τιμή, δεν έχει διορθωθεί με βάση το μεγάλο ανάστημα, **Ht-A:** διορθωμένη ηλικία για ύψος, **BA:** οστική ηλικία, **NA:** non applicable (δεν μετρήθηκε)

Πίνακας 6

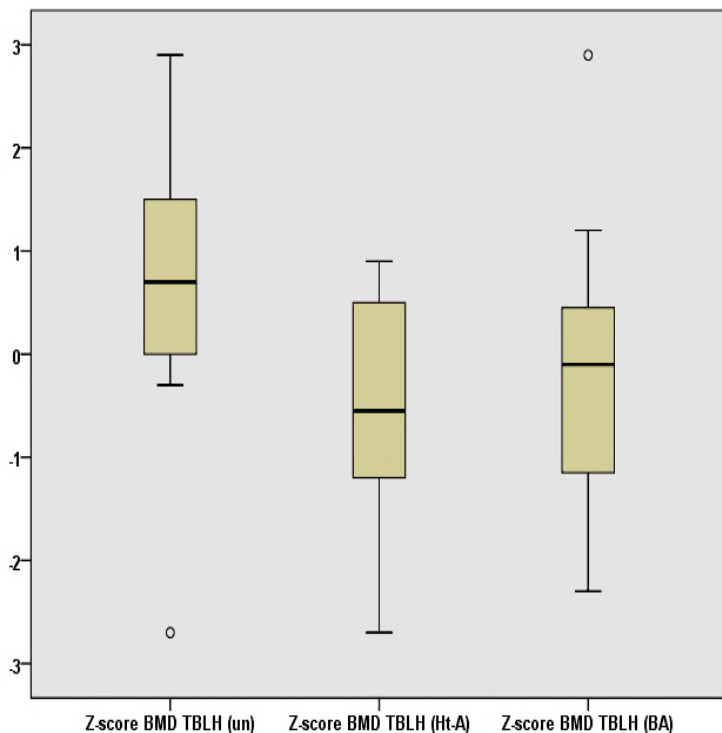
Μετρήσεις οστικής πυκνότητας (οσφυϊκή μοίρα) (“un”, “Ht-A”, BA”)

n	Z-score BMD LS (“un”)	Z-score BMD LS (“Ht-A”)	Z-score BMD LS (“BA”)
1	3	0,9	1,5
2	0,3	-0,3	-1,6
3	-0,7	-0,7	-0,7
4	0,6	-1	0,2
5	0,2	-1	0,2
6	-0,5	-1,4	NA
7	1,4	0	0
8	-2,7	-2,7	-2
9	-1,1	-2,8	-1,6
10	2,3	0,9	2
11	-0,2	-0,8	-0,6
12	0,2	-1,3	-1,3
13	NA	NA	NA
14	-0,8	-1,8	-1,2
15	-0,7	-0,7	-2
16	-0,2	-0,8	-0,2
17	NA	NA	NA
18	NA	NA	NA

BMD: οστική πυκνότητα, **LS:** οσφυϊκή μοίρα, **un:** αρχική τιμή, δεν έχει διορθωθεί με βάση το μεγάλο ανάστημα, **Ht-A:** διορθωμένη ηλικία για ύψος, **BA:** οστική ηλικία, **NA:** non applicable (δεν μετρήθηκε)

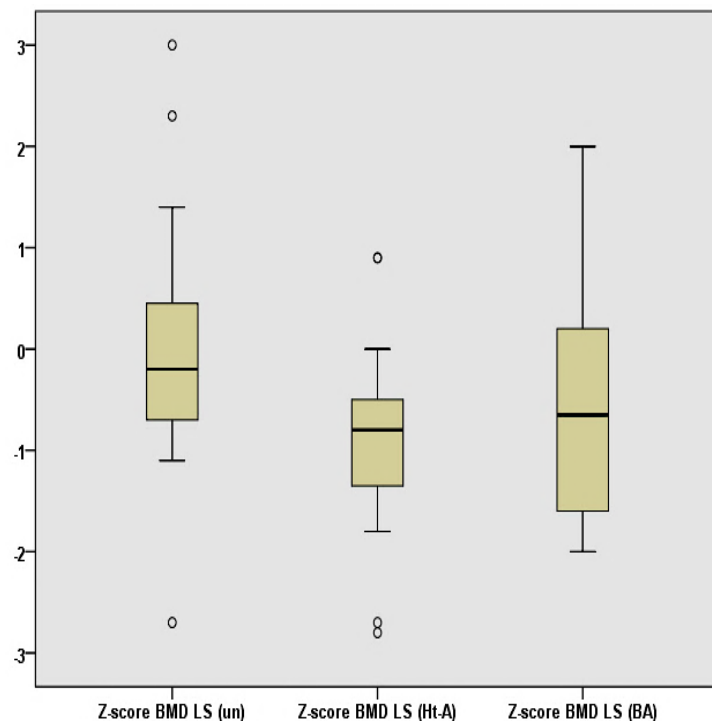
Γράφημα 1

Οστική πυκνότητα TBLH (un, Ht-A, BA)



Γράφημα 2

Οστική πυκνότητα BMD LS (un, Ht-A, BA)



BMD: οστική πυκνότητα, **TBLH:** ολόσωμη εξαιρουμένης της κεφαλής, **LS:** οσφυϊκή μοίρα, **un:** αρχική τιμή - δεν έχει διορθωθεί με βάσει το μεγάλο ανάστημα, **Ht-A:** διορθωμένη ηλικία για ύψος, **BA:** οστική ηλικία

