

Οστική νόσος και παιδιά

X. Ζήδρου
Θ. Κυριακίδης
Α. Κυριακίδης

Περίληψη

Ο αναπτυσσόμενος σκελετός αποτελεί ένα συνεχώς αυξανόμενο όργανο με διαρκείς μεταβολές της οστικής ανακατασκευής. Ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων και φαρμακευτικών παρεμβάσεων κατά την παιδική ηλικία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια ή διαταραχή στην αύξηση της οστικής μάζας, με επακόλουθο οστεοπόρωση και αυξημένο καταγματικό κίνδυνο.

Δεν υπάρχουν σαφή διαγνωστικά κριτήρια για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης στην παιδική ηλικία, ούτε συσχέτιση ορίων οστικής πυκνότητας με τον κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τις φυσιολογικές τιμές ανάλογα με ηλικία, φύλο, εθνική ομάδα. Πρέπει να γίνονται διορθώσεις ανάλογα με το ύψος και το στάδιο της εφηβείας.

Στην παιδική ηλικία, η οστεοπόρωση είναι γενικά δευτεροπαθούς αιτιολογίας (χρόνιες παθήσεις), ενώ η πρωτοπαθής οστεοπόρωση είναι πολύ σπάνια οντότητα. Υπάρχουν επίσης, φαρμακευτικοί και μη-φαρμακευτικοί τρόποι αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης στα παιδιά.

Β Ορθοπαιδική Κλινική
Γ.Ν. Παπαγεωργίου
Θεσσαλονίκης

Λέξεις κλειδιά: οστεοπόρωση, παιδιατρική DXA, παιδιά, θεραπεία οστεοπόρωσης στα παιδιά

1. ΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

1.1 Δομή και ανάπτυξη του σκελετού-κορυφαία οστική μάζα

Δύο βασικοί μηχανισμοί καθορίζουν τη σκελετική υγεία στον ενήλικα: η *μέγιστη κορυφαία οστική μάζα (ΚΟΜ)* που αποκτήθηκε στην εφηβεία και ο *ρυθμός απώλειας της οστικής μάζας (ΟΜ)* στην ενήλικη ζωή. Η ΚΟΜ εκφράζει την ποσότητα του οστίτη ιστού που έχει αποκτηθεί μετά τη συμπλήρωση της σκελετικής ανάπτυξης και αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τον καταγματικό κίνδυνο στη μετέπειτα ζωή, ιδιαίτερα στην κερκίδα, στους σπονδύλους και στο ισχίο. Επιδημιολογικές και άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι διατροφικοί και άλλοι παράγοντες που αφορούν τον τρόπο ζωής κατά τη διάρκεια της κύησης επηρεάζουν την ενδομήτρια σκελετική ανάπτυξη. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η κακή διατροφή, το κάπνισμα και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα της μητέρας παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενδομήτρια ανάπτυξη και αύξηση του σκελετού του εμβρύου. Πάντως, τόσο στον αξονικό, όσο και στον περιφερικό σκελετό το 40-50% περίπου της ΚΟΜ αποκτάται κατά την εφηβεία (Παπαδοπούλου 2005).

Πριν την εφηβεία δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην ΟΜ ανάμεσα στα δύο φύλα, ενώ κατά την εφηβεία αυξάνει σημαντικά η διαφορά στην αύξηση της ΟΜ στις διάφορες σκελετικές θέσεις μεταξύ των δύο φύλων. Η αύξηση του σκελετού συμβαίνει κατά δύο περίπου χρόνια νωρίτερα στα κορίτσια, ενώ τα αγόρια εμφανίζουν μεγαλύτερη διάρκεια του χρόνου αύξησης της ΟΜ και στο λόγο αυτό οφείλεται εν μέρει το γεγονός ότι αποκτούν μεγαλύτερη σκελετική μάζα. Η αύξηση της ΟΜ ουσιαστικά σταματά στην ηλικία των 16-18 χρόνων στα κορίτσια και στα 18-20 στα αγόρια με σημαντικού βαθμού διαφορά ανάμεσα στα άτομα. Στους έφηβους λευκής φυλής το 90% της ολικής ΚΟΜ επιτυγχάνεται στην ηλικία των 16,9±1,3 χρόνων και το 99% στην ηλικία των 26,6±3,7 χρόνων. Μελέτες σε μονοωογενείς και

διωογενείς διδύμους έδειξαν ότι περίπου τα ¾ της διακύμανσης της ΚΟΜ οφείλονται σε γενετικούς παράγοντες. Είναι όμως απαραίτητο να τονιστεί ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες και κληρονομικότητα βρίσκονται σε αλληλεξάρτηση (Παπαδοπούλου 2005).

Παιδιά και έφηβοι που προσλαμβάνουν ικανοποιητικές ποσότητες ασβεστίου εμφανίζουν μεγαλύτερη ανάκτηση οστικής μάζας, ενώ χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου και χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν σαν αποτέλεσμα κακή σκελετική ανάπτυξη. Η φυσική δραστηριότητα έχει θετική επίδραση στη σκελετική αύξηση αν και δεν είναι διευκρινισμένο ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος άσκησης, η ιδανική διάρκεια, καθώς και η συχνότητα της άσκησης. Επομένως, η ευκαιρία για «μεγιστοποίηση» της ΚΟΜ παρέχεται στην παιδική και πρώιμη εφηβική φάση της ζωής ενός ανθρώπου.

