

# CLINICAL OSTEOLOGY

ROČNÍK / VOLUME 25 ROK / YEAR 2020

NUMBER / ČÍSLO

2

ISSN 2571-1326 (print) | ISSN 2571-1334 (on-line)

Společnost pro metabolická onemocnění skeletu a Spoločnosť pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí

indexed in | indexováno v | indexované v

SCOPUS | Seznam recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice | Bibliographia medica  
Čechoslovaca | Bibliographia medica Slovaca

SLOVENSKÁ LEKÁRSKA SPOLOČNOSŤ  
SPOLOČNOSŤ PRE OSTEOPORÓZU A METABOLICKÉ OCHORENIA KOSTÍ  
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ  
SPOLEČNOST PRO METABOLICKÁ ONEMOCNĚNÍ SKELETU  
V. INTERNÁ KLINIKA LFUK A UNB  
LEKÁRSKA FAKULTA UNIVERZITY KOMENSKÉHO V BRATISLAVE  
UNIVERZITNÁ NEMOCNICA BRATISLAVA

SLS  
SKMA



SOMOK



IOF  
International  
Osteoporosis  
Foundation

# 23. KONGRES SLOVENSKÝCH A ČESKÝCH OSTEOLÓGOV

s medzinárodnou účasťou

17. - 19. 9. 2020

DOUBLETREE  
by Hilton  
Bratislava

[www.progress.eu.sk](http://www.progress.eu.sk)

[www.osteo2020.sk](http://www.osteo2020.sk)

# Clinical Osteology

in the years | v letech | v rokoch 1996–2017 Osteological Bulletin | Osteologický bulletin

ročník 25, rok 2020, číslo 2

odborný časopis Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP  
a Společnosti pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí SLS



vydáváný vydavatelstvom Facta Medica



## Obsah | Content

### personal news | osobní zprávy | osobné správy

**Životní jubileum pana profesora MUDr. Jana Štěpána, DrSc. |**  
Life jubilee of prof. Jan Štěpán, M.D., DrSc. | V. Palička 64

### guidelines | doporučené postupy | odporúčané postupy

**Markery kostního obratu u osteoporózy: společné stanovisko k jejich využití  
Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS) ČLS JEP a České společnosti  
klinické biochemie (ČSKB) ČLS JEP | Bone turnover markers in osteoporosis:  
a common statement on their use of the Society for Metabolic Bone Diseases within  
the SMBD CzMA JEP and the Czech Society of Clinical Biochemistry within  
the CSCB CzMA JEP | R. Pikner, V. Palička, J. Rosa, V. Zikán, Z. Švagera, J. Racek, B. Friedecký,  
J. Kratochvíla, T. Zima 65**

**Definice osteoporotické (křehké) zlomeniny: stanovisko Společnosti pro metabolická  
onemocnění skeletu (SMOS) ČLS JEP | Definition of osteoporotic (fragility) fracture:  
a statement of the Society for Metabolic Bone Diseases within the Czech Medical  
Association of J.E. Purkyně | R. Pikner, V. Palička, V. Vyskočil, V. Zikán, J. Rosa, P. Kasalický,  
P. Horák, J. Jenšovský, F. Šenk, M. Bayer, Š. Kutílek, V. Kuba, P. Broulík 83**

### case reports | kazuistiky

**Osteoporóza pri systémovej mastocytóze: kazuistika | Osteoporosis on systemic  
mastocytosis: case report | P. Vaňuga, I. Ságová, M. Kulich, A. Vaňuga 85**

**Léčba inkompletní atypické fraktury femoru teriparatidem: kazuistika | Treatment  
of atypical femoral fracture with teriparatide: case report | J. Rosa, V. Bouda, P. Kasalický 93**

**Osteolytická ložiska pánve vedoucí k diagnóze primární hyperparatyreózy: kazuistika |  
Osteolytic deposits of the pelvis leading to the diagnosis of primary hyperparathyreosis:  
case report | I. Raška jr, M. Rašková, J. Včelák, K. Junková 99**

# Životní jubileum pana profesora MUDr. Jana Štěpána, DrSc.

Vladimír Palička

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 10. 7. 2020

Pro ty z nás, kteří ho znají a nedávno ho viděli a slyšeli, je to těžko k uvěření – tělesný i duševní elán pana profesora Štěpána usvědčuje kalendář z omylu. Ale protože i na kalendáře se má reagovat, tak mi dovoluňte alespoň pár řádek – sice pro klinické osteology jistě ne nezbytných (není nikdo, kdo by ho neznal), ale připomenutí některých skutečností je jistě vhodné.

Životopisná data jen ve stručnosti: narodil se v Kolíně, po maturitě musel krátce do výroby, ale rok na to už byl přijat na Fakultu všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze, kterou v roce 1964 absolvoval cum laude. Lékařskou dráhu začal na I. ústavu pro chemii lékařskou a soudní, posléze pokračoval do Laboratoře pro endokrinologii a metabolismus III. interní kliniky – a této slavné třetí interní klinice zůstal věrný po mnoho let. Jeho zaměření na metabolismus minerálních látek a kostní tkáň ho přivedlo ke klinické osteologii. Už jeho laboratorní vědecké výsledky k tomu směřovaly – metabolismus fosfátů, ale především studium izoform alkalické fosfatázy, které představovalo badatelskou oblast, jež mu přinesla světově prioritní výsledky a udělala z něj vědeckou osobnost známou a respektovanou po celém světě. Založil na klinice osteocentrum a byl první, kdo v ČR získal a provozoval celotělovou kostní denzitometrii, tedy DXA. Ale profesor Štěpán ji nejen „provozoval“, on vytvořil tým nadšenců, kteří velmi výrazným způsobem přispěli k založení našeho oboru. Mnoho špičkových odborníků, profesorů a docentů se hrdě hlásí k tomu, že jsou jeho žáky. Jeho neskutečný vědecký potenciál a „tah na branku“ jsou obdivuhodné – vedl velké množství klinických studií, má obrovský čich na směr, kterým se obor a celá medicína bude vyvíjet. Profesor Blahoš před časem zmiňoval, že kdysi dělal anketu mezi mladými a perspektivními vědci Všeobecné lékařské fakulty a reakce (tehdy doktora) Jana Štěpána byly obdivuhodné – už tehdy se zamýšlel nejen nad úspěšnou léčbou v osteologii, ale i nad potenciálními riziky nadměrného útlumu kostní remodelace nebo nad potře-

bou měřit nejen kvantitu minerálu, ale především kvalitou kostní tkáň.

Klinické výsledky jsou obtížně měřitelné, vědecké se obvykle odrážejí v množství a kvalitě vědeckých prací. Profesor Štěpán jich má stovky. A jsou to práce přesné, vědecké a potřebné – a také hodně čtené a citované. Současný Hirschův index profesora Štěpána je 38 a nejcitovanější práce má více než tisíc citačních ohlasů. A jeho vědecký a publikační potenciál neutichá – v letošním roce už má publikaci v *Osteoporosis International*, v loňském prvoautorskou práci v *Current Osteoporosis Reports* (s impaktem 3,918), a tak bychom mohli uvádět mnoho a mnoho dalších článků a monografií. Ten, kdo ho slyšel přednášet, potvrdí, že na jeho přednášky se nedá zapomenout. Jasná, precizně připravená a zpracovaná data, přesně, jasně a důrazně formulované závěry – obdivuhodné. I širě jeho záběru je obdivuhodná a odráží to i skutečnost, že obdržel čestné členství České společnosti klinické biochemie, České revmatologické společnosti nebo Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu. Já osobně jsem měl tu čest mu předávat i čestné členství České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně.

Profesor Štěpán stále pracuje, nyní v Revmatologickém ústavu a mnozí ho Revmatologickému ústavu závidí. Lidí s tak bystrým úsudkem, pracovitých, publikujících a přednášejících je opravdu málo. Přejme panu profesoru Štěpánovi ať mu jeho elán a nasazení ještě dlouho vydrží a ať si současně užije i radosti s rodinou a přáteli.

*Ad multos annos !*

Jménem Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP (ale jistě nejen jménem klinických osteologů) s hlubokou úctou

**prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr. h. c.**

# Markery kostního obratu u osteoporózy: společné stanovisko k jejich využití Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SMOS ČLS JEP) a České společnosti klinické biochemie České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČSKB ČLS JEP)

## Bone turnover markers in osteoporosis: a common statement on their use of the Society for Metabolic Bone Diseases within the Czech Medical Association of J.E. Purkyne (SMBD CzMA JEP) and the Czech Society of Clinical Biochemistry within the Czech Medical Association of J.E. Purkyne (CSCB CzMA JEP)

Richard Pikner<sup>1,2,3</sup>, Vladimír Palička<sup>4</sup>, Jan Rosa<sup>5</sup>, Vít Zikán<sup>6</sup>, Zdeněk Švagera<sup>7</sup>, Jaroslav Racek<sup>2</sup>, Bedřich Friedecký<sup>8,4</sup>, Josef Kratochvíla<sup>8</sup>, Tomáš Zima<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Oddělení klinických laboratoří, pracoviště kostního metabolismu, Klatovská nemocnice a.s., Klatovy

<sup>2</sup>Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN Plzeň

<sup>3</sup>Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví, Fakulta zdravotnických studií Západočeské univerzity v Plzni

<sup>4</sup>Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové

<sup>5</sup>Osteocentrum, Affidea Praha s.r.o., Praha

<sup>6</sup>Ambulance pro metabolická onemocnění skeletu a poruchy kalciového metabolismu, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>7</sup>Ústav laboratorní diagnostiky, oddělení klinické biochemie FN Ostrava

<sup>8</sup>SEKK spol. s r.o., Pardubice

<sup>9</sup>Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **MUDr. Richard Pikner, Ph.D.** | richard.pikner@klatovy.nemocnicepk.cz | www.klatovy.nemocnicepk.cz

First time published in | Poprvé uveřejněno v | Prvýkrát uveřejněné v

Klin Biochem Metab 2020; 28(49), No. 2: 48–63. Dostupné z WWW: <<https://www.cskb.cz/wp-content/uploads/2020/07/KBM-2-20-dop-osteo-48.pdf>>.

©2020 Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

©2020 Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP

The article is published with the permission of the first author and the publisher | Článek je uveřejněn se souhlasem prvního autora a vydavatele

## Abstrakt

Publikace je společným stanoviskem České společnosti klinické biochemie a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu k využití markerů kostního obratu u pacientů s osteoporózou. Doporučuje se užívat PINP (N-terminální propeptid prokolagenu typu 1/Procollagen type I N-terminal propeptide) v jednotkách  $\mu\text{g/l}$  jako marker kostní novotvorby a CTX-I (C-terminální příčně vázaný telopeptid kolagenu typu 1/C-terminal telopeptide of type I collagen) v jednotkách  $\text{ng/l}$  jako marker kostní resorpce. Odběr vzorku krve se provádí po nočním lačnění a je třeba se vyhnout enormní fyzické zátěži 24 hodin před odběrem, u PINP není lačnění třeba. Vzorky krve odebírejte vždy dopoledne v rozmezí mezi 7.–10. hodinou. Akceptovatelné jsou jak sérum, tak EDTA (EthyleneDiamineTetraacetic Acid/kyselina ethylendiamintetraoctová) plazma. EDTA-plazma je vhodnější, když není možné CTX-I zpracovat do 8 hodin od odběru. Optimální doba separace krvinek od plazmy nebo séra je do 2 hodin od odběru. PINP není vhodným parametrem při léčbě systémově podávanými kortikoidy, kromě sledování efektu anabolické terapie. Abychom sjednotili interpretaci CTX-I a PINP je doporučeno užívat pro systémy firmy Roche: základní referenční mez (CTX-I 100–600  $\text{ng/l}$  u žen, 70–700  $\text{ng/l}$  u mužů; PINP 20–70  $\mu\text{g/l}$  u žen i mužů), horní patologická mez (CTX-I 1 000  $\text{ng/l}$  u žen, 850  $\text{ng/l}$  u mužů; PINP 100  $\mu\text{g/l}$  u mužů i žen) a pro firmu IDS: základní referenční mez (CTX-I 50–670  $\text{ng/l}$  u žen, 90–780  $\text{ng/l}$  u mužů; PINP 20–75  $\mu\text{g/l}$  u žen, 20–80  $\mu\text{g/l}$  u mužů), horní patologická mez (CTX-I 1 050  $\text{ng/l}$  u žen, 850  $\text{ng/l}$  u mužů; PINP 100  $\mu\text{g/l}$  u mužů i žen). Pro monitorování terapie je definována změna sérových hodnot CTX-I a PINP o 25 % jako LSC (Least Significant Change/nejmenší signifikantní změna) nebo v absolutní hodnotě, to znamená změnu sérových hodnot CTX-I o 100  $\text{ng/l}$  a u PINP o 10  $\mu\text{g/l}$ .

**Klíčová slova:** CTX-I – doporučení – klinické využití – kostní markery – osteoporóza – PINP

## Abstract

The publication is a joint position of the Czech Society of Clinical Biochemistry and the Society for Metabolic Skeletal Diseases on the use of bone turnover markers in patients with osteoporosis. It is recommended to use PINP (Procollagen type I N-terminal propeptide) in  $\mu\text{g/L}$  as a marker of bone formation and CTX-I (C-terminal telopeptide of type I collagen) in  $\text{ng/L}$  as a marker of bone resorption. Blood sampling should be performed after an overnight fasting, an enormous physical load 24 hours prior to collection should be also avoided. Always take blood samples between hours 7:00 and 10:00 in the morning. Both serum and EDTA-plasma are acceptable. EDTA-plasma is preferable when CTX-I cannot be processed within 8 hours. PINP is not an optimal parameter in patients monitoring treated by corticoids, except anabolic therapy monitoring. Harmonised reference limits were recommended to unify their interpretation. For Roche systems we suggested basal reference range (CTX-I 100–600  $\text{ng/L}$  for women, 70–700  $\text{ng/L}$  for men; PINP 20–70  $\mu\text{g/L}$  for both men and women), upper pathological limit (CTX-I 1 000  $\text{ng/L}$  for women, 850  $\text{ng/L}$  for men; PINP 100  $\mu\text{g/L}$  for both men and women) For IDS systems we suggested to use basal reference limit (CTX-I 50–670  $\text{ng/L}$  in women, 90–780  $\text{ng/L}$  in men; PINP 20–75  $\mu\text{g/L}$  in women, 20–80  $\mu\text{g/L}$  in men), upper pathological limit (CTX-I 1 050  $\text{ng/L}$  in women, 850  $\text{ng/L}$  in men; PINP 100  $\mu\text{g/L}$  in both men and women). For therapy monitoring a 25% change in serum CTX-I and PINP values is defined as LSC (least significant change), or in absolute values it means 100  $\text{ng/L}$  change of serum CTX-I and 10  $\mu\text{g/L}$  change for PINP.

**Key words:** bone markers – clinical use – CTX-I – osteoporosis – PINP – recommendation

## Úvod

Osteoporóza je pomalu se vyvíjející onemocnění, které řadu let probíhá skrytě bez příznaků. Při osteoporóze dochází k postupnému úbytku kostní hmoty a ke zhoršení mikroarchitektury a kvality kosti. Výsledkem je zvýšená kostní lomivost a vyšší riziko vzniku zlomenin. Typickým a často prvním klinickým příznakem je až osteoporotická zlomenina [1]. Ve věku 50 let má každá druhá žena (46 %) a každý pátý muž (22 %) riziko, že v průběhu svého života prodělají osteoporotickou zlomeninu. V České republice se v roce 2010 odhadovalo, že osteoporózou trpí 426 000 žen a 103 000 mužů. Záro-

veň se předpokládá, že v České republice dojde v letech 2010–2025 k nárůstu osteoporotických zlomenin o 27 % [2]. To dopovídá i nárůstu incidence zlomenin proximálního femoru v České republice mezi roky 1981–2009. V hodnoceném období došlo k nárůstu o přibližně 260 % u žen a o 210 % u mužů [3].

V bezpříznakovém období je diagnostika osteoporózy založena na měření kostní denzity (Bone Mineral Density – BMD) a zhodnocení rizikových faktorů. Jedním z rizikových faktorů osteoporotických zlomenin jsou i zvýšené koncentrace vybraných markerů kostního obratu (Bone Turnover Markers – BTM) [1,4]. Daleko význam-

nější roli má stanovení markerů kostního obratu při sledování efektu terapie osteoporózy [5].

V této publikaci lze nalézt přehled možností využití BTM a jejich limitací v oblasti diagnostiky a léčby osteoporózy.

