

# OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

## REDAKČNÍ RADA

### Šéfredaktor:

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Praha

### Zástupce šéfredaktora:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Klatovy

### Užší rada:

MUDr. Jan Rosa, Praha

Doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., Plzeň

### Členové:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc, Olomouc

Prof. Roman S. Lorenc, M.D., Ph.D., 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 Zofková, DrSc., Praha

## VYDAVATEL



### Adresa redakce a příjem inzerce:

TRIOS, spol. 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.,

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

**Sazba:** SILVA, s. r. o.

Táborská 31, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

**Tisk:** GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

### 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 nenes 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 jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně pořizování fotokopii, nahrávek či informačních databází).



## OBSAH

### PŮVODNÍ PRÁCE

- Denosumab v léčbě osteoporózy u pacientů po orgánové transplantaci** 111  
*J. Brunová, S. Kratochvílová, J. Štěpánková*

### PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

- Osteoporóza u pacientů s pokročilou renální insuficiencí – jak ji diagnostikovat a léčit?** 119  
*L. Brunerová*

- Diagnostika a léčba postižení skeletu u mnohočetného myelomu; I. Etiopatogeneze, klinický obraz a vyšetřovací postupy u myelomové kostní choroby** 124  
*V. Šudjla, J. Minařík, T. Pika, M. Heřman, M. Mysliveček*

### KAZUISTIKA

- Nádorem indukovaná hypofosfatémie s osteomalácií – kazuistika** 136  
*E. Lokočová, N. Cibiček, P. Horák, P. Flodrová, J. Zadražil*

### INFORMACE

- Ze světové literatury** 142

**Obrazek na titulní straně:** Pacient s mnohočetným myelomem, prokázaným laboratorně s třemi drobnými osteolytickými ložisky ve frontální krajině a zvýrazněnou cévní kresbou na lebce jako jediným projevem skeletální manifestace [foto z archivu doc. MUDr. Václava Vyskočila, Ph.D.]

# OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

## EDITORIAL BOARD

### Editor in Chief:

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Praha

### Associate Editor:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Klatovy

### Advisory Board:

MUDr. Jan Rosa, Praha

Doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., Plzeň

### Editorial Board:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., Olomouc

Prof. Roman S. Lorenc, M.D., Ph.D., 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.,

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

### DTP: SILVA Ltd.

Táborská 31, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

### Printed by: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

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

### ORIGINAL ARTICLE

- Denosumab in the treatment of osteoporosis in patients after organ transplantation** **111**  
*J. Brunová, S. Kratochvílová, J. Štěpánková*

### REVIEW

- Osteoporosis in patients with advanced kidney disease – what is the diagnosis and treatment?** **119**  
*L. Brunerová*

- Diagnosis and treatment of bone disease in multiple myeloma; I. Etiopathogenesis, clinical presentation and examination procedures in myeloma bone disease** **124**  
*V. Ščudla, J. Minařík, T. Píka, M. Heřman, M. Mysliveček*

### CASE REPORT

- Tumor-induced hypophosphatemia with osteomalacia – a case report** **136**  
*E. Lokočová, N. Cibiček, P. Horák, P. Flodrová, J. Zadražil*

### INFORMATION

- News from around the world** **142**

**Cover page:** Patient with multiple myeloma, proven in blood, with three small osteolytic lesions in the frontal skull region and intensified vascular system drawing of the skull as the only skeletal manifestation  
[file image doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.]

# Denosumab v léčbě osteoporózy u pacientů po orgánové transplantaci

J. BRUNOVÁ<sup>1</sup>, S. KRATOCHVÍLOVÁ<sup>1</sup>, J. ŠTĚPÁNKOVÁ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum diabetologie, IKEM, Praha; <sup>2</sup>Klinika nefrologie, IKEM, Praha

## SOUHRN

Brunová J., Kratochvílová S., Štěpánková J.: **Denosumab v léčbě osteoporózy u pacientů po orgánové transplantaci**

**Úvod:** Osteoporóza a osteopenie patří mezi dlouhodobé komplikace u pacientů po úspěšné orgánové transplantaci (Tx). V její patogenезi, která je komplexní a multifaktoriální, se uplatňuje ztráta kostní hmoty při pokročilém orgánovém selhání a v post-transplantacním období hlavně imunosupresivní léčba, včetně steroidů, sekundární hyperparathyreóza a nedostatek vitamínu D. Při léčbě osteoporózy se kromě podávání kalcia a vitamínu D používají hlavně bisfosfonáty, jejichž užití je však omezeno přítomností snížené ledvinné funkce, která je u osob po orgánové transplantaci poměrně častá. Možnou léčbou osteoporózy je v těchto případech podávání denosumabu, monoklonální protilátky proti RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand), s jehož podáváním však není dosud u transplantovaných pacientů mnoho zkušeností.

**Pacienti a metody:** Sledovali jsme 46 pacientů po orgánové Tx (27 žen a 19 mužů), prům. věku 56,2 roků, kteří byli v letech 2012–2016 léčeni denosumabem pro osteoporózu. Současnou Tx ledviny a pankreatu prodělalo 13 pacientů, Tx jater mělo 15 pacientů, Tx samotné ledviny 16 osob a dva pacienti byli po Tx srdce. Doba po Tx byla v prům. 8,6 let. Osteoporóza byla diagnostikována densitometrickým vyšetřením přístrojem Lunar Prodigy podle kritérií WHO.

**Výsledky:** Osteoporóza lumbální (L) páteře byla zjištěna u 35/46 pacientů (76 %), osteoporóza kyčlí u 22/46 (48 %) pacientů a osteoporóza distálního rádia u 25/46 pacientů (54 %). Po léčbě denosumabem došlo v celkovém souboru k vzestupu denzity kostního minerálu (bone mineral density – BMD) L páteře u všech osob. BMD kyčlí stouplu u 42/46 (91 %) a na předloktí u 28/46 osob (61 %). U osob s osteoporózou se po léčbě kostní denzita L páteře zlepšila u 35/35 (100 %) s průměrným vzestupem BMD o 10,9 %. BMD kyčlí vzrostlo u 22/22 (100 %) pacientů s průměrným vzestupem o 9 % a u 17/25 (68 %) pacientů s osteoporózou předloktí se BMD zvýšilo o 4,5 %. Výskyt osteoporózy poklesl u L páteře ze 76 % na 26 %, u kyčlí ze 48 % na 28 % a u předloktí z 54 % na 41 %. Při porovnání hodnot T-skóre došlo k významnému vzestupu T-skóre u L páteře v celkovém souboru ( $p < 0,0001$ ) i u pacientů s osteoporózou L páteře ( $p < 0,0001$ ). Významný vzestup T-skóre byl rovněž v oblasti kyčlí jak u jedinců s osteoporózou ( $p = 0,0019$ ), tak v celkovém souboru ( $p < 0,001$ ). Hodnoty T-skóre u předloktí se před a po léčbě významně nelišily.

**Závěr:** Podávání denosumabu u pacientů po transplantaci solidních orgánů vedlo k významnému vzestupu kostní denzity a bylo dobře tolerováno. Denosumab by se tak mohl uplatnit v léčbě osteoporózy u pacientů, u kterých je podávání bisfosfonátů kontraindikováno z důvodů zhoršené renální funkce, intolerance nebo neúčinnosti léčby.

*Klíčová slova: denosumab, orgánová transplantace, osteoporóza*

## SUMMARY

Brunová J., Kratochvílová S., Štěpánková J.: **Denosumab in the treatment of osteoporosis in patients after organ transplantation**

**Introduction:** Osteoporosis and osteopenia are some of the long-term complications in patients after successful organ transplantation. The role in the pathogenesis, which is complex and multifactorial, is played by bone loss in advanced organ failure and, in the post-transplantation period, mainly by immunosuppressive therapy including steroids, secondary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. Apart from the administration of calcium and vitamin D, osteoporosis is mainly treated with bisphosphonates. Their use, however, is limited by the presence of impaired renal function which is relatively common in patients after organ transplantation. In such cases, osteoporosis may be treated with denosumab, a monoclonal antibody against receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL). However, there is not much experience with the administration of denosumab in transplanted patients.

**Patients and methods:** The study followed 46 patients after organ transplantation (27 females and 19 males; a mean age of 56.2 years) who were treated for osteoporosis with denosumab. The organs transplanted were both the kidney and pancreas in 13 patients, the liver in 15 patients, the kidney in 16 patients and the heart in 2 patients. The mean time from transplantation was 8.6 years. Osteoporosis was diagnosed by densitometry using the Lunar Prodigy system according to the WHO criteria.

**Results:** Osteoporosis of the lumbar spine was diagnosed in 35/46 patients (76 %), osteoporosis of the hip in 22/46 patients (48 %) and osteoporosis of the distal radius in 25/46 patients (54 %). Denosumab therapy increased the BMD of the lumbar spine in all patients. The BMD of the hip and forearm increased in 42/46 (91 %) and 28/46 (61 %) patients, respectively. Following the therapy, the BMD of the lumbar spine increased in 35/35 osteoporotic patients (100 %), with a mean BMD increase of 10.9 %. The BMD of the hip increased in 22/22 patients (100 %), with a mean BMD increase of 9 %; the BMD of the forearm increased in 17/25 patients (68 %), a mean increase of 4.5 %. The rates of osteoporosis decreased from 76 % to 26 % for osteoporosis of the lumbar spine, from 48 % to 28 % for osteoporosis of the hip and from 54 % to 41 % for osteoporosis of the forearm. T-scores of the lumbar spine increased significantly both in the entire sample ( $p < 0.0001$ ) and in patients with osteoporosis of the lumbar spine ( $p < 0.0001$ ). Similarly, T-scores of the hip increased significantly in both osteoporotic patients ( $p = 0.0019$ ) and the entire sample ( $p < 0.001$ ). There were no significant differences in the BMD of the forearm prior to and after the therapy.

**Conclusion:** The administration of denosumab to patients after transplantation of solid organs significantly increased BMD and was well tolerated. Thus, denosumab may be used to treat osteoporosis in patients contraindicated for bisphosphonates due to impaired renal function, intolerance or failure of therapy.

*Keywords:* denosumab, organ transplantation, osteoporosis

*Osteologický bulletin 2016; 21(4):111–118*

**Adresa:** MUDr. Jana Brunová, Centrum diabetologie IKEM, Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: jabv@medicon.cz

Došlo do redakce: 29. 7. 2016

Přijato k tisku: 13. 1. 2017

## Úvod

Orgánová transplantace se stala již běžnou metodou při řešení konečného selhání funkce některých solidních orgánů, tedy ledviny, pankreatu, jater a srdce. Současná úroveň chirurgických postupů a imunosupresivní léčby umožňuje po transplantaci (Tx) dlouhodobé přežívání pacientů i jejich štěpů [1,2]. Zároveň je ale nutné věnovat pozornost chronickým komplikacím, z nichž osteoporóza byla dosud zanedbávaným problémem. Patogeneze osteoporózy u orgánové transplantace je komplexní a multifaktoriální. U pacientů s chronickým orgánovým selháním se postižení kostního metabolismu vedoucí ke ztrátě kostní hmoty vyskytuje již v před-transplantačním období [1,3,4,5] a často není ani diagnostikováno, ani léčeno. Poruchy kostního metabolismu, sekundární hyperparathyreóza, nedostatek vitamínu D a celkově katabolický stav jsou hlavními příčinami úbytku kostní hmoty a s tím spojeným rizikem fraktur v pokročilých stadiích orgánového selhání (*tab. 1–3*). V časném po-transplantačním období dochází k dalším ztrátám kosti při imunosupresivní léčbě, podávání vyšších dávek kortikoidů, užívání diuretik, přetrvávající hyperparathyreóze a často i nedostatku vitamínu D. V pozdějších letech po Tx se uplatňují přetrvávající hyperparathyreóza, zejména u pacientů po Tx

ledviny [6], nedostatek vitamínu D, imunosuprese a v neposlední řadě i rejekční epizody a selhávání transplantovaných štěpů [2,7] (*tab. 4*). Výskyt osteoporózy u pacientů po Tx ledviny a pankreatu se udává v 35–39 %, u ledviny v 8–35 %, u jater u L páteře ve 23 % a u kyčlí ve 4 % a u Tx srdce u 8–23 % [8,9]. Výskyt fraktur je 3,8–5× častější než u ostatní populace [10].

Pacientům po transplantaci je často nutné dodávat kalcium a vitamín D vzhledem k vysoké prevalenci nedostatku tohoto vitamínu v této populaci [11,12]. Pokrok v léčbě sekundární hyperparathyreózy přinesly léky jako paricalcitol, selektivní aktivátor receptoru pro vitamín D [13,14] a cinacalcet, patřící k tzv. kalcimimetikům, lékům snižujícím zvýšené hladiny kalcia a parathormonu [15]. Údaje o podávání teriparatidu, rekombinačního lidského parathormonu u transplantovaných neprokázaly výraznější zlepšení kostní denzity [2] a připadají spíše v úvahu u pacientů po Tx ledviny s nízkými hladinami PTH a refraktorní hypokalcemií [16]. Při léčbě osteoporózy se využívají hlavně bisfosfonáty, vzhledem převážnému výskytu snížené kostní formace a perzistující kostní resorpce [1,2,17]. Tato terapie může být omezena přítomností renální insuficience, která je u osob po orgánové transplantaci poměrně častá. Poněkud sníženou renální funkci mohou mít nejen renální transplantáty [18], ale vyskytuje se i pacientů po Tx srdce nebo jaterního štěpu. V těchto případech jsme byli donedávna odkázáni jen na úpravu kalciofosfátového metabolismu, hladin vitamínu D a parathormonu (PTH). Možnou léčbou je v těchto případech podávání denosumabu – monoklonální protilátky proti ligandu pro receptor aktivátoru nukleárního faktoru kappa B (RANKL). Denosumab je jedním z poměrně nově dostupných anti-resorpčních léků doporučených pro léčbu osteoporózy, který lze podávat i u pacientů se sníženou renální funkcí, a to v dávce 60 mg v subkutánní injekci jedenkrát za 6 měsíců. Denosumab je již několik let používán k léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen, kde zvyšuje kostní denzitu a snižuje výskyt vertebrálních i nevertebrálních zlomenin [19]. S jeho podáváním u transplantovaných pacientů však není dosud mnoho zkušeností [20].

Tabulka 1  
Příčiny minerálové a kostní poruchy při chronickém onemocnění ledvin

- |  |
|--|
| • Retence fosfátů, nízké hladiny kalcia (Ca) a vitamínu D            |
| • ↓ Ca vede ke ↑ sekrece parathormonu (PTH)                          |
| • ↓ D vit.: ↑ produkce PTH   |
| • ↓ Ca a D vit.: hyperplázie příštítných tělísek                     |
| • Fosfatonin-Fibroblast growth factor (FGF23) inhibice α hydroxylázy |
| • ↑ sclerostinu snižuje osteogenezy                                  |
| • Rezistence k PTH   |
| • Léky: furosemid, heparin, inhibitory protonové pumpy               |
| • Další: hypogonadismus, malnutrice                                  |

## Pacienti a metody

Zabýváme se již dlouhodobě prevencí a léčbou osteoporózy u pacientů po Tx solidních orgánů – ledviny, pankreatu, jater

a srdce. U všech pacientů jsou v předtransplantačním i v posttransplantačním období vyšetřovány plazmatické koncentrace hodnoty kalcia a parathormonu a při léčbě se uplatňuje suplementace kalciumem a vitamínem D, event. jeho aktivními metabolity, s úpravou udržovacích dávek tak, aby hladina 25OHD<sub>3</sub> vitamínu byla v normálních mezích, minimálně 20 ng/ml, lépe nad 30 ng/ml. K dalšímu sledování patří léčba sekundární a terciární hyperparathyreózy, především u pacientů s předchozím renálním selháním. Po orgánové Tx je při dlouhodobé imunosupresivní léčbě rovněž nutné zaměřit pozornost na event. výskyt myelomu.

Všichni kandidáti transplantace jsou vyšetřeni pomocí denzitometrie (DXA) a po transplantaci dále sledováni v jednorozhodných intervalech. U pacientů s osteoporózou jsou monitorovány parametry kostního metabolismu: Ca<sup>2+</sup>, P, osteocalcin, parathormon, beta crosslaps, hladina 25-hydroxyvitamínu D (25OHD<sub>3</sub>), 1,25 dihydrovitamínu D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) a event. v indikovaných případech také ICTP (C-telopeptid kolagenu typu I), kostní alkalická fosfatáza a vylučování kalcia a fosfátů močí/24 hod. Pacienti s osteoporózou a s clearancí kreatininu nad 0,76 ml/min. jsou kromě podávání kalcia a vitamínu D léčeni bisfosfonáty (alendronát, ibandronát, zoledronát), v orální nebo injekční formě. Nemocní, u kterých bylo podávání bisfosfonátů kontraindikováno pro sníženou renální funkci, byli léčeni denosumabem.

Sledovali jsme 46 pacientů po orgánové Tx (27 žen a 19 mužů), prům. věku 56,2 roku (28–80 let), kteří byli v letech 2012–2016 léčeni denosumabem pro osteoporózu. Základní charakteristiky souboru jsou uvedeny v tab. 5. Průměrná doba léčby byla 1,36 roku (1–3 roky). Po celou dobu léčby jim bylo rovněž podáváno kalcium a vitamín D v suplementační dávce a jejich kalcemie byla v mezích normy (v průměru 2,44 mmol/l).

Současnou Tx ledviny a pankreatu prodělalo 13 pacientů, Tx jater mělo 15 pacientů, Tx samotné ledviny 16 osob a dva pacienti byli po Tx srdce. Od Tx uběhlo průměrně

Tabulka 2  
Příčiny osteoporózy u kandidátů transplantace jater a srdce

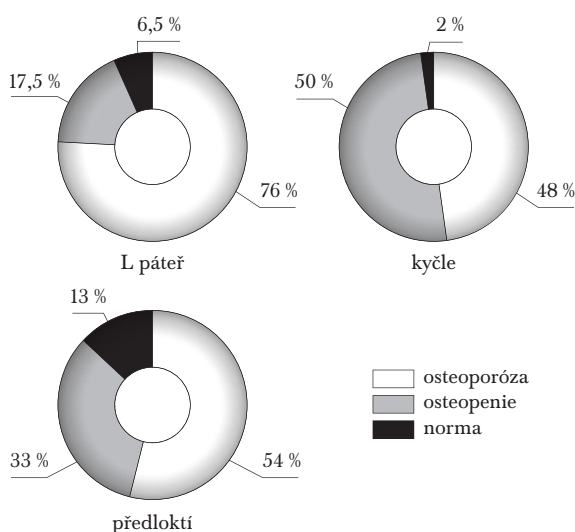
- Malnutrice
- Hypogonadismus
- Hypovitaminóza vitamínu D
- Léčba kortikoidy
- Alkohol
- Léky (diuretika, heparin)

Tabulka 3  
Příčiny osteoporózy u pacientů s diabetes mellitus 1. typu

- Chybění inzulínu vede ke ↓ aktivitě a vyzrání osteoblastů
- Chybí anabolický efekt inzulínu
- Akumulace glykovaných end-produktů-strukturální abnormality kolagenu
- Polyurie – ztráty Ca močí
- Vyšší hladiny sclerostinu a Dickkopf-1
- Mikrovaskulární postižení
- Neuropatie – zvýšené riziko pádů

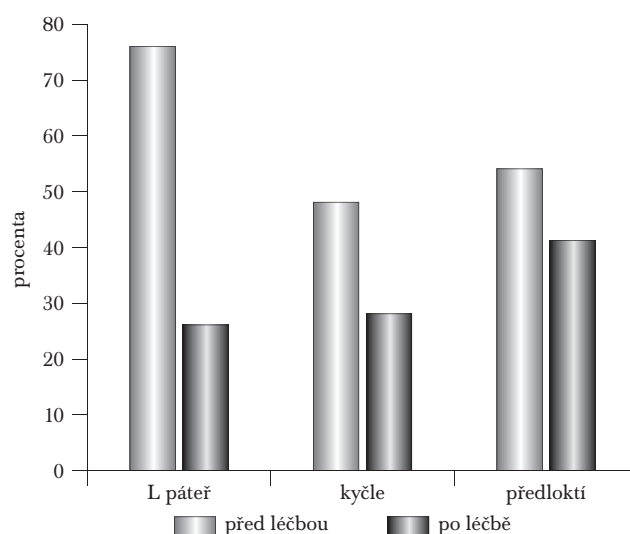
Graf 1

Kostní denzita v jednotlivých oblastech – procentuální výskyt osteoporózy, osteopenie a normy



Graf 2

Výskyt osteoporózy před a po léčbě denosumabem v procentech (N = 46)



8,6 let (1–21 let), 3 pacienti měli v anamnéze opakovanou Tx. Osteoporóza byla diagnostikována densitometrickým vyšetřením přístrojem Lunar Prodigy. K léčbě denosumabem byli zařazováni pacienti s hodnotami T-skóre –2,5 a horšími v ob-

lasti L páteře a/nebo proximálních femurů (kyčlí). Vyšetřena a hodnocena byla i oblast distálního radia (33 %), označovaná v textu rovněž jako předloktí. Prodělanou osteoporotickou frakturu mělo v anamnéze 15/46 pacientů (32,6 %).

Tabulka 4  
Faktory ovlivňující kostní metabolismus po Tx

<b>Glukokortikoidy (GC)</b>	<b>Imunosupresiva</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Snížená novotvorba kosti v důsledku urychlené apoptózy osteoblastů a osteocytů</li> <li>• Zhoršená střevní absorpce Ca a zvýšená kalcieurie</li> <li>• Zvýšená aktivita osteoklastů</li> <li>• GC zvyšují expresi inhibičního faktoru Dickkopf-1</li> <li>• GC modulují expresi BMP (bone morphogenic protein) a zvyšují produkci PPAR<math>\gamma</math>2</li> <li>• GC snižují lokálně produkované IGF-I a IGF-II, snížení syntézy kolagenu, zvýšení proteolýzy</li> <li>• Riziko fraktur úměrné dávce i trvání léčby</li> </ul>	<p>Inhibitory calcineurinu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclosporin A (CsA) (Sandimun), Tacrolimus (Advagraf, Prograf)</li> </ul> <p>Přímý efekt na osteoklasty, nepřímo přes T lymfocyty, úbytek kostní hmoty s vysokým obratem, tacrolimus méně škodlivý</p>
<p><b>Další</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Furosemid</li> <li>• Přetrvávající hyperparathyreóza</li> <li>• Rejekkční epizody, pokles renální funkce</li> </ul>	<p><b>Ostatní</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapamycin (Sirolimus, derivát Everolimus), mTor inhibuje mRNA a tím proliferaci T buněk. Snižuje osteoprotegerin a zvyšuje RANKL. Snižuje osteoblastogenezi.</li> <li>• Mycophenolate mofetil (Cellcept, Myforetic) inhibice T a B buněk, menší efekt na kost.</li> <li>Azathioprim – inhibice proliferujících buněk</li> </ul>

Tabulka 5  
Charakteristiky souboru Tx pacientů před léčbou denosumabem

<b>Pacienti po Tx</b>	<b>Věk roky</b>	<b>Po Tx roky</b>	<b>Kreatinin <math>\mu</math>mol/l</b>	<b>PTH pmol/l T-skóre</b>	<b>L páteř % O T-skóre</b>	<b>Kyčle P% OP T-skóre</b>	<b>Předloktí % OP</b>
Ledvina a pankreas N = 13	54,2 $\pm$ 13,1	11,7 $\pm$ 7,6	222,5 $\pm$ 133,3	10,2 $\pm$ 3,7	31 % T –3,3 $\pm$ 0,77	92 % T –3,2 $\pm$ 0,53	69 % T –3,9 $\pm$ 0,86
Játra N = 15	58,8 $\pm$ 12,7	7,8 $\pm$ 6,45	126,6 $\pm$ 30,08	7,9 $\pm$ 4,1	93 % T –3,1 $\pm$ 0,53	33 % T –2,9 $\pm$ 0,37	40 % T –3,6 $\pm$ 0,80
Ledvina N = 16	54,7 $\pm$ 14,8	7,0 $\pm$ 5,1	168,8 $\pm$ 57,1	16,4 $\pm$ 9,3	94 % T –2,9 $\pm$ 0,39	31 % T –2,9 $\pm$ 0,39	62 % T –3,0 $\pm$ 0,60
Srdce N = 2	58,5 $\pm$ 7,8	4,0 $\pm$ 4,2	133,1 $\pm$ 13,2	11,3 $\pm$ 9,2	100 % T –2,8 $\pm$ 0,07	0 %	0 %
Celkem N = 46	56,0 $\pm$ 13,2	8,3 $\pm$ 6,5	162,2 $\pm$ 87,9		76 % T –3,0 $\pm$ 0,5	48 % T –3,0 $\pm$ 0,4	54 % T –3,5 $\pm$ 0,8

Vysvětlivky: OP = osteoporóza

## Statistika

K popisu spojitých veličin byl použit průměr a směrodatná odchylka, k popisu diskretních veličin absolutní hodnoty a procenta. Změny mezi stavem před a po léčbě byly hodnoceny párovým t-testem a k nalezení odlišnosti změn mezi skupinami (játra, ledviny, srdce, pankreas) byla použita ANOVA jednoduchého třídění. Všechny testy byly dvoustranné a  $p < 0,05$  bylo považováno za statisticky významné. K hodnocení byl použit statistický software JMP 10.0.