Βιοχημικός – Ορμονολογικός έλεγχος

Οι βιοχημικοί δείκτες για την αξιολόγηση της σκελετικής υγείας και την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας που μετρήθηκαν (ασβέστιο, μαγνήσιο, φώσφορος, αλκαλική φωσφατάση, ουρία, κρεατινίνη) ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα. Η διάμεση τιμή της 25-(OH)-vitD ήταν 27,4ng/ml (εύρος: 14,8-44,9ng/ml), ενώ ένας ασθενής μόνο είχε ανεπάρκεια βιταμίνης D με επίπεδα κάτω από 20ng/ml και τέθηκε σε αγωγή υποκατάστασης με χοληκαλσιφερόλη (2000IU/ημερησίως) για τρεις μήνες. Η διάμεση τιμή της παραθορμόνης ήταν 33,5pg/ml (εύρος:17.2-81 pg/ml) με φυσιολογικές τιμές 12-62pg/ml. Τα παραπάνω αποτελέσματα διακρίνονται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7

Βιοχημικοί δείκτες – Ορμονολογικός έλεγχος

Παράμετροι	N	Διάμεση τιμή	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Cr (mg/dl)	16	0.56	0.44	0.99
ALP (U/L)	15	267.00	78.00	404.00
P (mg/dl)	16	3.75	2.90	4.60
Ca (mg/dl)	16	9.80	9.40	10.30
Mg (mg/dl)	16	2.00	1.80	2.20
PTH (pg/ml)	16	33.55	17.20	81.00
VitD (ng/ml)	16	27.35	14.80	44.90

Δείκτες Οστικού Μεταβολισμού

Στον πίνακα 8 απεικονίζονται τα αποτελέσματα των δεικτών οστικού μεταβολισμού,

Παράμετροι – Οστικοί δείκτες	N	Διάμεση τιμή	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή	p-value
PICP	16	-0.8	-2.4	0	0.01*
OC	16	-0.1	-2	1.4	0.95
DPD/cr	18	0.2	-3	6.7	0.58
UCa/Ucr	18	0.23	0.11	0.64	0.42
bTRAP5B	16	0	-1.7	1.2	0.48

δηλαδή αυτών που είναι υπεύθυνοι για την οστεοβλαστική δραστηριότητα (PICP, OC, IGF-1) και αυτών για την οστική απορρόφηση (bTRAP5B, DPD/cr, UCa/Ucr. Δύο από τους δεκαοχτώ ασθενείς δεν συνεργάστηκαν για την μέτρηση των δεικτών μεταβολισμού των οστών. Η διάμεση τιμή των Z-scores όλων των δεικτών που μετρήθηκαν ήταν φυσιολογική σε σύγκριση με τιμές φυσιολογικών παιδιών. Τα επίπεδα του παράγοντα IGF-1 ήταν και αυτά εντός φυσιολογικών ορίων σε σύγκριση με τιμές αναφοράς υγιών παιδιών. Ύστερα από σύγκριση όλων των Z-scores των δεικτών με Z-score=0 (θεωρώντας ότι το Z-score=0 αντιστοιχεί στο γενικό υγιή πληθυσμό, μόνο η μείωση του δείκτη PICP (σε σχέση με Z-score=0) αναδείχτηκε στατιστικά σημαντική (διάμεση τιμή Z-score PICP: -0,8, εύρος: -2,4/0).

Πίνακας 8 Δείκτες οστικού μεταβολισμού

PICP: καρβοξυτελικό προπεπτιδίο του προκολλαγόνου τύπου 1 **bTRAP5B**: ανθεκτική στο τρυγικό άλας όξινη φωσφατάση, **DPD**: δεοξυπυριδινολίνη/κρεατινίνη, **UCa**: ασβέστιο ούρων, **UCr**: κρεατινίνη ούρων, **OC**: οστεοκαλσίνη, **IGF-1**:σωματομεδίνη C, * **p value**: $p < 0.05$, σύγκριση με **Z-score=0**

Γεωμετρία των οστών – Μυϊκή μάζα – Λιπώδης ιστός

Η γεωμετρία των οστών εκτιμήθηκε με τη βοήθεια της απορροφησιομετρίας με διπλοενεργειακή δέσμη φωτονίων (Dual-energy X-Ray Absorptiometry ή DXA). Η μετρήσεις έγιναν παράλληλα με την μέτρηση της οστικής πυκνότητας (ολόσωμη εξαιρουμένης της κεφαλής – TBLH), οπότε συμμετείχαν συνολικά δώδεκα από τους δεκαοχτώ ασθενείς. Η διάμεση τιμή οστικής ισχύς ήταν εντός φυσιολογικών ορίων (31%, εύρος:1/97%), όμως δύο ασθενείς είχαν μειωμένη οστική ισχύς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (< 2 σταθερές αποκλίσεις σε σχέση με το γενικό πληθυσμό - <10%). Τα αποτελέσματα της γεωμετρίας των οστών (μήκος οστών, το βάρος οστών, ο πλάτος οστών, η οστική ισχύ η μυϊκή ισχύς (%)) αλλά και το ποσοστό λιπώδους ιστού των ασθενών αποτυπώνονται στον πίνακα 9.

Πίνακας 9

Γεωμετρία οστών – Μυϊκή μάζα, λιπώδης ιστός (%)

Μεταβλητή (%)	N	Διάμεση τιμή	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Μήκος οστών	12	97	23	99
Βάρος οστών	12	32	1	90
Πλάτος οστών	12	33	10	84
Μυϊκή μάζα	12	50	9	96
Οστική ισχύς	12	31	1	97
Λιπώδης ιστός	12	22	7	41.1

Συγκ

ρίσεις Z-scores μεταξύ υποομάδων

(ασθενείς με: νεφρική νόσο vs χωρίς νεφρική νόσο, σκολίωση vs χωρίς σκολίωση, προεφηβεία vs εφηβεία)

Είδαμε ότι οι ασθενείς με νεφρική νόσο (κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, πεταλοειδής νεφρός, υδρονέφρωση, νεφρολιθίαση, μονήρης νεφρός) είχαν μεγαλύτερο Z-score BMD TBLH (BA) (0,2 vs -1,4, $p < 0,05$) και μεγαλύτερο median Z-score BMD LS (BA) (0,1 vs -1,2, $p < 0,05$) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς νεφρική νόσο (πίνακας 10). Οι υπόλοιποι παράμετροι μου μετρήθηκαν και συγκρίθηκαν στις παραπάνω ομάδες ασθενών δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Δε σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα Z-scores του ύψους, των δεικτών οστικού μεταβολισμού και οστικής πυκνότητας μεταξύ των παρακάτω υποομάδων των ασθενών μας: ασθενείς με σκολίωση vs ασθενείς χωρίς σκολίωση και ασθενείς (στην προεφηβεία – Tanner I) vs ασθενείς (στην εφηβεία – Tanner II-V) (πίνακας 10).

