

OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor:

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Hradec Králové

Zástupce šéfredaktora:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice

Užší rada:

MUDr. Jan Rosa, Praha

MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Plzeň

Členové:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Rastislav Džurík, DrSc., Bratislava, SR

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., Olomouc

Prof. Roman S. Lorenc, M.D., PhD., Warszawa, PL

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr. h. c.,

Hradec Králové

Prof. MUDr. Juraj Payer Jr., CSc., Bratislava, SR

Prof. Dr. med. Meinrad Peterlik, Wien, A

Jonathan Reeve, DM, DSc, FRCP, Cambridge, UK

Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Piešťany, SR

Prof. Leon Sokoloff, M.D., Setauket, USA

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

VYDAVATEL:



Adresa redakce a příjem inzerce:

Trios, s. r. o.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563

e-mail: redakce@trios.cz

Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Mgr. Hedvíka Tvrdá

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o.

Pod Děkanou 82, Praha 4

e-mail: pfc@bohem-net.cz

Tisk: OMIKRON Praha, spol. s r. o.

Doudova 22, 147 00 Praha 4

Vychází 4x ročně.

Povoleno Ministerstvem kultury ČR

pod č. MK ČR 7352.

ISSN 1211-3778

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta

s. p., odštěpný závod Praha, č. j. nov. 6063/96

ze dne 9. 5. 1996.

Vydavatel nese odpovědnost za údaje a názory

autorů jednotlivých článků nebo inzerce. Současně

si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy

článků. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archi-

vovány v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce

obrazovou dokumentaci.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez předchozího písemného souhlasu vlastníka autorských práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně požívání fotokopíí, nahrávek či informačních databází).



OBSAH

ÚVODNÍK

Pediatrická osteologie současných dnů

M. Bayer

39

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Diagnostika osteoporózy v dětském věku

Z. Šumník, O. Souček

41

Osteogenesis imperfecta u dětí – co by měli vědět ošetřující lékaři

M. Bayer

49

Poruchy kostního metabolismu u dětí s nefrotickým syndromem

J. Feber, P. Geier

58

Hyperkalcemie v dětském věku

S. Skálová, Š. Kutílek

63

INFORMACE

Ze světové literatury

70

ZPRÁVA

Osteocentrum Nemocnica Košice – Šaca a. s.

S. Tomková, Z. Beličáková

74

Invitation to apply for the 2010 IOF – Servier Young Investigator Research Grant

75

FRAX Slide Kit IOF launches educational slide kit to enhance understanding of FRAX®

75

XII. Mezinárodní kongres českých a slovenských osteologů, Ostrava, 1.–3. října 2009

76

Obrázek na titulní straně: Zlomenina femuru u pacienta s OI 3. typu s typickým zakřivením diafýzy a zeslabením kortikalis a coxa valgus (z archivu MUDr. Václava Vyskočila, PhD.)



OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief:

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Hradec Králové

Associate Editor:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice

Advisory Board:

MUDr. Jan Rosa, Praha

MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Plzeň

Editorial Board:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Rastislav Džurík, DrSc., Bratislava, SR

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., Olomouc

Prof. Roman S. Lorenc, M.D., PhD., Warszawa, PL

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr. h. c.,
Hradec Králové

Prof. MUDr. Juraj Payer Jr., CSc., Bratislava, SR

Prof. Dr. med. Meinrad Peterlik, Wien, A

Jonathan Reeve, DM, DSc, FRCP, Cambridge, UK

Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Piešťany, SR

Prof. Leon Sokoloff, M.D., Setauket, USA

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

PUBLISHER:



Editorial office:

Trios Ltd.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563

e-mail: redakce@trios.cz

Mgr. Sabina Janovicová, DiS., Mgr. Hedvika Tvrdá

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA Ltd.

Pod Děkanou 82, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

Printed by: OMIKRON Praha, spol. s r. o.

Doudova 22, 147 00 Praha 4

4 issues per volume.

ISSN 1211-3778

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

The views expressed in this journal are not necessarily those of the Editor or Editorial Board.



CONTENTS

EDITORIAL

- Current pediatric osteology** 39
M. Bayer

REVIEW

- Diagnosing osteoporosis in children** 41
Z. Šumník, O. Souček
- Osteogenesis imperfecta in children – what attending physicians should know** 49
M. Bayer
- Bone metabolism disorders in children with nephrotic syndrome** 58
J. Feber, P. Geier
- Hypercalciuria in children** 63
S. Skálová, Š. Kutílek

INFORMATION

- News from around the world** 70

NEWS

- Osteology Centre, Košice – Šaca a. s. Hospital** 74
S. Tomková, Z. Beličáková
- Invitation to apply for the 2010 IOF – Servier Young Investigator Research Grant** 75
- FRAX Slide Kit IOF launches educational slide kit to enhance understanding of FRAX®** 75
- XII. International Congress of the Czech and Slovak Society for Metabolic Bone Disease** 76

Cover page: Femur fracture in patient with osteogenesis imperfecta type III., with typical curve of diaphysis and thinning of corticalis and coxa valga (file image MUDr. Václav Vyskočil, PhD.)

Pediatrická osteologie současných dnů

Bohužel ani děti nejsou ušetřeny stavů, při nichž dochází snadno ke zlomeninám. Jedná se o některé choroby na genetickém podkladě (nejznámější je osteogenesis imperfecta ve svých různých podobách) nebo je na vině sekundární osteoporóza, provázející mnohá chronická onemocnění. Spolu se stoupající úspěšností jejich prognózy „quod vitam“, například v oblasti onkologie, se malí pacienti dožívají komplikací, které dříve tak významnou úlohu hrát nestačily. Na rozdíl od osteologie dospělých máme ovšem při posuzování stavu rostoucího skeletu mnohem méně jistot a důkazů k potvrzení našich domněnek. Klasická poučka, že dítě není malý dospělý, zde platí dvojnásob. Mění se intenzita růstu, která v prvních třech letech života postupně klesá, aby později v pubertálním růstovém spurtu nabyla dynamiky takřka jako u batolete, individuální načasování puberty podle genetické predispozice, různý stupeň fyzické zátěže, toto vše způsobuje v jednotlivých věkových skupinách dětí i dorostu v pohledu na skelet velkou variabilitu. Lékaři, zajímající se o kostní tkáň během dětství a dospívání, jsou postaveni před řadu otázek: Jaká jsou nejvhodnější diagnostická kritéria, odlišující zdravě se vyvíjející kost od patologické? Lze je aplikovat na všechny dětské věkové kategorie? Pokud chceme léčit, čím a jak dlouho? Co je ukazatelem účinnosti terapie?

Diagnostika a monitorování stavu

I u dětí již zcela zdomácněly denzitometrické zobrazovací metody. Přes řady námitek je zatím stále za základní považována dvouenergiová rtg absorpciometrie (dual energy X-ray absorptiometry, DXA). Ta se také používá nejčastěji. Ovšem podobně jako u dospělých i u dětí tento způsob vyšetření skeletu o něm přináší jen částečnou informaci, která sama o sobě nemůže ke stanovení diagnózy postačovat. Protože definice osteoporózy nebyla u dětí dosud oficiálně určena, denzita kostního minerálu pod -2 SD od průměrné hodnoty zdravých dětí téhož věku a pohlaví (Z skóre pod $-2,0$) se opatrně označuje jako „věku nepřiměřeně nízká“. Současná doporučení požadují k přesvědčivému stanovení diagnózy osteoporózy paralelně nález nízké denzity a/nebo obsahu kostního minerálu a frakturu v anamnéze [1]. Přesnější korelace s rizikem zlomeniny stále čeká na své vymezení.

Ačkoli ani indikace k denzitometrickému vyšetření nejsou v pediatrii jednoznačně stanoveny, v této oblasti příliš sporů není. Odborníci se shodují, že měření má absolvovat každé dítě, o jehož vrozené nebo získané chorobě je známo, že zvyšuje riziko zlomeniny. Jednota také panuje v názoru, že trend hodnot má mnohem větší cenu než jednorázové, byť detailní vyšetření. U dětí by se měla hodnotit denzita kostního minerálu v bederních obratlech, případně je použitelná denzitometrie celotělová (s odečtením lbi, která nálezy nadhodnocuje). Ta však není dostupná u všech typů přístrojů. Měření v oblasti proximálního femoru jsou u dětí považována pro velmi velkou variabilitu za nespolehlivá. Hodnocení nálezu nutno provést s pečlivým ohledem na pohlaví, kalendářní věk a výšku postavy [2,3].

Kromě způsobů, jak nálezy interpretovat, byla v minulých letech publikována řada prací, zabývajících se dětskou referenční populací. Je jasné, že bude třeba mít dětské „normální hodnoty“ nejen pro jednotlivé typy denzitometrických přístrojů [4, 5], ale také pro různá etnika. Při porovnání dětí téhož věku z afroamerické, hispánské a kavkazské etnické skupiny vychází, že malí afroameričané jsou vyšší a mají delší končetiny. Spolu s hispánci pak mají větší plochu kortikální kosti a vyšší objemovou denzitu kostního minerálu než srovnatelná kavkazská populace [6,7]. Jejich skelet je tedy mechanicky odolnější. Průřezové studie naznačily, že snížení množství kostní hmoty již samo o sobě znamená vyšší riziko zlomenin. Ve snaze tento vztah posílit byla více autory testována řada parametrů na páteři i v celém skeletu ve vazbě na věk, pohlaví a antropometrická data. V podstatě lze shrnout, že vzestup rizika fraktury u dětí provází nižší poměr měřené plochy kosti a obsahu kostního minerálu vůči celkové velikosti těla [8]. Zcela odlišné jsou popisy při použití kvantitativní počítačové tomografie na periferním skeletu (periferal quantitative computed tomography, pQCT). Metoda umožňuje porovnat kortikální a trabekulární kost a hodnotit objemovou kostní denzitu. Nicméně přestože již existují i pediatrické soubory normálních hodnot, stále prozatím zůstává metodou výzkumnou [9]. Klady a zápory uvedených dvou denzitometrických metod a současně názory na možnosti jejich použití zevrubně rozebírají v přehledném článku tohoto čísla Šumník a Souček [10].

Do kvantitativní ultrazvukové denzitometrie byly, zejména ze strany pediatrií, původně vkládány velké naděje. Vznikla řada studií, zabývajících se hodnocením rychlosti a změnou charakteru zvukové vlny po průchodu kostní hmotou. Nicméně přes nesporné výhody (metoda relativně jednoduchá, bez ionizujícího záření, přenosné přístroje) ovlivňuje výsledek měření řada faktorů, jež snižují validitu jeho interpretace. Ačkoli je o metodu mezi odbornou veřejností stále zájem [11], není v současné době uznána platnou k diagnostice ani ke sledování léčby metabolických onemocnění skeletu.

Na pomezí výzkumu a jeho aplikace v praxi se pohybují nové metody umožňující posouzení mikrostruktury kostní tkáně. V budoucnu jistě paletu vyšetřovacích možností obohatí nemalou měrou.

U dospělých poměrně dobře prostudované změny laboratorních ukazatelů kostního metabolismu se u dětí v diagnostice ani sledování léčby příliš neosvědčily. Pokusy o interpretaci jejich hodnot v séru i moči dosud narážejí na ohromnou individuální variabilitu. Většina z parametrů totiž odráží především aktuální rychlost růstu kostní hmoty, závislou na řadě faktorů, mimo jiné i na individuálním stupni zralosti organismu. Spolu s rozptylem hodnot, vázaným na způsob a denní dobu odběru vzorku, nepředstavují zatím dostatečnou oporu při diagnostice ani monitorování stavu. Je jistě možné a vhodné se laboratorním ukazatelům věnovat výzkumně, ovšem k použití v rutinní praxi je cesta ještě dlouhá [12].

Terapie

Nejvíce kontroverzní skupinou léků jsou v dětské osteologii stále bisfosfonáty. Ostatní přípravky se považují buď za obecně prospěšné (kalcium, vitamín D), se sporným efektem nicméně bez vedlejších účinků (kalcitonin), nebo v pediatrii kontraindikované (estrogeny, selektivní modulatory estrogenních receptorů, fluoridy, parathormon). Praktických zkušeností je nejvíce s intravenózní aplikací pamidronátu při léčbě osteogenesis imperfecta. U těžších forem této choroby byl účinek parenterálních bisfosfonátů na pokles počtu zlomenin a zlepšení hybnosti opakovaně prezentován [13]. Nejpresvědčivějšího zlepšení stavu se dosahuje po 2–4 letech terapie [14]. Nikdo však přesně neví, jaká dávka je nejvhodnější ani jak dlouho by celková léčba měla trvat. Shrnutí současných znalostí a názorů na použití bisfosfonátů při léčbě osteogenesis imperfecta nalezne čtenář tohoto čísla časopisu v přehledu o moderním přístupu k nemocným dětem s touto chorobou [15].

Ještě složitější je situace při pokusech ovlivnit bisfosfonáty osteoporózu sekundární. Přes řadu povzbudivých nálezů u různých chorob neshledaly rozborů publikovaných prací dostatečný důkaz o jejich obecné účinnosti a bezpečnosti, který by opravňoval zařazení bisfosfonátů do doporučených terapeutických postupů v dětském věku [16]. Stejně jako v jiných zemích pokračuje tedy i u nás jejich podávání „off label“ na několika málo pracovištích.

Jednou z často diskutovaných oblastí je možnost iatrogenního poškození kostní tkáně u rostoucího organismu podáváním glukokortikoidů. Nastávají však situace, kdy se jim vyhnout nelze. Feber a Geier [17] se ve svém pojednání zabývají nezbytnou terapií u dětí s nefrotickým syndromem. Při dlouhodobé potřebě glukokortikoidů lze u těchto nemocných jejich vedlejší účinky na skelet zmírnit vhodným režimem s dostatečným příjmem kalcia, saturací organismu vitamínem D, pečlivým výběrem imunosupresiv a včasným záchytem fraktur obratlů. Podaří-li se uvést dítěte do dlouhodobé remise, jsou případné změny v množství a kvalitě kostní hmoty při léčbě glukokortikoidy naštěstí reverzibilní.

Onemocnění ledvin, tentokrát tubulopatiím s patologicky zvýšenou ztrátou kalcia, je věnován i článek Skálové a Kutílkova [18]. Přes nepopiratelné úspěchy v odkrývání patofyziologických paracelulárních a transcelulárních mechanismů transportu vápníku v posledních letech zůstává nejčastěji nacházené hyperkalciurii u dětí přívlastek idiopatická, neboť na objasnění její přesné etiologie stále čekáme.

Pevně doufám, že budoucnost přinese na většinu kladebných otázek postupně ucelenější odpovědi, abychom mohli

zdravotní stav a kvalitu života dětí s onemocněním skeletu neustále zlepšovat. Je ovšem jasné, že s vyřešením jednoho problému vyvstane několik otázek dalších. Nicméně budeme zase o kousek dál.

Příjemné čtení.

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.

Literatura

1. Rauch F, Plotkin H, DiMeglio L, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: The ISCD 2007 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitometry* 2008;11:22–28.
2. Seeman E. Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy? *Bone* 2007;41:308–317.
3. Bain S, Leonard MB, Bianchi M-L, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitometry* 2008; 11:6–21.
4. Kelly TL, Specker BL, Binkley T, et al. Pediatric BMD reference database for US white children. *Bone* 2005;36(Suppl.1):S30.
5. Crabtree NJ, Oldroyd B, Truscott JG, et al. UK pediatric DXA reference data (GE Lunar Prodigy): effects of ethnicity, gender, and pubertal status. *Bone* 2005; 36(Suppl.1):S42.
6. Kalkwarf JH, Zemel BS, Gilsanz V, et al. The bone mineral density in childhood study: Bone mineral content and density according to age, sex, and race. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2087–2099.
7. Wetzsteon RJ, Hughes JM, Kaufman BC, et al. Ethnic differences in bone geometry and strength are apparent in childhood. *Bone* 2009;44(5):970–975.
8. Flynn J, Foley S, Jones G. Can BMD assessed by DXA at age 8 predict fracture risk in boys and girls during puberty?: An eight-year prospective study. *J Bone Miner Res* 2007;22:1463–1467.
9. Moyer-Mileur LJ, Quick JL, Murray MA. Peripheral quantitative computed tomography of the tibia: pediatric reference values. *J Clin Densitometry* 2008;11: 283–294.
10. Šumník Z, Souček O. Diagnostika osteoporózy v dětském věku. *Osteol Bull* 2009;14(2):41–49.
11. Baroncelli GI. Quantitative ultrasound methods to assess bone mineral status in children: technical characteristics, performance, and clinical application. *Pediatr Res* 2008; 63(3):220–228.
12. Rauchenzauner M, Schmid A, Heinz-Erian P, et al. Sex- and age-specific reference curves for serum markers of bone turnover in healthy children from 2 months to 18 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):443–449.
13. Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res* 2005;20(7):1235–1243
14. Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric effects of long-term therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):511–516.
15. Bayer M. Osteogenesis imperfecta u dětí – co by měli vědět ošetřující lékaři. *Osteol Bull* 2009;14(2):49–57.
16. Ward L, Tricco AC, Phuong P, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4): CD005324.
17. Feber J, Geier P. Poruchy kostního metabolismu u dětí s nefrotickým syndromem. *Osteol Bull* 2009;14(2):59–63.
18. Skálová S, Kutílek Š. Hyperkalciurie v dětském věku. *Osteol Bull* 2009;14(2): 63–70.

Diagnostika osteoporózy v dětském věku

Z. ŠUMNÍK¹, O. SOUČEK¹

¹Pediatrická klinika UK – 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole

SOUHRN

Šumník Z., Souček O.: **Diagnostika osteoporózy v dětském věku**

Etiopatogeneza osteoporózy se u dětí a dospělých významně liší. V dětském věku se nejčastěji setkáváme se sekundární osteoporózou vznikající v důsledku chronického onemocnění a/nebo jeho terapie. Diagnostika nízké kostní denzity je u dětí založena na nálezech z DXA a na anamnéze fraktur, přičemž při zvažování případného terapeutického zásahu je třeba kromě parametrů kostní denzity a anamnézy zohlednit též předpokládaný vývoj kvality, resp. pevnosti kosti individuálně podle aktivity základního onemocnění a jeho terapie. Nálezy DXA je třeba vždy interpretovat s přihlédnutím k antropometrickým parametrům, zejména k výšce a stadiu puberty, aby nedocházelo k falešnému předdiagnostikování osteoporózy u dětí menších vzhledem ke svému věku. Metody založené na vyšetření volumetrické kostní denzity přinášejí nový pohled na problematiku hodnocení pevnosti kosti u dětí. Zatím však nemáme k dispozici studie, které by kvantifikovaly riziko fraktur v závislosti na změnách BMC a vBMD získaných CT denzitometrií. Budoucnost zřejmě patří metodám schopným posoudit též mikroarchitekturu kosti, tedy mikro-CT, resp. mikro-MR. Následující článek shrnuje současné názory na diagnostiku poruch pevnosti kosti u dětí a přináší přehled metod, které lze k tomuto účelu v klinické praxi využít.

Klíčová slova: kostní denzita, pevnost kosti, DXA, CT denzitometrie, děti

SUMMARY

Šumník Z., Souček O.: **Diagnosing osteoporosis in children**

Aetiopathogenesis of osteoporosis is significantly different in children than in adults. Children most commonly present with secondary osteoporosis due to chronic diseases and/or their treatment. In children, low bone density is diagnosed following DXA findings and fracture history. When considering potential therapy, in addition to bone density parameters and history, the expected development of bone quality or strength should be individually assessed, with respect to the activity of the underlying disease and its therapy. DXA findings should always be interpreted with respect to anthropometric parameters, in particular the height and stage of puberty, to avoid false overdiagnosis of osteoporosis in children short for their age. Methods based on the assessment of volumetric bone density provide a new perspective on measuring bone strength in children. As yet, however, no studies are available which quantify the risk of fractures depending on BMC and BMD changes measured by CT densitometry. The methods used in the future will be probably those capable of assessing bone microarchitecture as well, i.e. micro-CT or micro-MRI. The article summarizes the current views of diagnosing bone strength in children and provides an overview of methods available in clinical practice.

Keywords: bone density, bone strength, DXA, CT densitometry, children

Osteologický bulletin 2009;14(2):41–48

Adresa: Doc. MUDr. Zdeněk Šumník, PhD., Pediatrická klinika UK 2. LF a FN v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, e-mail: zdenek.sumnik@lfmotol.cuni.cz

Došlo do redakce: 30. 3. 2009

Přijato k tisku: 18. 5. 2009

Úvod

Diagnostika a terapie osteoporózy u dětí vyžaduje specifické přístupy odlišné od dospělých. Je známým faktem, že přibližně 90 % kostní hmoty člověk získá v průběhu dětství a adolescence, přičemž nejvyšších hodnot dosahuje člověk na přelomu 3. a 4. dekády života (tzv. PBM – peak bone mass); poté dochází k pozvolnému úbytku se známou akcelerací u žen po menopauze a částečně i u mužů v andropauze. Někteří autoři soudí, že dosažení vyššího peak bone mass v průběhu dětství snižuje riziko fraktur v dospělosti a seniu [1]. Tato hypotéza dosud nebyla jednoznačně prokázána, a takto formulovaná navíc svádí k nepřiměřené simplifikaci – pevnost kosti se u konkrétního jedince může měnit oběma směry v jakémkoli věku v závislosti na aktuálním stavu organismu [2]. V rozporu s teorií o úzkém vztahu mezi PBM a BMD v dalších pozdějších dekáдах života jsou studie, které ukazují význam-

ný úbytek kostní denzity vrcholových sportovců po ukončení aktivní činnosti [3], a neprokázaly rozdíl v kostní denzitě či riziku fraktur ve stáří mezi bývalými sportovci a osobami bez sportovní kariéry [4].

Při hodnocení kvality kostní hmoty u dětí musíme zohlednit faktory, z nichž některé nejsou u dospělých relevantní: aktuální růstovou rychlost, stadium puberty, výšku, BMI, stupeň fyzické aktivity, a samozřejmě pohlaví a vlivy genetické. Bouřlivý vývoj daný růstem a dospíváním a velké interindividuální rozdíly v antropometrických parametrech s sebou přinášejí obtíže při interpretaci denzitometrických i biochemických vyšetření cílených na zjištění pevnosti kostí u dětí.

Osteoporóza a osteopenie vs. nízká kostní denzita

Diagnostika osteoporózy u dospělých vychází z definice WHO z roku 1994 [5], která je však velmi obecná a ne-

Tabulka 1

Diagnostická kritéria osteoporózy u dětí a adolescentů na základě konsensu Mezinárodní společnosti klinické densitometrie (Position Statement of the International Society for Clinical Densitometry 2007) (cit.).

Pro stanovení diagnózy osteoporózy u dětí je nutno splnit následující podmínky:

1. Klinicky významná anamnéza fraktur, což znamená:

- a) jedna fraktura dlouhé kosti dolní končetiny nebo
- b) kompresivní fraktura obratle nebo
- c) dvě nebo více fraktur dlouhých kostí horních končetin

a zároveň

2. Nízká kostní denzita definovaná jako Z-skóre pro BMC nebo aBMD $\leq 2,0$ po adjustaci na věk, pohlaví a výšku.

postihuje problematiku stanovení „kostního zdraví“ v celé její komplexnosti. Osteoporózu označuje jako systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované poruchou mechanické odolnosti kosti a vedoucí ke zvýšenému riziku zlomenin. Z hlediska densitometrického jsou známé hranice T skóre $-1,0$ a $-2,5$ pro osteopenii, resp. osteoporózu. Vzhledem k tomu, že T skóre je z definice pro dětský věk nepoužitelné, se národní i mezinárodní odborné osteologické společnosti v minulosti snažily najít potřebný konsenzus pro stanovení hranice mezi normou a patologií a doporučit racionální kritéria terapeutického zásahu. To je však nepoměrně obtížnější v porovnání s dospělými, protože z příčin etických i logistických stále chybí dostatek relevantních longitudinálních studií, které by tuto otázku přesněji posoudily. Tyto obtíže a nejasnosti často vedly k rozdílným definicím osteoporózy vydávaných jednotlivými odbornými společnostmi. Zásadní změnou této situace byla publikace **konsenzu Mezinárodní společnosti klinické densitometrie** (International Society of Clinical Densitometry ISCD) z roku 2007, které některé parametry jednoznačně definuje [6]. Závěry tohoto konsenzu jsou následující:

Diagnóza osteoporózy u dětí by neměla být stanovena pouze na základě densitometrických kritérií, ale vyžaduje klinicky významnou anamnézu fraktur (viz *tabulka 1*). Densitometrická hranice „normy“ byla stanovena pro BMC nebo plošná BMD jako Z skóre $\leq -2,0$ (při vyšetření DXA), při zohlednění věku, pohlaví a výšky postavy. Místo termínu osteoporóza a osteopenie na výsledkových listech z DXA by měl být užíván pojem „nízká kostní hmota (bone mass) vzhledem k věku“.

S definicí nízké kostní denzity souvisí indikační kritéria pro densitometrická vyšetření u dětí. Primární osteoporóza je u dětí vzácná. *Tabulka 2* shrnuje nejčastější příčiny snížené BMD – jde povětšinou o chronická onemocnění a/nebo jejich terapii. ISCD ve svém doporučení navrhuje vyšetřit kostní denzitu při stanovení diagnózy těchto onemocnění a dále dle klinického stavu, terapie a předpokládaného vývoje kostní hmoty [6]. U dětí dlouhodobě imobilizovaných je doporučeno vyšetřit densitometrické parametry až při výskytu první fraktury. Jedná se o logický požadavek, protože mechanické nároky kladené na kosti u pacientů dlouhodobě imobilních (nejčastěji děti s neurologickým postižením, psychomotorickou retardací či některými vrozenými vývojovými vadami) jsou zcela odlišné od jejich zdravých vrstevníků.

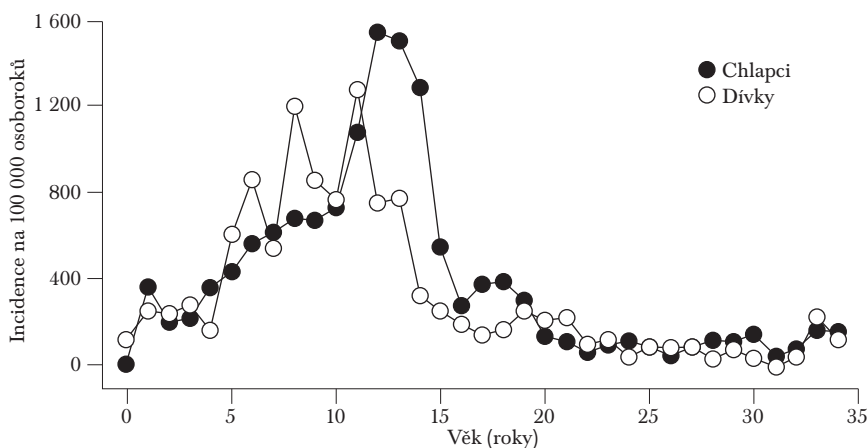
Jaká je souvislost mezi nízkým BMD a výskytem fraktur v dětské populaci?

Odpověď na tuto otázku není jednoduchá, existuje totiž pouze minimum studií, které by se tímto problémem u dětí (na rozdíl od populace postmenopauzálních žen) zabývaly. Průřezové studie provedené pomocí DXA ukázaly pouze hraniční korelaci mezi přítomností fraktur a nízkou kostní denzitou (snížení bone mineral apparent density BMAD o 1,25–4,5 % na různých místech skeletu u skupiny dětí s přítomností fraktury proti kontrolám) [7]. Problémem těchto studií je ale fakt, že vyšetření bylo provedeno za určitou dobu po vzniku fraktury, nelze tedy vyloučit negativní vliv imobilizace. Navíc bylo prokázáno, že děti, které sportují, mají větší riziko vzniku zlomenin – tato skupina by ale současně měla mít vyšší BMD na základě pravidelné stimulační svalstvem. Zatím ojedinělá studie Clarkova [8] měla

jiný design – autoři vyšetřili 6 213 zdravých dětí průměrného věku 9,9 roku, a to dvakrát v průběhu 2 let, a sledovali u nich výskyt fraktur. Po přepočítání výsledků na výšku zjistili, že snížení celotělového BMC o 1 SD vede ke zvýšení rizika fraktur o 89 %, a podobně snížení poměru mezi plochou kostí a velikostí těla o 1 SD zvyšuje riziko fraktur o 51 % [8]. Největší podíl mezi frakturami měly zlomeniny předloktí (45 %), což popsali i jiní autoři [9].

Podle rozsáhlého epidemiologického šetření amerických autorů se incidence fraktur distálního předloktí u dětí v posledních 30 letech zvýšila z 263/100 000 v letech 1969–71 na 373/100 000 v letech 1999–2001 [9].

Obr. 1
Incidence fraktur distálního předloktí podle věku (upraveno dle [9])



Příčina tohoto trendu není jasná, spekuluje se o vlivu snížené fyzické aktivity dnešních dětí, nutričních změn či zvýšené incidence onemocnění asociovaných se sníženou BMD. Nejvyšší riziko fraktur nastává mezi 8.–11. rokem věku u dívek a o 3 roky později u chlapců – v souvislosti s pubertálním catch-up růstem a opožděním mineralizace rychle rostoucích kostí [10] (obr. 1).

