

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA BOLI U KOSTIMA

ALEKSANDRA BONEVSKI¹, JOSIP MARJANOVIĆ¹, JASMINKA STEPAN GILJEVIĆ¹, MARKO BERGOVEC², GORDANA JAKOVLJEVIĆ¹, ROBERT KOLUNDŽIĆ³, SVEN SEIWERTH⁴

Bol u kostima je vrsta iznuravajuće boli koja proizlazi iz koštanog tkiva, a nastaje kao rezultat velikog broja bolesti i/ili stanja i ozbiljno ugrožava kvalitetu života bolesnika. Građa koštanog sustava zbog osobitosti funkcije je kompleksna i podložna stalnoj mijeni resorpcije i obnove kosti radi održavanja ravnoteže. Do poremećaja ravnoteže metabolizma kosti može dovesti mehanička sila, ali i poremećaji u metabolizmu samog organizma, te zaključujemo da je ravnoteža ovisna o lokalnim i sistemskim čimbenicima. Liječenjem osnovne bolesti i metaboličkog poremećaja može doći do korekcije koštanog metabolizma. U dijagnostici i liječenju koštanog promjena koriste se mnoge dijagnostičke metode, ali u razlikovanju benignih od tumorskih tvorbi tj. sarkoma, i u svakom slučaju dileme za verifikaciju dijagnoze, prognozu i daljnje liječenje, potrebno je učiniti biopsiju kosti. Standardiziranjem procjene i razine boli i njenog liječenja izravno se utječe na kvalitetu života bolesnika i života bez koštane boli.

Deskriptori: BOL U KOSTIMA, KVALITETA ŽIVOTA, METABOLIZAM KOSTI, SARKOMI, BIOPSIJA

Bol u kostima je vrsta iznuravajuće boli koja proizlazi iz koštanog tkiva, a nastaje kao rezultat velikog broja bolesti i/ili stanja i ozbiljno ugrožava kvalitetu života bolesnika (1). Radi se o dubokoj somatskoj boli koju bolesnici često karakteriziraju kao dosadnu i dugotrajnu, a istodobno ju je teško točno lokalizirati, osobito u početku razvoja određenog procesa.

Takav osjet boli je potpuno drugačiji od osjeta koji nastaje posredovanjem površnih receptora, npr. u koži. Etiologija koštane boli varira od ekstenzivnog fizičkog stresa do ozbiljnih bolesti i stanja uzrokovanih malignim bolestima (2, 3).

Specifičnosti građe i funkcije koštanog sustava

Dijelovi kosti se bazično dijele u dva tipa: kortikalni i trabekularni. Kortikalni, tj. kompaktni dio kosti, je puno gušći i poroznost mu iznosi svega 5-10%, a čine ga Haversovi kanali sa krvnim žilama i živčanim vlaknima, koji komuniciraju s osteocitima u lakunama putem kanalikula. Poroznost trabekularnog dijela kosti je puno veći i iznosi 50-90%. Perio-ost je vezivno tkivo, uglavnom kolagen, koje oblaže kost s vanjske strane, osim područja zglobova dugih kosti, dok endosteum oblaže unutarnji dio kompaktne kosti tvoreći pritom medularnu šupljinu (4). Primarnom mehaničkom funkcijom, kosti kao lagane rigidne poluge, drže mišiće i omogućuju čovjeku djelotvorno kretanje. Da bi se to postiglo dolazi do prilagodbe oblika i arhitekture kosti tijekom rasta i razvoja na tri načina: 1. prilagodba je primarno ovisna o dinamičkom, a ne statičkom opterećenju; 2. kratko mehaničko opterećenje će inicirati koštani odgovor; 3. same koštane stanice imaju mogućnost brzog prilagođavanja uobičajenom opterećenju, tako da s vremenom postaju manje osjetljive na rutinske

signale opterećenja (5). Metabolizam kosti podrazumijeva doživotno održavanje ravnoteže odstranjivanjem zrelog koštanog tkiva resorpcijom iz skeleta, kao i nastankom nove kosti, procesom osifikacije. Stanice odgovorne za stvaranje nove kosti su osteoblasti, a one za razaranje iste nazivaju se osteoklastima. Metabolizam kosti odgovara na razna mehanička opterećenja u svakodnevnom životu, a regulacija ovisi o sistemskim i lokalnim učincima.

Glavni sistemski regulatori su paratiroidni hormon, kalcitriol, hormon rasta, glukokortikoidi, hormoni štitnjače i spolni hormoni. Također, čimbenici poput inzulinskog faktora rasta (IGF), prostaglandina, tumorskog faktora rasta-β (TGFβ), koštanog morfogenetskog proteina (BMP) i raznih citokina involvirani su u regulaciju metabolizma kosti. Preko RANK (receptor activator of NF-kappa) B liganda RANKL/osteoprotegerin (OPG) sistema, procesi resorpcije i formacije kosti su usko povezani i ovisni jedni o drugima u smislu održavanja integriteta skeleta. U slučaju poremećaja regulacije ovih mehanizama nastaju metaboličke promjene u kostima (6).