## Výsledky

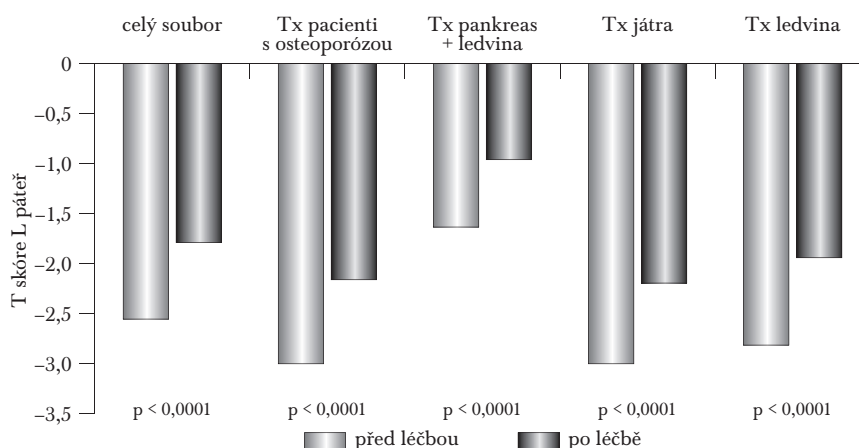
Osteoporóza lumbální (L) páteře byla zjištěna u 35/46 pacientů (76 %), osteoporóza kyčlí u 22/46 (48 %) pacientů a osteoporóza distálního rádia u 25/46 pacientů (54 %). Snížená kostní denzita (osteopenie) byla přítomna v 17,5 % u L páteře (8/46), v 50,0 % u kyčlí (23/46) a 32,7 % u předloktí (15/46). Normální hodnoty BMD mělo v celkovém souboru u L páteře jen 6,5 % pacientů (3/46), u kyčlí 2,2 % (1/46) a u předloktí 13 % osob (6/46) (graf 1). Průměrné hodnoty T skóre u pacientů s BMD v pásmu osteoporózy byly u L páteře  $-3,0$ , u kyčlí  $-2,99$  a u distálního předloktí  $-3,5$  (tab. 5). Pacienti indikovaní k léčení denosumabem měli ve skupině Tx jater, ledviny a srdce nejčastěji osteoporózu L páteře a to v 93–100 % případů a ve skupině po Tx ledviny a pankreatu byla nejčastější osteoporóza kyčlí (v 92 %) (tab. 6).

V celkovém souboru došlo k vzestupu BMD L páteře u všech osob. BMD kyčlí stoupl u 42/46 (91 %) a u předloktí u 28/46 osob (61 %). Pokles BMD jsme našli u 3 pacientů se sníženou kostní denzitou (osteopenií) kyčlí, a to v průměru o  $2,1 \pm 0,8$  %. U distálního radia pokleslo BMD celkově u 14/46 pacientů (30 %) v průměru o  $4,1 \pm 2,15$  %.

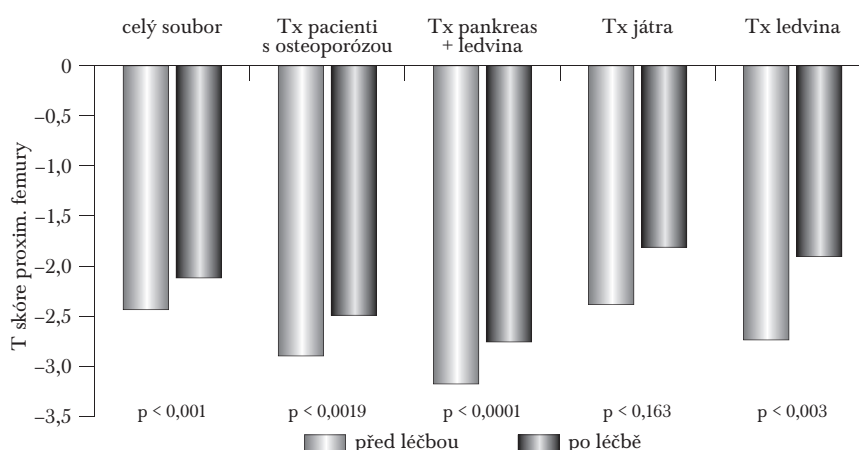
U osob s osteoporózou L páteře se kostní denzita zlepšila u 35/35 (100 %) s průměrným vzestupem BMD o 10,9 %. BMD vzrostlo u 22/22 (100 %) pacientů s osteoporózou kyčlí s průměrným vzestupem o 9 % a u 17/25 (68 %) pacientů s osteoporózou předloktí a to o 4,5 %. Změny BMD v % u jednotlivých transplantovaných orgánů jsou uvedeny v tab. 7. Po léčbě denosumabem poklesl výskyt osteoporózy diagnostikované pomocí T skóre u L páteře ze 76 % na 26 %, u kyčlí ze 48 % na 28 % a u předloktí z 54 % na 41 % (graf 2).

Při porovnání hodnot T-skóre došlo k jeho významnému vzestupu u L páteře v celkovém souboru ( $p < 0,0001$ ) i u pacientů s osteoporózou L páteře ( $p < 0,0001$ ). Významný

Graf 3  
Změny T-skóre u L páteře po léčbě denosumabem



Graf 4  
Změny T-skóre proximálních femurů (kyčle) po léčbě denosumabem



vzestup T-skóre byl rovněž v oblasti kyčlí jak u jedinců s osteoporózou ( $p = 0,0019$ ), tak v celkovém souboru ( $p < 0,001$ ) (grafy 3 a 4). Hodnoty T-skóre u předloktí se před a po léčbě významně nelišily (tabulka 8).

## Diskuze

Zabývali jsme se léčbou osteoporózy pomocí denosumabu u pacientů, kteří mají i po úspěšné orgánové Tx trvale zvýšenou hladinu kreatininu, která již nedovoluje podávání bisfosfonátů. Na rozdíl od jiných anti-resorpčních léků je denosumab čistě humánní monoklonální protilátka proti RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand), která blokuje jeho vazbu na RANK. Tímto mechanismem snižuje formaci, funkci a přežívání osteoklastů, a tedy i kostní resorpci, a naopak zvyšuje kostní hmotu a sílu [21]. Má proto příznivý efekt na post-transplantační ztrátu kosti, ke které dochází hlavně v důsledku účinku kalcine-

urinových inhibitorů na aktivitu osteoklastů a glukokortikoidní aktivaci RANKL systému [1]. Nezanedbatelnou výhodou léčby denosumabem je kromě mechanismu účinku také fakt, že může být podáván u pacientů s omezenou renální funkcí a nemá žádné známé interakce s ostatními léky [22]. Navíc jeho subkutánní aplikace 1x za 6 měsíců nezatěžuje pacienty po Tx, kteří se často potýkají s nutností užívat orálně velké denní dávky různých léků.

Přestože denosumab byl již s úspěchem používán u pacientů se sníženou renální funkcí (CKD 2–4), kde zlepšoval kostní denzitu [23], existuje jen minimum zpráv o jeho užití u transplantovaných pacientů. Dosud proběhla pouze POSTOP studie u pacientů po Tx ledviny, kterým byl denosumab podáván ve snaze zabránit ztrátám kostní hmoty v časném po-transplantačním období během prvního roku po Tx [24]. U části léčených pacientů bylo provedeno i vy-

Tabulka 6  
Kostní denzita podle T-skóre v jednotlivých vyšetřených oblastech

Tx	L páteř			Kyčle			Předloktí		
	OP	N	%	OP	N	%	OP	N	%
Pankreas a ledvina N = 13	OP	4	30,8 %	OP	12	92,3 %	OP	9	69,2 %
	OS	6	46,1 %	OS	1	7,7 %	OS	2	15,4 %
	N	3	23,1 %	N	0	0 %	N	2	15,4 %
Játra N = 15	OP	14	93,3 %	OP	5	33,3 %	OP	6	40,0 %
	OS	1	6,7 %	OS	9	60,0 %	OS	7	46,7 %
	N	0	0 %	N	1	6,7 %	N	2	13,3 %
Ledvina N = 16	OP	15	93,8 %	OP	5	31,3 %	OP	10	62,5 %
	OS	1	6,2 %	OS	11	68,7 %	OS	5	31,2 %
	N	0	0 %	N	0	0 %	N	1	6,3 %
Srdce N = 2	OP	2	100 %	OP	0	0 %	OP	0	0 %
	OS	0	0 %	OS	2	100 %	OS	1	50,0 %
	N	0	0 %	N	0	0 %	N	1	50,0 %
Celkem N = 46	OP	35	76,0 %	OP	22	47,8 %	OP	25	54,3 %
	OS	8	17,5 %	OS	23	50,0 %	OS	15	32,7 %
	N	3	6,5 %	N	1	2,2 %	N	6	13,0 %

Vysvětlivky: OP – osteoporóza, OS – osteopenia, N – normální kostní denzita

Tabulka 7  
Změny BMD (vzestup) v % u Tx orgánů (celkově a v osteoporotických oblastech)

Vzestup BMD	L páteř		Kyčle		Předloktí	
	OP	Vše	OP	Vše	OP	Vše
Pankreas + ledvina % vzestupu	4/4	13/13	12/12	13/13	5/9	6/13
	10,7 %	7,99 %	7,29%	7,26 %	3,0 %	4,3 %
	±4,3	±4,7	±3,3	±3,2	±2,4	±4,4
Játra % vzestupu	14/14	15/15	5/5	12/15	5/6	7/15
	11,41 %	9,82 %	9,65 %	6,81 %	6,32 %	5,87 %
	±7,43	±5,47	± 11,18	±8,30	±3,42	±3,4
Ledvina % vzestupu	15/16	16/16	5/5	15/16	7/10	11/16
	10,28 %	9,84 %	12,34 %	7,39 %	4,48 %	4,7 %
	±5,40	±5,45	±8,8	±6,6	±3,33	±2,67
Srdce % vzestupu	2/2	2/2	0	2/2	0	1/2
	12,5 %	12,5 %		2,6 %		3,9 %
	±12,02	±12,02		±1,27		
Celkem % vzestupu	35/35(100 %)	46/46 (100 %)	22/22 (100 %)	42/46 (95 %)	17/25 (68 %)	28/46 (61 %)
	10,9 %	9,42 %	9,0 %	6,9 %	4,5 %	4,75 %
	±6,2	±5,42	±7,2	±6,1	±3,18	±3,39

Vysvětlivky: OP – pacienti s osteoporózou, vše – všichni pacienti ve skupině

Tabulka 8  
Změny T-skóre po léčbě denosumabem v jednotlivých skupinách

Pacienti po Tx	L páteř T-skóre	p	Kyčle T-skóre	p	Předloktí T-skóre	p
	před/po		před/po		před/po	
Pankreas a ledvina N = 13	-1,63/-0,96 ±1,92/±1,99	< 0,001	-3,18/-2,76 ±0,59/±0,59	< 0,0001	-3,10/-2,96 ±1,52/±1,79	0,250
Játra N = 15	-3,0/-2,19 ± 0,63/±0,69	< 0,0001	-2,4/-1,82 ±0,93/±0,65	0,163	-2,31/-2,24 ±1,26/±1,14	0,4076
Ledvina N = 16	-2,81/-1,98 ±0,41/±0,36	< 0,0001	-2,75/1,91 ±0,53/±0,54	0,003	-2,46/2,29 ±0,92/±0,93	0,158
Srdce N = 2	-2,85/-1,95 ± 0,07/±0,91	N/A	-1,95/-1,85 ±0,63/±0,63	N/A	-1,2/-0,9 ±0,21/±0,63	N/A
Celkem N = 46	-2,55/-1,78 ±1,23/±1,24	< 0,0001	-2,44/-2,13 ±0,83/±0,70	0,001	-2,53/-2,42 ±1,27/±1,29	0,0738
Pacienti s osteoporózou N = 35	-3,0/-2,17 ±0,5/±0,56	< 0,0001	-2,9/-2,5 ±0,40/±0,66	0,0019	-3,4/-3,3 ±0,82/±0,93	0,108
			N = 22		N = 25	

šetření mikroarchitektury kostí pomocí HRpQCT (high – resolution peripheral quantitative computed tomography) distálního předloktí [25]. Obě tyto studie potvrdily zlepšení kostní denzity i kvality kostí. Většina těchto pacientů však měla normální, nebo jen sníženou kostní denzitu (osteopenii). Pokud je nám známo, nebyla do dnešní doby publikována žádná studie týkající se přímo léčby osteoporózy denosumabem u pacientů po orgánové transplantaci. Ojedinelý případ léčby denosumabem u pacienta po Tx ledviny s těžkou refraktorní hyperparathyreózou byl publikován teprve v nedávné době [26].

Transplantovaní pacienti tvoří vždy značně heterogenní skupinu, ať již se týká průběhu předchozího orgánového selhání, potransplantační imunopresní léčby i osudu transplantovaných orgánů. Důvodem pro podávání denosumabu u našich pacientů byla přetrvávající osteoporóza i přes léčbu vitamínem D a kalcium a zároveň snížená renální funkce, která již nedovolovala užití bisfosfonátů.

Kostní denzita se zlepšila hlavně u L páteře u všech orgánových skupin a významné příznivé ovlivnění kostní denzity jsme našli i u proximálních femurů. Došlo k významnému vzestupu hodnot T-skóre a i během poměrně krátkého léčebného období jsme zaznamenali pokles prevalence osteoporózy, diagnostikované na podkladě standardního hodnocení T-skóre podle kritérií WHO.

Kostní denzita distálního předloktí se v celkovém souboru významně nezměnila. Osteoporóza v této lokalizaci je však nejméně ovlivnitelná jakoukoli dostupnou medikací. Navíc u většiny léčených pacientů přetrvávaly mírně zvýšené hodnoty parathormonu.

K možným vedlejším účinkům denosumabu patří hypokalcemie, aseptická nekróza čelisti a vyšší výskyt infekcí [1]. V námi sledovaném souboru jsme výskyt hypokalcemie nezaznamenali. Všem pacientům byly ale podávány sub-

stituční dávky kalcia, v medikamentózní formě obvykle 500 mg/den a vitamín D 800–1 000 IU/den, event. v kombinaci s 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> v menší dávce (0,25–0,50 µg/den). Pacienti měli rovněž během léčby denosumabem poměrně stabilní renální funkci s hodnotami kreatininu kolem 200 µmol/l.

V námi sledovaném souboru jsme nepozorovali ani žádnou osteonekrózu čelisti. Její incidence je však při léčbě osteoporotických osob denosumabem celkově velmi nízká (0,15–0,001 % osob na rok léčby) a většina případů se objevuje u onkologických pacientů [27]. Tento problém je ale u pacientů po Tx méně pravděpodobný než u ostatních imunokompromitovaných pacientů, protože kandidáti Tx již před svým zařazením do čekací listiny procházejí programem sanace chrupu. Z klinického hlediska jsme během léčby denosumabem nepozorovali zvýšený výskyt infekcí ani hospitalizací v porovnání s ostatními pacienty po Tx. Nebyla však prováděna zvláštní srovnávací studie, která ani není možná vzhledem k heterogenitě této populace.

Přibližně polovina pacientů (21/46) dosud v léčbě denosumabem pokračuje. Léčba byla ukončena jen u osob, u kterých kostní denzita výrazně vzrostla, nebo zlepšení jejich renální funkce umožnilo léčbu bisfosfonáty. Vývoj kostní denzity souboru bude předmětem dalšího sledování.

### Závěr

Osteoporóza a s ní spojený zvýšený výskyt fraktur představuje stále nevyhnutelné riziko pro pacienty po orgánové transplantaci, zejména pro ty se sníženou renální funkcí. Udržení kalciofosfátové homeostázy a náležitých hodnot parathormonu je základním požadavkem prevence i léčby kostní nemoci, ale u některých pacientů je nutná antiresorpční medikamentózní léčba.

Denosumab představuje možnou variantu léčby pacientů, u kterých je podávání bisfosfonátů kontraindikováno z důvodů zhoršené renální funkce, intolerance nebo neúčinnosti léčby. Léčba denosumabem zlepšila kostní denzitu u pacientů po transplantaci v oblasti L páteře o 10,9 % a kyčlí o 9,0 %. Podávání denosumabu u pacientů po transplantaci solidních orgánů vedlo k významnému vzestupu kostní denzity a bylo dobře tolerováno.

### Seznam zkratk

- RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa B ligand  
 Dickkopf-1 – regulátor osteogeneze  
 PPAR2 – peroxisome proliferator-activated receptor gamma2  
 IGF-I – Insulin-like factor I  
 BMP – bone morphogenic protein  
 HRpQCT – high-resolution peripheral quantitative computed tomography

### Literatura

1. Early C, Stuckey L, Tischer S. Osteoporosis in the adult solid organ transplant population: underlying mechanism and available treatment options. *Osteoporos Int* 2016;27:1425–1440.
2. Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP et al. Management of minerals and bone disorder after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21(4):389–403.
3. Fishbane S, Hazzan AD, Jhaveri KD, Ma L, Lacson E. Bone parameters and risk of hip and femur fractures in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(6):1063–1072.
4. Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C et al. Bone loss in diabetic patients with chronic kidney disease. *Diabetic Medicine* 2007;24:91–93.
5. Vargas AA, Acevedo JMP, Domingo IG, Jiménez RG et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. *Transpl Proc* 2012;44:1496–1498.
6. Perrin P, Caillard D, Javier RM, Braun L et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the 5 years after kidney transplantation. *Am J Transpl* 2013;13:2653–2663.
7. Kulak CAM, Barba VZC, Kulak J, Campos DJ, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54(2):143–149.
8. Rocha A, Martins L, Malheiro J et al. Changes in bone mineral density following long-term simultaneous pancreas-kidney transplantation. *J Bone Miner Metab* 2016;34(2):209–215.
9. Krol CG, Dekkers OM, Kroon HM, Rabelink TJ et al. Longitudinal changes in BMD and fracture risk in orthotopic liver transplant recipients not using bone-modifying treatment. *J Bone Miner Res* 2014;28(8):1763–1769.
10. Lan G, Xie X, Peng L et al. Current status of research on osteoporosis after solid organ transplantation: Pathogenesis and management. *Biomed Res Int* 2015; 413169.
11. Kmečová Z, Skladaný L, Švác J. Transplantácia pečene a kostná denzita. *Osteologický bulletin* 2015;20(2):40–44.
12. Dounosi E, Leivaditis K, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Osteoporosis after renal transplantation. *Int Urol Nephrol* 2015;47:503–511.
13. Kantalar-Zadeh K, Shah A, Duong U, Hechter RC et al. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int Suppl* 2010;117:S10–S12.
14. Jeon HJ, Kim H, Yang J. Bone disease in post-transplant patients. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22(6):452–458.
15. Pinho LR, Ribeiro Santos MJ, Pestana Vasconcelos M. Cinacalcet in the treatment of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Clin Nephrol* 2011; 75(3):263–268.
16. Nogueira EL, Costa AC, Santana A et al. Teriparatide efficacy in treatment of severe hypocalcemia after kidney transplantation in parathyroidectomized patients: a series of five cases reports. *Transplantation* 2011;92(3):316–320.
17. Jeon HJ, Han M, Jeong JC, Kim YJ et al. Impact of vitamin D, bisphosphonate, and combination therapy on bone mineral density in kidney transplant patients. *Transpl Proc* 2013;45:2963–2967.
18. Tutal E, Uyar ME, Colak T, Bal Z et al. Low graft function and ongoing hyperparathyroidism are closely related to post-transplantation osteoporosis. *Transpl Proc* 2013;45:1562–1566.
19. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJF et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension study. *Osteoporos Int* 2015;26:2773–2783.
20. Bonani M, Seaa AL, Fehr T et al. A randomized open labeled clinical trial examining the effect of denosumab on the prevention of the first year bone mineral density loss after renal transplantation. *Transplantation* 2012;94(10S):887.
21. Cummings SR, Martin JS, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *New Engl J Med* 2009;361(8): 756–765.
22. Nel JD, Epstein S. Metabolic bone disease in the post-transplant population: Preventative and therapeutic measures. *Med Clin North Am* 2016;100(3):569–586.
23. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR et al. Effect of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Mineral Res* 2011;26:1829–1835.
24. Bonani M, Frey D, Brockman J, Fehr T et al. Effect of twice-yearly denosumab on prevention of bone mineral density loss in de novo kidney transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transpl* 2016;16:1882–1891.
25. Bonani M, Meyer U, Frey D, Graf N et al. Effect of denosumab on peripheral compartmental bone density, microarchitecture and estimated bone strength in de novo kidney transplant recipients. *Kidney Blood Press Res* 2016;41:614–622.
26. Wada Y, Iyoda M, Iseri K, Arai-Nunota Net et al. Combination therapy of denosumab for renal transplant recipient with severe bone loss due to therapy-resistant hyperparathyroidism. *Tohoku J Exp Med* 2016;238:205–212.
27. Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int* 2016;27:853–859.

# Osteoporóza u pacientů s pokročilou renální insuficiencí – jak ji diagnostikovat a léčit?

L. BRUNEROVÁ

*Osteocentrum Affidea, Praha a II. interní klinika, FNKV a 3. LF UK, Praha*

## SOUHRN

Brunerová L.: **Osteoporóza u pacientů s pokročilou renální insuficiencí – jak ji diagnostikovat a léčit?**

Kostnímu postižení u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin je věnována stále větší pozornost. Nízká denzita kostního minerálu (BMD) byla identifikována jako rizikový faktor zlomenin, jež se v této populaci vyskytují výrazně dříve a častěji ve srovnání s osobami s normální renální funkcí. V článku jsou diskutovány současné možnosti diagnostiky a léčby osteoporózy u pacientů s těžšími stadii chronického onemocnění ledvin.

*Klíčová slova: osteoporóza, densitometrie, chronické onemocnění ledvin, minerálová a kostní porucha spojená s chronickým onemocněním ledvin, dialýza*

## SUMMARY

Brunerová L.: **Osteoporosis in patients with advanced kidney disease – what is the diagnosis and treatment?**

Increasing attention is being paid to bone disease in patients with advanced chronic kidney disease. Low bone mineral density was identified as an independent risk factor for fragility fractures which occur earlier and more frequently in this population than in people with normal renal function. Current trends in the diagnosis and treatment of osteoporosis in patients with severe chronic kidney disease are discussed.

*Keywords: osteoporosis, densitometry, chronic kidney disease, chronic kidney disease – mineral and bone disorder, dialysis*

*Osteologický bulletin 2016; 21(4):119–123*

**Adresa:** MUDr. Ludmila Brunerová, Ph. D., Osteocentrum Affidea, Šustova 1930, 149 00 Praha 4-Chodov, e-mail: Brunerova@seznam.cz

Došlo do redakce: 1. 7. 2016

Přijato k tisku: 18. 1. 2017

## Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD) a osteoporóza patří mezi onemocnění, jejichž prevalence roste s věkem. Důvody snížené glomerulární filtrace (GFR) ve vyšším věku souvisí pravděpodobně s hemodynamickými změnami při přítomné ateroskleróze, s podílem vyššího výskytu renálních i extrarenálních komorbidit přispívajících k dalšímu poklesu renální funkce (např. diabetes, hypertenze, ischemická nefropatie apod.) [1]. National Kidney Foundation (NKF) klasifikuje snížení renální funkce na základě hodnoty odhadnuté glomerulární filtrace (eGFR) do pěti stupňů [2], označovaných jako CKD (chronické onemocnění ledvin) G1-5 (*tabulka 1*). Pro splnění kritérií zařazení pacienta do CKD G1-2 je třeba kromě snížené renální funkce ještě přítomnost jiných známek renální patologie

(např. patologický močový nález, strukturální abnormalita ledvin či prokázaná genetická predispozice, apod.). Stadia CKD G3-5 jsou definována již jen na základě snížení eGFR. Určitým způsobem přelomové je stadium G3, které se dále dělí na dvě stadia CKD G3a a G3b. Stadium CKD G3 (zvláště stadium G3b) je charakterizováno metabolickými změnami – nárůstem fibroblastového růstového faktoru (FGF)-23 a parathormonu (PTH), vyplývajícími primárně z nedostatečné exkrece fosfátu, které tvoří patofyziologický základ, tzv. minerálové a kostní choroby spojené s chronickým onemocněním ledvin (CKD-MBD) [3]. Velmi negativní vliv na rozvoj a progresi CKD-MBD má u pacientů s pokročilejší renální insuficiencí přítomná metabolická acidóza (přímým negativním vlivem na kost a nepřímým negativním vlivem na hladinu PTH a vitamínu D) [4].

CKD-MBD zahrnuje 3 oblasti, ve kterých se u pacientů s CKD objevují abnormality: kalciofosfátový metabolismus, vlastní kostní postižení (renální osteopatie) a kalcifikace cév či měkkých tkání. Renální osteopatie je heterogenní skupina poruch, jejíž prevalence s tíží CKD roste a dosahuje prakticky 100 % u CKD G5 [5]. Nejčastěji se jedná o projev vysokoobratové sekundární hyperparatyreózy (SHPT), další typy kostního postižení zahrnují nízkooobratovou adynamickou kost, osteomalácií či smíšený typ renální osteopatie. Zvláštní kapitolou u dialyzovaných pacientů (CKD G5d) představuje dialyzační amyloidóza, která se však, díky kvalitnějšímu odstraňování patogenního  $\beta$ -2 mikroglobulinu, dostává zcela na okraj zájmu [6]. Histomorfometricky je CKD-MBD definována třemi parametry – kostním obratem (nízký, normální, vysoký), mineralizací (normální, abnormální) a objemem kostní hmoty (nízký, normální, vysoký) [7].

### Osteopatie u jednotlivých stadií CKD

Vzhledem k absenci výše popsaných metabolických změn u časných stadií CKD (jistě G1 a G2 a stadium G3 ještě bez biochemických abnormalit) odpovídá výskyt, diagnostika, diferenciální diagnostika a léčba osteoporózy a jiných kostních chorob v těchto skupinách pacientů z obecné populace [6,8,9]. Problém nomenklaturní, diagnostický i terapeutický nastává u pacientů s pokročilejší renální insuficiencí, včetně pacientů s konečným selháním ledvin – ESRD (CKD G3 s biochemickými abnormalitami až CKD G5). Jak již bylo uvedeno, představuje nejčastější pozorované kostní postižení sekundární hyperparatyreóza. Je však velmi pravděpodobné, že se u této skupiny pacientů vyskytují i jiné osteopatie než ty popsané v rámci CKD-MBD. Například vzhledem k průměrnému věku kolem 65 let při vstupu do dialyzační léčby [10] lze při typickém věkovém rozložení výskytu osteoporózy ve vyšších věkových skupinách tuto chorobu předpokládat i u dialyzovaných pacientů.

### Diagnostika a diferenciální diagnostika osteopatií v pokročilých stadiích CKD

Zlatým standardem diagnostiky typu kostního postižení u pokročilého CKD je kostní histomorfometrie po dvojnásobném

značení tetracyklinem [7], neboť je schopná rozlišit mezi adynamickou kostní chorobou, osteomalácií, smíšenou renální osteodystrofií, hyperparatyreózní osteopatií, ale také osteoporózou [11]. Širokému využití kostních biopsií v rutinní klinické praxi však brání náročnost provedení výkonu, zpracování vzorku a velmi omezený počet patologů specializujících se na kostní problematiku [7].