Πίνακας 10

Σύγκριση τιμών οστικής πυκνότητας μεταξύ των υποομάδων

Ομάδα ασθενών	N	Z-score Ht	Z-score BMD TBLH ("un)/("BA")/("Ht-A")	Z-score BMD LS ("un)/("BA")/("Ht-A")
Νεφρική νόσος	8	1.75	0.7/0.2*/-0.8	0.2/0.1*/-1
Χωρίς νεφρική νόσο	10	1.78	0.4/-1.4*/-1	-0.4/-1.2*/-0.7
Σκολίωση	12	2	0.7/0.2/-0.3	-0.1/-0.7/-1
Χωρίς σκολίωση	6	1.35	0/-0.7/-0.3	0/-0.7/-0.8
Προεφηβεία	8	2.5	0.7/-0.1/-0.8	0.2/-0.4/-0.8
Εφηβεία	10	1.7	0.5/0.1/0	-0.7/-0.9/-0.8

BMD: οστική πυκνότητα, **TBLH**: ολόσωμη εξαιρουμένης της κεφαλής, **LS**: οσφυϊκή μοίρα, "un": αρχική τιμή - δεν έχει διορθωθεί με βάση το μεγάλο ανάστημα, "Ht-A": διορθωμένη ηλικία για ύψος, "BA": οστική ηλικία

* **p value**: $p < 0.05$

Συσχετίσεις των παραμέτρων

Στην μελέτη μας βρέθηκε μία στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ Z-score BMD LS (BA) και οστεοκλασίνης (πίνακας 10, γράφημα 3). Επιπλέον βρέθηκε μία δυνατή αρνητική συσχέτιση μεταξύ Z-score BMD TBLH (BA) και UCA/Ucr (πίνακας 11, γράφημα 4) καθώς και μεταξύ bTRAP5b και της μυϊκής μάζας (πίνακας 11, γράφημα 5).

Πίνακας 11

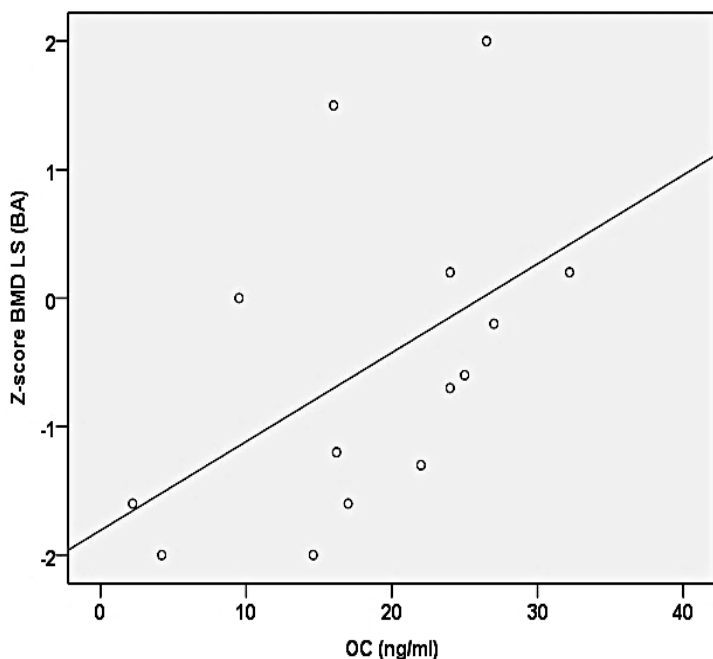
Συσχετίσεις οστικής πυκνότητας με δείκτες οστικού μεταβολισμού

Μεταβλητή	OC / Z-score BMD LS ("BA")	UCA/Ucr/ Z-score BMD TBLH (BA)	Μυϊκή μάζα / Z-score bTRAP5b
r (coefficient)	+0.575	- 0.771	- 0.731
p-value	0.03*	0.02*	0.04*

BMD: οστική πυκνότητα, **TBLH:** ολόσωμη εξαιρουμένης της κεφαλής, **LS:** οσφυϊκή μοίρα, **OC:** οστεοκλασίνη, * **p value:** $p < 0.05$