1.2 Διατροφή και συστηματικά νοσήματα που επηρεάζουν τη σκελετική ωρίμανση

Η σκελετική μάζα διπλασιάζεται το πρώτο έτος της ζωής, ενώ κατά τη διάρκεια της εφηβείας αποκτάται περίπου το 37% της ολικής σκελετικής μάζας ενός φυσιολογικού ενήλικου ατόμου. Ο σκελετός του τελειόμηνου νεογνού περιέχει περίπου 25 γραμμάρια ασβεστίου, τα οποία αποκτά από τη μητέρα του μέσω του πλακούντα, και φθάνει τα 1200 γραμμάρια στην ενήλικη ζωή. Οι κυριότεροι διατροφικοί παράγοντες που συμμετέχουν στην ανάπτυξη του σκελετού είναι το *ασβέστιο* και η *βιταμίνη D*. Η ημερήσια πρόσληψη του ασβεστίου πρέπει να καλύπτει τις ανάγκες ανάπτυξης του οργανισμού, να αναπληρώνει τις υποχρεωτικές απώλειες και να είναι ανάλογη του ρυθμού απορρόφησης του από το έντερο (Παζαΐτου – Παναγιώτου 2005).

Τα υπό ανάπτυξη παιδιά και οι νέοι πρέπει να έχουν θετικό ισοζύγιο ασβεστίου, δηλαδή πρέπει να απορροφώνται καθημερινά από το έντερο τους περίπου 300mg Ca. Πλήθος άλλων διαιτητικών παραγόντων, όπως πρωτεΐνες, βιταμίνες (A, C, B12, K) και ιχνοστοιχεία (Mg, Zn, Fe,

P, F) ασκούν θετική επίδραση στη σκελετική ωρίμανση. Σημαντικός θεωρείται ο ρόλος της βιταμίνης K που συμμετέχει στη σύνθεση της οστεοκαλσίνης. Θετική συσχέτιση φαίνεται να υπάρχει επίσης μεταξύ κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών και σκελετικής ωρίμανσης.

Υπάρχουν όμως και αρκετοί *διατροφικοί* παράγοντες που ασκούν αρνητική επίδραση στη σκελετική ωρίμανση. Για παράδειγμα, η αιθυλική αλκοόλη ασκεί άμεση τοξική επίδραση στα οστικά κύτταρα (κυρίως στους οστεοβλάστες). Μεγάλη κατανάλωση νατρίου, λήψη καφεΐνης και μεγάλων ποσοτήτων πρωτεϊνών έχουν σαν αποτέλεσμα αποβολή μεγάλης ποσότητας ασβεστίου από τα ούρα και επομένως αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου (Παζαΐτου - Παναγιώτου 2005).

Χρόνια νοσήματα, όπως η μεσογειακή και η δρεπανοκυτταρική αναιμία, λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων, όπως αντιεπιληπτικά, κορτικοστεροειδή και ο χρόνιος κλινοστατισμός επηρεάζουν δυσμενώς την ωρίμανση του σκελετού. *Ενδοκρινικές διαταραχές*, όπως υπογοναδισμός, διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας και ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης έχουν σαν αποτέλεσμα διαταραχές της σκελετικής ανάπτυξης. Η οστεοπενία είναι ένα κοινό εύρημα σε παιδιά που ακτινοβολήθηκαν για όγκους εγκεφάλου και οφείλεται, κυρίως, στην ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης που ακολουθεί την ακτινοθεραπεία.

1.3 Επίδραση ορμονικών διαταραχών στη σκελετική ωρίμανση

Η ανάπτυξη είναι μια πολύπλοκη διαδικασία, αποτέλεσμα διαρκούς αλληλεπίδρασης γενετικών, διατροφικών και ορμονικών παραγόντων. Εξελίσσεται σε τρεις φάσεις, βρεφική, παιδική και εφηβική, κάθε μία από τις οποίες έχει τα δικά της χαρακτηριστικά. Κατά τη *βρεφική* ηλικία η ανάπτυξη εξαρτάται κυρίως από διατροφικούς παράγοντες και γίνεται με ταχείς ρυθμούς. Η *ανάπτυξη στα παιδιά*, μετά το δεύτερο χρόνο της ζωής και μέχρι την εφηβεία, χαρακτηρίζεται από σχετικά σταθερούς ρυθμούς που ανέρχονται σε 5-6 εκατοστά αναστήματος και 2,5 Kgr σωματικού

βάρους το χρόνο, ενώ οι ρυθμοί αυτοί αφορούν και στα δύο φύλα. Η φυσιολογική ανάπτυξη στη διάρκεια της παιδικής ηλικίας εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την κατάλληλη διατροφή, το υγιές ψυχοκοινωνικό περιβάλλον και τα επαρκή επίπεδα αυξητικής ορμόνης (Growth Hormone: GH) και θυρεοειδικών ορμονών. Σε αντίθεση με τον σταθερό τύπο ανάπτυξης κατά την περίοδο της παιδικής ηλικίας, η *εφηβεία* είναι μία θορυβώδης περίοδος με δυναμικές αλλαγές στο μέγεθος, στο σχήμα και στη σύσταση του σώματος, οι οποίες εξαρτώνται κυρίως από τις ορμόνες του φύλου (Ποντικίδης N., 2005).

Η δράση της αυξητικής ορμόνης στον σκελετό γίνεται κυρίως μέσω της ηπατικής παραγωγής των ινσουλινομορφων αυξητικών παραγόντων (Insulin like Growth Factors- IGFs). Οι IGFs είναι ισχυρές μιτογόνες ουσίες και λαμβάνουν μέρος στη ρύθμιση της σωματικής ανάπτυξης και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*.

2. ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ DXA: ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων και φαρμακευτικών παρεμβάσεων κατά την παιδική ηλικία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια ή διαταραχή στην αύξηση της οστικής μάζας, με συνέπεια ανάπτυξη οστεοπόρωσης και αυξημένο καταγματικό κίνδυνο κατά τη διάρκεια της μετέπειτα ενήλικου ζωής.

Η εκτίμηση της οστικής μάζας (BMC) και της οστικής πυκνότητας (BMD) στον παιδιατρικό πληθυσμό αποτελεί αντικείμενο ιδιαίτερου ενδιαφέροντος (Μπαλανίκα 2011).

Η βασική τεχνική μέτρησης της οστικής πυκνότητας είναι η απορροφησιομετρία διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X (DXA), ευρέως διαθέσιμη και ταχεία μέθοδος, με χαμηλή δόση ιονίζουσας ακτινοβολίας. Εφαρμόζεται με τη χρήση ειδικού προγράμματος σε παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας από 3 έως 19 ετών. Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων είναι ωστόσο πολύπλοκη λόγω της συνεχούς μεταβολής και ανάπτυξης του σκελετού του παιδιατρικού ασθενούς.

Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με τη μέθοδο διπλής ενέργειας απορροφησιομετρίας ακτίνων X (DXA), τιμές T-score μεταξύ -1 και -2,5 SD αντιπροσωπεύουν οστεοπενία, μικρότερες από -2,5 SD οστεοπόρωση, ενώ τιμές μικρότερες από -2,5 SD με ταυτόχρονη παρουσία ενός ή περισσότερων καταγμάτων ευθραυστότητας υποδηλώνουν εγκατεστημένη οστεοπόρωση. Στον παιδιατρικό πληθυσμό, ο ανάλογος καθορισμός είναι κάπως διαφορετικός δεδομένου ότι απαιτείται συνύπαρξη ιστορικού παθολογικού κατάγματος και χαμηλής οστικής μάζας ή πυκνότητας. Τα κριτήρια για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης περιλαμβάνουν ένα κατάγμα μακρών οστών στο κάτω άκρο, δύο κατάγματα μακρών οστών στο άνω άκρο ή ένα συμπίεστικό κατάγμα στη σπονδυλική στήλη (Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis, 1994, Goulding και συν 1998).

Η οστική πυκνότητα ποικίλει πάρα πολύ με την ηλικία. Αυτός είναι ο λόγος που χρησιμοποιείται στον παιδιατρικό πληθυσμό το Z score και όχι το T score όπως στους ενήλικες. Με τη μέθοδο DXA, τιμές Z score -2 SD αντιπροσωπεύουν οστεοπόρωση (Clark και συν 2006). Το πρόβλημα με τις παιδιατρικές DXA μελέτες είναι η υπερεκτίμηση της οστεοπόρωσης στα παιδιά λόγω παρερμηνείας των δεδομένων που βασίζονται σε στοιχεία ενηλίκων (Gafni και Baron 2004, Skeletal Health assessment in children and adolescents-www.iscd.org). Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος μελετήθηκε και προτάθηκε το «Stanford reference graph» (<http://www-stat-class.stanford.edu/pediatric-bones>) βασισμένο στην εκτίμηση 423 υγιών παιδιών διαφόρων εθνικοτήτων. Αυτό χρησιμοποιήθηκε σε παιδιά μετατρέποντας δεδομένα σύμφωνα με ηλικία και φύλο.

Υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ «περιοχικής» οστικής πυκνότητας και μεγέθους οστού και κατά συνέπεια του ύψους. Αυτό σημαίνει στην πράξη ότι τα παιδιά που είναι κοντά για την ηλικία τους θα έχουν μικρότερα οστά και ως εκ τούτου η περιοχική οστική πυκνότητα θα είναι χαμηλή σε σύγκριση με παιδί της ίδιας ηλικίας, λόγω εντελώς του χαμηλού αναστήματος. Το χειρότερο σενάριο είναι ότι ένα κοντό παιδί είναι

άτοπα διαγνωσμένο ως οστεοπορωτικό με επακόλουθη μεταβολή της καθημερινής δραστηριότητας και πιθανότατα άτοπη θεραπεία βελτίωσης της οστικής πυκνότητας. Οι Gafni και συνεργάτες διαπίστωσαν σε σχετική μελέτη ότι πάνω από το 50% των παιδιών έχουν χαρακτηριστεί άτοπα οστεοπορωτικά λόγω λαθών στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων με τη μέθοδο DXA (Gafni και Baron 2004).

3. ΑΙΤΙΑ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ

Σε καταστάσεις που επικρατεί η απορρόφηση του οστού σε σχέση με την παραγωγή οστού, υπάρχει οστική απώλεια. Η αυξημένη οστική απώλεια οδηγεί σε οστεοπόρωση. Η οστεοπόρωση είναι συστηματική νόσος του σκελετού που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστού. Κλινικά εκδηλώνεται με αυξημένη ευθραυστότητα και ευπάθεια στα κατάγματα (Βλαχοπαπαδοπούλου 2011).

Αίτια οστικής απώλειας στα παιδιά είναι:

3.1. Πρωτοπαθή νοσήματα των οστών (ατελής οστεογένεση, ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση, σύνδρομο οστεοπόρωσης-ψευδογλοιώματος, ομοκυστινουρία, σύνδρομο Ehlers-Danlos (τύπος I), σύνδρομο Marfan, νεανική/πρώιμη νόσος Paget).