## Kostní obrat

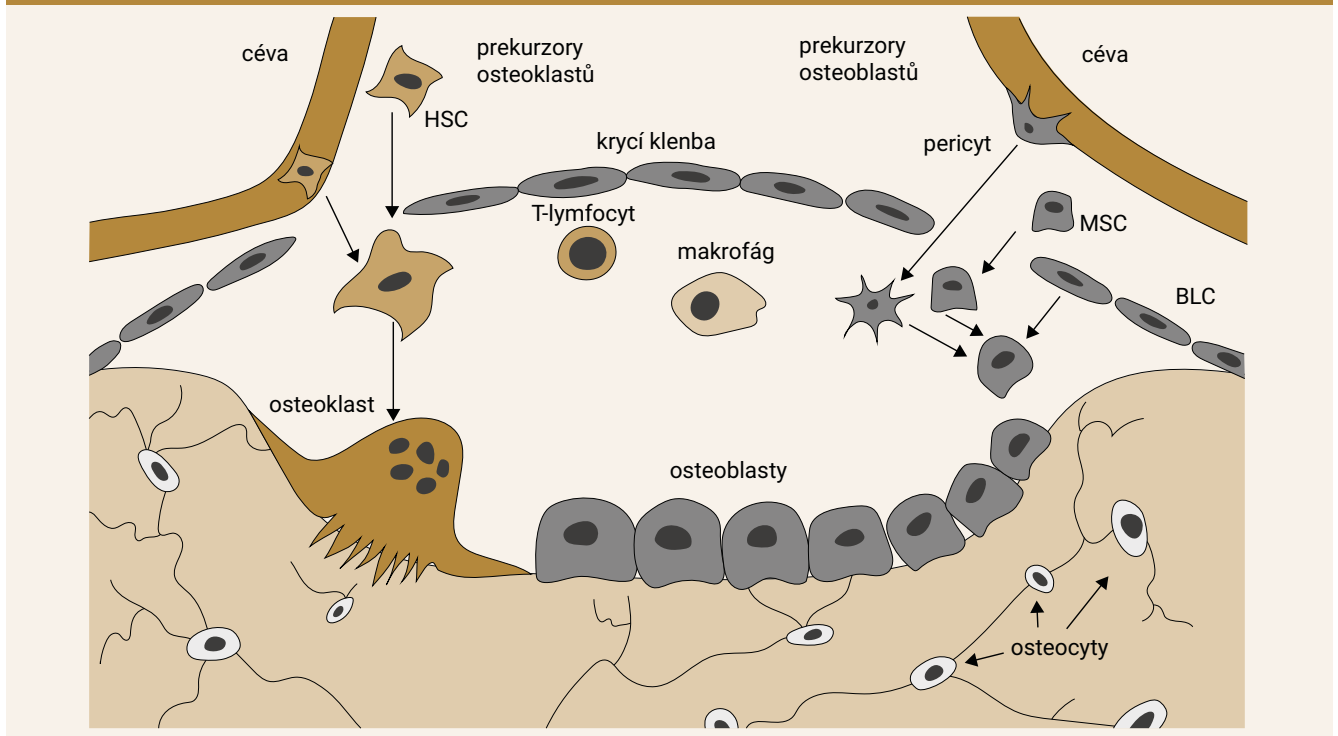
Kostní obrat je souhrnná aktivita dvou protichůdných procesů. Prvním je kostní resorpce reprezentovaná aktivitou osteoklastů a druhým kostní novotvorba reprezentovaná aktivitou osteoblastů. Pokud obě tyto aktivity probíhají propojeně v čase i místě, mluvíme o kostní remodelaci. Kostní remodelace je zodpovědná za obnovu staré či poškozené kostní hmoty, za uvolnění v kostní hmotě uložených růstových faktorů a podílí se na udržení kalciofosfátové homeostázy a acidobazické rovnováhy [6]. Remodelace probíhá lokálně v kostních mnohobuněčných remodelačních jednotkách (**BMU** – Bone Multicellular Unit nebo **BRC** – Bone Remodeling Compartment). V trámčité kosti je BMU lokalizována na povrchu kosti, krytá klenbou mezenchymálních buněk (tzv. bone lining cells – BLC). Je tvořena specializovanými kostními buňkami osteoklasty, osteoblasty, osteocyty v kostní matrix, kostními povrchovými buňkami (bone lining cells), které ohraničují prostor BMU a dále endoteliálními buňkami, které tvoří kapiláry zajišťující prokrvení BMU (obr. 1).

V kortikální kosti formuje BMU tzv. „řezný kužel (cutting cone)“ s osteoklasty v čele, které následují osteoblasty s centrální kapilárou a nervovým zakončením a navazující pojivovou tkání (obr. 2) [7].

U zdravého dospělého je aktivováno 3–4 milióny BMU každý rok, z čehož 1 milión je právě aktivní. Délka celého procesu kostní remodelace se liší podle oblasti skeletu, ve kterém probíhá. Průměrná délka přestavby spongiózní kosti činí asi 200 dní, přičemž většina (přibližně 150 dní) připadá na osteoblastickou kostní novotvorbu. Proces osteoresorpce trvá 2–3 týdny a novotvorby 5–6 měsíců (včetně mineralizace nově vytvořeného osteoidu). Proces se v daném místě opakuje za 2–5 let, frekvence je však rozdílná podle typu kostní tkáně, lokality a zátěže. Průměrně se ročně obnoví asi 10 % skeletu, ale i obnova se liší dle typu kostní hmoty. U kortikální kosti, která reprezentuje 75 % kostní hmoty, se obnoví pouze asi 4 %, ale u trabekulární kosti reprezentující 25 % kostní hmoty se obnoví 28 % kostní hmoty ročně [7,8].

Dalším procesem je kostní modelace. Kostní modelace je proces tvarování kosti a změny jejího tvaru a růstu. Je dominantním procesem prvních 20 let života. V menší míře přetrvává i v dospělosti, v níž je zodpovědná za tvarovou adaptaci kosti na zátěž. Při modelaci není novotvorba místně a časově spřažena s resorpcí. Novotvorba probíhá typicky na periostálním povrchu, zatímco resorpce probíhá na endokortikálním povrchu [6,7].

Obr. 1 | Bone remodeling compartment v trámčité kosti. Upraveno podle [7]



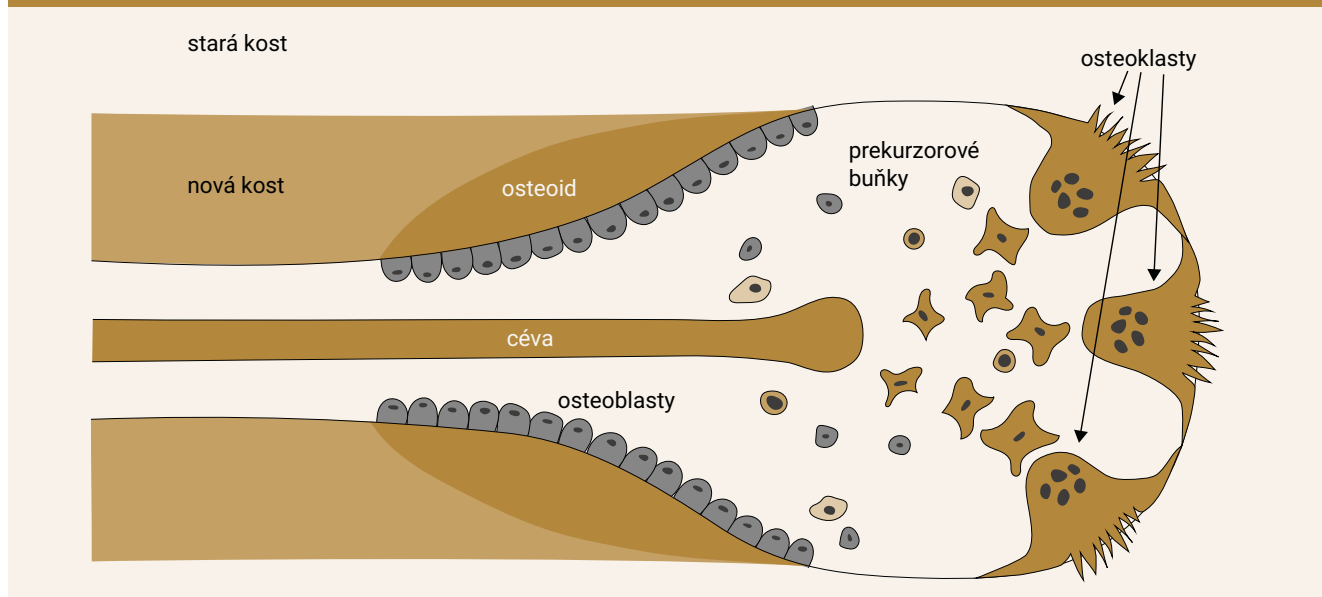
**BLC** – bone lining cell **BRC** – bone remodeling compartment v trámčité kosti, mnohobuněčná jednotka krytá krycí klenbou z bone lining cells  
**HSC** – hematopoetická kmenová buňka **MSC** – mezenchymální kmenová buňka

## Markery kostního obratu (Bone Turnover Markers)

Markery kostního obratu (BTM) jsou definovány jako molekuly měřené v krvi nebo moči, které odrážejí metabolickou aktivitu kostní hmoty a kostních buněk, ale samy nemají žádnou funkci v regulaci kostního obratu [9]. Tak jako je kostní obrat složen z procesů kostní resorpce a novotvorby, stejně tak rozlišujeme markery kostní re-

sorpce a markery kostní novotvorby. V roce 2010 International Osteoporosis Foundation a International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine doporučila sérové markery PINP (N-terminální propeptid prokolagenu typu I) a CTX-I (C-terminální příčně vázaný telopeptid kolagenu typu 1) jako referenční markery klinických studií, a tedy i pro klinickou praxi u osteoporózy (tab. 1) [9]. Stejně tak učinila i National Bone

Obr. 2 | Bone remodeling compartment v kortikální kosti. Upraveno podle [7]



**BRC** – bone remodeling compartment v trámčité kosti, mnohobuněčná jednotka krytá krycí klenbou z bone lining cells **HSC** – hematopoetická kmenová buňka **MSC** – mezenchymální kmenová buňka

Tab. 1 | Názvy a zkratky markerů kostního obratu. Upraveno podle [9]

NÁZEV	ZKRATKA	MATERIÁL
<b>markery kostní novotvorby</b>		
<b>N-terminální propeptid prokolagenu typu 1*</b>	PINP	sérum, plazma
C-terminální propeptid prokolagenu typu 1	PICP	sérum, plazma
osteokalcin		
nedostatečně karboxylovaný osteokalcin	OC unOC	sérum, plazma
kostní frakce alkalické fosfatázy	bALP	sérum
<b>markery kostní resorpce</b>		
<b>C-terminální příčně vázaný telopeptid kolagenu typu 1, <math>\alpha</math> nebo <math>\beta</math>*</b>	CTX-I	sérum, plazma, moč
N-terminální příčně vázaný telopeptid kolagenu typu 1	NTX-I	sérum, plazma, moč
C-terminální, matrix-metaloproteinázami degradovaný, telopeptid kolagenu typu 1	ICTP, CTX-MMP	sérum
tartarát rezistentní kyselá fosfatáza, izoenzym 5b	TRAP5b	sérum, plazma,
deoxypyridinolin	DPD	moč

\*markery doporučené International Osteoporosis Foundation a International Federation of Clinical Chemistry jako referenční markery kostní novotvorby a resorpce



Health Alliance v roce 2012 [10]. Stanovení BTM v séru nebo plazmě je preferováno oproti stanovení v moči z důvodu vysoké variability BTM v moči. Navíc BTM v moči by měly být korigovány na kreatinin, jehož exkrece však klesá s věkem a s úbytkem svalové hmoty. Korekce na glomerulární filtraci vyžaduje 24 hodinový sběr v moči a vše výše uvedené způsobuje sníženou praktickou využitelnost stanovení BTM v moči [11].

Stanovení BTM velmi slabě ( $r = 0,21; -0,36$ ) koreluje s histomorfometrickým měřením. Zde je nutné si uvědomit, že sérové koncentrace BTM reprezentují celkovou aktivitu BMU v celém skeletu, zatímco histomorfometrické parametry reprezentují pouze malou část kostní hmoty (biopsie malého vzorku tkáně nejčastěji z lopaty kyčelní), přičemž míra kostního obratu se místně může lišit. Kostní biopsie jako „zlatý standard“ je invazivní, obtížně opakovatelná a nákladná [11–12].

Stanoviska o použití PINP a CTX-I jako referenčních parametrů kostní novotvorby a resorpce byla znovu potvrzena stanovisky pracovní skupiny pro standardizaci kostních markerů IFCC-IOF [4] principally in regard to the relationship between BTM and incident fractures. Important data are now available on reference interval values for CTX and PINP across a range of geographic regions and for individual clinical assays. An apparent lack of comparability between current clinical assays for CTX has become evident indicating the possible limitations of combining such data for meta-analyses. Harmonization of units for reporting serum/plasma CTX (ng/L a National Bone Health Alliance (USA) [13] včetně jednotek.

#### **DOPORUČENÍ SMOS a ČSKB ČLS JEP č. 1:**

**Užívat PINP a CTX-I jako základní markery kostní novotvorby a resorpce.**

#### **DOPORUČENÍ SMOS a ČSKB ČLS JEP č.2:**

**Z důvodu harmonizace jednotek je doporučeno vyjadřovat CTX-I v jednotkách ng/l a PINP v jednotkách µg/l.**

### **Markery kostní novotvorby**

PINP a PICP odráží míru syntézy kolagenu s maximem v proliferativní fázi osteoblastů, zatímco maximální aktivita bALP je v období vyzrání bílkovinné matrix a produkce osteokalcinu během mineralizace [12].

**PINP (N-terminální propeptid prokolagenu typu 1/Procollagen type I N-terminal Propeptide)**

**PICP (C-terminální propeptid prokolagenu typu 1/Procollagen type I C-terminal Propeptide)**

Kolagen typu 1 představuje 90 % proteinové složky kosti (osteoidu). Prokolagen je syntetizován jako trimer složený ze dvou  $\alpha_1$  a jednoho  $\alpha_2$  řetězce [11]. Vytvoření finálního vlákna kolagenu vyžaduje odštěpení C-terminálního propeptidu (PICP) a N-terminálního propeptidu (PINP), které

jsou následně uvolněny do cirkulace a mohou být detekovány v séru. Kolagen typu 1 je však kromě kosti syntetizován i v jiných tkáních, jako jsou kůže a šlachy, a PINP a PICP tedy nejsou stoprocentně specifické pro kost. Kolagen typu 1 z kosti představuje největší podíl cirkulujících PINP a PICP s výjimkou onemocnění s vysokým metabolickým obratem v tkáních obsahujících kolagen typu 1 [14]. V cirkulaci lze detekovat 2 formy PINP. Trimer PINP (intaktní PINP) a monomerní formy PINP. Trimery jsou vychytávány a degradovány v játrech (aktivní fibróza jater ovlivňuje jejich sérové hodnoty), zatímco monomery jsou vylučovány ledvinami [11]. Automatizované imunoanalytické metody k měření PINP jsou od firmy Roche a firmy IDS. Roche Cobas detekuje jak trimer, tak monomer. Jedná se tedy o stanovení celkové koncentrace PINP v séru (PINP total). Hodnoty PINP firmy Roche jsou tak ovlivněny renální insuficiencí, a to od hodnot  $eGFR < 0,5 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$  [15]. Naproti tomu imunoanalytické stanovení PINP firmy IDS iSYS stanovuje pouze trimer, a jedná se tedy o stanovení PINP intaktní formy (PINP intact). Vzhledem k minimálnímu ovlivnění hodnot sníženou renální funkcí je tato metoda spolu manuálním stanovením PINP Orion Diagnostika doporučena u pacientů s chronickým renálním selháním [4]. Výsledky rozdílných metod jsou mezi sebou nepřenositelné.

### **Osteokalcin**

Osteokalcin (OC) je hlavním nekolagenním proteinem bílkovinné matrixe kosti. Po vlastní syntéze prochází posttranslační  $\gamma$ -karboxylací, která závisí na vitamínu K. Tato forma má 3 zbytky kyseliny  $\gamma$ -glutamové a nazývá se karboxylovaný osteokalcin. Ten má silnou afinitu k hydroxyapatitu kostní tkáně a je na něj navázán. Původní význam pro mineralizaci se nepotvrdil. [16], ale OC kontroluje tvar a rozměry krystalů [17]. Při kostní resorpci je osteokalcin dekarboxylovaný a uvolněn do cirkulace. Dekarboxylovaný osteokalcin (UnOC) má zřejmě několik endokrinních funkcí. V posledních letech probíhá intenzivní výzkum o významu UnOC v oblasti kognitivních funkcí, při svalové adaptaci na fyzickou aktivitu a v endokrinním systému (sekrece inzulínu, zvýšení citlivosti k inzulínu a sekrece testosteronu) [16,18,19]. V cirkulaci lze detekovat jak karboxylovanou (kostní novotvorba), tak nedostatečně karboxylovanou formu. Navíc v séru cirkuluje také N-terminální-mid fragment osteokalcinu (zbytek 1.–43. aminokyseliny) [11]. Z výše uvedeného vyplývá, že naměřené hodnoty celkového osteokalcinu (karboxylované i dekarboxylované formy) jsou spíše markerem celkového kostního obratu než jen novotvorby.

### **Kostní alkalická fosfatáza**

Prvním identifikovaným sérovým kostním markerem byla v roce 1923 kostní alkalická fosfatáza (bALP) [20].