Metody používané pro hodnocení kostní denzity a pevnosti kosti u dětí

1. Dvouenergieová rentgenová absorpciometrie (DXA)

Jedná se o nejvíce používanou metodu a je současně jedinou, u které jsou známy hranice norem pro dětský věk [11]. DXA pro vyšetření využívá dvou paprsků o různých energetických hladinách, přičemž zeslabení intenzity záření, které prošlo tkání, je přímo úměrné denzitě této tkáně. Díky použití dvou odlišných energetických hladin je možné subtrahovat měkké tkáně. To umožňuje měření kostní denzity lumbální páteře nebo proximálního femuru bez sumace s měkkými tkáněmi. Kromě měření lokální kostní denzity lze pomocí DXA měřit celotělovou kostní denzitu, kdy software nabízí i odhady složení těla (tuk a hmota těla bez tuku). Pro správnou interpretaci vyšetření v dětském věku je třeba blíže objasnit princip metody a zmínit konsekvence pro rostoucí kost.

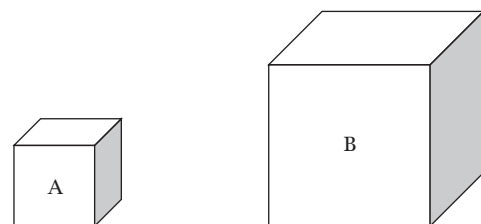
Obsah minerálu v kosti (BMC – bone mineral content) je přímo úměrný oslabení paprsku při průniku kostí. V dané oblasti skeletu se změřená hodnota BMC vydělí plochou, na kterou se daný skelet či jeho část promítne. Výsledkem je tzv. **plošná kostní denzita** (aBMD – areal bone mineral density; $aBMD = BMC/plocha\ kosti$), vyjadřovaná v g/cm^2 . Takto vypočtená denzita však ignoruje třetí rozměr; hodnota BMC neříká nic o rozložení minerálu v trajektorii paprsku. Nález nižší plošné denzity může mít několik příčin. Může se jednat (1) o osteopenii, resp. osteoporózu (tedy méně kostní tkáně), nebo (2) o demineralizaci (osteomaláci, resp. rachitidu, tedy méně minerálu v kostní tkáni), nebo (3) má kost menší rozměry při stejné fyzikální denzitě. U menšího dítěte bude plošná kostní denzita ve srovnání se stejně starým větším dítětem falešně snížena (viz obr. 2). U dětí s poruchou růstu (a též u dospělých s menším vzrůstem) tak může snadno dojít k podhodnocení výsledků a falešné diagnostice osteoporózy [12]. To dokazuje i práce srovnávající plošnou denzitu – aBMD (měřenou DXA) a volumetrickou denzitu – vBMD (měřenou QCT – viz dále v textu), které se zúčastnilo 400 dětí [13]. Cílem studie bylo porovnat korelaci Z skóre denzity lumbálních obratlů. Lineární korelace mezi oběma metodami byla 0,39 (po korekci aBMD na antropologické parametry se korelační koeficient zvýšil na 0,55). Pozitivní prediktivní hodnota (DXA pro CT) byla však nízká (28 %). Zatímco 58/400 dětí vyšetřených DXA mělo Z skóre ≤ -2 , pouze 7/400 jich mělo Z skóre pod touto hranicí měřeno metodou QCT. Podrobná antropometrická analýza odhalila, že z těchto 58 dětí mělo 30 podprůměrnou výšku a 22 mělo nízkou hmotnost vzhledem k věku.

Existují způsoby, které se snaží zmíněný metodologický nedostatek DXA eliminovat. Prvním z nich je využití šířky či výšky obratle k výpočtu (odhadu) objemu. Tak získáme

v literatuře často zmiňovanou „zdánlivou“ **kostní denzitu** (BMAD – bone mineral apparent density). Tento model však předpokládá, že obratel má tvar válce [14] nebo koule [15], což není zcela přesné. Jiný přístup vztahuje naměřený obsah kostního minerálu k projikované ploše kosti, tělesné výšce, váze a hodnocení pubertálního vývoje dle Tannera [16]. Zajímavým přístupem [17] je třístupňový algoritmus posuzující nejprve výšku k věku, dále projikovanou plochu kosti k výšce a poté BMC k projikované ploše. Lze tak odlišit malé kosti od snížené denzity kostí jako takové. Limitem těchto přístupů je jejich relativní složitost při hod-

Obr. 2

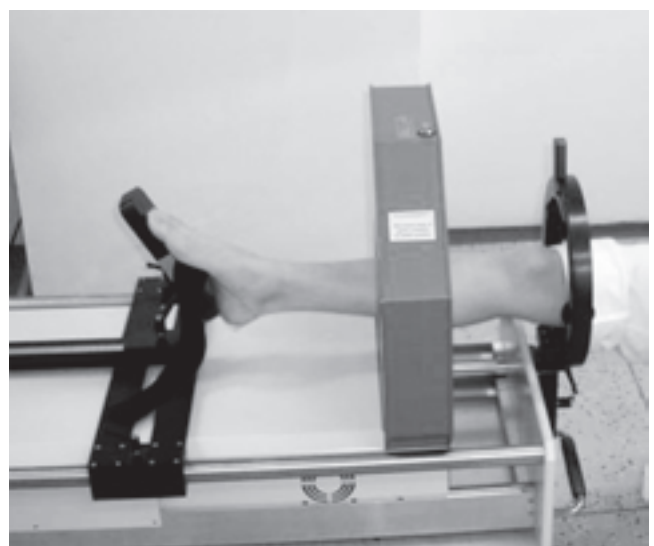
Ilustrace vlivu velikosti kosti na plošnou kostní denzitu. Dvě krychle vyrobené ze stejného materiálu jsou změřeny různými denzitometrickými technikami. Větší krychle bude mít větší plošnou denzitu (měřenou DXA), přestože volumetrická denzita (měřená QCT) zůstává beze změny. Upraveno podle (van Rijn, van Kuijk, 2002). BMC = obsah kostního minerálu; aBMD = plošná kostní denzita; vBMD = volumetrická kostní denzita



Krychle	Délka základny	Plocha [cm ²]	BMC [g]	aBMD [g/cm ²]	vBMD [g/cm ³]
A	1	1	1	1	1
B	2	4	8	2	1

Obr. 3

Vyšetření tibie pomocí periferní kvantitativní CT denzitometrie (XCT2000, Stratec, SRN)



nocení nebo chybějící referenční data. Problémem v hodnocení samotných denzitometrických výsledků metodou DXA je také rozdílnost výsledků na přístrojích různých výrobců či při použití různých softwarových verzí [18].

V recentních studiích se diskutuje skutečný přínos samotné hodnoty kostní denzity v predikci míry rizika fraktur u dětí (i dospělých). Clark se spolupracovníky [19] provedli metaanalýzu dostupných (průřezových) studií se závěrem, že určitý vztah mezi sníženou plošnou kostní denzitou a zvýšeným rizikem fraktur sice existuje (standardized mean differences, SMD bylo 0,32), chybí však rozsáhlé prospektivní studie, které by daný vztah potvrdily [19].

2. Metody pracující na principu CT

2.1 Kvantitativní CT denzitometrie (QCT) využívá principu počítačové tomografie (CT). Oslabení záření v každém jednotlivém voxelu (krychle či kvádr daných rozměrů, základní jednotka pro obrazové zpracování dat) v transverzálním průřezu kostí je porovnáno s oslabením záření, které prošlo fantomem hydroxyapatitu o známé denzitě. Každému voxelu je pak přiřazena určitá hodnota vyjádřená v Hounsfieldových jednotkách. Počítač označí oblast zájmu a pro výpočet denzity zahrne všechny voxely ve vyznačené oblasti. QCT je podobné klasickému přístroji CT. Měřit lze denzitu kterékoliv části skeletu, ve studiích se nejčastěji používá k měření volumetrické denzity lumbálních obratlů či krčku femuru u dospělých. Výsledkem měření QCT je **volumetrická denzita** (vBMD – volume bone mineral density), jednotka g/cm^3 . Volumetrická kostní denzita není ovlivněna velikostí kosti [20,21].

Další výhodou QCT je schopnost této metody odlišit denzitu trabekulární a **kortikální kosti**. Kortikální kost tvoří přibližně 85 % skeletu, 90 % objemu je mineralizováno a její hlavní funkcí je pevnost kosti jako celku. Stanovení denzity kortikální kosti je proto důležité při posuzování kvality kosti. V průřezové studii 52 hemodialyzovaných pacientů predikovala snížená kortikální denzita velmi dobře vznik fraktur (OR = 16,67), plošná denzita lumbální páteře ani krčku

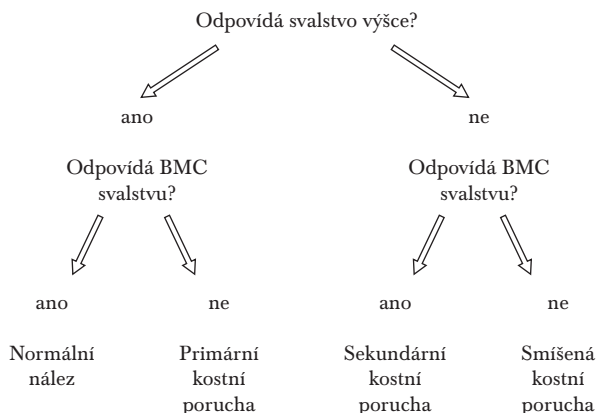
femuru měřená DXA pacienty s frakturami a bez fraktur nerozlišila (OR = 0,53 a 0,69) [22]. **Trabekulární kost** tvoří zbylých 15 % skeletu, mineralizováno je zhruba 25 % jejího objemu. Vzhledem k mnohem většímu povrchu je metabolicky aktivnější a zjištění denzity trabekulární kosti pomůže mnohem dříve odhalit narušený metabolismus kosti či posoudit efekt léčby.

Metoda QCT dále umožňuje posouzení geometrických parametrů kosti. Lze změřit celkovou plochu kosti v transverzální rovině, u dlouhých kostí plochu kortikální kosti, šířku kortikalis nebo obvod periostu i endostu. Tyto hodnoty lze použít při výpočtu **indexů kostní pevnosti** (BSI – bone strength indices). K tomu se využívá poznatků materiálové fyziky. Prvním z nich je funkce rozložení materiálu kolem osy předmětu (**polar moment of inertia**, polární moment setrvačnosti). Čím větší je tato hodnota (čím více je hmota vzdálená od středu), tím větší odolnost materiálu (kosti) v torzi. Další je modul odporu průřezu (**section modulus**), který v podobném principu popisuje pevnost materiálu v ohybu. Oba parametry jsou tedy přímo závislé na velikosti plochy kosti v transverzálním průřezu. Používání těchto indexů je důležité pro klinickou práci, protože poměrně přesně korelují se skutečnou pevností kosti. Ve studii provedené ex vivo na dvaceti kadaverech korelovala denzita v kombinaci s geometrickými parametry velmi dobře s pevností radia i krčku femuru ($r = 0,85$ až $0,93$), samotné geometrické parametry na distálním radiu korelovaly s pevností na témže místě ($r = 0,89$) i s pevností obratlů ($r = 0,75$) a krčku femuru ($r = 0,84$) [23]. Jiná studie na zvířecích kostech prokázala významnou korelaci indexu kostní pevnosti (kortikální denzita \times plocha kortikální kosti) s pevností diafýzy humeru i femuru ($r = 0,58$; $r = 0,70$) [24]. Klinický přínos dokumentuje další studie provedená na kadaverózních vřetených kostech, která porovnávala vliv jednotlivých parametrů měřených DXA a periferním QCT (pQCT, viz následující odstavec) na predikci prahu pevnosti měřeného ex vivo testem simulujícím pád na předloktí [25]. Výsledky ukázaly velmi dobrou korelaci mezi SSI (strength strain index, produkt kortikální vBMD a modulu průřezu) a prahem pevnosti ($r^2 = 0,85$). Dalším významným prediktorem pevnosti byla plocha kortikální kosti radia ($r^2 = 0,75$). Kombinací denzity kosti (měřené DXA i pQCT) a plochy kortikální kosti měřené pQCT došlo k významnému zvýšení korelace s pevností. Velmi dobře s pevností též korelovala hodnota BMC měřená oběma metodami ($r^2 = 0,76$ a $0,79$). Hodnota BMC je totiž kombinací kvalitativních a strukturálních vlastností kosti, pouze QCT však dokáže navíc tyto vlastnosti odlišit. Uvedené studie ukazují, že výpočty indexů kostní pevnosti a jejich zahrnutí do diagnostického plánu významně zpřesňuje predikci fraktur v porovnání se samotnou kostní denzitou.

2.2 Periferní kvantitativní CT (pQCT) si zachovává výhody QCT, ale je levnější, mobilní a přináší mnohem menší radiační zátěž (obr. 3, tabulka 3). Metoda je určena k měření kostní denzity dlouhých kostí končetin. Nejčastěji se měří denzita radia či tibie, lze však měřit i humerus či femur. Na počátečním přehledném snímku se v oblasti distální růstové chrupavky či v oblasti kloubní chrupavky vyznačí referenční linie, od které se proximálně provede CT snímek v 4 %

Obr. 4

Diagnostika snížené pevnosti kosti pomocí poměru mezi lean body mass (DXA), resp. plochou svalstva (pQCT) a BMC dle [43]. Tímto způsobem lze odlišit primární a sekundární kostní poruchu.



a 65 % délky předloktí. Na CT snímku v 4% vzdálenosti se hodnotí trabekulární denzita, celková plocha kosti na průřezu a obsah minerálu, v 65% vzdálenosti se hodnotí obsah kostního minerálu, kortikální denzita, šíře kortikalis, plocha kortikální kosti a index kostní pevnosti SSI. Pro tyto veličiny jsou dostupná pediatrická referenční data [21,26].

Vedle volumetrické denzity a geometrických parametrů kosti měří pQCT v 65 % délky předloktí i plochu svalů a plochu tuku. V souladu s hypotézou mechanostatu je pevnost zdravých kostí determinována mechanickými nároky na ně kladenými. Tyto síly jsou vyvolávány kontrakcí kosterních svalů působících na kosti pákovým mechanismem. Plocha svalů měřená pQCT je velmi dobrým ukazatelem svalové síly a prediktorem pevnosti kostí [27,28]. V těchto studiích byla prokázána významná korelace plochy kortikální kosti, celkové plochy kosti a indexu pevnosti kosti SSI

s plochou svalů u obou pohlaví. Korelace celkové a kortikální denzity s plochou svalů byla však nízká. Z toho lze dovodit, že se kosti na zvýšené mechanické nároky adaptují nikoliv zvýšením své denzity, ale periostální apozicí.

2.3 Limitace QCT a pQCT

Klinické využití QCT v dětském věku je vzhledem k poměrně vyšší radiační zátěži diskutabilní. S tím souvisí i nedostupnost populačních studií a potřebných referenčních hodnot. Tuto nevýhodu naopak nemá pQCT, kdy dávka během jednoho vyšetření odpovídá zhruba jednodenní přirozené expozici záření z prostředí. Touto metodou lze však měřit pouze apendikulární skelet.

Určitou limitací volumetrických metod je tzv. **efekt hraničních voxelů** (partial volume efekt). Voxely nacházející se na okraji kosti (na hranici s periostem a endostem) jsou

Tabulka 2

Nejčastější onemocnění spojená se sníženou kostní denzitou a/nebo frakturami v dětském věku

Vrozená geneticky podmíněná onemocnění	Ehlersův-Danlosův syndrom, fibrózní dysplázie, homocystinurie, hypofosfatémie, idiopatická hyperkalciurie, Marfanův syndrom, Menkesův syndrom, osteogenesis imperfecta, cystická fibróza
Získaná chronická onemocnění	Mentální anorexie, celiakie, diabetes mellitus I. typu, nespecifické střevní záněty, malignity, stavy po transplantaci, renální selhání, juvenilní idiopatická artritida
Poruchy endokrinních regulací	Cushingův syndrom, deficit růstového hormonu, hyperparathyreóza, hyperthyreóza, deficit či rezistence k pohlavním hormonům
Onemocnění spojená s dlouhodobou imobilizací	Dětská mozková obrna, svalové dystrofie, paraplegie, spina bifida, hypotonie
Idiopatické poruchy	Idiopatická juvenilní osteoporóza, idiopatická skolióza

Tabulka 3

Porovnání metod nejčastěji užívaných k posouzení kostní denzity v dětském věku (upraveno dle [45])

	DXA	pQCT	QUS
Vyšetřované místo	Celé tělo Páteř	Radius Tibie	Calcaneus Tibie Radius Falangy
Parametry	Plocha kosti BMC Plošná BMD Event. BMAD	Geometrie kosti (periosterální a endosteální obvod, šíře kortikalis) BMC Volumetrická BMD Indexy kostní pevnosti	SOS BUA Kombinované parametry: QUI (quantitative ultrasound index; Sahara) Stiffness (Achilles+)
Efektivní radiační dávka	0,7–1 µSv	Obvykle < 1,5 µSv	Žádná
Výhody	Nízká cena Minimální radiační zátěž Krátká doba vyšetření	Vyšetřují vBMD Diferencuje kortikální a trabekulární kost Geometrické vlastnosti kosti	Nízká cena Přenosný přístroj Nulová radiační zátěž
Nevýhody	Neumí rozlišit kortikální a trabekulární kost ani geometrii kosti Výsledky ovlivněny velikostí kosti	Falešně podceňuje kvalitu kosti s nízkou kortikální šíří Chybí longitudinální studie	Velikost kosti ovlivňuje SOS

částečně vyplněné kostí a částečně měkkými tkáněmi. V závislosti na poměru těchto dvou tkání má pak hraniční voxel denzitu odpovídající hodnotě mezi denzitou kosti a denzitou měkkých tkání, což může zkreslit výsledky vyšetření, protože s větším podílem hraničních voxelů klesá průměrná hodnota všech voxelů představujících kortikální kost. Tento efekt je více patrný u kostí s kortikální tenčí než 2 mm [29]. Byly navrženy algoritmy pro minimalizaci tohoto efektu [30], jejichž princip spočívá v matematické korekci jednotlivých prahových hodnot v průběhu počítačového vyhodnocení. Efekt lze také minimalizovat vyšším rozlišením (zmenšením rozměrů voxelu), což však představuje vyšší radiační dávku. S vědomím této technické limity je standardem měřit kortikální denzitu na 65 % místě radia, kde je kortikalis nejširší.

3. QUS

Kvantitativní ultrazvuková denzitometrie (QUS) byla poprvé zavedena do klinické praxe v roce 1984 [31]. Ke stanovení pevnosti kosti využívá principu změn šíření, absorpce a odrazu ultrazvukového vlnění v různých tkáních. QUS se provádí především na patní kosti, méně často na patěle, tibii, radiu a falanzích. Výstupem měření je rychlost šíření ultrazvukového vlnění kostí (SOS – speed of sound) nebo míra jeho oslabení (BUA – broadband ultrasound attenuation). K jednoznačným výhodám metody patří nulová radiační zátěž, jednoduchost a možnost opakovaného měření. Nevýhody, které brání rozšíření metody jako screeningové, souvisí s faktem, že výsledek měření je velmi ovlivněn různou distribucí kortikální a trabekulární kosti, resp. tloušťkou kortikalis, a také velikostí dřevné dutiny [32]. Tyto parametry se navíc významně mění v průběhu růstu a dospívání. U dospělých bylo prokázáno poměrně nízké relativní riziko zlomenin předpovídané ultrazvukovými parametry [33]

a korelace se standardními metodami také není přesvědčivá [34]. U dětské studie prokazují diskrepantní nálezy při měření na různých místech a významné ovlivnění BUA a SOS antropometrickými parametry ve srovnání se samotnou denzitou [35]. Byl také popsán významný vliv šířky patní kosti a manuálního nastavení oblasti zájmu při měření QUS se zobrazovací modalitou u 500 zdravých dětí [36]. Podobně Bayer popisuje průměrný stranový rozdíl v BUA na patní kosti 11 % a spekuluje o rozdílné intenzitě mechanického zatížení patní kosti, která by mohla ovlivnit rozměry či mikroarchitekturu v měřené oblasti [37].

Přes nesporné výhody této metody není QUS pro nedostatečnou korelaci se standardními metodami a pro svůj nejasně definovaný vztah k pevnosti kostí široce používána a není ani pro účely screeningové mezinárodními společnostmi doporučována.

4. Metody umožňující posouzení mikrostruktury kosti

Mezi tyto metody řadíme mikro-CT, high resolution-pQCT a mikro-MRI. Mikro-CT a high resolution-pQCT nabízejí v porovnání s QCT a pQCT mnohem vyšší prostorové rozlišení (*tabulka 4*). Mikro-MRI je metoda s vysokým rozlišením pracující na principu zobrazení magnetickou rezonancí.

Mikro-CT dokáže při svém vysokém rozlišení dobře zobrazit mikroarchitekturu kosti, včetně tloušťky, počtu a struktury trabekul. Vzhledem k vysoké radiační zátěži a časově náročnému vyšetření (v uvedeném případě 3 hodiny) je mikro-CT experimentální metodou používanou prozatím ex vivo na kadaverózních kostech.

High resolution-pQCT lze použít pro měření mikrostruktury kosti na apendikulárním skeletu in vivo. Výstupem měření jsou objem mineralizované kosti v celkovém objemu kostní tkáně a charakteristika trámčů (počet, tloušťka, vzá-

Tabulka 4

Srovnání radiační zátěže a obrazového rozlišení jednotlivých denzitometrických metod a některých běžných radiodiagnostických vyšetření. Hodnoty efektivních dávek uváděných jednotlivými autory se velmi liší, jsou značně závislé na typu přístroje, na technických parametrech, na délce skenování i na tělesné konstituci jedince a jeho věku. Pro dětský věk jsou hodnoty odlišné od dospělých, a to i u běžných vyšetření. Dle [46,47].

Zobrazovací technika	Efektivní dávka (μSv)	Obrazové rozlišení (μm)
RTG hrudníku	5–43	/
RTG břicha	90–245	/
DXA (Lunar Prodigy)	0,5	/
CT břicha	3 000–6 000	1 000–2 000
QCT	200–370	100–1 000
pQCT	0,22	100–1 000
mikro-CT	nepublikováno	10–100
HR-pQCT	3	10–100
mikro-MR	0	100–1 000
QUS	0	/
přirozená radiace z prostředí	2 500–5 000/rok	/

jemný odstup). Tyto parametry dobře korelují s klasickou bioptickou histomorfometrií a jejich koeficient variability při opakovaném měření je velmi nízký (< 0,5 %) [38]. Strukturální parametry trabekulární kosti v porovnání s DXA lépe diferencují pacienty se zvýšeným rizikem kostních fraktur. Pomocí HR-pQCT na radiu bylo zjištěno, že relativní úbytek mineralizované kostní tkáně s věkem se mezi pohlavími příliš neliší. Zatímco u mužů byl tento úbytek způsoben ztenčováním kostních trámčů, u žen došlo k úbytku celkového počtu trámčů a ke zvýšení jejich vzájemné vzdálenosti. Ztenčování trámčů má na snížení pevnosti kosti menší vliv než jejich celkový úbytek. Lze tak vysvětlit větší sklon k frakturám u žen během stárnutí [39]. Na tomto rozdílu mezi pohlavími se pravděpodobně podílejí pohlavní hormony. Estrogeny blokují endostální resorpci, což vede k menšímu průměru endostu a širší kortikalis dlouhých kostí bez vlivu na pevnost kosti u žen. Perimenopauzální úbytek estrogenů pak vede ke zvýšení resorpce trabekul. Testosteron naopak zvyšuje svalovou hmotu (a sílu), na což se kost v souladu s teorií mechanostatu adaptuje zvětšením svých rozměrů (zvýšením pevnosti), sekundárně však také dochází ke ztluštění trabekul, což do určité míry může chránit před vznikem fraktur.

Mikro-MR dokáže podobně jako předchozí dvě metody dobře popsat strukturální parametry trabekulární kosti. Prostorové rozlišení metody však není dostatečné k zobrazení jednotlivých trabekul. K minimalizaci efektu hraničních voxelů, kdy signál z jednoho voxelu je kombinací signálu kosti a kostní dřevě v různém poměru, jsou používány komplexní matematické modely zpracování digitálního obrazu. Studie u dospělých prokazují, že strukturální parametry získané touto metodou lépe korelují s výskytem fraktur než samotná kostní denzita [40]. Studie u dětí jsou zatím ojedinělé, prokazují však významné změny u pacientů s mozkovou obrnou oproti kontrolám [41]. Tyto práce jsou pilotními studiemi a kromě nižší dostupnosti samotné MR není poměrně sofistikovaný vyhodnocovací software zatím komerčně dostupný.

Pevnost kosti jako funkce svalové síly

Ukazatele pevnosti kosti sami o sobě nevypovídají o funkci kosti odolávat vnějším vlivům. Dle Frostovy hypotézy mechanostatu je pevnost kosti funkcí mechanické zátěže na ni kladené [42]. Jako efektor působí kosterní svaly, Frost tedy navrhuje **hodnotit kostní denzitu vždy spolu s parametry svalové síly**, která na kost působí (tzv. funkční kostně-svalová jednotka). Schoenau a spolupracovníci tento koncept dále rozpracovali a navrhli univerzální diagnostický přístup pro hodnocení parametrů kvality kosti u dětí. Za ukazatele kvality kosti zvolili hodnotu obsahu minerálu (BMC), za ukazatele svalové síly plochu svalu (MA, muscle area). Zatímco oba ukazatelé korelují s výškou i věkem, je jejich poměr během dětství relativně stabilní (na věku nezávislý). Do třetího stadia pohlavní zralosti (dle Tannera) je poměr u obou pohlaví stejný, poté je mírně vyšší u dívek v důsledku odlišného působení estrogenů a testosteronu na svaly, resp. kosti [43], což přetrvává i v dospělosti [44]. Poměr BMC/MA lze využít pro rozlišení primárního a sekundárního (nedostatečnou svalovou silou podmíněného) snížení kostní denzity (viz obr. 4).

Závěr

Diagnostika osteoporózy u dětí založena na nálezích z DXA a anamnéze fraktur. Při interpretaci výsledku DXA u dětí je třeba vždy přihlídnout k antropometrickým parametrům, zejména k výšce, aby nedocházelo k falešnému předdiagnostikování osteoporózy u dětí menších vzhledem ke svému věku. Metody založené na vyšetření volumetrické kostní denzity přináší nový pohled na problematiku hodnocení pevnosti kosti u dětí. Zatím však nemáme k dispozici studie, které by kvantifikovaly riziko fraktur v závislosti na změnách BMC a vBMD získaných CT denzitometrií. QUS je metoda prostá radiační zátěží, chybí však přesvědčivá korelace se standardními metodami a není jasně definován vztah k pevnosti kostí. Při zvažování případného terapeutického zásahu je třeba kromě parametrů kostní denzity a anamnézy zohlednit též předpokládaný vývoj kvality, resp. pevnosti kosti individuálně podle aktivity základního onemocnění a jeho terapie. Budoucnost zřejmě patří metodám schopným posoudit též mikroarchitekturu kosti, tedy mikro-CT, resp. mikro-MR. Přes veškeré pokroky v hodnocení kvality kosti je zřejmé, že existují ukazatele, které zatím neumíme neinvazivně změřit a které nepochybně přispívají ke kvalitě kosti (např. rychlost kostní přestavby, elasticita kosti daná kvalitou kolagenních vláken, metabolická aktivita buněčného aparátu kosti). I proto je pozitivní prediktivní hodnota pro vznik fraktur jakéhokoli denzitometrického vyšetření v dětském věku stále relativně nízká.

Poděkování: Problematika je řešena v rámci Výzkumného záměru Ministerstva zdravotnictví ČR č. 64203 a Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy č. 21620819.

Literatura:

- Faulkner RA, Bailey DA. Osteoporosis: a pediatric concern? *Med Sport Sci* 2007;51:1–12.
- Schoenau E, Fricke O. Mechanical influences on bone development in children. *Eur J Endocrinol* 2008;159 Suppl 1:S27–31.
- Gustavsson A, Olsson T, Nordstrom P. Rapid loss of bone mineral density of the femoral neck after cessation of ice hockey training: a 6-year longitudinal study in males. *J Bone Miner Res* 2003;18:1964–1969.
- Karlsson MK, Linden C, Karlsson C, Johnell O, Obrant K, Seeman E. Exercise during growth and bone mineral density and fractures in old age. *Lancet* 2000;355:469–470.
- World Health Organisation: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva: WHO 1994.
- Rauch F, Plotkin H, DiMeglio L, Engelbert RH, Henderson RC, Munns C, Wenkert D, Zeitler P. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2007 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11:22–8.
- Ma D, Jones G. The association between bone mineral density, metacarpal morphology, and upper limb fractures in children: a population-based case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1486–91.
- Clark EM, Ness AR, Bishop NJ, Tobias JH. Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2006;21:1489–1495.
- Khosla S, Melton LJ 3rd, Dekutoski MB, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL. Incidence of childhood distal forearm fractures over 30 years: a population-based study. *JAMA* 2003 17;290:1479–85.
- Rauch F, Bailey DA, Baxter-Jones A, Mirwald R, Faulkner R. The 'muscle-bone unit' during the pubertal growth spurt. *Bone* 2004;34:771–5.
- Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, Rauch F. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008;11:6–21.
- Gafni RI, Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *J Pediatr* 2004;144:253–7.

