

Jože Pižem¹, Matej Cimerman²

Heterotopna osifikacija

Heterotopic Ossification

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: osifikacija heterotopna – diagnostika – zdravljenje

Heterotopna osifikacija je tvorba kostnine v tkivih, v katerih normalno ne pride do osifikacije. Pojavlja se predvsem v vezivnem tkivu in v prečno progastih mišicah. Pogosto je zaplet lokalne poškodbe tkiva (mehanske, operativne, termične) in/ali poškodbe centralnega živčevja. Najpogosteje se pojavlja v predelu kolka, komolca, rame in kolena. V večini primerov je asimptomatska, lahko pa povzroča bolečino in vodi v omejeno gibljivost v sklepu. Z rentgenskim slikanjem lahko v večini primerov postavimo diagnozo in določimo mesto ter obseg heterotopne osifikacije. V preprečevanju heterotopne osifikacije je uspešno zgodnje preventivno zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatiki ali lokalnim obsevanjem z rentgenskimi žarki. Oba načina zmanjšata pogostnost in stopnjo heterotopne osifikacije. Kadar heterotopna osifikacija pomembno omejuje gibljivost, je indicirana ekscizija heterotopne kostnine. Zaradi velikega tveganja ponovitve je potrebna odložitev operacije, dokler heterotopna kostnina ni zrela, hkrati pa je potrebno pooperativno preventivno zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatiki ali lokalnim obsevanjem.

ABSTRACT

KEY WORDS: ossification, heterotopic – diagnosis – therapy

The term heterotopic ossification denotes new bone formation in tissues which do not normally ossify. Fibrous tissue and striated muscles are the most commonly involved. Heterotopic ossification often develops after local tissue injuries (traumatic, surgical, thermal) and/or central nervous system injuries. The anatomical sites most often affected are: hip, knee, elbow and shoulder. In most cases, heterotopic ossification is asymptomatic, but it may cause pain and limit the range of motion. Generally, an accurate diagnosis can be established by plain radiography. Two modes of prevention of heterotopic ossification have been shown to be effective: the use of non-steroidal antiinflammatory drugs and local low-dose radiation. Surgical excision of heterotopic bone is indicated when the function of the involved joint is significantly diminished. Since there is a great possibility of reoccurrence, surgical treatment of heterotopic ossification should be delayed until heterotopic bone becomes mature, and preventative measures should be introduced immediately after surgery.

¹ Jože Pižem, dr. med., Klinični oddelek za travmatologijo, SPS Kirurška klinika, Klinični center, Zaloška 2, 1525 Ljubljana.

² As. mag. Matej Cimerman, dr. med., Klinični oddelek za travmatologijo, SPS Kirurška klinika, Klinični center, Zaloška 2, 1525 Ljubljana.

UVOD

Heterotopna osifikacija (HO) je tvorba zrele lamelarne kostnine v nekostnih tkivih na mestih, kjer se kostno tkivo praviloma ne razvije. Predstavlja najpogostejšo obliko metaplastije vezivnega tkiva (1). HO se najpogosteje pojavlja v poškodovanih prečno progastih mišicah, kitah, ligamentih in fascijah, redkeje pa v notranjih organih in koži (2, 3). Ponavadi se nahaja v bližini normalnega skeleta ali je povezana z njim (4). V literaturi se uporabljata, v večini kot sopomenki, še dve oznaki za HO – ektopična osifikacija in *myositis ossificans*. *Myositis ossificans* je pravzaprav oblika HO, ki se pojavi v prečno progastih mišicah (5). HO moramo razlikovati od ektopične kalcinacije, ki označuje odlaganje kalcijevega pirofosfata v mehkih tkivih in se radiografsko kaže z amorfnno strukturo, in ne s trabekularno, ki je značilna za kostnino (6).

HO se pojavlja v paleti zelo različnih kliničnih stanj, vendar se zdi, da je najpomembnejši sprožilni dejavnik poškodba tkiva, naj bo travmatska ali kirurška (7). Najpogosteje se pojavi na proksimalnih delih okončin, predvsem okrog velikih sklepov in v mehkih tkivih ob diafizah dolgih kosti (8). V večini primerov je klinično nema, lahko pa je povezana z bolečino in omejeno gibljivostjo v sklepu, celo ankilozo.

Pričujoči prispevek obravnava patogenezo HO, njeno odkrivanje ter pristope k preprečevanju in zdravljenju.

ZNAČILNOSTI HETEROTOPNE KOSTNINE

Žarišče HO se morfološko spreminja. Ne glede na etiologijo, pride v akutni fazi do infiltracije okroglih celic v poškodovano tkivo (mišico ali vezivno tkivo), v nekaj tednih pa se prične tvoriti kostnina (7). Po 1 do 2 mesecih ima področje značilen izgled. Makroskopsko leži na obrobju čvrstejši kostni del, ki je z vezivom vpet v sosednje strukture (mišico), centralno pa je področje rdečerjave barve. Mikroskopsko najdemo tu nezrele, različno velike, mitotično aktivne fibroblastom podobne celice, lahko tudi s hemosiderinom napolnjene makrofage in degenerirana vlakna progastih mišic. Proti obrobju najdemo

osteoid, ki mu sledi različno zrelo kostnina, ki jo obdaja vezivno tkivo (2, 8). Heterotopna kostnina je podobna – biokemično kot tudi biološko – normalni kostnini. Za heterotopno kostnino je značilno, da: 1. nima periosta, zaradi česar ima manjšo obnovitveno sposobnost, 2. je izrazito metabolično aktivna, 3. ne atrofira, kljub temu da ni obremenjena (7).

PATOGENEZA

Nediferencirana ali diferencirana tkiva se lahko odzovejo na različne sprožilne dejavnike s tvorbo kostnega tkiva. Med najbolj poznanimi sprožilnimi dejavniki so (3, 8):

- interakcija med epitelijem ali bazalno membrano in mezenhimskim tkivom; HO se pogosto pojavlja v bližini (poškodovane) urotelija, npr. pri poškodbah medenice s poškodbo sečnega trakta (1); urotelij, vsajen na fascijo ali v mišico, sproži tvorbo kostnine;
- neživo kostno tkivo (kostni presadki, demineraliziran kostni matriks);
- kostni morfogeni proteini: skupina polipeptidov z veliko sposobnostjo indukcije HO.