Z těchto důvodů začali klinici v diferenciální diagnostice kostního postižení zkoušet dostupné metody, běžně používané u osteologických pacientů bez renálního postižení jako denzitometrie (DXA) a kostní markery.

Výpovědní hodnota těchto metod je však limitována určitými problémy. Proti rutinnímu používání DXA v diagnostice kostního postižení u pokročilých stadií CKD se navíc jednoznačně ve svém doporučení z roku 2009 vyslovila KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [6]. Její zamítavé stanovisko vycházelo ze dvou pozorování – jednak, že všechny těžké formy renální osteopatie definované histomorfometricky jsou, obdobně jako osteoporóza, spojeny s nízkou minerálovou kostní hustotou (BMD) zjištěnou denzitometricky a také s vyšším rizikem fraktur [12] a za druhé, tehdy dostupné klinické studie neprokázaly prediktivní hodnotu nízké BMD v hodnocení rizika fraktur. Výsledky následně publikovaných studií však BMD jako nezávislý rizikový faktor nízkotraumatických zlomenin u starších osob s pokročilou CKD G3-5 potvrdily [13,14] a na základě těchto dat navrhla pracovní skupina revizi původních doporučení KDIGO mimo jiné v oblasti rutinního DXA vyšetřování v této populaci [15].

Dosud sice nepanuje konsenzus, zda mohou být DXA (případně kvantitativní výpočetní tomografie – QCT) použity pro skrínink osteoporózy u pacientů s pokročilým CKD, přesto několik pracovních skupin (včetně naší) publikovalo práce využívající těchto metod. Tyto studie ukázaly výskyt osteoporózy, definované na základě denzitometrických kritérií Světovou zdravotnickou organizací, přibližně u 1/3 dialyzovaných pacientů [16–19].

Studie Blomquista a kol. [20] se zabývala korelací mezi BMD zjištěnou denzitometricky či pomocí QCT a histologicky prokázanou osteoporózou. BMD v oblasti proximálního femuru byly téměř identické bez ohledu na zvolenou zobrazovací metodu. DXA vykazovala přijatelnou diagnos-

Tabulka 1  
Stadia CKD podle NKF

Stadium CKD	eGFR (ml/min)	Popis stadia
CKD G1	≥ 90	normální renální funkce, ale známky nefropatie (patologický močový nález, strukturální abnormality, genetická predispozice)
CKD G2	60–89	mírně snížená renální funkce se známkami nefropatie (viz výše)
CKD G3a	45–59	sříděně snížená funkce ledvin
G3b	30–44	
CKD G4	15–29	významně snížená funkce ledvin
CKD G5	< 15/dialýza	velmi významně snížená funkce ledvin či konečné selhání ledvin (ESRD)

CKD – chronické onemocnění ledvin; eGFR – odhadnutá glomerulární filtrace (hodnoty normalizovány na průměrný tělesný povrch 1,73 m<sup>2</sup>; NKF – National Kidney Foundation, ESRD – End-stage renal disease

tickou senzitivitu a specificitu (oboje kolem 80 %) pro histomorfometricky stanovený nízký objem a autoři tak uzavírají, že může být použita pro diagnózu osteopenie/osteoporózy u dialyzovaných pacientů s CKD G5.

Také použití markerů kostního obratu není u pacientů s pokročilým CKD prosto problémů, vycházejících z kinetiky osteomarkerů. Většina kostních markerů je vylučována ledvinami, proto se jejich hladina při snížené renální funkci zvyšuje. Výjimku tvoří osteoformační markery – kostní frakce alkalické fosfatázy (bsALP) a osteoresorpční marker tartarát rezistentní kyselá fosfatáza (TRACP) [11]. V klinické praxi u nejběžněji používaných markerů propeptidu kolagenu 1. typu (P1NP) a zvláště u cross laps byla popsána retence u pacientů s ESRD (s rozdílnou kinetikou u různých dialyzačních metod – hemodialýzy versus hemodiafiltrace [11,21]). Současně však Palička a kol. prokázal, že oba markery reflektují u dialyzovaných pacientů kostní obrat, a i přes svou kumulaci u ESRD mají tedy určitou výpovědní hodnotu [21].

Recentně byla publikována rozsáhlá retrospektivní studie na dialyzovaných pacientech s provedenou kostní biopsií, která hodnotila schopnost vybraných markerů (intaktní parathormon /PTH/, bsALP a P1NP) predikovat míru kostního obratu (hodnocenou histomorfometrickým parametrem míry kostní formace k povrchu kosti – BFR/BS). Markery iPTH a bsALP odlišily nízký BFR/BS od obratu ne-nízkého (s cut-off pro iPTH < 103 pg/ml), ale také vysoký BFR/BS od ne-vysokého (cut-off pro iPTH > 323 pg/ml) [22].

Obdobně malá bioptická práce z olomouckého pracoviště prokázala významné korelace mezi vybranými markery kostního metabolismu (1,25-OH vitamín D, P1NP, osteoprotegerin, kalcitonin) a histomorfometrickými parametry a autoři naznačují, že hodnocení různých typů CKD-MBD je možné i neinvazivně pomocí sérových osteomarkerů [23]. Bude však třeba dalších studií, které na dostatečně velkých souborech specifických patientských skupin s pokročilým CKD stanoví s dostatečnou senzitivitou a specificitou diskriminační hodnoty různých osteomarkerů u různých typů CKD-MBD.

### Hodnocení kostní mikroarchitektoniky

V poslední době je větší pozornost věnována dalšímu parametru s nezávislou prediktivní hodnotou pro odhad rizika fraktur – kostní mikroarchitektonice. U pacientů s pokročilým CKD se tomuto tématu věnovalo pouze několik prací, naprostá většina z nich použila QCT a všechny studie shodně ukázaly, že kvalita kosti je u této specifické populace významně snížena [16,24,25,26]. Recentně byl do klinické praxe zaveden parametr trabekulárního kostního skóre (TBS), což je texturální parametr, získaný pomocí speciálního softwaru při denzitometrickém vyšetření. TBS koreluje se standardními technikami hodnocení kostní mikroarchitektoniky [27] a jeho hodnota ovlivňuje riziko velkých osteoporotických fraktur (TBS  $\geq$  1,31 je spojeno s nejnižším rizikem, zatímco významně poškozená mikroarchitektonika s TBS  $\leq$  1,23 riziko fraktury zásadně zvyšuje [28]). TBS bylo hodnoceno u různých typů sekundární osteoporózy, včetně pacientů s pokročilým CKD [29] a pacientů dialyzovaných [19] s jednoznačným závěrem, že pokročilý

CKD má velmi negativní vliv na kvalitu kosti. TBS podle naší práce [19] koreluje sice s denzitometrickými parametry, ale do jisté míry je na těchto parametrech nezávislé (významně snížené TBS bylo zjištěno téměř u poloviny pacientů, zatímco osteoporóza „pouze“ u třetiny). Prediktivní hodnotu TBS v hodnocení rizika fraktur u pacientů s pokročilým CKD však bude ještě třeba zhodnotit dalšími studii.

### Peritoneální dialýza

Minimum studií se zaměřilo na populace peritoneálně dialyzovaných pacientů. Zatímco kostní mikroarchitektonika byla více postižena u hemodialyzovaných pacientů [30], rozdíl v BMD mezi oběma dialyzačními metodami zjištěn nebyl [31].

### Klinický význam nízké BMD u pacientů s nízkou renální funkcí

Nízká BMD je považována za významný nezávislý rizikový faktor nízkotraumatických fraktur v obecné populaci, nověji byla prokázána její prediktivní hodnota i v hodnocení rizika fraktur u osob s pokročilým CKD a doporučení KDIGO ohledně rutinního denzitometrického vyšetřování u této populace budou v blízké době revidována. Fraktury se u pacientů s CKD-MBD vyskytují významně častěji (fraktury krčku dokonce 10× častěji) ve srovnání s obecnou populací, a tomu odpovídá i vyšší morbidita a ekonomické náklady [13,14,33,34]. K frakturám u těchto pacientů navíc dochází o 10–15 let dříve než u pacientů s normální renální funkcí a jsou spojeny s 64% mortalitou [35].

### Možnosti osteologické léčby u pacientů s pokročilým CKD a nízkou BMD/frakturami

Léčbu pacientů s CKD-MBD vedou v současné době převážně nefrologové, kteří se v rámci této jednotky zaměřují spíše na biochemické abnormality kalciofosfátového metabolismu než na vlastní kostní postižení. Zatímco specifická osteologická léčba je celkem rutinně a bez omezení podávána osteoporotickým pacientům s lehčími stadii CKD, u pacientů s těžšími stupni CKD a nízkou BMD (osteoporózou), případně u pacientů dialyzovaných, se v naprosté většině případů jedná o léčbu off-label, na kterou bylo publikováno zatím jen malé množství studií na omezených počtech pacientů a na kterou navíc neexistují doporučení.

### Kalcium a vitamín D

Substituce vitamínem D (cholecalciferolem) se u pacientů s CKD při průkazu jeho nedostatku doporučuje za pečlivé monitorace sérových hladin kalcia a fosforu [6], neboť nižší hladina 25-OH vitamínu D byla podle několika retrospektivních studií spojena s nižší kostní novotvorbou a vyšším rizikem fraktur [36,37], ačkoli efekt substituce vitamínem D v několika málo prospektivních studiích na sledované výstupy (fraktury) významný nebyl [38]. Bezpečná je i duální substituce (aktivní analoga vitamínu D + cholecalciferol) [39]. Kontroverzní je současný pohled na doporučení příjmu vápníku (dietní versus farmako-

logický), zvlášť u pacientů v pokročilejších stádiích CKD (riziko kalcifikací, kardiovaskulární morbidita při vyšší sérové hladině) [6]. Aktivní analoga vitamínu D (kalcitriol a alfa-kalcidiol) příznivě ovlivňují kostní histomorfometrii sekundárně-hyperparatyreózních změn a zvyšují BMD [6].

### Selektivní modulátory estrogenových receptorů

Převážně japonské autorské kolektivy úspěšně použily selektivní modulátor estrogenových receptorů /SERM/ raloxifen [40–42]. Po roce užívání došlo při léčbě postmenopauzálních dialyzovaných žen k signifikantnímu nárůstu BMD a snížení markerů kostního obratu. Analýza výsledků studie MORE ukázala nejen zvýšení BMD, ale také pokles rizika vertebrálních fraktur po 3 letech léčby raloxifenem u postmenopauzálních žen bez ohledu na stupeň renální funkce. Riziko nevertebrálních fraktur ovlivněno nebylo [43]. Autoři přehledového článku o užití estrogenů/SERM uzavírají, že na základě dosud publikovaných výsledků je léčba SERM (raději než hormonální substituční léčba) účinná a bezpečná, připomínají však, že zvlášť pro skupinu CKD G5 – dialyzovaných pacientek bude třeba dalších dat [44].

### Bisfosfonáty

Použití bisfosfonátů u pokročilých stádiích CKD (od CKD G3 výše) je podle SPC kontraindikováno. Nicméně některé výzkumné skupiny zkoumaly farmakokinetiku a farmakodynamiku bisfosfonátů (převážně ibandronátu) u dialyzovaných pacientů [45–47]. R. Bergner, jenž se problematikou bisfosfonátů u pokročilých CKD zabýval pravděpodobně nejvíce, v přehledovém článku [48] shrnuje, že byť je většina bisfosfonátů u těžší renální insuficience kontraindikována, jejich pozitivní vliv na vystupňovaný kostní obrat v rámci nejčastěji se vyskytující CKD-MBD sekundární hyperparatyreózy, prokázáný na zvířecích modelech, lze s úspěchem využít i u lidí. K dialyzovatelným bisfosfonátům (tedy použitelným u dialyzovaných osob) patří klodronát, pamidronát a ibandronát. Zatímco první dva jsou používány spíše v léčbě kalcifylaxe, vedl ibandronát u dialyzovaných pacientů s nízkou BMD a vysokým kostním obratem k signifikantnímu nárůstu BMD a poklesu markerů kostního obratu [45].

### Denosumab

Denosumab vzhledem ke své unikátní eliminaci zcela nezávislé na renální funkci byl samozřejmě též zkoušen u pacientů s pokročilým CKD, ovšem s poněkud konfliktními výsledky [49–52]. Možným mechanismem, zodpovědným za paradoxní zhoršení BMD pozorované u některých pacientů, je hypokalcémie indukovaná denosumabem, která je následovaná protrahovaným výrazným vzestupem PTH se známými negativními důsledky na kost. Dosud však v žádné studii nebyly identifikovány prediktory této reakce.

### Teriparatid

Teriparatid díky svému osteoanabolickému účinku byl zkoušen u jednotek hemodialyzovaných pacientů s adyna-

mickou kostní chorobou [53,54], u kterých vedl k vzestupu markerů kostního obratu i histomorfometrických parametrů kostního obratu. Nicméně jeho účinnost a bezpečnost u dialyzovaných pacientů s adynamickou kostní chorobou však bude třeba ověřit v rozsáhlejších randomizovaných studiích. Teriparatid nebyl dosud zkoušen u pacientů s vysokým kostním obratem.

### Závěr

Problematice kostního postižení u pokročilých stádiích chronického onemocnění ledvin je v současné době věnována stále větší pozornost, neboť se ukazuje, že nízká BMD predikuje riziko fraktur, a ty jsou spojeny s významnou morbiditou, mortalitou a ekonomickými náklady. Současně platná nefrologická doporučení ohledně diagnostiky a léčby kostního postižení u pokročilých CKD budou ve světle nových studií pravděpodobně brzy revidována a v diagnostice jednotlivých typů renální osteopatie včetně osteoporózy bude zřejmě možné využívat neinvazivních metod, rutinně používaných u non-CKD pacientů (osteomarkery, denzitometrie). Léčebné možnosti nízké BMD jsou t.č. legálně velmi omezené, výsledky studií s off-label léčbou raloxifenem, denosumabem a některými bisfosfonáty u pacientů s pokročilým CKD a vysokým kostním obratem, a naopak výsledky studií s teriparatidem u adynamické kostní choroby jsou však slibné. K ověření účinnosti a bezpečnosti těchto léčebných strategií u specifické populace pacientů s těžší renální insuficiencí však bude třeba dalších studií.

### Literatura

1. Coresh J, Astor B, Greene T, Eknoyan G, Levey A. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult U.S. population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2013;41:1–12.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*. *Am J Kidney Dis* 2002;2:S1–S266.
3. Hruska KA, Seifert M, Sugatani T. Pathophysiology of the chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24(4):303–309.
4. Kraut JA, Madias NE. Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *Am J Kidney Dis* 2016;67(2):307–317.
5. Malluche HH, Ritz E, Lange HP, Kutschera L, Hodgson M, Seiffert U, Schoeppe W. Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 1976;9:355–362.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1–130.
7. Dusilová Sulková S et al. Renální osteopatie. *Maxdorf* 2007; str. 21–23.
8. Jamal SA, West SL, Miller PD. Bone and kidney disease: diagnostic and therapeutic implications. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:217–223.
9. Miller PD. Chronic kidney disease and osteoporosis: evaluation and management. *Bonekey Rep* 2014;3:542.
10. Hughes SA, Mendelssohn JG, Tobe SW, McFarlane FA, Mendelssohn DC. Factors associated with suboptimal initiation of dialysis despite early nephrologist referral. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:392–297.
11. Dempster DW, Compston JE, Dreznar MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: an update of the report of the ASBMR histomorphometry nomenclature committee. *J Bone Miner Res* 2013;28:2–17.
12. Miller PD. Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Disease: Diagnosis, Evaluation and Management In: Basow DS (ed). *Up-to-Date*. Waltham, MA, USA, 2013.
13. Yenckel RH, Ix JH, Shlipak MG, Bauer DC, Rianon NJ, Kritchevsky SB, Harris TB, Newman AB, Cauley JA, Fried LF. Health, Aging, and Body Composition Study. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(7):1130–1136.
14. Iimori S, Mori Y, Akita W, Kuyama T, Takada S, Asai T, Kuwahara M, Sasaki S, Tsukamoto Y. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical

- markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients – a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(1):345–351.
15. Ketteler M, Elder GJ, Evenepoel P, Ix JH, Jamal SA, Lafage-Proust MH, Shroff R, Thadhani RI, Tonelli MA, Kasiske BL, Wheeler DC, Leonard MB. Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a commentary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int* 2015;87(3):502–528.
  16. Malluche HH, Davenport DL, Cantor T, Monier-Faugere MC. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(7):1254–1262.
  17. Valkovský I, Tvrđík J, Martinek A, Olšanská R, Dědochová J, Petejová N, Svagera Z, Pernicová M, Cermáková Z. Bone mineral density in patients with chronic renal failure at the start of haemodialysis therapy. *Vnitr Lek* 2012;58(11): 817–824.
  18. Khan MI, Syed GM, Khan AI, Sirwal IA, Anwar SK, Al-Oufi AR, Balbaid KA. Mean bone mineral density and frequency of occurrence of osteopenia and osteoporosis in patients on hemodialysis: a single-center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25(1):38–43.
  19. Brunerová L, Ronová P, Verešová J, Beranová P, Potočková J, Kasalický P, Rychlík I. Osteoporosis and Impaired Trabecular Bone Score in Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press Res* 2016;41(3):345–354.
  20. Blomquist GA, Davenport DL, Mawad HW, Monier-Faugere MC, Malluche HH. Diagnosis of low bone mass in CKD-5D patients. *Clin Nephrol* 2016;85(2):77–83.
  21. Palička V, Dusilová-Sulková S, Holečková M, Šafránek R, Pavlíková L. Bone turnover markers and different dialysis procedures. *J Bone Miner Res* 2014; 28/S-1:S478.
  22. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, Carvalho AB, Malluche HH, Ferreira A, D'Haese PC, Drüeke TB, Du H, Manley T, Rojas E, Moe SM. Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients With CKD Treated by Dialysis. *Am J Kidney Dis* 2016;67(4):559–566.
  23. Žamboch K, Krejčí K, Škarda J, Tichý M, Überall I, Skýpalová P, Langová K, Stejskal D, Švesták M, Zahálková J, Ščudla V, Zadražil J. Histomorphometric diagnostics of renal osteopathy in chronic dialysis patients at high risk of cardiovascular disease. *Int Urol Nephrol* 2015;47(7):1195–1201.
  24. Cejka D, Patsch JM, Weber M, Diarra D, Riegersperger M, Kikic Z, Krestan C, Schueller-Weidekamm C, Kainberger F, Haas M. Bone microarchitecture in hemodialysis patients assessed by HR-pQCT. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(9): 2264–2271.
  25. Negri AL, Del Valle EE, Zanchetta MB, Nobaru M, Silveira F, Puddu M, Barone R, Bogado CE, Zanchetta JR. Evaluation of bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) in hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 2012;23(10):2543–2550.
  26. Carvalho AB, Carneiro R, Leme GM, Rochitte CE, Santos RD, Miname MH, Moyses RM, Jorgetti V, Canziani ME. Vertebral bone density by quantitative computed tomography mirrors bone structure histomorphometric parameters in hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2013;31(5):551–555.
  27. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, McCloskey EV, Kanis JA, Bilezikian JP. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 2014;29(3):518–530.
  28. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Barkmann R, Boutroy S, Brown J, Chapurlat R, Elders PJ, Fujita Y, Glüer CC, Goltzman D, Iki M, Karlsson M, Kindmark A, Kotowicz M, Kurumatani N, Kwok T, Lamy O, Leung J, Lippuner K, Ljunggren Ö, Lorentzon M, Mellström D, Merlijn T, Oei L, Ohlsson C, Pasco JA, Rivadeneira F, Rosengren B, Sornay-Rendu E, Szulc P, Tamaki J, Kanis JA. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2015; doi: 10.1002/jbmr.2734.
  29. Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F, Hans D, Bilezikian JP, Caudarella R. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. *Endocrine* 2014; 47(2):435–448.
  30. Pelletier S, Vilayphiou N, Boutroy S, Bacchetta J, Sornay-Rendu E, Szulc P, Arkouche W, Guebre-Egziabher F, Fouque D, Chapurlat R. Bone microarchitecture is more severely affected in patients on hemodialysis than in those receiving peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2012;82(5):581–588.
  31. Nybo M, Jespersen B, Aarup M, Ejersted C, Hermann AP, Brixen K. Determinants of bone mineral density in patients on haemodialysis or peritoneal dialysis – a cross-sectional, longitudinal study. *Biochem Med (Zagreb)* 2013;23(3): 342–350.
  32. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, Wong C, Stehman-Breen C. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;58:396–399.
  33. Maravic M, Ostertag A, Torres PU, Cohen-Solal M. Incidence and risk factors for hip fractures in dialysis patients. *Osteoporos Int* 2014;25:159–165.
  34. Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Narita I. Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2013;31:315–321.
  35. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1115–1121.
  36. Coen G, Mantella D, Manni M, Balducci A, Nofroni I, Sardella D et al. 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2005;68:1840–1848.
  37. Ambrus C, Almasi C, Berta K, Deak G, Marton A, Molnar MZ et al. Vitamin D insufficiency and bone fractures in patients on maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2011;43:475–482.
  38. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ Jr, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:50–62.
  39. Dusilová-Sulková S, Šafránek R, Vávrová J, Horáček J, Pavlíková L, Palička V. Low-dose cholecalciferol supplementation and dual vitamin D therapy in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2015;47(1):169–176.
  40. Nagatoya K, Nishimoto K, Shibahara N, Takahashi T, Kanehara H, Ueno N, Yasuda H, Okada S, Ueda H, Hirai K, Inoue T. Hokusetsu Renal Osteodystrophy Study Group. Effects of raloxifene on bone metabolism in postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2014;19(5):939–946.
  41. Eriguchi R, Umakoshi J, Miura S, Sato Y. Raloxifene ameliorates progressive bone loss in postmenopausal dialysis patients with controlled parathyroid hormone levels. *Clin Nephrol* 2009;72(6):423–429.
  42. Tanaka M, Itoh K, Matsushita K, Matsushita K, Moriishi M, Kawanishi H, Fukagawa M. Effects of raloxifene on bone mineral metabolism in postmenopausal Japanese women on hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2011;15 Suppl 1:62–66.
  43. Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, Ensrud KE; MORE Investigators. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(7):1430–1438.
  44. Lee WL, Cheng MH, Targ DC, Yang WC, Lee FK, Wang PH. The benefits of estrogen or selective estrogen receptor modulator on kidney and its related disease-chronic kidney disease-mineral and bone disorder: osteoporosis. *J Chin Med Assoc* 2013;76(7):365–371.
  45. Bergner R, Henrich D, Hoffmann M, Schmidt-Gayk H, Lenz T, Uppenkamp M. Treatment of reduced bone density with ibandronate in dialysis patients. *J Nephrol* 2008;21(4):510–516.
  46. Bergner R, Henrich D, Hoffmann M, Lenz T, Bals G, Ullmann M, Uppenkamp M. High bone-binding capacity of ibandronate in hemodialysis patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005;25(3):123–131.
  47. Bergner R, Dill K, Boerner D, Uppenkamp M. Elimination of intravenously administered ibandronate in patients on haemodialysis: a monocentre open study. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(7):1281–1285.
  48. Bergner R. Bisphosphonate therapy in renal osteodystrophy – a review. *J Nephrol* 2013;26(3):450–455.
  49. Chen CL, Chen NC, Hsu CY, Chou KJ, Lee PT, Fang HC, Renn JH. An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(7):2426–2432.
  50. McCormick BB, Davis J, Burns KD. Severe hypocalcemia following denosumab injection in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2012;60(4):626–628.
  51. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res* 2012; 27(7):1471–1479.
  52. Hiramatsu R, Ubara Y, Sawa N, Hoshino J, Hasegawa E, Kawada M, Imafuku A, Sumida K, Mise K, Hayami N, Suwabe T, Takaichi K. Denosumab for low bone mass in hemodialysis patients: a noncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(1):175–177.
  53. Giamalis P, Economidou D, Dimitriadis C, Memmos D, Papagianni A, Efstratiadis G. Treatment of adynamic bone disease in a haemodialysis patient with teriparatide. *Clin Kidney J* 2015;8(2):188–190.
  54. Mitsopoulos E, Ginikopoulou E, Economidou D, Zanos S, Pateinakis P, Minasidis E, Memmos D, Thodis E, Vargemzis V, Tsakiris D. Impact of long-term cinacalcet, ibandronate or teriparatide therapy on bone mineral density of hemodialysis patients: a pilot study. *Am J Nephrol* 2012;36(3):238–244.

# Diagnostika a léčba postižení skeletu u mnohočetného myelomu

## I. Etiopatogeneze, klinický obraz a vyšetřovací postupy u myelomové kostní choroby

V. ŠČUDLA<sup>1,2</sup>, J. MINAŘÍK<sup>2</sup>, T. PIKA<sup>2</sup>, M. HEŘMAN<sup>3</sup>, M. MYSLIVEČEK<sup>4</sup>

<sup>1</sup>3. interní – nefrologická, revmatologická a endokrinologická klinika Lékařské fakulty UP a FN v Olomouci;

<sup>2</sup>Hemato-onkologická klinika, Lékařská fakulta UP a FN Olomouc;

<sup>3</sup>Radiologická klinika, Lékařská fakulta UP a FN Olomouc;

<sup>4</sup>Klinika nukleární medicíny, Lékařská fakulta UP a FN Olomouc

### SOUHRN

Ščudla V., Minařík J., Pika T., Heřman M., Mysliveček M.: **Diagnostika a léčba postižení skeletu u mnohočetného myelomu; I. Etiopatogeneze, klinický obraz a vyšetřovací postupy u myelomové kostní choroby**

Sdělení shrnuje současné poznatky o etiopatogenezi myelomové kostní nemoci (MKN), včetně vztahu myelomového procesu k průvodním změnám mikroprostředí kostní dřene a ke kostní resorpci navozené imbalance osteoklastické kostní resorpce a osteoblastické formace. Vedle nástinu klinického obrazu je rozvedeno postavení MKN v diagnostice, diferenciální diagnostice a stratifikaci mnohočetného myelomu (MM) v kontextu revidovaných IMWG („Updated International Myeloma Working Group“) diagnostických kritérií MM. Významná pozornost je věnována úloze konvenčních a specifickému přínosu moderních zobrazovacích metod, zejména celotělové nízkodávkované výpočetní tomografii (WB-LDCT), celotělové magnetické rezonanci (WB-MR), pozitronové dvouenergievové tomografii/výpočetní tomografii (<sup>18</sup>FDG-PET/CT) a <sup>99m</sup>Tc-MIBI scintigrafii skeletu. Není opomenuta úloha dvouenergetické rentgenové absorpciometrie (DXA) a přínosu analýzy biomarkerů kostního metabolismu pro hodnocení aktuálního stavu a vývoje MKN. Časně rozpoznání MKN má nejen rozměr diagnostický, diferenciálně diagnostický a prognostický, ale i přínos terapeutický, neboť předurčuje individuální přístup k léčbě MKN i k terapii samotného MM.