Tento enzym je přítomen ve všech tkáních a katalyzuje hydrolyzu monoesterů fosfátů. Má řadu izoenzymů v závislosti na místě tkáňové exprese (střevní, placentární, zárodečných buněk, jaterní, ledvinou a kostní) [21]. Kostní izoenzym je klíčový pro kostní mineralizaci. Za fyziologického stavu představuje přibližně 50 % celkové sérové aktivity ALP. Na membráně osteoblastů hydrolyzuje difosfát na anorganický fosfát, který se slučuje s ionty vápníku a hořčíku a tvoří hydroxyapatit. Deficit ALP je spojen s genetickou poruchou hypofosfatázií [22]. Naopak izolovaně zvýšené hodnoty ALP lze pozorovat u Pagetovy choroby a měření ALP nebo bALP se užívá ke sledování efektu terapie. [23]. Díky minimálnímu ovlivnění renálními funkcemi je kostní frakce ALP vhodným markerem u pacientů s chronickým renálním selháním (CKD-MBD) [24].

### Markery kostní resorpce

Jsou to produkty aktivity osteoklastů. CTX-I, NTX-I vznikají katalytickou degradací kolagenu katepsinem K, zatímco ICTP vzniká degradací kolagenu aktivitou matrixových metaloproteináz [11]. Tartarát rezistentní kyselá fosfatáza (TRAP 5b) je enzym, který se vyskytuje v lysosomech. Zatímco hodnoty CTX-I a NTX-I odrážejí resorpční aktivitu osteoklastů, hodnoty TRAP5b spíše reflektují jejich počet [12].

### C-terminální příčně vázaný telopeptid kolagenu typu 1 (CTX-I) a N-terminální příčně vázaný telopeptid kolagenu typu 1 (NTX-I)

Vznikají a jsou uvolňovány do cirkulace během kostní resorpce osteoklasty. Jedná se o C- a N-terminální fragmenty kolagenu obsahující propojovací regiony (cross-links – deoxy pyridinolin a pyridinolin). V séru dochází k spontánní izomerizaci z  $\alpha$ - na  $\beta$ -formu, a proto je někdy užíván termín  $\beta$ -CTX,  $\beta$ -Crosslaps. Tyto fragmenty mohou být stanoveny jak v séru, tak v moči, mají významnou cirkadiánní variabilitu a jejich sérové koncentrace významně klesají po jídle. V séru jsou finálně degradovány na malé fragmenty jako pyridinolin, deoxy pyridinolin a hydroxyprolin, které jsou vyloučeny močí [11,14].

### ICTP

ICTP (C-telopeptid kolagenu typu 1/cross-linked telopeptide of type I collagen) je produktem nefyziologické degradace kolagenu typu 1 pomocí matrixových metaloproteináz (MMP1, 2, 13, 14) [25]. Proto je často využíván jako marker degradace kosti u kostních metastáz a myelomu [11,26,27].

### TRAP5b

Tartarát rezistentní kyselá fosfatáza je syntetizována v kostech, slezině a plicích. Její izoenzym 5b je speci-

fický pro osteoklasty a koreluje s jejich počtem více, než s jejich aktivitou [28]. TRAP5b je nestabilní při pokojové teplotě (max. 8 hodin), v séru při +4 °C 48 hodin a 1 měsíc při -20 °C, její aktivita se snižuje dlouhodobým zmrazením (stabilní 2 roky při -80 °C), hemolýza stanovení významně neovlivňuje [11,29,30]. Koncentrace nejsou ovlivněny renálními funkcemi, proto lze TRAP5b využít jako marker kostní resorpce u pacientů s chronickým renálním selháním [31]. Rovněž je spolu s ICTP využitelný v časně detekci kostních metastáz [32,33].

### DPD

Deoxy pyridinolin (DPD) je spolu pyridinolinem (PYR) produktem degradace kolagenu I, II a III, ale v kostním kolagenu je více DPD, než PYR. Výhodou odběru vzorku je stanovení v moči, což je kompenzováno větší variabilitou výsledků [14]. Je méně specifický než CTX-I a NTX-I [34]. Vzhledem ke snazšímu odběru vzorku by mohl mít význam v případech, v nichž je vyžadován opakovaný odběr vzorku v krátkém intervalu a u dětí. V současnosti je jeho stanovení obsolentní.

### Preanalytická fáze stanovení u doporučených markerů CTX-I a PINP

Preanalytická fáze významně ovlivňuje kvalitu stanovení a interpretaci výsledků CTX-I a PINP. Velmi důležitá je volba odběrové soupravy, aditiva a skladování vzorků do analýzy.

### Odběr a skladování vzorku

CTX-I má vyšší stabilitu v EDTA plazmě (24 hodin při pokojové teplotě, 2–8 dní při teplotě 2–8 °C) než v séru (8 hodin při teplotě 4 °C). PINP je mnohem stabilnější než CTX-I (při pokojové teplotě 24 hodin, při teplotě 2–8 °C 5 dní, a to jak v séru, tak v EDTA-plazmě). Dlouhodobě lze vzorky skladovat při teplotě -20 °C, a to 3 měsíce CTX-I a 6 měsíců PINP. V případě potřeby skladovat vzorky po delší dobu (3 roky) je nutné je zmrazit na teplotu -70 °C. Problém je ale u intaktního PINP, u kterého dlouhodobým skladováním dochází k nárůstu hodnot až o desítky procent. Vzorky na stanovení CTX-I a PINP je možné rozmrazit až 2krát [13,35].

### Ovlivnitelné a neovlivnitelné faktory

Preanalytické faktory rozdělit na ovlivnitelné, neovlivnitelné a asociované s chorobnými stavy nebo léčbou viz tab. 2, tab. 3 a tab. 4 [11–14].

### Faktory asociované s chorobnými stavy

V tab. 4 a tab. 5 jsou uvedeny faktory asociované s chorobnými stavy nebo léčbou. Obecně lze říci, že rozdílnou mírou jsou markery kostního obratu skoro vždy ovlivněny u onemocnění spojených se sekundární osteo-

porózu, a to v závislosti na stadiu a aktivitě onemocnění, typu a dávce léčby.

Po prodělané zlomenině přetrvává zvýšený kostní obrat až 12 měsíců, více je zvýšena novotvorba [36].

**Tab. 2 | Ovlivnitelné faktory**

FAKTOR	EFEKT	VÝZNAM
cirkadiánní variabilita	nejvyšší hodnoty po půlnoci a nejnižší odpoledne, více ovlivněn CTX-I, PINP minimálně	velký
příjem stravy	pokles CTX-I po jídle, PINP minimálně	velký
menstruační cyklus	kostní obrat je nižší v luteální fázi	nízký
roční období	vyšší kostní obrat v zimě (deficit 25-OH D), významnější u seniorů	nízký
fyzická aktivita	intenzivní fyzická aktivita zvyšuje CTX-I a snižuje PINP	nízký
návyky	excesivní užívání alkoholu, cigaret může ovlivnit	nízký

**Tab. 3 | Neovlivnitelné faktory**

FAKTOR	EFEKT	VÝZNAM
věk	vysoký kostní obrat u novorozenců, pokles v dětství, nárůst v pubertě, minimum ve 4. dekádě u žen, v 5. dekádě u mužů, nárůst po menopauze	velký
pohlaví	mladí muži do 35 let mají vyšší kostní obrat než ženy, postmenopauzální ženy mají vyšší kostní obrat než stejně staří muži	velký
menopauza	vyšší kostní obrat za několik měsíců od posledních menzes a přetrvá několik let i déle.	velký
těhotenství, kojení	vyšší kostní obrat, nejvyšší ve 3. trimestru	nízký
geografie, etnicita	rozdíly v BMD a incidenci zlomenin, lokální rozdíly spíše dané životním stylem	nízký

**Tab. 4 | Ovlivnění kostního obratu klinickým stavem**

EFEKT	KLINICKÉ STAVY
zvýšený kostní obrat	hyperparatyreóza, hypertyreóza, mnohočetný myelom (hlavně CTX-I), metastázy do kostí, dlouhodobá imobilizace, akromegalie, Crohnova choroba, anorexia nervosa, nové zlomeniny, revmatoidní artritida, jaterní selhání (konečná fáze hlavně PINP), těhotenství, laktace
snížený kostní obrat	hypoparatyreóza, hypotyreóza, hyperkortizolismus, deficit růstového hormonu, obezita, diabetes mellitus 2. typu

**Tab. 5 | Ovlivnění kostního obratu léky**

EFEKT	KLINICKÉ STAVY
LÉK	EFEKT
kortikoidy intravenózně/perorálně	pokles PINP a mírný nárůst CTX-I na počátku léčby, pak pokles
inhibitory periferních aromatáz obdobné u agonistů GhRH	zvýšení kostního obratu o 30 %, více resorpce
vápník a vitamin D	mírný pokles kostního obratu, předávkování vitaminu D vede k vysokému obratu, více resorpce
hormonální antikoncepce	estrogenní snižuje kostní obrat, medroxyprogesteron zvyšuje PINP, dlouhodobě pokles kostní hmoty a zvýšení resorpce
léčba růstovým hormonem	zvyšuje kostní novotvorbu
antiepileptika	dlouhodobá terapie zvyšuje kostní obrat
tiazidová diuretika	snižují kostní obrat
antagonisté vitaminu K	bez efektu na PINP a CTX-I

Chronická renální insuficience může mít jak zvýšený, tak normální nebo snížený kostní obrat v závislosti na typu kostní renální poruchy (CTX-I i PINP total se v séru významně kumulují) [15,37].

## Harmonizace a preciznost měření BMT

### Harmonizace CTX-I a PINP očima studií referenčních intervalů

Harmonizace výsledků měření má zcela zásadní význam pro jejich klinickou interpretaci, pro srovnatelnost s jinými metodami a k záruce její nezávislosti na použité měřící platformě, metodě měření a laboratoři, ve které se měření provádí (ICHCL AACC, IFCC). Zásadní podmínkou harmonizovaných výsledků je standardizace metody a metrologická návaznost kalibrace na certifikovaný referenční materiál. Pokud tyto podmínky nejsou splněny, lze harmonizace výsledků dosáhnout pouze použitím stejné metody v různých laboratořích. Shrňme-li situaci, nezbyvá než konstatovat, že vlivem nedostatku harmonizace nejsou k dispozici ani obecné referenční intervaly obou doporučených markerů [38,39]. Harmonizace u CTX-I a PINP proběhla v Austrálii v roce 2014 stanovením hodnot populačních referenčních intervalů pomocí diagnostik Roche. Zásadní východiska této požadované harmonizace, která mají být respektována ještě před laboratorním měřením, jsou dva:

- omezení preanalytických vlivů snížením dávek jídla před odběrem a respektování diurnálních variací pomocí raního odběru nalačno
- důsledné používání harmonizovaných jednotek měření, ng/l u CTX-I a µg/L u PINP a jejich vyžadování v programech Externího hodnocení kvality (EHK)

Ovlivnění výsledků CTX-I použitou metodou měření je významně vyšší než u PINP [38,39]. Z několika dalších studií referenčních intervalů [40,41], plyne, že difference mezi testovacími soupravami u CTX-I běžně dosahují hodnot až 30 %, zatímco u PINP jsou jejich hodnoty minimální.

### Mezilaboratorní srovnatelnost CTX-I a PINP očima dat programů externího hodnocení kvality

Z dat uvedených v tab. 6 a tab. 7 je zřejmá solidní analytická spolehlivost měření v jednotlivých laboratořích, stabilní v čase (5 let), ale zároveň i nutnost maximální metodické unifikace, aby bylo dosaženo také solidní mezilaboratorní reprodukovatelnosti. Z dat obou tabulek výsledků programů EHK (SEKK a RfB Německo) je závislost míry ovlivnění výsledků použitou metodou dobře patrná. Stejně zřetelně je vidět již uvedená vyšší závislost CTX-I a malá závislost PINP na použité metodě.

#### DOPORUČENÍ SMOS a ČSKB ČLS JEP č. 3:

##### Opatření k minimalizaci variability stanovení PINP a CTX-I

- Odběr vzorku provádět po nočním lačnění a zajistit, aby pacient nebyl vystaven 24 hodin před odběrem enormní fyzické zátěži (u PINP – lačnění není třeba)
- Vzorky odebírat vždy dopoledne mezi 7.-10. hodinou
- Akceptovatelné jsou jak sérum, tak EDTA-plazma. EDTA-plazma je vhodnější, když není možno CTX-I zpracovat do 8 hodin od odběru
- Optimální doba separace krvinek od plazmy nebo séra je do 2 hodin od odběru

Tab. 7 | Homogenita měřících systémů použitých v programu EHK

cyklus	Roche (%)
SEKK 2015 CTX-I	97
SEKK 2019 CTX-I	97
RfB* DE 2019	74
SEKK 2015 PINP	98
SEKK 2019 PINP	100
RfB* DE 2019	69

\*Referenzinstitut für Bioanalytik, Bonn, Německo (DE)

Tab. 6 | Mezilaboratorní reprodukovatelnost měření CTX-I a PINP ve dvou programech EHK akreditovaných podle normy ISO 17043

cyklus	hodnoty CV (%)		
	SEKK 2015	SEKK 2019	RfB (DE)* 2019
CTX-I Roche	6,05	6,5	–
CTX-I všichni	6,2	6,5	23
PINP Roche	7,5	7,6	–
PINP všichni	7,6	7,6	8,8

\*Referenzinstitut für Bioanalytik, Bonn, Německo (DE)

- **PINP není vhodným parametrem při léčbě kortikoidy podávanými intravenózně anebo perorálně kromě monitorace efektu anabolické terapie**
- **Pokud nejsou vzorky zpracovány v den odběru, je možné je zmrazit a ideálně analyzovat posléze najednou s použitím jedné šarže diagnostické soupravy, a to především v klinických studiích**

Samotné zhodnocení výsledku by mělo probíhat v kontextu s účelem, dále se znalostí klinického stavu, komorbidit a aktuální terapie.

## Referenční meze

Referenční meze jsou základním nástrojem v hodnocení výsledků. V případě kostních markerů je třeba v jejich hodnocení brát v úvahu účel, aktuální klinický stav a medikaci.

## Dětská populace

I když využití markerů kostního obratu v dětské populaci není předmětem této publikace, je nutné si uvědomit, že u dětí a adolescentů referenční meze vykazují významnou závislost na věku, pohlaví stadiu puberty, růstu a metabolismu a také zároveň na hladinách vitamínu D [42]. Jejich hodnocení tedy patří do rukou zkušených odborníků na kostní metabolismus u dětí. Pro českou populaci (1–18 let, n = 439) jsou dostupná referenční rozmezí pro PINP a osteokalcin [43]. Pro CTX-I a evropskou kohortu existují data (n = 1 946) v korelaci na výšku a věkové rozmezí 3,5–8,5 roku [44]. Dále existují data z německé kohorty (2 měsíce–18 let, n = 572) v korelaci s věkem, výškou, hmotností a stadiem puberty pro CTX-I, osteokalcin, BALP, ICTP a TRAP5b [45] a z kanadské kohorty (6–18 let, n = 356) pro CTX-I, PINP, osteokalcin, ALP a BALP v korelaci s BMI, vitamínem D a PTH [42].

## Dospělá populace

I u této populace jsou hodnoty kostních markerů závislé na pohlaví a věku jak u žen, tak i u mužů. Optimálním věkem pro stanovení referenčních mezí u žen je 30–45 let [4]. Důvodem je ukončení růstového období a zachovaná hormonální stimulace kosti. Ze stejných

důvodů je u mužů optimální období pro stanovení referenčních mezí 35–50 let (pozdější ukončení růstu).

V posledních letech bylo publikováno několik kohort s problematikou referenčních rozmezí. Rozdíly v jednotlivých kohortách u premenopauzálních žen shrnuje tab. 8.

U dvou nejčastěji užívaných automatických analytických systémů firem Roche (Cobas) a IDS (iSYS) lze konstatovat, že referenční hodnoty se u žen prakticky neliší u PINP (pokud mají normální renální funkce), ale liší se u CTX-I. Rozdíly jsou dány mírně odlišnými věkovými skupinami a exclusion kritérii v jednotlivých kohortách [4].

Hodnoty kostních markerů jsou i u zdravých postmenopauzálních žen vyšší, než u premenopauzálních. Referenční meze postmenopauzálních žen Cobas, Roche [49] a iSYS, IDS [40], viz tab. 9.

Tab. 10 a tab. 11 shrnují referenční meze u imunoanalytického systému Roche (Cobas).

Stejně tak, jako je méně častá osteoporóza u mužů, je i méně publikací věnovaných referenčním mezím u mužů [39,40,54].

Ve studii Olmose a kol. [54] byly zjištěny referenční meze u mužů 17–71 µg/l pro PINP a 70–681 ng/l pro CTX-I (muži > 50 let, 25-OH D > 75 nmol/l, BMD T-skóre > -2,5 SD a PTH < 6,85 pmol/l). Medián PINP byl 33,2 µg/l a medián CTX-I byl 270 ng/l.

V tab. 12 a tab. 13 jsou shrnuty referenční rozmezí u mužů pro imunoanalytický systém firmy IDS (iSYS).