Patofiziologija boli u kostima

Iako bol u kostima ima vodeću ulogu u reduciranju kvalitete života bolesnika koji pate od npr. Pagetove bolesti, srpaste anemije i koštanih tumora, odnosno koštanih metastaza primarnih malignih tumora, malo se zna o mehanizmima koji sudjeluju u nastanku i održavanju boli u kostima. Često je mišljenje da bol u kostima prvenstveno nastaje u gusto inerviranom području periosteuma (7). Međutim, bolesnici često osjete bol dok se patološki proces prvenstveno veže za samu koštanu srž ili mineralizirani dio kosti i gdje nema ili se još ne vidi tipična periostalna reakcija (8). Stimulacijom specijaliziranih, na bol osjetljivih živčanih receptora- nociceptora koji inerviraju koštano tkivo, dolazi do nastanka osjećaja boli. Bol nastaje i u periosteumu i u koštanoj srži te se prenosi nociceptivnim signalima u područje sive tvari leđne moždine ("rexed laminae" I-V) i mozga, kreirajući tako osjećaj boli (9). Nociceptori odgovorni za koštanu bol mogu biti aktivirani s više različitih mehanizama, koji uključuju poremećaj i destrukciju okolnog tkiva, destrukciju same kosti i fizički stres koji se odnosi na kosti, vaskularno, mišićno i živčano tkivo (10). Koštano tkivo je inervirano mijelinizirajućim i nemijelinizirajućim vlaknima. Aβ i Aδ mijelinizirajuća vlakna odgovaraju na stimulus kao što je hladnoća i/ili pritisak, te daju prvu i brzu informaciju o boli, nakon koje slijedi često dugotrajn i dosadan osjećaj boli za koji su odgovorna nemijelinizirajuća vlakna (1, 3).

Simptom boli

Uzimanjem iscrpne anamneze dobit ćemo podatke o lokalizaciji bola, zatim vremenu nastanka boli, radi li se o akutnoj ili kroničnoj boli (kad je nastala? koji događaj se veže za nastanak boli?, koliko dugo je trajala?), pojačava li se intenzitet boli, te koje druge simptome bolesnik ima ili razvija kroz neko vrijeme. Procjena boli vrlo je važan parametar u praćenju boli i odgovora na terapiju. Budući bol podliježe subjektivnom iskustvu potrebno je objektivizirati i standardizirati praćenje i liječenje, stoga se koriste razni sustavi za procjenu razine i praćenja boli (11).

Dijagnostičke pretrage

Kod bolova u području lokomotor- nog sustava, najznačajnije mjesto imaju slikovne pretrage kao što su rendgen, kompjuterizirana tomografija i magnetna rezonanca. Za razliku od navedenih pretraga koje nam daju informacije o postojanju procesa i njegovom opisu, scintigrafija skeleta Tehnejem 99 i/ili Galijem ima izuzetno važnu ulogu u dijagnostici koštanih promjena, jer ukazuje na metaboličku aktivnost kosti na osnovi intenziteta nakupljanja radionuklida na angioscintigramu, teranoj i kasnoj fazi snimanja skeleta (2). Osim navedenog u novije vrijeme se koristi i 2-deoksi-2(18F) fluoro-D-glukoza (FDG)- pozitronska tomografija (PET) kojom se uočavaju čak i kemijske promjene u samom metabolizmu kosti i na taj način ranije vide promjene i metastaze na kostima. To je pogotovo značajno kod Ewingovog sarkoma gdje se zbog nastale destrukcije kosti potaknute osteoklastima mogu ranije nego na scintigrafiji otkriti metastatske promjene u kostima. Kod osteosarkoma, međutim, metastatske promjene bit će ranije i bolje uočljive metodom scintigrafije skeleta (12, 13). Preporuča se učiniti i slijedeće pretrage: sedimentaciju eritrocita, kompletnu krvnu sliku, odrediti upalne parametre, te od biokemijskih pretraga najčešće rutinski je potrebno učiniti alkalnu fosfatazu, laktatdehidrogenazu, urate, te kalcij, fosfate, parathormon, po potrebi odrediti produkte razgradnje kostiju uz nalaz denzitometrije zbog potencijalnog rizika od prijeloma kosti (osteokalcin, prokolagen tip 1, u urinu: hidropksiprolin, kolagen tip 1 "cross-linked" C-telopeptid, koštani sijaloprotein), kao i odrediti hormonalni status bolesnika (14-16). Biopsija kosti radi verifikacije dijagnoze i dobivanja patohistološke dijagnoze najvažnija je metoda u diferencijaciji benignih od malignih procesa, a time i daljnjeg plana liječenja i samog ishoda bolesti.