Η **ατελής οστεογένεση** είναι η πιο συχνή πρωτοπαθής οστική νόσος που οδηγεί σε οστεοπόρωση στα παιδιά, μια γενετικά μεταβιβαζόμενη διαταραχή του συνδετικού ιστού (ανωμαλία στη σύνθεση του κολλαγόνου τύπου X). Τέσσερις είναι οι βασικοί κλινικοί τύποι, με διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά, τύπο γενετικής μεταβίβασης και βιοχημικά ελλείμματα.

Η **αιτία της ιδιοπαθούς νεανικής οστεοπόρωσης** είναι πιθανό η διαταραχή του αιμοστάτη, πράγμα που οδηγεί σε δυσμενή επίδραση στο σχηματισμό του οστού (Binkley και συν 2005). Το νόσημα παρατηρείται κατά την προεφηβική ηλικία σε υγιή παιδιά και των δύο φύλων και εκδη-

λώνεται με έντονη ραχιαλγία, πόνο στα ισχία και πόδια. Προοδευτικά προκαλείται κυφοσκολίωση, παραμόρφωση θωρακικού κλωβού, ραιβογονία και χωλότητα. Εργαστηριακά έχουμε παροδική ασβεστιουρία και αύξηση των δεικτών αποδόμησης του κολλαγόνου.

3.2. Χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα

Τα συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα (συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, δερματομυοσίτιδα, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, νεφρωσικό σύνδρομο) είναι συχνά και συσχετίζονται με οστεοπενία ή οστεοπόρωση. Η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική, η αύξηση των αντιφλεγμονωδών κιτοκινών και του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο (Daci και συν 2002, Nanes 2003, Ross 2003). Οι κυτοκίνες διεγείρουν την οστεοκλαστογένεση, καταστέλλουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα και προκαλούν αντίσταση στην 1, 25 διυδροξυβιταμίνη D, αυξάνοντας έτσι την οστική απορρόφηση και μειώνοντας την οστική παραγωγή.

3.3. Καταβολισμός/Ανεπαρκής πρόσληψη/Δυσσπορρόφηση

Η επαρκής διαιτητική πρόσληψη είναι ουσιαστική για τη φυσιολογική ανάπτυξη. Δεν είναι όμως έκπληξη ο συσχετισμός της οστεοπόρωσης με καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από μεταβολές της καθημερινής διαίτας και χαμηλό σωματικό βάρος, όπως ανεπάρκεια βιταμίνης D, κακοήθεια-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία-λέμφωμα, κυστική ίνωση, ψυχιατρικά διαιτητικά νοσήματα-νευρογενής ανορεξία/βουλιμία, χρόνιο σύνδρομο δυσσπορρόφησης, τριάδα των αθλητριών (Ward και Glorieux 2003, Aris και συν 2005). Η οστεοπόρωση για αρκετές παθήσεις είναι πολυπαραγοντική, αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης παραγόντων, όπως χαμηλό σωματικό βάρος, χαμηλό ασβέστιο, βιταμίνη D και πρόσληψη πρωτεΐνης, γονιδιακή ανεπάρκεια, αντισώματα αυξητικών ορμονών και κακή απορρόφηση (Daci και συν 2002).

3.4 .Ακίνησία ή μειωμένη κινητικότητα

Τα οστά αναπτύσσουν ανθεκτικότητα στις καθημερινές μηχανικές φορτίσεις που δέχονται. Η ένταση αυτών των δυνάμεων και η δυνατότητα του σκελετού να αισθάνεται και να αντιδρά σε αυτές έχει μεγάλη επιρροή στη σύσταση σε μέταλλα, στην αρχιτεκτονική μορφή του οστού και επομένως στην ισχύ του (Ward και Glorieux 2003). Στα παιδιά με φυσιολογική κίνηση τα κύρια οστικά φορτία προέρχονται από την μυϊκή έλξη και ανάπτυξη. Έτσι, σε παιδιά με μειωμένη κινητικότητα, η μειωμένη μυϊκή ισχύς αποτελεί βασική αιτία της μείωσης της οστικής μάζας και ισχύος (Wilmschurst και συν 1996). Αυτό παρατηρείται στα παιδιά με νευρομυϊκές παθήσεις όπως εγκεφαλική παράλυση, μυϊκή δυστροφία Duchene, νωτιαία μυϊκή ατροφία με εκ γενετής ή επίκτητες βλάβες του νωτιαίου μυελού.

3.5. Ενδοκρινολογικές παθήσεις

Υπογοναδισμός, υπερθυρεοειδισμός, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, σύνδρομο Cushing και καθυστερημένη ήβη αποτελούν νοσήματα που σχετίζονται με την παιδική οστεοπόρωση.

3.6 Φάρμακα

Αντισπασμωδικά, γλυκοκορτικοειδή, ηπαρίνη, μεθοτρεξάτη σε ογκολογικές δόσεις συσχετίζονται με αυξημένη οστική απώλεια.

Η συχνότερη αιτία επίκτητης οστικής απώλειας στην παιδική ηλικία είναι η χρήση κορτικοστεροειδών. Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται θεραπευτικά σε ευρεία ομάδα νοσημάτων, όπως ρευματολογικά νοσήματα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, αυτοάνοση ηπατίτιδα, κακοήγη νοσήματα, μετά από μεταμόσχευση οργάνων ή μυελού των οστών (Βλαχοπαπαδοπούλου 2011).

Η οστική απώλεια είναι μεγάλη και συχνά μη αναστρέψιμη και αυξάνει σημαντικά τον καταγματικό κίνδυνο. Ποσοστό 30% επί των ασθενών που θα λάβουν κορτικοστεροειδή για 6 μήνες θα αναπτύξουν οστεοπόρωση που αφορά συχνότερα στη σπονδυλική στήλη και στις πλευ-

ρές. Η οστική απώλεια εμφανίζεται νωρίς μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι δόσοεξαρτώμενη.