## Nastavení referenčních mezí a cílových hodnot pro léčbu osteoporózy

Premenopauzální referenční hodnoty u žen a u mužů mezi 30.–50. rokem věku odpovídají období vyrovnané

Tab. 9 | Rozpětí referenčních mezí u postmenopauzálních žen

	CTX-I (ng/l)	PINP (ng/l)
Roche	112–1 018	19–100
IDS	90–1 050	18–102

Tab. 8 | Rozpětí referenčních mezí u premenopauzálních žen z jednotlivých studií

	referenční meze pro CTX-I (ng/l)			referenční meze pro PINP (ng/l)		
	dolní mez	medián	horní mez	dolní mez	medián	horní mez
Roche*	94–114	255–317	484–629	16,2–22,7	36,0–38,7	63,1–78,2
IDS*	50–109	230–249	544–670	12,9–21,8	36,6–36,7	65,5–66,8

\*[38,41,46–49]

\*[40,41,50]

kostní remodelace. Jejich využití jako základních referenčních mezí má 2 důvody:

- hodnocení abnormalit kostního obratu v premenopauzálním období u žen a v příslušné věkové kategorii u mužů
- cílové hodnoty pro léčbu postmenopauzální osteoporózy a osteoporózy u mužů

Horní referenční meze u postmenopauzálních žen a starších mužů jsou nápomocné v případě, jestliže hodnotíme pravděpodobnost abnormálního kostního obratu (sekundární osteoporózy, nebo jiné sekundární příčiny) u osob příslušného věku a pohlaví. Hodnoty nad horní referenční mezi upozorňují na možnou sekundární příčinu.

U žen je tedy vhodné nastavit premenopauzální hodnoty jako základní a horní referenční mez postmenopauzálních hodnot jako významně patologickou mez. Tím se omezí chybná interpretace při neznalosti menopauzálního statutu vyšetřované ženy a i případné hormonální substituce.

U mužů lze akceptovat hodnoty mezi 30.–50. rokem věku jako základní referenční rozmezí, nebo hodnoty u mužů nad 50 let za předpokladu BMD mimo pásmo osteoporózy, dostatečné substituce vitamínem D a absence sekundární hyperparatyreózy.

Fyziologicky u mužů kostní obrat s věkem klesá a je nižší, než u postmenopauzálních žen. Proto významně patologická mez by měla být definovaná jako významně se lišící se od horní referenční meze, ale nižší, než u žen.

Hodnoty mediánu lze užít jako cílové hodnoty, která prokazuje dobrý efekt anti-resorpční léčby a dobrou komplianci s léčbou. Hodnoty kostního obratu pod mediánem základního referenčního rozmezí jsou spojeny s nejnižším rizikem vzniku osteoporotických zlomenin [5] a největším efektem anti-resorpční léčby [55].

V České republice se majoritně využívá stanovení CTX-I a PINP na automatických imunoanalýzátorech firmy Roche. Jak je ukázáno v přechozích tabulkách referenční meze jsou u kostních markerů především závislé na definování referenční populace (věk, komorbidita, stav zásobení vitamínem D, BMD, hodnoty PTH, užívání kontracepce atd).

#### DOPORUČENÍ SMOS a ČSKB ČLS JEP č 4:

##### Doporučení k nastavení referenčních mezí pro CTX-I a PINP

- Cílem je sjednocení interpretace výsledků CTX-I a PINP v rámci ČR
- U žen je tedy vhodné nastavit premenopauzální hodnoty jako základní a horní referenční mez postmenopauzálních hodnot jako významně patologickou mez

Tab. 10 | CTX- I (ng/l), Roche Elecsys. Upraveno podle [51]

POPULACE	CTX-I (ng/l)			
	N	průměr	SD	průměr +2SD
premenopauzální ženy	254	299	137	573
postmenopauzální ženy	429	556	226	1 008
muži 30–50 let	165	300	142	584
muži 50–70 let	109	304	200	704
muži > 70 let	365	394	230	854

Tab. 11 | PINP (µg/l), Roche Elecsys. Upraveno podle [52,53]

POPULACE	PINP (µg/l)			
	N	medián	dolní mez	horní mez
premenopauzální ženy	129	27,8	15,1	58,6
postmenopauzální ženy	290	42,9	20,3	76,3
muži 21–30 let	n	n	38,1	138,5
muži 31–40 let	n	n	28,2	85,7
muži 41–50 let	n	n	23,1	70,7
muži 51–60 let	n	n	21,4	65,0
muži 61–70 let	n	n	17,7	67,5

n – nestanoveno

- U mužů lze akceptovat hodnoty mezi 30.–50. rokem věku jako základní referenční rozmezí

Doporučené nastavení referenčních mezí je navrženo pro imunoanalytické systémy firmy Roche v tab. 14

Tab. 12 | CTX- I (ng/l), iSYS IDS. Upraveno podle [40]

POPULACE	N	CTX-I (ng/l)	
		dolní mez	horní mez
premenopauzální ženy	382	50	670
postmenopauzální ženy	450	90	1 050
muži 35–49 let	349	90	780
muži 50–69 let	491	60	730
muži > 70 let	139	50	610

Tab. 13 | PINP (µg/l), iSYS IDS. Upraveno podle [40]

POPULACE	N	PINP (µg/l)	
		dolní mez	horní mez
premenopauzální ženy	382	19,3	76,3
postmenopauzální ženy	450	18,2	102,3
muži 35 -49 let	349	17,3	80,7
muži 50-69 let	491	14,9	73,9
muži > 70 let	139	15,0	68,1

Tab. 14 | Harmonizované konsenzuální referenční meze pro klinické využití CTX-I a PINP v České republice pro imunoanalytický systém firmy Roche

REFERENČNÍ MEZE navržené pro klinické využití	CTX-I (ng/l)		PINP (µg/l)	
	ženy	muži	ženy	muži
<b>dolní základní</b> referenční mez	100	70	20	20
<b>horní základní</b> referenční mez	600	700	70	70
<b>horní patologická</b> mez	1000	850	100	100
<b>medián</b>	300	270	36	33

Tab. 15 | Harmonizované konsenzuální referenční meze pro klinické využití CTX-I a PINP v České republice pro imunoanalytický systém firmy IDS

REFERENČNÍ MEZE navržené pro klinické využití	CTX-I (ng/l)		PINP (µg/l)	
	ženy	muži	ženy	muži
<b>dolní základní</b> referenční mez	50	90	20	20
<b>horní základní</b> referenční mez	670	780	75	80
<b>horní patologická</b> mez	1050	850	100	100
<b>medián</b>	230	280	36	38

a IDS v **tab. 15**. Tyto meze jsou konsenzuální na základě dat uvedených v **tab. 8–13**.

## Využití kostních markerů v klinické praxi

Diagnóza osteoporózy je až do současnosti založena na splnění denzitometrického kritéria osteoporózy ( $T$ -skóre  $\leq -2,5$ ) a/nebo prodělání osteoporotické zlomeniny [56,57]. Kostní denzita velké části pacientů s „osteoporotickou“ zlomeninou je však mimo pásmo osteoporózy [58]. Byla identifikována řada rizikových faktorů, včetně nástrojů na kalkulaci rizika osteoporotické zlomeniny [59,60]. Zároveň byla kalkulace rizika zahrnuta v některých doporučeních do indikačních kritérií k léčbě [61].

Markery kostního obratu u osteologických pacientů mají následující význam [61,62]:

- predikují riziko zlomeniny nezávisle na BMD u neléčených pacientů
- predikují míru poklesu BMD u neléčených pacientů
- predikují efektivitu snížení rizika zlomeniny již 3–6 měsíců po zahájení léčby
- predikují míru nárůstu BMD u léčených pacientů
- pomáhají určit, zda pacienti užívají léčbu (kompliance a perzistence)
- pomáhají stanovit délku přerušování terapie

## Význam BTM v diagnostice a v diferenciální diagnostice osteoporózy

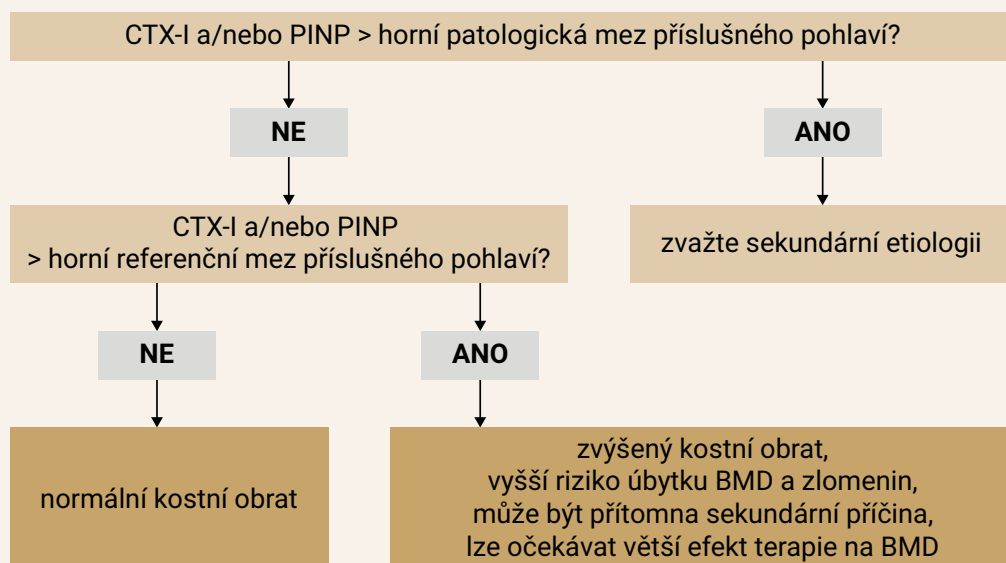
Přestože markery kostního obratu pomáhají v pochopení celé řady patofyziologických procesů v kosti [63], nelze je využít k diagnostice osteoporózy. Na základě znalosti hodnoty kostního markeru nelze určit, zda se

jedná o osteoporózu, či nikoliv. Rovněž tak limitovaný význam mají v diferenciální diagnostice, i když hodnoty zvýšené nad referenční mez příslušného věku a pohlaví, nebo naopak snížené u hypokortizolizmu a hypotyreóze, mohou upozornit na možnou sekundární etiologii osteoporózy [14]. Izolovaně zvýšené hodnoty ALP nebo bALP mohou pomoci diagnostikovat Pagetovu chorobu, nízké hodnoty naopak mohou svědčit pro hypofosfatázii. TRAP5b, bALP či intact PINP mohou mít význam v rozlišení histologických typů CKD-MBD [64]. Hlavní význam mají kostní markery především jako rizikový faktor zlomenin, mají prediktivní hodnotu změny BMD a jsou velmi cenné při kontrole efektu terapie.

## Prediktivní hodnota BTM

Zvýšený kostní obrat (nad premenopauzální hodnoty) je u postmenopauzálních žen spojen se zvýšenou ztrátou kostní hmoty, především pokud je více zvýšena resorpce, než novotvorba [65–67]. Tato korelace je nejvýznamnější v časně postmenopauze, v porovnání s pozdějším obdobím (nad 70 let) nebo v premenopauzálním období [68]. BTM predikují i změnu BMD po zahájení anti-resorpční terapie. Čím vyšší je hodnota kostního obratu, tím větší bude pravděpodobně nárůst BMD během terapie [69–70]. Tato data vycházejí z epidemiologických studií, tedy na individuální úrovni nemusí vždy odpovídat předpokladům z populačních studií. Zvýšené hodnoty BTM především predikují riziko osteoporotické zlomeniny a jsou považovány za nezávislý prediktivní faktor. Jak zvýšené hodnoty PINP, tak i CTX-I přibližně 1,2krát zvyšují, nezávisle na BMD, riziko osteoporotické zlomeniny, především proximálního femoru [71]. V **příloze 1** je navržen algorit-

### Příloha 1 | Algoritmus hodnocení vstupního vyšetření





mus hodnocení vstupního vyšetření kostních markerů ve vztahu k diferenciální diagnostice osteoporózy a k jejich prediktivní hodnotě.

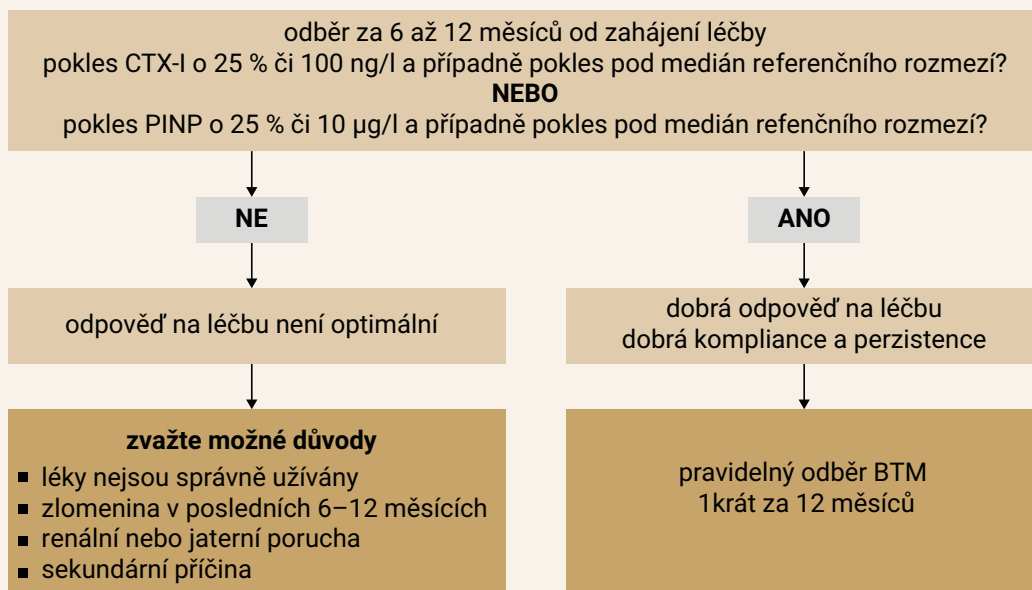
Poslední významnou prediktivní oblastí jsou nádorová onemocnění. Zvýšené hodnoty markerů kostní resorpce ICTP a CTX-I, případně TRAP5b reflektují změny v kostním metabolismu, které jsou asociované s nádorovým onemocněním, respektive s postižením kostní tkáně nádorovým onemocněním. Dále predikují zvýšené riziko tzv. skeletal related events, progresse onemocnění, odpověď na léčbu a kratší dobu přežití u mnohočetného mye-

lomu [26] a také solidních nádorů především plic, prsu a prostaty [27,33].

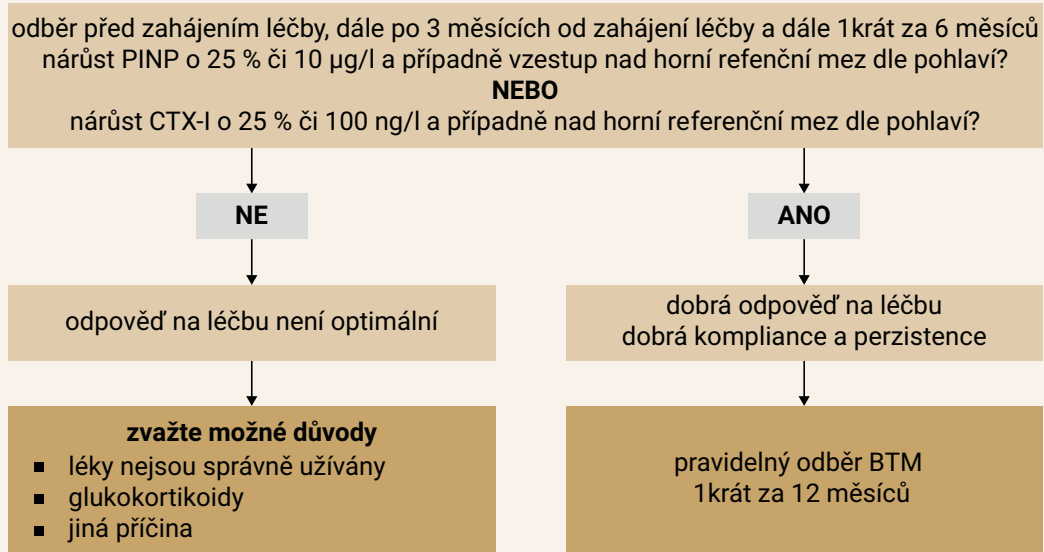
### BTM a terapie

Logicky lze usuzovat, že při znalosti vstupních hodnot kostních markerů by bylo možné volit užití anti-resorpčních léků (denosumab, bisfosfonáty, SERM) u vysokého kostního obratu, a naopak anabolických léků (teriparatid, abaloparatid) u nízkého kostního obratu. Tento přístup není u primární osteoporózy v současnosti doložen žádnými výsledky klinických studií [5].