13. Wren TA, Liu X, Pitukcheewanont P, Gilsanz V. Bone densitometry in pediatric populations: discrepancies in the diagnosis of osteoporosis by DXA and CT. *J Pediatr* 2005;146:776–779.
14. Kroger H, Kotaniemi A, Vainio P, Alhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy x-ray absorptiometry. *Bone Miner* 1992;17:75–85.
15. Carter DR, Boussein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 1992;7:137–145.
16. Prentice A, Parsons TJ, Cole TJ. Uncritical use of bone mineral density in absorptiometry may lead to size-related artifacts in the identification of bone mineral determinants. *Am J Clin Nutr* 1994;60:837–842.
17. Molgaard C, Thomsen BL, Prentice A, Cole TJ, Michaelsen KF. Whole body bone mineral content in healthy children and adolescents. *Arch Dis Child* 1997;76:9–15.
18. Leonard MB, Propert KJ, Zemel BS, Stallings VA, Feldman HI. Discrepancies in pediatric bone mineral density reference data: potential for misdiagnosis of osteopenia. *J Pediatr* 1999;135:182–188.
19. Clark EM, Tobias JH, Ness AR. Association between bone density and fractures in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2006;117:e291–297.
20. Zemel B, Bass S, Binkley T, Ducher G, Macdonald H, McKay H, Moyer-Mileur L, Shepherd J, Specker B, Ward K, Hans D. Peripheral quantitative computed tomography in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11:59–74.
21. Rauch F, Schoenau E. Peripheral quantitative computed tomography of the proximal radius in young subjects – New reference data and interpretation of results. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008;8:217–226.
22. Jamal SA, Gilbert J, Gordon C, Bauer DC. Cortical pQCT measures are associated with fractures in dialysis patients. *J Bone Miner Res* 2006;21:543–548.
23. Augat P, Reeb H, Claes LE. Prediction of fracture load at different skeletal sites by geometric properties of the cortical shell. *J Bone Miner Res* 1996;11:1356–1363.
24. Siu WS, Qin L, Leung KS. pQCT bone strength index may serve as a better predictor than bone mineral density for long bone breaking strength. *J Bone Miner Metab* 2003;21:316–322.
25. Muller ME, Webber CE, Boussein ML. Predicting the failure load of the distal radius. *Osteoporos Int* 2003;14:345–352.
26. Rauch F, Schoenau E. Peripheral quantitative computed tomography of the distal radius in young subjects – new reference data and interpretation of results. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005;5:119–126.
27. Macdonald H, Kontulainen S, Petit M, Janssen P, McKay H. Bone strength and its determinants in pre- and early pubertal boys and girls. *Bone* 2006;39:598–608.
28. Binkley TL, Specker BL. Muscle-bone relationships in the lower leg of healthy pre-pubertal females and males. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008;8:239–243.
29. Binkley TL, Specker BL. pQCT measurement of bone parameters in young children: validation of technique. *J Clin Densitom* 2000;3:9–14.
30. Rittweger J, Michaelis I, Giehl M, Wusecke P, Felsenberg D. Adjusting for the partial volume effect in cortical bone analyses of pQCT images. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004;4:436–441.
31. Langton CM, Palmer SB, Porter RW. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. *Eng Med* 1984;13:89–91.
32. Schonau E. Problems of bone analysis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 1998;12:420–9.
33. Marin F, Gonzalez-Macias J, Diez-Perez A, Palma S, Delgado-Rodriguez M. Relationship between bone quantitative ultrasound and fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2006;21:1126–1135.
34. Nayak S, Olkin I, Liu H, Grabe M, Gould MK, Allen IE, Owens DK, Bravata DM. Meta-analysis: accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. *Ann Intern Med* 2006;144:832–841.
35. Fricke O, Tuttlewski B, Schwahn B, Schoenau E. Speed of sound: relation to geometric characteristics of bone in children, adolescents, and adults. *J Pediatr* 2005;146:764–768.
36. van den Bergh JP, Noordam C, Ozyilmaz A, Hermus AR, Smals AG, Otten BJ. Calcaneal ultrasound imaging in healthy children and adolescents: relation of the ultrasound parameters BUA and SOS to age, body weight, height, foot dimensions and pubertal stage. *Osteoporos Int* 2000;11:967–976.
37. Bayer M, Kutilek S. Ultrasound transmission through the os calcis in children: which side should we measure? *Calcif Tissue Int* 1997;61:441–442.
38. Muller R, Hildebrand T, Hauselmann HJ, Rueggsegger P. In vivo reproducibility of three-dimensional structural properties of noninvasive bone biopsies using 3D-pQCT. *J Bone Miner Res* 1996;11:1745–1750.
39. Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, McDaniel LJ, Holets M, Peterson JM, Melton LJ, 3rd. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res* 2006;21:124–131.
40. Wehrli FW, Gomberg BR, Saha PK, Song HK, Hwang SN, Snyder PJ. Digital topological analysis of in vivo magnetic resonance microimages of trabecular bone reveals structural implications of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001;16:1520–1531.
41. Modlesky CM, Subramanian P, Miller F. Underdeveloped trabecular bone microarchitecture is detected in children with cerebral palsy using high-resolution magnetic resonance imaging. *Osteoporos Int* 2008;19:169–176.
42. Frost HM. A 2003 update of bone physiology and Wolff's Law for clinicians. *Angle Orthod* 2004;74:3–15.
43. Schoenau E, Neu CM, Beck B, Manz F, Rauch F. Bone mineral content per muscle cross-sectional area as an index of the functional muscle-bone unit. *J Bone Miner Res* 2002;17:1095–1101.
44. Sumnik Z, Land C, Coburger S, Neu C, Manz F, Hrach K, Schoenau E. The muscle-bone unit in adulthood: influence of sex, height, age and gynecological history on the bone mineral content and muscle cross-sectional area. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6:195–200.
45. Binkley TL, Berry R, Specker BL. Methods for measurement of pediatric bone. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:95–106.
46. Braun MJ, Meta MD, Schneider P, Reiners C. Clinical evaluation of a high-resolution new peripheral quantitative computerized tomography (pQCT) scanner for the bone densitometry at the lower limbs. *Phys Med Biol* 1998;43:2279–2294.
47. Genant HK, Jiang Y. Advanced imaging assessment of bone quality. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1068:410–428.

Osteogenesis imperfecta u dětí – co by měli vědět ošetřující lékaři

M. BAYER

Dětská klinika LF a FN; Univerzita Karlova v Praze – Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

SOUHRN

Bayer M.: **Osteogenesis imperfecta u dětí – co by měli vědět ošetřující lékaři**

Osteogenesis imperfecta je představována skupinou chorob na genetickém podkladě, známých jako syndrom lomivé kosti. Objevuje se přibližně jednou na 10 000–30 000 porodů. Většina případů je způsobena mutací genů kódujících kolagen I. typu, pouze asi desetina nemocných má mutaci jiného genu. Klinické projevy onemocnění jsou velmi pestré, od mírných forem až po letální průběh během perinatálního období. V posledních letech významně přibýlo poznatků o chorobě i zkušeností s její léčbou. Od prvního rozdělení osteogenesis imperfecta, publikovaného v roce 1979 (Dr. David Sillence), přibýlo několik nových typů. V léčbě se, zejména u těžších forem choroby, i u dětí uplatňují bisfosfonáty, které úspěšně vedou k nárůstu denzity kostního minerálu a poklesu počtu zlomenin. Jejich použití však dosud není oficiálně uznáno, protože není dostatečně podpořeno studiemi podle kritérií Evidence Based Medicine. Protože mírné a středně těžké formy osteogenesis imperfecta nijak nesnižují průměrnou délku života a choroba nemá žádný negativní vliv na mentální schopnosti, je třeba od narození nemocného dítěte velmi pečlivě pracovat s celou rodinou. Tento přehledný článek by měl být zdrojem informací pro zdravotníky v oblasti pediatrie, kteří o nemocné děti s osteogenesis imperfecta pečují.

Klíčová slova: osteogenesis imperfecta, děti, projevy, léčba

SUMMARY

Bayer M.: **Osteogenesis imperfecta in children – what attending physicians should know**

Osteogenesis imperfecta is a group of genetically determined disorders, commonly known as brittle bone disease. Osteogenesis imperfecta occurs once in every 10,000 to 30,000 births. Most cases are caused by mutation in the genes encoding type I collagen. Less than one tenth of cases are caused by mutations in other genes. Clinical manifestations of the disease are highly variable, from a mild form to a lethal course during the perinatal period. Knowledge about osteogenesis imperfecta and its treatment significantly increased during recent years. Several new types of the disease have been identified since the first classification was introduced by David Sillence in 1979. Bisphosphonates are known to successfully improve bone mineral density and decrease the number of fractures in severely affected children. However, this therapy has not been approved by regulatory authorities due to lack of evidence-based studies. Experts should cooperate with the whole family since the birth of a child with osteogenesis imperfecta to optimize his or her quality of life because mild and moderate forms of osteogenesis imperfecta neither affect life expectancy and nor cause any mental deficit. This review should serve as a source of information for medical professionals in paediatrics who care for patients with osteogenesis imperfecta.

Key words: osteogenesis imperfecta, children, manifestations, treatment

Osteologický bulletin 2009;14(2):49–57

Adresa: prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Dětská klinika LF a FN, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Došlo do redakce: 22. 4. 2009

Přijato k tisku: 4. 5. 2009

Úvod

Jako osteogenesis imperfecta (OI) je označována skupina geneticky determinovaných chorob, známá také jako syndrom lomivé kosti. Většina pediatriů a ostatních zdravotníků se s takto nemocnými dětmi během své praxe setká jen ojedinele nebo vůbec ne. Je proto vhodné o potřebné péči o nemocné děti s OI informovat širokou odbornou veřejnost.

Charakteristika onemocnění

OI je dědičné postižení pojivové tkáně. Objevuje se přibližně jednou na 10 000–30 000 porodů. Příslušnost k etnické skupině ani pohlaví nemá na výskyt choroby vliv.

Většina nemocných má mutaci jednoho ze dvou genů, COL1A1 nebo COL1A2, jež kódují kolagen I. typu. V genech COL1A1 a COL1A2, umístěných na chromoso-

mech 7 a 17, bylo již nalezeno více než 800 různých mutací. Lidé s OI mají kolagen horší kvality nebo je ho méně než u zdravých. Choroba tedy negativně ovlivňuje jak mechanické vlastnosti kostní hmoty, tak její množství. Různou měrou však mohou být postiženy všechny tkáně, které kolagen obsahují. Proto je paleta klinických projevů OI velmi široká a průběh onemocnění má řadu variací od mírných forem až po formu letální. Ačkoli nemocní s OI potřebují trvalou péči, mohou mít produktivní, plnohodnotný život.

Genetika

Mutace genů, kódujících výše zmíněné řetězce kolagenu I. typu (COL1A1 nebo COL1A2), jsou dominantní. Při rodinném výskytu tedy nemocné dítě získává OI od postiženého rodiče. V dané rodině je obvykle přítomna identická

mutace, ale míra závažnosti klinických projevů může u jednotlivých členů rodiny výrazně kolísat. Nemocné děti zdravých rodičů většinou mají spontánní novou mutaci. Tato situace může nastat u všech typů OI. Uvažovaná spojitost mezi výskytem nové mutace a poruchou výživy, expozicí toxinům či požíváním alkoholu v graviditě prokázána nebyla. U méně častých forem OI (typu V a VI, viz dále) se o mutace genů kolagenu I. typu nejedná [1]. Zatím není jasné, které mutace by je mohly zavinit. Kandidáty původu těchto typů OI jsou geny kontrolující vývoj a organizaci kostní hmoty.

U malého počtu (méně než 10 %) případů je onemocnění způsobeno mutací recesivní. Na vině jsou geny pro prolyl 3-hydroxylázu (LEPRE 1) [2] a „cartilage-associated protein“ (CRTAP) [3,4]. Byly objeveny u jedinců s letálním, závažným a středně závažným průběhem OI. Recesivní forma OI s mírnými projevy známa není. Jedna z mutací v LEPRE1 se častěji nachází u Afroameričanů. Mezi 78 jedinci s OI II. či III. typu bylo nalezeno šestnáct probandů s mutacemi v LEPRE1 a tři s mutací v CRTAP [5]. Některé vzácné formy OI mají genetický podklad stále neznámý – např. nedávno byly popsány dva případy nemocných s OI, zařazené zprvu jako OI IV. typu, na rozdíl od ní však se zlepšujícím se průběhem choroby. Vyšetření (genome-wide screening) prokázalo mutaci na dlouhém raménku 11. chromozomu [6].

Pokud jeden z rodičů trpí OI s dominantní dědičností, je riziko onemocnění pro každé jeho dítě 50 %. Je-li na vině spontánní výskyt nové mutace, dosahuje riziko OI v další graviditě pouze 2–5 %. Pokud se však jedná o parentální mozaicismus dominantní mutace, riziko stoupá na 10–50 %. Rodiče dítěte s recesivním typem OI mají stále 25 % riziko, že bude postiženo i další dítě. Narodí-li se zdravé, pak je v 50 % heterozygotem a mutovanou alelu dále přenáší. Proto asymptomatictí rodiče s nemocným dítětem potřebují před každou další graviditou genetické poradenství. Genetické testování by mohlo prokázat, zda rodič má dosud nediodagnostikovanou OI; mozaiku mutace pro dominantní typ OI nebo zda rodiče či sourozenci dítěte jsou přenašeči recesivní formy OI. V současné době však v ČR tato diagnostika není rutinně dostupná.

Klinické projevy a klasifikace choroby

OI má velmi širokou škálu závažnosti projevů. Základním příznakem jsou vždy **fraktury**, ale jejich četnost je zcela individuální (obr. 1). Pro některé typy OI je typická velice **malá postava**. Diskrepance v délce končetin mohou být způsobeny opakovanými zlomeninami a porušením růstových chrupavek. Trup se jeví zvláště krátký v přítomnosti kompresivních zlomenin obratlů. **Obvod hlavy** někdy přesahuje průměr a hlava se zdá relativně velká vůči trupu. Kojenci, zvláště s OI III. typu, mívají oploštěné záhlaví a hlavu hůře zvedají. Pro těžší formy OI je **typický trojúhelníkový tvar obličeje**. **Fontanely** se uzavírají později než obvykle. Asi u 60 % nemocných lze na lebce nalézt **wormiánské kůstky**, atypické přídatné kůstky v okolí švů. Nejsou však pro OI specifické a neznamenají tedy průkaz choroby. Sclery bývají tmavší než obvykle, s šedým nebo modravým nádechem. Ačkoli jsou modré sclery s OI velmi často spojovány, ve skutečnosti je má sotva polovina nemocných. Lehce na-

modralé sclery mohou naopak mít zcela zdravé děti do 18 měsíců věku. Sytější zbarvení nebo jeho přetrvávání i po druhém roce však již vede k podezření na poruchu kolagenu. I později intenzita zbarvení bělma kolísá. Jak dítě stárne, sclery blednou. **Dentinogenesis imperfecta** znamená průhlednou, odbarvenou a křehkou zubní sklovinu. Nachází se asi u 50 % pacientů s OI, zejména u těžších forem. Bývá patrná už po prořezání prvé dentice. Dítě, které má zdravé mléčné zoubky, už dentinogenesis imperfecta mít nebude. Poškození zubní skloviny má často familiární výskyt. Kromě fraktur patří mezi časté projevy OI různé **kostní deformity**, např. abnormální tvar žeber, pectus carinatum či excavatum, zakřivení dlouhých kostí, komprese obratlů, skolióza, kyfóza nebo abnormální tvar lbi (obr. 2). U neléčené choroby jsou závažnější [7]. Všechny typy OI provázejí také bolesti zad nebo kyčlí v důsledku vychýlení tělesné osy. **Klouby** bývají **nestabilní** s uvolněnými vazy, často se nacházejí ploché nohy. Stejně tak je u nemocných dětí častější výskyt **hernií** a na kůži se jim už po malém inzultu snadno tvoří **hematomy**. Většina dětí s OI má snížené množství svalové hmoty a s tím spojenou **svalovou slabost**. Kvůli zlomeninám a/nebo hypotonii bývá **opožděn vývoj hrubé motoriky**. S tím souvisí omezení soběstačnosti a poruchy chůze. Ve středním věku (jen vzácně dříve) dochází u části nemocných k **poruše sluchu**. Některé pacienti s OI jsou citliví na teplo či chlad a **zvýšeně se potí**. Asi u 5 % všech jedinců s OI lze po operaci či fraktuře pozorovat na kosti vznik **nadměrného svalku**, což je typické pro OI V. typu (viz níže).

Je třeba zdůraznit, že **OI nijak nepostihuje mentální schopnosti**. Případné opoždění vývoje může souviset se zmíněnou poruchou motoriky. Některé děti potřebují logopeda, aby správně zvládly výslovnost.

Klasifikace

První dělení navrhl roku 1979 David Silience [8]. Systém byl založen na způsobu dědičnosti, klinickém obraze a rtg nálezu. Popisy jednotlivých typů sice mohou lékařům či rodinám nemocných poskytnout určitou představu o jejich prognóze, ale nelze podle nich předjímat míru jejich fyzických schopností. Je důležité znovu připomenout výraznou variabilitu závažnosti projevů bez ohledu na typ. Klasifikace se podle úrovně medicínských znalostí navíc dále rozvíjí.

OI I. typu

Je nejčastější a nejmírnější formou choroby. Má ji asi polovina všech nemocných. Zlomenin nemusí být mnoho, závažné kostní deformity se netvoří. Dokud dítě nechodí, nemusí k fraktuře dojít vůbec. Jsou zde ovšem také případy mnohočetných zlomenin dlouhých kostí a kompresí obratlových těl. Častěji než u zdravých jedinců se objevují dislokace kloubů (ramena, lokty). Intervaly mezi frakturami jsou různě dlouhé a po ukončení růstu jich výrazně ubývá. Nemocní s tímto typem OI mají často modré sclery. Výška postavy bývá mírně nižší než průměrná ve zdravé populaci, ale nevzácně ještě v mezích norem pro daný věk. U významné části případů dochází ke ztrátě sluchu, převážně až v dospělosti. Dentinogenesis imperfecta se objevuje zřídka. Typ I se dědí dominantně. Dochází k přenosu od po-

stiženého rodiče, nebo (pokud nejde o rodinný výskyt OI) ke spontánní nové mutaci – ty jsou poměrně časté. Struktura kolagenu I je normální, ale v tkáních je ho méně. Psychická zátěž nemocných s OI I. typu spočívá v kontrastu jejich normálního vzhledu a zvýšené fragility kostí, které musí podřizovat své chování. Nepřítomnost nápadných symptomů také někdy přispívá k nedorozuměním ve škole nebo s vrstevníky. Mezi významné problémy, jež s sebou typ I přináší, patří opoždění hrubé motoriky, nestabilita kloubů a vazů, svalová slabost. Děti s OI I. typu a jejich rodiče potřebují také psychickou podporu. Rodina by měla mít k dispozici dokumentaci o nemoci svého dítěte, aby se předešlo nedorozumění či obvinění z týrání dítěte při řešení neobvyklých zlomenin. Léčebný plán se soustřeďuje na maximální mobilitu a funkčnost, dosažení co nejvyššího množství kostní hmoty (peak bone mass, PBM) a rozvoj svalové síly. Výsledky zlepšuje včasná rehabilitační péče a dostatek přiměřené fyzické aktivity.

OI II. typu

Je nejzávažnější formou. Již v době porodu má postižené dítě velmi krátké končetiny, malý hrudník a měkký lební kryt. Končetiny často drží v žabí pozici. Typický rtg nález zahrnuje chybějící či omezenou mineralizaci lbi, ploché obratle, krátká široká žebra, krátké široké femory a malformace dlouhých kostí. Na lebce, kostech končetin a obratlech jsou patrné již intrauterinní fraktury. Sclery mají obvykle šedou nebo tmavě modrou barvu. Může být přítomna makrocefalie. Porodní hmotnost bývá nízká, nepříznivou prognózu zhoršuje i častá hypoplázie plic. Postižené děti většinou umírají během několika týdnů. Málo časté delší přežití je spojeno s těžkými respiračními a kardiálními komplikacemi. OI II. typu bývá způsobena novou dominantní mutací genu pro kolagen I nebo je důsledkem parentálního mozaicismu. Fenotypicky podobné velmi závažné typy OI mohou být způsobeny recesivní mutací dalších genů (OI typu VII a VIII). V popředí zájmu je zde stanovení správné diagnózy, psychická podpora rodiny a péče o respirační a oběhové komplikace.

OI III. typu

Nejtěžší přežívající forma. Míra kostní fragility a počty zlomenin se v jednotlivých případech velmi liší. U této formy nejde pouze o snížené množství kolagenu I ve tkáních, je defektní i jeho struktura. Po narození mají postižené děti zkrácené a zakřivené končetiny, malý hrudník a měkkou lebku. Problémy s dýcháním a polykáním jsou u nich běžné. Již při narození bývají patrné vícečetné zlomeniny včetně žebek. Poranění růstových plotének, tah svalů za měkké kosti a časté fraktury dlouhých kostí vedou k progresi deformit. Nemocní mají velice malou postavu, v dospělosti obvykle do jednoho metru. Stav dále komplikují patologická zakřivení páteře, kompresivní zlomeniny obratlů a abnormity tvaru hrudníku. Porušená struktura růstových plotének dává metafyzám a epifyzám vzhled pražené kukuřice („popcorn-like“). Hlava je většinou velká vůči tělu a typický vzhled doplňuje trojúhelníkový obličej v důsledku nepoměrného růstu lebeční klenby a hypoplázie obličejového skeletu. Sclery mohou mít nádech do modra či šeda. Dentinogenesis imperfecta je běžná, nikoli však pod-

mínkou. Tento typ OI má původ v dominantní mutaci genů pro kolagen I, často spontánní. Mívá podobnost se závažnými typy OI (VII a VIII), způsobenými recesivní mutací jiných genů. Nejtěžším úkolem o nemocného s OI III. typu je snaha o snížení počtu fraktur, správné načasování ortopedické operační léčby (nitrodřeňové hřebování), monitorování rozvoje skoliózy a poklesu respiračních funkcí, řešení problémů spojených s velmi malou postavou a zvýšenou únavností. Rodina potřebuje psychologickou podporu, zejména během pacientova prvního roku života. Na místě je léčba bisfosfonáty. Později přicházejí otázky sociální integrace, účast na zájmových aktivitách a udržování výkonnosti. Terapeutický plán směřuje ke zvýšení hybnosti a soběstačnosti, podpoře nárůstu kostní hmoty a svalové síly. Stavů přiměřená fyzická aktivita je žádoucí.

OI IV. typu

Nemocní jsou postiženi mírněji, ačkoli klinický stav kolísá od několika málo zlomenin jako u typu I až po těžké formy připomínající typ III. Diagnóza může být stanovena i později po narození. Dítě nemusí mít fraktury, dokud nechodí. Mírné až závažnější opoždění růstu může být jediným ukazatelem, rozlišujícím tyto jedince od nemocných s OI typu I. K zakřivení dlouhých kostí dochází, ovšem výrazně méně než u typu III. Světle modrý nádech scler během kojeneckého věku se může postupně ztrácet a do

Obr. 1.
Vícečetné fraktury u novorozence s OI: čerstvá na levém femoru, svalek na pravém femoru, deformity na obou bérkách



konce dětství i zcela vymizí. Děti mají kratší femory a humery, jejich tělesná hmotnost je nižší. Zlomeniny dlouhých kostí, komprese obratlů, skoliózy a nestabilita vazů se vyskytuje v různé míře. Dentinogenesis imperfecta je možná. Tento typ OI se dědí autozomálně dominantně. V mnoha případech jde o novou mutaci. Také zde je přítomna defektní struktura kolagenu I. Péče o nemocné spočívá v prevenci zlomenin, načasování ortopedické invaze, observace rozvoje skoliózy, přípravě ve zvládnání situací s malou postavou a svalovou únavností. Psychologická podpora rodiny a terapie bisfosfonáty jsou dalšími postupy. Podobně jako u typu I je třeba zabránit ev. obvinění členů rodiny z týrání dítěte při neznalosti základní diagnózy. Postupná sociální integrace, zájmová činnost a utužování výdrže je součástí základního léčebného plánu vedení k soběstačnosti, nárůstu kostní hmoty a svalové síly, umožňující přiměřenou fyzickou aktivitu.

Studie kanadských vědců (zejména prof. F.H. Glorieux) v posledních deseti letech vyčlenily skupinu nemocných, kteří by klinicky patřili do OI IV. typu, ale vlastností jejich kostní hmoty se liší. Ke klasifikaci podle Sillence tak přibýly dva typy OI: V a VI [9,10]. U žádného z nich nejde o deficit kolagenu I a místo poruchy genetického materiálu není dosud známo. Jejich diagnóza vyžaduje rozbor histologického vzorku kostní tkáně.

OI V. typu

Není formou příliš závažnou. Co se týče frekvence zlomenin a stupně kostních deformit, podobá se typu IV. Charakteristickým znakem tohoto typu je tvorba nápadně hypertrofického svalku po fraktuře nebo operačním zákroku na kosti. Často také dochází ke kalcifikaci interosseální membrány mezi radiem a ulnou, což významně omezuje rotační pohyb předloktí (vážně supinace-pronace). Následkem může být dislokace hlavičky radia. Onemocnění se dědí dominantně a představuje asi 5 % mírně až středně závažných případů OI.

OI VI. typu

Je velmi vzácná. Připomíná formu IV. Odlišit se dá jen nálezem typické poruchy mineralizace v bioptickém vzorku kostní tkáně. Dědí se možná recesivně, bližší údaje zatím nemáme.

OI VII. typu

Někteří nemocní budí dojem typu IV, jiní se spíše podobají OI typu II, mají však bílé sclery, malé hlavy a oválné obličej. Zkrácení femoru, humeru a malá postava jsou časté, stejně jako varózní postavení v kyčlích. Příčinou stavu je recesivní mutace genu CRTAP. Částečná (10 %) exprese CRTAP vede k středně těžké kostní dysplázii, jeho celková absence má letální účinky – toto bylo prokázáno u všech zatím popsáných případů [4].

OI VIII. typu

Nemocní jsou vzhledem podobní typu II nebo III, mají však bílé sclery. Onemocnění je typické těžkou růstovou retardací a demineralizací skeletu. Je způsobeno nepřítomností nebo těžkým deficitem aktivity prolyl 3-hydroxylázy v důsledku recesivní mutace genu LEPRE1 [2].

Diagnóza a diferenciální diagnostika

Je převážně založena na klinických projevech. U mírných forem může tedy její stanovení zejména v útlém věku činit obtíže. Proto je třeba, aby dítě vyšetřil lékař, který má v problematice projevů OI různých typů zkušenosti. Laboratorní vyšetření může ev. vyloučit jiné stavy, případně potvrdit diagnózu (je-li možná identifikace konkrétní mutace). Stanovení diagnózy se opírá o osobní anamnézu (včetně údajů o graviditě a porodu), rodinnou anamnézu a fyzikální vyšetření.

RTG nálezy na skeletu potvrzují zlomeniny (nové i již zhojené), zakřivení dlouhých kostí, komprese obratlů, prořídnutí kostní struktury a wormiánské kůstky v lebečních švech. Wormiánské kůstky jsou malé nadpočetné ostrůvky kostí lbi v místech, kde má být kost jednodílná. Jak už bylo řečeno, jejich nepřítomnost či přítomnost není průkazem ani vyloučením choroby a je třeba je hodnotit pouze v kontextu s ostatními klinickými projevy.

Denzitometrie skeletu přináší informaci o kvantitě kostní hmoty (ne o její kvalitě). Nejčastěji se používá dvouenergová rtg absorpciometrie – DXA. Pokles hodnot má určitý prognostický význam predispozice ke zlomeninám. Denzita kostního minerálu může být snížena u všech typů OI. Výsledek měření spolu s klinickými nálezy pomáhá v rozhodování o terapii, je však jej nutno vždy korigovat na aktuální velikost postavy dítěte.

Laboratorní vyšetření – je-li zavedena, patří sem molekulární analýza genů COL1A1 a COL1A2 ze vzorku krve nebo slin, analýza proteinů kolagenu z kultury fibroblastů získaných biopsií kůže či molekulárně genetické techniky ke zjištění mutací genů LEPRE 1 a CRTAP u recesivních forem OI. Analýza DNA dnes může odhalit více než 90% mutací, způsobujících dominantní formu OI. Je však třeba zdůraznit, že negativní nález OI nijak nevylučuje. Ostatní laboratorní vyšetření nebývá pro diagnózu přínosem. Po zlomenině lze pochopitelně zachytit zvýšenou plazmatickou aktivitu alkalické fosfatázy. U těžších forem OI je častá hyperkalciurie, jež by měla být sledována. Pokud však nezpůsobuje nefrolithiázu, léčba není nutná. Nefrokalcinóza při OI není vzácností a nemá na renální funkci vliv.

Kostní biopsie může pomoci při identifikaci kteréhokoli typu OI. V našich podmínkách však nepatří u dětí s OI k rutinním vyšetřením. Jedná se o invazivní výkon, vyžadující celkovou anestezii. Nejčastěji se provádí z lopaty kosti kyčelní. K izolované biopsii nejsou indikovány děti s hmotností pod deset kilogramů. Vzorek kostní hmoty lze však také úspěšně získat během kterékoli ortopedické operace.