Nastanek HO pogojujejo trije dejavniki (9): 1. prisotnost osteoprogenitornih celic, 2. prisotnost osteoinduktivnih dejavnikov in 3. ugodno okolje za osteogenezo. V primeru artroplastičnih operacij (podobno velja za poškodbe) lahko pride – zaradi narave operacije – do vstopa osteoprogenitornih celic iz kostnega mozga v dobro prekrvljeno mišično tkivo. Hkrati se iz poškodovanega mišičnega in kostnega tkiva sproščajo osteoinduktivni in rastni dejavniki, ki lahko sprožijo proliferacijo in diferenciacijo osteoprogenitornih celic v osteoblaste (7). Fredenstein in Wlodarski sta delila osteoprogenitorne celice na: 1. take, ki ne potrebujejo indukcije (osteoblast ali osteoblastu podobna celica v periostu, endostu ali stromi kostnega mozga), in 2. take, ki potrebujejo indukcijo (fibroblast, endotelna celica, nediferencirana mezenhimska celica, satelitna celica v progastih mišicah in druge) (8). Proteini, ki so verjetno pomembni pri indukciji in agregaciji osteoprogenitornih celic v področju bodoče HO, so: kostni matriksni proteini, trombocitni rastni dejavnik (PDGF), tumorski rastni dejavnik β (TGF β)

in drugi. V primeru indukcije HO s kostnimi matriksnimi proteini igra pomembno vlogo interleukin-2, ki iz fibroblastov in kostnih celic sprošča prostaglandin E2, in na ta način spodbuja delitev kostnih celic (2).

HO je lahko končna posledica različnih procesov in kliničnih stanj, ki jih lahko delimo v štiri velike skupine (8):

- neposredna poškodba tkiva;
- nevrološke poškodbe;
- netravmatski vzroki;
- prirojeni vzroki.

Najpomembnejši in najpogostejši vzrok HO je neposredna poškodba tkiva, ki je lahko kirurška (najpogosteje pri vstavitvi popolne kolčne endoproteze), travmatska ali termična (10). V primeru operativne poškodbe tkiva je HO povezana s trajanjem operacije, prisotnostjo hematoma, vitalnostjo poškodovane kostnine in mišičja ter s prisotnostjo spremljajoče okužbe (1, 4). Pogosto je lokalni poškodbi – posebno v primerih politravme – pridružena poškodba glave in/ali hrbtnjače, ki pomembno povečuje tveganje za nastanek HO, posebno okrog kolka in kolena (1, 11). Ob poškodbi hrbtnjače se HO pojavlja značilno le v ohromelem področju. Vztrajanje spastičnosti po poškodbi možganov je glavni napovedni dejavnik za pojav HO in njene funkcionalne posledice (12). Mehanizem vpliva okvarjenega živčevja na sprožitev HO ni znan, lahko bi šlo za vpliv živčevja na mišice ali neposredni vpliv na osteoprogenitorne celice. Zdi se, da obstaja različna nagnjenost posameznih mišic k HO, posebno sta za HO dovzetni mišici *gluteus medius* in *vastus intermedius* (7).

HO se lahko pojavi tudi v odsotnosti poškodbe v najrazličnejših tkivih – v benignih tumorjih, pri sindromih kalcinacije vezivnega tkiva, v aterosklerotičnih lezah in celo v perifernih živcih (13).

Nagnjenost posameznika k HO je ključnega pomena pri njenem pojavu v primeru poškodbe tkiva, poznamo pa tudi redke prirojene sindrome, kot je avtosomno dominantno dedna *fibrodysplasia ossificans progressiva*, ki brez očitne poškodbe vodi v HO s hudimi posledicami (14). Na pomen nagnjenosti k HO kaže izredno raznolik odgovor na dokaj »standardno« poškodbo mehkega tkiva pri artroplastikah kolka; HO se lahko sploh ne pojavi, lahko so

prisotni le posamezni kostni vložki v abduktornih mišicah ali mišici *iliopsoas*, lahko pa je HO tako izrazita, da vodi v kostno ankilozo kolčnega sklepa, ki povezuje stegenico z medenico (7, 15). Pri bolnikih z razvito HO se po artroplastiki na drugem sklepu HO pojavi v več kot 90 % (16).

Dejavniki tveganja za pojav HO po kolčni artroplastiki so (2, 4, 7, 8, 15, 17, 18):

- predhodna HO;
- operacija zaradi svežega zloma;
- hipertrofični osteoartritis;
- ankilozirajoči spondilitis;
- Pagetova bolezen;
- difuzna idiopatska skeletna hiperostoza;
- lateralni operativni pristop;
- potravmatska osteoartroza;
- moški spol.

Pri moških se HO pojavlja 2,5-krat pogosteje in v hujši obliki. Nekateri avtorji ugotavljajo, da bolniki z ankilozirajočim spondilitisom niso nujno ogrožena skupina za pojav HO po kolčni artroplastiki (19). Pojavnost HO ni povezana z vstavitvijo različnih tipov endoprotez (cementnih ali brez cementnih) (20).

Isti dejavniki tveganja za pojav HO kot po artroplastikah kolka veljajo verjetno tudi za artroplastike kolena, rame in komolca. Po artroplastikah kolena ni razlik v pojavljanju HO med moškimi in ženskami. HO se redkeje pojavlja po artroplastiki zaradi revmatoidnega artritisa; verjetno zaradi pogostega zdravljenja z nesteroidnimi antirevmatikami (21).

Dejavniki tveganja za pojav HO po poškodbi medenice (1) so:

- zlomi;
- prisotnost hematoma;
- poškodba mišice;
- razgaljen urotelij;
- imobilizacija.

Posebej pomembno vlogo igra poškodba sečnega trakta z razgaljenim urotelijem (3). Pri operacijah na acetabulumu so zlasti ogroženi mlajši moški z zadajšnjim operativnim pristopom (po Kocher-Langenbecku) (22).

Dejavniki, ki predisponirajo komolec k potravmatski togosti, so (6): 1. njegova anatomska zgradba; 2. brahialna mišica pokriva sprednjo sklepno ovojnico in tako lahko predstavlja ugodno okolje za pojav HO; 3. pogosto

zapoznena mobilizacija. Glavni vzrok HO v predelu kolkca in podlahti je neposredna poškodba (5, 6). Drugi dejavniki so še:

- imobilizacija;
- poškodba centralnega živčevja;
- opeklina;
- anamneza predhodne HO;
- Pagetova bolezen;
- ankilozirajoči spondilitis;
- difuzna idiopatska skeletna hiperostoza.

Ni jasnih dokazov, da odložitev operacije za več kot tri dni po poškodbi, poveča tveganje za pojav HO (5).