## Příloha 2 | Algoritmus hodnocení vyšetření během anti-resorpční terapie



## Příloha 3 | Algoritmus hodnocení vyšetření během anabolické terapie



Svůj význam však kostní markery prokázaly ve sledování efektu terapie. Neboť přestože je denzitometrie „zlatým standardem“ změny BMD jsou velmi malé. Významných změn (3–6 % u proximálního femoru a 2–4 % u lumbální páteře) dosahujeme většinou až po 2 letech terapie s výjimkou léčby teriparatidem a denosumabem [5,14,61]. Oproti tomu změny kostních markerů lze pozorovat již po několika dnech (denosumab, intravenózní bisfosfonáty), až 2–3 měsících (perorální bisfosfonáty, SERM) od zahájení terapie [13]. Bisfosfonáty a denosumab snižují kostní obrat o 40–85 %, nejvíce denosumab a kyselina zoledronová, zatímco SERM o 30–40 % [11]. K hodnocení významnosti změny hodnoty kostního markeru je třeba znát hodnotu minimální klinicky významné změny (LSC), která je u PINP a CTX-I 25 % [9]. V Sheffieldu převedli procentuální hodnoty do praktičtější absolutní hodnoty, tj. LSC pro PINP > 10 µg/l a LSC pro CTX-I > 100 ng/l. Pokud je léčba efektivní dojde ke změně větší než LSC. Protože nejnižší riziko zlomenin je při hodnotách kostních markerů pod mediánem referenčního rozmezí premenopauzálních žen a zároveň vstupní hodnoty se mohou mezi pacienty lišit až o desítky procent, je vhodné rozhodnout, zda kontrolní měření BTM vykazuje pokles pod hodnotou tohoto mediánu [5]. Tuto myšlenku podporuje i zjištění, že čím větší je pokles hodnot kostních markerů u anti-resorpčních léků, tím větší je snížení rizika vertebrálních zlomenin [55]. V Příloze 2 je navržen algoritmus zhodnocení změn kostních markerů při monitoraci efektu terapie u anti-resorpční léčby.

#### POZNÁMKA:

V případě potřeby časnější odběru markeru kostního obratu je nutné brát ohled na omezení frekvence úhrady u CTX-I (1krát za 6 měsíců) a PINP (1krát za 3 měsíce). Odběr musí být proveden za standardních podmínek, viz preanalytická variabilita! (např. sladký čaj = pokles CTX-I až o 50 %).

U anabolické terapie dochází opačně ke zvýšení PINP již během několika dnů, zatímco kostní resorpce se zvyšuje méně a později s maximem do 3 do 6 měsíců. Tyto změny jsou pomalejší u pacientů předléčených alendronátem, než raloxifenem nebo risedronátem. Romosozumab indukuje zvýšení PINP během 14. dní doprovázené obdobným poklesem CTX-I. Následně dochází k mírnému vzestupu CTX-I, ale stále pod výchozí hodnotu. Obdobně dochází k poklesu PINP, ale hodnoty PINP zůstávají nad bazální hodnotou [11]. V příloze 3 je navržen algoritmus zhodnocení změn kostních markerů při monitoraci efektu terapie u anabolické léčby.

#### POZNÁMKA:

V případě odběru markeru kostního obratu za 3 měsíce od zahájení terapie, je nutné brát ohled na omezení frekvence úhrady u CTX-I (1krát za 6 měsíců) a PINP (1krát za 3 měsíce). Prakticky to může znamenat odběr po 3 měsících pouze PINP a po 6 měsících PINP a CTX-I. Nárůst CTX-I bez vzestupu PINP by mohl znamenat i sekundární etiologii.

#### DOPORUČENÍ SMOS a ČSKB ČLS JEP č. 5:

##### Definice LSC u CTX-I a PINP pro potřeby monitorování efektu léčby

**Hodnota 25 % představuje LSC (minimální signifikantní změna) pro sérové hodnoty CTX-I a PINP nebo lze využít i absolutní změny sérových hodnot, tj. o 100 ng/l u CTX-I a o 10 µg/l u PINP.**

#### Přerušení terapie

Přerušení léčby denosumabem je doprovázeno nárůstem kostního obratu již 3 měsíce po vynechání plánované dávky, s postupným nárůstem kostního obratu nad vstupní úroveň s vrcholem 12–18 měsíců po poslední dávce a následným poklesem. Zároveň dochází k poklesu kostní denzity k vstupním hodnotám. Tento „re-bounce“ fenomén může být u některých pacientů doprovázen vznikem vertebrálních zlomenin v obdobné četnosti jako u neléčených. Ve větším riziku jsou pacienti s předchozí vertebrální zlomeninou [72].

Takový „re-bounce“ fenomén nebyl popsán po léčbě bisfosfonáty. Proto ASBMR pracovní skupina doporučuje po 5leté léčbě perorálními a po 3leté léčbě intravenózními bisfosfonáty zhodnotit další pokračování v léčbě. U žen ve vysokém riziku (jako např. senioři, nízké T-skóre v proximálním femoru, předchozí významná osteoporotická zlomenina nebo vysoké riziko zlomenin) je vhodné pokračovat v léčbě u perorálně podávaných bisfosfonátů až 10 let a u intravenózně podávaných bisfosfonátů 6 let [73]. V období po přerušení léčby jsou pak kostní markery vhodným parametrem sledování změn kostního metabolismu. Změna BTM predikuje změnu BMD po přerušení léčby především v oblasti proximálního femoru, výsledky BMD v oblasti lumbální páteře mohou být zkresleny degenerativními změnami [74,75]. Vzestup BTM o LSC nebo nad medián premenopauzálních hodnot by měl vést k posouzení opětovného zahájení léčby [5].

Ve studii TRIO porovnávací 3 perorální bisfosfonáty došlo během prvních 2 let léčby k odpovídajícímu poklesu BTM. Po následném přerušení terapie na dobu 2 let bylo možné sledovat postupný vzestup BTM většinou pod mediánem premenopauzálních hodnot a mírný, postupný pokles BMD v celkovém proximálním femoru k počátečním hodnotám. Míra poklesu BMD odpovídala míře vzestupu BTM, především CTX-I [74,75].

Analýza podskupin studie HORIZON prokázala obdobný, ale delší efekt u kyseliny zoledronové. Jedna dávka kyseliny zoledronové vedla k redukci rizika zlomenin po dobu 3 let [76]. Antiresorpční efekt kyseliny zoledronové na BMD a BTM přetrvává až 5 let [77]. V roce 2019 byla publikována studie sledování efektu přerušení léčby po 5 letech užívání alendronátu a 3 intravenózních dávkách kyseliny zoledronové ve studii FLEX a HORIZON-PFT Extension 1 [78]. Po přerušení byla zaznamenána stabilní BMD u kyseliny zoledronové po dobu 1,5 roku, a pak mírný pokles o 1,2 % za 3 roky po přerušení. U pacientů léčených alendronátem byl zřetelný pokles BMD již od počátku přerušení a po 3 letech byl větší (o 2,3 %) než u kyseliny zoledronové [78]. Tyto změny jsou stále v rámci běžné chyby měření denzitometru (2–4 % L páteř, 3–6 % HIP) [61]. PINP analyzované v této studii po 3 letech vzrostlo > 36 µg/l (medián premenopauzálních žen) u 42 % pacientek po léčbě alendronátem a pouze u 24,6 % pacientek po léčbě kyselinou zoledronovou [78]. V příloze 4 je navržen algoritmus zhodnocení změn kostních markerů při monitoraci efektu terapie u antiresorpční léčby [79].

#### Poděkování

Autoři děkují slečně Kateřině Škorvánkové za pomoc s překreslením obr. 1 a obr. 2 dle původního originálu se svolením autorů.

Autor a spoluautoři práce prohlašují, že v souvislosti se vznikem a publikací článku nejsou ve střetu zájmů a publikace nebyla podpořena žádnou farmaceutickou nebo diagnostickou firmou.

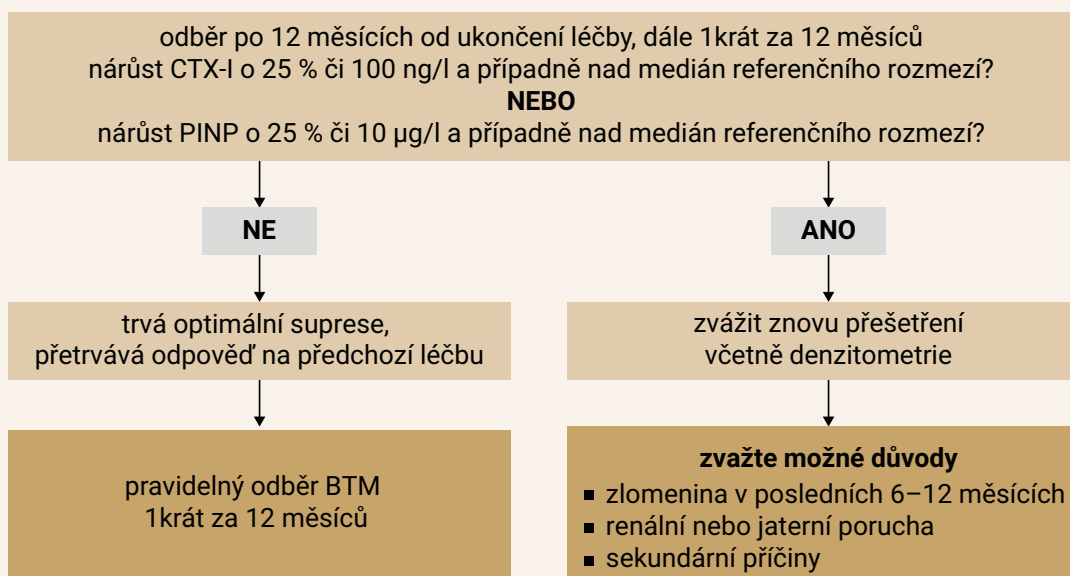
Hlavní autor Richard Pikner je honorovaný přednášející a člen poradního sboru společnosti Amgen Česká re-

publika, honorovaný přednášející společností Takeda, Roche, DiaSorin, Abbott, Beckmann-Coulter

#### Literatura

1. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019; 30(1): 3–44. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>.
2. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2013; 8(1–2): 137. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0137-0>.
3. Stepan JJ, Vaculik J, Pavelka K et al. Hip Fracture Incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a Basis of the Country-Specific FRAX Model. *Calcif Tissue Int* 2012; 90(5): 365–372. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9582-9>.
4. Morris HA, Eastell R, Jorgensen NR et al. Clinical usefulness of bone turnover marker concentrations in osteoporosis. *Clin Chim Acta* 2017; 467: 34–41. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.06.036>.
5. Eastell R, Pigott T, Gossiel F et al. Diagnosis of Endocrine Disease: Bone turnover markers: are they clinically useful? *Eur J Endocrinol* 2018; 178(1): R19–R31. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0585>.
6. Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016; 8(6): 225–235. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1177/1759720X16670154>.
7. Sims NA, Martin TJ. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *Bonekey Rep* 2014; 3: 481. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.215>.
8. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21(2):115–137. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0395>.
9. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011; 22(2): 391–420. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1501-1>.

#### Příloha 4 | Algoritmus hodnocení vyšetření při přerušení terapie



10. Bauer D, Krege J, Lane N et al. National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges. *Osteoporos Int* 2012; 23(10): 2425–2433. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00198-012-2049-z>>.
11. Szulc P. Bone turnover: Biology and assessment tools. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32(5): 725–738. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.003>>.
12. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(11): 908–923. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30184-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30184-5)>.
13. Szulc P, Naylor K, Hoyle NR et al. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Osteoporos Int* 2017; 28(9): 2541–2556. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00198-017-4082-4>>.
14. Naylor K, Eastell R. Bone turnover markers: use in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8(7): 379–89. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2012.86>>.
15. Cavalier E, Lukas P, Carlisi A et al. Aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) in chronic kidney disease patients: the assay matters. *Clin Chim Acta* 2013; 425: 117–118. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.07.016>>.
16. Moser SC. Osteocalcin – A Versatile Bone-Derived Hormone. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 9: 6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00794>>.
17. Boskey AL, Gadaleta S, Gundberg C et al. Fourier transform infrared microspectroscopic analysis of bones of osteocalcin-deficient mice provides insight into the function of osteocalcin. *Bone* 1998; 23(3): 187–196. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(98\)00092-1](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(98)00092-1)>.
18. Liu Y, Liu X, R Lewis J et al. Relationship between serum osteocalcin/undercarboxylated osteocalcin and type 2 diabetes: a systematic review/meta-analysis study protocol. *BMJ Open* 2019; 9(3): e023918. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023918>>.
19. Wei J, Karsenty G. An overview of the metabolic functions of osteocalcin. *Rev Endocr Metab Disord* 2015; 16(2): 93–98. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s11154-014-9307-7>>.
20. Siller AF, Whyte MP. Alkaline Phosphatase: Discovery and Naming of Our Favorite Enzyme. *J Bone Miner Res* 2018; 33(2): 362–364. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/jbmr.3225>>.
21. Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline Phosphatase: An Overview. *Indian J Clin Biochem* 2014; 29(3): 269–278. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s12291-013-0408-y>>.
22. Szabo SM, Tomazos IC, Petryk A et al. Frequency and age at occurrence of clinical manifestations of disease in patients with hypophosphatasia: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 85. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1186/s13023-019-1062-0>>.
23. Tan A, Goodman K, Walker A et al. Long-Term Randomized Trial of Intensive Versus Symptomatic Management in Paget's Disease of Bone: The PRISM-EZ Study. *J Bone Miner Res* 2017; 32(6): 1165–1173. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3066>>.
24. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017; 92(6): 26–36. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.006>>.
25. Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA et al. The Type I Collagen Fragments ICTP and CTX Reveal Distinct Enzymatic Pathways of Bone Collagen Degradation. *J Bone Miner Res* 2003; 18(5): 859–867. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.5.859>>.
26. Terpos E, Sezer O, Roodman D et al. The use of biochemical markers of bone remodeling in multiple myeloma: a report of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2010; 24(10): 1700–1712. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/leu.2010.173>>.
27. Voorzanger-Rousselot N, Juillet F, Mareau E et al. Association of 12 serum biochemical markers of angiogenesis, tumour invasion and bone turnover with bone metastases from breast cancer: a cross-sectional and longitudinal evaluation. *Br J Cancer* 2006; 95(4):506–514. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603285>>.
28. Halleen JM, Tiitinen SL, Ylipahkala H et al. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP 5b) as a marker of bone resorption. *Clin Lab* 2006; 52(9–10): 499–509.
29. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP et al. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Transl Med* 2013; 11:201. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-201>>.
30. Haima P. Tartrate-Resistant Acid Phosphatase active isoform 5b. A biomarker for osteoclastic bone-resorption activity in renal insufficiency and cancer. Dostupné z WWW: <[http://www.life-force-health.com/cms/wp-content/afbeeldingen/2015/02/TECO\\_TRAP5b\\_GB\\_0113\\_B.pdf](http://www.life-force-health.com/cms/wp-content/afbeeldingen/2015/02/TECO_TRAP5b_GB_0113_B.pdf)>. [30–12–2019].
31. Shidara K, Inaba M, Okuno S et al. Serum Levels of TRAP5b, a New Bone Resorption Marker Unaffected by Renal Dysfunction, as a Useful Marker of Cortical Bone Loss in Hemodialysis Patients. *Calcif Tissue Int* 2008; 82(4): 278–287. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00223-008-9127-4>>.
32. Tang C, Liu Y, Qin H et al. Clinical significance of serum BAP, TRACP 5b and ICTP as bone metabolic markers for bone metastasis screening in lung cancer patients. *Clin Chim Acta* 2013; 426: 102–107. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.09.011>>.
33. D'Oronzo S, Brown J, Coleman R. The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies. *J Bone Oncol* 2017; 9: 1–9. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jbo.2017.09.001>>.
34. Park SG, Jeong SU, Lee JH et al. The Changes of CTX, DPD, Osteocalcin, and Bone Mineral Density During the Postmenopausal Period. *Ann Rehabil Med* 2018; 42(3):441–448. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.5535/arm.2018.42.3.441>>.
35. Lombardi G, Lanteri P, Colombini A, Banfi G. Blood biochemical markers of bone turnover: pre-analytical and technical aspects of sample collection and handling. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(5): 771–789. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1515/cclm-2011-0614>>.
36. Ingle BM, Hay SM, Bottjer HM et al. Changes in Bone Mass and Bone Turnover Following Distal Forearm Fracture. *Osteoporos Int* 1999; 10(5): 399–407. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s001980050246>>.
37. Delanaye P, Souberbielle J-C, Lafage-Proust M-H et al. Can we use circulating biomarkers to monitor bone turnover in CKD haemodialysis patients? Hypotheses and facts. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(5): 997–1004. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/ndt/gft275>>.
38. Eastell R, Garnero P, Audebert C et al. Reference intervals of bone turnover markers in healthy premenopausal women: Results from a cross-sectional European study. *Bone* 2012; 50(5): 1141–1147. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.02.003>>.
39. Chubb P, Byrnes E, Manning L, et al (2015) Reference intervals for bone turnover markers and their association with incident hip fractures in older men: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(1): 90–99. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1210/jc.2014-2646>>.
40. Mchelsen J, Wallaschofski H, Friedrich N, et al. Reference intervals for serum concentrations of three bone turnover markers for men and women. *Bone* 2013; 57(2): 399–404. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.09.010>>.
41. Guañabens N, Filella X, Monegal A et al. Reference intervals for bone turnover markers in Spanish premenopausal women. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54(2): 293–303. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0162>>.
42. Huang Y, Eapen E, Steele S et al. Establishment of reference intervals for bone markers in children and adolescents. *Clin Biochem* 2011; 44(10–11): 771–778. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.04.008>>.
43. Bayer M. Reference values of osteocalcin and procollagen type I N-propeptide plasma levels in a healthy Central European population aged 0–18 years. *Osteoporos Int* 2014; 25(2): 729–736. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00198-013-2485-4>>.
44. Herrmann D, Lauria F, Mårild S et al. Reference values of bone stiffness index and C-terminal telopeptide in healthy European children. *Int J Obes* 2014; 38(Suppl 2): S76–S85. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/ijo.2014.138>>.