Τα συχνότερα παρατηρούμενα κατάγματα στα παιδιά υπό χορήγηση γλυκοκορτικοειδών είναι τα συμπιεστικά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης. Η χορήγηση πρεδνιζολόνης 0,62mg/Kg/ημέρα σε παιδιά με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα προκαλεί συμπιεστικό κάταγμα σε ένα μέσο χρονικό διάστημα 2,6 ετών (Vargopoulos και συν 1987).

4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Η οστεοπόρωση στην παιδική και εφηβική ηλικία μπορεί να εκδηλωθεί με ποικίλους τρόπους. *Επαναλαμβανόμενα περιοδικά κατάγματα μακρών οστών*, κυρίως αν συσχετίζονται με χαμηλής ενέργειας τραυματισμό, είναι μια κοινή εκδήλωση. Αυτό μπορεί να συμβεί στο πλαίσιο μιας υφιστάμενης χρόνιας νοσολογικής οντότητας, όπως είναι η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (Κυριακόπουλος και συν 2011).

Τα *συμπιεστικά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης* συνοδευόμενα από οσφυαλγία, πιθανή απώλεια ύψους και παραμόρφωση της (κύφωση) αποτελούν κλινική εκδήλωση, με χαρακτηριστική υποκείμενη νόσο τη λευχαιμία ή τη νόσο του Crohn. Μερικές φορές τα συμπιεστικά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης είναι ασυμπτωματικά και αποτελούν τυχαίο ακτινολογικό εύρημα σε φάση διερεύνησης χαμηλής οστικής πυκνότητας.

Η *ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση* έχει συχνά προοδευτική συμπτωματολογία με οσφυαλγία και δυσκολία στη βάδιση. Τα παιδιά με σοβαρή *ατελή οστεογένεση* έχουν μαλακά κρανία τα οποία επιπεδώνονται στο πίσω μέρος γιατί αδυνατούν να στηρίζουν το κεφάλι τους.

5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ

Σε αντίθεση με τους ενήλικες, οι οδηγίες για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης στα παιδιά και τους εφήβους δεν είναι σαφείς.

5.1 Άσκηση

Είναι γνωστό στις μέρες μας ότι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας για την επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας σε κάθε υγιή άνθρωπο είναι γενετικά καθορισμένος (Rizzoli και συν 2001). Ωστόσο, κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών, η αντίληψη ότι η φυσική δραστηριότητα με μυϊκή και οστική φόρτιση κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας καθώς και κατά την περίοδο της ήβης, έχει επίδραση στην οστική μάζα και στον οστικό σχηματισμό, είναι ευρέως αποδεκτή.

Οι Rideout και συνεργάτες σε σχετική μελέτη διαπίστωσαν ότι η φυσική δραστηριότητα έχει τη μεγαλύτερη επίδραση στην οστική πυκνότητα τη χρονική περίοδο 12-18 ετών (Rideout και συν 2006).

Το αποτέλεσμα, τέλος της δραστηριότητας στην οστική υγεία φαίνεται να εξαρτάται και από τη διατροφή. Οι Chevalley και συνεργάτες ότι με την κατανάλωση της ίδιας ποσότητας ενέργειας στις διάφορες φυσικές δραστηριότητες, αγόρια στην προεφηβική ηλικία που κατανάλωσαν περισσότερη πρωτεΐνη είχαν μεγαλύτερη αύξηση στην οστική πυκνότητα (Chevalley και συν 2008).

5.2 Ασβέστιο και βιταμίνη D

Η ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου από το στόμα είναι σημαντική για τη διατήρηση επαρκούς αιμόστασης και την προαγωγή της οστικής ανάπτυξης και ανακατασκευής.

Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου ποικίλει με την ηλικία από 500mg σε παιδιά ηλικίας 1-3 ετών, σε 800mg σε παιδιά ηλικίας 4-8 ετών και 1300mg για ηλικίες 9-18 ετών (Greer και Krebs 2006). Αρκετά παιδιά και έφηβοι δεν έχουν την απαιτούμενη σίτιση σε ασβέστιο για να φθάσουν στην συνιστώμενη ημερήσια ποσότητα πρόσληψης ασβεστίου. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης οστεοπόρωσης σε αυτές τις περιπτώσεις ενδείκνυται η χορήγηση συμπληρώματος ασβεστίου.

Οι Winzenberg και συνεργάτες διαπίστωσαν σε μία μετά-ανάλυση μικρή μεταβολή στην

οστική πυκνότητα μετά από χορήγηση συμπληρώματος ασβεστίου σε υγιή παιδιά (Winzenberg και συν 2006). Από την άλλη πλευρά, ασθενείς με υποκείμενη μεταβολική νόσο των οστών ίσως έχουν μεγαλύτερο όφελος όπως υποστηρίζουν οι Garrasco και συνεργάτες και οι Lovell και συνεργάτες (Garrasco και συν 2008, Lovell και συν 2006).

Η πρόσληψη μόνο της κατάλληλης ποσότητας ασβεστίου ίσως δεν είναι αρκετή. Σημαντικό ρόλο παίζουν τα συστατικά στοιχεία της πλήρους διατροφής όπως καθόρισαν οι Seiquer και συνεργάτες (Seiquer και συν 2008). Ο Μεσογειακός τύπος διατροφής έχει βρεθεί ότι βελτιώνει την απορρόφηση και μειώνει την απέκκριση του προσλαμβανόμενου ασβεστίου.