LOKALIZACIJA IN POGOSTNOST

HO se lahko pojavi skoraj v vseh organskih sistemih. Najpogosteje se pojavi v poškodovanem mišičnem in vezivnem tkivu v predelu velikih sklepov (kolk, komolec, koleno, rama). Razporeditev HO okrog določenega sklepa je močno odvisna od njenega vzroka.

HO se najpogosteje pojavi v predelu kolčnega sklepa – po kolčni artroplastiki ali poškodbah (23, 24).

Različne študije navajajo zelo različno pogostnost HO na različnih anatomskih mestih in v različnih kliničnih okoliščinah. Podatki so različni tudi za enake klinične okoliščine in lokalizacije. Razlike so posledica različnih diagnostičnih kriterijev (predvsem radiografskih in kliničnih), razlik v prisotnosti različnih dejavnikov tveganja za pojav HO in uporabi nesteroidnih antirevmatikov (7, 17).

Kolk

Po popolni artroplastiki kolka je HO radiografsko prisotna v 8 do 80 %, najpogosteje v 20 do 50 %, klinično pa je pomembna v do 10 % primerov (7, 8, 25). Nayak in sodelavci poročajo o 34 % pogostnosti HO po kolčni artroplastiki pri bolnikih z artrozo brez preventivnega zdravljenja (20). Po artroplastiki se HO pojavlja najpogosteje v lateralnem predelu v področju abduktornih mišic – pogosto je prizadet tudi veliki trohanter. Značilna lokalizacija je tudi ob vratu stegenice. Lahko se pojavlja tudi v področju malega trohantra in mišice *iliopsoas* (4, 12).

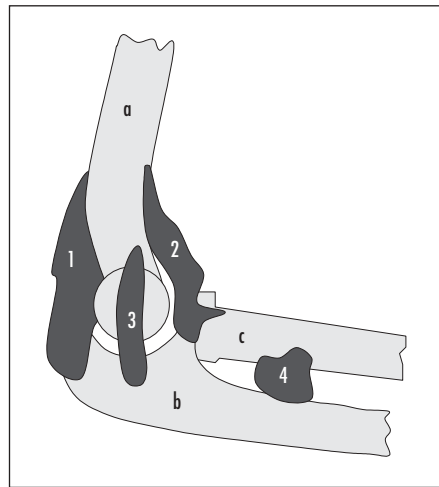
Po poškodbah v področju kolka je HO lahko razporejena: 1. nepravilno; 2. ob posteriornih premikih se pojavlja posteriorno; 3. po notranji učvrstitvi zlomov v področju kolka pa se tako kot po artroplastikah značilno pojavlja v področju abduktornih mišic (12). Po kirurških posegih na acetabulumu se HO pojavlja v 3 do 70 % (22).

Po poškodbah hrbtenjače se HO pojavlja anteriorno, po poškodbah možganov pa anteriorno, posteromedialno ali posteriorno (12).

Komolec

V kolkcu se HO lahko pojavi medialno, lateralno (v področju kolateralnih ligamentov), anteriorno (v brahialni mišici), posteriorno (v triglavi mišici), predvsem po zlomih pa tudi med podlaktnico in koželjnico (6, 24) (slika 1).

Po lokalni poškodbi se najpogosteje pojavlja lateralno in medialno. Po poškodbi možganov se pojavlja predvsem posteriorno (posterolateralno), v tem področju tudi najpogosteje vodi v ankilozo, in ob spastičnosti fleksorjev tudi anteriorno (6, 12, 26).



Slika 1. Lokalizacija heterotopne osifikacije v področju kolkca: 1 – posteriorno, 2 – anteriorno, 3 – medialno in lateralno, 4 – med podlaktnico in koželjnico (a – nadlaktnica, b – podlaktnica, c – koželjnica).

Koleno

Pri popolni artroplastiki kolena se HO pojavi v približno 10 % in je redko klinično pomembna (21).

Področje kolena je drugo najpogostejše mesto HO po poškodbah hrbtenjače, redko pa se tu pojavi HO po poškodbi možganov (12).

Rama

Po artroplastiki rame se HO pojavi v do 45 % in je redko klinično pomembna (21).

Po poškodbi možganov se HO pojavi približno enako pogosto kot ob komolcu, vendar redkeje kot ob kolku, in redko vodi v ankilozo. Vedno se pojavi nižje od ramenskega sklepa (12).

KLINIČNA SLIKA

Anamneza

Bolnika moramo vprašati po težavah, ki so lahko povezane s HO: po bolečini v mišicah in sklepih, omejeni gibljivosti, nevroloških motnjah in po tem, kdaj so se te težave pojavile in ali se je pred tem že zdravil zaradi HO. Pomembno je, kakšna gibljivost je za določenega bolnika potrebna za opravljanje njegovih poklicnih in vsakodnevnih aktivnosti (6).

Klinični pregled

Na mestu poškodbe ali operacije se lahko po nekaj tednih – najobičajneje od 2 do 12 tednov po poškodbi ali operaciji (1, 12) – pojavijo otekline, rdečina in lokalna bolečina. Pasivna in aktivna gibljivost v sklepu sta omejeni; končne točke gibov so mehke, kar kaže na to, da gib omejuje mehko tkivo. Lahko je prisotna tudi povišana telesna temperatura s sliko okužbe. V primerih ko se HO začne s takšno klinično sliko, lahko pričakujemo hujše posledice (7). Otekline lahko sprva nekaj tednov hitro raste, kasneje se otekline, rdečina in lokalna občutljivost postopno zmanjšujejo. Edem je lahko prisoten več mesecev (8). Obseg gibov se zmanjšuje; končne točke gibov postanejo rigidne (omejitev giba s kostnim tkivom). Otipamo lahko predele s heterotopno kostnino.

Heterotopna kostnina popolnoma dozori v 3 do 12 mesecih in potem ne raste več (15). Obseg gibov se ob izvajanju aktivnih in pasivnih vaj ne zmanjšuje več (6). V polnorazviti (zreli) obliki HO redko povzroča bolečino. Najpogosteje se kaže z omejeno gibljivostjo

v sklepu, ki pa je klinično pomembna le v nekaj odstotkih (4, 15). Pozen zaplet HO (lahko se pojavi šele po nekaj mesecih ali celo letih) je lahko vkleščenje živcev in njihova pareza. Pojavlja se predvsem v področju komolca, kjer je najpogosteje prizadet *n. ulnaris*, redkeje pa *n. radialis* in *n. medianus* (6).

