

KITEKINTÉS

Monozigóta ikrek kézujjperceinek kvantitatív ultrahang vizsgálata: genetikai és környezeti tényezők hatása

G. Gugliemi, F. de Terlizzi, I. Torrente és mtsai. *Skeletal Radiol* 2005. 34. 727-735.

Az osteoporosis multifaktoriális betegség, kialakulásában mind genetikai mind környezeti tényezők szerepet játszanak. Számos vizsgálat bizonyította már gének szerepét a csont homeostasisban, ahogyan az is jól ismert, hogy környezeti tényezők – táplálkozás, gyógyszeresedés, fennálló más betegségek – is befolyásolják a csontfelszívódást és újdonszövetképződését. A legtöbb tanulmányban amely a genetikai tényezők szerepét vizsgálta, a csontsűrűséget határozták meg DEXA-val vagy kvantitatív komputertomográfiával. A csonttraktus azonban nem pusztán a csonttömeget, hanem a csont struktúráját is megváltoztatja. A kvantitatív ultrahang bizonyult olyan technikának, mellyel a csont struktúrális és elasztikus tulajdonságát is vizsgálni lehet. A vizsgálat ugyanakkor könnyen értékelhető, sugármentes, nem invazív és költséghatékony.

Ebben a tanulmányban a szerzők monozigóta ikreket vizsgáltak. Céljuk a hasonlóságok és különbségek értékelése az ikerpárokban az ultrahanggal mért értékek alapján, melynek során becsülhető lehet a genetikai és környezeti tényezők hatása az osteoporosis kialakulására.

Módszerek

106 monozigóta ikerpárt vizsgáltak egy ikertalálkozó Olaszországban, közülük 68 női, 38 férfi ikerpár volt. A tanulmányozott populációt nemek és korcsoportok szerint osztották fel: fiatalok (5–19 éves), fiatal felnőttek (20–39 éves) és idősebb felnőttek (40– éves). Az adatokba felvették még mindenki magasságát, súlyát. Minden vizsgált alany egészséges volt olyan betegségekre nézve, melyek a csontminőséget befolyásolják és minden ikerpárról DNS vizsgálattal bizonyították, hogy monozigóták.

A vizsgálatot a 2–5. kézujj proximalis ujjpercének metadiaphysealis régiójában végezték. A használt készülék (1,25 MHz) négy adatot számolt ki mindenkinél: amplitúdó-függő hangsebesség (AD-SoS), signal dynamic (SDy), csonttranszmissziós idő (BTT) és ultrahang csontprofil index (UBPI).

AD-SoS: phalanx mért vastagsága / az emittált hang és visszaérkező hang között eltelt idő hányadosa abban a pontban, amikor egy meghatározott amplitúdóküszöböt elér a visszaverődő ultrahang által keltett elektromos jel. SDy: a visszaérkező ultrahang által keltett első két elekt-

romos jel amplitúdójának időhöz viszonyított második deriváltjának középértéke. BTT: az első visszaverődő jel és a csak lágyrészen áthatoló ultrahang keltette jel közötti intervallum. UBPI: külön algoritlussal számolják ki a kvantitatív ultrahang vizsgálat paramétereit kombinálva.

A UBPI, SDy és BTT értékek tükrözik a csont struktúrális és mechanikai tulajdonságait.

Eredmények és megbeszélés

A tanulmányban a szerzők a mért paraméterek közötti összefüggéseket vizsgálták az egyes ikerpárokra kiszámítva, majd statisztikai analízissel az egész populációra és nemek populációjára vonatkoztatva.

Minden érték esetében erősen szignifikáns volt a korreláció, ami az egyes ikerpárok tagjai közötti hasonlóságot jelzi. Ez azért lényeges, mert demonstrálja, hogy a kvantitatív ultrahang képes a genetikai rokonsági viszony feltárására.

A szerzők kiszámolták továbbá az ikerpárok közötti abszolút különbségek átlagát mind a nemek szerinti eloszlásban, mind az egész populációra. Mind a négy paraméternél a különbségek a használt eszköz precíziós hibahatárából adódhat. Ugyanakkor a különbségek egész eloszlását tekintve mégis nagyobb annál, mint amit a készülék hibahatára adhat, jelezve, hogy más tényezők is szerepet játszhatnak kialakulásukban. Ezért a szerzők megvizsgálták a kor, magasság, súly vonatkozásában az egyes ikerpárok tagjai közötti különbségeket. És ebből a szempontból néhány különbség adódott a férfiak illetve nők között.