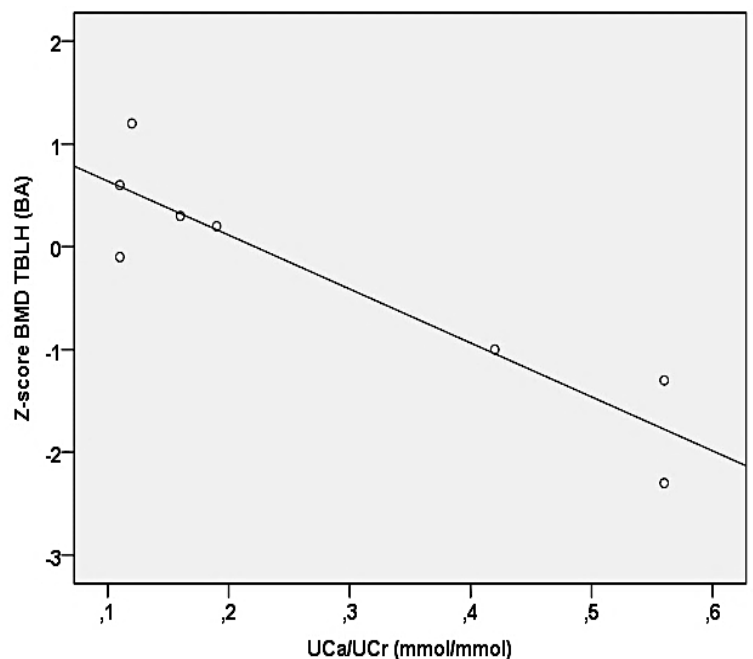
Γράφημα 3

Συσχέτιση μεταξύ Z-score BMD LS (BA) TBLH (BA) και OC



Γράφημα 4

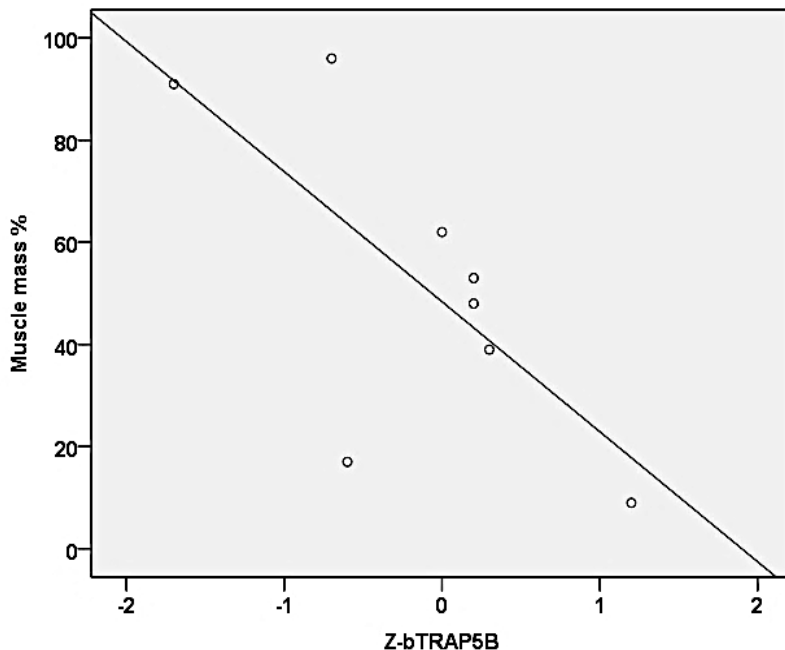
Συσχέτιση μεταξύ Z-score BMD και UCA/UCr



BMD: οστική πυκνότητα, **LS:** οσφυϊκή μοίρα, **TBLH:** ολόσωμη εξαιρουμένης της κεφαλής, **OC:** οστεοκαλσίνη, **UCA/Ucr:** ασβέστιο/κρεατινίνη ούρων, στον άξονα x (γράφημα 4) το κόμμα (,) υποκαθιστά το 0,

Γράφημα 5

Συσχέτιση μεταξύ μυϊκής μάζας και Z-score bTRAP5B



Muscle mass: μυϊκή μάζα, **btRAP5b:** ανθεκτική στο τρυγικό άλας όξινη φωσφατάση

Συζήτηση

Είναι γεγονός ότι τα δεδομένα που έχουμε από την τρέχουσα βιβλιογραφία σχετικά με την σκελετική υγεία ασθενών με σύνδρομο υπερανάπτυξης του σκελετού είναι περιορισμένα. Το ίδιο συμβαίνει όμως και στους ασθενείς με σύνδρομο Sotos. Η μελέτη αυτή παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το σκελετικό προφίλ δεκαοχτώ παιδιών ηλικίας πέντε έως δεκαοχτώ ετών με κλινικά και γενετικά επιβεβαιωμένο (μετάλλαξη στο γονίδιο NSD1) σύνδρομο Sotos, κάτι το οποίο δεν έχει ξαναγίνει στο παρελθόν.

Στην παραπάνω μελέτη παρατηρήθηκε ότι η σκολίωση είναι αρκετά συχνή στους ασθενείς αυτούς, κάτι το οποίο είναι ήδη γνωστό και επιβεβαιώνεται από την τρέχουσα βιβλιογραφία [26]. Επιπλέον όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν τις παρακάτω κοινές μυοσκελετικές ανωμαλίες: μακριά άνω και κάτω άκρα, βλαιοποδία, πλατυποδία και βλαιογονία. Απαραίτητη κρίνεται επομένως η τακτική παιδοορθοπαιδική εκτίμηση που θα περιλαμβάνει την πρώιμη αναγνώριση των εκάστοτε σκελετικών διαταραχών και την

αντιμετώπιση τους (π.χ. σε περίπτωσης σοβαρής σκολίωσης τοποθέτηση κηδεμόνα ή/και χειρουργική αποκατάσταση ή χρήση ειδικών ορθοπεδικών πάτων για την ομαλή βάδιση σε περίπτωση πλατυποδίας). Η άσκηση κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική σε όλες τις περιπτώσεις, καθώς έχει ευεργετική επίδραση στο σκελετό. Συγκεκριμένα ασθενείς που παρουσιάζουν σκολίωση μπορούν να εντάξουν στην καθημερινότητα τους ειδικές ασκήσεις, εξατομικευμένες πάντα στις ανάγκες τους, ανάλογα με το βαθμό σοβαρότητας της σκολίωσης, σύμφωνα με τη Διεθνή Κοινότητα, υπεύθυνη για τη σκολίωση και τη θεραπευτική αποκατάσταση των ασθενών (International Society on Scoliosis Orthopedic and Rehabilitation Treatment (SOSORT) [27].