DIAGNOZA

Rentgensko slikanje

Najpogosteje postavimo diagnozo HO s klasičnim rentgenskim slikanjem. V večini primerov lahko ugotovimo: 1. ali gre za HO ali ne; 2. anatomsko lokalizacijo; 3. razširjenost (gradus) in 4. zrelost heterotopne kostnine. Najzgodnejše spremembe lahko najdemo dva tedna po poškodbi, vendar v večini primerov šele od 6 do 8 tednov po poškodbi (6, 12).

Ob pojavu simptomov je rentgenski izvid pogosto negativen, šele po nekaj tednih se pojavi slabo diferencirana senca z nejasnimi robovi, brez trabekularne zgradbe. V procesu zorenja postane HO jasno razmejena z okolnim mehkim tkivom in dobi izgled trabekularne kostnine (8).

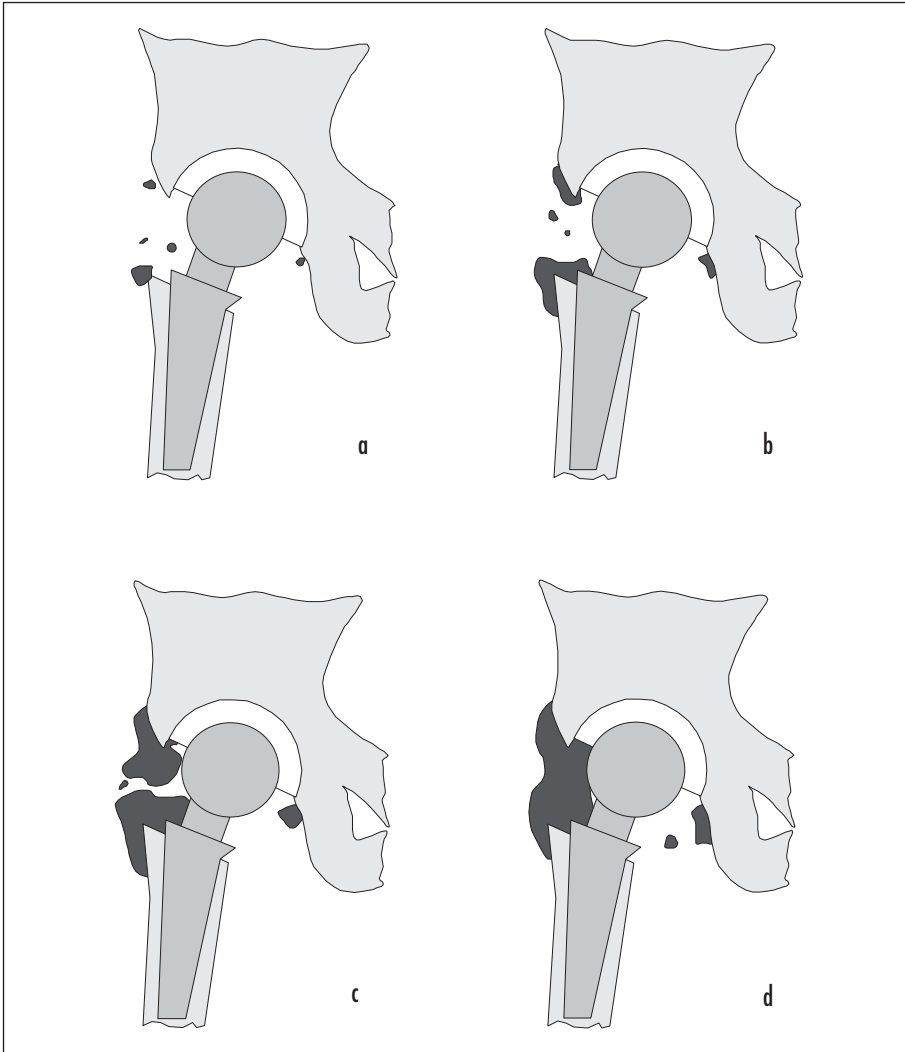
V klinični praksi opredelimo razširjenost heterotopne kostnine v predelu kolčnega sklepa s kriteriji, ki so jih izdelali Brooker in sodelavci, v stopnjah od I do IV, in temeljijo na analizi anteroposteriornih rentgenskih posnetkov (27) (sliki 2 in 3a).

Ob sumu na HO v predelu komolca priporočajo slikanje komolca, podlahti in zapestja v anteroposteriorni in lateralni projekciji (6). V pomoč so lahko tudi poševne projekcije (26).

Ugotovitve rentgenskega slikanja je treba primerjati s klinično sliko, saj pogosto ni dobre korelacije med rentgenskimi in kliničnimi ugotovitvami (28). Najdba klinično neizražene HO je pomembna, saj kaže na nagnjenost bolnika k HO in na potrebo po preventivnem zdravljenju pri morebitnih prihodnjih poškodbah ali operacijah (6).

Računalniška tomografija (CT)

CT natančneje prikaže obseg in lokalizacijo HO (sliki 3b in 3c), njen odnos do vitalnih struktur in sklepne površine. Pomembna je pri načrtovanju operacije (12, 26).



Slika 2. Heterotopna osifikacija v področju kolka – razdelitev po Brookerju. Brooker I – otočki kostnine v mehkem tkivu ob kolku (a). Brooker II – med kostnimi izrastki iz medenice in iz stegenice je en centimeter ali več prostora (b). Brooker III – med kostnimi izrastki iz medenice in iz stegenice je manj kot en centimeter prostora (c). Brooker IV – prisotna je kostna ankiloza v kolčnem sklepu (č).

Ultrazvok (UZ)

UZ je uporaben v zgodnji diagnostiki HO (pred pojavom rentgenskih sprememb) po popolni artroplastiki kolka, vendar se rutinsko ne uporablja (6).

Scintigrafija

Scintigrafsko slikanje kosti s tehnejem (trifazna kostna scintigrafija z ^{99m}Tc -metilen

difosfonatom) je uporabno pri zgodnji diagnostiki HO (pred pojavom sprememb na rentgenski sliki) (11, 29). Povečano scintigrafsko aktivnost lahko zaznamo že od 2 do 4 tedne po poškodbi. Aktivnost se ponavadi vrne na osnovno raven v enem letu (12).

Scintigrafsko lahko ugotovljamo tudi aktivnost žarišča HO in s tem njegovo zrelost, kar je pomembno pri načrtovanju ekscizije heterotopne kostnine (30). Vendar scinti-

grafski izvid ni v sovisnosti z obsegom HO na rentgenski sliki (12). Nekateri avtorji opozarjajo, da je pomen scintigrafije preveč poudarjen, saj lahko zrelost heterotopne kostnine z veliko zanesljivostjo ugotovimo z rentgenskim slikanjem in v redkih primerih, če je potrebno, s CT (5). Poročila kažejo na uspešno ekscizijo tudi v aktivni fazi, kar kaže na to, da scintigrafsko slikanje v diagnostiki HO ni nujno potrebno (6).