Diferencijalna dijagnoza

Dijete prije puberteta povećava tjelesnu visinu uglavnom na račun intenzivnog rasta nogu i stopala. U slučajevima rapidnog rasta i diferencijacije tkiva povećava se potreba za opskrbom krvlju. Krvne žile koje opskrbljuju kosti i miši-

će su široke građom, ali istodobno imaju nedostatan razvijena elastična vlakna koja se povećavaju s godinama. Tako da povećana opskrba krvlju pojačava motornu aktivnost djeteta, a time mišići dodatno doprinose rastu i razvoju kosti. Tijekom noći, kada se djeca najčešće žale na bolove u nogama, intenzitet opskrbe krvlju u dijelovima tijela koje brzo raste je reduciran (17). Metaboličke promjene mogu dovesti do razvoja tipičnih promjena na kostima zbog širokog spektra poremećaja. Najčešće dolazi do poremećaja metabolizma kalcija, fosfora, magnezija i vitamina D. Ovi poremećaji se razlikuju od druge velike grupe genetskih bolesti gdje postoji defekt u specifičnoj signalizaciji zbog mutacije određenih gena. Ove se bolesti mogu preklapati, tako npr. genetski uvjetovana hipofosfatemija (vitamin D rezistentni rahitis) uzrokovat će osteomalaciju koja se može korigirati ili poboljšati nadoknadom fosfata. Kod primarnog hiperparatiroidizma većina bolesnika nema simptoma i problem se uočava slučajnim otkrivanjem povišene razine parathormona (PTH), kalcija (hiperkalcemija nastala uslijed povećane resorpcije kosti), povišene razine alkalne fosfataze i/ili karakterističnog rendgenskog nalaza na kostima. Drugi bolesnici mogu imati više nespecifične simptome, npr. bolesnici oboljeli od malignih bolesti razvijaju simptome direktno vezane za hiperkalcemiju - osjećaj slabosti, depresija, bol u kostima i mišićima, smanjen apetit, osjećaj mučnine, povraćanja, konstipacije, poliurije, polidipsije i razvoja osteoporoze. Rješavanjem problematike direktno vezane za paratiroidne žlijezde, normalizira se i koštana pregradnja (npr. kirurško odstranjenje tumora) (18). Kod sekundarnog hiperparatiroidizma rad paratiroidnih žlijezda ostaje neporemećen, a klinički problemi koji nastaju zbog pojačane resorpcije kosti manifestiraju se kao koštani sindromi poput: rahitisa, osteomalacije u odrasloj dobi i renalne osteodistrofije (19).

Trauma kosti

Svaka trauma, bilo da se radilo o udarcu, i/ili samoj frakturi, očigledan je uzrok boli koji se relativno jednostavno dokazuje dijagnostičkim metodama, najčešće jednostavnim slikovnim meto-

¹Klinika za dječje bolesti Zagreb

²Klinika za ortopediju, KBC Zagreb

³Klinika za traumatologiju,

KBC "Sestre milosrdnice"

⁴Zavod za patologiju Šalata,

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:

Mr. sc. Aleksandra Bonevski, dr. med.

Klinika za dječje bolesti Zagreb

10000 Zagreb, Klaićeva 16

E-mail: a.bonevski@gmail.com

dama poput ultrazvuka i rendgena. Međutim, kada se radi o stres frakturi koja nastaje kao posljedica sindroma prenaprezanja, rendgenska slika pokazuje tipičan nalaz "hairline" strukture tek nakon otprilike 2 tjedna, te je za ovu ozljedu magnetna rezonanca najbolja dijagnostička metoda izbora (2, 20, 21).

Upala

Osteomijelitis je stanje koje opisuje upalu kosti nastalu zbog infekcije koja dovodi do nekroze i destrukcije kosti. Može nastati u bilo kojoj dobi i involvirati svaku kost. Također može prijeći u kronično stanje i biti uzrokom stalnih tegoba. Unatoč razvoju novih slikovnih tehnika, postavljanje dijagnoze može biti zahtjevno i često je zakašnjelo (22). Klinički izgled bolesnika, povišena temperatura i/ili mikrobiološki izolat, uz povišene upalne parametre, mogu ukazivati na akutni osteomijelitis, ali ukoliko postoji dvojba potrebno je učiniti biopsiju kosti i uzeti mikrobiološke izolate biopsijom. Kod djece najčešće nastaje akutni hematogeni osteomijelitis kao posljedica bakterijske infekcije, a liječenje se provodi sistemskom antibiotskom terapijom. Zbog porasta meticilin- rezistentnog *Staphylococcus aureus*-a, terapija se komplicira i povećava potrebu za kirurškom resekcijom i prolongiranim davanjem antibiotika, a može doći i do razvoja duboke venske tromboze i patološke frakture (23-25). Kronični osteomijelitis nastaje kao posljedica akutnog hematogenog osteomijelitisa u 4,4% djece s osteomijelitisom. Može se pojavljivati kao rekurentna i intermitentna bolest. Zbog mogućnosti kasne reaktivacije, ali i potencijalne maligne alteracije (jednako se odnosi na hematogeni osteomijelitis kao i na traumatični -inducirani) preporuča se kirurška resekcija, kao najbolja terapijska opcija (26). Kronični rekurentni multifokalni osteomijelitis (CRMO) je također upalna bolest, ali zasada još nerazjašnjene etiologije i patogeneze. Javlja se zajedno sa palmoplantarnim pustulozama i razvojem artritisa. Unatoč tome, diferencijalno dijagnostički može se zamijeniti s Ewingovim sarkomom i subakutnim osteomijelitisom. Slikovnim pretragama nađu se unifokalne ili multifokalne inicijalno osteolitičke lezije koje

se mogu pojaviti gotovo na svim kostima, a s vremenom postaju hiperostotske i sklerozirajuće. Liječenje se bazira na ne-steroidnim analgeticima, a u slučaju relapsa koji je čest, daje se oralna steroidna terapija i bisfosfonati (27).