Το ασβέστιο και η βιταμίνη D είναι δύο πολύ σημαντικοί παράγοντες που ευοδώνουν την ορθή επιμετάλλωση των οστών [28]. Επαρκή επίπεδα βιταμίνης D είναι απαραίτητα για την αποτελεσματική απορρόφηση του ασβεστίου. Η ημερήσια διατροφική πρόσληψη ασβεστίου εκτιμήθηκε με τη βοήθεια ενός ερωτηματολογίου που περιλάμβανε πέντε διατροφικές πηγές ασβεστίου (five food item food frequency questionnaire – FFQ) [29]. Στη συνέχεια ύστερα από την προσεκτική λήψη του ιστορικού οι τιμές αυτές συγκρίθηκαν με τις συνιστώμενες φυσιολογικές τιμές ημερήσιας πρόσληψης ασβεστίου (Food and Nutrition Board – FNB) [30]. Παρατηρήσαμε ότι όλοι οι ασθενείς είχαν ανεπαρκή ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου. Γνωρίζοντας επομένως τον πολύτιμο ρόλο του ασβεστίου στην εξασφάλιση της σκελετικής υγείας των ασθενών, είναι ιδιαίτερο σημαντικό να δίνονται οδηγίες σχετικά με την επαρκή πρόσληψη ασβεστίου σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν έλλειψη. Στους ασθενείς, που είναι δύσκολο να επιτευχθεί ο στόχος κάλυψης αναγκών ασβεστίου με τη διατροφή προτείνεται η χορήγηση συμπληρώματος ασβεστίου. Η παραπάνω μελέτη έγινε το φθινόπωρο και το καλοκαίρι, οπότε και οι περισσότεροι ασθενείς (17/18) είχαν επαρκή επίπεδα βιταμίνης D. Σε περίπτωση ανεπάρκειας βιταμίνης D συνίσταται έναρξη θεραπείας υποκατάστασης με χοληκαλσιφερόλη.

Η αρχική τιμή της οστικής πυκνότητας (“*un*”) στους ασθενείς με σύνδρομο Sotos ήταν υπερεκτιμημένη. Είναι γνωστό από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες (ISCD), ότι η εκτίμηση της οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με ύψος για την ηλικία κάτω από την 5^η ΕΘ πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή λόγω του κοντού αναστήματος [31]. Το ίδιο συμβαίνει όμως και στους ασθενείς με μεγάλο ανάστημα (>95^η ΕΘ) [32]. Αυτό είναι ένα σημαντικό μήνυμα για την καθημερινή παιδιατρική πράξη. Για να αποφύγουμε λοιπόν λανθασμένα συμπεράσματα αναφορικά με την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας σε αυτούς τους ασθενείς, είναι απαραίτητη η εφαρμογή των κατάλληλων διορθώσεων εξατομικευμένα βάσει μεγάλου αναστήματος [33]. Μετά τις κατάλληλες διορθώσεις

παρατηρήσαμε, ότι οι διορθωμένες τιμές της οστικής πυκνότητας ήταν αρκετά πιο χαμηλές από τις αρχικές τιμές, ειδικά στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (LS). Παρ' όλα αυτά δε σημειώθηκε εμφανής οστεοπόρωση στους ασθενείς μας δεδομένου και του αρνητικού ιστορικού για αυτόματο κάταγμα.

Σχετικά με τη γεωμετρία των οστών, η διάμεση τιμή του μήκους των οστών ήταν πολύ μεγαλύτερη από την αντίστοιχη στο γενικό πληθυσμό (97^η ΕΘ) και αυτό μπορεί εύκολα να αποδοθεί στην υπερανάπτυξη του σκελετού που παρατηρείται σε ασθενείς με σύνδρομο Sotos. Οι υπόλοιποι παράμετροι δηλαδή το πλάτος των οστών, το βάρος των οστών και η οστική ισχύς δεν είχαν μεγάλη απόκλιση από την 50^η ΕΘ. Η μυϊκή μάζα καθώς και ο λιπώδης ιστός ήταν φυσιολογικός στους ασθενείς μας.

Οι δείκτες του οστικού μεταβολισμού ήταν φυσιολογικοί, εκτός από το δείκτη PICP, που είναι υπεύθυνος για την οστεοβλαστική δραστηριότητα, ο οποίος παρουσίασε ήπια μείωση σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό ($p < 0,05$). Ο μεταβολισμός των οστών στα παιδιά είναι σίγουρα μία πολύπλοκη διαδικασία, αρκετά πιο σύνθετη σε σύγκριση με αυτή των ενηλίκων [34]. Οι διαδικασίες του σχηματισμού των οστών και της οστικής απορρόφησης στους ενήλικες είναι σχεδόν παράλληλες, ενώ στα παιδιά αντίθετα στα παιδιά ειδικά στη φάση της εφηβείας υπερτερεί η πρώτη φάση, κάτι το οποίο θα αποτυπωθεί βέβαια και στους δείκτες του οστικού μεταβολισμού. Διάφοροι παράγοντες όπως είναι το φύλο, η ηλικία και η εφηβεία παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση των οστών με αποτέλεσμα να υπάρχουν διαφορετικές φυσιολογικές τιμές για την κάθε ηλικία και το φύλο, κάτι το οποίο οδηγεί στη δυσκολία χρησιμοποίησης των δεικτών αυτών στα παιδιά [35]. Επιπλέον οι μελέτες στην πρόσφατη βιβλιογραφία που αφορούν τους δείκτες του οστικού μεταβολισμού στα παιδιά είναι περιορισμένες και συγκεκριμένα η χρήση τους περιορίζεται κυρίως στη περίπτωση παιδιατρικών ασθενών με οστεοπόρωση που λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή (διφωσφονικά) [36]. Επομένως η μείωση του παραπάνω δείκτη χρήζει περαιτέρω ελέγχου καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα από την πρόσφατη βιβλιογραφία σχετικά με το ρόλο του σε ασθενείς με σύνδρομο υπερανάπτυξης του σκελετού.