Diferenciální diagnostika

Další typy onemocnění s vysokou lomivostí kosti se vyskytují zřídka:

Osteoporóza s pseudogliomem je těžká forma OI, způsobující též slepotu. Příčinou je mutace genu pro LRP5 – „low density lipoprotein receptor-related protein 5“ [11].

Cole-Carpenterův syndrom představuje OI, provázenou kraniosynostózou a proptózou bulbů.

Bruckův syndrom má kromě OI vrozené kontraktury kloubů. Vzniká na podkladě mutace genu kódujícího kostní specifickou lysyl-hydroxylázu (procollagen-lysine, 2-oxog-

lutarate 5 dioxygenase 2; PLOD2), jež ovlivňuje vznik vazeb mezi řetězci kolagenu [12,13].

Osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlosův syndrom spojuje lomivé kosti a extrémně nestabilní klouby. Malé děti s tímto syndromem mívají rychle se zhoršující zakřivení páteře.

Týrané dítě

Bylo zjištěno, že 7 % dětí s nevysvětlými frakturami má nějaké základní chronické onemocnění [14]. U dětí, jejichž zlomeniny neodpovídají mechanismu úrazu, by se mělo na OI nebo jinou chorobu myslet. Zejména tehdy, jedná-li se o fraktury vícečetné a/nebo je-li v tomto ohledu významná rodinná anamnéza. Zde je důležitá spolupráce lékařů (genetik, ortoped), kteří mají s OI zkušenosti. Mírná forma OI s negativní rodinnou anamnézou se týranému dítěti velmi podobá. Nutno mít na paměti, že OI je diagnóza klinická. Negativní nálezy molekulárně genetického vyšetření OI nevylučuje, neboť může jít o mutaci v jiných genech, než které se vyšetřují. Děti s OI mohou utrpět všechny možné typy fraktur, na jakékoli kosti. Odlišení od týrání je velmi obtížné a vyžaduje pečlivé vyšetření zkušeným odborníkem. Denzitometrie skeletu zde může významně pomoci.

Terapeutické postupy

Onemocnění nelze vyléčit. Léčba se zahajuje a řídí podle komplexního zhodnocení stavu dítěte, počtu utrpěných fraktur a výsledků vyšetření. Zaměřuje se na snížení počtu zlomenin, chirurgické korekce deformit, snížení fragility kostí zvýšením denzity kostního minerálu, léčbu bolesti a snahu o dosažení maximální hybnosti a soběstačnosti.

Životní styl

Od vyslovení podezření na diagnózu OI je třeba pro dítě zvolit jeho věku vhodný životní styl. Okolí (doma i později ve škole) by mělo být přizpůsobeno malé postavě a svalové síle nemocného dítěte. Zdravá strava a pohybové aktivity by měly vést k maximálnímu nárůstu kostní hmoty, svalové síly a bránit rozvoji obezity. Většina dětí s OI má prospěch ze včasné, stavu přiměřené rehabilitační terapie a zájmové činnosti.

Rehabilitace a fyzická aktivita

Fyzická aktivita včetně rekreačního sportování a rehabilitačních cvičení prospívá všem nemocným dětem. Léčebný plán by měl směřovat k podpoře a udržení maximální funkce pohybového aparátu. Znamená to včas začít s posilováním, cvičením s prvky aerobiku a chůzí s oporou. Přiměřený treninkový program pod dohledem zvyšuje u dětí s OI aerobní kapacitu, svalovou sílu a zmírňuje pocity únavy [15]. Již kojenecký věk skýtá řadu možností k posílení svalových skupin a zábraně deformit. Polohováním lze předcházet kontrakturám a malformacím. Jakákoli imobilizace snižuje svalovou sílu a odolnost kardiovaskulárního aparátu i denzita kostního minerálu při ní rychle klesá. Dítě s OI by se nemělo nechávat po delší dobu v jedné poloze, ať už vleže či vsedě. Hlavním cílem rehabilitační péče je zvýšení zdatnosti a nezávislosti na okolí. Výběr cviků musí samozřejmě respektovat specifickou situaci a potřeby každého

konkrétního jedince. Pro děti s OI je zejména vhodný pohyb ve vodě – rehabilitace i plavání. Je třeba se vyhýbat skokům, otřesy a rotace škodí zvláště páteři. Návlek správných technik stoje, sezení a vstávání naopak páteř ochraňuje. Mezi pomocné postupy se při zlepšování hybnosti možná zařadí i celotělové vibrace [16]. Rekreační pohybová aktivita je velmi žádoucí – i pro děti s OI je zdrojem zábavy, integrace do společnosti a fyzické zdatnosti.

Ortopedická léčba

Cílem ortopedické péče je terapie zlomenin a prevence či korekce kostních deformit. Kromě operačních technik se používají ortopedické pomůcky – korekční dlahy. Fraktury kostí se při OI většinou hojí stejně dobře jako u zdravých dětí. Protože dlouhodobá imobilizace vede k významné ztrátě kostní hmoty a použití sádry způsobuje nové zlomeniny, ortopedi se zkušenostmi v péči o nemocné OI doporučují co nejlépejší fixační materiály a znehybnění na nejkratší možnou dobu. Léčebná strategie proto spočívá v co nejrychlejší vertikalizaci a obnovení hybnosti. Při opakovaných zlomeninách dlouhých kostí a/nebo jejich výrazném zakřivení je metodou volby nitrodřeňové hřebování, jež je v současnosti považováno za dostatečně účinné a bezpečné [17]. K modernímu způsobu této léčby patří použití teleskopických hřebů, jež se během růstu kosti prodlužují a oddaluje se tak potřeba jejich výměny. Neteleskopické hřeby vyžadují s růstem výměnu častější. Jsou však jedinou možností u dětí s velmi krátkými a tenkými kostmi. Jiné operační techniky odborníci při OI nedoporučují. Při operačním použití šroubů či kovových dlah se kost často láme nad či pod zpevněným místem. Šrouby také nelze v nekvalitní kostní tkáni dobře ukotvit a kost se dále zeslabuje.

Některé typy OI často provází závažná skolióza. Prevalence deformity páteře mezi jedinci s těžší formou OI je vysoká a deformity páteře s věkem přibývá. Stupeň skoliózy významně pozitivně koreluje s BMI (body mass index) a negativně s denzitou kostního minerálu [18]. Využití korzetů má své limity – většinou progresi zakřivení zcela nezastaví. Rychle se zhoršující těžká zakřivení páteře často

Obr. 2.

Deformita horní končetiny po opakovaných zlomeninách



vyžadují operační zákrok. Řada nemocných dětí s trpí kyfózou a u všech typů OI se objevují kompresivní fraktury obratlů. Imobilizace spojená s jakoukoli ortopedickou operací vede ke ztrátě kostní i svalové hmoty a síly. U dětí s jakoukoli formou OI se včasná rehabilitace po zlomenině nebo operaci vyplácí. Operatěři dále musí uvážit rizika anestezie spojená s dentinogenesis imperfecta, případnou chlopní vadou a možností hypertermie. Vzhledem k poslední jmenovanému riziku je v současné době dávána při výkonech přednost anestezii intravenózní před inhalační [19]. Mezi další problémy lze řadit i riziko fraktury při polohování k operačnímu výkonu a snadnou tvorbu hematomů.

Léčba farmaky

V minulosti byla zkoušena řada preparátů, jež se však neosvědčily: vitamín C, magnesium, kalcitonin (u dospělých ještě fluoridy či anabolické steroidy). Ačkoli řada nemocných s OI má menší postavu, růstový hormon do doporučených postupů léčby nepatří. U dospělých se v léčbě osteoporózy nyní uplatňuje svým profarmačním účinkem také parathormon. U dětí není tato terapie povolena vzhledem k riziku vzniku kostního tumoru.

V současné době mají vedoucí úlohu při léčbě dětské OI bisfosfonáty. Podle praktických zkušeností a literárních údajů bisfosfonáty i u dětí s OI snižují počet zlomenin, zlepšují densitu kostního minerálu a omezují bolesti. Kombinace terapie bisfosfonáty a fyzikální léčby u nemocných zvyšují míru hybnosti. Nejlepší výsledky léčby lze zaznamenat u dětí s těžším průběhem choroby [20] a během prvních tří či čtyř let terapie [21]. Účinek je závislý na růstu, takže čím mladší je pacient, tím výraznější odezva. Nejvíce zkušeností v léčbě dětské OI bylo prezentováno s i.v. pamidronátem, zkoušen byl též neridronát [22], dobře účinný a bezpečný je podle posledních zpráv i zoledronát [23]. V současné době nejsou dostupná žádná data, vyhovující kritériím Evidence Based Medicine, jež by podporovala indikaci terapie bisfosfonáty u mírných forem OI. Léčba se proto doporučuje u OI III. typu nebo při opakovaných frakturách dlouhých kostí. Její účinnost byla nedávno ověřena i při OI VII typu [24]. U OI VI. typu sice vede použití pamidronátu také ke zvýšení kostní hmoty a poklesu počtu zlomenin, nicméně ne tak výrazně jako u jiných typů choroby [25]. Dolní věková hranice terapie bisfosfonáty u těžké formy OI stanovena není [26]. Mezi její nejčastější nežádoucí účinky patří horečnatá „flu-like“ reakce akutní fáze, zejména při prvním i.v. podání u malého dítěte. Vzhledem k dlouhému poločasu bisfosfonátu v kostní tkáni existuje nejistota ve vztahu k možnému poškození plodu při budoucí graviditě léčené dívky [27]. Dosud bylo shromážděno celkem 51 pozorování expozice bisfosfonátům bezprostředně před a nebo během gravidity. 32x šlo o alendronát, 11x o pamidronát, 5x o etidronát, 2x o risedronát, 1x o zoledronát. Ani u jednoho z narozených dětí nebyla pozorována skeletální či jiná vrozená malformace [28]. Také ve způsobu aplikace není zatím jasno. Podle některých autorů je účinnost perorálně podávaných bisfosfonátů s i.v. pamidronátem srovnatelná [29,30,31,32], nicméně recentní randomizovaná a placebem kontrolovaná studie s perorálním risedronátem to neprokazuje [33]. Jednalo se zde ovšem o mírnou formu onemocnění.

Léčba bisfosfonáty není při OI kauzální. To s sebou stále přináší řadu dalších nezodpovězených otázek: ačkoli při terapii stoupá densita kostního minerálu, nemusí u všech léčených dojít k výraznému poklesu počtu zlomenin. Není bezpečně ověřený algoritmus dávkování ani délky terapie [34,35]. Zkouší se postupy s nízkými dávkami [36], intermitentní terapie s přestávkou po 3–5 letech nebo postupné vysazování preparátu. Mezi dlouhodobé účinky léčby nepochybně patří proužkování v oblasti metafyz na nativním radiogramu, tzv. „zebra lines“ [37] (obr. 3). Pokles kostního obratu u léčených dětí údajně metafyzární remodelaci nesnižuje [38], ale pro tvrzení, že při terapii bisfosfonáty nemůže dojít ke vzniku hyperdenzní a křehké kostní tkáně, nemáme jednoznačný důkaz. Během léčby je popsáno i opožděné hojení zlomenin nebo operačních osteotomií [39], ačkoli se tak v 70 % případů neděje [40]. Na kvalitu zhojení fraktury jeho případné opoždění vliv nemá. Během terapie i.v. pamidronátem lze ve vzorku kostní tkáně také zastihnout zvětšené osteoklasty s vyšším počtem jader. Zatím není jasné, čeho jsou známkou. Uvažované teorie o toxickém působení pamidronátu nijak doloženy nebyly [41]. Když je léčba bisfosfonáty ukončena či přerušena, dítě dále roste. Ačkoli ještě dva roky po terapii je kostní obrat prokazatelně utlumen, v nově vzniklé kostní tkáni v oblasti metafyz může riziko zlomeniny stoupat [42,43]. Nejvhodnější způsob, trvání a dlouhodobý bezpečnostní profil léčby dětí s OI bisfosfonáty bude třeba ověřit dalšími studiemi [32].

U dospělých se v současné době hojně diskutuje o vztahu terapie bisfosfonáty a výskytu osteonekrózy čelisti. Ve většině případů se jedná o nemocné s onkologickou problematikou, kteří dostávají bisfosfonáty ve významně vyšší dávce než pacienti s OI a rozvoj osteonekrózy spustí stomatologický zákrok v dutině ústní. U nemocných s OI je i při dlouhodobé terapii bisfosfonáty riziko osteonekrózy čelisti velice nízké [44]. U dětí nebyla dosud při terapii bisfosfonáty komplikace typu osteonekrózy čelisti popsána vůbec. Přitom existují doklady o šedesáti extrakcích zubů u dětí a mladistvých, provedených během terapie bisfosfonáty [45]. Nicméně pro jistotu je vhodné dodržovat některá opatření: je-li to možné, plánované invazivní stomatologické zákroky provést ještě před zahájením léčby bisfosfonáty. Nepokračovat v podávání bisfosfonátu, dokud není rána po výkonu řádně zhojena.

Přestože bisfosfonáty nejsou pro OI lékem kauzálním, zatím se osvědčily nejlépe. Do budoucna jsou výzkumně řešeny otázky genové terapie. Intrauterinní transplantace fetálních mesenchymálních kmenových buněk plodům myši s geneticky navozenou OI u nich významně snižuje počty fraktur a kostních deformit [46].

Projevy choroby kromě zlomenin

Respirační trakt: těžké formy OI s deformitami páteře a žeber provází nedostatečný objem hrudníku a restriktivní plicní choroba. Mimo zlomenin žeber a kyfoskoliózy se na rozvoji těchto obtíží podílí snížená síla mezižeberních svalů, chronická bronchitida či astma. Může dojít k bronchomalácii, ojedinele vedoucí k obstrukci horních cest dýchacích a vyžadující až tracheostomii [47]. U závažných průběhů OI, zvláště III. typu, patří respirační komplikace

a těžké pneumonie k častým příčinám úmrtí. Bronchodilatační terapie a léčba kyslíkem, případně s pozitivním přetlakem, může pomoci. Strukturální abnormality kolagenu vedou k poruše plicních funkcí u všech typů OI. Mezi nemocnými je vyšší výskyt pneumonií a astmatu než ve zdravé populaci.

Neurologická problematika: u závažnějších průběhů OI mohou být nemocní ohroženi bazilární invaginací [48]. Jedná se o životu nebezpečnou komplikaci, jejíž výskyt nelze předvídat. U některých dětí s těžší OI se rozvíjí i hydrocefalus. Většinou bývá komunikující a nevyžaduje vždy řešení zkratem.

Pojivová tkáň: u nemocných s OI velmi snadno vznikají hematomy a odřeny. Jejich pokožka je méně elastická, mohou mít těž dysbalanci koagulačních proteinů. Po šití u nich zůstávají výrazné jizvy. Svalová síla je snížena, nejvíce u těžších forem onemocnění. Hypermobilita kloubů je běžná. V důsledku toho u nemocných OI snáze dochází k podvrtnutí nebo vymknutí kloubu. Většina nemocných má ploché nohy. Častěji než v ostatní populaci se objevují hernie.

Kardiovaskulární aparát: výskyt vrozených srdečních vad se u dětí s OI neliší od ostatní populace. Lidé s OI však mohou inklinovat k onemocnění aortální chlopně a k prolapsu chlopně mitrální. Jsou u nich popsány úspěšné náhrady chlopní. Mutace v genech řídících tvorbu řetězců kolagenu mohou znamenat vyšší predispozici k aneurysmatu aorty.

Zuby: asi u poloviny dětí s OI můžeme nalézt dentinogenesis imperfecta. Stupeň poškození zubní skloviny nijak nesusouvisí se závažností nálezu na kostech a může se výrazně lišit i mezi členy jedné rodiny. Zuby mléčného chrupu mají vždy horší kvalitu než zuby trvalé. Často se vyskytují poruchy skusu, vyžadující ortodontickou terapii. Při hypoplázii maxilly je někdy nutné provést i stomatologický operační výkon. Léčba bisfosfonáty může podle některých prací také způsobit opožděné prořezání zubů [49].

Sluch: ke ztrátě sluchu dochází nejčastěji ve třetí či čtvrté dekádě života. Příčinou jsou strukturální poruchy převodních kůstek středního ucha, někdy i abnormality v oblasti vnitřního ucha [50]. Sluch je třeba u dětí s OI opakovaně vyšetřovat, dysfunkce středního ucha ve spojitosti s otitidami ohrožují nemocné mladší dvaceti let mnohem častěji než jejich zdravé vrstevníky [51].

Oči: barevný odstín bělma zčásti závisí na rozptylu určitých vlnových délek světelného spektra, způsobeném abnormální a/nebo zeslabenou vazivovou matrix. U všech typů OI bývá ztenčena rohovka [52]. Nemocní častěji než zdravá populace trpí myopií. Popsána byla spontánní ruptura sclery s prolapsu uvey a ohrožením zraku [53]. Při OI I. typu může být u dítěte patrný arcus corneae, ale s hypercholesterolemií to nesusouvisí.

Ledviny: při OI lze velmi často zastihnout hyperkalcii různého stupně. Asi u pětiny nemocných s OI a hyperkalcii dochází k rozvoji nefrolitiázy. Kontroly kalcie jsou proto vhodné zvláště při suplementaci vyšší dávkou vápníku.

Gastrointestinální trakt: nemocní OI často trpí obstipací. U těžších případů k tomu přispívá výraznější pocení, protruze acetabula a deformace pánve.

Obecný přístup k nemocnému dítěti s OI

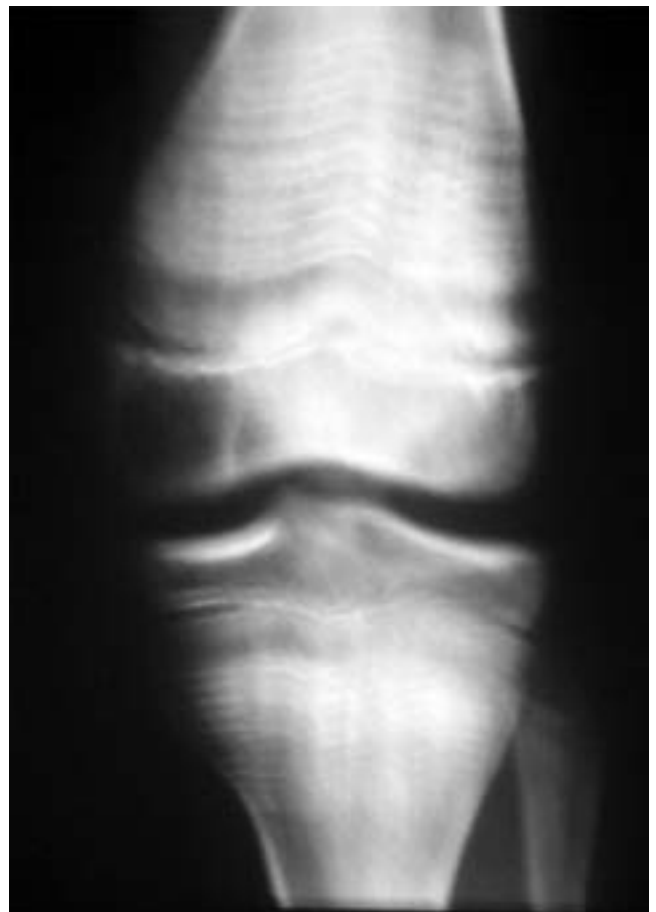
Ošetřující praktický lékař pro děti a dorost by se neměl péče o dítě s OI zbytečně obávat. Jeho úlohou je koordinovat práci řady potřebných odborníků. Pro dítě je třeba stanovit léčebný plán k optimalizaci kvality života a dosažení co nejvyššího PBM, s důrazem na co nejmenší závislost na okolí a co největší začlenění jedince do společnosti. Úzká spolupráce celé rodiny je naprosto nezbytná. Vyrovnat se s existencí dítěte s OI je pro rodinu velkou zkouškou. Rodiče potřebují laskavý a otevřený přístup zdravotníků i komplexní odbornou spolupráci. Měli by být také včas nasměrováni k orgánům sociální péče.

Kojenec

Nevyžaduje zvláštní úpravu postýlky, postačí běžná matrace. Všechny děti s OI mají měkké lebeční kosti. Aby se předešlo deformacím tvaru lbi, je třeba omezit tlak na záhlaví. Toho lze dosáhnout několika režimovými opatřeními – v poloze na zádech používat pod hlavičku kruhovou podložku, preferovat polohu dítěte na boku s oporou a často ji měnit, přenášet kojence opřeného o vlastní rameno nebo v bezpečném závěsu. Při přebalování dítěte nezvedejte pánev tahem za kotníky, mohlo by dojít k fraktuře. Je vhodné je přidržet jednou rukou v kříži, druhou je očistit a vyměnit

Obr. 3.

Příčné proužkování typu „zebra lines“ po podávání bisfosfonátů



plenu. Dítě nemusí být ukládáno a přenášeno jen na měkké podložce. Měla by mu být ponechána možnost postupně se zvyšující spontánní pohybové aktivity, zejména ve vodě při koupání. Nošení, chování a ukládání na bok s častou změnou polohy kojencům s OI prospívá. Drtivou většinu z nich lze v běžném držení dobře kojít. Problémem někdy může být slabší intenzita sání, vyžadující častější a kratší krmení. Zejména u těžších forem OI mohou kojení ztížit dechové obtíže a problémy s polykáním. Pomalejší růst a kratší délka těla budí někdy mylný dojem neprospívání. Odříhnout po jídle je třeba kojence s OI nechat s jemným držením přes ruku a lehkým poklepem nebo třením na zádičkách. U starších kojenců a batolat se běžným způsobem pozvolna přechází na tužší stravu. Při manipulaci s kojencem je nutné používat pomalé a jemné pohyby. Žádné tlaky, tahy, rotace, ohýbání či napřimování končetin proti jeho odporu nejsou na místě, významně zvyšují riziko zlomeniny. Nezvedejte děti s OI držení v axillách nebo stiskem okolo hrudního koše, mohla by nastat fraktura žeber. Nejlepší je jednou rukou podložit hlavičku a trup a druhou vzít dítě pod zadečkem. Při úchopu mějte prsty roztažené, aby se jejich tlak rozprostřel na větší plochu. Při převlékání a ukládání dítěte chraňte jeho předloktí, prsty a kotníky. Oděv se šetrně navléká na končetiny. Tahání, rotace nebo uvíznutí končetin v oděvu může vést ke zlomenině. Děti s OI potřebují tak jako ostatní kojenci fyzický kontakt. Rodiče a členové rodiny by je měli chovat a dotýkat se jich. Lze je nosit na rukou, opřené o rameno. Ramena k opoře dítěte střídáme, aby se stimulovaly jeho krční svaly na obou stranách. Kdo chce dítě zvednout, měl by se k němu sklonit, přiložit je k sobě a vzpřimovat se už s ním. Je to lepší než je do výšky dospělého zvedat pouze rukama. Jakmile je dítě schopno bezpečně držet zpřímá hlavičku, nosí se obličejem vpřed, se zády opřenými o hrudník přenášející osoby. Ta drží dítě jednou rukou okolo trupu a druhou pod zadečkem.

Kojenci s frakturou mají postiženou končetinu fixovanou dlahou. S jejími rozměry a vahou nutno počítat při polohování dítěte a manipulaci s ním. Při jakékoli zlomenině je nutné podávat léky s analgetickým účinkem. Tvrzení, že u nemocných s OI bolí fraktura méně, je nesmyslné. Kojenci s chronickou bolestí jsou rozmrzeli a plačtiví, brání se pohybu nemocné části těla, někdy se zdají apatičtí. Nedokážou bolest nijak lokalizovat. Rozmrzelost dítěte proto může být známkou nové fraktury. Fixace místa předpokládané zlomeniny vede k uklidnění dítěte. Bolest může být zmírněna také teplou koupelí.

Používaná autosedačka by měla odpovídat hmotnosti a velikosti dítěte a jeho schopnosti sedět. Měkká podložka s omyvatelným povrchem je nejlepší. Důležitou součástí sedačky jsou vhodně polstrované popruhy k uchycení dítěte a opěrka hlavy. Děti s nejtěžší formou OI je někdy nutné převážet vleže, autosedačka se pro ně nehodí.

Ačkoli péče o kojence s OI má být co nejhleduplnější, je plně v zájmu dítěte dopřát mu možnost pohybu a stimulů okolí. Omezení hybnosti by vedlo ke ztrátě svalové a kostní hmoty a důsledkem by byly jen častější fraktury.

Starší dítě

Přístup k nim se v základu neliší od péče o ostatní dětskou populaci. S nemocnými s OI je pouze nutno zacházet se zře-

telem na základní chorobu, aby při fyzikálním vyšetření nebo nešetrné rehabilitaci zbytečně nedošlo ke zlomenině. OI sama o sobě není kontraindikací očkování. Očkování proti chřipce a původcům respiračních chorob je naopak vhodné. Dítě by mělo absolvovat rutinní screeningová vyšetření, před začátkem školní docházky je na místě vyšetření audiologické. Při prohlídkách by měl praktický lékař pátrat po počínající skolióze.

Hmotnost by měla být udržována přiměřená výšce postavy. Nemocní s malou postavou a omezením pohybu mohou mít sklon k obezitě, která není žádoucí. V závislosti na tíži choroby a počtu prodělaných zlomenin se snažíme dopřát dítěti co nejvíce přiměřené fyzické aktivity. Jeho obratnost a schopnost udržet rovnováhu je nejlepší prevencí pádu, při kterém hrozí zlomenina nejčastěji. Dítě s lehčí formou OI může bez problémů navštěvovat mateřskou školu, bude-li personál srozuměn s vyšší mírou dohledu a rodiče tolerantní vůči možnosti zlomeniny. Je to lepší než dítě z kolektivní vrstevníku zcela vyřadit. Začátek školní docházky nemusí být odkládán. Učitelé by samozřejmě měli být informováni o povaze choroby. Ne všichni vědí, že OI mentální defekt nepůsobí. Škola by měla mít bezbariérový přístup a prostředí ve škole je vhodné nemocnému dítěti co nejvíce přizpůsobit. Je důležité učitelům připomínat, že chronicky nemocné dítě má potřebu intelektuálního rozvoje a sociální interakce stejnou jako jeho zdraví vrstevníci. Ve spolupráci s ošetřujícím lékařem je potřeba individuálně určit, kterých školních činností se dítě vzhledem k jeho zdravotní situaci může zúčastnit. Paušální zákaz zejména všech fyzických aktivit je zcela nevhodný.

Často se zapomíná, že nejen rodiče (a někdy i sourozenci), ale také nemocné dítě samo zejména při těžší formě OI potřebuje psychologické vedení, aby ve starším školním a posléze dorostovém věku získalo dostatek sebevědomí a možnost sociální integrace ve skupině vrstevníků. Mělo by se naučit samostatnosti a zodpovědnému chování, aby v dospělosti ve společnosti plně obstálo.

Závěr

Péče o dítě s OI by měla být přizpůsobena individuálním potřebám každého nemocného jedince. Vždy musí být týmová. Kromě genetického poradenství rodině by se na ní měl podílet pediatr se zkušenostmi s dětskou OI, ortoped, rehabilitační pracovník, psycholog a podle potřeby neurolog, otorhinolaryngolog, logoped, atd. Mírné a lehké formy onemocnění předpokládanou délku života nijak neovlivňují. Progredující deformity u OI III. typu mají prognózu horší díky zvýšené vnímavosti k respiračním infektům a zhoršení funkce kardiovaskulárního aparátu. K obtížím však nezřídka dochází až v pozdním středním věku nebo u seniorů. Frekvence zlomenin je přísně individuální, po ukončení růstu klesá. Nemocní však patří mezi velmi rizikovou skupinu ve vztahu k rozvoji pozdější osteoporózy, u žen zejména v souvislosti s menopauzou. **OI nijak neovlivňuje fertilitu.** Řada nemocných má své vlastní děti. Dívky a ženy s OI by proto měly být včas informovány o problémech gravidity a porodu.

V řadě zemí pracují sdružení rodičů a pacientů s OI. Možnost napojení na takovou organizaci může pro rodinu nemocného dítěte mnoho znamenat. S její pomocí dokáže

řešit řadu problémů, které v osamocení mohou vypadat nepřekonatelně. V Evropě aktivity mnoha států zastřešuje OI-FE (Osteoporosis Imperfecta Federation Europe – viz webová stránka <http://www.oife.org/>); v USA pracuje OIF (Osteogenesis Imperfecta Foundation <http://www.oif.org/>). Možná se v tomto ohledu blýská na lepší časy i v ČR. Jedna mladá žena s OI III. typu u nás začíná organizovat sdružení pro osoby s OI. Podívejte se na webové stránky <http://www.lomivky.webnode.cz/> a pokud znáte nebo máte ve své péči nemocné s OI, upozorněte je na ně.