45. Rauchenzauner M, Schmid A, Heinz-Erian P et al. Sex- and Age-Specific Reference Curves for Serum Markers of Bone Turnover in Healthy Children from 2 Months to 18 Years. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 443–449. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1210/jc.2006-1706>>.
46. de Papp AE, Bone HG, Caulfield MP et al. A cross-sectional study of bone turnover markers in healthy premenopausal women. *Bone* 2007; 40(5): 1222–1230. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.01.008>>.
47. Glover SJ, Gall M, Schoenborn-Kellenberger O et al. Establishing a Reference Interval for Bone Turnover Markers in 637 Healthy, Young, Premenopausal Women From the United Kingdom, France, Belgium, and the United States. *J Bone Miner Res* 2009; 24(3): 389–397. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1359/jbmr.080703>>.
48. Vasikaran SD, Chubb SP, Ebeling PR et al. Harmonised Australian Reference Intervals for Serum PINP and CTX in Adults. *Clin Biochem Rev* 2014; 35(4): 237–242.
49. Martínez J, Olmos JM, Hernández JL et al. Bone turnover markers in Spanish postmenopausal women. *Clin Chim Acta* 2009; 409(1–2): 70–74. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.08.020>>.
50. Morovat A, Catchpole A, Meurisse A et al. IDS iSYS automated intact procollagen-1-Nterminus pro-peptide assay: method evaluation and reference intervals in adults and children. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(10): 2009–2018. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0531>>.
51. Elecsys total P1NP, metodický list. Dostupné z WWW <[https://dialog1.roche.com/cz/cs/eLabDoc\\_downloaded2018](https://dialog1.roche.com/cz/cs/eLabDoc_downloaded2018)>.
52. Kostní markery, nepostradatelný nástroj v diferenciální diagnostice metabolických poruch kostí. Promo Material Osteo\_v17.indd 8 Roche,17.09.2017.
53. Elecsys  $\beta$ -CrossLaps\_serum, metodický list. Dostupné z WWW <[https://dialog1.roche.com/cz/cs/eLabDoc\\_downloaded2018](https://dialog1.roche.com/cz/cs/eLabDoc_downloaded2018)>.
54. Olmos JM, Hernández JL, Martínez J et al. Bone turnover markers in Spanish adult men. *Clin Chim Acta* 2010; 411(19–20): 1511–1515. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.06.010>>.
55. Bauer DC, Black DM, Bouxsein ML et al. Treatment-Related Changes in Bone Turnover and Fracture Risk Reduction in Clinical Trials of Anti-Resorptive Drugs: A Meta-Regression. *J Bone Miner Res* 2018; 33(4): 634–642. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/jbmr.3355>>.
56. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. WHO Technical Report 843:1994. ISBN 9241208430. Dostupné z WWW: <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39142/WHO\\_TRS\\_843\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39142/WHO_TRS_843_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>.
57. [WHO Scientific Group]. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group 2000. World Health Organization: 2003. WHO Technical Report 921: Geneva 2003. ISBN 9241209216. Dostupné z WWW: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42841/WHO\\_TRS\\_921.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42841/WHO_TRS_921.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
58. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P et al. Identification of Osteopenic Women at High Risk of Fracture: The OFELY Study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(10):1813–1819. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1359/JBMR.050609>>.
59. Kanis JA et al. [WHO Scientific Group]. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. WHO Scientific Group Technical Report 2007. Dostupné z WWW: <[https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/WHO\\_Technical\\_Report-2007.pdf](https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/WHO_Technical_Report-2007.pdf)>.
60. Kanis JA, Johansson H, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24(1): 23–57. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00198-012-2074-y>>.
61. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25(10): 2359–2381. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>>.
62. Burch J, Rice S, Yang H et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol Assess* 2014; 18(11): 1–180. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3310/hta18110>>.
63. Luchavova M, Zikan V, Michalska D et al. The effect of timing of teriparatide treatment on the circadian rhythm of bone turnover in postmenopausal osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(4):643–648. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1530/EJE-10-1108>>.
64. Glendenning P, Chubb SAP, Vasikaran S. Clinical utility of bone turnover markers in the management of common metabolic bone diseases in adults. *Clin Chim Acta* 2018; 481: 161–170. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.03.009>>.
65. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M-C et al. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11(3): 337–349. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/jbmr.5650110307>>.
66. Rosen CJ, Chesnut CH, Mallinak NJ. The Predictive Value of Biochemical Markers of Bone Turnover for Bone Mineral Density in Early Postmenopausal Women Treated with Hormone Replacement or Calcium Supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(6): 1904–1910. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1210/jcem.82.6.4004>>.
67. Shieh A, Ishii S, Greendale GA et al. Urinary N-telopeptide and Rate of Bone Loss Over the Menopause Transition and Early Postmenopause. *J Bone Miner Res* 2016; 31(11): 2057–2064. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/jbmr.2889>>.
68. Rogers A, Hannon RA, Eastell R. Biochemical Markers as Predictors of Rates of Bone Loss After Menopause. *J Bone Miner Res* 2000; 15(7): 1398–1404. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.7.1398>>.
69. Brown JP, Prince RL, Deal C et al. Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on BMD and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24(1): 153–161. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1359/jbmr.0809010>>.
70. Eastell R, Vrijens B, Cahall DL et al. Bone turnover markers and bone mineral density response with risedronate therapy: Relationship with fracture risk and patient adherence. *J Bone Miner Res* 2011; 26(7): 1662–1669. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/jbmr.342>>.
71. Johansson H, Odén A, Kanis JA et al. A Meta-Analysis of Reference Markers of Bone Turnover for Prediction of Fracture. *Calcif Tissue Int* 2014; 94(5):560–567. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00223-014-9842-y>>.
72. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res* 2018; 33(2): 190–198. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/jbmr.3337>>.
73. Adler RA, Fuleihan GE-H, Bauer DC et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016; 31: 16–35. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/jbmr.2708>>.
74. Naylor KE, Bradburn M, Paggiosi MA et al. Effects of discontinuing oral bisphosphonate treatments for postmenopausal osteoporosis on bone turnover markers and bone density. *Osteoporos Int* 2018; 29(6): 1407–1417. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00198-018-4460-6>>.
75. Naylor KE, McCloskey EV, Jacques RM et al. Clinical utility of bone turnover markers in monitoring the withdrawal of treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2019; 30(4):917–922. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00198-018-04823-5>>.
76. Reid IR, Black DM, Eastell R et al. Reduction in the Risk of Clinical Fractures After a Single Dose of Zoledronic Acid 5 Milligrams. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2):557–563. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1210/jc.2012-2868>>.
77. Grey A, Bolland MJ, Horne A, et al. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate – Results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone* 2012; 50(6): 1389–1393. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.03.016>>.
78. Kim TY, Bauer DC, McNabb BL et al. Comparison of BMD Changes and Bone Formation Marker Levels 3 Years After Bisphospho-

nate Discontinuation: FLEX and HORIZON-PFT Extension I Trials. *J Bone Miner Res* 2019; 34(5): 810–816. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/jbmr.3654>>.

**79.** Boonen S, Ferrari S, Miller PD et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: Effects of discontinuation or long-

-term continuation on bone turnover and fracture risk—a perspective. *J Bone Miner Res* 2012; 27(5): 963–974. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/jbmr.1570>>. Erratum in *J Bone Miner Res* 2012; 27(11): 2414–2415. *J Bone Miner Res* 2012; 27(11): 2416.

# Definice osteoporotické (křehké) zlomeniny: stanovisko Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SMOS ČLS JEP)

## Definition of osteoporotic (fragility) fracture: a statement of the Society for Metabolic Bone Diseases within the Czech Medical Association of J.E. Purkyne (SMOS CzMa of JEP)

Richard Pikner<sup>1,2,3</sup>, Vladimír Palička<sup>4</sup>, Václav Vyskočil<sup>5</sup>, Vít Zikán<sup>6</sup>, Jan Rosa<sup>7</sup>, Petr Kasalický<sup>7</sup>, Pavel Horák<sup>7</sup>, Jiří Jenšovský<sup>8</sup>, František Šenk<sup>9</sup>, Milan Bayer<sup>10</sup>, Štěpán Kutílek<sup>6</sup>, Vít Kuba<sup>11</sup>, Petr Broulík<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Oddělení klinických laboratoří, pracoviště kostního metabolismu, Klatovská nemocnice a.s., Klatovy

<sup>2</sup>Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN Plzeň

<sup>3</sup>Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví, Fakulta zdravotnických studií Západočeské univerzity v Plzni

<sup>4</sup>Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové

<sup>5</sup>Osteocentrum, II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>6</sup>Ambulance pro metabolická onemocnění skeletu a poruchy kalciového metabolismu, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>7</sup>Osteocentrum, Affidea Praha s.r.o., Praha

<sup>8</sup>Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – Vojenská fakultní nemocnice Praha

<sup>9</sup>Osteocentrum, Nemocnice Havlíčkův Brod

<sup>10</sup>Dětská klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>11</sup>Nemocnice Chomutov, o.z. – Krajská zdravotní, a.s., Chomutov

✉ **MUDr. Richard Pikner, Ph.D** | richard.pikner@klatovy.nemocnicepk.cz | www.klatovy.nemocnicepk.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 9. 2. 2020

Osteoporóza je definována od roku 1994 jako: „Onemocnění, které je charakterizované nízkou kostní hmotou a poruchou mikroarchitektury kostí, které vedou ke zvýšené lomivosti kostí a následně ke zvýšenému riziku zlomenin“ [1].

Kostní hmota je měřena pomocí dvouenergievého celotělového denzitometru a spolu s přítomností osteoporotické zlomeniny jsou základními nástroji při určení diagnózy osteoporózy. Osteoporotická zlomenina představuje jednak následek osteoporózy, ale stejně tak je i jedním z diagnostických kritérií [2].

Správné vyhodnocení prodělané zlomeniny pro určení, zda se jedná o osteoporotickou „křehkou“ zlomeninu, je proto naprosto zásadní.

### Definice osteoporotické „křehké“ zlomeniny

Je to zlomenina vzniklá při minimálním úrazu jako následek snížené pevnosti kosti v tlaku a/nebo ve zkrutu, který by nevedl u normální „zdravé“ kosti ke zlomenině [3].

**Klinicky lze** osteoporotickou „křehkou“ zlomeninu **definovat** jako zlomeninu, která se vyskytuje v důsledku minimálního traumatu (např. pádu z výšky vstojе nebo při chůzi nebo nižší, např. pádu, ze sedu) nebo žádného identifikovatelného traumatu, při němž by u zdravého jedince zlomenina nevznikla [4].

**Typické lokalizace:** obratle, proximální femur, proximální humerus a zápěstí [5], ale osteoporotické zlomeniny se vyskytují také na dalších místech, jako jsou žebra, pánev, distální tibie (kromě kotníku) a distální femur [2,6].

Mezi neosteoporotické zlomeniny pak řadíme zlomeniny lebky, obličejových kostí, kotníků, prstů a drobných kostí rukou a nohou a česky [7].

Typické **období vzniku** je po 50. roce věku [7], což však nevylučuje vznik osteoporotických zlomenin dříve, především u sekundární a geneticky podmíněné osteoporózy nebo metabolických poruch kostí.

Z definice osteoporotické zlomeniny vyplývá, že má obdobnou mechanickou definici jako patologická zlomenina. **Je tedy žádoucí** v případě identifikace osteoporotické zlomeniny **vyloučit patologickou etiologii, především nádorovou** [6]. Přestože většina zlomenin je spojena s nízkou kostní hmotou, přesto v USA v roce 1997 představovaly patologické zlomeniny u nádorových onemocnění ne zcela nevýznamnou část zlomenin – 11 % všech zlomenin proximálního femoru, 17 % vertebrálních zlomenin a 8 % zlomenin distálního radia [8].

V případě nádorové etiologie patologické zlomeniny by pak měly být vykazovány diagnózy M90.7 Zlomenina kosti při novotvaru nebo M49.5 Zhroucení obratle při novotvaru spolu s diagnózou z kapitoly II. C00-D48 (<http://www.uzis.cz/cz/mkn/index.html>).

## Literatura

1. [World Health Organization]. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group (Rome from 22 to 25 June 1992). Dostupné z WWW: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/39142>>.
2. Kanis JA, Johansson H, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24(1): 23–57. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00198-012-2074-y>>.
3. [World Health Organization]. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. World Health Organization Geneva 1998. Dostupné z WWW: <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42088/9241545224\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42088/9241545224_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>.
4. Brown JP, Josse RG et al. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(10 Suppl): S1–S34.
5. Vanasse A, Dagenais P, Niyonsenga T et al. Bone mineral density measurement and osteoporosis treatment after a fragility fracture in older adults: regional variation and determinants of use in Quebec. *BMC Musculoskelet Disord* 2005; 6: 33. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1186/1471-2474-6-33>>.
6. Warriner AH, Patkar NM, Curtis JR et al. Which Fractures Are Most Attributable to Osteoporosis? *J Clin Epidemiol* 2011; 64(1): 46–53. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.007>>.
7. Kanis JA [WHO Scientific Group 2007]. Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Dostupné z WWW: <<https://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>>.
8. Melton LJ, Thamer M, Ray NF et al. Fractures Attributable to Osteoporosis: Report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997; 12(1): 16–23. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.1.16>>.



# Osteoporóza pri systémovej mastocytóze: kazuistika

## Osteoporosis on systemic mastocytosis: case report

Peter Vaňuga<sup>1</sup>, Ivana Ságová<sup>1</sup>, Michal Kulich<sup>1</sup>, Anton Vaňuga<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Endokrinologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav n.o. (NEDÚ), Ľubochňa

<sup>2</sup>Alpha medical, s. r. o., Martin

✉ **prim. MUDr. Peter Vaňuga, PhD.** | pvanuga@nedu.sk | www.nedu.sk

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 13. 2. 2020

Accepted | Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii 15. 7. 2020

### Abstrakt

Mastocytóza je raritné ochorenie, ktoré je charakterizované abnormálnou proliferáciou mastocytov, so širokým spektrom klinických prejavov v dôsledku postihnutia rôznych tkanív a orgánov. Častou manifestáciou systémovej mastocytózy, najmä v dospelosti, je osteoporóza. Najčastejším miestom postihnutia je lumbálna chrbtica, v dôsledku väčšej straty trabekulárnej kosti v porovnaní s kortikálnou kosťou. Patomechanizmus vzniku osteoporózy pri mastocytóze je multifaktoriálny. K osteoporóze dochádza jednak v dôsledku neoplastickej infiltrácie kostnej drene mastocytmi, najmä však vplyvom uvoľnených mediátorov z mastocytu ako napr. histamínu, heparínu, prostaglandínov, cytokínov, ktoré zvyšujú aktivitu osteoklastov, a tým aj kostnú resorpciu. V liečbe osteoporózy pri mastocytóze sú indikované najmä bisfosfonáty, ďalšou alternatívou je denosumab. V našej kazuistike popisujeme prípad 33-ročnej pacientky s anamnézou urticaria pigmentosa, s ťažkou manifestnou osteoporózou s kompresívnymi fraktúrami torakálnej a lumbálnej chrbtice na podklade agresívnej formy systémovej mastocytózy.

**Kľúčové slová:** bisfosfonáty – denosumab – kostná resorpcia – osteoporóza – systémová mastocytóza

### Abstract

Mastocytosis is a rare disease characterized by abnormal mast cell proliferation and a broad spectrum of manifestations, including various organs and tissues. Osteoporosis is one of the most frequent manifestations of systematic mastocytosis particularly in adults. The most frequent site of involvement is lumbar spine than the hip, reflecting a major loss of trabecular than cortical bone. The pathogenesis of osteoporosis in mastocytosis is multifactorial. Osteoporosis has been attributed either to neoplastic infiltration or probably more to the local release of mediators from the mast cell, e.g. histamine, heparin, prostaglandins, cytokines that increase osteoclast activity which lead to bone resorption. First line treatment for mastocytosis-related osteoporosis are bisphosphonates, another option for treatment is denosumab. In our case report we describe a 33-year-old female with a history of urticaria pigmentosa with severe osteoporosis with compressive fractures of the thoracic and lumbar spine based on an aggressive form of systemic mastocytosis.