Hematološke i hematoonkološke bolesti

Bol u kostima i zglobovima kod hematoloških i hematoonkoloških bolesnika česta je pojava, a u određenim slučajevima može biti i jedini simptom bolesti uz gotovo uredan nalaz krvne slike i nespecifične opće simptome (28). U pedijatrijskoj populaciji najčešće se razvija akutna limfoblastična leukemija, do pete godine života iznosi čak 30% od ukupno oboljele djece od malignih bolesti, a u dobi od 15-19 godina postotak se smanjuje na 10%. Non-Hodgkin limfom se pojavljuje u svega 3% djece oboljele od malignih bolesti do pete godine života, dok udio raste u pubertetu i adolescenciji te tada zajedno s Hodgkinovim limfomom iznosi oko 25% - baza podataka: Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER), National Cancer Institute (NCI), Bethesda. Imajući u vidu da svega 1% djece u odnosu na ukupnu populaciju obolijeva od malignih bolesti, a brzina postavljanja dijagnoze izuzetno je važna za ishod bolesti, bolovi u kostima i zglobovima moraju pobuditi sumnju na takvo zbivanje (29). Od ostalih hematoloških stanja koja se mogu predstaviti bolovima u kostima, za izdvojiti su srpasta anemija kod koje bolovi u kostima nastaju iz nekoliko razloga, ponajprije zbog izuzetno bolne veno-okluzivne krize, zatim čestog razvoja osteomijelitisa, stres frakture, sindroma orbitalne kompresije, kolapsa kralježnice i nekroze koštane srži (30). Policitemija, multipli mijelomi i Waldenstromova makroglobulinemija uzrok su bolova u kostima u odrasloj dobi (31).

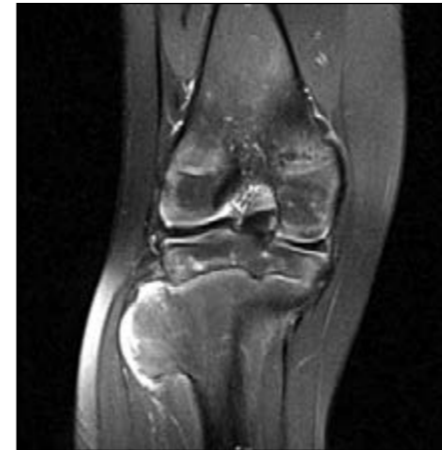
Benigni tumori kosti

Velika skupina benignih tvorbi koje se razvijaju u koštanoj tkivu može uzrokovati bol, a diferencijalno dijagnostički ih je važno razlikovati od malignih tumorskih procesa. one koje najčešće susrećemo u kliničkoj praksi su između ostalog neosificirajući fibrom - fibrozni



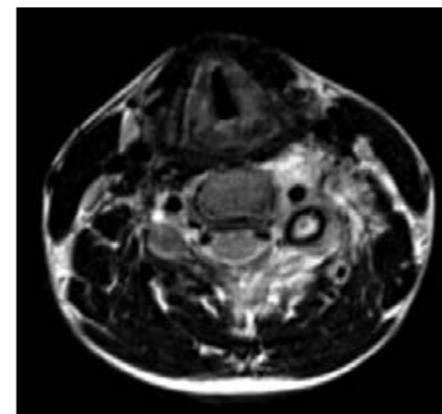
Slika 1. Prisan je dobro ograničeni defekt kortikalisa metafize tibije s hipointenzivnim, sklerotičnim rubom. Središnji dio defekta je hiperintenzivan. MR snimka, PD FS, koronalni presjek.

kortikalni defekt. Tipično nastaje iz metafize dugih kostiju, dosta je česta, najčešće je asimptomatska, ali bolesnik može imati i bolove, a može nastati i patološka fraktura (32). Na MR snimci je dobro ograničeni defekt kortikalisa metafize tibije s hipointenzivnim, sklerotičnim rubom i hiperintenzivnim središnjim dijelom defekta (Slika 1). Egzostoze, tj. osteohondromom mogu biti solitarni, ali i hereditarni multipli vezan uz mutaciju dva gena EXT1 i EXT2. Bol je najčešće vezana uz pritisak rastuće mase na okolno meko tkivo i istodobnu iritaciju tetiva, mišića i živčanih završetaka. Bol također može nastati zbog frakture lezije, zatim infarkta koštane kape ili ishemijske nekroze (33, 34). Na MR snimci koljena vidljiv je hiperintenzivni signal hrskavične kape proksimalne dijafize tibije (Slika 2). Gigantocelularni tumori su po svojoj prirodi benigni, ali lokalno izrazito agresivni tumori, koji stvaraju osteolitičke lezije kosti posredovanjem RANK liganda (RANKL). Imaju sklonost nastajanju na lokalizacijama otežanog kirurškog pristupa i recidiviranju te zahtijevaju posebnu pažnju operatera, tj. ortopeda, ali i patologa u donošenju patohistološke dijagnoze i odluci o daljnjem liječenju. Optimalno liječenje je kirurška resekcija tvorbe, međutim u novije vrijeme bisfosfonat denosumab daje