Στην ομοιόσταση του ασβεστίου και του φωσφόρου σημαντικό ρόλο παίζει και η βιταμίνη D. Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D είναι 400 IU. Ο Bowden και οι συνεργάτες του πρόσφατα ανέφεραν μειωμένα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D σε μια μεγάλη ομάδα παιδιατρικών ασθενών με οστεοπενία και οστεοπόρωση (Bowden και συν 2008). Παρόλο που δεν διαπιστώθηκε απευθείας σχέση με τον κίνδυνο κατάγματος, υπέθεσαν ότι η χορήγηση βιταμίνης D σε παιδιά με οστεοπενία και οστεοπόρωση είναι ενδεικνύομενη και ίσως πράγματι μειώνει τη νοσηρότητα.

5.3 Διφωσφονικά

5.3.1 Χρήση διφωσφονικών σε παιδιά και εφήβους

Τα διφωσφονικά χορηγούνται στους παιδιατρικούς ασθενείς και στους εφήβους για περισσότερο από 25 χρόνια, ωστόσο οι ενδείξεις είναι διαφορετικές από αυτές των ενηλίκων (Κοσμίδης 2011). Ένδειξη για τη χορήγηση διφωσφονικών σ' αυτήν την ηλικιακή ομάδα αποτελούν οι εξής καταστάσεις:

1. Πρωτογενείς κατασκευαστικές ανωμαλίες του κολλαγόνου τύπου I αλλά και των άλλων δομικών πρωτεϊνών (π.χ. ατελής οστεογένεση) (Sillence 2002).
2. Ινώδης δυσπλασία (π.χ. σύνδρομο McCune Albright)

3. Διαταραχές των οστών συνεπεία συστηματικών παθήσεων ή φαρμακευτικής αγωγής (π.χ. χορήγηση κορτικοστεροειδών σε χρόνια νοσήματα, ακινητοποίηση, εγκεφαλική παράλυση) (Henderson και συν 2002).
4. Διαταραχές της θεμέλιας ουσίας (π.χ. οστεοπόρωση σε σύνδρομο ψευδογλοϊώματος).
5. Καταστάσεις με διαταραχή της πρωτογενούς επιμετάλλωσης (π.χ. ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση)
6. Υπερασβεστιαμία της κακοήθειας

Από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι η παμιδρονάτη, η αλενδρονάτη και η ρισεδρονάτη είναι τα περισσότερο χρησιμοποιούμενα, δεύτερης γενεάς διφωσφονικά. Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός μελετών που τεκμηριώνει την επιτυχή χρήση της παμιδρονάτης στη θεραπεία της ατελούς οστεογένεσης (Rauch και συν 2003), της σοβαρής οστεοπόρωσης (Batch και συν 2003) και της υπερασβεστιαμίας της κακοήθειας.

Ο στόχος της θεραπείας με διφωσφονικά είναι η βελτίωση της BMD κατά 0.5-1.0 SD score/year. Σύμφωνα με τη μελέτη των Glorieux και συνεργατών, μετά από χορήγηση παμιδρονάτης σε παιδιά με συμπτωματική ατελή οστεογένεση, παρατηρήθηκε σημαντική στατιστική βελτίωση της οστικής πυκνότητας, μείωση της συχνότητας των καταγμάτων και του οστικού πόνου ενώ ταυτόχρονα βελτιώθηκε και η κινητικότητα των ασθενών αυτών (Glorieux και συν 1998).

Ένα σημαντικό θέμα προς συζήτηση αποτελεί η χορηγούμενη δοσολογία διφωσφονικών στα παιδιά. Παρότι δεν υπάρχουν συγκεκριμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα, ο Glorieux και οι συν. , προτείνουν ενδοφλέβια χορήγηση παμιδρονάτης σε δοσολογία 1mg/Kg βάρους σώματος ημερησίως, για 3 συνεχείς ημέρες, ανά 4 μήνες. Η διάρκεια έγχυσης του φαρμάκου ανέρχεται στις 3 ώρες. Εξάλλου αντίστοιχη είναι η δοσολογία για την αλενδρονάτη σύμφωνα με τους Di Meglio και Peacock (2006).

Αναφορικά με τη διάρκεια χορήγησης των διφωσφονικών στα παιδιά, δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο θεραπευτικό πρωτόκολλο. Λαμβάνοντας υπόψη την αποδεδειγμένη ασφάλεια της δεκαετούς χορήγησης, θεωρούμε πως η

μέγιστη αποτελεσματικότητα, η οποία εκφράζεται με τη μείωση του καταγματικού κινδύνου, σε συνδυασμό με ασφαλή χορήγηση, υπάρχει όταν χορηγούνται μέχρι τη σκελετική ωρίμανση.

5.3.2 Ασφάλεια χρήσης διφωσφονικών στην παιδική ηλικία

Οι παρενέργειες από τη χορήγηση των διφωσφονικών είναι συχνές και διακρίνονται σε πρώιμες και όψιμες. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει τις αντιδράσεις της οξείας φάσεως και εμφανίζουν συμπτώματα τύπου ιογενούς συνδρομής, τα οποία ωστόσο μπορεί εύκολα να αποφευχθούν με την προληπτική χορήγηση παρακεταμόλης ή ιβουπροφαίνης. Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται μετά την πρώτη έγχυση του φαρμάκου και σπάνια μπορεί να παρουσιαστούν στις επαναλήψεις (Batch και συν 2003). Η συμπτωματική υποασβεστιαμία είναι εξαιρετικά σπάνια επιπλοκή, εμφανίζεται μέσα στις πρώτες 72 ώρες μετά την πρώτη έγχυση της πρώτης δόσης του διφωσφονικού ενώ μπορεί εύκολα να προληφθεί με την ημερήσια χορήγηση 1-1,5gr ασβεστίου. Επιπρόσθετα στις πρώιμες ανεπιθύμητες ενέργειες των διφωσφονικών αναφέρεται ο οστικός πόνος και η ιρίτιδα.