Παρατηρήσαμε επίσης ότι οι ασθενείς με σύνδρομο Sotos που είχαν συνοδό νεφρική νόσο είχαν υψηλότερες τιμές οστικής πυκνότητας (BMD), όταν αυτή είχε διορθωθεί περαιτέρω με βάση την οστική ηλικία (BA). Δεδομένου όμως, ότι όλοι οι ασθενείς αυτοί είχαν καλή νεφρική λειτουργία, λαμβάνοντας υπόψιν τους βιοχημικές δείκτες ουρία και κρεατινίνη, δεν μπορούμε να υποστηρίξουμε αυτό το εύρημα. Πιθανά το συμπέρασμα αυτό να οφείλεται στο σχετικά μικρό αριθμό των ασθενών και στην τυχαία τους κατανομή. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην οστική

πυκνότητα αλλά και στους δείκτες του οστικού μεταβολισμού στις ομάδες σύγκρισης (ασθενείς με σκολίωση vs χωρίς σκολίωση, έφηβοι vs προεφηβικοί ασθενείς)

Ενδιαφέρουσες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις βρέθηκαν μεταξύ δεικτών οστικού μεταβολισμού και της οστικής πυκνότητας που είχε διορθωθεί μόνο με βάση την οστική ηλικία και όχι με βάση τη διορθωμένη ηλικία για το ύψος. Συγκεκριμένα η έκκριση ασβεστίου στα ούρα (UCA/Ucr) παρουσίασε μία σημαντική συσχέτιση με το Z-score BMD TBLH (BA). Από τη βιβλιογραφία έχει ήδη περιγραφεί, ότι η απώλεια ασβεστίου στα ούρα, κάτι το οποίο συμβαίνει στην ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία για παράδειγμα, μπορεί να προκαλέσει απώλεια οστικής μάζας και ακολούθως οστεοπενία ή ακόμα και οστεοπόρωση [37], οπότε η παραπάνω συσχέτιση είναι αρκετά σημαντική και ο δείκτης αυτός θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της σκελετικής υγείας των ασθενών αυτών. Επιπλέον βρέθηκε μία εξίσου δυνατή συσχέτιση μεταξύ της οστεοκαλσίνης, που είναι δείκτης της οστεοβλαστικής δραστηριότητας και του Z-score BMD LS (BA). Τα δεδομένα όμως στην πρόσφατη βιβλιογραφία είναι περιορισμένα και συγκεκριμένα δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη χρήση του σε ασθενείς με υπερανάπτυξη του σκελετού.

Τέλος βρέθηκε μία ακόμα στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μυϊκής μάζας και Z-score bTRA5B (δείκτης οστικής απορρόφησης). Από τη βιβλιογραφία είναι ήδη γνωστή η σχέση και η αλληλεπίδραση μεταξύ μυϊκής μάζας και οστών [38, 39]. Μία πιθανή εξήγηση για την παραπάνω συσχέτιση θα μπορούσε να είναι η εξής: ο bTRAP5B είναι ένας δείκτης υπεύθυνος για την οστική απορρόφηση, επομένως η αύξηση του θεωρητικά θα μπορούσε να οδηγήσει σε απώλεια οστικού ιστού και σε αντίστοιχη μείωση της μυϊκής μάζας. Η αλληλεπίδραση μεταξύ μυϊκής μάζας και οστών είναι πραγματικά πολύπλοκη. Ο ρόλος των μυοκινών και των οστεοκινών και η επίδραση τους στους μύες και στα οστά αντίστοιχα έχει ήδη περιγραφεί [40]. Δεν υπάρχουν όμως δεδομένα από την πρόσφατη βιβλιογραφία σχετικά με το δείκτη bTRAP5B και την μυϊκή μάζα. Όμως υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον μεταξύ της αλληλεπίδρασης οστών – μυϊκής μάζας και η παραπάνω συσχέτιση χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Περιορισμοί μελέτης

Ο βασικός περιορισμός της μελέτης μας ήταν ο σχετικά μικρός αριθμός ασθενών που συμμετείχαν στην παραπάνω έρευνα. Όμως γνωρίζοντας τη σπανιότητα του συνδρόμου (συχνότητα συνδρόμου Sotos: 1-9/100.000 παιδιά) και τον αριθμό των παιδιών ηλικίας πέντε έως δεκαοχτώ ετών της Ελλάδας του έτους 2019 (1.597.625) [41], ο παραπάνω αριθμός είναι ικανοποιητικός για τη χώρα μας. Επιπλέον δεν ήταν δυνατή η

σύγκριση των παραμέτρων του οστικού μεταβολισμού στις υποομάδες: αγόρια vs κορίτσια λόγω σοβαρής ανισότητας του δείγματος (15 αγόρια vs 3 κορίτσια), κάτι το οποίο φυσικά θα οδηγούσε σε μη αξιόπιστα αποτελέσματα. Επιπλέον στην μελέτη μας δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου υγιών παιδιών (control group) καθώς υπήρχαν δεδομένα υγιών παιδιών για την οστική πυκνότητα αλλά και για τους δείκτες οστικού μεταβολισμού που μετρήθηκαν, όπως έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω αλλά και για λόγους βιοηθικής (ακτινοβολία στην περίπτωση διενέργειας απορροφησιμετρίας – DXA).

Συμπέρασμα

Είναι σαφές ότι απαιτείται σημαντική κλινική εμπειρία από τον παιδίατρο προκειμένου να γίνει έγκαιρα η κλινική και γενετική διάγνωση ενός ασθενή με σύνδρομο Sotos, κατόπιν γνώσης φυσικά των κλινικών χαρακτηριστικών του συνδρόμου. Φυσικά η λήψη ενός λεπτομερούς ατομικού και οικογενειακού ιστορικού κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική προς την επίτευξη του παραπάνω στόχου. Με την εξασφάλιση της έγκαιρης διάγνωσης και με τη βοήθεια του γενετικού ελέγχου θα επιτευχθεί μία εξατομικευμένη αναγνώριση των διαταραχών και επακόλουθη αντιμετώπιση αυτών. Η συνεργασία των διαφορετικών παιδιατρικών ειδικοτήτων κρίνεται αναγκαία για την καλύτερη και ποιοτικότερη αντιμετώπιση των ασθενών.