Slika 2. MR PD mjerena slika koljena sa supresijom signala masti, koronalni presjek. Egzostoza proksimalne metafize tibije s hiperintenzivnom hrskavičnom kapom. Egzostoza potiskuje mišić i fibulu koja nije prikazana na snimci.

obećavajuće rezultate u liječenju gigantocelularnih tumora, djelujući kao RANKL inhibitor (35). Osteoid osteom također je benigna tvorba s nidusom obično veličine do 2 cm u promjeru okružen zonom reaktivne kosti. Nastaje u oko 10% svih benignih tumora. Proksimalni femur je najčešća lokalizacija iako tumor može nastati i u području kralježnice ili zdjelice. Ima tipičnu kliničku sliku tupe i dosadne boli koja se pogoršava noću, i prolazi 20-30 minuta nakon uzimanja ne-steroidnog protuupalnog lijeka. Bol u zglobovima također se može javiti kod parietikularnih lezija i intraartikularnih lezija.



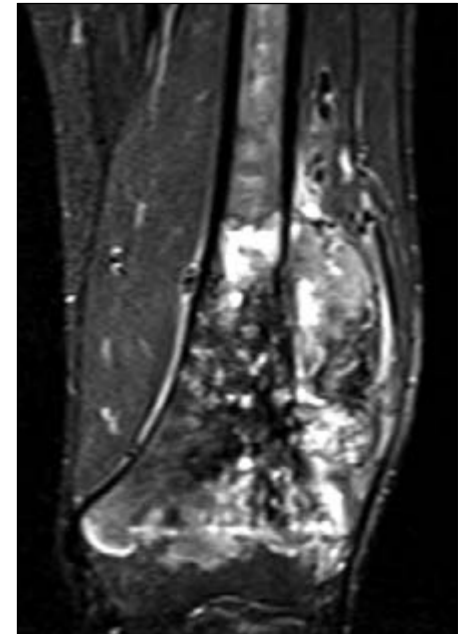
Slika 3. MR postkontrastna T1 mjerena slika, aksijalni presjek. Prstenasti hipointenzitet u artikulacijskom nastavku vratnog kralješka lijevo s hiperintenzivnim nidusom koji se postkontrastno imbibira. Okolne mekotkivne strukture se također imbibiraju.

Rendgenska slika pokazuje tipičan nalaz nidusa okruženog reaktivnom sklerozom korteksa kosti. Centar promjene može biti pracijalno mineraliziran, ostelitičan ili klacificiran u potpunosti (36). Na MR snimci vidi se prstenasti hipointenzitet u artikulacijskom nastavku vratnog kralješka lijevo s hiperintenzivnim nidusom koji se postkontrastno imbibira (Slika 3).

Primarni koštani maligni tumori

U primarne koštane maligne tumore ubrajamo osteosarkom, Ewingov sarkom i hondrosarkom. Najčešći koštani maligni tumor je osteosarkom - agresivna maligna neoplazma koja nastaje od primitivne transformirane stanice mezenhimalnog podrijetla s osteoblastičnom diferencijacijom i proizvodi maligni osteoid. Može nastati malignom alteracijom koštanih displazija- fibrozne displazije, enhondromatoze, nasljedne multiple egzostoze, zatim u sklopu Li-Fraumeni sindroma (mutacija p53) ili nekih drugih sindroma npr. Rothmund-Thomson - autosomno recesivna asocijacija kongenitalnih koštanih defekata. Klasificira se u klasične oblike kao osteoblastični, fibroblastični i hondroblastični osteosarkom, ali razlikuju se i drugi oblici: multifokalni, teleangiektatični, sitnostanični, intraosalni dobro diferencirani, intrakortikalni, periostalni, paraostalni i ekstraosalni (37). Prezentira se bolovima oteklinom najčešće u području distalnog femura (60%), zatim proksimalnog femura (15%), proksimalnog humerusa (10%), te mandibule (9%). U dijagnostičkoj obradi potrebno je učiniti rendgensku snimku, "multi-slice" kompjuteriziranu tomografiju (38). Na MR snimci vidi se inhomogena struktura distalne dijame- taepifize lijevog femura s destrukcijom kortikalisa i velikom ekspanzivnom mekotkivnom komponentom koja ukazuje da bi se moglo raditi o osteosarkomu (Slika 4).