Nők esetében mind a négy paraméter szignifikánsan nőtt az életkorral. Az AD-SoS és a BTT értékek esetében az átlagos különbségek a korral előrehaladva egyenletesen nőnek. Ez pedig azt jelzi, hogy olyan környezeti tényezők, mint az életviteli sajátosságok, életstílus progresszíve befolyásolhatja a csontmennyiséget és minőséget. A vizsgálat során azonban a szerzőknek nem volt lehetőségük olyan kérdőívek felvételére, amelyekből kiderülhetett volna az egyes ikerpárok tagjai közti életviteli különbségek. Az SDy és UBPI értékek esetében további érdekesség, hogy az átlagos különbségek az első két korcsoportban (39 évesig) nagyjából ugyanolyanok, míg a következő korcsoportban (40 évesőtől) ugrásszerű növekedést mutat. Ez a változás nagyjából a klimaktérium időszakában következik be, tehát

a hormonális statusban bekövetkező változás lehet ebben az esetben a „környezeti” tényezők egyike. Ezért az SDy és UBPI értékeket azon csont tulajdonságok határozzák meg, amelyek a hormonális statussal összefüggnek. Mindkét paraméter függ a csont mechanikai kompetenciájától, az SDy pedig a csont „porozitásától”. A csont ezen két tulajdonsága pedig nagy mértékben változik a menopauza után.

Férfiak esetében a vizsgálat azt mutatta, hogy az ikerpárok egyes tagjai közötti különbségeket sem a kor sem pedig a többi vizsgált paraméter nem befolyásolja; csak a BTT és SDy mutatott kis emelkedést a korcsoportok között a kor előrehaladásával. A szerzők úgy gondolták, ezek az eredmények a férfi ikerpárok kis számából adódhat.

Következtetések

A szerzők hangsúlyozták, hogy a vizsgálatban kevés számú ikerpár vett részt, illetve hogy az ikertalálkozó társadalmi célú és nem orvosi kutatási célú volt, ezért további vizsgálatok kivitelezésére vagy kérdőívek felvételére nem volt lehetőség. Mindezek ellenére is levonják azt a következtetést, hogy a kvantitatív ultrahang vizsgálat eredményei a környezeti tényezők fontosságára engednek következtetni, hiszen a korral előrehaladva az ikerpárok tagjai közti különbségek egyre kifejezettebbek.

Kovács Balázs dr.

A heterotóp csontosodás

E. F. McCarthy, M. Sundaram *Skeletal. Radiol.* 2005. 34. 609-619.

A heterotóp csontosodás csontszövet megjelenését jelenti lágyrészekben. Ez az egészen jelentéktelen csontszigetecskéktől a klinikailag súlyos formáig terjedhet. A szerzők ebben a cikkben áttekintik a genetikai, neurogén, poszttraumás, posztoperatív és reaktív okból kialakuló heterotóp csontképződést.

A jelenségrel ritkább betegségek során találkozhatunk. Kialakulásához négy tényező megléte szükséges:

1. Kiváltó – iniciáló – esemény, mely általában trauma. Elég lehet pusztán pár izomrost elszakadása is.
2. Sználként funkcionáló fehérjemolekulák, amiket a sérült szövetet elárasztó sejtek termelnek.
3. Mesenchymális sejtek, melyek nem elkötelezettek még valamilyen sejt vonal irányába. Az előbbi fehérjemolekulák szignáljára aztán osteo- és chondroblastokká alakulnak.
4. Megfelelő környezet, amely a folyamatos csontosodáshoz hozzájárul.

A jelenlegi kutatások szerint a legfontosabb a szabályozó fehérjemolekulák szerepe. Egyik csoportjuk a bone-morphogenetic-proteinek, melyek chondrogén és osteogén tulajdonságokat fejtenek ki, a vázszövetek differenciálásában és az embrionális fejlődésben is szerepük van. A fehérjemolekulák másik csoportjának a BMP-k szabályozása a feladata, ezeket BMP receptoroknak és antagonistáknak hívjuk.