Ύστερα από την ολιστική αυτή εκτίμηση της σκελετικής υγείας δεκαοχτώ ασθενών με σύνδρομο Sotos, παρατηρήθηκε ότι οι περισσότεροι ασθενείς είχαν κοινές μυοσκελετικές ανωμαλίες, επομένως η τακτική ορθοπεδική εκτίμηση είναι απαραίτητη, ακόμα και πριν την εμφάνιση τους.

Δεν υπήρχε ένδειξη οστεοπόρωσης στους ασθενείς μας, λαμβάνοντας υπόψιν το γεγονός, ότι κανένας από τους ασθενείς δεν ανέφερε θετικό ιστορικό κατάγματος. Παρ' όλα αυτά όμως, η οστική πυκνότητα ήταν σαφώς επηρεασμένη ειδικά όσον αφορά στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, όταν γινόντουσαν οι κατάλληλες διορθώσεις για το μεγάλο ανάστημα ("Ht-A", "BA"). Επιπλέον η διόρθωση (BMD) με βάση την οστική ηλικία ("BA") φαίνεται ότι αντανάκλούσε πιο ορθά το σκελετικό προφίλ των ασθενών εφόσον βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με δείκτες του οστικού μεταβολισμού. Ως εκ τούτου, οι δείκτες UCA/UCr και OC (που σχετίζονται με την απορρόφηση των οστών και την οστεοβλαστική δραστηριότητα αντιστοίχως) θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σαν πρώιμοι δείκτες εκτίμησης του σκελετικού προφίλ των ασθενών με σύνδρομο Sotos και να

χρησιμοποιηθούν για την τακτική παρακολούθηση των ασθενών αυτών. Παρ' όλα αυτά επειδή η εφαρμογή των δεικτών του οστικού μεταβολισμού στα παιδιά γενικότερα είναι ιδιαίτερα περιορισμένη και πολύπλοκη, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η εφαρμογής του προτείνεται να γίνεται από εξειδικευμένο στον οστικό μεταβολισμό παιδίατρο.

Είναι δεδομένο ότι η μελέτη του σκελετικού προφίλ των ασθενών με σύνδρομο υπερανάπτυξης του σκελετού είναι περιορισμένη. Το ίδιο συμβαίνει και στο σύνδρομο Sotos. Ως εκ τούτου είναι αναγκαίο να γίνουν ακόμα περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών προς αυτή την κατεύθυνση (οστική πυκνότητα – δείκτες οστικού μεταβολισμού σε ασθενείς με υπερανάπτυξη του σκελετού), έτσι ώστε να μπορέσουμε να διευρύνουμε ακόμα περισσότερο τη γνώση μας στη σκελετική υγεία ασθενών με σύνδρομο υπερανάπτυξης του σκελετού και να συμβάλουμε στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης.

Abstract

Macrocephaly and overgrowth syndrome: Bone mineral density and bone metabolism in patients with Sotos syndrome

Objective

Sotos syndrome is a rare overgrowth disorder (1-9/100,000), caused by a mutation in the NSD1 gene. Bone mineral density (BMD) and bone turnover data in these patients are scarce. We describe the skeletal status of a paediatric Greek cohort with clinically and genetically confirmed Sotos syndrome and also pursue the best method to adjust bone mineral density (BMD) for their tall stature (height-age vs bone age).

Patients and methods

Bone mineral density of lumbar spine (LS) and total body less head were measured with dual-energy X-ray absorptiometry. Bone geometry, bone strength, lean mass assessment and body fat were also assessed. As far as metabolic bone profile is concerned, biochemical and bone markers responsible for bone formation and bone resorption were measured. Dietary and fracture history, skeletal deformities and presence of pain and comorbidities were also recorded.

Results

Eighteen patients aged five to eighteen years old were assessed; twelve (67%) had scoliosis. There was no history of fracture or significant bone pain. However, they all had suboptimal dietary calcium intake (<1000mg/24h). One patient had 25-(OH)-vitD insufficiency (14.7ng/ml) and was treated with cholecalciferol. Median, unadjusted for body size ("un") BMD Z-scores of lumbar spine (LS) and total body less head (TBLH) were normal. However, the Z-scores BMD obtained through height-age ("Ht-A") and bone age ("BA") adjustment were lower, especially at the LS site. Bone markers were within normal values. Regarding bone geometry median value of bone size was 97,5%, relatively high in comparison to the general population. This can be explained due to characteristic overgrowth of these patients. Regarding bone turnover, a strong negative correlation was found between Z-score BMD TBLH ("BA") and urine Ca/Cr (UCa/UCr) ($r: -0.731, p < 0.05$). Finally, a

positive correlation was found between Z-score BMD LS (“BA”) and osteocalcin (OC) ($r: 0.57, p < 0.05$).

Conclusion

There was no evidence of osteoporosis in our cohort. However, when BMD was adjusted to bone age and height age, it was suboptimal. Bone mineral density adjustment with bone age (“BA”) reflected our cohort’s bone profile more effectively than with height-age (“Ht-A”), as it was correlated significantly with urinary calcium excretion and OC. Therefore, these markers could potentially have a prognostic value for skeletal health, as they reflect bone resorption and bone formation, respectively.