Također, važan dio obrade predstavlja scintigrafija skeleta Tehnecijem 99 za postavljanje opravdane sumnje da se radi o osteosarkomu, kao i definiranje proširenosti bolesti. Slijedi obaveznu biopsiju procesa uz postavljanje patohistološke dijagnoze. Nakon određivanja proširenosti bolesti, pristupa se planiranju li-



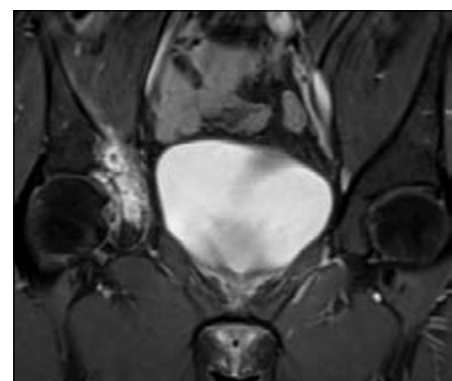
Slika 4. MR snimka, TIRM sekvenca, koronalni presjek. Inhomogena je struktura distalne dijame- taepifize lijevog femura s destrukcijom kortikalisa i velikom ekspanzivnom mekotkivnom komponentom.

ječenja koje se sastoji u preoperativnoj citostatskoj terapiji radi smanjivanja mekotkivne komponente i sprječavanja diseminacije bolesti. Ortoped nakon provedene postoperativne kemoterapije i regresije tumorske tvorbe pristupa definitivnom operativnom zahvatu, najčešće kao "limb salvage", tj. postupak očuvanja ekstremiteta kada se tumor resecira u bloku i postavlja tumorska endoproteza. U slučaju da to nije moguće ekstremitet se amputira ili se ugrađuju alo-, odnosno autotransplantati. Slijedi patohistološka analiza tumora nakon provedene kemoterapije (stupnjevanje prema Huvos-u) i na osnovu čega se planira daljnje liječenje i utvrđuje rizik za povrat bolesti odnosno diseminaciju. Svaki bolesnik nakon toga dobiva postoperativnu kemoterapiju uz intenzivnu fizikalnu rehabilitaciju (39, 40).

Drugi najčešći maligni tumor kosti nakon osteosarkoma je Ewingov sarkom s incidencijom od 4% ukupnih dječjih i adolescentnih malignih bolesti. On je dio Ewingove obitelji tumora u koju spada i periferni primitivni neuroektodermalni tumor (pNET). To su rijetki tumori i pojavljuju se u 0,6-2,9 slučajeva na milijun stanovnika godišnje. Vršak inciden-

cije je između desete i dvadesete godine života (41). Ewingov sarkom/pPNET je slabo diferenciran, izuzetno maligni tumor, malih okruglih plavih stanica neuroektodermalnog podrijetla. Ovaj tumor za razliku od osteosarkoma sadrži karakterističnu i patognomoničnu recipročnu translokaciju t(11;22)(q24;q12) koja rezultira fuzijom RNA- vezujućeg proteina EWS s drugim transkripcijskim čimbenicima. Smatra se da su fuzijski proteini, koji nastaju kao posljedica ove translokacije dovoljni za indukciju stanice in vivo i in vitro. EWS-FLI1 protein funkcionira dijelom kao kimerični transkripcijski čimbenik, doprinosi malignoj transformaciji, transaktivira ciljane gene i djeluje kao onkoprotein. Ova translokacija također ima prognostičku vrijednost kod nemetastatskog Ewingovog sarkoma. Ewingov sarkom najčešće nastaje u području zdjelice i na donjim ekstremitetima, ali se javlja i na drugim dijelovima skeleta. Dijagnostička obrada je vrlo slična ostalim koštanim tumorima, i ovdje slikovne metode imaju prednost, s time da se sve više uvodi PET-CT snimanje umjesto scintigrafije skeleta. Tehnicijem 99 (12, 13). Na MRI snimci vidi se zona intenzivne, neoštro ograničene imbibicije u desnom acetabulumu s propagacijom intraartikularno prema foveji i ligamentu glave femura- upućuje na maligni proces, u ovom slučaju radi se o Ewingovom sarkomu (Slika 5).

Nakon obavezne biopsije, bolesnici s Ewingovim sarkomom također najpri-



Slika 5.
Postkontrastna T1 mjerena slika sa supresijom signala masti, koronalni presjek. Zona intenzivne, neoštro ograničene imbibicije u desnom acetabulumu s propagacijom intraartikularno prema foveji i ligamentu glave femura.