*Klíčová slova: myelomová kostní choroba, etiopatogeneze, klinický obraz, celotělová nízkodávkovaná výpočetní tomografie, celotělová magnetická rezonance, pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie, dvouenergetická rentgenová absorpciometrie, biomarkery kostního metabolismu*

### SUMMARY

Ščudla V., Minařík J., Pika T., Heřman M., Mysliveček M.: **Diagnosis and treatment of bone disease in multiple myeloma; I. Etiopathogenesis, clinical presentation and examination procedures in myeloma bone disease**

The article summarizes current knowledge about the etiopathogenesis of myeloma bone disease (MBD), including the association between the myeloma process and concomitant changes in the bone marrow environment as well as bone resorption induced by an imbalance between osteoclastic bone resorption and osteoblastic formation. In addition to an outline of the clinical presentation, the place of MBD in the diagnosis, differential diagnosis and stratification of multiple myeloma (MM) is discussed in the context of the updated International Myeloma Working Group diagnostic criteria. Considerable attention is paid to the role of conventional and specific benefit of modern imaging methods, in particular whole-body low-dose computed tomography, whole-body magnetic resonance imaging, <sup>18</sup>FDG-positron emission tomography/computed tomography and <sup>99m</sup>Tc-MIBI skeletal scintigraphy. Also mentioned is the role of dual-energy X-ray absorptiometry and bone metabolism biomarker analysis in the assessment of the current state and development of BMD. Early recognition of BMD has not only diagnostic, differentially diagnostic and prognostic aspects but also a therapeutic benefit as it predetermines an individual approach to the treatment of both BMD and MM itself.

*Keywords: myeloma bone disease, etiopathogenesis, clinical presentation, whole-body low-dose computed tomography, whole-body magnetic resonance imaging, positron emission tomography/computed tomography, dual-energy X-ray absorptiometry, bone metabolism biomarkers*

*Osteologický bulletin 2016; 21(4):124–135*

**Adresa:** Prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc., 3. interní klinika – NRE a HOK, FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: vlastimil.scudla@fnol.cz

Došlo do redakce: 24. 10. 2016

Přijato k tisku: 20. 11. 2016

## Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je zhoubné onemocnění krvetvorného systému, vyznačující se klonální, nekontrolovanou proliferací a akumulací nádorově transformovaných elementů B-buněčné linie (CD<sub>138</sub> plazmocytů), provázené produkcí monoklonálního imunoglobulinu (MIg) či jeho strukturálních komponent (lehký řetězec  $\kappa$  nebo  $\lambda$ ) prokazatelných v séru a/nebo v moči a projevy tzv. „myeloma defining events“ (MDE), tj.  $\geq 1$  z projevů orgánové dysfunkce charakteru CRAB (C – hyperkalcémie, R – renální postižení, A – anémie, B – postižení skeletu, tj. „bone disease“) nebo v iniciační fázi nemoci přítomností  $\geq 1$  z „biomarkerů malignity“, tj.  $\geq 60\%$  monoklonálních plazmocytů v kostní dřeni (KD), FLC-r (poměr Free light chain  $\kappa/\lambda$ )  $\geq 100$  a  $> 1$  ložisková léze  $\geq 5$  mm odhalená s pomocí celotělové magnetické rezonance skeletu [1,2,3]. Jiná definice vymezuje MM jako neoplázii, vyznačující se akumulací elementů zhoubného plazmocelulárního klonu v kostní dřeni (KD) a indukující vývin myelomové kostní nemoci (MKN) [4]. Jde o druhé nejčastější zhoubné onemocnění krvetvorby (10 %) s incidencí  $\sim 4/100\ 000$  obyvatel/rok [2]. Na rozdíl od ostatních hemoblastóz se vyznačuje nejen postižením krvetvorného systému, ale i patognomonickými změnami v oblasti skeletu s přítomností osteopenie (OP) či osteoporózy (OSP), především ale vývinem osteolytických lézí osvého skeletu a/nebo i patologických zlomenin [5]. Různá tíže postižení skeletu u MM je důsledkem disharmonie kostní homeostázy s vystupňovanou osteoklastickou (OKL) kostní resorpcí a útlumem osteoblastické (OBL) novotvorby, vyvolané účinkem plejády cytokinů a chemokinů vedoucích k rozpřažení osteoresorpčního a osteoformačního procesu [5,6]. MKN jako projev aktivní, rozvinuté fáze MM snižuje kvalitu života a může vést až ke ztrátě soběstačnosti [3,5]. Přítomnost MKN patří mezi diferenciatně diagnostická kritéria doutnající/asymptomatické vs. rozvinuté/symptomatické fáze MM, solitárního plazmocytomu a monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS) [1,3]. K rozpoznání MKN v současnosti přispívá široká škála moderních, vysoce senzitivních zobrazovacích metod. Rozpoznání MKN významně rozšiřuje základní léčbu MM o antiresorpční terapii bisfosfonáty (BFN), případně i léčbu chirurgickou.

## Etiopatogeneze myelomové kostní nemoci

### Zvýšená osteoklastogeneze

Normální kost podléhá permanentní remodelaci s vyváženou mírou osteoresorpce a osteoformace. MKN je výsledkem převahy osteoklastické kostní resorpce vedoucí k rozvoji difuzní osteoporózy, a především k mnohočetnému ložiskovému postižení skeletu s přítomností typických osteolytických lézí. Je tedy důsledkem převahy osteoresorpce nad osteoformací s převahou osteoresorpce se ztrátou strukturální integrity kostní tkáně a rozvojem charakteristických mye-

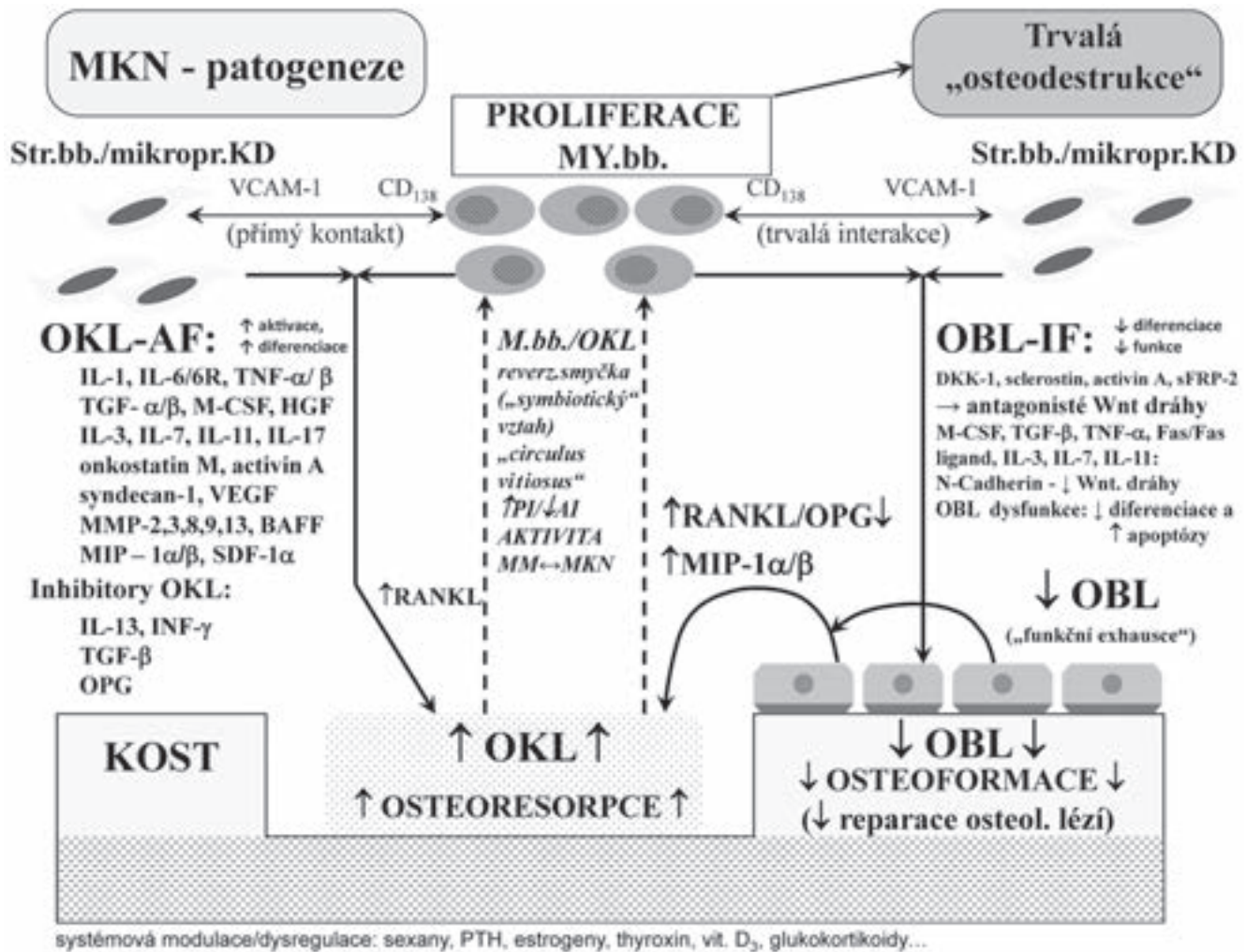
lomových změn. Proliferace a akumulace myelomových plazmocytů provázená aktivací elementů mikroprostředí KD indukují diferenciaci elementů monocyto-makrofágového (Mo-MA) systému v OKL. Maturace, aktivace a prodloužená životnost OKL je potencována hyperprodukcí široké plejády erozivních cytokinů a chemokinů s osteoklastickou afinitou, zejména RANKL (ligandu receptoru nukleárního faktoru- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B), MIP-1 $\alpha$  (makrofágový zá-  
nětlivý protein-1 $\alpha$ ), IL-3 a dalších působků sdružovaných do „historického“ pojmu OKL-AF (OKL – aktivující faktory) (obrázek 1) [4,7,8,9]. Zvýšená sérová hodnota MIP-1 $\alpha$ , tj. stěžejního působku rozvoje MKN provázená zvýšenou hladinou sklerostinu se podílí na vystupňované kostní resorpci a zvýšené angiogenezi korelující s tíží MKN [10,11]. K aktivaci osteoklastogeneze přispívá RANKL a MCSF (faktor stimulující kolonie makrofágů) prostřednictvím IL-3 a aktivinu A, vyznačující se duálním účinkem (stimulace OKL a inhibice OBL) [12,13]. Tvorba osteoresorpčních působků osteoklasty a elementy stromatu, např. IL-6, faktoru aktivujícího B-buňky (BAFF) a aktivinu A prostřednictvím aktivace NF- $\kappa$ B závisí na intenzitě jejich molekulárních interakcí s myelomovými buňkami [14]. Mezi myelomovými elementy a OKL existuje na rozdíl od OBL symbiotický vztah vyznačující se potenciací vzájemného účinku („circulus vitiosus“) (obrázek 1). U MM byla rovněž prokázána zvýšená exprese Brutonovy tyrosinkinázy v myelomových plazmocyttech, elementech stromatu a OKL, uplatňující se v rozvoji MKN a osídlení KD populací myelomových buněk [15]. Dominantním efektorovým systémem osteoklastogeneze a tím i patogeneze MKN je osa RANKL/RANK/OPG (liganda aktivátoru receptoru NF- $\kappa$ B/osteoprotegerin). RANKL, vytvářený elementy mikroprostředí KD, vede po interakci s RANK, umístěném na prekurzorových elementech Mo-Ma systému, k aktivaci OKL prostřednictvím NF- $\kappa$ B, klíčového aktivátoru diferenciaci a prodlouženého přežívání aktivovaných OKL, a tím i intenzivní osteoklastické resorpce [4,7,16]. K potenciaci exprese RANKL přispívají mj. parathormon (PTH), vitamín D<sub>3</sub>, sexany a prostaglandiny. K OKL-IF (OKL-inhibující faktor) patří vedle OPG i TGF- $\beta$  (transformující růstový faktor- $\beta$ ). Protiváhou popsanych dějů je tvorba „oslepujícího“ solubilního inhibitoru osteoklastogeneze, tj. OPG, vytvářeného elementy stromatu a OBL, jenž v důsledku kompetitivní vazby s RANK snižuje aktivitu NF- $\kappa$ B a tím i diferenciaci, aktivaci a přežívání OKL přinášející útlum osteoklastogeneze, a tím i osteolytického procesu [17]. V aktivní fázi MM tedy dochází v principu k selhání OPG-kontroly osteoklastogeneze. Bylo zjištěno, že mezi nemocnými s pokročilou vs. minimální manifestací MKN existuje inverzní vztah k hladinám OPG v séru i v plazmě KD [18]. Na rozdíl od zdravých jedinců s pozitivním poměrem OPG/RANKL se u MM tento vztah obrací v prospěch poměru RANKL/OPG s determinancí úrovně osteoklastogeneze a aktivity OKL, tíže MKN a prognózy MM [7,17].

**Porucha funkce osteoblastů**

Funkční aktivita pre-OBL v ložiscích resorpce je u MM trvale inhibována maligními plazmocytami, přičemž na snížení aktivity OBL se podílí zejména dickkopf-1 (DKK-1), sFRP-2 a sFRP-3 (sekreční „frizzled-related protein-2 a -3“), IL-3 a celá řada dalších působků (obrázek 1) [19,20]. Hypofunkci OBL u MM potvrzují nízké hodnoty osteokalcinu (OC) a kostního morfogenetického proteinu (BMP)

v oblastech resorpčních lakun a osteolytických lézí. Neschopnost osteoblastické reparace osteolytických lézí není pouze důsledkem porušené cytokinové homeostázy v KD, ale i narušení řady přirozených mechanismů vyvolaných myelomovými buňkami. Stěžejním inhibičním procesem vedoucím k poruše růstu, diferenciaci a funkční exhausci OBL je indukce interference s Wnt-signální dráhou elementů stromatu [21]. IL-3 se vyznačuje v patogenezi MKN dvo-

Obr. 1  
Schéma etiopatogeneze myelomové kostní nemoci (MKN)



Zkratky: Str.bb. – buňky stromatu v mikroprostředí kostní dřevě, KD – kostní dřevě, My.bb. – myelomové buňky, CAM – cytoadhezní molekuly, VCAM-1 – adhezní molekula cévních buněk -1 („vascular cell adhesion molecule-1“), OKL-AF – osteoklast aktivující faktor, IL-1 – interleukin-1, IL-6R – receptor IL-6 (receptor IL-6), TNF- α/β – faktor nekrotizující nádory α/β („tumor necrosis factor – α/β “), TGF- α/β – transformující růstový faktor α/β („transforming growth factor α/β “), M-CSF – faktor stimulující kolonie makrofágů („macrophage colony – stimulating factor“), HGF – hepatocytární růstový faktor („hepatocyte growth factor“), VEGF – růstový faktor endotelií cév („vascular endothelial growth factor“), MMP – metaloproteinázy, MIP-1α – makrofágový zánětlivý protein-1α („macrophage inflammatory protein-1α“), INF-gama – interferon gama, OPG – osteoprotegerin, My.bb. – myelomové buňky, PI – index proliferace, AI – index apoptózy, MM – mnohočetný myelom, MKN – myelomová kostní nemoc, RANKL („ligand of the receptor activating of the nuclear factor -κB“), OBL-IF-osteoblasty inhibující faktor, DKK-1-(dickkopf-1), sFRP-2 („secreted frizzled-related protein-2“), PTH – parathormon

jí úlohou, stimulací OKL a nepřímou inhibicí OBL [22]. K inhibici OBL prostřednictvím DKK-1 vytvářeného myelomovými buňkami dochází prostřednictvím vazby Wnt na receptor „leucin-responsible regulatory protein-5“ (LRP-5) a/nebo LRP-6 umístěné na povrchu stromálních buněk s tím, že tento komplex se následně váže na receptor FRP-2 [20,22]. Biochemickým důsledkem signálního přenosu z FRP-2 receptoru je modulační β-kateninové dráhy vedoucí k poruše diferenciace a aktivace OBL. K solubilním inhibitorům Wnt-dráhy patří vedle DKK-1 i sFRP-2 a sFRP-3 a další participující cytokiny. Úloha DKK-1 v inhibici OBL u MM byla potvrzena průkazem vyšší exprese DKK-1 v případech vícečetných osteolytických lézí oproti stavu s chybějícím osteolytickým postižením skeletu. DKK-1 také zvyšuje tvorbu OKL zvýšením exprese RANKL a snížením exprese OPG na OBL [23]. U MM byly naměřeny zvýšené sérové hladiny DKK-1 s podstatně vyššími hodnotami v pokročilých stádiích a v úzkém vztahu k počtu osteolytických lézí [24]. DKK-1 tedy hraje zásadní roli v biologii kosti a aktivně přispívá v regulaci rozvoje MKN prostřednictvím inhibice OBL a aktivace OKL [25]. U MM, zejména v progresi či relapsu je významně zvýšena sérová hladina sklerostinu, snižujícího tvorbu a aktivitu OBL, a tím i osteoformaci [13]. Byl prokázán vztah mezi stupněm exprese sklerostinu v myelomových plazmocyttech a rozvojem MKN nejen indukci suprese OBL ale i nepřímou aktivací osteoklastické kostní resorpce v důsledku imbalance poměru RANKL/OPG [14,23]. Inhibiční role Wnt-signalní dráhy prostřednictvím inhibice LRP-6 byla rovněž prokázána u SOSTDC-1 („sclerostin domain containing-1, tj. Usag-1 nebo Ectodin) [9]. Paralelní pokles počtu a funkční exhauce OBL jako důsledek zvýšené tvorby OBL – inhibujících faktorů (OBL-IF) navozujících zvýšenou apoptózu OBL vedou v aktivní/rozvinuté fázi MM k značnému snížení kostní novotvorby [4]. Zvýšená exprese *CYR61/CCN1* v mikroprostředí KD provázená vyšší hladinou *CCN1* navozuje inhibici myelomových buněk a prostřednictvím podpory diferenciace OBL a snížením osteoklastogeneze omezuje rozvoj MKN [26,27]. K rozvoji MKN přispívá i heparanáza, tj. enzym umístěný na povrchu buněk a extracelulární matrix uplatňující se prostřednictvím akcelerace osteoklastogeneze a inhibice osteoblastogeneze [28].

#### Narušení funkce osteocytů

MM s přítomností osteolytických lézí se vyznačuje významným snížením počtu viabilních osteocytů, a to v inverzní korelaci k počtu OKL v důsledku zvýšené produkce

Tabulka 1  
Srovnání charakteristik jednotlivých zobrazovacích metod u mnohočetného myelomu (Pianko MJ [41])

Indikace
<p><b>CT/WB-LDCT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bolesti kostí při negativě KRS: lepší detekce malých lézí nerozpoznatelných při KRS, obzvláště v oblasti páteře a pánve,</li> <li>• zhodnocení rizika patologické zlomeniny,</li> <li>• 3D zobrazení pro CT-navigovanou biopsii a radioterapii,</li> <li>• není nezbytné použití kontrastu, krátká přípravná doba,</li> <li>• rychlé vyšetření vhodné zejména u nemocných bolestmi kostí netolerujících dlouhotrvající vyšetření.</li> </ul>
<p><b>PET/PET-CT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznání intraoseálních a extraoseálních lézí z hlediska aktivity MM,</li> <li>• diagnostika a stanovení stadia nesekretorického MM,</li> <li>• ověření diagnózy solitárního plazmocytomu s vyloučením více lézí,</li> <li>• monitorování metabolické aktivity po léčbě, tj. hloubky léčebné odezvy.</li> </ul>
<p><b>MR/WB-MR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nejvyšší senzitivita v zobrazení struktury kostní dřevě,</li> <li>• neurologické známky komprese míchy nebo útlaku míšních kořenů,</li> <li>• stanovení stadia nesekretorické formy MM,</li> <li>• nejcitlivější detekce difuzních změn v KD,</li> <li>• MR vyšetření páteře při diagnóze MM, monitorování výsledku autologní transplantace kmenových buněk, zhodnocení aktivity nemoci,</li> <li>• komplementární CT vyšetření může být indikováno pro rozpoznání přítomnosti osteolytických lézí.</li> </ul>

Zkratky: ZM – zobrazovací metody, CT – výpočetní tomografie, WB-LDCT – celotělová nízkodávkovaná výpočetní tomografie, KRS – konvenční radiografie skeletu, PET – pozitronová emisní tomografie, PET-CT – pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie, MM – mnohočetný myelom, MR – magnetická rezonance, WB-MR – celotělová magnetická rezonance, KD – kostní dřevě

proosteoklastogenního cytokinu IL-11. Jeho exprese je významně zvýšena u MM s přítomností osteolytických lézí [29]. U MM tedy nejde pouze o izolovanou dysbalanci OBL a OKL, ale i o postižení osteocytů [14].

I když patogeneze MKN není doposud zcela objasněna, je zřejmé, že OKL-togenní resorpce je indukována nadprodukcí osteoklastogenních působků v mikroprostředí KD v důsledku interakce myelomových buněk s elementy stromatu, přičemž v aktivní fázi MM dochází k mnohásměrné interakci myelomových buněk s širokou plejádou cytokinů a chemokinů přítomných v mikroprostředí KD a posléze i k selhání „OPG kontroly“ nad osteoklastogenezí [7]. Průkaz vztahu lokusu 8q24.12 (rs4407910) k poklesu exprese OPG a nález asociace s 19q13.43 nasvědčuje, že rozvoj MKN je prostřednictvím osy RANK/RANKL/OPG ovlivněn i geneticky [30]. U MKN byl rovněž prokázán polymorfismus alel genu pro OPG 1181G/950 T a 950 TT/1181 GG provázený sníženou funkcí OPG a aktivací osy RANKL-RANK. Mezi nemocnými s pokročilou vs. minimální manifestací MKN existuje inverzní korelace k hladinám OPG v séru a v plazmě KD [18]. Na rozdíl od zdravých jedinců s pozitivním poměrem OPG/RANKL se u MM obrací tato relace v prospěch poměru RANKL/OPG s determinancí úrovně osteoklastogeneze, tíže MKN a prognózy MM [7,17]. U rozvinu-

té MKN není osteoklastická resorpce provázena adekvátním vzestupem osteoblastické kostní novotvorby, takže osteolytické léze se vyznačují nízkým zastoupením osteocytů a novotvorbou kosti. Kostní remodelace u MM neodpovídá adekvátně na standardní osteotropní působky, např. na hladinu ionizovaného vápníku, kalciferolu a/nebo kalcitoninu, takže k hojení osteolytických lézí dochází i v případě kompletní remise jen zřídka [4].

### Klinický obraz myelomové kostní nemoci

U 60–80 % nemocných s MM se vyskytují různě intenzivní a stále narůstající kostní bolesti v oblasti axiálního skeletu, tj. páteře, pánve, hrudního koše a pažního a/nebo kyčelního pletence, vedoucí k snížení kvality života a omezení nebo i ztrátě mobility. Pro MKN charakteristické různě četné osteolytické léze se vyskytují při diagnóze v 80–90 %, v 60 % se současnou OSP, zatímco izolovaná OSP skeletu

Tabulka 2  
Specifický přínos a nedostatky jednotlivých zobrazovacích metod v detekci myelomové kostní nemoci  
(modif. dle Lutje S [37] a Pianko MJ [41])

Přínosné vlastnosti	Nedostatky
<b>Celotělová KRS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nízká cena</li> <li>• dostupnost</li> <li>• historické zkušenosti a klinická validace</li> <li>• velmi dobrá detekce lézí lbi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nízká senzitivita</li> <li>- detekce jen pokročilých osteolýz</li> <li>- diskomfort nemocného (mnoho snímků)</li> <li>- časová náročnost</li> <li>- rozpoznání pouze kostních lézí</li> <li>- absence hodnocení aktivity a léčebné odezvy</li> </ul>
<b>WB-LDCT</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dobrá senzitivita a specificita</li> <li>• 3D anatomická informace pro cílenou biopsii pod CT kontrolou</li> <li>• podchycení EMD, postižení KD a osteolytických lézí</li> <li>• odhad rozsahu nádorové masy</li> <li>• krátká vyšetřovací doba</li> <li>• ve srovnání s MR a PET nízká nákladnost</li> <li>• komfort pro nemocného</li> <li>• dobrá dostupnost</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nízký záchyt lézí v oblasti lbi a žeber</li> <li>- nejistý vztah počtu lézí k prognóze</li> <li>- vyšší radiační expozice než u KRS</li> <li>- ve srovnání s KRS vyšší nákladnost</li> <li>- absence hodnocení aktivity a léčebné odezvy</li> </ul>
<b>PET/CT</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vysoká senzitivita</li> <li>• detekce především ložiskových osteolytických lézí</li> <li>• hodnocení funkční aktivity procesu</li> <li>• rozpoznání opětovné aktivity (progrese/relapsu)</li> <li>• zobrazení EMD</li> <li>• prognostický význam (při diagnóze a po léčbě)</li> <li>• nově zaváděné radioizotopy umožňují získání dalších relevantních informací</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vysoká cena</li> <li>- omezená dostupnost</li> <li>- falešná „aktivita“ při infekci, zánětu a rekonstituci KD</li> <li>- omezená detekce lézí &lt; 5 mm</li> <li>- časová náročnost</li> <li>- nízká avidita FDG u myelomu</li> <li>- radiační zátěž</li> </ul>
<b>WB-MR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vysoká senzitivita</li> <li>• výborná anatomická informace</li> <li>• hodnocení struktury KD, detekce difúzních infiltrativních a ložiskových změn</li> <li>• časná detekce postižení KD</li> <li>• výborná detekce komprese míchy a myelomové infiltrace měkkých tkání</li> <li>• vztah počtu rozpoznávaných lézí k prognóze</li> <li>• detekce EMD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nemožnost hodnocení aktivity MM</li> <li>- vysoká cena</li> <li>- klaustrofobie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3D anatomická informace pro CT- navigovanou biopsii, operační zákrok a radioterapii</li> <li>• absence radiační zátěže</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- časová náročnost</li> <li>- nevhodnost pro hodnocení léčby</li> <li>- kontraindikace kontrastního vyšetření u renální insuficience</li> <li>- infiltrace kosti může být chybně interpretována jako osteolýza (nadhodnocení osteolytických lézí)</li> <li>- malé zobrazovací pole může vést k výskytu artefaktů</li> </ul>

Zkratky: KRS – konvenční radiografie skeletu, WB-LDCT – celotělová nízkodávkovaná výpočetní tomografie, WB-MR – celotělová forma magnetické rezonance, KD – kostní dřev, EMD – extramedulární lokalizace myelomu, FDG-PET/CT – pozitronová emisní tomografie s využitím fluorodeoxyglukózy/výpočetní tomografie, MM – mnohočetný myelom

se vyskytuje pouze v 10–20 %. Osteosklerotické léze se nacházejí pouze zřídka u 1 % nemocných [4,6]. U části nemocných dochází k deformaci skeletu s tvorbou bolestivých, různě nápadných vyklenutí (ložiska plazmocytomu), např. v oblasti lebky. Patologické fraktury se vyskytují v úvodu u 30 % nemocných, v průběhu MM až u 70 % pacientů, tj. 16× častěji nežli výskyt zlomenin u zdravých jedinců. U poloviny nemocných dochází k vývinu kompresivních zlomenin obratlů provázených snížením tělesné výšky, nezřídka k útlaku míšních kořenů nebo míchy s případnou paraparézou dolních končetin, v 30 % lze zaznamenat fraktury dlouhých kostí a žeber [4,5]. Přítomnost patologické zlomeniny je spojena s > 20 % zvýšením rizika smrti. U nemocných se symptomatickou formou MM dochází k extenzivnímu rozvoji MKN zejména v pozdní, léčebně refrakterní fázi choroby. Závažné projevy MKN, zejména přítomnost patologických zlomenin jsou hlavní příčinou morbidit a mortality MM, přičemž ke zhoršení může dojít i přes příznivou odpověď na chemo-imunoterapii [6]. Stupeň pokročilosti MKN je součástí nejen klasických, ale i aktuálně revidovaných IMWG („Updated International Myeloma Working Group“) diagnostických kritérií MM, ale i klasického stážovacího systému dle Durieho-Salmona (D-S) a východiskem individuální antimyelomové a antiresorpční léčby [1,3,31].