**Key words:** bisphosphonates – bone resorption – denosumab – osteoporosis – systemic mastocytosis

### Úvod

Mastocytózy predstavujú heterogénnu skupinu ochorení, ktoré sú charakterizované zvýšenou proliferáciou a akumuláciou mastocytov v rôznych orgánoch a tkanivách, najčastejšie v koži a kostnej dreni [1,2]. Mastocyt je

bunka pochádzajúca z kostnej drene, ktorá preukazuje aspoň čiastočnú imunohistochemickú pozitivitu a pozitivitu CD34. Stimuláciou mastocytu (termickou, chemickou, IgE alebo imunitnou) dochádza k degranulácii mastocytu s uvoľnením mediátorov (napr. histamínu,

tryptázy, chymázy, prostaglandínu D2, tumor nekrotizujúceho faktora alfa/TNFalfa, interferónu gama, interleukínov), čo má za následok lokálnu, prípadne celkovú reakciu až anafylaktický šok. Medzi klinické prejavy súvisiace s týmto ochorením patrí svrbenie kože, začervenanie kože, návaly tepla, hnačky, angioedémy, bolesti hlavy, depresie, náhle poklesy alebo vzostupy tlaku krvi, febrility, časté močenie, nechutenstvo, chudnutie a napokon anafylaxia so synkopou až šokom. Systémová mastocytóza (SM) je podskupinou mastocytóz, ktorá je charakterizovaná mastocytárnou infiltráciou minimálne jedného vnútorného orgánu (napr. kostná dreň, gastrointestinálny trakt, skelet) [3]. Pre vznik systémovej mastocytózy je kľúčovou mutácia KIT D816V, ktorá sa vyskytuje u 95 % pacientov s pokročilou SM. SM sa podľa WHO klasifikácie z roku 2016 rozdeľuje na indolentnú SM, tlejúcu (smoldering) a skupinu pokročilých (advanced), medzi ktoré patrí agresívna SM, SM s asociovanou hematologickou neopláziou a mastocytová leukémia [4,5]. Klinický obraz SM určujú prejavy vyvolané mediátormi uvoľnenými z aktivovaných mastocytov a dysfunkcia orgánov vyplývajúca z infiltrácie mastocytmi [6,7]. Kožné prejavy pri SM môžu a nemusia byť prítomné (s/bez urticaria pigmentosa). Kostné prejavy sú jedným z najčastejších príznakov SM, najmä u dospelých. Môžu sa prejavovať bolesťami kostí, difúznou osteopéniou alebo osteoporózou, zvýšenou fragilitou až patologickými fraktúrami, difúznou osteosklerózou alebo fokálnymi osteolytickými so súčasnými osteosklerotickými kostnými léziami [8,9]. Najčastejším miestom postihnutia je lumbálna chrbtica, v dôsledku väčšej straty trabekulárnej kosti v porovnaní s kortikálnou kosťou. Potvrďuje to aj skutočnosť, že väčšina zlomenín pri SM je na telách stavcov. Vysvetlenie je pravdepodobne vo zvýšenej náchylnosti klonálnych mastocytov kolonizovať metabolicky najviac aktívnu kostnú dreň [10,11]. Druhým najčastejšie postihnutým orgánom pri SM je gastrointestinálny trakt (GIT). Klinickými prejavmi postihnutia GIT sú hnačky, vracanie, bolesti brucha, kŕče, peptický vred a malabsorpčný syndróm. Pri SM sa môže vyskytovať aj postihnutie pečene, sleziny a žlčníka. V dôsledku infiltrácie kostnej drene mastocytmi s možnou neskoršou fibrotizáciou

dochádza pri tomto ochorení k rozvoju normochrómnej normocytovanej anémie s eozinofíliou, trombocytopéniou a leukocytózou. K periférnej lymfadenopatii s postihnutím najmä krčných, axilárnych a inguinálnych lymfatických uzlín dochádza asi u 26–58 % pacientov [3]. SM sa diagnostikuje na základe systému malých a veľkých kritérií (tab. 1) a molekulárne genetického vyšetrenia. Pre potvrdenie SM musia byť prítomné 3 malé kritériá, alebo 1 veľké a súčasne 1 malé kritérium. Liečba SM je zameraná na tlmenie klinických prejavov spôsobených uvoľnenými mediátormi z mastocytov, pri pokročilej SM sa indikuje na zmenšenie nádorovej masy cytoredukčná liečba. Konvenčná liečba je interferón alfa a kladribín, vo vývoji je viacero inhibítorov tyrozínkinázy. Jediným efektívnym a dostupným liekom je zatiaľ midostaurín. Vyliečenie je možné len alogénnou transplantáciou kmeňových buniek [7].

### Kazuistika

V našej kazuistike popisujeme prípad 33-ročnej pacientky s ťažkou manifestnou osteoporózou s kompresívnymi fraktúrami stavcov torakálnej a lumbálnej chrbtice na podklade agresívnej formy systémovej mastocytózy. Pacientka bola od roku 2001 (vo veku 17 rokov) sledovaná dermatológom pre urticaria pigmentosa a bola opakovane liečená fotochemoterapiou PUVA (psoralény a UVA-žiarenie) bez efektu. V roku 2003 mala realizovanú biopsiu z kožného ložiska – histologicky bez potvrdenia diagnózy urticaria pigmentosa ako aj mastocytózy. V ďalších rokoch pacientka nechodila na kontroly ku dermatológovi, nakoľko nemala výraznejšie ťažkosti, až na kožné lézie, ktoré boli bez pocitu svrbenia. V roku 2017 počas tretieho trimestra primogravidity začala pacientka pociťovať bolesti v oblasti torakálnej a lumbálnej chrbtice s postupnou progresiou intenzity. Týždeň po spontánnej pôrode mala pacientka maximálnu intenzitu bolesti s obmedzením chôdze. Pri klinickom vyšetrení bola prítomná palpačná citlivosť s maximom v oblasti lumbálnej chrbtice, hybnosť pre lumbalgiu nebola vyšetrená. Následne realizovaný RTG ukázal nález suspektných fraktúr stavcov Th9 a L1 ako aj suspektné osteoporózy. Vyšetrení magnetickou rezonanciou (MR) chrbtice potv-

Tab. 1 | Diagnostické kritéria pre systémovú mastocytózu

<b>veľké kritérium</b>	multifokálne agregáty mastocytov – MCs v KD alebo v extrakutánných orgánoch (>15 MCs)
<b>malé kritériá</b>	sérová hladina tryptázy > 20 µg/ml (neplatí pre deti do 15 rokov a pre AHNMD*-typ mastocytózy)
	> 25 % MCs vretenovitého tvaru v dreňovej punkcii
	dôkaz c-kit mutácie kodónu 816 z kostnej drene alebo orgánov
	CD 117 c-kit receptor pozitívne bunky, ktoré sú pozitívne aj na CD2 alebo CD25

MCs – mastocyty **SM-AHNMD** – systémová mastocytóza s hematologickým ochorením nevyvolávajúca proliferáciu mastocytov/Systemic Mastocytosis with an Associated clonal Haematological Non-Mast cell lineage Disease

dilo nález kompresívnej fraktúry s postihnutím predných 2 stĺpcov tiel Th9, Th10, Th12 a L1, L4. Vzhľadom na osteofyty a menej výrazný edém v oblasti Th9, Th10, Th12 a L1 sa jednalo skôr o staršie fraktúry, čerstvá fraktúra bola v oblasti tela stavca L4 (obr). Následne bola pacientka hospitalizovaná na ortopedickom oddelení. Do liečby boli pridané analgetiká a myelorelaxanciá. Bola zahájená rehabilitácia s postupnou vertikalizáciou v korzete s odporúčaním endokrinologického vyšetrenia. V 7/2017 bola pacientka vyšetrená na endokrinologickej ambulancii NEDÚ Ľubochňa: laboratórne mineralogram v norme, potvrdená hypovitaminóza D bez sekundárnej hyperparatyreózy, s eleváciou osteomarkerov, kortizolový status bol norme, bez tyreopatie, hypofýzo-gonadálny status bol v norme. Z ďalších parametrov bola prítomná kombinovaná dyslipidémia a ľahká elevácia pečenej enzýmov GMT a ALP (laboratórne parametre uvádzame v tab. 2). Bolo realizované denzitometrické vyšetrenie s potvrdením výrazne zníženej kostnej denzity pre daný vek a pohlavie v oblasti lumbálnej chrbtice aj femoru (tab. 3). Do liečby boli pridané preparáty kalcia a vitamín D (Caltrate 600/400 IU 1-0-0 a Vigantol oil 3 kvapky denne). Osteogenetické vyšetrenie bolo s negatívnym nálezom (tab. 4). Vzhľadom k manifestnej osteoporóze bola po schválení poisťovňou v 8/2017 zahájená osteoformačná liečba teriparatidom (Forsteo 20 µg 1-krát denne s.c.). Pri kontrolnom endokrinologickom vyšet-

rení v 12/2017 bola laboratórne verifikovaná elevácia hladiny osteomarkerov svedčiaca pre dobrý efekt osteoformačnej liečby (tab. 2). Vzhľadom k suspekcii na mastocytózu ako príčinu sekundárnej osteoporózy bolo realizované dermatologické vyšetrenie s následným odporúčaním realizácie hematologicko-onkologického vyšetrenia. V 8/2018 bola realizovaná trepanobiopsia kostnej drene (hranične reprezentatívna stagingová vzorka špongiózy) s obrazom normocelulárnej kostnej drene (KD), granulopoéza bez zmnoženia blastov, zo zreteľným zvýšením zrelej eozinofilnej komponenty. V erytrocytovom rade sú známky makrocytovej dyserytropoézy. V interstíciu bez difúznej fibrózy s nálezom prevažne disperzných a len ojedinele v drobných zhlukoch napokopených granulovaných aj degranulovaných až vretenovitých mastocytov (CD117<sup>+</sup>) s parciálnou koexpresiou CD25, ktorých celkový podiel je < 5%. Prietokovou cytometriou KD vo vyšetrenej vzorke nález minimálneho množstva elementov s fenotypom CD117<sup>+</sup>, CD 2<sup>+</sup>, CD 25<sup>+</sup>, CD 11c<sup>+</sup>, CD 33<sup>+</sup>, CD 43<sup>+</sup> na úrovni 0,07%. Bolo doplnené genetické vyšetrenie KD s potvrdením mutácie v D816V v géne *ckIT*. Laboratórne elevovaná hladina sérovej tryptázy > 20 µg/l (norma do 11,4 µg/l). V rámci stagingu ochorenia bolo doplnené USG abdomenu s nálezom hepatomegálie, echokardiografický nález v norme, RTG hrudníka bez patologického nálezu. Hematológ stav zhodnotil ako agresívnu systémovú mastocytózu s od-

Obr | MR – bočná snímka torakálnej a lumbálnej chrbtice s kompresívnymi fraktúrami tiel stavcov Th9, Th10, Th12 a L1, L4



poručením pridania antacida (Famotidin 20 mg tbl 1-krát denne) a antihistaminika (Aerius 5 mg tbl 1-krát denne) do liečby. Po schválení poisťovňou v 12/2018 bol následne do liečby pridaný inhibitor proteín kinázy – midostaurín (Rydapt 2-krát 50 mg denne). V 7/2018 bolo realizované kontrolné denzitometrické vyšetrenie, podľa ktorého došlo k podstatnému nárastu kostnej denzity vplyvom osteoformačnej liečby teriparatidom (tab. 3), laboratórne výsledky uvádzame v tab. 2. Po 18-mesačnej osteoformačnej liečbe po konzultácii s hematológom bolo doporučené zahájenie anti-resorpčnej liečby denosumabom (Prolia 60 mg s.c. po 6 mesiacov). Kontrolné hematologické vyšetrenie bolo v 1/2019: hladina sérovej tryptázy 22,9 µg/l, krvný obraz v norme, s odporučením pokračovania v liečbe midostaurínom. V 2/2019 bolo realizované kontrolné endokrinologické vyšetrenie – laboratórne parametre uvádzame v tab. 2 s doplnením denzitometrického vyšetrenia, podľa ktorého bola kostná denzita s opätov-

ným nárastom kostnej denzity pri pokračujúcej liečbe denosumabom (tab. 3) bez vzniku nových kompresívnych fraktúr.

## Diskusia

Mastocytóza je zriedkavé ochorenie s odhadovanou incidenciou 5–10 prípadov/1 000 000 obyvateľov [12]. Ochorenie je charakterizované **excesívnym nahromadením mastocytov** v rôznych orgánoch a telesných tkanivách. Podľa WHO klasifikácie z roku 2016 sa mastocytóza rozdeľuje na kožnú mastocytózu, systémovú mastocytózu a mastocytový sarkóm [5]. Systémová mastocytóza je definovaná mastocytárnou infiltráciou minimálne jedného vnútorného orgánu (napr. kostná dreň, gastrointestinálny trakt, skelet, slezina, lymfatické uzliny). Klinické prejavy ochorenia sú variabilné, spôsobené jednak efektom mediátorov uvoľňovaných aktiváciou mastocytov, ako aj následkom infiltrácie vnútorných or-

Tab. 2 | Laboratórne parametre počas monitoringu v NEDÚ Ľubochňa

	vstupne (7/2017)	po 4-mesačnej liečbe TRP (12/2017)	po 12-mesačnej liečbe TRP (7/2018)	po 6-mesačnej liečbe DNS (2/2019)
<b>vitamín D (25-OH)</b> N: 75-200 nmol/l	<b>32,31</b>	<b>58,56</b>	<b>66,67</b>	<b>66,84</b>
<b>parathormón intaktný</b> N: 1,484-7,632 pmol/l	2,056	1,526	1,76	2,533
<b>osteokalcín</b> N: 11, 0-43,0 ng/ml	<b>48,37</b>	<b>67,31</b>	37,9	18,69
<b>propeptid prokolagénu 1</b> N: 15-59 ng/ml	<b>133,1</b>	<b>197,0</b>	<b>98,28</b>	41,4
<b>telopeptid CTx-beta</b> N: 0,025-0,573 ng/ml	<b>0,952</b>	0,559	0,472	0,127
<b>vápnik</b> N: 2,18-2,60 mmol/l	2,31	2,44	2,51	2,3
<b>vápnik ionizovaný</b> N: 1,03-1,30 mmol/l	1,22	1,2	1,19	1,22
<b>fosfor</b> N: 0,65-1,61 mmol/l	1,06	1,08	1,16	0,88
<b>bilirubín celkový</b> N: 4,0-22,0 µmol/l	5,47	19,29	<b>22,26</b>	15,86
<b>alkalická fosfatáza N:</b> 32,4-99,6 IU/l	<b>112,8</b>	<b>112,2</b>	93,6	82,2
<b>gama-glutamyltransferáza</b> N: 0-39,6 IU/l	<b>120,0</b>	9,6	10,8	13,2
<b>alanínaminotransferáza</b> N: 7,8-34,8 IU/l	27,6	12,6	12,6	21,0
<b>aspartátaminotransferáza</b> N: 12,0-33,0 IU/l	26,4	15,6	13,8	18,0
<b>kreatinín</b> N: 42,0-79,0 µmol/l	64,0	49,1	49,5	47,9

DNS – denosumab TRP – teriparatid

gánov a kože. Kožné postihnutie je veľmi časté, vyskytuje sa vo viac ako 90 % prípadov. Najčastejšími kožnými prejavmi sú urtikária, flush, pruritus a angioedém. Postihnutie GIT vedie k nevoľnosti, zvracaniu, hnačke a bolesti brucha. Zriedkavo sa môže vyskytnúť aj hepatopatia, portálna hypertenzia, hypersplenizmus a malabsorpcia [13]. V prípade našej pacientky bola z kožných prejavov anamnesticky prítomná urticaria pigmentosa, ktorá však histologicky nebola verifikovaná a z prejavov postihnutia GIT bola prítomná hepatomegália. Klinicky dominovali príznaky z kostného postihnutia, a to ťažká manifestná osteoporóza s kompresívnymi fraktúrami torakálnej a lumbálnej chrbtice. Kostné anomálie patria k najčastejším prejavom SM. U detí sa vyskytujú v 15 % a u dospelých v 60–90 % [14]. Podľa tradičných kritérií pre diagnostiku osteoporózy podľa WHO (T-skóre < -2,5) sa prevalencia osteoporózy u pacientov s SM pohybuje od 18–31 % [10,11,13]. V týchto štúdiách však boli zaradení aj starší pacienti, takže skutočná prevalencia osteoporózy pri mastocytóze zostáva stále nejasná. V štúdií

s 199 pacientmi s indolentnou systémovej mastocytózou (81 žien, priemerný vek 53 rokov, vekové rozpätie 23–84 rokov; 118 mužov, priemerný vek 49 rokov, vekové rozpätie 20–82 rokov) bola prevalencia osteoporózy (T-skóre < -2,5) vyššia u žien v porovnaní s mužmi, avšak ženy mali vyšší vekový priemer. Pri použití Z-skóre (Z-skóre < -2) pri hodnotení osteoporózy bol v tejto štúdií potvrdený vyšší výskyt osteoporózy u mužov v porovnaní so ženami, a to najmä v oblasti lumbálnej chrbtice (33 % vs 12 %). Prevalencia vertebrálnych fraktúr bola u mužov 20 %, kým u žien 14 %. Hladina tryptázy v sére > 20 mg/l bola pozorovaná v 70 % prípadov, zatiaľ čo u 9 pacientov bola v norme [11]. Z ďalších väčších štúdií Van der Veer s kolektívom potvrdili u 157 pacientov s indolentnou SM (65 mužov a 92 žien, vekový priemer 54 ± 12 rokov) vysokú, až 37% prevalenciu osteoporotických zlomenín. Vyššia prevalencia manifestnej osteoporózy bola u mužov. Z celkového počtu 235 fraktúr bolo 62 % vertebrálnych, 1 % pelvických a 36 % nonvertebrálnych [15]. Pri systémovej mastocytóze bývajú prítomné aj iné