je dobivaju preoperativnu kemoterapiju, budući ovaj tumor dobro reagira na kemoterapiju, a nakon toga slijedi definitivni operativni zahvat, postoperativna kemoterapija i zračenje jer je ovaj tumor radiosenzitivan (42). Osim primarnih koštanih tumora velike probleme i bol bolesnicima od malignih bolesti predstavljaju upravo metastaze u kostima. Jaka bolnost i prijetće frakture gotovo su iste posljedice maligniteta koji se nalaze u ovoj fazi bolesti, bilo da se radi o karcinomima odrasle dobi, i/ili sarkomima (npr. neuroblastom), te hematološkim bolesnicima odrasle i dječje dobi. One u svojoj strukturi dovode do promjena u kostima stvarajući predominantno osteolitičke i/ili osteoplastične lezije, odnosno kombinaciju istih. Karcinomi dojke pretežno stvaraju osteolitičke lezije u kostima, dok karcinom prostate osteoplastične. U ovoj fazi bolesti izbor lijeka koji može smanjiti bol u kostima, ali i prevenirati frakturu su bisfosfonati (43). Oni sprečavaju destrukciju kosti zbog aktivacije osteoklasta i indirektno stimuliraju osteoblaste stvarajući tako novu kost. Na taj način doprinose kvaliteti života bolesnika koji boluje od maligne bolesti. Ukoliko ipak dođe do frakture, preporuča se operativni zahvat i saniranje iste, pa čak i ugradnja tumorske endoproteze (44). Hondrosarkom je maligni tumor transformiranih stanica koje proizvode hrskavicu. Bolesnik može prethodno imati enhondrom ili osteohondrom koji je maligno alterirao. Najbolja opcija liječenja široka kirurška resekcija, nakon biopsije tvorbe i uvida u patohistološku dijagnozu (45). Prognoza je dobra ukoliko je tumor odstranjen u cijelosti i nižeg stupnja malignosti. Zaključno, bolovima u kostima potrebno je pristupiti ozbiljno i multidisciplinarno gdje kao dio tima surađuju radiolog, specijalista nuklearne medicine, pedijatrijski hematolog, odnosno onkolog, ortoped, citolog, patolog, radioterapeut i psiholog.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Luger N, Mach D, Sevcik M, Mantyh P. Bone cancer pain: From mechanism to model to therapy. *J Pain Symptom Manage.* 2005; 29 (5): 32-46.

- Zwas T, Elkanovitch R, George F. Interpretation and Classification of Bone Scintigraphic Findings in Stress Fractures. *J Nuc Med.* 1987; 28: 452-7.
- Mantyh P, Clohisey D, Koltzenburg M, Hunt S. Molecular Mechanism of Cancer Pain. *Nature Rev Cancer.* 2002; (2): 201-9.
- Müller R, Van Campenhout H, Van Damme B et al. Morphometric analysis of human bone biopses: a quantitative structural comparison of histological sections and micro-computed tomography. *Bone.* 1998; 23 (1): 59-66.
- Turner RT. Skeletal adaptation to external loads optimizes mechanical properties: fact or fiction. *Curr Opin Orthop.* 2001; 12 (5): 384-8.
- Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann NY Acad Sci.* 2006; 1092: 385-96.
- Adler CP. Bone tumors. In: SteeJ, Steel F, editors. *Bone diseases.* 1st ed. Berlin, Springer-Verlag; 2000; 207-421.
- Rubens RD. Clinical aspect of bone metastasis. In: Body J-J, editor. *Tumor Bone Disease and Osteoporosis in Cancer Patients.* 1st ed. New York, Marcel Dekker; 2000; 85-96.
- McCredie J. Nerves in bone: the silent partners. *Skeletal Radiology.* 2007; 36: 473-5.
- Mach D, Rogers S, Sabino M et al. Origins of skeletal pain: Sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience.* 2002; 113 (1): 155-66.
- Fink R. Pain assessment: the cornerstone to optimal pain management. *Proc.* 2000; 13 (3): 236-9.
- Franzius C, Sciuk J, Daldrup HE, Jurgens H, Schober O. FDG-PET for detection of osseous metastasis from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nuc Med.* 2000; 9: 1305-11.
- Völker T, Denecke T, Steffen I et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (34): 5435-41.
- Fishwick NG, Krarup KC, Belton IP, Finlay DB. An audit of paediatric technetium-99 m methylene diphosphonate bone scans. *Br J Radiol.* 1994; 67 (798): 552-5.
- Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2000; 11 (16): 55-65.
- Eastell R, Bauman M, Hoyle NR, Wiczorek L, eds. *Bone Markers: Biochemical and Clinical Perspectives.* London: Martin Dunitz Ltd; 2001.
- Atanda A Jr, Shah SA, O'Brien K. Osteochondrosis: common causes of pain in growing bones. *Am Fam Physician.* 2011; 83 (3): 285-91.