Βιβλιογραφία

- 1) Reiter EO, Rosenfeld RG, Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, Saunders. Normal and aberrant growth. Williams Textbook of Endocrinology, Philadelphia 1998
- 2) Susanna Esposito, Alberto Leonardi, Lucia Lanciotti, Marta Cofini, Giulia Muzi & Laura Penta. Vitamin D and growth hormone in children: a review of the current scientific knowledge. Journal of Translational Medicine (2019)
- 3) Edmondson AC, Kalish JM. Overgrowth Syndromes. J Pediatr Genet. 2015
- 4) Baujat G, Cormier-Daire V. Sotos syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007
- 5) Faravelli F. NSD1 mutation in Sotos syndrome. Clin Perinatol. 2018
- 6) Sotos JF. Sotos syndrome 1 and 2. Pediatr Endocrinol. 2014
- 7) Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, Hajj Fuleihan GE, Kecskemethy HH, et al. Dual-EnergyX-Ray Absorptiometry Interpretation and Reporting in Children and Adolescents: The Revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. J Clin Densitom. 2014
- 8) Vierucci F, Saggese G, Cimaz R. Osteoporosis in childhood. Curr Opin Rheumatol. 2017
- 9) Kohlmeier L, Gasner C, Bachrach LK, Marcus R. The bone mineral status of patients with Marfan syndrome. J Bone Miner Res. 1995; 10: 1550-1555. doi: 10.1002/jbmr.5650101017.
- 10) Bojesen A, Birkebaek N, Kristensen K, Heickendorff L, Mosekilde L, Christiansen JS, et al. Bone mineral density in Klinefelter syndrome is reduced and primarily determined by muscle strength and resorptive markers, but not directly by testosterone. Osteoporos Int. 2011; 22: 1441-1450. doi: 10.1007/s00198-010-1354-7.
- 11) Roth J, Palm C, Scheuneman I, Ranke Michael B, Schweizer R, Dannecker G E. Musculoskeletal abnormalities of the forearm in patients with juvenile idiopathic arthritis relate mainly to bone geometry. Arthritis Rheum. 2014
- 12) Rauch F, Plotkin H, Zeitlin H, Glorieux FH. 2003 Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy, J Bone. 2003

- 13) Miller KK, Lee EE, Lawson EA, Misra M, Minihan J, Grinspoon SK, et al. Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006
- 14) Doulgeraki A, Athanasopoulou H, Voskaki I, Tzagaraki A, Karabatsos F, Fragodimitri C, et al. Bone Health Evaluation of Children and Adolescents with Homozygous β -Thalassemia: Implications for Practice *Artemis, J Pediatr Hematol Oncol.* 2012
- 15) Joel Steelman and Philip Zeitler. Osteoporosis in Pediatrics. *Pediatrics in Review.* February 2001
- 16) Lonstein JE. Adolescent idiopathic scoliosis. *Lancet.* 1994
- 17) Reamy BV, Slakey JB. Adolescent idiopathic scoliosis: review and current concepts. *Am Fam Physician.* 2001
- 18) Smith JR, Sciubba DM, Samdani AF. Scoliosis: a straightforward approach to diagnosis and management. *JAAPA.* 2008
- 19) P. Szulc, E Seeman, P D Delmas. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporos Int.* 2000
- 20) Teresa Kulie, Amy Groff, Jackie Redmer, Jennie Hounshell, Sarina Schragger. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med.* 2009
- 21) Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic. Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Metab Disord.* 2017
- 22) Karlsson MK, Nordqvist A, Karlsson C. Physical activity increases bone mass during growth, *Food Nutr Res.* 2008;
- 23) Bandini LG, Andersen SE, Curtin C, Cermak S, Evans EW, Scampini, R, et al. Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *J Pediatr.* 2010
- 24) Schreck KA, Williams K, Smith AF. A comparison of eating behaviors between children with and without autism. *J Autism Dev Disord.* 2004
- 25) Lane C, Milne E, Freeth M. Characteristics of Autism Spectrum Disorder in Sotos Syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2017
- 26) Tsirikos AI, Demosthenous N, Mc Master MJ. Spinal deformity in patients with Sotos syndrome (cerebral gigantism), *J Spinal Disord Tech.* 2009
- 27) Berdishevsky H, Lebel VA, Bettany-Saltikov J, Rigo M, Lebel A, Hennes A, et al. Physiotherapy scoliosis-specific exercises – a comprehensive review of seven major schools. *Scoliosis Spinal Disord.* 2016
- 28) Lamberg-Allardt C. Vitamin D in children and adolescents. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012

- 29) Nordblad M, Graham F, Mughai MZ, Padidela R. Jul Rapid assessment of dietary calcium intake, *Arch Dis Child*. 2016
- 30) Ross C, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press. 2011.
- 31) Prentice A, Parsons TJ, Cole TJ. Uncritical use of bone mineral density in absorptiometry may lead to size-related artifacts in the identification of bone mineral determinants. *Am J Clin Nutr*. 1994
- 32) Fewtrell MS, Gordon I, Biassoni L, Cole TJ. Dual X-ray absorptiometry (DXA) of the lumbar spine in a clinical pediatric setting: does the method of size adjustment matter? *Bone*. 2005
- 33) Schousboe J, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S, Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry, *J Clin Densitom*. 2013
- 34) Tuchman S, Thayu M, Shults J, Zemel BS, Burnham JM, et al. Interpretation of biomarkers of bone metabolism in children: impact of growth velocity and body size in healthy children and chronic disease. *J Pediatr* 2008
- 35) Yang L, Grey V. Pediatric reference intervals for bone markers. *Clin Biochem* 2006
- 36) Szulc P, Seeman E, Delmas P. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporosis Int* 2000
- 37) Pavlou M, Giapros V, Challa A, Chaliasos N, Siomou E. Does idiopathic hypercalciuria affect bone metabolism during childhood? A prospective case-control study. *Pediatr Nephrol*. 2018
- 38) Macdonald HM, Kontulainen SA, Mackelvie-O'Brien KJ, Janssen P, Khan KM. Maturity- and sex-related changes in tibial bone geometry, strength and bone-muscle strength indices during growth: a 20-month pQCT study. *Bone*. 2005
- 39) Binkley TL, Specker BL. Muscle-bone relationships in the lower leg of healthy prepubertal females and males. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2008
- 40) Maurel DB, Jahn K, Castillo NL. Muscle–Bone Crosstalk: Emerging Opportunities for Novel Therapeutic Approaches to Treat Musculoskeletal Pathologies. *Biomedicines*. 2017
- 41) Hellenic Statistical Authority (<http://www.statistics.gr>)