Literatura

- Byers PH, Krakow D, Nunes ME et al. Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI). *Genet Med* 2006;8(6):383–388.
- Cabral WA, Chang W, Barnes AM, et al. Prolyl-3-hydroxylase 1 deficiency cause a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nature Genet* 2007;39(3):359–365.
- Morello R, Bertin TK, Chen Y et al. CRTAP is required for prolyl-R-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell* 2006;127(2):291–304.
- Barnes AM, Chang W, Morello R et al. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 2006 Dec 28;355(26):2757–2764.
- Baldrige D, Schwarze U, Morello R et al. CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat* 2008;29(12):1435–1442.
- Kamoun-Goldrat A, Pannier S, Huber C et al. A new osteogenesis imperfecta with improvement over time maps to 11q. *Am J Med Genet A* 2008;146A(14):1807–1814.
- Land C, Rauch F, Munns CF et al. Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Effect of intravenous pamidronate treatment. *Bone* 2006;39(4):901–906.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16(2):101–116.
- Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000;15(9):1650–1658.
- Glorieux FH, Ward LM, Rauch F et al. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* 2002;17(1):30–38.
- Ai M, Heeger S, Bartels CF et al. Clinical and molecular findings in osteoporosis-pseudoglioma syndrome. *Am J Hum Genet* 2005;77(5):741–753.
- Ha-Vinh R, Alanay Y, Bank RA et al. Phenotypic and molecular characterization of Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with contractures of the large joints) caused by a recessive mutation in PLOD2. *Am J Med Genet* 2004;131(2):115–120.
- Berg C, Geipel A, Noack F et al. Prenatal diagnosis of Bruck syndrome. *Prenat Diagn* 2005; 25(7):535–538.
- Marlowe A, Pepin MG, Byers PH. Testing for osteogenesis imperfecta in case of suspected non-accidental injury. *J Med Genet* 2002;39(6):382–386.
- Van Brussel M, Takken T, Uiterwaal CS et al. Physical training in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 2008;152(1):111–116.
- Semler O, Fricke O, Vezyroglou K et al. Results of a prospective pilot trial on mobility after whole body vibration in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Clin Rehabil* 2008;22(5):387–394.
- Wolf H, Sarahrudi K, Vécsei V. Intramedullary osteosynthesis for fracture associated with osteogenesis imperfecta. *Injury* 2009;40(3):315–320.
- Watanabe G, Kawaguchi S, Matsuyama T, Yamashita T. Correlation of Scoliotic Curvature With Z-Score Bone Mineral Density and Body Mass Index in Patients With Osteogenesis Imperfecta. *Spine* 2007;32(17):E488–E494.
- Ogawa S, Okutani R, Suehiro K. Anesthetic management using total intravenous anesthesia with remifentanyl in a child with osteogenesis imperfecta. *J Anesth* 2009;23(1):123–125.
- Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res* 2005;20(7):1235–1243.
- Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric effects of long-term therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):511–516.
- Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(5):758–763.
- Brown JJ, Zacharin MR. Safety and efficacy of intravenous zoledronic acid in paediatric osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22(1):55–63.
- Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Intravenous Pamidronate in Osteogenesis Imperfecta Type VII. *Calcif Tissue Int* 2009;84(3):203–209.
- Land C, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta type VI in childhood and adolescence: Effects of cyclical intravenous pamidronate treatment. *Bone* 2005;40(3):638–644.
- Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S et al. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 2006;149(2):174–179.
- Chan B, Zacharin M. Maternal and infant outcome following pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia and osteogenesis imperfecta before conception: a report of four cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2017–2020.
- Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(12):1146–1148.
- Dimeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006;21(1):132–140.
- Shah I, Johari A. Oral bisphosphonate treatment for osteogenesis imperfecta – an Indian perspective. *Ann Trop Paediatr* 2007;27(1):39–43.
- Akay T, Turan S, Guran T, Bereket A. Alendronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr* 2008;45(2):105–109.
- Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD005088.
- Rauch F, Munns C, Land C et al. Risedronate in the Treatment of Mild Pediatric Osteogenesis Imperfecta: A Randomized Placebo-Controlled Study. *J Bone Miner Res* 2009 Mar 3. [Epub ahead of print].
- Rauch F, Glorieux FH. Treatment of children with osteogenesis imperfecta. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4(4):159–164.
- Poyrazoglu S, Gunoz H, Darendeliler F et al. Successful results of pamidronate treatment in children with osteogenesis imperfecta with emphasis on the interpretation of bone mineral density for local standards. *J Pediatr Orthop* 2008;28(4):483–487.
- Goksen D, Coker M, Darcan S et al. Low-dose intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *Turk J Pediatr* 2006;48(2):124–129.
- Al Muderis M, Azzopardi T, Cundy P. Zebra lines of pamidronate therapy in children. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(7):1511–1516.
- Senthilnathan S, Walker E, Bishop NJ. Two doses of pamidronate in infants with osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2008;93(5):398–400.
- Munns CF, Rauch F, Zeitlin L et al. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res* 2004;19(11):1779–1786.
- Alharbi M, Pinto G, Finidori G et al. Pamidronate treatment of children with moderate-to-severe osteogenesis imperfecta: A note of caution. *Horm Res* 2009;71(1):38–44.
- Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Large osteoclasts in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving intravenous pamidronate. *J Bone Miner Res* 2009;24(4):669–674.
- Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta: Effect of Treatment Discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1268–1274.
- Rauch F, Cornibert S, Cheung M, Glorieux FH. Long-bone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2007;40(4):821–827.
- Malmgren B, Aström E, Söderhäll S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med* 2008;37(4):196–200.
- Schwartz S, Joseph C, Iera D, Vu DD. Bisphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions: a case series. *J Can Dent Assoc* 2008; 74(6):537–542.
- Guillot PV, Abass O, Bassett JH et al. Intrauterine transplantation of human fetal mesenchymal stem cells from first trimester blood repairs bone and reduces fractures in osteogenesis imperfecta mice. *Blood* 2008;111(3):1717–1725.
- Johnson K, Pineda M, Darrow D et al. Neonatal upper airway obstruction in osteogenesis imperfecta: series of three cases and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008;117(1):27–31.
- Ibrahim AG, Crockard HA. Basilar impression and osteogenesis imperfecta: a 21-year retrospective review of outcomes in 20 patients. *J Neurosurg Spine* 2007;7(6):594–600.
- Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Le Merrer M. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci* 2008;116(3):195–198.
- Mnari W, Hafsa C, Salem R et al. L'ostéogénèse imparfaite, cause rare de surdit  chez l'enfant *Arch Pediatr* 2008;15(11):1663–1666.
- Pillion JP, Shapiro J. Audiological findings in osteogenesis imperfecta. *J Am Acad Audiol* 2008;19(8):595–601.
- Evereklioglu C, Madenci E, Bayazit YA et al. Central corneal thickness is lower in osteogenesis imperfecta and negatively correlates with the presence of blue sclera. *Ophthalmic Physiol Opt* 2002;22(6):511–515.
- Pirouzian A, O'Halloran H, Scher C et al. Traumatic and spontaneous scleral rupture and uveal prolapse in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2007;44(5):315–317.

Poruchy kostního metabolismu u dětí s nefrotickým syndromem

J. FEBER¹, P. GEIER¹

¹Department of Pediatrics, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Canada

SOUHRN

Feber J., Geier P.: **Poruchy kostního metabolismu u dětí s nefrotickým syndromem**

Tento článek se zabývá nežádoucími účinky léčby glukokortikoidy na kosti u dětí s nefrotickým syndromem. Zvláštní pozornost je věnována poruchám růstu, změnám kostní denzity a patologickým zlomeninám v této populaci. Glukokortikoidy negativně ovlivňují kostní metabolismus především útlumem kostní novotvorby a ovlivněním činnosti osteoklastů. Nové poznatky do této problematiky vneslo poznání triády osteoprotegerin (OPG)/RANK-ligand/RANK. Prostřednictvím inhibice OPG a následnou stimulací exprese RANK-L na osteoblastech glukokortikoidy stimulují osteoklastogenezu. Z dostupných literárních údajů se zdá, že poruchami kostního metabolismu jsou zvláště ohroženi pacienti se steroid-dependentním a steroid-rezistentním nefrotickým syndromem, kteří vyžadují opakovanou/dlouhodobou léčbu kortikoidy. Jsou diskutovány možnosti zmírnění nežádoucích účinků léčby nefrotického syndromu glukokortikoidy a to steroid-šetřící léčebné režimy, léčba vitamínem D, kalcíem, bisfosfonáty a kalcitoninem.

Klíčová slova: kostní denzita, růst, kortikoidy, nefrotický syndrom, děti

SUMMARY

Feber J., Geier P.: **Bone metabolism disorders in children with nephrotic syndrome**

The article deals with the adverse effects that glucocorticoid therapy has on the bones of children with nephrotic syndrome. Special attention is paid to growth disorders, alterations in bone density and pathological fractures in this population. Glucocorticoids negatively affect bone metabolism, in particular by suppressing bone formation and affecting the activity of osteoclasts. This was better understood by studying the osteoprotegerin (OPG)/RANK-ligand/RANK triad. Through inhibition of OPG and subsequent stimulation of RANK-L expression in osteoblasts, glucocorticoids stimulate osteoclastogenesis. The available literary data suggest that bone metabolism disorders pose a threat especially to patients with steroid-dependent and steroid resistant nephrotic syndrome, requiring repeated/long-term corticoid therapy. Potential ways of reducing the adverse effects of glucocorticoid therapy for nephrotic syndrome are discussed, such as steroid-sparing regimens and treatment with vitamin D, calcium, bisphosphonates and calcitonin.

Keywords: bone density, growth, corticoids, nephrotic syndrome, children

Osteologický bulletin 2009;14(2): 58–62

Adresa: Janusz Feber, MD, FRCPC, Associate Professor of Pediatrics, Division of nephrology, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Eastern Ontario, 401 Smyth Road, Ottawa, ON K1R 1C8, Canada; e-mail: jfeber@cheo.on.ca

Došlo do redakce: 2. 4. 2009

Přijato k tisku: 15. 5. 2009

Úvod

Nefrotický syndrom (NS) je poměrně častým glomerulárním onemocněním u dětí od 2 do 10 let. Incidence NS se odhaduje na 1–7/100 000 dětské populace [1–3]. Nejčastější příčinou nefrotického syndromu v dětském věku je nemoc minimálních změn glomerulů. Ve velké většině případů je NS u dětí steroid-senzitivní (SSNS); to znamená, že dobře reaguje na léčbu glukokortikoidy (GC) [1,4]. Přibližně u 10–20 % dětí je NS steroid-rezistentní (SRNS) [3,5] a k navození remise je nutno použít kombinaci imunosupresiv a GC. V případě SSNS se pro léčbu první ataky v současné době nejčastěji používá standardní léčba, která spočívá v podávání prednisonu 60 mg/m²/den po dobu 4–6 týdnů a prednisonu 40 mg/m²/48 hodin dalších 4–6 týdnů [4,6]. Léčba úvodní ataky NS tedy trvá minimálně 2–3 měsíce. Někteří autoři doporučují dokonce delší úvodní léčbu pro terapii SSNS. Uvádějí, že delší úvodní léčba snižuje počet následných relapsů. Tento efekt je patrný při prodloužení

úvodní terapie na dobu 6 až 7 měsíců [7]. U SRNS je úvodní léčba GC protražovaná a trvá obvykle několik měsíců až let. GC se v těchto případech používají v kombinaci s jinými imunosupresivy, např. cyclosporinem A (CyA), cyklofosfamidem nebo mykofenolát mofetilem (MMF). V řadě případů se u dětí s NS po navození remise a ukončení terapie GC objeví relapsy. Vyskytnou-li se dva po sobě jdoucí relapsy do 14 dnů od skončení léčby, nebo během snižování dávky GC, hovoříme o steroid-dependentním NS (SDNS). Tito pacienti vyžadují poměrně intenzivní GC terapii po různě dlouhou dobu pro navození remise a pro udržení dlouhodobé remise NS.

Léčba kortikoidy i NS sám o sobě mohou ovlivňovat kostní metabolismus. Klinické známky poruch kostního metabolismu jsou obvykle mírné a proto mohou uniknout pozornosti. Cílem tohoto článku je podat přehled současných znalostí o poruchách kostního metabolismu u dětí s NS.

Poruchy růstu

Poruchy růstu u dětí s NS mohou být způsobeny a) samotnou nemocí a b) léčbou GC.

Nefrotický syndrom jako příčina poruch růstu

Poruchy růstu byly pozorovány u dětí s NS již před zavedením GC do jeho léčby [8]. Proto se předpokládalo, že u dětí s NS se vyvine proteinová malnutrice, která je způsobena velkými ztrátami bílkovin a hypoalbuminemií [9]. Pozdější práce ale prokázaly, že se nejedná o pouhou prostou malnutrici, ale i o ztráty specifických růstových faktorů. Haffner prokázal, že u dětí s NS je v moči pětikrát vyšší koncentrace IGF-I a IGF-II než u kontrol [10]. V séru pacientů s NS se dále nacházejí zvýšené koncentrace IGF-binding proteinu (IGF-BP), které mají schopnost inhibovat účinky IGF v cílových orgánech kompeticí na receptoru IGF typu 1. Tato porucha vazby IGF na cílové receptory se pravděpodobně podílí významně na poruchách růstu a tkáňovém katabolismu během nefrotického stavu [10].

Z výše uvedeného vyplývá, že mechanismy vedoucí k poruše růstu u dětí jsou komplexní a zahrnují jak proteinovou malnutrici (především u pacientů s SRNS, u kterých se dlouhodobě nedaří navodit remisi), tak ztrátu specifických růstových faktorů a změny v zastoupení jednotlivých proteinů v séru pacientů s nefrotickým syndromem.

Léčba glukokortikoidy

GC mohou negativně ovlivnit růst přímým působením na buněčný metabolismus, inhibicí účinku růstového hormonu, nebo somatomedinu a/nebo ovlivněním kalcio-fosfátového metabolismu [11]. GC redukuje proteosyntézu v osteoblastech. Tato redukce je pravděpodobně mediována prostřednictvím GC receptoru, který ovlivňuje funkci mnoha důležitých genů v osteoblastech, včetně genů kódujících syntézu kolagenu typu 1, osteocalcinu, osteopontinu, alkalické fosfatázy a kolagenázy [12]. To má za následek snížení osteoneogeneze, množství osteoidního lemu a tloušťky trabekulární kosti [13].

V posledních letech se objevují práce, které prokazují, že léčba GC způsobuje nerovnováhu mezi koncentrací RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B) a RANK-Ligand, což vede ke snížení novotvorby kostí [14].

Vliv GC na funkci osteoklastu je mnohem komplikovanější a publikace na toto téma přinášejí protichůdné závěry [15]. Histomorfometrické vyšetření lopaty kosti kyčelní u dětí s patologickou zlomeninou (jejíž příčinou bylo dlouhodobé podávání GC) ukazuje významnou redukci v poměru plocha osteoklastu/plocha kosti s nízkým kostním obrátem. Na druhou stranu objevení parakrinní triády osteoprotegerin (OPG)/RANK-ligand/RANK rozšířilo poznání o účinku GC na kost. RANK-ligand se s vysokou afinitou váže na RANK a společně s macrophage colony-stimulating factor stimuluje osteoklastogenezu. Třetí molekula, OPG, má silný inhibiční vliv na osteoklastogenezu a skeletální resorpci. Tento inhibiční vliv uplatňuje svým působením jako falešný receptor pro RANK-ligand [15].

Studie in vitro ukázaly, že GC způsobují výraznou inhibici OPG s následující stimulací exprese RANK-ligand na lidských osteoblastech [16]. Předpokládá se, že toto je jeden z mechanismů, kterým GC stimulují osteoklastogenezu ve-

doucí k hyper-resorpčnímu stavu [15].

GC mají přímý efekt na funkci chondrocytu [17] a nepřímý efekt na růst prostřednictvím osy růstový hormon/IGF I [18]. Dlouhodobá léčba GC může také vést k myopatii [19]. GC tak redukuje dva důležité mechanické faktory (svalová síla a změny v délce kosti) které normálně podporují mineralizaci kostí během vývoje [20]. Navíc GC snižují vstřebávání vápníku ve střevě a zvyšují vylučování vápníku močí což indukuje hypokalcémii. Ta je stimulem pro zvýšenou sekreci parathormonu, který potom stimuluje kostní resorpci [14].

Výsledkem působení NS a léčby GC na kost je zpomalení růstu (přínejmenším dočasné) během GC léčby. Ale ne všichni pacienti odpovídají stejně na léčbu GC (pravděpodobně z důvodu různé saturace GC receptory). Navíc, po vysazení kortikoidů v době, kdy ještě nejsou uzavřeny růstové štěrby se dá očekávat zlepšení/normalizace výšky. Z klinického pohledu se tak jako nejdůležitější jeví otázka, zda léčba GC může ovlivnit předpokládanou konečnou výšku pacienta (biologický růstový potenciál). Konečná výška u dětí s NS je závislá na odpovědi na léčbu GC, steroid-dependenci, délce GC léčby, věku při začátku NS a věkovém období, kdy probíhá intenzivní GC léčba.

Děti se steroid-rezistentním NS (SRNS)

SRNS je nejtěžší forma NS a pacienti, kteří trpí touto formou NS vyžadují obvykle vyšší dávky GC a jejich léčba trvá déle (a obvykle vyžadují i další imunosupresivní medikaci). Navíc ti, kteří nedosáhnou remise jsou ohroženi konečným selháním ledvin (ESRD), což dále významně zhoršuje růst.

Tejani et al. zjistili, že pacienti s SRNS vykazují výraznější růstovou retardaci na konci sledování a častěji končí v ESRD, než pacienti s SSNS po první biopsii [21].

Schärer et al. analyzovali longitudinální růst (sledování 2–19 let) u 45 dětí s SRNS a ukázali, že konečná výška u dětí nebyla alterována, pokud se u nich nevyvinulo ESRD [9]. U 16 pacientů s normální hladinou sérového kreatininu, byla průměrná konečná výška, vyjádřena jako standardní směrodatná odchylka (SDS), o 0,3 SDS vyšší, než SDS naměřená 6 měsíců po začátku NS. Naproti tomu 9 dětí s ESRD ztratilo průměrně 1,3 SDS proti výšce na začátku onemocnění ($p = 0,017$). U prepubertálních pacientů bez selhání ledvin, se snížila průměrná výška během léčby GC o 0,3 SDS. Po ukončení léčby došlo k částečnému výškovému spurtu. Rozdíly v SDS výšky na začátku a na konci léčby byly nepřímo úměrné totální dávce prednisonu ($r = -0,50$, $p = 0,03$). Urychlení růstu po ukončení léčby GC ale nebylo pozorováno u dětí, které dostávaly GC během puberty. V závěru autoři konstatovali, že růst u dětí s SRNS je závislý na zachování ledvinné funkce a na kumulativní dávce steroidů během léčby [9].

Děti se steroid-dependentním NS (SDNS)

U dětí se závažným SDNS, je situace poněkud komplikovaná a konečná výška závisí na řadě faktorů. Autoři, kteří se zabývají touto problematikou uvádějí kontroverzní výsledky. Foote a spol sledoval konečnou výšku u 80 pacientů s SDNS a uzavírá, že dlouhodobá léčba měla minimální nebo žádný vliv na konečnou výšku pacientů [22]. Emma

a spol sledovali longitudinálně výšku u 42 pacientů s SDNS a 14 pacientů s často relabujícím NS; 23 pacientů dosáhlo během sledování finální výšky [23]. Absolutní hodnoty výšky v centimetrech byly převedeny na standardní směrodatnou odchylku (SDS), což umožňuje srovnání pacientů různých věkových skupin. Finální výška byla u těchto 23 pacientů $-0,52 \pm 0,8$ SDS oproti výšce na začátku sledování. Dvanáct z těchto 23 pacientů nevyžadovalo steroidní léčbu během puberty. Jejich konečná výška byla $-0,08$ SDS. Pacienti, kteří měli relapsy a vyžadovali steroidní léčbu i během puberty měli finální výšku $-0,68$ SDS. Autoři uzavírají, že u pacientů s SDNS je riziko růstové retardace, obzvláště, pokud vyžadují steroidní léčbu během puberty [23]. Donatti a spol sledovali výšku u 85 pacientů s SSNS. V celé skupině pacientů se výška vyjadřená jako SDS nelišila od SDS výšky na začátku sledování. Nicméně skupina pacientů léčených steroidy i během puberty vykazovala na konci sledování významnou ztrátu výšky [24].

Kostní denzita (BMD)

Řada autorů popisuje sníženou BMD u dětí s SD nebo SRNS, které jsou léčeny GC po různou dobu ať již v denním podávání nebo alternativním dávkováním [25–27]. Naproti tomu závěr studie Leonardové a spol zní, že intermitentní podávání i vysokých dávek GC během růstového období není spojeno se snížením kostní denzity páteře nebo celotělové BMD ve vztahu k věku, velikosti kostí, pohlaví a stupni zrlosti [28]. Různé závěry různých studií mají svůj původ především v tom, že se většinou jedná o průřezové studie a že studie obvykle zahrnují poněkud heterogenní skupiny dětí s NS, které jsou léčeny různým celkovým množstvím GC během jejich nemoci před tím, než je vyšetřena kostní denzita.

V jedné z mála longitudinálních studií BMD u dětí s NS Gulati a spol prokazuje, že děti s vyšší kumulativní dávkou steroidů mají větší pravděpodobnost snížené BMD na konci sledování [29]. Ale současně ukazuje, že u velké většiny (92 %) dětí dojde ke zlepšení/normalizaci Z skóre jejich BMD přestože studie zahrnovala pacienty s různou expozicí GC (SDNS/SRNS, často relabující NS, NS s ojedinělými relapsy). Bak a spol popisuje významné snížení BMD během 2 měsíců léčby GC u dětí s NS bez ohledu na profylaxi vitamínem D a kalcium [30].

GC působí svými nežádoucími účinky primárně na trabekulární kost. V recentní studii, která používala k hodnocení BMD kvantitativní CT (pQCT) byla léčba GC spojena s významně vyšší kortikální volumetrickou BMD a kortikální plochou a sníženou trabekulární volumetrickou BMD [31]. Podobné výsledky publikoval i Hegarty a spol, kteří našli významné snížení trabekulární volumetrické BMD v oblasti distálního radia, ale ne snížení celkové volumetrické BMD v oblasti distálního radia na pQCT u mladých dospělých, kteří měli NS v dětství [27].

Zlomeniny kostí

Klinický význam snížené BMD a nežádoucí účinky GC u dětí s NS jsou stále ve fázi intenzivního studia. Na rozdíl od dospělých [32] není u dětí přesně stanovena hranice BMD, od které stoupá riziko kostních fraktur. Riziko zlomenin bylo zvýšeno u dětí léčených 30 mg a více prednisonem

na denně (odds ratio pro zlomeniny = 1,24; interval spolehlivosti = 1,00–1,52) a u pacientů, kteří byli léčeni čtyřmi nebo více cykly perorálních kortikoidů (odds ratio = 1,32; interval spolehlivosti = 1,03–1,69) [33]. Přesné údaje o výskytu patologických kostních zlomenin u dětí s NS vyvolaných podáváním GC nejsou známy, protože chybí prospektivní studie o přirozeném vývoji u této populace. Prevalence zlomenin u mladých dospělých, kteří prodělali NS v dětství se pohybuje od 30 % u žen do 79,2 % u mužů [27]. Nicméně, většina zlomenin byla spojena s traumatem, takže souvislost s podáváním GC v dětství je přinejmenším problematická.

Prevence a terapie kostní nemoci u dětí

Bacchetta a spol. [14] se pokusili analyzovat možnosti prevence steroidy-indukované kostní nemoci. Zpracovali systematický přehled literatury a našli 9 klinických (randomizovaných nebo nerandomizovaných) studií zahrnujících 456 pacientů. Vyhodnocovali následující intervence:

- vitamín D a kalcium,
- bisfosfonáty,
- rekombinantní růstový hormon (rhGH),
- kalcitonin,
- jiné.

Vitamín D a kalcium

Existuje pouze několik prací na toto téma u dětí s NS. Jediná prospektivní, randomizovaná studie analyzovala efekt podávání vitamínu D a kalcia na kostní metabolismus u 40 dětí s NS, které byly léčeny prednisonem (2 mg/kg/den po dobu 4 týdnů, poté stejnou dávkou v alternativním podávání po dobu dalších 4 týdnů) [30]. Pacienti byli randomizováni do léčené (vitamín D 400 IU a kalcium 1 g denně) a neléčené skupiny. BMD byla významně snížena u obou skupin, ale snížení BMD bylo významně menší u skupiny léčené než neléčené ($4,6 \pm 2,1\%$ vs. $13,0 \pm 4,0\%$, $p < 0,001$). Autoři uzavírají, že podávání vitamínu D a kalcia snížilo ztrátu kostní denzity, ale úplně nezabránilo úbytku kostní denzity.

Gulati a spol sledovali prospektivně 88 dětí s NS, které byly léčeny prednisonem a u kterých byla zahájena suplementace kalciumem (500 mg denně) a vitamínem D3 (200 IU denně) [29]. Zjistili, že u dětí, které dostávaly kalcium a vitamín D ($n = 73$) se významně zlepšilo BMD Z skóre na konci studie ve srovnání se skupinou dětí, které nedostávaly žádnou suplementaci ($n = 15$). Mezi skupinami nebyl rozdíl v průměrném věku při začátku nemoci, věku při měření BMD, zastoupení pohlaví, příjmem kalcia dietou, množstvím podaných kortikoidů za rok, věku při BMD na konci studie, počátečních sérových hodnotách vápníku, fosforu, alkalické fosfatázy a PTH. Autoři uzavírají, že kalcium a vitamín D mohou pomoci zlepšit BMD u dětí s NS [29]. Nicméně se jedná o nerandomizovanou studii, 15 pacientů ve skupině neléčených pouze nežívalo kalcium a vitamín D a interval mezi prvním a druhým vyšetřením BMD byl $1,5 \pm 0,07$ let.

Jiné intervence

Zkušenost s jinými intervencemi než vitamínem D a kalcium je u dětí s NS minimální a omezena na jednotlivé ne-

randomizované studie. Loke a spol, například publikovali prospektivní pilotní otevřenou studii, ve které podávali rhGH (průměrná dávka 0,32 mg/kg a týden) po dobu jednoho roku 8 dětem s SDNS, které byly léčeny prednisonem a k udržení remise vyžadovaly průměrnou dávku prednisonu 0,46 mg/kg/den [34]. Po roce léčby se průměrná BMD v oblasti lumbální páteře a krčku femuru významně zvýšila.

Data o užití bisfosfonátů jsou u dětí s NS ještě více sporadická. Kim a spol sledoval efekt pamidronátu na kortikoidy indukovanou osteoporózu u 44 dětí s různými nefropatiemi (IgA nefropatie, anafylaktoidní purpura, membranoproliferativní glomerulonefritida), které byly léčeny kortikoidy po dobu 3 měsíců [35]. Kontrolní skupina dostávala perorální kalcium a pamidronát i.v. po dobu 3 měsíců. Průměrná BMD lumbální páteře se snížila z $0,654 \pm 0,069$ g/cm² na $0,631 \pm 0,070$ g/cm² v kontrolní skupině ($p = 0,0017$), a zůstala nezměněna u léčených pacientů (před léčbou $0,644 \pm 0,189$ g/cm², po léčbě $0,647 \pm 0,214$ g/cm²). Pamidronát se jeví jako účinný v prevenci steroidy indukované osteoporózy u dětí s různými nefropatiemi vyžadujícími dlouhodobou léčbu vysokými dávkami steroidů. Nicméně účinnost bisfosfonátů u dětí s idiopatickým NS nebyla dosud studována.

Stejně jako v případě bisfosfonátů, tak i o použití kalcitonu u dětí s NS existují jen velmi kusé informace. Nishioka a spol podávali 100 IU kalcitoninu intranasálně každý druhý den společně s 1-alfa-hydroxyvitamínem D3 pěti dětem ve věku 8 až 12 let s často relabujícími NS [36]. Kontrolní skupinou byly 4 děti s osteoporózou ve věku 10 až 14 let, které byly léčeny pouze 1-alfa-hydroxyvitamínem D3. Obě skupiny byly léčeny téměř stejnou kumulativní dávkou GC. Zatímco u skupiny léčené kalcitoninem byl během 16 měsíců studie zachován obsah kostního minerálu (BMC) obratlů, u neléčené skupiny došlo k významnému snížení. Autoři uzavírají, že kalcitonin potlačuje resorpci kosti a mohl by být užitečný v léčbě osteoporózy, v kombinaci s 1-alfa-hydroxyvitamínem D3 u dětí s NS vyžadujícím dlouhodobou terapií GC [36].

Z výše uvedených údajů se tedy zdá, že vitamín D a kalcium by mohly být užitečné u dětí s NS vyžadujících dlouhodobou GC léčbu. Současné poznatky by se daly shrnout do následujících doporučení:

- U dětí s SDNS zvážit použití „steroidy-šetřících“ imunosupresiv, např. mykofenolát mofetil [37].
- Suplementace vitamínem D (400 IU/den) u dětí s NS při GC léčbě. Dávka a délka léčby by měla být stanovena na základě vyšetření hladin 25-(OH) vitamínu D. Je známo, že sérové hladiny 25-(OH) vitamínu D jsou u dětí s NS nízké [38].
- Doporučovat normální příjem vápníku v dietě, rozumný pobyt na slunci a přiměřenou a pravidelnou fyzickou aktivitu.
- Systematické sledování BMD pomocí DXA u dětí s NS je přinejmenším sporné z důvodu technických omezení DXA u dětí [39], jelikož DXA nerozlišuje mezi kortikální a trabekulární kostí. Přitom léčba GC negativně ovlivňuje především trabekulární kost.
- Doporučuje se pečlivé monitorování jakýchkoliv známek zlomenin obratlů u dětí léčených dlouhodobě GC. Výsledky právě probíhající Kanadské multicentrické 4-le-

té studie (Steroid Induced Osteoporosis in Pediatric Population – STOPP study) by mohly přinést další informace o prevalenci, incidenci a závažnosti osteoporózy a zlomenin obratlů u dětí s NS.