Magnetnoresonančno slikanje (MR)

MR dobro prikaže mehka tkiva, vendar je za prikaz HO in sklepnih površin boljši CT. MR je lahko uporabno pri določanju odnosa mehkih tkiv do heterotopne kostnine (6).

Določanje aktivnosti serumske alkalne fosfataze (SAF)

Določanje SAF je enostaven in poceni test za zgodnje odkrivanje HO (12). Večina bolnikov, ki razvije klinično pomembno HO, ima povišano aktivnost SAF. Njen nivo naj bi odseval aktivnost HO in tveganje za njeno napredovanje (26, 29). Vendar nekateri avtorji menijo, da je določanje aktivnosti SAF nezanesljivo in rutinsko ni upravičeno (6).

ZDRAVLJENJE

Konzervativno

V večini primerov je HO asimptomatska ali sčasoma postane asimptomatska, lahko pa celo popolnoma regresira (31). V tem primeru je dovolj le opazovanje. Žarišče HO praviloma dozori v enem letu, izjemoma se spreminja do pet let (1), po tem času pa žarišče predstavlja le nenapredujočo benigno kostno lezijo (8).

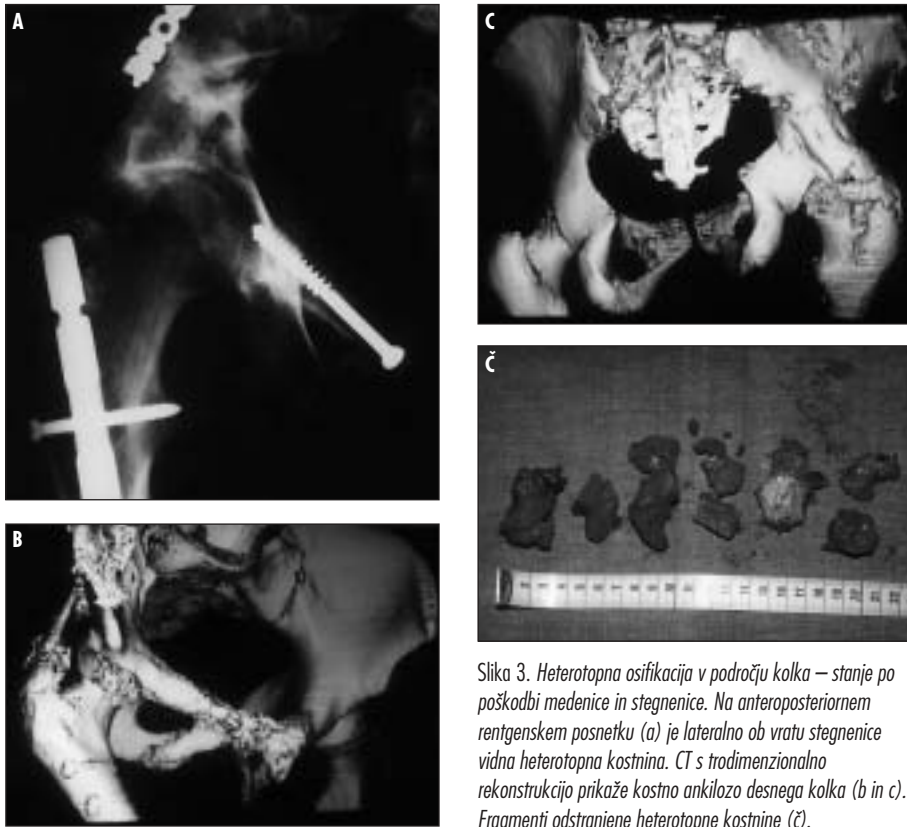
Pri vseh bolnikih s HO in z omejeno gibljivostjo je potrebna intenzivna fizioterapija (pasivno in aktivno razgibanje). S tem naj bi preprečili slabšanje gibljivosti, ki ponavadi spremlja zorenje HO. Vendar pa naj bi prvih nekaj tednov po operaciji ali poškodbi pasivne vaje izvajali previdno in se izogibali grobim gibom, saj bi slednji utegnili spodbuditi HO (5, 6).

Operativno

HO lahko povzroča bolečino, omejeno gibljivost v sklepu ali celo kompresijo živca ali žile. V tem primeru se pojavi vprašanje, ali je na mestu kirurška resekcija žarišča HO (slika 3č). Kirurška resekcija izboljša gibljivost v prizadetem sklepu (28). Najpogostejši zaplet resekcije HO je njena ponovitev (26). Brez preventivnega zdravljenja se HO po resekciji praktično vedno ponovi v enakem ali še večjem obsegu (16). Mnogi avtorji svarijo pred zgodnjo resekcijo, tj. preden je žarišče zrelo. V tem primeru je tveganje ponovitve večje (1, 8). Tveganje ponovitve je večje tudi v primeru obsežne HO, kadar se je razvila kostna anki-loza in ob prisotnosti spastičnosti zaradi poškodbe centralnega živčevja (26). Resekcijo naj bi odložili za 6 mesecev do 2 leti po poškodbi ali operaciji, ki je sprožila HO, pred resekcijo pa preverili aktivnost HO. Na nizko aktivnost HO kaže: 1. zrel izgled heterotopne kostnine na rentgenski sliki (trabekulacija, jasna meja z okolico); 2. normalizacija scintigrafskega izvida in 3. normalen nivo SAF (7, 26, 30). Zanimivo je, da se zlomi heterotopne kosti, zdravljeni konzervativno, celijo brez ponovne aktivacije HO (8). Operativna odstranitev HO ni indicirana, če ni omejene gibljivosti, ali če omejitev gibljivosti ne vpliva na funkcionalno sposobnost. Najpomembnejši indikaciji za operativno odstranitev HO sta: 1. motena funkcija in 2. bolečina. Viola in Hastings sta izdelala naslednje kriterije za operativno odstranitev HO v področju komolca (6):

- lok fleksija – ekstenzija ali pronacija – supinacija < 100°;
- radiografsko zaraščeni zlomi;
- radiografsko intaktna ulnohumeralna sklepna površina;
- zrelost heterotopne kostnine ni pomembna;
- stabilnost mehkih tkiv;
- stabilizirana poškodba centralnega živčevja;
- možnosti in motiviranost bolnika za pooperativno fizioterapijo.