### Radiografické zobrazovací metody v hodnocení myelomové kostní nemoci

Zobrazovací metody (ZM) hrají u MM zásadní roli v rozpoznání přítomnosti, rozsahu a charakteru MKN a v monitoraci skeletálních změn v průběhu léčby. Nástup vysoce sofistikovaných a velmi přesných ZM navodil situaci, že předchozí standardní diagnostická kritéria založená na výsledku konvenční radiografie skeletu (KRS) vyčerpala svůj informační potenciál a byla nahrazena kritérii vyjadřujícími podstatně jemněji stav skeletu [3]. Specifické charakteristiky stěžejních ZM jsou shrnuty v *tabulce 1*.

#### Konvenční radiografie skeletu

Po zavedení nových, vysoce senzitivních ZM ztratila KRS postavení dosavadního „zlatého standardu“ a její indikací je zobrazení především rozvinutého polyostotického postižení skeletu. Vyšetření s pomocí KRS zahrnuje standardně oblast osového skeletu a vyšetření bolestivých oblastí, včetně dlouhých kostí [6]. Typickým nálezem jsou různě četné, ostře ohraničené osteolytické léze s chyběním sklerotického lemu („lebka prostřílená broky“), vroubkovaná narušení vnitřní vrstvy kompakty, případně vyklenutí kortikální kosti s extraoseálními šířeními. Výskyt osteolytických lézí v různých oblastech skeletu se liší a je vázán zejména na kosti, v nichž probíhá krvetvorba: obratlová těla (65 %), žebra (45 %), lebka (40 %), pažní pletenec (40 %), pánev (30 %) a proximální úseky dlouhých kostí (25 %) [5,32]. Méně obvyklé jsou multilokulární expanze s obrazem „mýdlových bublin“, zatímco pouze v 1 % se vyskytují smíšené osteosklerotické léze s okrsky osteolýzy. Patologické zlomeniny, obvykle bez známek hojení postihují především těla bederních obratlů, někdy i žebra, pánev a apendikulární části skeletu. Zásadním nedostatkem KRS pro časnou diagnostiku MM je

nedostatečná senzitivita vedoucí k podhodnocení rozsahu MKN. Příčinou falešné negativity u 30–60 % nemocných je detekce kostních změn až při ztrátě 30–50 % trabekulární kosti, nepodchytitelnost difuzních intramedulárních lézí a extraoseálního šíření, KRS je rovněž nevhodná pro hodnocení výsledků léčby (*tabulka 2*) [5,6,33,34,35,36]. Dostatečnou citlivost, a to i vyšší než některé ZM (např. MR) má KRS při detekci osteolytických lézí lbi, žeber a dlouhých kostí [5,33].

#### Výpočetní tomografie skeletu

Výpočetní tomografie (CT) skeletu se používá k vyšetření lokálních bolestivostí skeletu, cílené kostní biopsii a při nedostupnosti magnetické rezonance (MR) k vyšetření útlaku míchy a míšních kořenů. Diagnostická výtěžnost CT je srovnatelná s MR, zatímco v hodnocení postižení lbi je citlivější [6]. Překážkou širšího použití standardní techniky celotělové CT (WB-CT) je značná radiační zátěž [33,34]. Neobyčejně citlivou hybridní metodou, umožňující současné anatomické zobrazení kostních lézí a hodnocení aktivity procesu je hybridní sdružení pozitronové emisní tomografie s výpočetní tomografií (PET/CT) [34,37].

V současnosti se stala standardní ZM v diagnostice MM, včetně jeho iniciační fáze celotělová nízkodávkovaná výpočetní tomografie skeletu („low dose CT“, WB-LDCT) vyznačující se nízkou radiační zátěží. Ve srovnání s WB-CT je WB-LDCT méně senzitivní, je však několikanásobně citlivější než KRS, a to i bez použití kontrastní látky. Při srovnání s KRS páteře se vyznačuje LDCT 7× citlivější detekcí osteolytických lézí [38]. Při „reostázování“ prokázala WB-LDCT ve srovnání s KRS podstatně vyšší senzitivitu v detekci osteolytických lézí (89,7 % vs. 69,2 %), srovnatelnou s WB-MR [39,40]. Jde o metodu všeobecně dostupnou, proveditelnou na standardních CT přístrojích, méně nákladnou nežli WB-MR a FDG-PET/CT (2 200 vs. 25 000 a 39 000 Kč), rychlou (~ 15 minut) a pro nemocné oproti KRS podstatně akceptabilnější pro zkrácení manipulace na vyšetřovacím stole [6,33]. WB-LDCT vyšetření skeletu je v současnosti považováno za standardní a dostupné vyšetření uplatnitelné v rámci iniciačního diagnostického screeningu i monitorování skeletu v průběhu léčby MM jako podstatně výtěžnější alternativa nežli dříve preferovaná KRS (*tabulka 2*) [33,34,39,41].

#### Magnetická rezonance

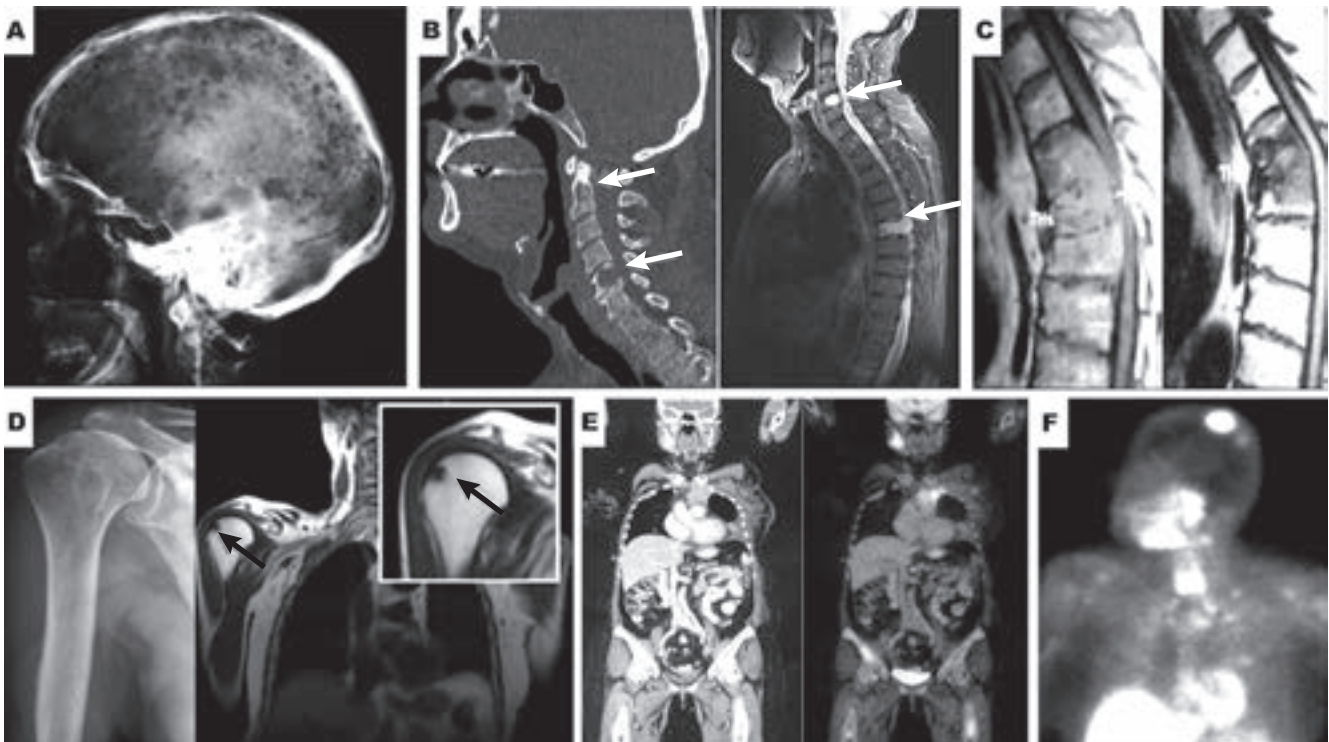
Magnetická rezonance je v současnosti nejcitlivější ZM u MM, a má proto vedle ZM nukleární medicíny rozhodující význam pro časnou diagnostiku MM. Infiltrativní změny v KD jsou při vyšetření MR rozpoznatelné již v období, kdy pevná část kosti je ještě intaktní (*tabulka 2*) [3,6,33]. Senzitivitu MR vyšetření (ložiska již 3 mm) lze zvýšit s pomocí kontrastní látky (gadolinium). MR změny v KD u MM mohou být homogenně difuzní (28 %), ložiskové (52 %) a smíšené (14 %), u ~ 5 % charakteru „pepř a sůl“, zatímco u 8 % může být obraz normální. Přítomnost difuzních a ložiskových změn je výrazem vysoké nálože myelomové tkáně. Vyšetření MR je v současnosti považováno za nový „zlatý standard“ zejména v oblasti páteře, pánve a hrudní kosti, podstatnou slabinou je nedostatečné zobrazení myelomových lézí v oblasti lebky a žeber [6,37,42]. Předností MR je

naopak časná detekce extramedulární (EM) propagace, např. epidurální šíření s kompresí míchy či jejich kořenů. Téměř 80% citlivost MR při diagnóze MM se využívá zejména v iniciální/asymptomatické fázi MM k odlišení od MGUS a především v časném odhalení její maligní transformace v MM. Vyšetření MR přispívá rovněž k rozpoznání pokročilejšího stadia MM („upstanding“), k odhalení čerstvé kompresivní zlomeniny obratle s odlišením pouhé OSP od myelomové infiltrace, resp. odlišení zlomeniny obratle benigního vs. maligního původu. MR není vhodná k časnému hodnocení výsledku léčby, nevýhodou je i nízká specifita v důsledku ne zcela „patognomonického“ obrazu [37,43,44]. V současnosti se stala zcela standardním postupem v hodnocení MKN celotělová sekvenční multidetektorová MR (WB-MR), vyznačující se vysokou senzitivitou (70–89 %) a specificitou (80–83 %). Je mnohem citlivější nežli KRS (pozitivita 80 % vs. 54 %) a při srovnání s FDG-PET/CT se vyznačuje vyšší citlivostí v detekci difuzních

změn v KD. WB-MR má zásadní význam v odlišení stabilní formy MGUS od iniciální/asymptomatické fáze MM, k přesnému popisu myelomových změn v rozvinuté fázi MM, k rozpoznání extramedulárního (EM) šíření zejména v oblasti páteřního kanálu s ohrožením míchy a k vymezení diagnózy solitárního plazmocytomu (SP) [5,6,33,34,36]. V případě doutnající/asymptomatické formy MM je abnormální výsledek MR negativním prognostickým faktorem. K jednoznačným indikacím WB-MR patří normální výsledek KRS při podezření na MM a další nestandardní situace včetně podezření na nesekretorickou nebo oligosekretorickou formu MM [44]. MR není vhodná k časnému hodnocení výsledku léčby, neboť změny signálu přetrvávají dlouho po ukončení terapie [6,33]. K upevnění postavení WB-MR v časně diagnostice MM přispěla aktuálně revidovaná IMWG diagnostická kritéria, kdy přítomnost ložiskové léze  $\geq 5$  mm je navzdory negativitě KRS jedním z kritérií časně fáze symptomatického MM indikovaného k zahájení léčby [3,45].

Obr. 2

Demonstrace přínosu jednotlivých zobrazovacích metod v rozpoznání různých forem myelomové kostní nemoci



- A – KRS (konvenční radiografie skeletu): mnohočetné, ostře ohraničené osteolytické léze v oblasti lebky  
 B – LDCT (nízkodávkovaná výpočetní tomografie) C-Th úseku páteře (vlevo): přítomnost osteolytických změn (označení šipkou); MR (magnetická rezonance) C-Th úseku páteře (vpravo): postižení obratlových těl (označení šipkou)  
 C – MR : destrukce obratlových těl TH<sub>5,6</sub>, mnohočetné osteolytické léze přilehlých obratlů  
 D – KRS (vlevo): nepřítomnost osteolytických změn; MR (vpravo): šipkou označené ložiskové léze v hlavici pravého humeru  
 E – FDG-PET/CT (pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie, vlevo CT, vpravo.FDG-PET/CT): objemná měkdotkáňová masa v apexu levé plic se supraklavikulárním zášahem vykazující zvýšenou akumulaci FDG (fluorodeoxyglukózy) a centrální fotopenii odpovídající patrně nekróze. Přítomnost osteolýzy ventrálního konce 1. žebra vlevo. Laterálně je patrna zvýšená konzumpce glukózy v axilární lymfatické uzlině. (Zobrazení: vlevo CT, vpravo 18FDG-PET/CT).  
 F – <sup>99m</sup>Tc-MIBI (<sup>99m</sup>Tc -methoxyisobutylisonitril) scintigrafie: různě výrazná patologická ložisková akumulace radiofarmaka v oblasti lebky, obou pažních pletenců, hrudní kosti a žebor

### Dvouenergová rentgenová absorpciometrie (DXA)

Snížená denzita kostní tkáň („bone mineral density“, BMD), vyhodnocená s pomocí DXA koreluje i u MM s vysokým rizikem kostních zlomenin, zejména kompresivních fraktur obratlových těl. Jde o rychlé, neinvazivní a reproduktibilní vyšetření s velmi nízkou radiační zátěží, použitelné k monitoraci stavu skeletu v průběhu MM [46]. Vedle celotělové formy DXA (WB-BMD) se provádí vyšetření páteře v rozsahu L1-L4, krčku femoru, případně distální části radií, a to u MM bez vícečetných osteolytických lézí, tj. s „normálním“ nálezem při KRS. Přednost má vyšetření Z-skóre před T-skóre s opakováním vyšetření v odstupu 1–2 let. Zjištění OSP s pomocí DXA i u MM slouží jako screeningový test k odhalení vysokého rizika zlomenin a tím i k zahájení chemo-imunoterapie a antiresorpční léčby. Po úspěšné chemoterapii a/nebo po VDT/ATKB (vysoce dávkovaná chemoterapie s podporou autologní transplantace kmenových buněk) byl pozorován v oblasti L1-L4 na rozdíl od krčku femoru nárůst BMD, zjištěná rozdílnost je vysvětlitelná mj. rozdílnou remodelací spongiózní a kortikální kosti [46]. Na rozdíl od stabilní/plateau fáze MM dochází v případě progresu nemoci a selhání léčby k poklesu BMD jak v oblasti páteře, tak i v oblasti krčku femoru a skeletu jako celku. DXA je i u MM použitelnou metodou k monitorování výsledku léčby BFN, i když přesné hodnocení BMD je obdobně jako v případě OSP znesnadněno přítomností spondylózy, vícečetných osteolytických lézí a kompresí obratlů. DXA rovněž neumožňuje odlišení involučního typu OSP od osteoporózy v rámci MKN [47]. Často odlišný výsledek DXA v axiální vs. apendikulární části skeletu lze vysvětlit rozdílným stupněm myelomové infiltrace, odlišnostmi dílčích plazmocelulárních klonů i rozdílnou distribucí hematopoézy. Vyšetření BMD s pomocí DXA je integrální součástí iniciačního vyšetřovacího algoritmu MGUS, neboť jde o stav se zvýšeným rizikem ztráty kostní tkáňe a vyšším rizikem zlomenin [48]. Nález charakteru OP a OSP je u MGUS indikací antiresorpční terapie s tím, že kontrolní měření se provádí v odstupu 2 let, zatímco v případě normální hodnoty Z-skóre v odstupu 5 let. Přes popsání přínosy je DXA v klinické praxi MM pouze doplňkovou metodou, vhodnou především pro pracoviště s dostatečnými interpretačními zkušenostmi.

### Radionuklidové zobrazovací metody u MKN

#### Konvenční scintigrafie skeletu

Konvenční scintigrafie skeletu s použitím  $^{99m}\text{Tc}$  není pro vyšetření KNM u MM akceptabilní technikou, neboť se vyznačuje ještě mnohem nižší citlivostí nežli KRS, rozsáhlé osteolytické léze proto často unikají detekci. Zvýšenou ložiskovou akumulaci radionuklidu lze pozorovat obvykle jen v případě zvýšené osteoblastické aktivity v oblastech hojení kostních fraktur [6].

#### $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie skeletu u MM

Podle charakteru  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI ( $^{99m}\text{Tc}$ -methoxyisobutylisonitrid) akumulace lze scintigrafické nálezy u MM klasifikovat na normální (N), difuzní (D), fokální (F) a kombinovaný (F + D) typ spolu se semikvantitativním vyhodnocením

intenzity akumulace v KD [49].  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI vyšetření lze použít v případě radiograficky negativních bolestivých kostních lézí. Celková senzitivita dosahuje 92 %, specifická 84 %, přičemž v případě MGUS je výsledek vždy negativní [37,49]. Toto všeobecně dostupné, poměrně citlivé, celotělové a ekonomicky nenáročné vyšetření umožňuje v případě nedostupnosti  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT vyhodnocení rozsahu a biologické aktivity MM, včetně podchycení progresu a hodnocení hloubky léčebné odezvy [49].

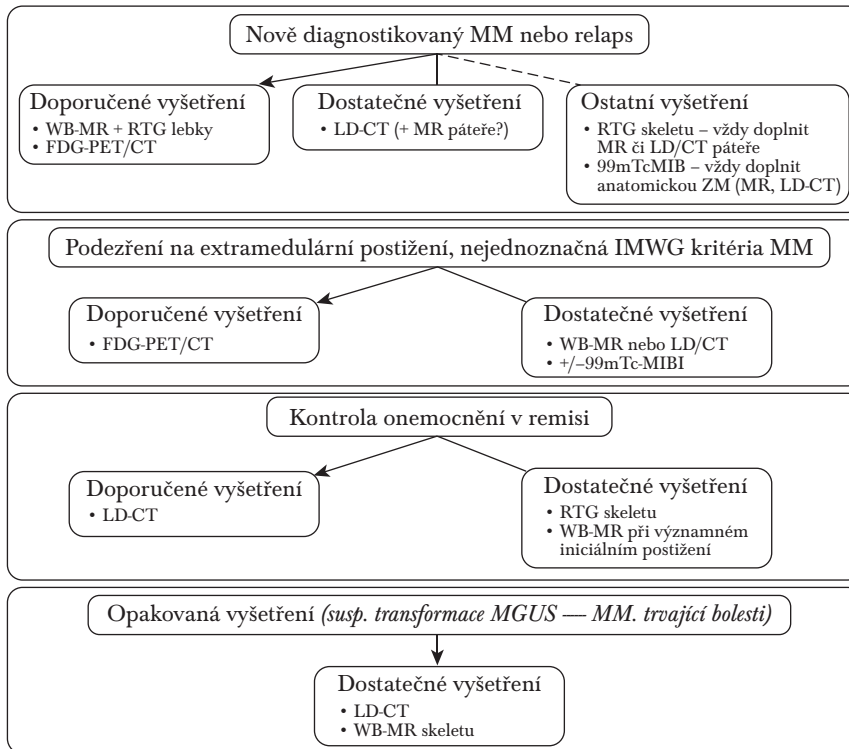
#### Pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie (PET/CT) skeletu

Neobyčejně citlivou a klinicky přínosnou hybridní metodou spojující anatomické a funkční diagnostické hledisko je celotělová technika PET/CT, poskytující přesnou informaci o lokalizaci a biologické aktivitě MKN (*tabulka 2*) [6,37,49]. Poněvadž rozvoj myelomového procesu v KD předchází vývinu anatomických změn, lze patologický proces s pomocí FDG-PET/CT ( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukóza PET/CT) zachytit podstatně dříve, nežli prostřednictvím KRS. V poslední době zkoušené radionuklidy, např.  $^{11}\text{C}$ -methionin a  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxy-L-thymidin, umožňující hodnocení metabolické aktivity kostní dřene a intenzitu kostního obratu, nebyly zatím u MM zavedeny do širší klinické praxe [50,51]. V případě MGUS je nález při použití FDG-PET/CT negativní, zatímco u MM umožňuje rozpoznání ložiskových změn skeletu > 5–10 mm (podle technických parametrů přístroje) včetně EM šíření, přičemž senzitivita je 85–93 % a specifická 90 % [37,52]. Významnou předností FDG-PET/CT je schopnost citlivého hodnocení léčebné odezvy, tj. remise nebo nástupu progresu/relapsu MM, přičemž perzistence pozitivit po léčbě vyčleňuje vysoce rizikové nemocné s nebezpečím časně progresu a krátkým celkovým přežitím [52]. K nedostatkům patří falešná pozitivita v případě zánětu, infekce nebo rekonverze KD po léčbě růstovými působky a falešná negativita u velmi malých lézí nebo difuzních změn v KD, ale i při vyšetření v krátkém odstupu od předchozí chemoterapie či steroidní léčby [52]. FDG-PET/CT je tedy citlivá, celotělová ZM vyžadující cíleně zaměřenou indikaci, napomáhající zejména při řešení složitých a nejasných stavů. Je někdy vhodnou alternativou WB-MR jako iniciační metoda první volby, zejména při podezření na EM šíření myelomového procesu [37,52,53]. Stěžejní charakteristiky jednotlivých ZM v hodnocení MKN jsou uvedeny v *tabulkách 1 a 2*, zatímco rozdílný přínos radiografických a radionuklidových technik v rozpoznání skeletálního postihu u MM demonstruje *obrázek 2*. Nově zaváděné hybridní techniky, tj. PET/MR a PET/WB-LDCT poskytují anatomická i funkční data o rozsahu a aktivitě MKN, jsou ale v současnosti dostupné jen na vybraných, vysoce specializovaných pracovištích [41].

#### Srovnání přínosu jednotlivých zobrazovacích metod a účelný algoritmus u MM

Rozdíly v přínosu jednotlivých ZM i výčet jejich nedostatků jsou přehledně shrnuty v *tabulce 2*. Celotělová KRS a WB-CT jsou morfologicky orientované ZM neposkytující informaci o funkčních vlastnostech zobrazené tkáňe, a nejsou proto vhodné k hodnocení léčebné odezvy, zatímco WB-LDCT neumožňuje rozpoznání difuzního postižení KD

Obr. 3  
Pracovní algoritmus zobrazovacích vyšetření u mnohočetného myelomu  
(Minařík J [53])



Zkratky: MM – mnohočetný myelom, WB-MR – celotělová magnetická rezonance, RTG – radiografické vyšetření lebky, FDG-PET/CT – pozitronová emisní tomografie s využitím fluorodeoxyglukózy/výpočetní tomografie, LDCT – nízkodávkovaná výpočetní tomografie, WB-MR – celotělová magnetická rezonance, <sup>99m</sup>TcMIBI – <sup>99m</sup>Technetium metoxyisobutylisonitril scintigrafie, ZM – zobrazovací metody, IMWG – „International Myeloma Working Group“, MGUS – monoklonální gamapatie nejisté etiologie

[41]. Přínosem WB-MR a FDG-PET/CT je v případě MGUS doutnající i aktivní/rozvinuté fáze MM vztah k prognóze [44,54]. Zejména WB-MR a FDG-PET/CT jsou vysoce citlivé ZM poskytující informaci o intramedulárním, případně i extramedulárním charakteru myelomového procesu i když FDG-PET/CT poskytuje spolehlivější informaci o přítomnosti a aktivitě extraoseální progresy MM [41]. Pro počáteční detekci MKN u MM a vyloučení skeletálních lézí u MGUS je většinou postačující WB-LDCT [41,55]. V diferenciální diagnostice MGUS, SP a doutnající i rozvinuté fáze MM se uplatňují velmi přínosně a zčásti i specificky všechny nové ZM, umožňující nezřídka časné zahájení terapie a zlepšení prognózy [3,5]. Dosavadní zkušenosti vedly k vypracování praktického indikačního algoritmu ZM, usnadňujícího účelnou volbu vyšetření s ohledem na konkrétní klinickou situaci, a tím i optimalizaci diagnostického a léčebného procesu (obrázek 3) [53]. Z „filozofie“ sestaveného algoritmu je zřejmé, že v současnosti již nelze považovat KRS za univerzální „zlatý standard“ vhodný pro všechny formy MM [33].