Heterotóp csontosodás kialakulhat genetikai, poszttraumás, neurogén, és posztoperatív okból.

Legsúlyosabban az eddig leírt két genetikai betegségben, a *fibrodysplasia ossificans progressivában* (FOP) és a *progresszív osseus heteroplasiában* (POH). A FOP esetében több ízületnél progresszívan csontosodás indul be, mely végül a beteg teljes mozgásképtelen-

ségéhez vezet. Majdnem mindig spontán mutáció következménye, eddig nem mutatták ki, hogy valamelyik nemből, etnikai csoportból vagy rasszban gyakoribb lenne. A betegség az első életévben kezdődik, bár az érintettek nagy részénél congenitalis vázrendszeri eltérések is megfigyelhetők (rövid nagylábujj synostosis vagy a phalanx deformitása miatt, rövid széles femoralis nyak, esetleg kis cervicalis csigolyatestek, kis hüvelykujj). Általában három éves kor körül a hát felső részén egy tapintható terime jelenik meg és az idő előrehaladásával lassan egyre több ilyen képlet alakul ki. A progresszió konzisztens, fej felől lefelé és axial felől a periféria felé terjed. A legtöbb beteg a 3. vagy a 4. életévben az immobilizáció miatt kialakuló pneumoniában hal meg.

A *progresszív osseus heteroplasiában* a heterotóp csontosodás nem mélyebb szöveti struktúrákban, hanem a subcutan szövetben és a bőrben indul meg. Az első tüneteket általában gyermekkorban észlelik. Azon a helyen, ahol később csont jelenik meg a bőrben, először maculopapulosus kiütések jelennek meg. A POH esetében nem mutatható ki valamilyen kiváltó, elindító esemény, mint a FOP-ban (trauma, infectio, tüszúrás). A POH-ban érintett betegeknél nem figyelhető meg a jellegzetes rövid nagylábujj sem. További különbség, hogy utóbbi betegségben a csontképződés nem endochondralisan történik.

Az esetek 60–75%-ban traumás előzménye van a *myositis ossificans circumscriptának*. Ebben az entitásban a heterotóp csontképzés jól körülhatároltan egy csont/izület mellett jelenik meg. Egy-két nappal a trauma után fájdalom terime jelenik meg. Néha ez nem egy nagyobb, hanem több kisebb, esetleg sorozatosan ismétlődő sérülés. A terime egy-két hónapig folyamatosan nő, elérheti a 10 cm-es

nagyságot. Az érintettek leginkább tizen- és huszonévesek, a csontosodás leginkább csípő, felkar és a far izmait érinti. Az első hetekben a képződő lágyszöveti részterimét legjobban MR-rel lehet ábrázolni, rutin vizsgálat során sarcomához hasonló képet mutat. Kontrasztanyag adásakor azonban széli halmozást mutat. 3 és 5 hét között kis radiodenz foltok jelennek meg a lágyszövetben, a szomszédos csontban pedig esetenként periostealis reakció alakul ki. Mintegy hat hét után a mineralizáció jellegzetesen a terime széli részén fokozottabb; ez a mintázat legjobban CT-vel látható. A terime érési folyamatának utolsó állomásaként kialakul a normál csontra jellemző széli részén lamelláris, közepén trabecularis szerkezete. Az újonnan képződő csont természetesen enyhe mozgáskorlátozottságot okozhat a szomszédos ízületben, néha beszűrhet eret vagy ideget is. Igen ritkán osteosarcoma fejlődhet belőle. Differenciáldiagnosztikai szempontból a terime mind a korai mind a késői stádiumában tévedésekhez vezethet. Korai stádiumában könnyen osteosarcomának véleményezhető, a biopszia során azonban myositis ossificansban nem láthatunk pleomorf atípiás sejteket. Késői stádiumban a szomszédos csonttal kapcsolatba kerülő heterotóp csont is felvetheti a parostealis osteosarcoma gyanúját. Ilyenkor a széli részekben fokozottabb csontosodás, valamint a rendezett lineáris csontstruktúra bizonyíthatja a myositis ossificanst.