Nekateri avtorji zaradi slabih rezultatov ne priporočajo operativne odstranitve HO v primeru, ko je bolečina edina indikacija (28). Pri določanju časa operacije je na eni strani želja po odložitvi operacije, dokler HO ni povsem zrela in s tem tveganje ponovitve



Slika 3. Heterotopna osifikacija v področju kolka – stanje po poškodbi medenice in stegenice. Na anteroposteriornem rentgenskem posnetku (a) je lateralno ob vratu stegenice vidna heterotopna kostnina. CT s trodimenzionalno rekonstrukcijo prikaže kostno ankilozo desnega kolka (b in c). Fragmenti odstranjene heterotopne kostnine (č).

čim manjše, na drugi strani pa odložitev operacije lahko vodi v skrčenje mehkih tkiv (kontrakturo), lahko pa pride tudi do poškodbe sklepne hrustanca (6). Zgodnjo resekcijo priporočajo le v primeru diagnostičnih nejasnosti, kompresije živcev ali žil in močno omejene gibljivosti (8). Nekateri avtorji poročajo o uspešni zgodnji resekciji ob preventivni uporabi nesteroidnih antirevmatikov (32), obsevanja z rentgenskimi žarki (33), ali le ob izvajanju intenzivne fizioterapije (34). Ob resekciji heterotopne kostnine je potrebna preventiva ponovitve HO z eno od preventivnih metod (7, 8, 16, 20, 28, 30).

Pri otrocih je načrtovanje resekcije drugačno kot pri odraslih, saj obstajajo poročila o regresiji HO pri otrocih (31).

PREPREČEVANJE

Ker je zdravljenje razvite HO zapleteno in tvegano, je zelo pomembno njeno preprečevanje.

V svetu je letno vstavljenih 800.000 popolnih kolčnih endoprotez in vsaj v tretjini primerov pride do HO, od tega v petini primerov do hude HO. Z danes poznanimi metodami lahko preprečimo od 30 do 60% vseh HO (35). Največ poročil o uspešnosti preprečevanja HO je ravno na področju kolčne artroplastike. Učinkoviti metodi sta uporaba nesteroidnih antirevmatikov (NSAID, angl. non-steroidal anti-inflammatory drugs) in lokalno obsevanje z rentgenskimi žarki (31, 36). Difosfonati (etidronat) preprečujejo mineralizacijo osteoida, ne pa tvorbe kostnega matriksa, in ne preprečujejo nastanka HO (1, 15, 25). V preprečevanju HO je ključnega pomena tudi zgodnje aktivno in previdno pasivno razgibanje (5, 6).

Zaradi možnih stranskih učinkov NSAID in obsevanja naj bi preventivno zdravili le ogrožene bolnike (17, 18). Po kolčni artroplastiki so najbolj ogroženi: 1. tisti, pri katerih se je pojavila HO po predhodni kontralateralni

artroplastiki in 2. bolniki po kirurški resekciji HO. Pri teh je preventivno zdravljenje absolutno indicirano. Relativno indicirano je preventivno zdravljenje vseh moških z enim ali z več dejavniki tveganja (16). Vendar nekateri menijo, da je predoperativno določanje ogroženih bolnikov problematično in je preprečevanje lahko učinkovito le, če je rutinsko (35).

Nesteroidni antirevmatiki (NSAID)

NSAID zmanjšajo pogostnost in stopnjo HO (17). Najbolj preizkušena je uporaba indometacina (25 mg 3-krat na dan). Učinkoviti so tudi drugi NSAID (ibuprofen 400 mg 3-krat na dan, naproksen 500 mg 2-krat na dan, aspirin 1000 mg 3-krat na dan), kar kaže na to, da je mehanizem preprečevanja HO preko inhibicije sinteze prostaglandinov (1, 7). S tem se zmanjša vnetje in proliferacija osteoprogenitornih celic; oba procesa sta pomembna pri nastanku HO. Aspirin v nizkih odmerkih (162 mg dnevno) ni učinkovit v preprečevanju HO (37). Aspirin v 2250 mg dnevnom odmerku zmanjša pojavnost HO, a se zdi, da je manj učinkovit kot drugi NSAID (35, 38). Pri ogroženih bolnikih je šesttedensko preventivno zdravljenje z naproksenom (250 mg 3-krat na dan) vsaj tako uspešno kot zdravljenje z indometacinom (25 mg 3-krat na dan) (17).

NSAID moramo uvesti čim prej po vstavitvi endoproteze ali resekciji HO, najbolje znotraj 24 ur po operaciji (38, 39). Zapolne-lo zdravljenje z NSAID poveča tveganje za pojav HO. Uvedba NSAID pred načrtovano operacijo nima dodatnih preventivnih učinkov, lahko pa poveča tveganje za pooperativne krvavitve (7).

Večina študij poroča o učinkovitosti od 3 do 6 tednov trajajočega preventivnega zdravljenja (5, 15, 16, 40). Učinkovito je tudi kratkotrajnejše zdravljenje. Indometacin v odmerku 50 mg 3-krat dnevno osem dni (z začetkom prvi dan po operaciji) je enako učinkovit kot pri daljšem zdravljenju. Med štiri- in osemdnevnim zdravljenjem ni razlik v pojavnosti HO, vendar je stopnja HO po štiridnevnem zdravljenju večja (40). Sedemdnevno zdravljenje z ibuprofenom v odmerku 400 mg 3-krat dnevno je enako učinkovito kot 21-dnevno zdravljenje (39).

Po dosedanjih spoznanjih mora zdravljenje z NSAID trajati vsaj štiri, še bolje pa osem dni. Zdravljenje, daljše od treh tednov, nima dodatnega vpliva na preprečevanje HO (7, 40).

Hkrati z zdravljenjem z NSAID je potrebno preprečevanje gastrointestinalnih zapletov z enim od mukoprotektivnih zdravil, npr. rani-tidinom (38, 40, 41).

Med možnimi stranskimi učinki NSAID so: gastrointestinalne težave, povečano tveganje za krvavitve in razmakanje endoproteze. V večini bolniki NSAID dobro prenašajo, včasih je potrebno zdravljenje zaradi gastrointestinalnih težav in težav s strani centralnega živčevja prekiniti, vendar pa ni razlik v primerjavi s placebom (7, 16, 35, 41). NSAID zavirajo remodeliranje kostnine in zmanjšujejo vraščanje kostnine v porozen implantat (42), kar bi lahko povečalo tveganje za zgodnejše razmakanje endoproteze. Ni jasno, ali do tega res lahko pride, vendar je vseeno potrebna previdnost in čim krajše še učinkovito zdravljenje (7). Klinični in radiografski rezultati Trnke in sodelavcev kažejo, da indometacin ne zavira stabilne kostne integracije s femoralnim delom kolčne endoproteze (43). V primeru hujših poškodb je treba pretehtati stranske učinke NSAID (1).