## Biochemické ukazatele kostního metabolismu u MKN

Vyšetření kostního metabolismu poskytuje aktuální informaci o stavu kostního obratu a dynamice vývoje MKN. Umožňuje neinvazivní časnou detekci kostního postihu a rozsahu osteodestrukce, odhadu rizika progresy a monitorování výsledků antimyelomové i antiresorpční léčby. Interpretace výsledků vyžaduje zohlednění věku, funkce ledvin a stravy, přičemž žádný z ukazatelů kostního obratu nelze použít izolovaně, ale v kontextu s hodnotami ostatních osteomarkerů [56].

## Ukazatele osteoblastické kostní novotvorby

Sledování ukazatelů osteoblastické kostní novotvorby v průběhu MKN je málo přínosné, s výjimkou vyšetření sérové hladiny kostního isoenzymu alkalické fosfatázy (bALP) zvýšené v rámci hojení zlomenin. K vzestupu bALP při léčbě bortezomibem dochází v rámci zvýšení diferenciací a aktivity OBL, korelující s mírou léčebné odezvy a dobou do progresy MM [46,57]. Nebyl prokázán vztah karboxyterminálního propeptidu kolagenu typu I (PICP) a aminoterminálního propeptidu prokolagenu typu I (PINP) k progresi MKN. Zvýšené hladiny osteokalcinu (OC) se vyskytují v iniciální fázi MM jako výraz dobré funkce OBL, zatímco v období progresy se vyskytují vyšší hladiny OC v rámci stimulace OBL při hojení mikroskopických fraktur.

## Ukazatele osteoklastické kostní resorpce

Z ukazatelů OKL kostní resorpce poskytuje nejkonzistentnější výsledky sérová koncentrace karboxyterminálního telopeptidu I (ICTP), izoformy-5b tartrát-rezistentní kyselá fosfatázy (TRACP-5b) a C-telopeptidu (CTX), zatímco při poruše renální funkce má přednost vyšetření odpadu N-telopeptidu (NTX) močí [46,58]. Tyto biomarkery osteoresorpce, mající vztah k rozsahu a aktivitě MKN předvídají progresi kostních změn a prognózu nemoci, lze je použít i v monitoraci léčby MKN, včetně terapie BFN [58]. V případě sérových hladin CTX existuje významná rozdílnost mezi MGUS, iniciální/asymptomatickou (stadium I) a rozvinutou/symptomatickou fází MM (stadium II-III dle D-S) a mezi nemocnými s negativním vs. pozitivním nálezem při WB-MR.

## Nové potenciální ukazatele kostního metabolismu

Specifickým výrazem aktivity OKL a úrovně osteoklastogeneze je poměr RANKL/OPG, korelující s ukazateli osteoresorpce, rozsahem a aktivitou MKN i délkou celkového

přežití [58]. Se závažností MKN koreluje i produkce MIP-1 myelomovými buňkami. Působky, inhibující u MM OBL, např. DKK-1 (dickkopf-1), sFRP-2 a další antagonisté signálních molekul Wnt-dráhy, jsou v mikroprostředí KD zvýšeny úměrně závažnosti osteolytických změn. Hladiny DKK-1 v séru jsou u MGUS nižší nežli u MM, u něhož narůstají s pokročilostí MM [58]. Korelují dokonce s molekulárními podtypy MM (TC<sub>1</sub>-TC<sub>3</sub>) vyhodnocenými podle exprese cyklinu D<sub>1</sub>-D<sub>3</sub> a výskytu jednotlivých typů translokační genu pro těžký řetězec imunoglobulinu [59].

## Závěr

Z uvedeného vyplývá, že projevy MKN jsou jednou z nejzávažnějších manifestací MM a nejvýznamnější příčinou morbidity a mortality. K rozvoji MKN u MM dochází v rámci úzkého vztahu imunního systému, nádorového procesu a skeletálního systému ovlivňujícího aktivitu kostních buněk. Vedle myelomových buněk i elementy skeletu, mikroprostředí kostní dřevě a imunního systému vystupují jako kritičtí hráči v patogeneze MKN a spolu s imbalancí OBL/OKL přispívající k rozvoji osteolytického procesu. WB-MR se stala v revidovaných IMWG diagnostických kritériích MM stěžejní metodou v rozpoznání iniciálního postižení skeletu, a tím i impulzu k časnému zahájení léčby již v asymptomatické fázi nemoci. Uplatnění moderních ZM se stalo standardní součástí časně diagnostiky MM včetně EM forem nemoci, a tím i časně efektivní terapie „rizikových nemocných“, bránícímu vzniku závažného orgánového poškození. Poznání patofyziologických mechanismů MKN s identifikací řady molekulárních cílů se staly východiskem léčby MKN bisfosfonáty a potenciálním předpokladem budoucí přípravy zcela nových „terčových“ přípravků uplatňujících se v prevenci a/nebo reverzi MKN.

## Seznam zkratk

BAFF	– faktor aktivující B-buňky
bALP	– kostní isoenzym alkalické fosfatázy
BFN	– bisfosfonát
BMD	– denzita kostního minerálu
CRAB	– hyperkalcémie, renální insuficience, anémie, „bone disease“
CT	– výpočetní tomografie
CTX	– C-telopeptid
DKK-1	– dickkopf-1
D-S	– stážovací systém myelomu dle Durieho-Salmona
DXA	– dvouenergiová rentgenová absorpciometrie
EM	– extramedulární
FDG-PET/CT	– pozitronová emisní tomografie s použitím <sup>18</sup> fluorodeoxyglukózy/výpočetní tomografie
FLC-r	– „free light chain ratio κ/λ“
FRP-2	– „frizzled-related protein-2“
ICTP	– karboxyterminální telopeptid -I
IL	– interleukin
IMWG	– „International Myeloma Working Group“

KD	– kostní dřev
KRS	– konvenční radiografie skeletu
LRP-5	– „leucin-responsible regulatory protein-5“
MGUS	– monoklonální gamapatie nejistého významu
MIg	– monoklonální imunoglobulin
MIP-1α	– makrofágový zánětlivý protein-1α
MCSF	– faktor stimulující kolonie makrofágů
MDE	– „myeloma defining events“
MKN	– myelomová kostní nemoc
MM	– mnohočetný myelom
Mo-Ma	– monocyto-makrofágový systém
MR	– magnetická rezonance
NF-κB	– nukleární faktor -κB
NTX	– N-telopeptid
OBL	– osteoblast
OC	– osteokalcin
OKL	– osteoklast
OKL-AF	– osteoklast-aktivující faktor
OKL-IF	– osteoklast-inhibující faktor
OP	– osteopenie
OPG	– osteoprotegerin
OSP	– osteoporóza
PICP	– karboxyterminální propetid kolagenu typu-I
PTH	– parathormon
RANKL	– ligand receptoru nukleárního faktoru -κB
SOSTDC-1	– „sclerostin domain containing-1“, tj. Usag-1 nebo Ectodin
SP	– solitární plazmocytom
<sup>99m</sup> Tc-MIBI	– „ <sup>99m</sup> Technetium-methoxybutylisonitrit“ scintigrafie
TGF-β	– transformující růstový faktor -β
TRACP-5b	– 5b-isoforma tartrát-rezistentní kyselý fosfatázy
VDT/ATKB	– vysokodávkovaná terapie/autologní transplantace kmenových buněk
WB-LDCT	– celotělová nízkodávkovaná výpočetní tomografie skeletu
WB-MR	– celotělová magnetická rezonance
ZM	– zobrazovací metody

## Literatura

1. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit J Haematol* 2003; 121:749–757.
2. Hájek R, Adam Z, Ščudla V, Maisnar V, Bačovský J, Špička I, Krejčí M, Kessler P, Minařík J, Sandecká V, Radocha J. Česká myelomová skupina. Souhrn doporučení 2012 „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“. *Transf Hematol* dneš 2012;18:1–89.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, Leleu X, Zweengman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BGM, San Miguel J. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538–548.
4. Roodman GD. Diagnosis and treatment of myeloma bone disease. In: Rajkumar SV, Kyle RA. *Treatment of multiple myeloma and related disorders*. Cambridge: Cambridge University Press 2009; p 64–75.
5. Ščudla V. Postižení skeletu u mnohočetného myelomu. *Postgrad Med* 2011; 13:728–736.
6. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, Siegel D, Lokhorst H, Kumar S, Rajkumar SV, Niesvizky R, Moullopoulos LA and Durie

- BGM, on behalf of IMWG. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23:1545–1556.
7. Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. New insights into the pathophysiology and management of bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 123:758–769.
  8. Lee JW, Chung HY, Ehrlich LA, Jelinek DF, Callander NS, Roodman GD, Choi SJ. IL-3 expression by myeloma cells increases both osteoclast formation and growth of myeloma cells. *Blood* 2004;103:2308–2315.
  9. Walker RE, Lawson MA, Buckle CH, Snowden JA, Chantry AD. Myeloma bone disease: pathogenesis, current treatments and future targets. *Brit Med Bull* 2014; 111:117–138.
  10. Tsirikis G, Roussou P, Pappa CA, Kolovou A, Vasilokonstantaki Ch, Mimas I, Kyriakaki S. Increased serum levels of MIP-1 correlate with bone disease and angiogenic cytokines in patients with multiple myeloma. *Med Oncol* 2014; 31:778–782.
  11. Wang XT, He YCh, Zhou SY, Jiang J, Huang YM, Liang YZ, Lai YR. Bone marrow plasma macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1) and sclerostin in multiple myeloma: relationship with bone disease and clinical characteristics. *Leuk Res* 2014;38:525–531.
  12. Silbermann R, Bolzoni M, Storti P, Guasco D, Bonomini S, Zhou D, Wu J, Anderson JL, Windle JJ, Aversa F, Roodman GD, Giuliani N. Bone marrow monocyte-/macrophage-derived activin A mediates the osteoclastogenic effect of IL-3 in multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:951–954.
  13. Andrews NA. Multiple myeloma bone disease: targeting osteoclasts and osteoblasts. *IBMS Bone Key* 9 2012;50:1–3.
  14. Oranger A, Carbone C, Izzo M, Grano M. Cellular mechanisms of multiple myeloma bone disease. *Clin Devel Immunol* 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/289458>
  15. Bam R, Ling W, Khan S, Pennisi A, Venkateshaiah US, Li X, van Rhee F, Usmani S, Barlogie B, Shaughnessy J, Epstein J, Yaccoby S. Role of Bruton's tyrosine kinase in myeloma cell migration and induction of bone disease. *Am J Hematol* 2013;88:463–471.
  16. Politou MC, Heath DJ, Rahemtulla A, Szydlo R, Anagnostopoulos A, Dimopoulos MA, Croucher PI, Terpos E. Serum concentrations of Dickkopf-1 protein are increased in patients with multiple myeloma and reduced after autologous stem cell transplantation. *Int J Cancer* 2006;119:1728–1731.
  17. Sezer O, Heider U, Zavrzli I, Kuhne CA, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. *Blood* 2003;101:2094–2098.
  18. Seidel C, Hjertner O, Abildgaard N, Heickendorff L, Hjorth M, Westin J, Nielsen JL, Hjorth-Hansen H, Waage A, Sundan A, Borsset M. Nordic Myeloma Study Group. Serum osteoprotegerin levels are reduced in patients with multiple myeloma with lytic bone disease. *Blood* 2001;98:2269–2271.
  19. Ehrlich LA, Chung HY, Ghobrial I, Choi SJ, Morandi F, Colla S, Rizzoli V, Roodman GD, Giuliani N. IL-3 is a potential inhibitor of osteoblast differentiation in multiple myeloma. *Blood* 2005;106:1407–1414.
  20. Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK-1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2483–2494.
  21. Canalis E, Deregowski V, Pereira RC, Gazzero E. Signals that determine the fate of osteoblastic cells. *J Endocrinol Invest* 2005;28:3–7.
  22. Roodman GD. Targeting the bone microenvironment in multiple myeloma. *J Bone Miner Metab* 2010;28:244–250.
  23. Qiang YW, Chen Y, Stephens O, Brown N, Chen B, Epstein J, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr. Myeloma-derived Dickkopf-1 disrupts Wnt-regulated osteoprotegerin and RANKL production of osteoblasts: a potential mechanism underlying osteolytic bone lesions in multiple myeloma. *Blood* 2008;112:196–207.
  24. Kaiser M, Mieth M, Liebisch P, Oberlander R, Rademacher J, Jakob C, Kleeberg L, Fleissner C, Braendle E, Peters M, Stover D, Sezer O, Heider U. Serum concentrations of DKK-1 correlate with the extent of bone disease in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2008;80:490–494.
  25. Zhou F, Meng S, Song H, Claret FX. Dickkopf-1 is a key regulator of myeloma bone disease: opportunities and challenges for therapeutic interventions. *Blood Rev* 2013;27:261–267.
  26. Johnson SK, Stewart JP, Bam R, Qu P, Barlogie B, van Rhee F, Shaughnessy JD Jr, Epstein J, Yaccoby S. CYR61/CCN1 overexpression in the myeloma microenvironment is associated with superior survival and reduced bone disease. *Blood* 2014;124:2051–2060.
  27. Roodman GD. CCN1: a sticky issue in myeloma. *Blood* 2014;124:2006–2007.
  28. Ruan J, Trotter TN, Nan L, Luo R, Javed A, Sanderson RD, Suva LJ, Yang Y. Heparanase inhibits osteoblastogenesis and shifts bone marrow progenitor cell fate in myeloma bone disease. *Bone* 2013;57:10–17.
  29. Giuliani N, Ferretti M, Bolzoni M, Storti P, Lazzaretti M, Dalla Palma B, Bonomini S, Martella E, Agnelli L, Neri A, Ceccarelli F, Palumbo C. Increased osteocyte death in multiple myeloma patients: role in myeloma-induced osteoclast formation. *Leukemia* 2012;26:1391–1401.
  30. Johnson DC, Weinhold N, Mitchell J, Chen B, Stephens OW, Försti A, Nickel J, Kaiser M, Gregory WA, Cairns D, Jackson GH, Hoffmann P, Noethen MM, Hillengass J, Bertsch U, Barlogie B, Davis FE, Hemmin ki K, Goldschmidt H, Houlston RS, Morgan GJ. Genetic factors influencing the risk of multiple myeloma bone disease. *Leukemia* 2016; doi:10.1038/leu.2015.342
  31. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, Sezer O, García-Sanz R, Shimizu K, Turesson I, Reiman T, Jurczyszyn A, Merlini G, Spencer A, Leleu X, Cavo M, Munshi N, Rajkumar SV, Durie BGM, Roodman GD. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol* 2013;31:2347–2357.
  32. Mulligan M, Smith S, Talmi D. Whole body radiography for bone survey screening of cancer and myeloma patients. *Cancer Invest* 2008; 26: 916–922.
  33. Minařík J, Hrbek J, Píka T, Heřman M, Bačovský J, Mysliveček M, Ščudla V. Srovnání přínosu konvenčního RTG, celotělové magnetické rezonance a celotělového nízkodávkovaného CT v diagnostice myelomové kostní nemoci. *Osteol bulletin* 2013;4:143–147.
  34. Minařík J, Hrbek J, Píka T, Novak M, Bacovsky J, Herman M, Hrabalek L, Frysakova L, Pusciznova P, Ščudla V. X-Ray in multiple myeloma – not a „golden standard“ any more: Case series. *J Bone Mar Res* 2014;2:1–4.
  35. Mysliveček M, Nekula J, Bačovský J. Zobrazovací metody v diagnostice a sledování mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006;52:46–54.
  36. Heřman M, Hrbek J, Ščudla V, Bačovský J, Píka T, Minařík J. Korelace nálezů celotělového MR a stážovacího systému Durie/Salmon u pacientů s monoklonální gamapatií nejistého významu a mnohočetným myelomem. *Čs Radiol* 2010;64: 203–212.
  37. Lütje S, De Rooy J, Croockewit S, Koedam E, Oyen WJG, Raymakers RA. Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutic evaluation of patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2009;88:1161–1168.
  38. Kropil P, Fenk R, Fritz LB, Blondin D, Kobbe G, Modder U, Cohnen N. Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma. *European Radiol* 2008; 18:51–58.
  39. Gleeson TG, Moriarty J, Shortt CP, Gleeson JP, Fitzpatrick P, Byrne B, McHugh J, O Connel M, O Gorman P, Eustace SJ. Accuracy of whole-body low-dose multidetector CT (WBLDCT) versus skeletal survey in the detection of myelomatous lesions, and correlation of disease distribution with whole-body MRI (WBMRI). *Skeletal Radiol* 2009;38:225–236.
  40. Princewill K, Keyere S, Awan O, Mulligan M. Multiple myeloma lesion detection with whole body CT versus radiographic skeletal survey. *Cancer Invest* 2013; 31:206–211.
  41. Pianko MJ, Terpos E, Roodman D, Divgi CHR, Zweegman S, Hillengass J, Lentzsch S. Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease. *Clin Cancer Res* 2014;20: 5888–5897.
  42. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, Englano E, Castellucci P, Geatti O, Tosi P, Tacchetti P, Dangini D, Perrone G, Ceccolini M, Brioli A, Buttgnol S, Fanin R, Salizzoni E, Baccarani M, Fanti S, Cavo M. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica Hematol J* 2007; 92:50–55.
  43. Bauerle T, Hillengass J, Fechtner K, Zechmann CM, Grenacher L, Moehler TM, Christiane H, Barbara WG, Neben K, Kauczor HU, Goldschmidt H, Delorme S. Multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: importance of whole-body versus spinal MR imaging. *Radiology* 2009;252:477–485.
  44. Hillengass J, Langren O. Challenges and opportunities of novel imaging techniques in monoclonal plasma cell disorders: imaging „early myeloma“. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1355–1363.
  45. Maisnar V, Hájek R, Minařík J, Straub J, Pour L, Gregora E, Schützová M. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Doplňk č. 2 z 6/2015. Transf Hematol dnes* 2015;21:152–154.
  46. Abildgaard N, Brixen K, Eriksen EF, Kristensen JE, Nielsen JL, Heickendorff L. Sequential analysis of biochemical markers of bone resorption and bone density in multiple myeloma. *Haematologica* 2004;89:567–577.
  47. Terpos F, Kastritis E, Roussou M, Heath D, Christoulas D, Anagnostopoulos N, Eleftherakis-Papaiaikovou E, Tsiounis K, Croucher P, Dimopoulos MA. The combination of bortezomib, melphalan, dexamethasone and intermittent thalidomide is an effective regimen for relapsed/refractory myeloma and is associated with improvement of abnormal bone metabolism and angiogenesis. *Leukemia* 2008; 22:2247–2256.
  48. Berenson JR. The use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com); 2012 Up To Date.
  49. Mysliveček M, Bačovský J, Ščudla V, Koranda P, Minařík J, Buriánková E, Formánek R, Zapletalová J. <sup>18</sup>FDG-PET/CT v diagnostice mnohočetného myelomu a monoklonální gamapatie nejistého významu: srovnání s <sup>99m</sup>Tc-MIBI scintigrafii. *Klin Onkol* 2010;23:325–331.
  50. Dankerl A, Liebisch P, Glatting G, Friesen C, Blumstein NM, Kocot D et al. Multiple myeloma: molecular imaging with 11C-methionine PET/CT-initial experience. *Radiology* 2007;242:498–508.
  51. Agoal A, Schot BW, Jager PL, Vellenga E. 18F-FLT PET in hematologic disorders: a novel technique to analyze the bone marrow compartment. *J Nucl Med* 2006;47:1592–1598.
  52. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, Segall G, Hawkins R. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *Am J Roentgenol* 2005; 184:1199–1204.
  53. Minařík J, Hrbek J, Mysliveček M, Puščíznová P, Píka T, Bačovský J, Metelková I, Heřman M, Ščudla V. Racionální algoritmus zobrazovacích vyšetření u mnohočetného myelomu v podmínkách České republiky. *Transfuzie Hematol dnes* 2015;21:200–205.

54. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, Kamphuis MH, Raijmakers PG, van de Bos ICP, Heggelman BGF, Nievelstein RJ, Otten RHJ, van Lammeren-Venema, Zijlstra M, Arens AIJ, de Roy JW, Hoekstra OS, Raymakers R, Sonneveld P, Ostelo RW, Zweegman S. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *Brit J Haematology* 2013;162:50–61.
55. Spira D, Weisel K, Brodoefel H, Schulze M, Kaufmann S, Horger M. Can whole-body low-dose multidetector CT exclude the presence of myeloma bone disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)? *Acad Radiol* 2012;19:89–94.
56. Terpos E. Biochemic markers of bone metabolism in multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2006;32:15–19.
57. Zangari M, Esseltine D, Cavallo F, Neuwirth R, Elice F, Burns MJ, Yaccoby S, Richardson P, Sonneveld P, Tricot G. Predictive value of alkaline phosphatase for response and time to progression in bortezomib-treated multiple myeloma patients. *Am J Hematol* 2007;82:831–833.
58. Terpos E, Dimopoulos MA, Sezer O, Roodman D, Abildgaard N, Vescio R, Tosi P, Garcia-Sanz R, Davies F, Chanan-Khan A, Palumbo A, Sonneveld P, Drake MT, Harousseau J-L, Anderson KC, Durie BGM on behalf of the International Myeloma Working Group. The use of biochemical markers of remodeling in multiple myeloma: a report of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2010;24:1700–1712.
59. Robbani DF, Tesi M, Bergsagel PL. Bone lesions in molecular subtypes of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004;351:197–198.

# Nádorem indukovaná hypofosfatémie s osteomalácií – kazuistika

E. LOKOČOVÁ<sup>1</sup>, N. CIBIČEK<sup>2</sup>, P. HORÁK<sup>1</sup>, P. FLODROVÁ<sup>3</sup>, J. ZADRAŽIL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika – NRE, FN a LF UP Olomouc; <sup>2</sup>Ústav lékařské chemie a biochemie, LF UP Olomouc;

<sup>3</sup>Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

## SOUHRN

Lokočová E., Cibiček N., Horák P., Flodrová P., Zadražil J.: **Nádorem indukovaná hypofosfatémie s osteomalácií – kazuistika**

Hypofosfatémie je často přehlédnutým laboratorním nálezem, jelikož její příznaky jsou většinou nespecifické. Způsobuje však významnou morbiditu a může přispět i ke zvýšené mortalitě postižených nemocných. Existují tři základní příčiny hypofosfatémie: zvýšená ledvinná exkrece, snížená střevní absorpce či přesun fosfátů z extra – do intracelulárního prostoru. Autoři prezentují neobvyklý případ získané formy hypofosfatemické osteomalacie u 68leté ženy vyšetřené pro bolesti páteře, hrudního koše, dlouhých kostí a pánve. V biochemických nálezech byla nápadná výrazná hypofosfatémie (0,49 mmol/l) a elevace kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (97 ug/l) s výrazně sníženým ledvinným prahem pro fosfáty (RTP 0,58 mmol/l) a výrazně zvýšená hladina FGF-23 (90,76 ng/l). Pomocí metody PET/CT byla prokázána přítomnost viabilní nádorové tkáně v oblasti zadní části kosti křížové. Tumor byl odstraněn neurochirurgicky, histologicky se jednalo o obrovskobuněčný tumor vyžadující i následnou onkologickou léčbu. Klinický stav se při léčbě pomocí dihydrogenfosforečnanu draselného, substitucí vápníku a podání vitamínu D<sub>3</sub> výrazně zlepšil, laboratorní nálezy se upravovaly méně ochotně. Jedná se o klasický příklad tumorem indukované osteomalacie, tato poměrně vzácná získaná osteomalacie doprovází většinou benigní nádory mezenchymálního původu. Je způsobena tumory, které produkují fosfatoniny, zejména FGF-23, inhibující zpětnou reabsorpci fosforu v proximálním renálním tubulu a snižující syntézu kalcitriolu. V článku jsou diskutovány otázky diferenciální diagnostiky hypofosfatémie.

*Klíčová slova: hypofosfatémie, tumor indukovaná osteomalacie, obrovskobuněčný tumor, FGF-23*

## SUMMARY

Lokočová E., Cibiček N., Horák P., Flodrová P., Zadražil J.: **Tumor-induced hypophosphatemia with osteomalacia – a case report**

Hypophosphatemia is a frequently overlooked laboratory finding as the signs are mostly non-specific. However, it causes considerable morbidity and may contribute to increased mortality of the affected patients. There are three main causes of hypophosphatemia: increased renal secretion, decreased intestinal absorption or transfer of phosphates from the extra- to the intracellular space. Presented is a rare case of acquired hypophosphatemic osteomalacia in a 68-year-old female presenting with pains in the spine, ribcage, long bones and pelvis. Biochemistry tests showed marked hypophosphatemia (0.49 mmol/L) and an elevated level of the bone isoenzyme of alkaline phosphatase (97 ug/L) with a considerably decreased renal phosphate threshold (0.58 mmol/L) and a markedly increased FGF-23 level (90.76 ng/L). A PET/CT scan showed viable tumor tissue in the posterior part of the sacrum. The tumor was neurosurgically removed. Histological examination showed a giant cell tumor requiring subsequent cancer therapy. The clinical condition improved considerably after treatment with potassium dihydrogen phosphate, calcium replacement and vitamin D<sub>3</sub>; the laboratory findings were less favorable. This is a typical example of tumor-induced osteomalacia. This relatively rare acquired osteomalacia usually accompanies benign mesenchymal tumors. It is caused by tumors producing phosphatonins, in particular FGF-23, inhibiting reabsorption of phosphorus in the proximal renal tubule and decrease calcitriol synthesis. Also discussed is the differential diagnosis of hypophosphatemia.

*Keywords: hypophosphatemia, tumor-induced osteomalacia, giant cell tumor, FGF-23*

*Osteologický bulletin 2016; 21(4):136–141*

**Adresa:** MUDr. Eva Lokočová, III. interní klinika – NRE, FN a LF UP Olomouc, e-mail: eva.lokocova@fnol.cz

Došlo do redakce: 18. 10. 2016

Přijato k tisku: 16. 11. 2016

## Úvod

Osteomalacie patří mezi časté metabolické choroby kosti. Je způsobena nedostatečnou mineralizací kosti, která se projevuje typickými kostními deformitami, poruchami hybnosti a bolestmi v kostech. Její příčiny jsou heterogenní. Na jejím vzniku se může podílet například nedostatek vitamínu D,

hereditární poruchy kalcium-fosfátového metabolismu, získaný nedostatek fosforu, poruchy funkce ledvin, tubulární poruchy spojené často s acidózou, choroby jater, některé užívané léky a podobně. Autoři prezentují neobvyklý případ získané formy hypofosfatemické osteomalacie.