Η χρήση των διφωσφονικών στα παιδιά θεωρείται αρκετά ασφαλής ακόμα και στις περιπτώσεις μακροχρόνιας χορήγησης. Στις όψιμες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται η διαταραχή της μετάλλωσης του οστού, η διαταραχή της κατά μήκος αύξησης των οστών, οι άγνωστες επιπλοκές εξαιτίας οστικής εναπόθεσης και η νεφρολιθίαση.

Ένας πιθανός προβληματισμός, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν σαφείς αποδείξεις, είναι κατά πόσο τα διφωσφονικά επιδρούν στη γραμμική αύξηση των οστών. Δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία αναστολής της σκελετικής ανάπτυξης κατά τη χορήγηση διφωσφονικών σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική οστεοπόρωση ή ατελή οστεογένεση.

Η μακροχρόνια παραμονή των διφωσφονικών στο σκελετό των παιδιών, θα μπορούσε να

εγείρει προβληματισμούς σχετικά με την πιθανότητα τερατογένεσης κατά την εγκυμοσύνη. Ωστόσο παρότι οι σειρές που έχουν μελετηθεί μέχρι τώρα είναι μικρές, αφού οι περισσότεροι παιδιατρικοί ασθενείς δεν έχουν φθάσει σε ηλικία τεκνοποίησης, τα αποτελέσματα δεν ενισχύουν τη θεωρία της τερατογένεσης.

5.4 Παραθορμόνη

Λίγα χρόνια πριν, ο Αμερικάνικος Οργανισμός Φαρμάκων ενέκρινε τη χορήγηση της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης παραθυρεοειδούς ορμόνης (rhPTH) για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Η ασφάλεια αυτής της ορμόνης αμφισβητήθηκε δεδομένου την ανάπτυξη οστικών όγκων σε ποντίκια (Vahle, Long και συν 2004). Νεότερες μελέτες δείχνουν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης πρωτοπαθών οστικών όγκων από τη χρήση rhPTH σε παιδιά με οστεοπόρωση (Vahle και συν 2008). Το βέβαιο είναι ότι απαιτείται περισσότερο έρευνα πριν καθιερωθεί η rhPTH στη θεραπεία της οστεοπόρωσης στα παιδιά.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σχετικά με τη διάγνωση της οστεοπόρωσης στην παιδική ηλικία δεν υπάρχουν διαγνωστικά κριτήρια, ούτε συσχέτιση ορίων οστικής πυκνότητας με κίνδυνος εμφάνισης κατάγματος. Επίσης δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τις φυσιολογικές τιμές ανάλογα με την ηλικία, το φύλο ή την εθνική ομάδα. Πρέπει να γίνονται διορθώσεις ανάλογα με το ύψος και το στάδιο της εφηβείας. Μπορεί να γίνει λάθος αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας λόγω χαμηλού αναστήματος και καθυστέρησης της εφηβείας καταστάσεις συχνές σε ασθενείς με χρόνια νόσο. Δεν μπορούν να συγκρίνονται μετρήσεις από διαφορετικά μηχανήματα

Η οστική απώλεια και η οστεοπόρωση της παιδικής ηλικίας είναι ένας τομέας υψηλού ερευνητικού ενδιαφέροντος, καθόσον τόσο η παθοφυσιολογία και κυρίως οι τρόποι πρόληψης και αντιμετώπισης δεν έχουν αποσαφηνισθεί πλήρως.

Abstract

Bone disease in children

Ch. Zidrou, T. Kiriakidis, A. Kiriakidis

2nd Orthopaedic Department
Pageorgiou General Hospital
Thessaloniki, Greece

Osteoporosis is defined as a bone disorder with low bone mass and altered bone quality leading to fractures. In adult patients as a reference point for its diagnosis peak bone mass reached in second decade of life is utilized. In children the mean values of age matched control group are used as a reference point for diagnosis of osteoporosis. As a critical value two standard deviations below the reference values of the control group in children are used.

Interpretation of the densitometric measurements in children is more complicated than in adults because of heterogeneity of the skeleton and continuous growth of children. Obtained results are affected by age, sex, body mass, height, bone age, environmental factors and illnesses.

Osteoporosis in children is observed primary symptom in osteogenesis imperfecta and idiopathic juvenile osteoporosis. In childhood, osteoporosis is generally secondary to chronic diseases and primary osteoporosis is very rare entity. There are also, pharmaceutical and non-pharmaceutical treatments for the management of children who have osteoporosis.