Rezultati kažejo, da je verjetno optimalna preventiva z NSAID – tako kar zadeva zelenih kot neželenih učinkov – tista, ki jo uvedemo znotraj 24 ur po operaciji in traja od 7 do 10 dni (7, 18).

Obsevanje

Osteogeneza je odvisna od celične proliferacije in diferenciacije v osteogene celice. Ionizirajoče sevanje zavira celično delitev z delovanjem na celično DNA. V preprečevanju HO je uspešno lokalno obsevanje z rentgenskimi žarki v enkratnem odmerku od 6 do 8 Gy ali v več delnih odmerkih (1, 7). Pooperativno obsevanje v enkratnem odmerku je enako učinkovito kot obsevanje v več delnih odmerkih (36). Enkratni odmerek sevanja od 7 do 8 Gy znotraj 24 ur po operaciji je uspešen v preprečevanju HO po kirurškem zdravljenju zlomov acetabuluma (44). Van Leeuwen in sodelavci poročajo o uspešnem preprečevanju HO po kolčni artroplastiki z enkratnim odmerkom sevanja 5 Gy en dan pred opera-

cijo (45). Enkratni odmerek sevanja od 7 do 8 Gy znotraj štirih ur pred operacijo je enako učinkovit kot znotraj 24 ur po operaciji. Hkrati je predoperativno obsevanje lažje izvedljivo in manj neprijetno za bolnika (46).

V zvezi s preventivo HO okrog komolca je še relativno malo izkušenj. McAuliffe in Wolfson poročata o ugodnih rezultatih preventivnega obsevanja po zgodnji resekciji HO v področju komolca (33). Nekateri avtorji predlagajo obsevanje s 7 Gy znotraj 72 ur po operaciji (6).

Tako kot NSAID tudi obsevanje zavira vrast kostnine v porozne implantate (7), kar bi lahko zmanjšalo stabilnost implantata. Nekateri menijo, da je obsevanje povezano z manj stranskimi učinki in je zato boljše od NSAID (36).

Na izbor preventivnega zdravljenja HO vplivajo dostopnost radioterapije, prisotnost kostnih vsadkov, osteotomij ali zlomov v obsevalnem polju in individualne okoliščine (30). Obsevanje bolniki lažje prenašajo in ga je treba manjkrat prekiniti kot NSAID (47). NSAID so zelo sprejemljiv način preprečevanja HO in imajo prednost pri določenih bolnikih, npr. pri ženskah v rodni dobi. Lokalno obsevanje z rentgenskimi žarki je primernejše v primeru, ko so NSAID kontraindicirani, in v primeru HO v anamnezi (30, 38, 48). Pri preprečevanju HO po kirurškem zdravljenju zlomov acetabulum je 6-tedensko zdravljenje z indometacinom v odmerku 25 mg 3-krat na dan enako učinkovito kot pooperativno obsevanje z odmerkom 8 Gy znotraj 72 ur po operaci-

ji, je pa obsevanje veliko dražje in hkrati povezano z možnimi dolgoročnimi stranskimi učinki (49).

ZAKLJUČEK

HO je lahko resen zaplet poškodbe ali operacije in vodi v pomembno zmanjšanje funkcije prizadetega sklepa.

Najučinkovitejši način zdravljenja HO je njeno preprečevanje. Pri tem sta učinkoviti metodi uporaba NSAID in lokalno obsevanje z rentgenskimi žarki.

Glede na dosedanja spoznanja se zdi najprimernejše: 1. preventivno zdravljenje z NSAID (najbolj preizkušen je indometacin), ki jih uvedemo znotraj 24 ur po operaciji ali poškodbi, in traja od 7 do 10 dni; ali 2. lokalno obsevanje z rentgenskimi žarki v enkratnem po- ali predoperativnem odmerku. Še vedno primanjkuje velikih kontroliranih študij, ki bi natančneje opredelile stranske učinke in prednosti posamezne metode v preprečevanju HO na različnih anatomskih mestih.

Večina avtorjev priporoča odložitev operativne odstranitve HO zaradi povečanega tveganja ponovitve po zgodnji resekciji, vendar pa nekateri poročajo o uspešnih zgodnjih operativnih odstranitvah HO.

Tako v zvezi s preprečevanjem kot tudi z zdravljenjem HO še vedno ostajajo številna vprašanja odprta. Boljše poznavanje patogeneze HO lahko nakaže nove, specifičnejše načine preprečevanja in zdravljenja HO.

LITERATURA

1. Zagaja GP, Cromie WJ. Heterotopic bone formation in association with pelvic fracture and urethral disruption. *J Urol* 1999; 161: 1950-3.
2. Duthie RB, Atkins RM. Heterotopic ossification. In: Duthie RB, Bentley G, eds. *Mercer's orthopaedic surgery*. London: Arnold; 1996. pp. 321-2.
3. O'Connor JP. Animal models of heterotopic ossification. *Clin Orthop Rel Res* 1998; 346: 71-80.
4. Ahrengart L. Periarthrotic heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Rel Res* 1991; 263: 49-58.
5. Hotchkiss RN. Fractures and dislocations of the elbow. In: Rockwood CA, Green DP. *Fractures in adults*. Philadelphia: Lippincott; 1996. pp. 982-4.
6. Viola RW, Hastings H. Treatment of ectopic ossification about the elbow. *Clin Orthop Rel Res* 2000; 370: 65-86.
7. Nilson OS, Persson PE. Heterotopic bone formation after joint replacement. *Curr Opin Rheum* 1999; 11: 127-31.
8. Vigorita VJ. *Orthopaedic pathology*. Philadelphia: Lippincott; 1999. pp. 59-67.
9. Chalmers J, Gray DH, Rush J. Observation on the induction of bone in soft tissues. *J Bone Joint Surg* 1975; 57A: 36-45.
10. Evans EB. Heterotopic bone formation in thermal burns. *Clin Orthop Rel Res* 1991; 263: 94-101.
11. Banovac K. The effect of etidronate on late development of heterotopic ossification after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2000; 23 (1): 40-4.
12. Garland DE. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop Rel Res* 1991; 263: 13-29.