- Oltman SC, Maalouf NM, Holt S. Significance of Elevated Parathyroid Hormone after Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. *Endocrine Practice.* 2011; 17 (11): 57-73.
- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009; 374 (9684): 145-58.
- Morgan S, Gudena R, Schilders E. Stress fracture of the fourth metatarsal in a child: a case report and review of the literature. *Chir Organi Mov.* 2009; 93 (3): 175-7.
- Rammelt S, Heineck J, Zwipp H. Metatarsal fractures. *Injury.* 2004; 35 (12): 77-86.
- Riise OR, Kirkhus E, Handeland KS et al. Childhood osteomyelitis-incidence and differentiation from other acute onset musculoskeletal features in a population-based study. *BMC Pediatr.* 2008; 8: 45.
- Rao N, Ziran BH, Lipsky BA. Treating osteomyelitis: antibiotics and surgery. *Plast. Reconstr Surg.* 2011; 127 (1): 177-87.
- Nourse C, Starr M, Munckhof W. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causes severe disseminated infection and deep venous thrombosis in children: literature review and recommendations for management. *J Paediatr Child Health.* 2007; 43 (10): 656-61.
- Belthur MV, Birchansky SB, Verdugo AA et al. Pathologic fractures in children with acute *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94 (1): 34-42.
- Craigie MAC, Wattera J, Hackett JS. The changing epidemiology of osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg.* 1992; 74: 541-5.
- Akikusa JD, Zacharin M, Shugg AW, Allen RC. Bisphosphonates in the treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44 (9): 171.

- Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr.* 1990; 117 (2): 233-7.
- Bonevski A et al. Epidemiološki pokazatelji malignih bolesti dječje dobi. *Paediatr Croat.* 2009; 53 (4): 185-91.
- Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Hematol.* 2005; 129: 482-90.
- Scully SP, Jawad MU. Skeletal plasmacytoma: progression of disease and impact of local treatment; an analysis of SEER database. *J Hematol Oncol.* 2009; 2: 41.
- Leong NL, Anderson ME, Gebhardt MC, Snyder BD. Computed tomography-based structural analysis for predicting fracture risk in children with benign skeletal neoplasms: comparison of specificity with that of plain radiographs. *J Bone Surg Am.* 2010; 92 (9): 1827-33.
- Florez B, Mönckeberg J, Castillo G, Beguiristain J. Solitary osteochondroma long-term follow-up. *J Pediatr Orthop B.* 2008; 17 (2): 91-4.
- Heinritz W, Hüffmeier U, Strenge S, Mitterski B, Zweier C, Leinung S et al. New mutations of EXT1 and EXT2 genes in German patients with Multiple Osteochondromas. *Ann Hum Genet.* 2009; 73: 283-91.
- Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. *Clin Cancer Res.* 2012; 18 (16): 4415-24.
- Lee EH, Shafi M, Hui JH. Osteoid osteoma: a current review. *J Pediatr Orthop.* 2006; 26 (5): 695-700.

- Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: Anatomic and Histologic variants. *Am J Clin Pathol.* 2006; 125: 555-81.
- McCarville MB. New frontiers in pediatric oncologic imaging. *Cancer Imag.* 2008; 8: 87-92.
- Smeland S, Wiebe T, Bohling T, Brosjo O, Jonsson K, Alvegard A. Chemotherapy in osteosarcoma. The Scandinavian sarcoma Group experience. *Acta Orthop Scand.* 2004; 75 (1311): 92-8.
- Bruland OS, Høifødt H, Saeter G, Smeland S, Fodstad O. Hematogenous micrometastases in osteosarcoma patients. *Clin Cancer Res.* 2005; 11 (13): 4666-73.
- Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB. Changes in incidence and survival of ewing sarcoma Patients Over the Past 3 Decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. *J Pediatr Hem/Oncol.* 2008; 30 (6): 425-30.
- Paulussen M, Bielack S, Jurgens H, Casali PG. Ewing's sarcoma of the bone: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009; 20 (14): 140-2.
- Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15; 2: CD003474. doi: 10.1002/14651858.CD003474.pub3.
- Gnant M, Dubsy P, Hadji P. Bisphosphonates: prevention of bone metastases in breast cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2012; 192: 65-91.
- Gelderblom H, Hogendoorn PC, Dijkstra SD et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist.* 2008; 13 (3): 320-9. doi:10.1634/theoncologist.2007-0237. PMID 18378543

Summary

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BONE PAIN

A. Bonevski, J. Marjanović, J. Stepan Giljević, M. Bergovec, G. Jakovljević, R. Kolundžić, S. Seiwerth

Bone pain is debilitating pain which arises from the bone tissue, as a result of great number of conditions and diseases, therefore it can seriously endanger the quality of life of the patient. Bone function makes the bone structure complexed and susceptible to the constant change and keeping the bone metabolism in balance with the bone resorption and making the new bone. The change of the bone metabolism could be induced by the change in the organism metabolism itself, so we conclude that the balance is influenced by the local and systemic factors. Treating the disease itself and the metabolic imbalances, the changes in the bone metabolism could be corrected in some cases. Whether there was a question or dilemma regarding the right diagnosis of the bone impairment, the biopsy should always be done, even more so, because the pathology diagnosis is in some cases essential as the predictive factor, especially in malignant diseases, sarcomas. Introducing pain assessment in the evaluation of bone pain and treatment, patients are gaining the quality of life without the bone pain.

Descriptors: BONE PAIN, QUALITY OF LIFE, BONE METABOLISM, SARCOMA, BIOPSY

Primljeno/Received: 19. 2. 2013.
Prihvaćeno/Accepted: 15. 3. 2013.