Závěr

Přestože existuje řada prací zabývajících se nežádoucími účinky glukokortikoidů na růst a kostní metabolismus u dětí, je velice těžké formulovat jednoznačné závěry pro děti s NS. Důvodem je především relativní vzácnost a heterogenita nefrotického syndromu u dětí. Lze konstatovat, že nefrotický syndrom sám o sobě, i léčba glukokortikoidy působí jak poruchy růstu tak změny v kostním metabolismu. Tyto změny jsou plně reverzibilní, pokud se podaří navodit dlouhodobou remisi. U pacientů s SDNS je situace složitější, nežádoucí účinky jsou závislé na délce léčby, dávce glukokortikoidů, režimu podávání a věku ve kterém jsou pacienti léčeni. Z terapeutických intervencí k prevenci nežádoucích účinků GC se zdá být prospěšné udržování dostatečného příjmu vitamínu D a kalcia ve stravě event. suplementace vitamínem D a/nebo kalcium a co nejčasnější zavedení „steroid-šetřících“ léčebných režimů.

Vzhledem k nedostatku validních dat je velice žádoucí organizace multicentrických studií zabývajících se jednak přirozeným vývojem růstu a kostního metabolismu u dětí s NS a jednak jednotlivými intervencemi.

Literatura

1. Srivastava T, Simon SD, Alon US. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1999;13:13–18.
2. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1040–1044.
3. Filler G, Young E, Geier P, Carpenter B, Drukker A, Feber J. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am J Kidney Dis* 2003;42:1107–1113.
4. Nephrotic syndrome in children: a randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. Report of the international study of kidney disease in children. *J Pediatr* 1979;95:239–243.
5. Borges FF, Shiraichi L, da Silva MP, Nishimoto EI, Nogueira PC. Is focal segmental glomerulosclerosis increasing in patients with nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2007;22:1309–1313.
6. Ehrlich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 1993;152:357–361.
7. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001533.
8. Bauer H. [Nephrotic syndrome and body growth.]. *Helv Paediatr Acta* 1954;9:127–134.
9. Schärer K, Essigmann HC, Schaefer F. Body growth of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999;13:828–834.
10. Haffner D, Tönshoff B, Blum WF, Vickers M, Siebler T, Cronin MJ, Baxter RC, Mehls O. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins, serum acid-labile subunit and growth hormone binding protein in nephrotic children. *Kidney Int* 1997;52:802–810.
11. Travis LB, Chesney R, McEnery P, Moel D, Pennisi A, Potter D, Talwalkar YB, Wolff E. Growth and glucocorticoids in children with kidney disease. *Kidney Int* 1978;14:365–368.
12. Reid IR. Glucocorticoid effects on bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1860–1862.
13. Chavassieux P, Pastoureaux P, Chapuy MC, Delmas PD, Meunier PJ. Glucocorticoid-induced inhibition of osteoblastic bone formation in ewes: a biochemical and histomorphometric study. *Osteoporos Int* 1993;3:97–102.
14. Bacchetta J, Harambat J, Cochat P. [Long-term steroid therapy in children: is adjunct therapy relevant in nephrotic syndrome?]. *Arch Pediatr* 2008;15:1685–1692.
15. Ward LM. Osteoporosis due to glucocorticoid use in children with chronic illness. *Horm Res* 2005;64:209–221.
16. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin produc-

- tion by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999;140:4382–4389.
17. van der Eerden BC, Karperien M, Wit JM. Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr Rev* 2003;24:782–801.
 18. Leong GM, Mercado-Asis LB, Reynolds JC, Hill SC, Oldfield EH, Chrousos GP. The effect of Cushing's disease on bone mineral density, body composition, growth, and puberty: a report of an identical adolescent twin pair. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1905–1911.
 19. Askari A, Vignos PJ, Moskowitz RW. Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med* 1976;61:485–492.
 20. Rauch F, Schoenau E. The developing bone: slave or master of its cells and molecules? *Pediatr Res* 2001;50:309–314.
 21. Tejani A, Nicastrì AD, Sen D, Chen CK, Phadke K, Adamson O, Butt KM. Long-term evaluation of children with nephrotic syndrome and focal segmental glomerular sclerosis. *Nephron* 1983;35:225–231.
 22. Foote KD, Brocklebank JT, Meadow SR. Height attainment in children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *Lancet* 1985;2:917–919.
 23. Emma F, Sesto A, Rizzoni G. Long-term linear growth of children with severe steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:783–788.
 24. Donatti TL, Koch VH, Fujimura MD, Okay Y. Growth in steroid-responsive nephrotic syndrome: a study of 85 pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 2003;18:789–795.
 25. Gulati S, Godbole M, Singh U, Gulati K, Srivastava A. Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? *Am J Kidney Dis* 2003;41:1163–1169.
 26. Kano K, Yamada Y, Nishikura K, Kojima E, Arisaka O. Low bone mineral density in nephrotic children with steroid dependence and/or frequent relapsers. *Clin Nephrol* 2005;64:323–324.
 27. Hegarty J, Mughal MZ, Adams J, Webb NJ. Reduced bone mineral density in adults treated with high-dose corticosteroids for childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005;68:2304–2309.
 28. Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:868–875.
 29. Gulati S, Sharma RK, Gulati K, Singh U, Srivastava A. Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1598–1603.
 30. Bak M, Serdaroglu E, Guclu R. Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21:350–354.
 31. Wetzsteon RJ, Shults J, Zemel BS, Gupta PU, Burnham JM, Herskovitz RM, Howard KM, Leonard MB. Divergent effects of glucocorticoids on cortical and trabecular compartment BMD in childhood nephrotic syndrome. *J Bone Miner Res* 2009;24:503–513.
 32. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224–3229.
 33. van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res* 2003;18:913–918.
 34. Loke KY, Yap HK, Zhou X, Tan SP, Chao SM, Lee KO. Efficacy and safety of one year of growth hormone therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1997;130:793–799.
 35. Kim SD, Cho BS. Pamidronate therapy for preventing steroid-induced osteoporosis in children with nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2006;102:c81–c87.
 36. Nishioka T, Kurayama H, Yasuda T, Udagawa J, Matsumura C, Niimi H. Nasal administration of salmon calcitonin for prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in children with nephrosis. *J Pediatr* 1991;118:703–707.
 37. Ulinski T, Dubourg L, Saïd MH, Parchoux B, Ranchin B, Cochat P. Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:482–485.
 38. Weng FL, Shults J, Herskovitz RM, Zemel BS, Leonard MB. Vitamin D insufficiency in steroid-sensitive nephrotic syndrome in remission. *Pediatr Nephrol* 2005;20:56–63.
 39. Binkovitz LA, Henwood MJ. Pediatric DXA: technique and interpretation. *Pediatr Radiol* 2007;37:21–31.

Hyperkalciurie v dětském věku

S. SKÁLOVÁ¹, Š. KUTÍLEK^{2,3}

¹Dětská klinika LF a FN; Univerzita Karlova v Praze – Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové
²Centrum for Clinical and Basic Research (CCBR), Pardubice, ³Dětské oddělení KN Pardubice

SOUHRN

Skálová S., Kutílek Š.: **Hyperkalciurie v dětském věku**

Hyperkalciurie je biologický syndrom charakterizovaný zvýšenou exkrecí kalcia v moči (U-Ca > 0,1 mmol/kg/den). Je nejčastější metabolickou odchylkou nalézanou u pacientů s urolitiázou, u kterých se vyskytuje ve 40–50 %. Hyperkalciurie může mít celou řadu primárních a sekundárních příčin souvisejících s dietními vlivy, zvýšenou střevní absorpcí vápníku, zvýšenou kostní resorpcí či zvýšenou renální exkrecí kalcia u vrozených či získaných tubulopatií. Recentní poznatky o epiteliálním transportu kalcia týkající se paracelulárních i transcelulárních mechanismů, kde hrají důležitou úlohu epiteliální kalciové kanály TRPV5 a TRPV6 (transient receptor potential vanilloid-5 a transient receptor potential vanilloid-6), chloridové kanály a claudiny (CLDN 16 a 19) přispěly k objasnění některých hereditárních tubulopatií.

Nejčastější příčinou, se kterou se u dětí setkáváme, je idiopatická hyperkalciurie (IH). IH je definována jako normokalcemická hyperkalciurie přetrvávající i po odstranění dietních vlivů a při vyloučení jiné přesně určené příčiny. Přes cílenou snahu o objasnění její genetické podstaty, nebyl dosud jednoznačně prokázán žádný ze zvažovaných genů či genetických mechanismů. K nejčastějším projevům hyperkalciurie v dětském věku patří hematurie, recidivující infekce močových cest, bolesti břicha, urolitiáza a nefrokalcinóza. U 1/3 pacientů s IH bylo prokázáno snížení denzity kostního minerálu.

Vyšetřovací algoritmus je zaměřen na odhalení příčiny hyperkalciurie a případných komplikací. V léčbě hyperkalciurie se na prvním místě uplatňují dietní opatření s omezením sodíku, přiměřeným přísunem vápníku a zvýšením draslíku ve stravě. Nezbytnou součástí je také zvýšený příjem tekutin. Léčba thiazidovými diuretiky či bifosfonáty je indikovaná u symptomatických či rizikových pacientů.

Klíčová slova: kalcium, hyperkalciurie, urolitiáza, skelet

SUMMARY

Skálová S., Kutílek Š.: **Hypercalciuria in children**

Hypercalciuria is a biological syndrome characterized by an increased excretion of calcium in the urine (U-Ca > 0.1 mmol/kg/day). It is the most common metabolic disorder in patients with urolithiasis, observed in 40-50% of them. Hypercalciuria may be due to numerous primary and secondary causes related to dietary influences, increased intestinal absorption of calcium, higher bone resorption or increased renal excretion of calcium in congenital or acquired tubulopathies. Recent findings on the epithelial transport of calcium involving both paracellular and transcellular mechanisms, with an important role of the epithelial calcium channels TRPV5 and TRPV6 (transient receptor potential vanilloid 5 and transient receptor potential vanilloid 6), chloride channels and claudins (CLDN16 and CLDN19) have helped to explain some hereditary tubulopathies.

The most common cause encountered in children is idiopathic hypercalciuria (IH). IH is defined as normocalcaemic hypercalciuria persisting even after removal of dietary influences and exclusion of other precisely determined causes. Despite targeted efforts to understand its genetic basis, none of the suspected genes or genetic mechanisms has been clearly confirmed so far. The most common presentations of hypercalciuria in children include haematuria, recurrent urinary tract infection, abdominal pain, urolithiasis and nephrocalcinosis. One third of IH patients have been shown to have lower bone mineral density.

The diagnostic algorithm is concerned with revealing the cause of hypercalciuria and potential complications. The treatment of hypercalciuria should include especially dietary modifications with a limited intake of sodium, adequate intake of calcium and higher intake of potassium. Also necessary is increased fluid intake. In symptomatic or risk patients, thiazide diuretics or bisphosphonates should be administered.

Keywords: calcium, hypercalciuria, urolithiasis, skeleton

Osteologický bulletin 2009;14(2):63–69

Adresa: MUDr. Sylva Skálová, PhD., Dětská klinika LF a FN, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: skalova.s@seznam.cz

Došlo do redakce: 2. 6. 2009

Přijato k tisku: 12. 6. 2009

Úvod

Za fyziologických podmínek je bilance kalcia vyrovnaná a je umožněna souhrou jeho střevní absorpce a renální exkrece. Exkrece kalcia je ovlivňována příjmem minerálů, koncentrací vápníku a fosforu v séru a rovněž působením parat-

hormonu (PTH) a vitamínu D. Zvýšená exkrece kalcia v moči může být vyvolána jeho nadměrným příjmem, může k ní však docházet i při normálním příjmu vápníku. V případě abnormálně zvýšeného vylučování kalcia močí stoupá riziko poškození uropoetického traktu ve smyslu

urolitiázy a nefrokalcinózy, může dojít k významnému poklesu renálních funkcí. Při adekvátním příjmu kalcia a zvýšené kalcii se může rozvinout negativní kalciová bilance se všemi důsledky (postižení skeletu, růstová retardace, hypokalcémie) [1,2].

1. Mechanizmy renální exkrece kalcia

Vyrovnaná bilance kalcia je umožňována souhrou jeho střevní absorpce a renální exkrece. V zažívacím traktu je denně absorbováno 5–6 mmol kalcia, v glomerulech je denně filtrováno 225 mmol vápníku a 98 % tohoto množství je za fyziologických podmínek reabsorbováno v renálních tubulech. Kalcium z glomerulárního filtrátu je z 60–70 % reabsorbováno v proximálním tubulu, zejména pasivně paracelulárně dle elektrochemického gradientu. 20 % filtrovaného kalcia je reabsorbováno v tlustém segmentu vzestupného raménka Henleovy kličky, kde je vápník reabsorbován transcelulárně za účasti Na-K-2Cl kotransportu a kalcium sensing receptoru (CaSR) a rovněž paracelulárně [1,2]. V distálním tubulu je aktivním transportem proti elektrochemickému gradientu reabsorbováno 8–10 % filtrovaného kalcia. Exkrece kalcia je závislá na příjmu minerálů, koncentraci vápníku a fosforu v séru a především na působení parathormonu (PTH) a vitamínu D [1,2]. Při tubulární reabsorpci kalcia se uplatňují rovněž tyto činitele: **CaSR, TRPV kanály, chloridové kanály, draslíkové kanály, Na-K-2Cl-kotransportér, claudiny, protonové pumpy, výměníky aniontů, a pH tělesných tekutin** [2].

CaSR je protein o 120 kDa, který je přítomen na povrchu buněk řady orgánů (příštítná tělíska, štítná žláza, ledvinné tubuly, oční čočka, kost, pankreas, keratinocyty, sliznice zažívacího traktu, slinné žlázy, placenta). CaSR patří mezi receptory spřažené s G-proteiny. Gen pro CaSR byl nalezen na dlouhém raménku 3. chromozómu – 3q13.3-q21. Dojde-li k vzestupu extracelulární koncentrace ionizovaného kalcia (Ca^{2+}), sekrece PTH klesá prostřednictvím CaSR. Naopak při nízké hladině Ca^{2+} stoupá sekrece PTH a zvýší se proliferace buněk příštítných tělísek [3,4].

Kanály transientních receptorových potenciálů (TRP kanály) jsou transmembránové proteiny, které se dělí do šesti skupin (TRPC, TRPV, TRPM, TRPA, TRPP a TRPML) dle sekvence aminokyselin [5]. Většina TRP je exprimována v ledvinách a mohou se podílet na patogenezi některých renálních onemocnění (polycystóza, hypomagnezémie, fokální segmentální glomeruloskleróza). TRPV5 (TRP vaniloid 5) je kanál, který se nachází na apikálním povrchu epiteliálních buněk distálního tubulu, a podporuje renální reabsorpci vápníku. TRPV6 je epiteliální kanál ovlivňující intestinální absorpci kalcia. Expres TRPV5 a TRPV6 podléhá regulaci PTH a kalcitriolem [5,6].

Chloridové kanály (CLC) jsou dimery regulující dráždivost buněčných membrán, transepiteliální transport a buněčný objem [2,7–9]. U savců existuje devět rozdílných genů pro CLC, z nichž je osm exprimováno v ledvinné tkáni. Z hlediska minerálního metabolismu je nejvýznamnější CLC-5, který se nachází v proximálním tubulu, v tlustém

Tabulka 1
Referenční hodnoty U-Ca/U-Cr (mmol/l : mmol/l) dle Jandy, 1992

Věk (měsíce)	0–1	1–12	12–36	36–72	nad 72
Počet vyšetřených	13	23	16	15	40
Průměrná hodnota	0,62	0,62	0,44	0,399	0,21
Medián	0,46	0,57	0,4	0,35	0,15
Směrodatná odchylka	0,44	0,25	0,34	0,23	0,17
95. percentil	1,38	1,025	1,26	0,835	0,599

Tabulka 2
Doporučená vyšetření u pacientů s hyperkalcemií, upraveno dle Audrana, 2000

Krevní obraz s diferenciací počtem
Moč a sediment (dg. mikroskopické hematurie); ev. stanovení kvantitativní bakteriurie
Zánětlivé markery: C-reaktivní protein, sedimentace erytrocytů
S-Na, K, Cl, Ca, P, alkalická fosfatáza (ALP), urea, kreatinin, PTH
U-Ca, P, Na, K, Cl /kg/24 hod
Ultrasonografie břišní dutiny
U-Ca,P/kg/24 hod dva dny po sobě; je-li sběr moči za 24 hod technicky obtížný, pak U-Ca/U-Cr
S-25-OH-vitamín D

segmentu vzestupného raménka Henleovy kličky a v sběrném kanálku. Gen *CLCN5* kódující *CLC-5* je lokalizován na X-chromozómu (*Xp11.22*) [2,9]. *CLC-5* je rozhodující pro tubulární endocytózu, pro regulaci cirkulace a tvorby bílkoviny megalinu, zodpovědné za endocytózu 25OHD_3 a vazbu PTH na příslušné receptory. *CLC-5* ovlivňuje acidifikaci moči a reabsorpci minerálů [8,10].

Draslíkový kanál (ROMK) je zodpovědný za reabsorpci kalia v tlustém segmentu vzestupného raménka Henleovy kličky. ROMK je kódován genem *KCNJI* [11].

Furosemid senzitivní Na-K-2Cl-kontransportér (NKCC2) je nezbytný pro reabsorpci sodíku a chloridů v tlustém segmentu vzestupného raménka Henleovy kličky. Gen pro NKCC2 byl nazván *SLC12A1* a nachází se na 15. chromozómu [2,11].

Claudiny (CLDN) jsou transmembránové bílkoviny těsného spoje (tight junction proteins) nezbytné pro integritu mezibuněčných spojů a selektivitu paracelulárního transportu. Claudiny mohou uzamknout paracelulární prostor a tvoří rovněž paracelulární póry pro průnik iontů. U savců bylo dosud popsáno 25 izoforem claudinů, přičemž některé (ku příkladu CLDN 1) jsou exprimovány ubikvitně v epitelích řady tkání, zatímco CLDN 16, známý též jako paracellin-1, se nachází pouze v tlustém segmentu vzestupného raménka Henleovy kličky a CLDN 19 je exprimován v průběhu Henleovy kličky a též v periferních neuronech a sítnici [12–14]. Gen pro CLDN 16 byl lokalizován na 3q27, gen pro CLDN 19 na 1p34.2 [14]. CLDN 16 a CLDN 19 regulují paracelulární transport kalcia a magnézia, působí synergicky ve vzájemné interakci a tvoří těsný mezibuněčný spoj umožňující selektivní přístup pro kationty a tím reabsorpci hořčiku a vápníku. Mutace CLDN 16 či CLDN 19 ruší jejich vzájemnou interakci a vedou k renálním ztrátám magnézia a kalcia [12,13].

Protonové pumpy (H^+ -ATPázy) jsou přítomny ubikvitně, jejich nejvyšší výskyt byl zaznamenán zvláště v oblasti sběrného kanálku. Protonové pumpy jsou zodpovědné za acidifikaci moči a jsou kódovány geny *ATP6* na 2. nebo 7. chromozómu [14].

Výměníky aniontů (anion exchangers – AEs) regulují transcelulární transport kyselin a bazí přes epitelální buňky. AE1 je glykoprotein, umožňující výměnu Cl^- a HCO_3^- a nachází se na bazolaterální membráně buněk sběrných kanálků [2,14].

Změny pH významně ovlivňují močovou exkreci kalcia. Metabolická acidóza podporuje kostní resorpci a demineralizaci skeletu a zároveň zvyšuje vylučování vápníku močí, neboť vodíkové ionty ovlivňují buňky distálního tubulu [14].

2. Vyšetření kalcie

Močová exkrece kalcia je v průběhu dne nestálá a proto je považováno za nejvhodnější vyšetření kalcie ze vzorku moči nasbírané za 24 hodin ($\text{U-Ca}/24\text{h}$) a přepočtení na kg tělesné hmotnosti ($\text{U-Ca}/\text{kg}/24\text{h}$). Jako fyziologické hodnoty pro dětský věk bývá uváděno rozmezí 0,03–0,09 mmol $\text{Ca}/\text{kg}/24\text{h}$ [15–17]. Nižší hodnoty kalcie byly zjištěny u indických dětí, což se vysvětluje nedostatečným příjmem vápníku (200–400 mg denně) oproti doporučené denní dávce 800–1 200 mg [18].

Další možností je vyjádření kalcie za pomoci indexu

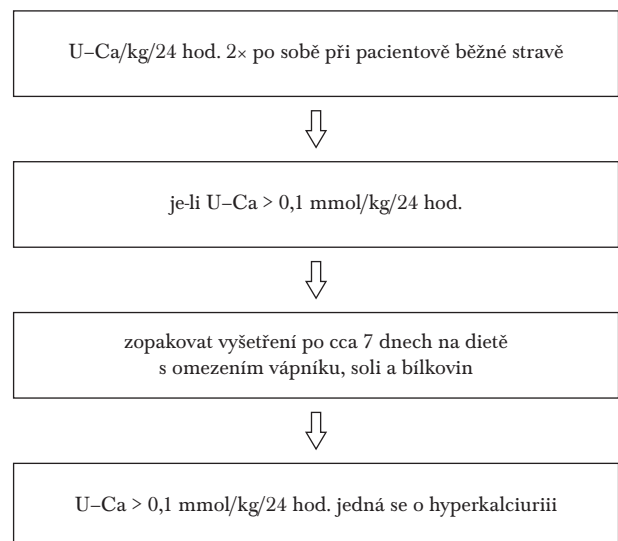
kalcium/kreatinin ($\text{U-Ca}/\text{U-Cr}$) v druhém vzorku ranní moči [19–28]. Tato metoda je vhodnější zvláště u kojenců a batolat, kde sběr moči po dobu 24 hodin představuje technický problém. Hodnoty $\text{U-Ca}/24\text{h}$ a $\text{U-Ca}/\text{U-Cr}$ korelují v rozmezí 0,67–0,90, $p < 0,01$ [19–28]. Pro stredo-evropskou populaci lze považovat za vhodné normy publikované Jandou [20] (tabulka 1). Existuje též závislost mezi množstvím vylučovaného sodíku a vápníku [1,2]. Vyšší referenční hodnoty $\text{U-Ca}/\text{U-Cr}$ u kojenců a batolat lze vysvětlit nižší koncentrací kreatininu v moči u těchto věkových skupin [19–28].

3. Hyperkalciurie – definice a dělení

Za hyperkalciurii považujeme exkreci kalcia v moči přesahující 0,1 mmol/kg/24h, což odpovídá 4mg/kg/24h [29]. Uvedené hodnoty jsou přítomny u cca 4–10 % populace [17,23]. Je otázkou zda jako horní hranici kalcie lze použít 90. či 95. percentil referenčních hodnot, nebo průměr plus dvě směrodatné odchylky, nebo lze stanovit hodnotu, která představuje signifikantně vyšší riziko komplikací. V současné době se za horní hranici kalcie spojenou s vyšším výskytem komplikací považuje 0,1 mmol/kg/24h nebo u osob starších 6 let poměr $\text{U-Ca}/\text{U-Cr}$ (mmol/l: mmol/l) 0,6 [20,29,30]. Hyperkalciurii lze rozdělit dle hodnoty sérového kalcia na **hyperkalciurii normokalcemickou, hyperkalcemickou a hypokalcemickou** [31].

Hyperkalciurii lze rovněž dělit dle původu na **primární** a **sekundární**. **Primární** neboli **idiopatická hyperkalciurie (IH)** je hyperkalciurie dosud neobjasněného původu. **Sekundární hyperkalciurie** je důsledek jiného známého chorobného či abnormálního stavu, vedoucího ke zvýšené močové exkreci vápníku [31].

Obr. 1
Laboratorní vyšetření zaměřená na diagnostiku hyperkalciurie, následující po vyšetřeních v tabulce 2. Upraveno dle Audrana et al. 2000.



4. Idiopatická (primární) hyperkalcie

Primární neboli **idiopatická hyperkalcie (IH)** je normokalcemická hyperkalcie dosud neobjasněného původu a bez přítomnosti jiného systémového onemocnění. IH je definována jako normokalcemická hyperkalcie bez přítomnosti jiného systémového onemocnění, která přetrvává i po úpravě dietních odchylek, a která nemá jasnou příčinu [31,32].

Pro klasifikaci IH existuje dělení dle Paka [33] na **IH absorpční (typu I, II, III) a IH renální**.

Absorpční IH I. typu má teoreticky vysvětlitelnou příčinu v primárním zvýšení intestinální absorpce kalcia.

Absorpční IH II. typu je dle Pakovy teorie vyvolána dietními vlivy, zvláště nadměrným přísunem kalcia v potravě.

Absorpční IH III. typu je charakterizována vzestupem intestinální absorpce kalcia v důsledku nadprodukce kalcitriolu při nadměrné depleci fosfátů.

IH renální byla definována jako primárně zvýšený odpad vápníku v ledvinných tubulech, který vede k vzestupu produkce parathormonu a kalcitriolu a následnému zvýšení intestinální absorpce kalcia.

Dělení dle Paka nezohledňuje nově získané poznatky a je podle současných názorů zavádějící [31,32]. IH je definována přítomností hyperkalcie i po vyloučení dietních vlivů, ovšem absorpční IH II. typu je přitom vysvětlována zvýšeným přísunem kalcia. U většiny pacientů s absorpční IH je přítomna negativní kalciová bilance, tudíž zvýšená intestinální absorpce vápníku zde není jedinou odchylkou. Pacienti mohou současně splňovat kritéria pro renální i absorpční IH. Asi 50 % pacientů s IH nemůže být jednoznačně zařazeno dle Pakových kritérií [31,32,34].

U IH se předpokládá autozomálně dominantní dědičnost [35], existuje vztah mezi hyperkalcemickou nefrolitiázou a lokusy na chromozómech: 1q23.3-q24 (gen pro adenylcyclázu), 12q12-q14 (gen receptoru pro vitamín D – VDR) a 9q33.2-q34.2 [2,14,36]. Patogeneze IH nebyla dosud objasněna a zvažují se tři hlavní mechanismy, které se částečně překrývají s Pakovými kritérii i s příčinami sekundární hyperkalcie [31,36,37]: **zvýšená střevní absorpce vápníku, snížená tubulární reabsorpce vápníku, zvýšená kostní resorpce**.

V případě zvýšené střevní absorpce vápníku se uvažuje o zvýšené expresi receptoru pro vitamín D (VDR) v buňkách střevní stěny nebo o polymorfizmech/mutacích genu pro VDR [38]. U pacientů s IH bylo uvažováno o přítomnosti genu pro IH v těsném sousedství lokusu VDR na 12q12 [14,36].

Snížená tubulární reabsorpce vápníku souvisí se zvýšeným vylučováním sodíku močí, u pacientů s IH byly zjištěny zvýšené hodnoty natriurie [40,41]. V souvislosti se sníženou tubulární reabsorpcí vápníku se rovněž uvažuje o polymorfizmu a aktivaci CaSR [42].

Zvýšená kostní resorpce – za jeden z možných patogenetických mechanismů IH je považována vystupňovaná osteoresorpce v důsledku zvýšené aktivity cytokinů, zejména interleukinu-1 (IL-1-beta) a tumor nekrotizujícího faktoru (TNF-alfa) a jejich vlivu na kostní resorpci v kombinaci se zvýšenou syntézou prostaglandinu-2 (PGE2) a vystupňovanou tvorbou kalcitriolu vedoucí ke zvýšené intestinální absorpci a snížené tubulární reabsorpci kalcia [15,43].

Klinické projevy IH jsou pestré. IH se může manifestovat hematurií, dysurií, polakisurií, mikroskopickou hematurií, recidivujícími bolestmi břicha, u dětí navíc neklidem, dráždivostí a enurézou [31]. Většina jedinců s IH je ovšem dlouhodobě asymptomatická. IH bývá též asociována s enurézou [31,34]. Vztah IH k enuréze je vyhodnocován s nejednoznačnými závěry [34].

IH je rovněž považována za rizikový faktor **urolitiázy, nefrokalcinózy a osteoporózy**, podle některých autorů se jedná též o rizikový faktor růstové retardace. Názory na uvedené rizika nejsou zcela jednotné [38,39,44–51]. **Diagnóza IH** je komplexní. Diagnostický postup u IH obsahuje důkladnou anamnézu zabývající se výskytem urolitiázy či poruch fosfokalciového metabolismu u pacienta a jeho příbuzenstva, výskytu fraktur, stravovacích návyků (příjem vápníku, soli, živočišných bílkovin) a subjektivních obtíží (hematurie, dysurie, polakisurie, infekce močových cest, mikro- či makroskopická hematurie, recidivující bolesti břicha, enuréza, u kojenců dráždivost a neklid). Laboratorní vyšetření sestává z rutinně prováděných testů a dalších, úzce zaměřených postupů (*tabulka 2, obr. 1*)

Vyloučíme-li sekundární hyperkalcemii a přetrvává-li kalcie nad 0,1 mmol/kg/24 h i po týdenní dietě s omezením soli a vápníku, lze hovořit o IH [31,34].