Keywords: osteoporosis, children, DXA measurements in children, pharmaceutical and non-pharmaceutical treatments

Βιβλιογραφία

1. Aris RM et al. (2005). Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. J Clin Endocrinol Metab; 90: 1888-1896.
2. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. (1994). WHO Technical Report Series 843, WHO, Geneva.
3. Batch JA et al (2003). Use of bisphosphonate therapy for osteoporosis in childhood and adolescence. J Pediatric Child Health 39: 88-92.
4. Binkley T, Johnson J et al. (2005). Bone measurements by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in children with cerebral palsy. Journal of Pediatrics; 147: 791-796
5. Βλαχοπαπαδοπούλου Ε. (2011). Αίτια οστικής απώλειας σε παιδιά και εφήβους. Οστούν, Τόμος 22, τεύχος 3, σελ.151-152.
6. Bowden SA, Robinson RF et al (2008). Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic. Pediatrics, 121:e1585-e1590.
7. Chevalley T et al. (2008). High protein intake enhances the positive impact of physical activity on BMC in prepubertal boys. J Bone Miner Res, 23:131-142.
8. Clark EM et al. (2006). Association between bone mass and fracture in children: a prospective cohort study. Journal of Bone and mineral Research; 21: 1489-1495.
9. Daci E et al. (2002). Mechanisms influencing bone metabolism in chronic illness. Horm Res; 58(Suppl. 1): 44-51.
10. Di Meglio LA, Peacock M (2006). Two year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfect. J Bone Miner Res 21: 132-140.
11. Gafni R & Baron J. (2004). Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of DEXA. Journal of Pediatrics; 144: 253-257.
12. Garrasco R., Lovell DJ et al. (2008). Biochemical markers of bone turnover associated with calcium supplementation in children with juvenile rheumatoid arthritis: results of

- a double-blind, placebo-controlled intervention trial. *Arthritis Rheum*, 58:3932-3940.
13. **Glorieux FH et al (1998)**. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfect. *N Engl J Med* 339: 947-52.
 14. **Goulding A., Cannan R, Williams SM, Gold EJ et al (1998)**. Bone mineral density in girls with forearm fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*; 13: 143-148.
 15. **Greer FR, Krebs NF. (2006)**. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children and adolescents. *Pediatrics*, 117: 578-585
 16. **Henderson RC, Lark RK et al. (2002)**. Bisphosphonates to treat osteopenia in children with quadriplegic cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Pediatric* 141: 644-651.
 17. **Κοσμίδης Η. (2011)**. Χρήση των διφωσφονικών στην παιδική ηλικία. *Σκελετική Υγεία*, τόμος 10^{ος}, τεύχος 2^ο, σελ.62-65.
 18. **Κυριακόπουλος Χ., Romagnoli C., Μαυρογένης Α.Φ., Παπαγγελόπουλος Π.Ι. (2011)**. Η οστεοπόρωση στην παιδική και εφηβική ηλικία, *Οστούν*, τόμος 22, τεύχος 1: 8-17.
 19. **Lovell DJ et al. (2006)**. A randomized controlled trial of calcium supplementation to increase bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 54: 2235-2242.
 20. **Μπαλανίκα Α. (2011)**. Παιδιατρική DXA: νεότερα δεδομένα. *Οστούν*, τόμος 22, τεύχος 3: 152.
 21. **Nanes MS. (2003)**. Tumor necrosis factor- α : molecular and cellular mechanisms in skeletal pathology. *Gene*; 321: 1-15.
 22. **Παζαϊτού-Παναγιώτου Κ. (2005)**. Διατροφή και συστηματικά νοσήματα που επηρεάζουν τη σκελετική ωρίμανση, *Σκελετική Υγεία*, τόμος 4^{ος}, τεύχος 4^ο, σελ. 135-136.
 23. **Παπαδοπούλου Φ. (2005)**. Δομή και ανάπτυξη του σκελετού-κορυφαία οστική μάζα, *Σκελετική Υγεία*, τόμος 4^{ος}, τεύχος 4^ο, σελ.135.
 24. **Ποντίκιδης Ν. (2005)**. Επίδραση ορμονικών διαταραχών στη σκελετική ωρίμανση, *Σκελετική Υγεία*, τόμος 4^{ος}, τεύχος 4^ο, σελ. 136.
 25. **Rauch F, Plotkin H et al (2003)**. Bone mass, size and density in children and adolescents with osteogenesis imperfect: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res* 18: 610-4.
 26. **Rideout CA, McKay HA, Barr SI. (2006)**. Self-reported lifetime physical activity and areal bone mineral density in healthy postmenopausal women: the importance of teenage activity. *Calcif Tissue Int*, 79: 214-222.
 27. **Rizzoli R, Bonjour JP, Ferrari SL. (2001)**. Osteoporosis, genetics and hormones. *J Mol Endocrinol*, 26: 79-94.
 28. **Ross FP. (2003)**. Interleukin 7 and estrogen-induced bone loss. *Trends Endocrinol Metab*;14: 147-149
 29. **Seiquer I, Mesias M et al. (2008)**. A Mediterranean dietary style improves calcium utilization in healthy male adolescents. *J Am Coll Nutr*, 27:454-462.
 30. **Silence DO. (2002)**. Disorders of bone density, volume and mineralization. In: Rimoin DL, eds Emory and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. London PA: Chirchill Livingstone 357 - 406.
 31. **Skeletal health assessment in children and adolescents** (males and females ages 5-19), www.iscd.org
 32. **Vahle JL, Long GG et al. (2004)**. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Path*, 32: 426-438.
 33. **Vahle JL et al. (2008)**. Lack of bone neoplasms and persistence of bone efficacy in cynomolgus macaques after long-term treatment with teriparatide [rhPTH(1-34)]. *J Bone Miner Res*, 23: 2033-2039.
 34. **Varonos S et al. (1987)**. Vertebral collapse in juvenile chronic arthritis: its relationship with glucocorticoid therapy. *Calcif Tissue Int*; 41: 75-78.

35. **Winzenberg T et al. (2006).** Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*, 333:775
36. **Ward L, Glorieux FH. (2003).** The Spectrum of Pediatric Osteoporosis. *Pediatric Bone: Biology and Disease*, San Diego, Academic Press; 401-422.
37. **Wilmschurst S et al. (1996).** Mobility status and bone density in cerebral palsy. *Arch Dis Child*; 75: 164-165.