### Popis případu

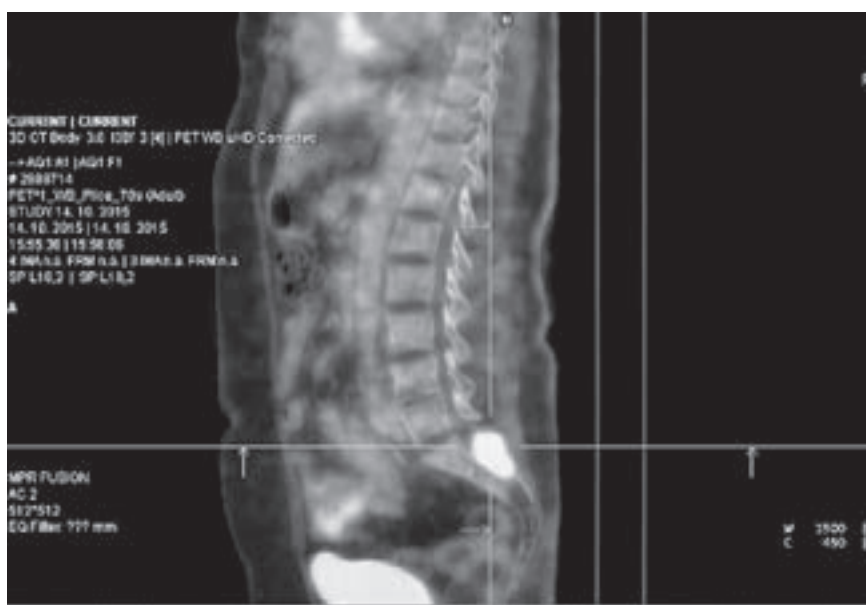
68letá žena byla přijata k hospitalizaci k došetření rok a půl trvajících bolestí bederní páteře, ramen, žeber, kolen, kotníků. Byla sledována neurologií pro lumboischiadický syndrom páteře v oblasti L5 a S1, opakovaně absolvovala infuzní analgetickou léčbu, denně užívala nesteroidní antirevmatika, paracetamol a tramadol bez většího efektu. Stále přetrvávala intenzivní bolest kostí a kloubů, potíže při chůzi. Byla léčena pro diabetes mellitus 2. typu a hypertenzi. Při klinickém vyšetření nemocná byla patrná především kolébavá „kachní“ chůze, byla schopna chůze pouze s oporou, dále byla patrná bolestivost ramen, žeber a palpační i pokleповá bolestivost bederní páteře. Ostatní fyzikální nálezy nevykazovaly podstatné odchylky od fyziologických norem. Byly provedeny standardní laboratorní testy s nálezem opakovaně nízké hladiny fosforu pohybující se mezi 0,46–0,54 mmol/l (norma 0,81–1,45 mmol/l) a zvýšené hladiny alkalické fosfatázy 9,84 ukat/l (norma 0,58–1,74 ukat/l) s výrazně zvýšeným kostním izoenzymem alkalické fosfatázy 97 ug/l (norma 3,8–22,6 ug/l). Hladina vápníku byla opakovaně v normě, stejně tak i sérové hladiny sodíku, chloridů, urey, kreatininu, kyseliny močové, alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, gamma-glutamyltransferázy, laktátdehydrogenázy, CRP, parametrů krevního obrazu či acidobazické rovnováhy. Diabetes mellitus byl dobře kompenzován s hladinami glykémie okolo 6,0–7,0 mmol/l, glykovaným hemoglobinem 48 mmol/mol. Hladina parathormonu byla v normě, snížené byly hodnoty 25-hydroxyvitamínu D na 24,5 nmol/l (norma 75–250 nmol/l), a 1,25-dihydroxyvitamínu D na 12,3 pmol/l (norma 47–130 pmol/l). Biochemické vyšetření moči a močového sedimentu nevykazovalo významnější patologii. Hodnoty odpadů fosforu do moči za 24 hodin byly 28 mmol/d (norma 13–42 mmol/d), nicméně s přihlédnutím na význameně sníženou sérovou hladinu fosforu a při použití nomogramu pro určení normalizovaného renálního prahu pro fosfát (dle Waltona a Bijvoeta) byl prokázán výrazně snížený renální fosfátový práh – RTP 0,58 mmol/l (norma 0,80–1,35 mmol/l) [1,2]. V moči nebyla přítomna aminoacidurie.

Denzita kostního minerálu v oblasti L páteře svědčila pro osteopenii (T-skóre –2,2), v oblasti proximálního femuru odpovídala osteoporóze (T-skóre –2,8). Na celotělové scintigrafii skeletu byla patrná vícečetná ložiska zvý-

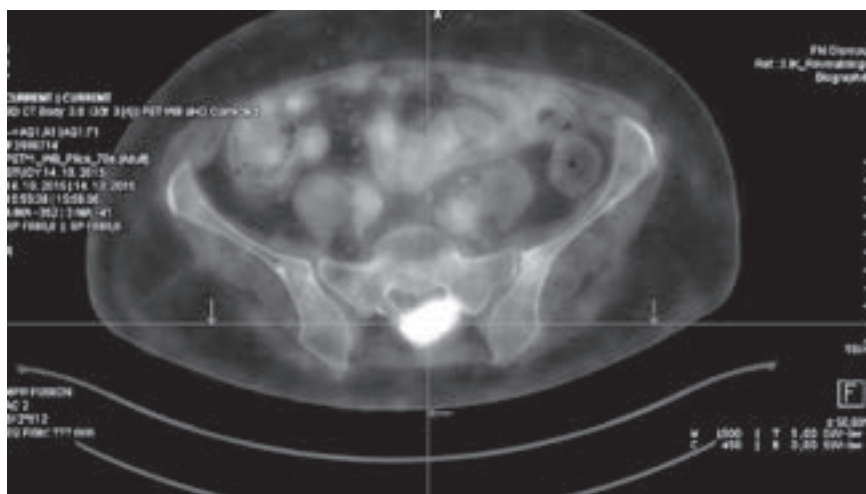
šené kostní přestavby ve skeletu, v pravé lopatce, na žebrech jevící se jako změny po četných frakturách, dále v kosti kyčelní, v přechodu kosti křížové v kostrč, distálních metafýzách tibií, v kostech patních a kolenních kloubech.

Na základě uvedených nálezů byla stanovena diagnóza získané formy hypofosfatemické osteomalácie při vyšších renálních ztrátách fosfátu. Diferenciálně diagnosticky jsme jako nejpravděpodobnější příčinu zvažovali tumorem indukovanou osteomalácií vzhledem k charakteristickému klinickému i laboratornímu obrazu. Hereditární forma byla nepravděpodobná, nebyl přítomen familiární výskyt ani symptomy odpovídající dědičným poruchám metabolismu fosforu, které jsou spojené s manifestací v dětství. Pátrali

Obr. 1  
Nádorem indukovaná hypofosfatémie s osteomalácií PET/CT



Obr. 2  
Zvýšená akumulace 18F-FDG v osteolytickém ložisku v oblasti zadní části kosti křížové s měkkotkáňovou složkou velikosti 40 x 22 x 40 mm (Klinika nukleární medicíny, FN a LF UP v Olomouci, pracoviště PET/CT)



jsme po přítomnosti možného nádoru. Běžná zobrazovací i klinická vyšetření v rámci onkologického screeningu byla bez patologického nálezu, doplnili jsme PET/CT (obr. 1, 2), které svědčilo pro zvýšenou akumulaci  $^{18}\text{F}$ -fluodeoxyglukózy v osteolytickém ložisku v oblasti zadní části kosti křížové s měkkotkáňovou složkou suspektní pro viabilní nádorovou tkáň. Lymfatické uzliny nebyly patologicky změněné. Magnetická rezonance zobrazovala tumor v úrovni zadní části křížové kosti v oblasti S1–S3 velikosti  $40 \times 35 \times 20$  mm. Nádor byl neurochirurgicky odstraněn a vyžadoval i následnou onkologickou léčbu. Histologicky se jednalo o obrovskobuněčný tumor, s obrazem nádorové populace protáhlé až vřetenité morfologie, ložiskově se skupinkami velkých mnohjaderných buněk. Vícejaderné buňky osteoklastoidní morfologie vykazovaly pozitivitu CD68, pozitivita CD68 byla zastižena i v mononukleární frakci (obr. 3, 4). Sérová koncentrace FGF-23 vyšetřená ze vzorku před operačním výkonem vykazovala zvýšenou hodnotu 90,76 ng/l (v souboru 50 zdravých jedinců byly naměřeny hodnoty pod 41 ng/l). Protilátky anti-FGF23, které byly aplikovány na nádorové buňky, vykazovaly pozitivitu.

## Diskuze

### Fosfor

Fosfor je hojně zastoupený intercelulární anion, v lidském těle se ho vyskytuje cca 700 g. Z tohoto množství je 90 % uloženo v kostech, 9 % ve svalech a 1 % se nachází v krevní plazmě. Denní příjem fosforu se pohybuje v rozmezí 800–1 600 mg [3]. Vstřebávání, které je výrazně závislé na sérové hladině vitamínu D, probíhá v duodenu a jejunu. Primární moč obsahuje až 7 g fosforu, 70 % je však reabsorbováno prostřednictvím nejméně tří aktivních Na-PO<sub>4</sub> kotransportérů (Npt1, Npt2, Npt3). Zásadní roli v inhibici těchto kotransportérů fosfátů hraje parathormon (PTH) a fibroblastový růstový faktor 23 (FGF-23), považovaný za hlavní fosfatonin.

### Hypofosfatémie a její diferenciální diagnostika

K hypofosfatémii vedou tři primární mechanismy: a) zvýšená renální exkrece, b) snížená intestinální resorpce a c) přesuny fosfátů z extracelulárního od intracelulárního prostoru (často například vlivem infuze glukózy či respirační alkaló-

Tabulka 1  
Diferenciální diagnóza stavů spojených s hypofosfatémií

	<b>Hereditární:</b> Hypofosfatemická křivice vázaná na X chromozom Autozomálně dominantní hypofosfatemická křivice Kraniofaciální dysplazie s hypofosfatémií
Ledvinné	<b>Získané:</b> Kostní fibrózní dysplazie Syndrom lineárního sebaceózního névu Nádory indukovaná hypofosfatémie a malárie
	Hereditární hypofosfatemická křivice s hyperkalciurií Fanconiho syndrom Dentova choroba Polékové (diuretika, teofylin, parathormon, glukagon) Hyperparatyreóza Otrava těžkými kovy Hyperglykemie
	Nedostatek vitamínu D Těžké malnutriční stavy Anorexie Alkoholizmus Kompletní parenterální výživa Nadužívání antacid
Ostatní příčiny	Otrava salicyláty Mechanická plicní ventilace Respirační alkalóza Popáleniny Hypokalémie, hypomagnezémie Infuze sacharidů s inzulinem
	Polékové Paracetamol, manitol, bisfosfonáty, antacida
	Hormonální Cushingův syndrom hypotyreóza

zy), přičemž celkové množství fosforu v organismu je normální či dokonce zvýšené. Identifikace mechanismu vzniku hypofosfatémie stejně jako její diferenciální diagnostika jsou poměrně složité. Rozhodující význam má anamnéza, biochemická analýza močové exkrece fosforu a jeho renálního prahu, zjištění sérových koncentrací vápníku, vitamínu D (25 OH D3 i 1,25 OH D3), parathormonu, určení parametrů acidobazické rovnováhy, popřípadě stanovení sérové koncentrace FGF-23.

#### Diferenciální diagnóza hypofosfatémie (tabulka 1)

##### Klinické důsledky hypofosfatémie

Hypofosfatémie spojená se skutečnou deplecí fosforu má za následek významnou orgánovou dysfunkci.

Negativním způsobem ovlivňuje hemopoézu (dysfunkce erytrocytů, leukocytů i destiček, hemolýza), vede k poruchám centrálního a periferního nervového systému (bolesti hlavy slabost, parestézie, zmatenost, křeče až kóma). Hypofosfatémie rovněž snižuje glomerulární filtraci a negativně ovlivňuje ledvinné transportní mechanismy (hyperkalciurie, bikarbonaturie, metabolická acidóza) a ledvinný metabolismus vitamínu D. Nízká hladina fosforu vede také k myopatiím, svalovým bolestem a v těžkých případech až k rhabdomyolýze. Postižení myokardu se projevuje poklesem jeho kontraktility, srdečního výdeje a může být doprovázeno hypotenzí a arytmiemi. Nízká koncentrace fosforu způsobuje vznik křivice či osteomalácie [4].

#### Stavy spojené s hypofosfatémií

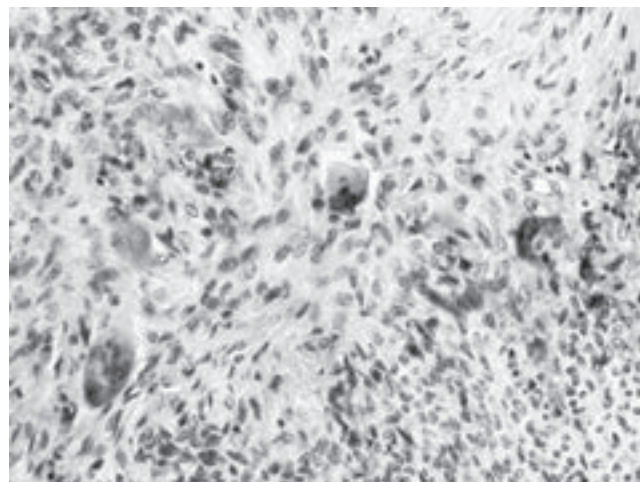
##### 1. Ledvinné

##### Stavy zprostředkované sekrecí FGF-23

Hereditární formy představují model patogeneze hypofosfatémie. Nejčastější (1 z 20 000 osob) hereditární formou je **hypofosfatemická křivice vázaná na chromozom X** (XLH- X linked hypophosphatemia), popsána poprvé v roce 1937 Albrightem [5]. Je charakterizována růstovou retardací, rachitidou či osteomalácií, hypofosfatémií, renálními poruchami reabsorpce primárně filtrovaného fosforu a poruchami metabolismu vitamínu D [6,7]. Gen odpovědný za rozvoj XLH byl identifikován prostřednictvím sekvenčního klonování a označen jako PHEX (phosphate-regulating gene with homology to endopeptidases located on X chromosome) [8]. Na myších kmenech označovaných jako *Hyp* a *Gy*, které slouží jako modely lidské nemoci, byly v oblasti tohoto genu detekovány rozsáhlé delece [9,10]. Na základě dosavadního výzkumu se předpokládá, že produkty genu PHEX exprimované v kostech mohou aktivovat či inaktivovat autokrinní či parakrinní faktory hrající roli v diferenciaci osteoblastů a mineralizaci. Tím pádem by ztráta funkce PHEX vedla k abnormálnímu kostnímu fenotypu [11]. Navíc PHEX produkty mohou inaktivovat cirkulující faktory inhibující reabsorpci fosforu modulací *Npt1* a *Npt2* či dalších Na/P kotransportérů v ledvině, což se zřejmě podílí na renálních ztrátách fosforu. Předpokládá se, že FGF-23 je inaktivován PHEX genem kódovanou proteázou [12], což v případě zmiňované inaktivační mutace PHEX vede k výraznému zvýšení hladin FGF-23 a k hyperfosfaturii [13].

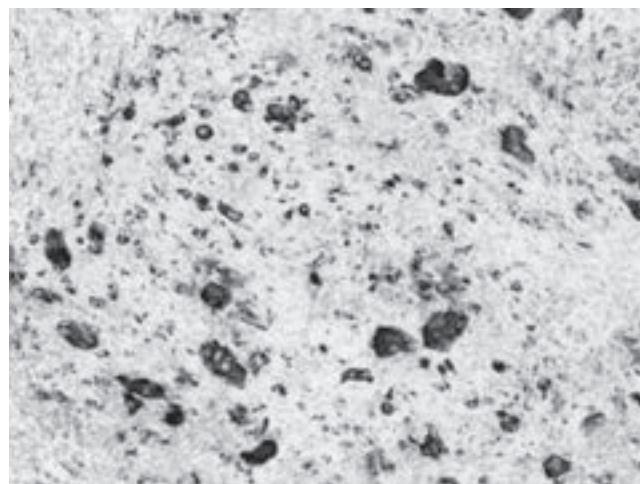
Obr. 3

Nádory indukovaná hypofosfatémie s osteomalácií



Obr. 4

Histologický nálezn: obrovskobuněčný tumor, barvení hematoxylin-eozin, celkové zvětšení 400 x (MUDr. Flodrová P., Ústav klinické a molekulární patologie, FN Olomouc)



**Autosomálně dominantní hypofosfatemická křivice (ADHR)** je dalším hereditárním onemocněním klinicky podobným XLH [14,15]. ADHR je vzácnější poruchou než XLH, přenáší se v mužské linii a má nižší penetranci s různým věkem nástupu choroby. ADHR je geneticky charakterizovaná aktivační mutací genu pro FGF23, která zabraňuje jeho štěpení [16,17]. FGF23 stejně jako u XLH se zde vyskytuje ve vysokých sérových koncentracích.

Velmi vzácným geneticky podmíněným stavem je pak kraniofaciální dysplazie s hypofosfatémií (CFDH). CFDH charakterizuje mutace genu pro FGF receptor 1 a klinicky

se projevuje trpasličím vzrůstem, brachydaktylií a kraniofaciálními deformacemi [8,18].

Získanými formami hypofosfatémií, vznikajícími prostřednictvím FGF-23 jsou kostní fibrózní dysplazie, syndrom lineárního sebaceózního névu a zejména nádory indukovaná hypofosfatémie a malárie [19,20]. Doprovází nádory, které produkují fosfatony (zejména FGF-23) inhibující zpětnou reabsorpci fosforu v proximálním renálním tubulu a snižující syntézu kalcitriolu [21,22,23]. Tato získaná hypofosfatémie poškozuje kostní mineralizaci a způsobuje křivici či osteomaláci. Tumory u nemocných s TIO jsou často benigního charakteru a mezenchymálního původu (fibromy, hemangiopericytomy), nebo nejistého chování (obrovskobuněčný tumor), nicméně tento paraneoplastický syndrom byl popsán i u maligních nádorů, včetně mnohočetného myelomu [24]. Klinické projevy TIO zahrnují bolesti kostí, fraktury, únavnost a výraznou proximální svalovou slabost. Pokud je nádor nalezen a je-li chirurgicky odstraněn, ve valné většině případů dojde k úpravě hypofosfatémie.

Hypofosfatémie způsobená zvýšenou prolongovanou sekrecí FGF-23 se může rovněž objevit po transplantaci ledvin [25].

### Stavy nezávislé na FGF-23

Mezi vzácné genetické poruchy spojené s hypofosfatémií nezávislé na FGF-23 patří vzácný defekt genu pro kotransportér Npt2 zvaný **hereditární hypofosfatemická křivice s hyperkalciurií (HHRH)**.

Hypofosfatémie nezávislá na sekreci FGF-23 se vyskytuje rovněž u hereditárních i získaných forem Fanconiho syndromu včetně Dentovy choroby, může vzniknout vlivem léčiv (například diuretika). Samostatnou a rozsáhlou kapitolu pak představuje hypofosfatémie zprostředkovaná vlivem parathormonu v rámci hyperparatyroidizmu [26].

Přechodná hypofosfatémie nejasného původu spojená s renálními ztrátami fosfátů se objevuje po resekci jater, není však zprostředkovaná ani FGF-23, ani PTH.

### 2. Ostatní příčiny

Akutní i chronické formy hypofosfatémie se vyskytují při poruše příjmu či gastrointestinálního vstřebávání. Posuny fosfátů z extracelulárního do intracelulárního prostoru nastupují většinou akutně.

Poruchy vstřebávání fosfátů doprovází nedostatek vitamínu D, těžké malnutriční stavy, anorexii, alkoholismus, hladovění, kompletní parenterální výživu, nadužívání antacid či dalších přípravků vázících fosfor. Respirační alkalóza, otrava salicyláty nebo mechanická plicní ventilace vedou k rychlým přesunům fosfátů intracelulárně a mohou být doprovázeny vznikem hypofosfatémie. K manifestaci hypofosfatémie může také vést podávání řady léků včetně paracetamolu, manitolu či bisfosfonátů. Patofyziologický mechanismus těchto interakcí je velmi heterogenní [27].

### Laboratorní vyšetření

V laboratorních nálezech bývá zpravidla snižena sérová koncentrace 25-hydroxyvitamínu D, 1,25-hydroxyvitamínu D, může být zvýšená sérová koncentrace PTH. Hodnota alka-

lické fosfatázy bývá výrazně zvýšená, zejména jejího kostního izoenzymu. Může se vyskytovat hypokalémie a samozřejmě hypofosfatémie, které jsou ale často modifikovány sekundární aktivací příštítných tělísek.

V biochemické diagnostice hypofosfatémie je stanovení fosforu nejčastěji založeno na fotometrických metodách. V heparinizované plazmě, séru, či acidifikované moči se stanovuje anorganický fosfor (představující 90 % celkového plazmatického). Vzhledem k regulační roli ledvin posuzujeme primárně renální hospodaření s fosfáty. Za fyziologických podmínek jsou ledviny schopné i těžší hypofosfatémií korigovat, v případě hypofosfatémie lze očekávat adekvátní šetření fosfátem, projevující se sníženým vylučováním fosfátu a zvýšením hodnot tubulární reabsorpce a RTP. Denní odpad fosfátu přesahující 3,2 mmol a zejména frakční exkrece fosfátu nad 20 % jsou známkami renálně podmíněných ztrát. Je třeba na jedné straně vyloučit poškození ledvin spojené s Fanconiho syndromem a vit-D rezistentní křivici, na straně druhé normální odpověď ledvinných tubulů na extrarenální stimuly. Nízké odpady (pod 3,2 mmol/den) a frakční exkrece fosfátu (nižší než 10 %) svědčí pro normální reakci ledvin na dietní deficit či poruchu absorpce, nebo pro intracelulární přesun fosfátu v rámci anabolismu či elevace pH. Při interpretaci laboratorních parametrů je potřebné uvažovat také o suplementaci fosfátu, který snižuje jak procento tubulární reabsorpce, tak hodnotu RTP. Optimální je proto uvedené parametry vyšetřit ještě před zahájením fosfátové suplementace.

### Zobrazovací metody

V časně fázi osteomalácie mohou být rentgenové změny neodlišitelné od osteoporózy, bývá zvýšená transparence kostí, ztenčená kortikální kost, úbytek kostních trámčů obratlů. Charakteristické jsou tzv. Looserovy zóny přestavby (pseudofraktury – zóny projasnění probíhající příčně ke kosti).

Nádory způsobující tumor-indukovanou osteomalácií jsou většinou malé, pomalu rostoucí, vaskularizované, bývají benigní, většinou mezenchymálního původu. Je důležité po nich aktivně pátrat nejčastěji za použití CT a/nebo MRI, MR angiografie, popř. i PET/CT [28]. Lze využít scintigrafickou diagnostiku, jednak <sup>111</sup>In Octreoscan (jedná se o tumory se somatostatinovými receptory), k hodnocení změn na skeletu se využívá Tc-99m scintigrafie, mnohočetná ložiska zvýšené aktivity mohou mít obdobný obraz jako kostní metastázy.

### Léčba

Základem terapie hypofosfatemické osteomalácie je identifikace a případné vyloučení vyvolávacích faktorů v případě získaných poruch, jak vyplývá z široké diferenciální diagnostiky hypofosfatemické osteomalácie. Úpravy hypofosfatémie lze dosáhnout perorálním či parenterálním podáváním preparátů s fosforem (fosforečnan sodný, fosforečnan draselný). Choroba dobře odpovídá na podání fosforu v kombinaci s 1,25-dihydroxyvitamínem D<sub>3</sub> (kalcitriol). Při podezření na nádory indukovanou osteomalácií je třeba se pokusit o identifikaci případného zdroje produkce FGF-23 a o jeho operační odstranění, což může vést i k úpravě metabolické poruchy. Léčba hereditárních forem hypofosfate-

mických syndromů spočívá v náhradě fosforu a podání vysokých dávek vitamínu D<sub>3</sub> [27,29].

### Zpátky k případu

Na základě stanovené diagnózy hypofosfatemické osteomalacie jsme zahájili substituční terapii pomocí dihydrogenfosforečnanu draselného (4,1 g/denně), vápníku (1 200 mg/denně ve formě calcii carbonas) a kalcitriolu (0,5 ug/denně). Během několika dní došlo k výraznému zlepšení celkového stavu, pacientka udávala vymizení bolesti hrudníku i dolních končetin, k dalšímu výraznému klinickému zlepšení došlo po chirurgickém odstranění tumoru. Pacientka byla zcela bez bolestí, nevyžadovala analgetika, chůzi zvládala bez omezení. Laboratorní nálezy se upravovaly méně ochotně, stejně tak i sérová koncentrace FGF-23, za dva měsíce po operaci přetrvávala zvýšená hodnota 89,183 ng/l. V odstupu 6 měsíců se laboratorní výsledky kompletně normalizovaly, byl patrný vzestup hladiny fosforu k hodnotám 0,95 mmol/l a pokles celkové alkalické fosfatázy jakož i jejího kostního izoenzymu.

Na kontrolním PET/CT za 8 měsíců po operačním výkonu byl nález příznivý bez přítomnosti reziduální nádorové tkáně. V současné době očekáváme výsledek sérové koncentrace FGF-23 v 8-měsíčním odstupu po operaci tumoru.

Nemocná prezentovaná v této kazuistice představuje klasický případ nádory indukované osteomalacie. Věkem a klinickou konstelací nálezů rozhodně nezapadá do kategorie hereditárních hypofosfatémií, které jsou charakterizované manifestací v dětském věku spojenou s těžkou poruchou růstu. Výrazná hypofosfatémie je u ní doprovázená sníženou hladinou 1,25-dihydroxyvitamínu D, snížením ledvinného prahu pro vylučování fosfátů, klinickou a laboratorní manifestací závažné osteomalacie. Jsou k dispozici nálezy vysokých hladin fosfatonu FGF-23, viabilní nádorové tkáně jakož i histologický průkaz tumoru asociovaného s touto jednotkou. Nemocná je dispenzarizovaná a vývoji jejího stavu je věnována velká pozornost. Prakticky důležitou informací je nález nízkých hodnot BMD při předcházejícím denzitometrickém vyšetření, který sám o sobě diagnózu osteoporózy neurčuje. Vždy je třeba mít na zřeteli i jiné příčiny nízké kostní denzity. Autoři chtěli touto kazuistikou poukázat na fakt, že hypofosfatemická osteomalacie se vyskytuje u dospělých jedinců a je na ni třeba v diferenciálně-diagnostické rozbaze pomýšlet.