Cílem léčby IH je prevence urolitiázy/osteoporózy a vymizení klinických příznaků.

Z léčebných možností se praktikují dietní opatření a medikamentózní terapie.

Základním dietním opatřením je omezení příjmu sodíku (pod 3 g/24hodin) a zvýšení příjmu draslíku (na 3 g/24hodin), společně s dostatečným příjmem tekutin [31,32]. Příjem vápníku v potravě nesmí být omezen pod 500 mg denně. Při dietě se sníženým obsahem vápníku nejsou v zažívacím traktu vázány oxaláty na kalcium. Intestinální absorpce oxalátů je tudíž zvýšena, rozvíjí se hyperoxalurie a zvýšené riziko tvorby oxalátových konkrementů. Vysazení vápníku v potravě může tak paradoxně vést k tvorbě močových konkrementů a zároveň k demineralizaci skeletu [31,34]. Příjem bílkovin musí v dětském věku odpovídat obvyklým dietním doporučením. U dospělých rovněž není důvod k razantnímu snížení proteinů ve stravě, neboť nedostatečný příjem bílkovin přináší riziko ztráty kostní hmoty i zhoršení kostní mikroarchitektury [38,39]. V rámci medikamentózní terapie lze uvažovat o podávání citrátu draselného a chloridu draselného [34].

V indikovaných případech (urolitiáza, osteoporóza) je účinná léčba thiazidovými diuretiky (nejčastěji hydrochlorothiazid v dávce 0,5–1,0 mg/kg/den) které zvyšují tubulární reabsorpci vápníku [52]. Podávání hydrochlorothiazidu v dávce 0,5–1,0 mg/kg/den je doporučováno jen tehdy, jsou-li předchozí kroky (dostatek tekutin, omezení sodíku a podávání draslíku) neúčinné. Hydrochlorothiazid byl u dětí úspěšně podáván za účelem korekce hyperkalcie spojené s kostní resorpcí [52,53]. Mezi nežádoucí účinky léčby hydrochlorothiazidem patří hypokalémie, hyponatremie, hypomagnezemie, hypochloremická alkalóza, hyperurikémie, glykosurie, hypercholesterolemie, mohou se též objevit zažívací obtíže jako nechutenství, nauzea a dyspeptické obtíže a rovněž hypotenze [53]. Z tohoto důvodu je nutno léčbu hydrochlorothiazidem pečlivě zvažovat. U dět-

ských pacientů (n = 7; věk 10–16 let) s významnou hyperkalcemií, urolitiázou a trvalým poklesem BMD, kde byla předchozí dietní opatření a léčba thiazidovými diuretiky neúspěšná, byl pozorován vzestup BMD a pokles kalcie po desítiměsíční léčbě bisfosfonáty (alendronát per os u šesti a pamidronát intravenózně u jednoho pacienta) [54].

5. Sekundární hyperkalcie

O **sekundární hyperkalcii** hovoříme v případech, kdy se jedná o důsledek nám známého stavu, vedoucího ke zvýšené močové exkreci vápníku. Sekundární hyperkalcie může být v souvislosti se sérovou hladinou vápníku normokalcemická, hyperkalcemická či hypokalcemická.

Jako sekundární příčiny hyperkalcie se uvádějí **dietní vlivy, patologické stavy se zvýšenou střevní absorpcí kalcia, patologické stavy se zvýšenou kostní resorpcí a patologické stavy se sníženou tubulární reabsorpcí vápníku**. Klinické projevy jsou podmíněny základním onemocněním (hyperkalcémie, hypertyreóza, Cushingův syndrom, kaliová deplece, granulomatózní onemocnění, Bartterův syndrom), navíc mohou být přítomny obdobné obtíže jako při IH (hematurie, dysurie, polakisurie, mikroskopická hematurie, recidivující bolesti břicha) [31].

U patologických stavů se zvýšenou střevní absorpcí vápníku, se zvýšeným příjmem kalcia nebo se zvýšenou kostní resorpcí se nejčastěji jedná o hyperkalcemickou hyperkalcii. Pro diagnostický postup platí stejné principy jako u IH, jak je uvedeno v *tabulce 2*. Léčba spočívá v odstranění vyvolávající příčiny hyperkalcie. U těch chorobných stavů, které vedou k selhání renálních funkcí, a kde nelze odstranit vyvolávající příčinu je nutná transplantace ledviny.

Dietní vlivy představují:

- a) **Zvýšený příjem kalcia;** močová exkrece vápníku je závislá na příjmu kalcia ve stravě, a jeho nadměrný příjem má za následek vzestup kalcie.
- b) **Zvýšený příjem sodíku v potravě** vede k zvýšené natriurii, čímž dochází k poklesu tubulární reabsorpce vápníku.
- c) **Zvýšený příjem bílkovin** vyvolává metabolickou acidózu v důsledku metabolické degradace aminokyselin. Kalcium, které je ve formě uhličitanu vápenatého uvolněno ze skeletu, působí jako nárazník a je poté vylučováno ledvinami. Acidóza rovněž zvyšuje tvorbu RANKL s následným vzestupem osteoresorpce.
- d) **Snížený příjem draslíku** vede k poklesu tubulární reabsorpce fosfátů a následně stimulací tvorby kalcitriolu se zvýšenou absorpcí vápníku v zažívacím traktu.
- e) **Snížený příjem fosfátů a jejich deficit** stimuluje renální produkci kalcitriolu a tím zvýšenou intestinální absorpci vápníku. Současně klesá sekrece parathormonu a výsledkem je pokles tubulární reabsorpce kalcia [31,38].

Úprava stravy obvykle vede ke korekci kalcie.

Mezi **patologické stavy se zvýšenou střevní absorpcí kalcia** patří [31]:

- a) **Primární hyperparatyreóza**, kdy PTH stimuluje renální syntézu kalcitriolu, čímž stoupá intestinální absorpce vápníku.
- b) **Sarkoidóza, tuberkulóza a jiná granulomatózní onemoc-**

nění se zvýšenou a neregulovanou tvorbou kalcitriolu v granulomatózní tkáni.

- d) **Deplece fosfátů**, která stimuluje renální produkci kalcitriolu.
- e) **Deplece kalia**, vedoucí k poklesu tubulární reabsorpce fosfátů s následnou stimulací tvorby kalcitriolu a zvýšenou intestinální absorpcí vápníku.
- f) **Intoxikace vitamínem D**, kdy dochází k excesivní absorpci vápníku v zažívacím traktu.
Léčba těchto stavů spočívá v korekci hyperkalcémie a v odstranění vyvolávající příčiny.

Patologické stavy se zvýšenou kostní resorpcí představují:

- a) **Primární hyperparatyreóza**, kdy je zvýšena kostní resorpce a také stoupá intestinální absorpce vápníku. Hyperkalcie, urolitiáza či nefrokalcinóza tak mohou být významnými příznaky primární hyperparatyreózy [55].
- b) **Hypertyreóza**, která bývá provázena hyperkalcemií a hyperkalcii.
- d) **Cushingův syndrom a léčbu glukokortikoidy**, kdy dochází ke snížené absorpci vápníku v zažívacím traktu a zvýšené exkreci kalcia v renálních tubulech. Tím klesá plazmatická koncentrace vápníku a následně se zvyšuje sekrece parathormonu, který stimuluje kostní resorpci;
- e) **Imobilizace**, kdy dochází individuálně během dní až týdnů klidu na lůžku k rozvoji zvýšené kostní resorpce, hyperkalcémie a hyperkalcie.
- f) **Metabolická acidóza**, kdy je z kostní tkáně uvolňován uhličitán vápenatý, který působí jako nárazník a je poté vylučován ledvinami, při poklesu pH je též zvýšena produkce RANKL;
- g) **Maligní onemocnění**, kdy dochází vlivem cytokinů, PTHrP a RANKL ke zvýšené osteoresorpci a následně hyperkalcemii a hyperkalcii [31,38].
Léčba spočívá v korekci hyperkalcémie a odstranění vyvolávající příčiny.

Patologické stavy se sníženou tubulární reabsorpcí kalcia představují:

- a) **Cushingův syndrom včetně podávání vysokých dávek glukokortikoidů** má za následek snížení tubulární reabsorpce kalcia.
- b) **Předávkování kličkovými diuretiky** (furosemid, kyselina etakrynová), kdy dochází k výraznému snížení tubulární reabsorpce sodíku a vápníku.
- c) **Tubulopatie**, které představují heterogenní skupinu odlišných chorobných stavů, pro kterou jsou charakteristické poruchy tubulárních funkcí, často bývá postižena minerální homeostáza a acidobazická rovnováha.
K tubulopatiím lze přiřadit:
- d) **Renální tubulární acidóza (RTA)**, kdy je porušena acidifikace moči. Rozlišujeme **RTA I. typu (distální RTA, dRTA)**, charakterizovanou sníženým vylučováním vodíkových iontů do moči a **II. typu (proximální RTA, pRTA)**, kdy je snížena tubulární reabsorpce bikarbonátů. RTA je dědičná nebo získaná. **Dědičné podmíněná dRTA** je buď autozomálně dominantní v důsledku mutace v SLC4A1 genu pro výměník aniontů AE1, nebo autozomálně recesivní v důsledku mutací genů ATP6 pro

H⁺-ATPázu. Autozomálně recesivní forma dRTA může být spojena s hluchotou. Autozomálně recesivní forma dRTA se senzineuronální hluchotou je způsobena mutací genu ATP6V1B1 lokalizovaném na 2p13. Existuje též autozomálně recesivní dRTA bez hluchoty, která je způsobena mutací genu ATP6V0A4 na chromozómu 7q33–34. Získaná dRTA se vyskytuje u autoimunních onemocnění. Při sníženém vylučování vodíkových iontů do moči u dRTA se rozvíjí chronická metabolická acidóza, objevuje se hypokalémie, hyperkalciurie, nefrokalcinóza, porucha růstu a kostní demineralizace [2,11,14].

RTA II. typu (pRTA) bývá součástí Fanconioho syndromu, Loweho syndromu nebo Wilsonovy choroby. Získaná pRTA se může vyvinout po intoxikaci těžkými kovy, po léčbě sulfonamidy či antibiotiky (tetracykliny, aminoglykosidy, cefalosporiny). Snížená reabsorpce bikarbonátů u pRTA vede k metabolické acidóze, nemocní mají hypokalémii, hyperkaliurii, hyperkalciurii. Uhlíčitán vápenatý přítomný v kostní tkáni slouží při metabolické acidóze jako nárazník, dochází k demineralizaci i rachitickým změnám. Kostní změny jsou u pRTA časté. Je přítomna růstová retardace, bolesti kostí a patologické fraktury.

V léčbě RTA se používá bikarbonát, Sholův roztok, kalcium, kalcitriol, eventuálně též hydrochlorothiazid [2,56].

e) **Hyperkalciurická nefrolitiáza (Dentova choroba)**, která je způsobena inaktivační mutací genu CLCN5 chloridového kanálu CLC-5 s vazbou na X-chromozóm (Xp11.22) [2,7–10,14,57,58]. Rozlišují se 4 fenotypy: X-vázaná recesivní nefrolitiáza s proteinurií, fosfaturií, hyperkalciurii a renálním selháním; X-vázaná recesivní nefrolitiáza; X-vázaná recesivní hypofosfatemická křivice; idiopatická nízkomolekulární proteinurie s hyperkalciurii a nefrokalcinózou. Regulace PTH a metabolitů vitamínu D je abnormální v důsledku snížené endocytózy nízkomolekulárních bílkovin (PTH receptor, vazebný protein pro vitamín D). Je porušena tubulární reabsorpce kalcia. Je přítomna glykosurie, aminoacidurie, fosfaturie, nízkomolekulární proteinurie, je vždy hyperkalciurie, rozvíjí se nefrokalcinóza a nefrolitiáza. Je normokalcémie, nízká hodnota S-PTH, zvýšená koncentrace kalcitriolu. Hyperkalciurie reaguje na restrikcii kalcia ve stravě a na podávání thiazidů [2,9,57].

f) **Hereditární hypofosfatemická křivice s hyperkalciurii**, která je způsobena mutací natrium-dependentního fosfátového transportéru (NPT2a). Charakteristická je snížená tubulární reabsorpce fosfátů, hyperfosfaturie, hypofosfatemická křivice, zvýšení hladiny kalcitriolu, zvýšená střevní absorpce kalcia, hyperkalciurie, nefrokalcinóza, urolitiáza [2,14].

g) **Barterův syndrom**, který je charakterizovaný neprospíváním a hypochloremickou alkalózou. Barterův syndrom je důsledkem mutací jednoho z pěti genů: **Barterův syndrom 1. typu** je způsoben mutací genu SLC12A1 (lokus 15q15) kódujícího furosemid-senzitivní NKCC2 pro transportní systém v Henleově kličce; **Barterův syndrom 2. typu** vzniká mutací genu KCNJ1 (lokus 11q24) draslíkového kanálu ROMK; **Barterův syndrom 3. typu** je důsledkem mutace genu CLCNKB pro chloridový kanál CLC-Kb (lokus 1p36); **4. typ**

Barterova syndromu je způsoben mutací genu BSND (lokus 1p31) pro Barttin, bílkovinu nutnou pro funkci CLC-Kb a CLC-Ka na basolaterální membráně; **Barterův syndrom 5. typu** je důsledkem aktivační mutace CaSR – viz níže [2,11,14]. Dědičnost je autozomálně recesivní. Je přítomna porucha reabsorpce chloridových, draselných a sodíkových iontů ve vzestupném raménku Henleovy kličky. Dochází k depleci kalía, rozvíjí se hypochloremická metabolická alkalóza, v důsledku hypernatriurie je výrazná hyperkalciurie. Hypokalémie stimuluje syntézu prostaglandinů, které aktivují systém renin – angiotenzin – aldosteron. Aldosteron dále prohlubuje ztráty draslíku. Vyskytuje se též hypermagneziurie a hypomagnezémie. Klasický Barterův syndrom se manifestuje před šestým rokem věku neprospíváním, poruchou růstu, svalovou slabostí, obstipací, polyurií, dehydratací, křečemi, nefrokalcinózou, není přítomna hypertenze. Antenatální forma je závažnější, manifestuje se prenatálně či v novorozeneckém věku. V anamnéze postižených dětí je nezralost a polyhydramnion, přítomna je polyurie, hyperkalciurie, rozvíjí se dehydratace a postupně nefrokalcinóza. Nadprodukce prostaglandinu E vede k hyperkalcémii a zvýšené kostní resorpci. Léčba spočívá v suplementaci magnézia a v podávání spironolaktonu a indometacinu [2,14].

h) **Mutace CaSR**, které mohou být aktivační a inaktivační. Nejedná se o tubulopatii v pravém slova smyslu, renální tubuly jsou však důsledkem příslušné mutace postiženy. U aktivačních mutací je zvýšená odpověď CaSR na Ca²⁺, sekrece PTH je suprimována, důsledkem je hypokalcémie a hyperkalciurie. U inaktivačních mutací je snížená odpověď CaSR na Ca²⁺, sekrece PTH se zvyšuje, je přítomna hyperkalcémie. **Těžká neonatální hyperparatyreóza** (Neonatal severe hyperparathyroidism; NSHPT) je přítomna u homozygotů s inaktivační mutací CaSR. Dědičnost je autozomálně dominantní. Charakteristická je výrazná hyperparatyreóza, hyperkalcémie, hyperkalciurie, neprospívání, deformity skeletu. Léčba spočívá v parathyreoidektomii [2,3,14,59,60]. **Autozomálně dominantní hypokalcemická hyperkalciurie (ADHH)** je vyvolána aktivační mutací CaSR. Je přítomna hypokalcémie, nízké hladiny S-PTH, hyperkalciurie, urolitiáza, nefrokalcinóza. V léčbě se užívají thiazidy [2–4,59]. **Barterův syndrom 5. typu** má všechny charakteristiky Barterova syndromu, přítomna je aktivační mutace CaSR. Je hypokalcemická metabolická alkalóza, hypokalcémie, hyperkalciurie [2,14].

i) **Familiární hypomagnezemická hyperkalciurie s nefrokalcinózou (FHHNC)** je způsobena mutacemi CLDN 16 nebo vzácněji CLDN 19. Jedná se o geneticky podmíněné onemocnění s autozomálně recesivní dědičností, které se klinicky manifestuje nejčastěji v dětském věku. FHHNC se vyskytuje u homozygotů s mutacemi CLDN 16, ale může být rovněž přítomna u heterozygotů, kdy je důsledkem přítomnosti dvou rozdílných mutací CLDN 16 [61–64]. Charakteristické jsou výrazné renální ztráty magnézia a kalcia, dochází k časnému a progresivnímu selhání ledvin v různém věku – od kojeneckého až po dospělost. V důsledku vysokých renálních ztrát kalcia se rozvíjí hypokalcémie a sekundární hyperparatyreóza

a poté nefrokalcinóza, která je obvykle bilaterální [61–64]. U kojenců bývají vzácně rachitické změny. Hypokalcémie se může manifestovat tetanií, paresteziemi, spontánními spazmy. Pacienti mají polyurii a polydipsii. V laboratorním nálezu dominuje hypomagnezémie, hypermagneziurie, normokalcémie až hypokalcémie, hyperkalciurie, hypostenurie [61,62]. Mutace CLDN 19 vedou k FHHNC a těžkým anomáliím očí. Klinickými projevy jsou nefrolitiáza, recidivující infekce močových cest, snížení renálních funkcí až chronická renální insuficience, kolobom, nystagmus, myopie. Léčba thiazidovými diuretiky a suplementace magnezia jsou málo účinné a jedinou možnou léčbou je transplantace ledviny [65].

Závěr

Hyperkalciurie a její důsledky představují medicínský problém, na který není často pomýšleno. Vyšetření kalciurie by mělo být samozřejmostí u pacientů s bolestmi břicha, urolitiázou, hematurií, enurézou, hyperkalcémií, podezřením na endokrinopatii, či s nálezem nízké denzity kostního minerálu.

Literatura

- Bushinsky DA. Calcium, magnesium, and phosphorus: Renal handling and urinary excretion. In Favus MJ, ed.: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 5th edition. Washington DC, American Society for Bone and Mineral Research, 2003:97–105.
- Srivastava T, Alon U. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1659–1673.
- D'Souza-Li L. The calcium-sensing receptor and related diseases. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:628–639.
- Theman TA, Collins MT. *Curr Pharm Biotechnol* 2009;10:289–301.
- Hsu YJ, Hoenderop JG, Bindels RJ. TRP channels in kidney disease. *Biochim biophys Acta* 2007;177:928–936.
- Schoeber JP, Hoenderop JG, Bindels RJ. Concerted action of associated proteins in the regulation of TRPV5 and TRPV6. *Biochem soc Trans* 2007; 35:115–119.
- Wills N, Fong P. CIC chloride channels in epithelia: Recent progress and remaining puzzles. *News Physiol Sci* 2001;16:161–166.
- Jentsch TJ. Chloride transport in the kidney: Lessons from human disease and knockout mice. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1549–1561.
- Carballo-Trujillo I, Garcia-Nieto V, Moya-Angeler FJ et al. Novel truncating mutations in the CIC-5 chloride channel gene in patients with Dent's disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:717–723.
- Silva IV, Morales MM, Lopes AG. CIC-5 chloride channel and kidney stones: what is the link? *Braz J Med Biol Res* 2001;34:315–323.
- Dosekun AK, Foringer JR, Kone BC. Advances in genetic detection of kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2003;14:259–275.
- Angelow S, El-Husseini R, Kanzawa SA, Yu AS. Renal localization and function of the tight of the tight junction protein, claudin-19. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:166–177.
- Krause G, Winkler L, Mueller SL et al. Structure and function of claudins. *Biochim Biophys Acta* 2008;1778:631–645.
- Rechman MJ, Loh NY, Thakker RV. Genetics of hypercalciuric nephrolithiasis: renal stone disease. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1116:461–484.
- Ghazali S, Baratt TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child* 1974;49:97–101.
- Lavocat MP, Freyon MT, Muchrif M. Comparative study of 24-hour calciuria and urinary calcium/creatinine ration in children over 4 years of age. *Pediatr Nephrol* 1992;47:565–568.
- Manz F, Keptr R, Larsen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 1999;13:894–899.
- Swaid HA, Bagga A, Vaswani M, Vasudev V et al. Urinary excretion of minerals, oxalate, and uric acid in north Indian children. *Pediatr Nephrol* 1997;11:189–192.
- Seifert-McLean CM, Cromer BA, Mosher G, Mahan JD. Urinary calcium excretion in healthy adolescents. *J Adolesc Health Care* 1989;10:300–304.
- Janda J, Feber J, Šikut M, Čárková S, Smířková R. Assessment of the urinary calcium/creatinine index in healthy neonates, infants and children. *Čs Pediatr* 1992; 47:353–356.
- Sargent JD, Stukel TA, Kresel J et al. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr* 1993;123:393–397.
- Bell NH, Yergey AL, Vieira NE, Oexmann MJ, Shary JR. Demonstration of a difference in urinary calcium, not calcium absorption, in black and white adolescents. *J Bone Miner Res* 1993;8:1111–1115.
- Rath B, Aggarwal MK, Mishra TK, Talukdar B et al. Urinary calcium creatinine ratio and hypercalciuria. *Indian Pediatrics* 1994;31:311–316.
- Esbjorn E, Jones IL. Urinary calcium excretion in Swedish children. *Acta Paediatr* 1995;84:156–159.
- Wong GW, Lam CW, Kwok MY, Mak TW. Urinary calcium excretion in Chinese adolescents. *J Paediatr Child Health* 1998;34:226–228.
- Vachvanichsanong P, Lebel L, Moore ES. Urinary calcium excretion in healthy Thai children. *Pediatr Nephrol* 2000;14:847–850.
- Safarinejad MR. Urinary mineral excretion in healthy Iranian children. *Pediatr Nephrol* 2003;18:140–144.
- O'Brien KO, Abrams SA, Stuff JE, Liang LK et al. Variables related to urinary calcium excretion in young girls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:8–12.
- Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children – how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* 2004;19:577–582.
- Metz MP. Determining urinary calcium/creatinine cut-offs for the paediatric population using published data. *Ann Clin Biochem* 2006;43:398–401.
- Audran M, Legrand P. Hypercalciuria. *Joint Bone Spine* 2000;67:509–515.
- Bataille P, Fardellone P, Ghazali A, Cayrolle G et al. Pathophysiology and treatment of idiopathic hypercalciuria. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:373–378.
- Pak CYC, Ohata M, Lawrence E, Snyder W. The hypercalciurias: causes, parathyroid functions and idiopathic criteria. *J Clin Invest* 1974;54:387–400.
- Skálová S, Kutlėk Š. Idiopatická hyperkalciurie v detském věku. *Osteol Bull* 2005;10:87–93.
- Milliner DS. Stones, bones and heredity. *Acta Paediatr* 2006;95:27–30.
- Moe OW, Bonny O. Genetic hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:729–745.
- Frick KK, Bushinsky DA. Molecular mechanisms of primary hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1082–1095.
- Heilberg IP. Renal stone disease: causes, evaluation, and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:823–831.
- Heilberg IP, Weisinger JR. Bone disease in idiopathic hypercalciuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:394–402.
- Osorio AV, Alon US. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. 1997;100:675–681.
- Polito C, La Manna A, Maiello R, Nappi B et al. Urinary sodium and potassium excretion in idiopathic hypercalciuria of children. *Nephron* 2002;91:7–12.
- Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T et al. R990G polymorphism of calcium-sensing receptor does produce a gain-of-function and predispose to primary hypercalciuria. *Kidney Int* 2007;71:1155–1162.
- Weisinger J, Alonzo E, Bellorin-Font C et al. Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int* 1996;49: 244–250.
- Langman CB. Hypercalciuria and bone involvement in children. *Bone* 2005; 36:Suppl 1:S11.
- Garcia-Nieto V, Nuros de Fuentes M, Quintero Quintero M, Cerrudo Hernandez R. Nephrocalcinosis and idiopathic hypercalciuria. *Chil Nephrol Urol* 1991; 11:199–202.
- Garcia-Nieto V, Ferrandez C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997;11:578–583.
- Garcia-Nieto V, Navarro JF, Ferrandez C. Bone loss in children with idiopathic hypercalciuria. *Nephron* 1998;78:341–342.
- Freundlich M, Alonzo E, Bellorin-Font E, Weisinger JR. Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalciuria and in their asymptomatic mothers. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1396–1401.
- Garcia-Nieto V, Navarro JF, Monge M, Garcia-Rodriguez VE. Bone mineral density in girls and their mothers with idiopathic hypercalciuria. *Nephron Clin Pract* 2003;94:89–93.
- Penido MG, Lima EM, Marino VS, Tupinamba AL, Franca A, Souto MF. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:133–139.
- Skálová S, Palička V, Kutlėk Š. Bone mineral density and urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) activity in paediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Nephrology* 2005;10:99–102.
- Alon US, Zimmerman H, Alon M. Evaluation and treatment of pediatric urolithiasis-revisited. *Pediatr Nephrol* 2004;19:516–520.
- Reusz GS, Dobos M, Tulassay T, Miltenyi M. Hydrochlorothiazide treatment of children with hypercalciuria: Effects and site effects. *Pediatr Nephrol* 1993; 7:699–702.
- Freundlich M, Alon US. Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2215–2220.
- Skálová S, Neumann D. Od hypertenze k hyperparatyreóze. *Osteol Bull* 2005; 10:36–40.
- Bagga A, Bajpai A, Menon S. Approach to renal tubular disorders. *Indian J Pediatr* 2005;72:771–776.
- Thakker RV. Pathogenesis of Dent's disease and related syndromes of X-linked nephrolithiasis. *Kidney International* 2000;57:787–793.
- Gunther W, Piwon N, Jentsch. The CIC-5 chloride channel knock-out mouse – an animal model for Dent's disease. *Eur J Physiol* 2003;445:456–462.
- Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22:129–148.
- Shiva S, Nikzad A, Aslanabadi S et al. Severe neonatal hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism. A case report. *Iran J Pediatr* 2008;18:277–280.
- Weber S, Hoffmann K, Jeck N et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis maps to chromosome 3q27 and is associated with mutations in the PCLN-1 gene. *Eur J Human Gen* 2000;8:414–422.
- Weber S, Schneider L, Peters M et al. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1872–1881.
- Tajima T, Nakae J, Fujieda K. Two heterozygous mutations of CLDN16 in a Japanese patient with FHHNC. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1280–1282.
- Staiger K, Staiger H, Haas C et al. Hypomagnesemia and nephrocalcinosis in a patient with two heterozygous mutations in the CLDN16 gene. *J Nephrol* 2007; 20:107–110.
- Konrad M, Schaller A, Seelow D et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. 2006;79:949–957.

Ze světové literatury

J Obstet Gynaecol Can. 2008 Dec;30(12):1146–8.

Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy?

Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G.

Bisfosfonáty již byly klinicky využity v terapii řady poruch metabolismu skeletu včetně steroidní osteoporózy, hyperkalcémie v důsledku malignity a osteogenesis imperfecta. V důsledku toho jsou někdy podávány i ženám ve fertilním věku, avšak o jejich možných účincích na lidské embryo či plod se jenom spekuluje. Pokusy na zvířatech ukázaly možnost nežádoucího ovlivnění kostní tkáně plodu. Protože bisfosfonáty zůstávají ve skeletu po dlouhou dobu, panují obavy, že i jejich podávání před graviditou může skelet plodu negativně ovlivnit. Aby zjistili co nejvíce fakt o této problematice, prošli autoři systematicky databáze Medline (od roku 1950) a Embase (od roku 1974) do září 2008. Popsáno bylo celkem 51 případů podávání bisfosfonátů záhy před nebo během gravidity. K nálezům kostních abnormalit či jiných kongenitálních malformací u narozených dětí nedošlo ani jednou. Mezi použitými bisfosfonáty byl alendronát (32x), pamidronát (11x), etidronát (5x), risedronát (2x) a zoledronát (1x). Ačkoli bisfosfonáty podané matce mohou teoreticky ovlivnit modelaci kosti a vývoj plodu, u 51 publikovaných případů k ničemu takovému nedošlo.

Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Dec;6(12):1378–84.

Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study.

Thayu M, Leonard MB, Hyams JS, Crandall WV, Kugathasan S, Otlej AR, Olson A, Johanns J, Marano CW, Heuschkel RB, Veereman-Wauters G, Griffiths AM, Baldassano RN; Reach Study Group.

Crohnova choroba (CD) je provázána alterací kostního metabolismu. Studie byla věnována změnám kostní formace a resorpce, růstu postavy a aktivity základní choroby (Pediatric Crohn's Disease Activity Index; PCDAI) po 54 týdnech léčby infliximabem. Metodika: 112 jedinců ve věku 6–17 let s mírnou až těžkou formou CD dostávalo infliximab (5 mg/kg/dávku) v čase 0 a týdnech 2, 6. V desátém týdnu byli účastníci náhodně rozdělení k dalšímu podávání infliximabu každých 8 nebo 12 týdnů. Na začátku studie a v 10. týdnu byla u všech vyšetřena aktivita kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (bALP), plazmatická koncentrace N-terminálního propeptidu prokolagenu I. typu (P1NP) a koncentrace crosslinků (CTX-1) a deoxypyridinolinu (DPD) v moči. V týdnu 0, 10 a 54 autoři také stanovili PCDAI a Z skóre tělesné výšky.