A *neurogén heterotóp csontképződés* azokban az immobil betegekben jelenhet meg, akik valamilyen trauma következtében szenvedtek idegsérülést. Gerincvelősérültek mintegy negyedében megindul a folyamat és ezek 18-35%-ban okoz ízületi mozgásban zavart. Azokban is megindulhat a csontosodás, akikben ARDS kezelése miatt neuromusculáris blokádot hoznak létre. A csontosodás leginkább a csípő, a térd és a könyök területét érinti. A folyamat általában két hónappal a trauma után indul meg, és két év alatt éri el legsúlyosabb formáját, amikor az érintett ízületben ankylosist okoz. Ezekben az esetekben nem ismert a csontosodás oka. Valószínű a vasculáris stásisnak, oedemának esetleg a passzív mozgatás során kialakuló mikrosérüléseknek lehet iniciáló szerepe.

Heterotóp csontképződést figyeltek meg továbbá csípő műtéten átesett betegeknél. 56%-ban valamilyen fokban beindul a csontképzés, de igazán komoly, további műtet igénylő súlyosságban a Paget kórban, hypertrophiás osteoarthritisben és a spondylitis ankylopoeticában szenvedőkben jöhet létre. A megelőzésben fontos a postoperatív besugárzás és gyulladáscsökkentő kezelés.

Különbféle *ritka reaktív okok* miatt heterotóp csontképződés figyelhető meg a kéz- és lábfej izmaiban. A cikk három entitást említ meg. Az első az ún. *Nora's lesion* vagy *bizarrr parostealis osteochondromatosus proliferáció* (BPOP). Ebben a formában csont és porc lobuláris proliferációja képez egy kis kinövést a normál csonton. Korábban osteochondromának tekintették. A második a *florid reaktív periostitis*, amelyben a reaktív szövet szorosan bezáródik a periosteumba. Valószínű mind a két folyamat ugyanarra az okra vezethető vissza, csak a lokalizációban különböznek. A harmadik entitás a subungualis exostosis, amikor a körömperc csontjából nő ki egy kis csontnyúlvány. Oka valószínű trauma.

Az említett három reaktív lézióra jellemző kliniko-radiológiai tünetek ismerete azért fontos, mert gyakran osteosarcomának véleményezik.

A BPOP-ban egy fájdalomtalan duzzanat keletkezik általában proximalis phalanxokon, metatarsalis/metacarpalisán, de a femurhoz vagy a tibiához kapcsolódva is leírták már. Legtöbb beteg 20 és 40 év közötti, de bármely korban előfordulhat. 12% traumás előzményről számol be. Radiológiailag jól körülhatárolt radiodenz terime, mely az általában intakt corticalis felszínhez kapcsolódik. Néha a corticalis enyhe irregularitást mutat, ritkán a folyamat betörhet rajta. Későbbi fázisában trabeculáris mintázatot mutat. Mérete 0,4-3 cm. Kimetszéssel eltávolítható, az esetek felében azonban visszanő, a betegek 20%-ban pedig többször is kiújulhat.

A *florid reaktív periostitis* előfordulására ugyanaz vonatkozik, mint a BPOP-re, de ebben az esetben a duzzanat fájdalmas és fusiform. 40% említ traumát. Lokalizációja ugyanúgy a proximalis phalanx, metacarpusok, metatarsusok. Kezelése ugyancsak sebészi, nagyon ritkán kiújul.

A *subungualis exostosis* a distalis phalanx dorsalis oldalán jelenik meg, fájdalmas néhány millimétertől a 2 cm-es nagyságot is elérheti. Ha elég nagy, akkor elemeli a körmöt és ulcerálja a körömágyat. 75%-ban a nagylábujjon keletkezik. Az eddig leírt esetekben 8 éves volt a legfiatalabb, 55 éves a legidősebb érintett. A három reaktív lézió közül ennél a legbiztosabb a traumás ok. Nemrég azonban translocatiót mutattak ki az érintett szövetet alkotó sejtekben, amely felveti a neoplasia lehetőségét. Legjobban oldalfelvételen látható. Kezelése ugyancsak sebészi.

Kovács Balázs dr.