13. Wasman JK, Willis J, Makley J, Abdul-Karim FW. Myositis ossificans-like lesion of nerve. *Histopathology* 1997; 30 (1): 75-8.
14. Shore EM, Glaser DM, Gannon HG. Osteogenic induction in hereditary disorders of heterotopic ossification. *Clin Orthop Rel Res* 2000; 374: 303-16.
15. Crenshaw AH. *Campbell's operative orthopaedics*. Mosby Year Book, Inc; 1991. pp. 547-8.
16. Kjaergaard-Andersen P, Schmidt SA. Total hip arthroplasty. The role of antiinflammatory medications in the prevention of heterotopic ossification. *Clin Orthop Rel Res* 1991; 263: 78-86.
17. Vielpeau C, Jaubert JM, Hulet C. Naproxen in the prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. *Clin Orthop Rel Res* 1999; 369: 279-88.
18. Nilsson OS, Persson PE. Heterotopic bone formation after joint replacement. *Curr Opin Rheum* 1999; 11 (2): 127-31.
19. Brinker MR, Rosenberg AG, Kull L, Cox DD. Primary noncemented total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis. Clinical and radiographic results at an average follow-up period of 6 years. *J Arthroplasty* 1996; 11 (7): 802-12.
20. Nayak KN, Mulliken B, Rorabeck CH, Bourne RB, Woolfrey MR. Prevalence of heterotopic ossification in cemented versus noncemented total hip joint replacement in patients with osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Canad J Surg* 1997; 40 (5): 368-74.
21. Rader CP, Barthel T, Haase M, Scheidler M, Eulert J. Heterotopic ossification after total knee arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 1997; 68 (1): 46-50.
22. Tile M. Fractures of the acetabulum. In: Rockwood CA, Green DP. *Fractures in adults*. Philadelphia: Lippincott; 1996. pp. 1657.
23. Singer BR. Heterotopic ossification. *B J Hosp Med* 1993; 49 (4): 247-51.
24. Garland DE. Surgical approaches for resection of heterotopic ossification in traumatic brain-injured adults. *Clin Orthop Rel Res* 1991; 263: 59-70.
25. Nilsson OS. Heterotopic ossification. *Acta Orthop Scand* 1998; 69 (2): 103-6.
26. Garland DE. Management of heterotopic bone. In: Chapman WM. *Operative orthopedics*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1993. pp. 3433-39.
27. Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, Riley LH. Ectopic ossification following total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1973; 55-A (8): 1629-32.
28. Cobb TK, Berry DJ, Wallrichs SL, Ilstrup DM, Morrey BF. Functional outcome of excision of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Rel Res* 1999; 361: 131-9.
29. Hinck SM. Heterotopic ossification: a review of symptoms and treatment. *Reh Nurs* 1994; 19 (3): 169-73.
30. Lewallen DG. Heterotopic ossification following total hip arthroplasty. *Instruct Course Lect* 1995; 44: 287-92.
31. Sferopoulos NK, Anagnostopoulos D. Ectopic bone formation in a child with a head injury: complete regression after immobilisation. *Int Orthop* 1997; 21 (6): 412-4.
32. Hausband JB, Hastings H. The lateral approach for operative release of post-traumatic contracture of the elbow. *J Bone Joint Surg* 1990; 72A: 1353-8.
33. McAuliffe JA, Wolfson AH. Early excision of heterotopic ossification about the elbow followed by radiation therapy. *J Bone Joint Surg* 1997; 79A: 749-55.
34. Jupiter JB, Ring D. Operative treatment of post-traumatic radioulnar synostosis. *J Bone Joint Surg* 1998; 80A: 248-57.
35. Neal BC, Rodgers A, Clark T, Gray H, Reid IR, Dunn L, et al. A systematic survey of 13 randomized trials of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic bone formation after major hip surgery. *Acta Orthop Scand* 2000; 71 (2): 122-8.
36. Lo TC. Radiation therapy for heterotopic ossification. *Sem Rad Oncol* 1999; 9 (2): 163-70.
37. Neal BC, Rodgers A, Gray H, Clark T, Beaumont DD, House T, et al. No effect of low dose aspirin for the prevention of heterotopic bone formation after total hip replacement. *Acta Orthop Scand* 2000; 71 (2): 129-34.
38. Knelles D, Barthel T, Karrer A, Kraus U, Eulert J, Köbl O. Prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1997; 79-B: 596-602.
39. Persson PE, Sodemann B, Nilsson OS. Preventive effects of ibuprofen on periarticular heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 1998; 69 (2): 111-5.
40. Dorn U, Grethen C, Effenberger H, Berka H, Ramsauer T, Drekonja T. Indomethacin for prevention of heterotopic ossification after hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 1998; 69 (2): 107-10.
41. Hofmann S, Trnka HJ, Metzneroth H, Frank E, Ritschl P, Salzer M. General short-term indomethacin prophylaxis to prevent heterotopic ossification in total hip arthroplasty. *Orthopedics* 1999; 22 (2): 207-11.
42. Keller JC, Trancik TM, Young FA, St. Mary E. Effects of indomethacin on bone ingrowth. *J Orthop Res* 1989; 7: 28-32.
43. Trnka HJ, Zenz P, Zembsch A, Easley M, Ritschl P, Salzer M. Stable bony integration with and without short-term indomethacin prophylaxis. A 5-year follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999; 119 (7-8): 456-60.

44. Haas ML, Kennedy AS, Copeland CC, Ames JW, Scarboro M, Slawson RG. Utility of radiation in the prevention of heterotopic ossification following repair of traumatic acetabular fracture. *Int J Rad Oncol Biol Physics* 1999; 45 (2): 461-6.
45. Van Leeuwen W, Deckers P, De Lange WJ. Preoperative irradiation for prophylaxis of ectopic ossification after hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 1998; 69 (2): 116-8.
46. Kantorowitz DA, Muff NS. Preoperative vs. postoperative radiation prophylaxis of heterotopic ossification: a rural community hospital's experience. *Int J Rad Oncol Biol Physics* 1998; 40 (1): 171-6.
47. Ayers DC, Pellegrini VD, Evarts CM. Prevention of heterotopic ossification in high-risk patients by radiation therapy. *Clin Orthop Rel Res* 1991; 263: 87-93.
48. Hastings H, Graham TJ. The classification and treatment of heterotopic ossification about the elbow and forearm. *Hand Clinics* 1994; 10 (3): 417-37.
49. Moore KD, Goss K, Anglen JO. Indomethacin versus radiation therapy for prophylaxis against heterotopic ossification in acetabular fractures: a randomised, prospective study. *J Bone Joint Surg* 1998; 80 (2B): 259-63.

Prispelo 15. 2. 2001