*Podpořeno grantem IGA\_LF\_2016-014.*

*Děkujeme za spolupráci doc. MUDr. L. Hrabáčkovi, Ph. D., MBA z Neurochirurgické kliniky FN a LF UP v Olomouci a Ing. J. Vávrové, Ph.D. z Ústavu klinické biochemie a diagnostiky FN a LF UK v Hradci Králové.*

### Literatura

- Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 1975;2(7929):309–310.
- Payne RB. Renal Tubular reabsorption of phosphate, (TmP/GFR): indications and interpretation. *Ann Clin Biochem* 1998;35:201–206.
- Schüick O. Poruchy metabolismu fosforu. In: Schüick O. Poruchy metabolismu vody a elektrolytů v klinické praxi. Grada Publishing, s. r. o., Praha 2000; pp 197–205.
- Takeda E, Yamamoto H, Nashiki K, Sato T, Arai H, Taketani Y. Inorganic phosphate homeostasis and the role of dietary phosphorus. *J Cell Molecular Med* 2004;8:191–200.
- Albright F, Butler AM, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. *Am J Dis Child* 1937;54:529.
- Hruska KA, Connolly J. Hyperphosphatemia and hypophosphatemia. In: ASBMR. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Third Edition. Philadelphia, New York, Lippincott-Raven 1996; pp 238–245.
- Rasmussen H, Tenenhouse HS. Mendelian hypophosphatemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The metabolic and molecular basis of inherited disease. McGraw Hill, New York 1995; pp 3717–3745.
- Tenenhouse HS. X-linked hypophosphatemia: a homologous disorder in humans and mice. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:333–341.
- HYP Consortium. A gene (PEX) with homology to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995;11:130–136.
- Beck L, Soumounou Y, Martel J, Krishnamurthy G, Gauthier C, Goodyer CG, Tenenhouse HS. Pex/PEX tissue distribution and evidence for a deletion in the 3' region of the Pex gene in X-linked hypophosphatemic mice. *J Clin Invest* 1997; 99:1200–1209.
- Biber J. Emerging roles of transporter-PDZ complexes in renal proximal tubular reabsorption. *Pflügers Arch – Eur J Physiol* 2001;443:3–5.
- Tenenhouse HS, Sabagh Z. Novel phosphate-regulating genes in the pathogenesis of renal phosphate wasting disorders. *Pflügers Arch – Eur J Physiol* 2002; 444:317–326.
- Silve C, Beck L. Is FGF23 the long sought phosphaturic factor phosphatonin? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:958–961.
- Liu S, Guo R, Simpson LG, Xiao Z, Quarles LD. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem* 2003; 278:37419–37426.
- Rowe PS. The wrickken pathways of FGF23, MEPE and PHEX. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15:264–281.
- Econs MJ, McEnery PT. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphate wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:674–681.
- Cho HY, Lee BH, Kang JH, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. A clinical and molecular genetic study of hypophosphatemic rickets in children. *Pediatr Res* 2005; 58:329–333.
- White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Strom TM, Econs MJ. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney Int* 2001;60:2079–2086.
- ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000;26:345–348.
- Evans WE, Ichikawa S, Davis SI, Econs MJ. A missense mutation in FGFR1 causes a novel syndrome: Craniofacial dysplasia with hypophosphatemia (CFDH). *J Bone Miner Res* 2003;18, Suppl 1:4.
- Drezner MK, Lobaugh LK. The pathogenesis and treatment of tumor-induced osteomalacia. In: Normal AW, Shalder K, Herath D, Grlgoleit HG, eds. Vitamin D: Chemical, biochemical and clinical endocrinology of calcium metabolism. Walter de Gruyter, Berlin 1982;945–954.
- Agus ZS. Oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Kidney Int* 1983;24:113–123.
- Cai Q, Hodgson SF, Kao PC, Lennon VA, Klee GG, Zinsmeister AR, Kumar R. Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 1994;330:1645–1649.
- Narvaez J, Domingo-Domenech E, Narvaez JA, Nolla JA, Valverde J. Acquired hypophosphatemic osteomalacia associated with multiple myeloma. *Joint, Bone, Spine* 2005;72:424–426.
- Riella LV, Rennke HG, Grafals M, Chandraker A. Hypophosphatemia in kidney transplant recipients: report of acute phosphate nephropathy as a complication of therapy. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(4):641–645.
- Bergwitz C, Jüppner H. FGF 23 and syndromes of abnormal renal phosphate handling. *Adv Exp Med Biol* 2012;728:41–64.
- Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Medicine* 2005;118:1094–1101.
- Fukamoto S, Takeuchi Y, Nagano A, Fujita T. Diagnostic utility of magnetic resonance imaging skeletal survey in a patient with oncogenic osteomalacia. *Bone* 1999; 25:375.
- Subramanian R, Khardori R. Severe Hypophosphatemia: Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine* 2000;79:1–8.

## Ze světové literatury

**Obstet Gynecol 2015 Oct;126(4):877–880.**

### **Pseudo Gitelman Syndrome Associated With Pregnancy.** **Yoshihara M, Sayo A, Mayama M, Oguchi H.**

Gitelmanův syndrom je vzácná vrozená tubulopatie, spojená s metabolickou alkalózou a poruchou elektrolytů. Pseudo Gitelmanův syndrom má tytéž klinické projevy, ale molekulárně genetickým vyšetřením nelze nalézt mutaci v SLC12A3. Popis případu: u 32leté ženy bez významné osobní či rodinné anamnézy se v 32. týdnu gravidity rozvinula hypokalémie. Laboratorní nálezy odpovídaly Gitelmanovu syndromu a byla zahájena suplementace draslíkem. Žena ve čtyřicátém týdnu těhotenství porodila zdravé dítě a dysbalance elektrolytů se dramaticky zlepšila. Molekulárně genetická analýza po porodu nenalezla mutaci v SLC12A3 a diagnóza pseudo Gitelmanova syndromu byla potvrzena.

**Závěr:** Pseudo Gitelmanův syndrom, projevující se stejnou renální tubulopatií bez mutace v SLC12A3, může způsobit dočasnou dysbalanci elektrolytů na podkladě fyziologických změn během gravidity. Přestože těhotné ženy s izolovanou hypokalémií nemusí být takto klasifikovány, pokud je současně přítomna metabolická alkalóza, hypokalciurie, hypomagnezémie a aktivace systému renin-aldosteron bez hypertenze, měl by se Gitelmanův nebo pseudo Gitelmanův syndrom zvažovat.

**Can J Cardiol 2015 Nov;31(11):1386–1392.**

### **Prevalence of Cardiovascular Disease and Cardiac Symptoms: Left and Right Ventricular Function in Adults With Osteogenesis Imperfecta.**

**Radunovic Z, Steine K.**

Osteogenesis imperfecta (OI) je vrozená choroba kostní tkáně, vedoucí k frakturám po nepřiměřeně malém inzultu. Nemocní s OI mají poruchu pojivové tkáně, nejčastěji v důsledku sníženého množství kolagenu I. typu. Tento typ představuje 75 % veškerého kolagenu v dospělém myokardu. Snahou studie bylo zjistit prevalenci kardiomyopatie, elektrokardiografických abnormit a příznaků kardiovaskulárního onemocnění u pacientů s OI.

**Metodika:** Zúčastnilo se 99 dospělých jedinců s OI (z národního OI registru v Norsku). Pacienti byli rozděleni podle typu OI – I, III a IV. Kontrolní skupinu tvořilo 52 zdravých jedinců. U všech proběhlo fyzikální vyšetření, EKG a echokardiografické zhodnocení systolické a diastolické funkce pravé i levé komory srdeční.

**Výsledky:** Kardiální příznaky a elektrokardiografické abnormity byly častější u nemocných s OI. Maximální systolická rychlost proudění v pravé i levé srdeční komoře u nich byla významně nižší a parametry funkcí chlopní horší než u kontrolní skupiny. Vícečetnou statistickou analýzou bylo zjištěno, že OI je nezávislým rizikovým faktorem pro systolickou a diastolickou dysfunkci pravé komory.

**Závěr:** Kardiální symptomy a elektrokardiografické abnormity jsou u nemocných s OI běžné. Systolické a diasto-

lické funkce pravé i levé srdeční komory jsou u OI v porovnání se zdravými jedinci zhoršeny. Nicméně při vícečetné analýze vychází, že OI je nezávislým prediktivním faktorem rizika pouze pro systolickou a diastolickou funkci pravé komory.

**Orbit. 2015 Dec;34(6):331–335.**

### **Bisphosphonate-Induced Orbital Inflammation: A Case Series and Review.**

**Pirbhai A, Rajak SN, Goold LA, Cunneen TS, Wilcsek G, Martin P, Leibovitch I, Selva D.**

Autoři představují odborné veřejnosti skupinu pacientů se zánětem orbity vyvolaný bisfosfonáty. Poskytují přehled o klinické manifestaci, radiologických nálezech, terapii a prognóze této komplikace. Jedná se o multicentrickou retrospektivní soubornou práci na dané téma, obsahující také souhrn všech dosud publikovaných případů. K 25 zatím popsaným pacientům přidali autoři čtyři nové případy. Nejčastějším původcem komplikace byl intravenózně podaný zoledronát a zánět se objevil za 1–28 (v průměru 3) dní po infuzi. Snímek orbity prokázal zánětlivé změny ve 22/29 případech, ke zvětšení objemu extraokulárních měkkých tkání došlo u 8/29 případů. U pěti nemocných nastala porucha visu, která u jednoho z nich (došlo k ischemické neuropatii optiku) přetrvávala. U ostatních se stav posléze upravil, většinou však vyžadoval léčbu kortikosteroidy.

**Závěr:** Bisfosfonáty mají prozánětlivý účinek, který může vyústit i v zánět orbity. Lékaři používající bisfosfonáty a oftalmologové pečující o nemocné se zánětem orbity by měli možnost této vzácné, ale potenciálně závažné komplikace léčby bisfosfonáty vzít v úvahu.

**Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016 Jan;36(1):166–173.**

### **Abdominal Aortic Calcification Identified on Lateral Spine Images From Bone Densitometers Are a Marker of Generalized Atherosclerosis in Elderly Women.**

**Lewis JR, Schousboe JT, Lim WH, Wong G, Zhu K, Lim EM, Wilson KE, Thompson PL, Kiel DP, Prince RL.**

Dvouenergiová rtg absorpciometrie (DXA) je levná technika s nízkou radiační zátěží. Může také zachytit bočné snímky páteře, na nichž jsou běžně rozeznatelné kalcifikace břišní aorty (abdominal aortic calcification, AAC). Autoři zjišťovali, zda tyto nálezy mají vztah ke generalizované ateroskleróze. Byly zpracovány výsledky vyšetření od 892 žen starších 70 let, u nichž byla páteř zobrazena během densitometrického měření v letech 1998/1999 a v r. 2001 provedeno sono karotid. Pomocí ověřené 24 bodové škály bylo stanoveno AAC skóre a hodnoceno jako nízké (AAC24 skóre 0 nebo 1), střední (AAC24 skóre 2–5) nebo vysoké (AAC24 skóre nad 5). Nízké skóre mělo 45 % žen, střední 36 % a vysoké skóre bylo zaznamenáno u 19 % účastnic. Ukázalo se, že AAC24 skóre vysoce koreluje se střední (rs = 0,12; P < 0,001) a maximální (rs = 0,14, P < 0,001) tloušťkou in-

timy karotid. V porovnání se ženami s nízkým AAC skóre měly pacientky se středním nebo vysokým AAC skóre častěji karotické aterosklerotické plaky (korigovaná míra prevalence 1,35; 95% interval spolehlivosti CI 1,14–1,61;  $P < 0,001$ ; míra prevalence 1,94; 95% CI 1,65–2,32;  $P < 0,001$ ) a středně významnou stenózu karotid (korigovaná míra prevalence 2,22; 95% CI 1,39–3,54;  $P = 0,001$ ; míra prevalence 4,82; 95% CI 3,09–7,05;  $P < 0,001$ ). Přidání AAC24 skóre k tradičním rizikovým faktorům zlepšilo možnost identifikace žen s aterosklerózou karotid ( $P < 0,001$ ).

Závěry: Kalcifikace břišní aorty nalezené při denzitometrickém zobrazení měly významný vztah k ultrasonografickým nálezům aterosklerózy karotid. Lze předpokládat, že toto levné vyšetření s malou radiační zátěží, používané k diagnostice osteoporózy, může být slibným markerem generalizované extrakoronární aterosklerózy.

**Scand Cardiovasc J. 2016 Feb;50(1):17–22.**

**Vitamin D levels predict hospitalization and mortality in patients with heart failure.**

**Belen E, Sungur A, Sungur MA.**

Nízké plazmatické koncentrace vitamínu D jsou spojovány s kardiiovaskulárními chorobami. Kardiální selhání je všeobecným zdravotním problémem, vyskytuje se se stoupající frekvencí a navzdory terapii má špatnou prognózu. Autoři studovali vliv hladin vitamínu D na potřebu hospitalizace a mortalitu nemocných s kardiálním selháním.

Design studie: Prospektivně se jí zúčastnili pacienti s ejekční frakcí srdeční  $< 50\%$  ( $n = 219$ ). V úvahu byly brány demografické, klinické a laboratorní parametry. Účastníci studie vytvořili Skupinu 1 (plazmatická koncentrace vitamínu D  $\leq 50$  nmol/l) a Skupinu 2 (plazmatická koncentrace vitamínu D  $> 50$  nmol/l). Střední doba sledování trvala 12 měsíců. Skupiny byly porovnávány z pohledu počtu hospitalizací a celkového přežití, s určením nezávislých faktorů predikce těchto jevů.

Výsledky: Během sledování po dvanáct měsíců došlo k častějším hospitalizacím i k častějšímu úmrtí ve Skupině 1 (23,4 % a 16,1 %) oproti Skupině 2 (7,3 % a 1,2 %),  $p < 0,005$  pro oba parametry. Vitamin D byl také definován jako nezávislý faktor predikce mortality. Vyšší plazmatické koncentrace vitamínu D měly spojitost s nižší potřebou hospitalizace (HR 0,89; 95% interval spolehlivosti CI 0,84–0,95;  $p < 0,001$ ) a mortalitou (HR 0,83; 95% CI 0,75–0,92;  $p < 0,001$ ).

Závěr: Deficit vitamínu D je u nemocných s kardiálním selháním častý a jeho nízké plazmatické koncentrace u nich úzce souvisí s potřebou hospitalizace a rizikem úmrtí.

**PLoS One. 2016 Jan 14;11(1):e0146772.**

**Carpal Tunnel Syndrome Associated with Oral Bisphosphonates. A Population-Based Cohort Study.**

**Carvajal A, Martín Arias LH, Sáinz M, Escudero A, Fierro I, Sauzet O, Corneliu VR, Molokhia M.**

Bisfosfonáty jsou běžně používány v terapii osteoporózy. Autoři se v této studii zabývali otázkou, zda expozice organismu bisfosfonátům má vztah k výskytu syndromu karpálního tunelu.

Metodika: K porovnání stavu u žen léčených a neléčených bisfosfonáty byla provedena kohortová studie. Za expozicí se považovala nejméně jedna preskripce perorálních bisfosfonátů. Autoři dále použili informace databáze THIN (The Health Improvement Network). Výstupem byla skupina žen s diagnostikovaným syndromem karpálního tunelu. Současně proběhla analýza přežití s použitím Coxova modelu ke stanovení míry rizika a 95% intervalu spolehlivosti CI, s korekcí na přítomnost identifikovaných proměnných.

Výsledky: Z 59 475 žen starších 51 let bylo 19 825 léčeno bisfosfonáty. Mezi léčenými a neléčenými není rozdíl v rozložení věku a době observace. Syndrom karpálního tunelu byl diagnostikován celkem u 572 žen, ve 242 případech ze skupiny léčené bisfosfonáty (1,2 %) a ve 330 případech u žen neléčených (0,8 %). Korigovaná míra rizika rozvoje syndromu karpálního tunelu dosáhla u žen léčených bisfosfonáty 1,38 (95% CI 1,15–1,64). Porovnání stupně expozice bisfosfonátům žádné významné rozdíly nepřineslo.

Závěry: S použitím bisfosfonátů u postmenopauzálních žen je zřejmě spojeno zvýšené riziko rozvoje syndromu karpálního tunelu.

**BMJ Case Rep. 2016 Feb 3;2016. pii: bcr2015213786.**

**Spontaneously recovered severe thrombocytopenia following zoledronic acid infusion for osteoporosis.**

**Kulkarni P, Cushman T, Donthireddy V, Rao S.**

Kyselina zoledronová je využívána k léčbě různých onemocnění skeletu. Zatímco reakce akutní fáze po jejím podání nastává poměrně často, ostatní možné vedlejší účinky jako hypokalcémie, atypické zlomeniny femuru, osteonekróza čelisti a renální selhání jsou vzácné. Co se týče fatální trombocytopenické purpury následující po infuzi kyseliny zoledronové, dosud byly popsány dva takové případy. Autoři předkládají další kazuistiku trombocytopenie v souvislosti s terapií kyselinou zoledronovou, tentokrát se spontánní úpravou stavu. Jednalo se o 70letou ženu s osteoporózou, která se účastnila výzkumné studie. Před podáním infuze kyseliny zoledronové měla pacientka normální krevní obraz a počet krevních destiček (138 000/ul), jež mírně poklesly z hodnoty před dvěma lety (185 000/ul). Jeden rok po prvé infuzi zoledronátu došlo k úbytku trombocytů na 50 000/ul, bez jakékoli klinické manifestace. Během dalšího roku se počet destiček pomalu navracel k normě (156 000/ul). Detailní vyšetřování neodhalilo žádnou patologii a patogeneze této přechodné závažné trombocytopenie po dvou infuzích kyseliny zoledronové zůstává nejasná.

**BMC Musculoskelet Disord. 2016 Feb 11;17(1):72.**

**Acute bilateral uveitis and right macular edema induced by a single infusion of zoledronic acid for the treatment of postmenopausal osteoporosis as a substitution for oral alendronate: a case report.**

**Tian Y, Wang R, Liu L, Ma C, Lu Q, Yin F.**

Uveitida navozená kyselinou zoledronovou je vzácnou, ale těžkou komplikací, která je v poslední době považována za součást reakce akutní fáze. Od roku 2005 je popsáno jen 15 případů. Autoři zde prezentují neobvyklou kazuistiku

makulárního edému u pacientky, jež byla před aplikací zoledronátu po dva roky léčena alendronátem.

Popis případu: Jednalo se o 63letou Asiatku s postmenopauzální osteoporózou. Pacientka dostala intravenózně zoledronát jako vhodnější alternativu k dosud podávanému perorálnímu alendronátu. Po 24 hodinách se objevila iritace v obou očích, periorbitální edémy, rozmazané vidění a diplopie. Krevní obraz a jaterní testy byly v normě, došlo však ke vzestupu sedimentace, CRP a sérového C4. Oftalmologické vyšetření stanovilo diagnózu oboustranné akutní uveitidy a makulárního edému v pravém oku. Stav se zlepšil až po terapii lokálními a celkovými kortikoidy. Posléze došlo ke kompletní úpravě nálezu. Během dalších šesti měsíců sledování oftalmologem se obtíže již neobjevily. Podle dosavadních literárních údajů je v těchto případech abnormální oční pozadí popisováno jen výjimečně, zejména makulární edém. Opětné podání zoledronátu (u pěti pacientů) k opakování uveitidy nevedlo. Změna medikace na pamidronát (u dalšího nemocného) také dopadla dobře. Je zajímavé, že uvedené pacientce způsobil zoledronát uveitidu po dvouleté toleranci perorálního alendronátu.

Závěry: Jde o první popis uveitidy s makulárním edémem indukované kyselinou zoledronovou po dlouhodobé toleranci alendronátu. Předchozí perorální terapie alendronátem bez vedlejších účinků tedy takovou komplikaci nevyvolává. K terapii uveitidy jsou nezbytné kortikoidy. Opětné podání bisfosfonátů po jejím zhojení není zcela kontraindikováno. Vzhledem k dostupným informacím stojí však za to v takovém případě zvážit předchozí podání kortikosteroidů.

#### **Maturitas. 2016 Mar;85:49–55.**

**Bone loss and wrist fractures after withdrawal of hormone therapy: The 15-year follow-up of the OSTPRE cohort.**  
Saarelainen J, Hassi S, Honkanen R, Koivumaa-Honkanen H, Sirola J, Kröger H, Komulainen MH, Tuppurainen M.

O dlouhodobých změnách hustoty kostního minerálu (BMD) a incidence zlomenin po vysazení hormonální substituční léčby v postmenopauzálním období není příliš mnoho údajů. Autoři proto v rámci populační prospektivní kohortové studie OSTPRE sledovali účastnice po 15 let. Studie se zúčastnily ženy průměrného věku 53,4 let (rozpětí 48,1–59,6 roku). Byly rozděleny do čtyř skupin podle doby trvání hormonální substituční terapie (HRT): (1) bez užití HRT – non HRT; (2) ženy, které užívaly HRT po dobu 1–5 let – HRT5; (3) ženy, které užívaly HRT po dobu 10 let – HRT10; (4) ženy, které užívaly HRT po celých 15 let sledování – HRT15.

Výstupy: Měření BMD v oblasti proximálního femuru ( $n = 857$ ) a bederní páteře ( $n = 599$ ) byla prováděna v pěti-letých intervalech v letech 1989–2004. Incidenci zlomenin předloktí v letech 1989–2004 autoři studovali v populační skupině 5 119 žen.

Výsledky: Korigované hodnoty změny BMD v oblasti bederní páteře (L2–L4) činily během patnáctiletého sledování u skupiny non-HRT  $-4,8\%$  ( $p < 0,0001$ ); u skupiny HRT5  $-4,2\%$  ( $p = 0,003$ ); ve skupině HRT10  $+0,02\%$  ( $p > 0,05$ ) a ve skupině HRT15  $+3,2\%$  ( $p < 0,0001$ ). Kostní ztráty na fe-

muru dosáhly za tutéž dobu u non-HRT  $-8,6\%$  ( $p < 0,0001$ ); u HRT5  $-7,9\%$  ( $p < 0,0001$ ); u HRT10  $-2,5\%$  ( $p = 0,010$ ) a pro HRT15  $-0,2\%$  ( $p > 0,05$ ). U skupiny HRT10 bylo v porovnání s non-HRT sníženo riziko fraktury předloktí o  $33\%$  ( $p = 0,045$ ) a u skupiny HRT15 dokonce o  $63\%$  ( $p < 0,0001$ ).

Závěry: Dlouhodobá hormonální substituční terapie má u postmenopauzálních žen protektivní účinek na zachování kostní hmoty. Snižuje incidenci osteopenie, osteoporózy i zlomenin předloktí. Substituční hormonální terapie kratší než pět let k dlouhodobému protektivnímu působení na skelet ještě nevedla. K ověření tohoto tvrzení však bude třeba větší populační vzorek.

#### **Bone. 2016 Mar;84:271–278.**

**Sex hormones, sex hormone binding globulin, and vertebral fractures in older men.**

Cawthon PM, Schousboe JT, Harrison SL, Ensrud KE, Black D, Cauley JA, Cummings SR, LeBlanc ES, Laughlin GA, Nielson CM, Broughton A, Kado DM, Hoffman AR, Jamal SA, Barrett-Connor E, Orwoll ES.

**Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group.**

Vztah mezi pohlavními hormony, jejich vazebným globulinem (SHBG) a frakturami obratlů u mužů není zcela objasněn. Autoři chtěli zjistit, zda pohlavní hormony a SHBG nějak souvisí s vyšší pravděpodobností zlomeniny obratlů u starších mužů v ústavní péči. V této prospektivní kohortové studii byla použita data účastníků studie MrOS, mezi nimiž došlo k náhodnému výběru jedinců ( $n = 1\,463$ , včetně  $1\,054$  mužů sledovaných dalších 4,6 roku), u nichž byly vyšetřeny plazmatické koncentrace hormonů a SHBG. Hlavní sledované okolnosti představovaly předchozí fraktury obratlů (semikvantitativně hodnocené stupněm  $\geq 2$ ;  $n = 140$ ;  $9,6\%$ ) a nové nebo zhoršující se obratlové zlomeniny (změna v semikvantitativním hodnocení o  $\geq 1$  stupeň,  $n = 55$ ;  $5,2\%$ ). Statistické hodnocení s použitím logistické regrese určilo míru pravděpodobnosti fraktury při poklesu pohlavních hormonů o směrodatnou odchylku (SD) nebo při vzestupu SHBG o SD. Výsledky byly korigovány na přítomnost dalších faktorů včetně věku, hustoty kostního minerálu a dalších hormonů. Vyšší hodnota SHBG měla vztah k vyšší pravděpodobnosti předchozí zlomeniny obratle (míra pravděpodobnosti OR 1,38 na jednu SD, 95% interval spolehlivosti CI činil 1,11–1,72). Celkový estradiol braný coby kontinuální proměnná k předchozí fraktuře vztah neměl (OR na pokles o jednu SD činilo 0,86; 95% CI 0,68–1,10). Muži s celkovým estradiolem  $\leq 17$  pg/ml měli hraničně vyšší pravděpodobnost zlomeniny než muži s vyšší hodnotou (OR 1,46; 95% CI 0,99–2,16). Mezi celkovým testosteronem a předchozí frakturou žádná souvislost není. V dlouhodobé analýze má vyšší SHBG vztah k výskytu nové či ke zhoršení stávající zlomeniny (OR 1,42 na vzestup o jednu SD; 95% CI 1,03–1,95), ale vůči celkovému estradiolu ani testosteronu spojitost nalezena nebyla. Závěrem lze říci, že vyšší SHBG (ne však testosteron nebo estradiol) je nezávislým rizikovým faktorem pro fraktury obratlů u starších mužů.