Výsledky: Nálezy byly korigovány ke kostnímu věku, pohlaví, výšce postavy a použití steroidů. Výchozí bALP a P1NP negativně korelují s PCDAI (pro oba parametry $p = 0,01$). Během léčby bALP a P1NP stoupá ($p < 0,001$) a má vztah ke vzestupu Z skóre výšky postavy v 54. týdnu ($p < 0,05$ a $p < 0,001$). Zvýšení P1NP je spojeno s poklesem PCDAI v 54. týdnu ($p = 0,01$). CTX-1 a DPD zpočátku též stoupaly, ale bez vztahu ke změnám PCDAI. Nicméně

CTX-1 koreluje se zlepšením v Z skóre výšky postavy ($p < 0,002$).

Závěry: Léčba infliximabem je provázána dramatickým vzestupem bALP a P1NP, což je v souladu s potlačením účinku TNF-alfa na osteoblasty. Zvýšení CTX-1 a DPD pravděpodobně odráží součinnost kostní formace a resorpce a lineárního růstu postavy.

Osteoporos Int. 2008 Nov 28. [Epub ahead of print]

Spine radiographs to improve the identification of women at high risk for fractures.

Netelenbos JC, Lems WF, Geusens PP, Verhaar HJ, Boermans AJ, Boomsma MM, Mulder PG, Papapoulos SE.

Studie prokazuje prevalenci vertebrálních deformit u žen-seniorek s klinickými rizikovými faktory osteoporózy, ale denzitou kostního minerálu (BMD) nad prahovou hodnotou pro diagnózu osteoporózy (T skóre $\geq -2,5$).

Metodika: Autoři pozvali k denzitometrickému vyšetření ženy starší 60 let, jež nebyly léčeny bisfosfonáty, ale měly ≥ 2 klinické rizikové faktory osteoporózy. U těch, které měly T skóre vyšší než $-2,5$ na páteři i v oblasti kyčle, doplnili bočný rtg snímek hrudní a bederní páteře.

Výsledky: Z 631 zařazených žen mělo 187 (30 %) denzitometricky dokumentovanou osteoporózu (T skóre $< -2,5$ na jednom z měřených míst). Ze zbývajících 444 žen s T skóre nad $-2,5$ na páteři i v kyčli, 387 podstoupilo rtg páteře. U 80 z nich (21 %) tím byla nalezena nejméně jedna deformita obratle.

Závěr: U žen starších 60 let, které mají klinické rizikové faktory osteoporózy, ale nikoli osteoporózu podle BMD (T skóre $\geq -2,5$), může systematické snímkování páteře zachytit dříve neidentifikované deformity obratlů až v 21 % případů (95% interval spolehlivosti 17–25). Jelikož tyto ženy mají významné riziko následné fraktury, jsou indikovány k antiosteoporotické intervenci.

Climacteric. 2008 Dec 4:1–7

The influence of smoking on bone loss and response to nasal estradiol.

Bjarnason NH, Nielsen TF, Jørgensen HL, Christiansen C.

Autoři měli v úmyslu zjistit vliv kouření na skelet během nasálního podávání estradiolu v následné kombinaci s perorálním progesteronem u žen v časně menopauze a současně sledovat vliv kouření na skelet u neléčených žen. Metodika: byla analyzována data od 270 postmenopauzálních žen náhodně přidělených k dvouleté denní terapii nasální aplikací 17-beta estradiolu nebo placebo následně kombinované progesteronem per os u aktivní skupiny a placebem ve skupině placebové. Výsledky: Během dvouleté léčby nasálním estradiolem stoupá denzita kostního minerálu (BMD) bederní páteře méně u kuřáček než nekuřáček (2,6 % versus 3,9 %; $p = 0,03$). Podobné rozdíly bylo možno zaznamenat u placebové skupiny ($-3,6$ % versus $-2,4$ %; $p = 0,08$). V oblasti kyčle nebyly při terapii estradiolem mezi kuřáčkami a nekuřáčkami rozdíly (1,4 % versus 1,4 %; $p = 0,89$). Aktivně léčená skupina však oproti

placebu zaznamenala rozdíl jako v oblasti páteře (-3,7 % versus -2,6 %; $p = 0,08$). Podobné změny byly pozorovány v hladinách CTX v moči a osteokalcinu v séru.

Závěr: U žen v časně menopauze kouření snižuje příznivý vliv nasálního estradiolu na skelet. U žen neléčených kouření navíc zvyšuje spontánní ztrátu kostní hmoty.

Alcohol. 2008 Dec;42(8):649–56.

Binge alcohol treatment of adolescent rats followed by alcohol abstinence is associated with site-specific differences in bone loss and incomplete recovery of bone mass and strength.

Lauring K, Himes R, Rachwalski M, Strotman P, Callaci JJ.

Již dříve bylo dokumentováno, že opakovaná expozice alkoholu u dospívajících pokusných kryš vede ke snížení denzity kostního minerálu (BMD) v oblasti bederní páteře. Znamená to, že chronická konzumpce alkoholu u adolescentů má negativní vliv na na vývoj skeletu. U dospívajících a mladých dospělých jsou však velmi častým úkazem spíše nárazové alkoholové excesy na večírcích. Zda mají na integritu skeletu a dosažení maximálního množství kostní hmoty (peak bone mass, PBM) nějaký vliv, to se neví. 72 dospívajících kryš samců kmene Sprague-Dawley bylo po dvanácti náhodně rozděleno do šesti skupin, s nimiž bylo naloženo následujícím způsobem: nárazově alkohol (3 g/kg) nebo fyziologický roztok intraperitoneálně; tři následující dny (akutní exces); čtyři po týdně následující třídenní aplikace (chronický exces); nebo čtyři týdenní cykly následované třicetidenní abstinencí (chronický exces s abstinencí). Pomocí kvantitativní počítačové tomografie byla hodnocena BMD trabekulární kosti a biomechanickým testováním odolnost kosti vůči kompresi. Metodou ELISA byly stanoveny plazmatické koncentrace testosteronu a osteokalcinu.

Výsledky: Akutní i chronický exces alkoholu způsobil významný pokles BMD trabekulární kosti na tibii (o 25 %; $p < 0,05$) i v obratlech (o 15 %; $p < 0,05$). Chronický exces alkoholu vedl k významnému snížení mechanické odolnosti obratlů vůči kompresi (o 31 %; $p < 0,05$). BMD trabekulární kosti na tibii se po třicetidenní abstinenci vrátilo na hodnoty jako u kontrolních zvířat, ale vertebrální trabekulární BMD zůstalo i třicet dní po ukončení expozice alkoholu 15 % pod kontrolními hodnotami ($p < 0,05$). Po akutním excesu významně klesal i sérový osteokalcin ($p < 0,05$). Ukazuje se tedy, že nárazová expozice alkoholu může u adolescentních kryš vést ke krátkodobému i dlouhodobému poškození skeletu. Tato data by mohla mít význam při úvahách o dosažení PBM a dalším riziku kostní choroby u dospívajících a mladých dospělých, kteří jsou vystaveni opakovaným epizodám nárazového pití alkoholu.

Arch Intern Med. 2008 Nov 10;168(20):2276–82.

Randomized controlled trial of calcium supplementation in healthy, nonosteoporotic, older men.

Reid IR, Ames R, Mason B, Reid HE, Bacon CJ, Bolland MJ, Gamble GD, Grey A, Horne A.

Ačkoli osteoporóza u mužů není problémem zanedbatelným, neexistuje dosud jednoznačný důkaz, zda suplementace kalcium u mužů nějak ovlivňuje denzitu kostního minerálu (BMD).

Metodika: K určení vlivu suplementace kalcium

(600 mg/den; 1 200 mg/den nebo placebo) na BMD u mužů byla provedena dvouletá, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie. Zúčastnilo se jí 323 zdravých mužů ve věku nad 40 let (v průměru 57 let), kteří reagovali na inzerát v novinách. Studii dokončilo 96 % z nich.

Výsledky: U skupiny, která dostávala 1 200 mg kalcia denně, došlo v porovnání s placebovou skupinou ke vzestupu BMD na všech měřených místech o 1–1,5 %. Muži, kteří brali 600 mg kalcia denně, se v hodnotách BMD od placebové skupiny nijak nelišili. Mezi vlivem suplementace na BMD, věkovou kategorií ani příjmem kalcia v dietě nebyla žádná interakce. U skupiny s 1 200 mg kalcia denně došlo po dvou letech studie k setrvalému poklesu plazmatické koncentrace parathormonu ($p < 0,001$), aktivity alkalické fosfatázy ($p = 0,01$) a N-terminálního propeptidu prokollagenu I. typu, který dosáhl u jmenovaných parametrů 25 %, 8 % a 20 %. Výskyt obstrukce, ztráty zubů ani svalových křečí neměly k suplementaci kalcium vztah. Sklon k pádům byl u skupiny s 1 200 mg kalcia denně nižší, ale muži s přídatky kalcia měli častěji než placebová skupina cévní příhody.

Závěr: Suplementace vápníkem v dávce 1 200 mg/den má u mužů pozitivní vliv na BMD, podobně jako u postmenopauzálních žen. Dávka 600 mg kalcia denně je v tomto ohledu neúčinná.

J Rheumatol. 2008 Dec;35(12):2344–2347

A Comparison of Calcium, Calcitriol, and Alendronate in Corticosteroid-Treated Premenopausal Patients with Systemic Lupus Erythematosus.

Yeap SS, Fauzi AR, Kong NC, Halim AG, Soehardy Z, Rahimah I, Chow SK, Goh EM.

Cílem práce bylo zjistit změny denzity kostního minerálu (BMD) u nemocných žen se systémovým lupus erythematosus (SLE), dlouhodobě léčených kortikosteroidy, pokud dostávají kalcium, kalcitriol nebo alendronát. Základním výstupem byla hodnota BMD po dvou letech intervence.

Metodika: Premenopauzální ženy se SLE byly náhodně rozděleny do tří skupin podle medikace: kalcium karbonát 500 mg 2x denně (pouze kalcium); kalcitriol 0,25 ug + kalcium karbonát 500 mg, 2x denně (kalcitriol + kalcium); alendronát 70 mg/týdně + kalcium karbonát 500 mg 2x denně (alendronát + kalcium). Měření BMD se provádělo při zahájení studie, po prvním a druhém roce.

Výsledky: Účastnilo se 98 žen. 33 užívalo jen kalcium, 33 kalcitriol + kalcium a 32 alendronát + kalcium. V době vstupu do studie trvala jejich léčba kortikosteroidy v průměru 2,5 roku (v rozpětí 0–20 let). Studii dokončilo 77 žen (78,6 %), 23 s kalcium, 27 na kalcitriolu + kalcium, 27 s alendronátem + kalcium. Průměrné dávky kortikosteroidů se mezi skupinami v době měření BMD významně nelišily. Po dvou letech nedošlo u skupiny s kalcium a kalcitriolem + kalcium v hodnotách BMD k významné změně bez ohledu na 0,93 % pokles BMD ($p < 0,001$) v oblasti kyčle u skupiny se samotným kalcium. Na rozdíl od toho významně stoupá u skupiny s alendronátem + kalcium BMD o 2,69 % v bederní páteři ($p < 0,001$) a o 1,41 % ($p < 0,001$) v oblasti kyčle.

Závěr: Jak kalcium, tak kalcitriol + kalcium dokáže u premenopauzálních žen se SLE léčených dlouhodobě kor-

tikosteroidy udržet BMD bederní páteře po dobu dvouletého sledování. Podávání alendronátu s kalcielem vede u těchto žen ke vzestupu BMD na všech měřených místech. Premenopauzální pacientky dlouhodobě léčené kortikosteroidy by měly mít opatření v prevenci osteoporózy.

J Bone Miner Metab. 2008;26(6):531–542

Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls.

O'Donnell S, Moher D, Thomas K, Hanley DA, Cranney A.

Záměrem autorů bylo systematicky zmapovat možný přínos a negativa léčby alfakalcidolem či kalcitriolem ve vztahu k výskytu zlomenin a riziku pádu. V dostupných databázích (Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials) byly vyhledány randomizované studie porovnávající tyto látky s placebem nebo kalcielem, které současně hodnotily jako výstup incidenci fraktur a pádů. Dva odborníci nezávisle hodnotili jejich způsobilost, kvalitu provedení a získaná data. Bylo zařazeno celkem 23 studií (2 139 účastníků) a 16 z nich poskytlo dostatečné údaje pro metaanalýzu. Zlomeniny obratlů – na rozdíl od kalcitriolu vedlo k jejich významnému poklesu podávání alfakalcidolu (odds ratio OR = 0,5; 95% interval spolehlivosti CI 0,25–0,98). Při léčbě hydroxylovaným vitamínem D došlo k významnému poklesu počtu nonvertebrálních fraktur (šest studií; OR = 0,51; 95% CI 0,30–0,88) i pádů (dvě studie; OR = 0,66; 95% CI 0,44–0,98). Povšechně práce zaznamenaly zvýšené riziko hyperkalcemie (OR = 3,63; 95% CI 1,51–8,73) a trend ke zvýšení rizika hyperkalciurie. Zdá se tedy, že obě formy hydroxylovaného vitamínu D snižují incidenci nonvertebrálních zlomenin a pádů, ale jejich vliv na počet fraktur obratlů se liší podle použitého typu – alfakalcidol je výhodnější. Hyperkalcemie a hyperkalciurie je možným nežádoucím účinkem je v obou případech.

Nutr Cancer. 2009;61(2):225–31.

Association of leptin, 25-hydroxyvitamin d, and parathyroid hormone in women.

Maetani M, Maskarinec G, Franke AA, Cooney RV.

Mezi faktory, jež hrají roli v etiologii chorob spojených se stárnutím (karcinomy, osteoporóza, kardiovaskulární poruchy) je zařazován též deficit vitamínu D a adipocytokinů. Vztah mezi zvýšením plazmatické koncentrace parathormonu (PTH) a poklesem 25-hydroxyvitamínu D (25-OH-D) slouží k určení deficitu vitamínu D, ačkoli přesný patofyziologický děj znám není. Autoři využili vzorků plazmy od žen z předchozí intervenční studie a sledovali jejich plazmatickou koncentraci 25-OH-D, leptinu, adiponektinu, PTH a hladin lipidů. Koncentrace leptinu velmi pozitivně korelovala s PTH, gamma-tokoferolem a body mass indexem (BMI). Negativní byl vztah leptinu k 25-OH-D a adiponektinu. Ačkoli se běžně uvádí, že nedostatek vitamínu D způsobuje hyperparatyreózu, autoři toto pozorovali zejména u jedinců se zvýšenou hladinou leptinu. To vede k domněnce, že leptin může účinek plazmatické koncentrace 25-OH-D na sekreci PTH významně modifikovat. 25-OH-D navíc zprostředkovává inhibici sekrece leptinu. Leptin sám má významný vztah k poměru BMI/25-OH-D ($r = 0,80$; $p < 0,0001$), což odpovídá představě, že BMI (adiposita) a 25-OH-D jsou základními faktory, určujícími hladiny cir-

kulujícího leptinu a PTH. Lze tak vysvětlit neúspěch některých studií při hledání vzestupu PTH u vitamín D – deficitních adolescentů. Současně je tak vrženo nové světlo na epidemiologické studie, které popsaly souvislosti těchto biologických markerů s výskytem chronických onemocnění a mortalitou.

J Clin Endocrinol Metab. 2009 Mar;94(3):940–945

Association Between Vitamin D Deficiency and Primary Cesarean Section.

Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF.

Na začátku 20. století ženy často zmíraly během porodu v důsledku „rachitické pánve“. Ačkoli křivice po objevení hormonu „vitamínu D“ jakoby vymizela, ukazuje se, že deficit vitamínu D v rozvinutých státech není vzácností. Jedním z jeho častých příznaků je snížení svalové síly. Současná frekvence porodů císařským řezem (SC) je v USA velmi vysoká (30,2 %). Autoři sledovali vztah mezi saturací matky vitamínem D (plazmatická koncentrace 25-hydroxyvitamínu D, 25-OH-D) a prevalencí primárních SC.

Metodika: V letech 2005–7 byla v městské fakultní nemocnici v Bostonu zjišťována plazmatická koncentrace 25-OH-D v době porodu u matek a dětí. Další údaje pocházely z lékařské zprávy o matce. Zúčastnilo se 253 žen, z nichž 43 (17 %) podstoupilo SC. Výsledky: mezi plazmatickou koncentrací 25-OH-D a vedením porodu per SC je nepřímá úměra. SC byl proveden u 28% žen s plazmatickou koncentrací 25-OH-D < 37,5 nmol/l a pouze u 14 % žen s plazmatickou koncentrací 25-OH-D nad tuto hodnotu ($p = 0,012$). Pomocí mnohočetné logistické regresní analýzy, zahrnující etnickou skupinu, věk, úroveň vzdělání, míru zdravotního pojištění a požívání alkoholu bylo zjištěno, že u žen s plazmatickou koncentrací 25-OH-D < 37,5 nmol/l je pravděpodobnost provedení SC čtyřnásobná v porovnání s ženami s vyšší saturací vitamínem D (95% interval spolehlivosti 1,71–8,62).

Závěr: Deficit vitamínu D je provázen potřebou častějšího provedení císařského řezu.

J Clin Endocrinol Metab. 2009 Feb;94(2):538–544

The anti-resorptive effects of a single dose of zoledronate persist for two years: a randomized, placebo-controlled trial in osteopenic postmenopausal women.

Grey A, Bolland MJ, Wattie D, Horne A, Gamble G, Reid IR.

Intravenózní aplikace 5 mg zoledronátu jednou ročně snižuje riziko zlomenin. Ovšem optimální interval podávání stanoven nebyl. Studie měla posoudit trvání antiresorpčního účinku jednotlivé intravenózní dávky zoledronátu.

Metodika: 50 postmenopauzálních dobrovolnic s osteopenií podstoupilo dvojité zaslepenou a placebem kontrolovanou studii s náhodným výběrem, která probíhala po dobu dvou let. Hodnoceny byly biochemické ukazatele kostního obratu a denzita kostního minerálu (BMD) měřená celotělově, v bederní páteři a na proximálním femoru.

Výsledky: V porovnání s placebem snížil zoledronát během trvání studie střední hodnoty všech čtyř sledovaných laboratorních markerů kostního obratu nejméně o 38 % (v rozptětí 38–45 %). Pro každý laboratorní ukazatel dosáh-

lo $p < 0,0001$. Po dvou letech od zahájení studie byla BMD v aktivně léčené skupině v oblasti bederní páteře vyšší v průměru o 5,7% (95% interval spolehlivosti CI 4,0–7,4); v proximálním femoru vyšší o 3,9% (9% CI 2,2–5,7) a celotělově vyšší o 1,7 % (95% CI 0,8–2,5). Pro každé hodnocené místo skeletu bylo $p < 0,0001$. Meziskupinové rozdíly v laboratorních markerech a BMD byly po 12 a 24 měsících podobné. Ve skupině se zoledronátem se během studie vyskytla mírná sekundární hyperparatyreóza.

Závěr: Antiresorpční účinek 5 mg intravenózní dávky zoledronátu přetrvává nejméně po dva roky. Účinky na laboratorní markery kostního obratu a BMD jsou ve 12. a 24 měsíci porovnatelné. Bude třeba ověřit, zda aplikace zoledronátu ve dvouletém intervalu má také srovnatelný vliv na pokles rizika fraktur.

Scand J Rheumatol. 2009 Mar–Apr;38(2):149–53.

The tolerability and biochemical effects of high-dose bolus vitamin D2 and D3 supplementation in patients with vitamin D insufficiency.

Leventis P, Kiely PD.

Cílem práce bylo zjistit praktičnost a bezpečnost vysoké dávky intramuskulárně (i.m.) podaného vitamínu D2 nebo perorálně (p.o.) podaného vitamínu D3 u nemocných s jeho deficitem a vyhodnotit účinnost každého z těchto postupů.

Metodika: Z revmatologické ambulance St George's Hospital v Londýně bylo vybráno 69 pacientů s významným deficitem vitamínu D (25-hydroxyvitamín D; 25(OH)D < 40 nmol/l). V první části studie dostalo padesát nemocných 300 000 IU vitamínu D2 (ergokalciferolu) i.m.; v druhé části obdrželo zbývajících devatenáct pacientů 300 000 IU vitamínu D3 (cholecalciferolu) p.o. pod dohledem. Biochemická reakce organismu byla hodnocena na začátku, po 6, 12 a 24 týdnech.

Výsledky: Bolus i.m. vitamínu D2 i p.o. vitamínu D3 všichni účastníci dobře tolerovali. Změny plazmatické koncentrace 25(OH)D od bazální hodnoty byly v šestém a dvanáctém týdnu významně vyšší u cholecalciferolu p.o. ($p < 0,0001$ a $p < 0,0001$). Po podání vitamínu D2 i.m. následoval v 6, 12 a 24 týdnu mírný vzestup plazmatické koncentrace 25(OH)D, ale u nikoho nepřesáhla 50 nmol/l. Ve dvanáctém týdnu zůstala hodnota parathormonu zvýšená u 42 % pacientů s předchozí sekundární hyperparatyreózou. Po vitamínu D3 p.o. převýšila plazmatická koncentrace 25(OH)D 50 nmol/l v šestém a dvanáctém týdnu u 100 % a 89 % účastníků. Bazálně zvýšená sekrece parathormonu byla ve dvanáctém týdnu u všech potlačena. Ani jeden zůsob podání nevedl k hyperkalcémii.

Závěr: Bolus 300 000 IU vitamínu D2 nebo vitamínu D3 je praktický, bezpečný a nemocní ho dobře snášejí. Podání vitamínu D3 p.o. vedlo k významnějšímu a trvalejšímu vzestupu 25(OH)D a k účinnější supresi sekrece parathormonu. Vitamín D3 p.o. je účinnější než totéž množství vitamínu D2 aplikované i.m. K léčbě deficitu vitamínu D autoři doporučují podávat perorálně 300 000 IU vitamínu D3, přibližně třikrát ročně.

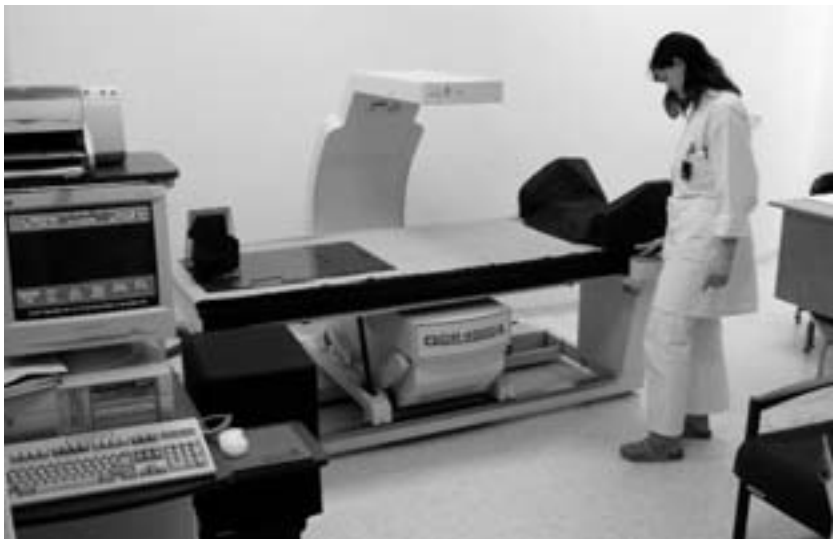
Osteocentrum Nemocnica Košice – Šaca a. s.

Osteocentrum v Nemocnici Košice – Šaca a. s., 1. súkromná nemocnica, je krajským osteocentrom pre Košický kraj. Poskytuje starostlivosť v oblasti diagnostiky a liečby osteoporózy a taktiež metabolických chorôb kostí.

Poskytuje ambulantnú starostlivosť v reumatologicko-osteologickej ambulancii a ortopedicko-osteologickej ambulancii, konziliárne služby pre pacientov odoslaných lekármi ostatných osteologických ambulancií v kraji.

Súčasne umožňuje hospitalizáciu komplikovaných prípadov za účelom komplexnej diagnostiky, diferenciálnej diagnostiky a liečby na príslušných oddeleniach nemocnice (interné, ortopedické, FRO).

Osteocentrum začalo svoju činnosť ako denzitometrické pracovisko už v r. 1996, akreditovaným pracoviskom pre osteodenzitometriu od 24. 11. 1998 a licenciu na Osteocentrum MZ SR získalo 6. 8. 2002.



Prístrojové vybavenie tvorí ultrazvukový denzitometer SAHARA f. Hologic, ktorý je v prevádzke od roku 1996, a DXA denzitometer Hologic 4500A, ktorý je v prevádzke od roku 1997. Rutinne sa vyšetruje u každého pacienta proximárny femur a lumbálna chrbtica, v indikovaných prípadoch aj distálne predlaktie. V rámci spolupráce s ďalšími

pracoviskami (Detská klinika FN, Klinika popálením a rekonštrukčnej chirurgie, Traumatologická klinika FN) prevádzame aj denzitometriu u detí, celotelovú denzitometriu, merania u pacientov s TEP bedrového kĺbu a v poslednom roku aj laterálne vyšetrenie chrbtice. V rámci dif. dg. u vybraných pacientov využívame špeciálny softvér CT prístroja na denzitometriu.

Oddelenie klinickej biochémie nemocnice vykonáva vyšetrenia kostných markerov, aj ostatné laboratórne testy na dif. dg. osteoporózy.

Personálne obsadenie Osteocentra: vedúci lekár osteocentra je MUDr. S. Tomková, PhD., ktorá je podpredsedom SOMOK a krajským reumatológom pre Košický kraj, MUDr. M. Varga, ortopéd, 2 zdravotné sestry a 1 RTG laborant, využívajú sa konziliárne služby ostatných lekárov nemocnice, najmä endokrinológ, neurológ, traumatológ a ďalší odborníci.

Osteocentrum patrí k 5 indikačným centrom na liečbu parathormónom v SR.

Od r. 2002 v spolupráci s postgraduálnym vzdelávacím strediskom FNsP Košice a neskôr so SZU Bratislava sa v Osteocentre realizujú školiace miesta v osteodenzitometrii pre lekárov spĺňajúcich požadované odborné predpoklady. Okrem toho je osteocentrum zapojené do viacerých medzinárodných klinických štúdií.

Každý rok na Svetový deň osteoporózy (20. október) je v osteocentre deň otvorených dverí. Nemocnica Košice – Šaca a. s. je spoluorganizátorom pravidelnej odbornej celoštátnej konferencie Osteofórum, ktoré sa koná každé 2 roky v spolupráci so SOMOK.

Počet vyšetrení každým rokom narastá, v priebehu 10 rokov prevádzky vzrástol počet vyšetrených pacientov dvojnásobne, na 2 000 denzitometrií a viac ako 4 000 vyšetrených pacientov ročne.

MUDr. Soňa Tomková, PhD.
MUDr. Zuzana Beličáková

Invitation to apply for the 2010 IOF – Servier Young Investigator Research Grant

Applications are now being accepted for the 2010 IOF – Servier Young Investigator Research Grant. The grant of 40,000 Euros, generously supported by Servier in cooperation with IOF, supports young scientists who are carrying out outstanding original research of international relevance in the field of osteoporosis.

The grant will be awarded at the World Congress on Osteoporosis 2010 (IOFWCO – ECCEO10) to be held in

Florence, Italy from May 5–8, 2010. Grant applications are accepted from researchers 40 years of age or under at the time of submission. Further information, including detailed eligibility criteria and application forms, is available on the **IOF website**.

The deadline for grant applications is September 15, 2009.

FRAX Slide Kit IOF launches educational slide kit to enhance understanding of FRAX®

Download free of charge from the IOF website

www.iofbonehealth.org.

A concise yet comprehensive new teaching aid, the FRAX® Slide-kit, has been launched by the International Osteoporosis Foundation (IOF) in cooperation with the World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. The educational slides can be downloaded free of charge from the IOF website at <http://www.iofbonehealth.org/health-professionals/frax.html>.

The FRAX® Slide-kit is intended as a teaching aid for healthcare professionals who want to enhance understanding of the WHO Fracture Risk Assessment tool (FRAX®) among their peers. It contains the most relevant information and visual aids as well as separate annotations which convey key messages for speakers and an up-to-date list of re-

ferences for further reading. The slides can be easily extracted for flexible use in separate presentations.

FRAX® is a simple web-based tool that integrates clinical information in a quantitative manner to predict a 10-year probability of major osteoporotic fracture for both women and men in different countries. The FRAX® calculation algorithm is derived from a series of meta-analyses using the primary data from population-based cohorts that have identified several clinical risk factors for fracture. At a primary health care level, FRAX® will assist clinicians to better target women and men in need of intervention, thus contributing to a better allocation of healthcare resources towards patients most likely to benefit from treatment. This practical online tool, currently available for 12 countries, can be accessed free of charge at <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>.

Through the broad dissemination of the new slide kit, IOF hopes to contribute towards the improved understanding of FRAX® among health care professionals worldwide.

XIII.



AKTUÁLNÍ
INFORMACE
A PŘIHLÁŠKA
NA

MEZINÁRODNÍ KONGRES ČESKÝCH A SLOVENSKÝCH OSTEOLOGŮ

1. - 3. 10. 2009 Vysoká škola báňská Technická univerzita Ostrava

www.osteoo2009.cz