Tab. 3 | Výsledky denzitometrických vyšetrení počas monitoringu v NEDÚ Ľubochňa

denzitometria	7/2017	7/2018	2/2019
L1 T-skóre/Z-skóre	-3,7/-3,7	-2,6/-2,6	-2,1/-2,1
L2 T-skóre/Z-skóre	-4,2/-4,2	-3,1/-3,0	-2,5/-2,5
L3 T-skóre/Z-skóre	-5,8/-5,7	-4,3/-4,3	-3,7/-3,6
L4 T-skóre/Z-skóre	-5,6/-5,5	-4,8/-4,7	-3,6/-3,5
total T-skóre/Z-skóre	-4,9/-4,9	-3,8/-3,8	-3,1/-3,0
zmena oproti počiatočnému vyšetreniu (%)	–	23,3	39,9
zmena oproti predchádzajúcemu vyšetreniu (%)	–	–	13,4
femur neck T-skóre/Z-skóre	-3,0/-2,9	-2,7/-2,6	-2,4/-2,2
femur total T-skóre/Z-skóre	-2,6/-2,5	-2,0/-2,0	-1,7/-1,6
zmena oproti počiatočnému vyšetreniu femur total (%)	–	10,3	16,8
zmena oproti predchádzajúcemu vyšetreniu femur total (%)	–	–	5,8
zmena oproti počiatočnému vyšetreniu femur neck (%)	–	6,2	13,7
zmena oproti predchádzajúcemu vyšetreniu femur neck (%)	–	–	7,0

Tab. 4 | Výsledky osteogenetického vyšetrenia pomocou PCR – genotypy 7/2017

estrogénový receptor 1 (ESR1)	genotyp CC	osteo – normálny nález
receptor pre vitamín D3 (VDR)	genotyp GA	osteo – normálny nález
alfa1 reťazec kolagénu typu I	GG (SS genotyp)	osteo – normálny nález
osteoprotegerín	genotyp TT	osteo – normálny nález
proteín 5 príbuzný lipoproteínovému receptoru LRP5	genotyp CT	osteo – normálny nález

kostné prejavy ochorenia ako difúzna osteoskleróza, alebo fokálne osteolytické so súčasnými osteosklerotickými kostnými léziami. V štúdiu s 75 dospelými pacientmi s mastocytózou malo 37 postihnutie kostí, 23 osteoporózu, 6 axiálnu osteosklerózu, 1 osteolytickú léziu a 3 zmiešaný kostný nález [10]. Hlavným obmedzením doposiaľ dostupných štúdií je ich prierezový charakter, ktorý neumožňuje zistiť vzťah medzi skutočným postihnutím kostí a progresiou choroby. Na pochopenie vývoja kostného postihnutia u pacientov so SM sú potrebné longitudinálne štúdie. Najčastejším miestom postihnutia pri SM je lumbálna chrbtica, čo naznačuje preferenčné postihnutie trabekulárnej kosti. V patogenéze osteoporózy pri SM sa uplatňuje jednak neoplastická infiltrácia kostnej drene mastocytmi, avšak dominantný je vplyv lokálneho uvoľnenia mediátorov z mastocytu ako napr. histamínu, heparínu, tryptázy, lipidových mediátorov, prostaglandínov a cytokínov [16]. Uvoľnené cytokíny ako TNFalfa, interleukíny 1 a 6 zvyšujú aktivitu osteoklastov a súčasne inhibujú aktivitu osteoblastov [16,17]. Histamín predstavuje kľúčový mediátor so stimulačným efektom na osteoklasty a ich prekursorov [18]. Štúdie na zvieracích modeloch potvrdili u knock out myši pre histamín dekarboxylázu (enzým potrebný pre syntézu histamínu) zníženie počtu osteoklastov a zvýšenie kostnej formácie [19]. Prekursorov osteoklastov sú hlavným zdrojom histamínu. Histamín ovplyvňuje kostnú resorpciu priamo prostredníctvom účinku na osteoklasty a ich prekursorov, ale taktiež nepriamo, a to zvýšením exprese receptora aktivátora nukleárneho faktora kappa B ligand (RANKL) osteoblastami [17]. Tryptáza a heparín môžu priamo aktivovať osteoklasty, ako aj dráhu RANKL, a tým zvýšiť kostnú resorpciu [20]. V niektorých štúdiách boli zaznamenané zvýšené hladiny sklerostínu a Dickkopf 1 proteínu (DKK1), ktoré sú inhibítormi dráhy Wnt [21]. Tieto výsledky naznačujú, že u pacientov so SM môže byť ovplyvnená aj dráha Wnt/beta-katenín, čo má za následok nedostatočnú tvorbu kostí, a tým nízku kostnú hustotu. Sérové hladiny sklerostínu negatívne korelovali s hladinami 25-hydroxyvitamínu D, čo by mohlo naznačovať, že hladiny vitamínu D sú určujúce pre hladiny sklerostínu u pacientov s indolentnou SM [22]. Pri hodnotení kostných zmien u pacientov so SM sa využíva zo zobrazovacích metód denzitometrické vyšetrenie (DXA), RTG-sníмка chrbtice, prípadne CT a MR chrbtice. Citlivosť a špecifickosť DXA v predikcii zlomenín stavcov u pacientov s SM je obmedzená, nakoľko pri stavoch po fraktúrach stavcov chrbtice, alebo pri deformitách stavcov napr. pri osteoartritíde, môže byť kostná denzita arteficiálne zvýšená. Z uvedeného dôvodu mnohí autori u pacientov so SM odporúčajú realizáciu laterálneho RTG-sníмку chrbtice so zameraním na morfológiu stavcov. Zlomeniny stavcov sa hodnotia vizu-

álne. Bežne sa používa semikvantitatívny systém podľa Genanta, podľa ktorého strata výšky tela stavca o najmenej 20 % sa považuje za zlomeninu [23]. Posúdenie zlomenín stavcov pomocou DXA môže byť užitočné pri hodnotení zlomenín stavcov, najmä pri následných kontrolách [24]. Význam stanovenia markerov kostného obratu u pacientov so SM zostáva nejasný. Rossini vo svojej štúdiu u 82 pacientov so SM nepotvrdil koreláciu medzi sérovou hladinou markerov kostného obratu (CTX a kostný izoenzým ALP) a T-skóre/Z-skóre, ako aj koreláciu medzi hladinou sérovej tryptázy a T-skóre/Z-skóre [11]. Seitz s kolektívom v prierezovej štúdiu u 300 pacientov s indolentnou SM takisto nepotvrdil význam stanovenia markerov kostného metabolizmu v predikcii vertebrálnych fraktúr. Normálne sérové hladiny kostných markerov boli prítomné aj u pacientov s vertebrálnymi fraktúrami verifikovanými RTG [25]. Posúdenie markerov kostného obratu v predikcii vertebrálnych fraktúr je obmedzené pravdepodobne kvôli nepravidelnej distribúcii neoplastických mastocytov v kostnej dreni, ako aj prítomnosti ďalších kostných prejavov u SM okrem zmien v kostnej denzite [8]. Na druhej strane vysoké hladiny kostných markerov sú podozrivé pre kostné postihnutie u pacientov so SM. Prierezové štúdie doposiaľ publikovanej literatúry o liečbe osteoporózy súvisiacej s mastocytózou zdôraznili všeobecne nízku úroveň dôkazov o účinnosti rôznych terapeutických možností, najmä z dôvodu nedostatku údajov z longitudinálnych randomizovaných kontrolovaných štúdií. V klinickej praxi sa odporúča dostatočná substitúcia vápnika a vitamínu D (1 000 mg vápnika a 800 IU vitamínu D denne). Súčasné dôkazy naznačujú, že bisfosfonáty by mali byť liečbou prvej línie osteoporózy spojenej s mastocytózou, aj keď účinnosť proti zlomeninám ešte musí byť potvrdená štúdiami [26,27]. Použitie monoklonálnej protilátky proti RANKL – denosumabu v liečbe osteoporózy na podklade mastocytózy sa javí byť ďalšou možnosťou liečby [28]. S využitím teriparatidu v liečbe tohto typu sekundárnej osteoporózy nie sú doposiaľ v literatúre dostatočné údaje. Hoci sú bisfosfonáty liečbou prvej voľby u pacientov s osteoporózou na podklade mastocytózy, my sme vzhľadom k závažnej manifestnej osteoporóze zvolili osteoformačnú liečbu teriparatidom, ktorá je však časovo obmedzená, preto sme po jej ukončení (po konzultácii s pracoviskom Osteocentrum Brno s.r.o.) ďalej pokračovali v antiresorpčnej liečbe denosumabom. Je to nový trend, ktorý odporúčame aj pri liečbe ďalších pacientov.

## Záver

Mastocytóza je zriedkavou príčinou sekundárnej osteoporózy, ktorá môže byť poddiagnostikovaná v dôsledku nedostatočnej informovanosti. Na systémovú mastocytózu by sme mali myslieť u každého pacienta, ktorý má

nevysvetliteľnú osteoporózou a vyššie uvedené symptómy z uvoľnenia mediátorov z mastocytov. Je veľmi pravdepodobné, že genetické vyšetrenia v budúcnosti odhalia vyššie riziko osteoporózy u týchto pacientov, ale zlatým štandardom manažmentu v súčasnosti je denzitometrické vyšetrenie, resp. klinická manifestácia (fraktúry) v anamnéze.

## Literatúra

- Krishnaswamy G, Ajitawi O, Chi DS. The human mast cell: an overview. *Methods Mol Biol* 2006; 315: 13–34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1385/1-59259-967-2:013>>.
- Arock M, Valent P. Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert Rev Hematol* 2010; 3(4): 497–516. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1586/ehm.10.42>>.
- Martinásková K. Mastocytózy – komplexný pohľad na problematiku. *Dermatol Prax* 2011; 5(1): 7–12. Dostupné z WWW: Dostupné z DOI: <<http://www.solen.sk/pdf/0bcb7ffa68647a6077fc3b844e58e64e.pdf>>.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemias. *Blood* 2016; 127(20): 2391–2402. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>>.
- Horný HP, Metcalfe DD, Bennet JM et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haemopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. WHO – Lyon International Agency for Research in Cancer 2008: 54–63. ISBN 978–9283224310.
- Pardanani A, Akin C, Valent P. Pathogenesis, clinical features and treatment advances in mastocytosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19(3): 595–615. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2005.07.010>>.
- Lazur J. Systémová mastocytóza – diagnostika a prospektívny liečby. *Onkológia* 2019; 14(6): 434–438. Dostupné z WWW: <<http://www.solen.sk/pdf/85adfc9725b48edf153ca1368a90dfb5.pdf>>.
- Rossini M, Zanotti R, Viapiana O et al. Bone involvement and osteoporosis in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34(2): 383–396. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2014.01.011>>.
- Escribano L, Alvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(3): 514–521. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.003>>.
- Barete S, Assous N, de Gennes C et al. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(10): 1838–1841. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.124511>>.
- Rossini M, Zanotti R, Bonadonna P et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolent systemic mastocytosis. *Bone* 2011; 49(4): 880–885. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2011.07.004>>.
- Hartmann K, Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br J Dermatol* 2001; 144(4): 682–695. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04123.x>>.
- Rossini M, Zanotti R, Orsolini G et al. Prevalence, pathogenesis and treatment options for mastocytosis related osteoporosis. *Osteoporos Int* 2016; 27(8): 2411–2421. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3539-1>>.
- Van Gysel D, Oranje AP. Mastocytosis. *Eur J Pediatr Dermatol* 2008; 18(2): 101–104. Dostupné z WWW: <<https://www.ejpd.com/journal/index.php/EJPD/article/view/516>>.
- Van der Veer E, van der Goot W, de Monchy JG et al. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2012; 67(3): 431–438. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02780.x>>.
- Brockow K, Akin C, Huber M et al. IL-6 levels predict disease variant and extent of organ involvement in patients with mastocytosis. *Clin Immunol* 2005; 115(2): 216–223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2005.01.011>>.
- Chiappetta N, Gruber B. The role of mast cells in osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36(1): 32–36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.03.004>>.
- Galli SJ, Tsai M. Mast cells: versatile regulators of inflammation, tissue remodeling, host defense and homeostasis. *J Dermatol Sci* 2008; 49(1): 7–19. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2007.09.009>>.
- Biosse-Duplan M, Barouk B, Dy M et al. Histamine promotes osteoclastogenesis through the differential expression of histamine receptors on osteoclasts and osteoblasts. *Am J Pathol* 2009; 174(4): 1426–1434. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2009.080871>>.
- Chiappetta N, Gruber B. The role of mast cells in osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36(1): 32–36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.03.004>>.
- Rossini M, Viapiana O, Zanotti R et al. Dickkopf-1 and sclerostin serum levels in patients with systemic mastocytosis. *Calcif Tissue Int* 2015; 96(5): 410–416. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-015-9969-5>>.
- Rossini M, Adami S, Zanotti R et al. Serum levels of bone cytokines in indolent systemic mastocytosis associated with osteopenia or osteoporosis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(3): 933–935. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.007>>.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8(9): 1137–1148. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650080915>>.
- Guillaume N, Desoutter J, Chandresis O et al. Bone complications of mastocytosis: a link between clinical and biological characteristics. *Am J Med* 2013; 126(1): 75–84. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.07.018>>.
- Seitz S, Barvencik F, Koehne T, Priemel M et al. Increased osteoblast and osteoclast indices in individuals with systemic mastocytosis. *Osteoporos Int* 2013; 24(8): 2325–2334. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-013-2305-x>>.
- Rossini M, Zanotti R, Viapiana O et al. Zoledronic acid in osteoporosis secondary to mastocytosis. *Am J Med* 2014; 127(11): 1127–1134. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.06.015>>.
- Rossini M, Adami G, Adami S et al. Safety issues and adverse reactions with osteoporosis management. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15(3): 321–332. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1517/14740338.2016.1136287>>.
- Orsolini G, Gavioli I, Tripi I et al. Denosumab for the Treatment of Mastocytosis-Related Osteoporosis: A Case Series. *Calcif Tissue Int* 2017; 100(6): 595–598. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-017-0241-z>>.

SLOVENSKÁ LEKÁRSKA SPOLOČNOSŤ  
SPOLOČNOSŤ PRE OSTEOPORÓZU A METABOLICKÉ OCHORENIA KOSTÍ  
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ  
SPOLEČNOST PRO METABOLICKÁ ONEMOCNĚNÍ SKELETU  
V. INTERNÁ KLINIKA LFUK A UNB  
LEKÁRSKA FAKULTA UNIVERZITY KOMENSKÉHO V BRATISLAVE  
UNIVERZITNÁ NEMOCNICA BRATISLAVA

SLS  
SKMA



SOMOK



IOF  
International  
Osteoporosis  
Foundation

# 23. KONGRES SLOVENSKÝCH A ČESKÝCH OSTEOLÓGOV

s medzinárodnou účasťou

17. - 19. 9. 2020

**DOUBLETREE**  
by Hilton  
Bratislava

[www.progress.eu.sk](http://www.progress.eu.sk)

[www.osteo2020.sk](http://www.osteo2020.sk)



# Léčba inkompletní atypické fraktury femoru teriparatidem: kazuistika

## Treatment of atypical femoral fracture with teriparatide: case report

Jan Rosa<sup>1</sup>, Václav Bouda<sup>2</sup>, Petr Kasalický<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Osteocentrum, Affidea Praha s.r.o.

<sup>2</sup>Oddělení zobrazovacích metod, Affidea Praha s.r.o.

✉ **MUDr. Jan Rosa** | rosaj@affidea-praha.cz | www.affidea-praha.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 10. 2. 2020

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 15. 7. 2020

### Abstrakt

Atypická fraktura femoru (AFF) je vzácným nežádoucím účinkem dlouhodobé aplikace bisfosfonátů nebo denosumabu. Předkládáme popis případu pacientky léčené pro osteoporózu bisfosfonáty (celkem 104 měsíců). Na základě prodromálních příznaků byla zobrazovacími metodami (RTG, MRI, kostní scintigrafie) diagnostikována inkompletní atypická fraktura levé kosti stehenní. Přerušeni podávání bisfosfonátu, odlehčení končetiny a šestiměsíční aplikace teriparatidu vedly ke zhojení zlomeniny. U pacientů užívajících antiresorpční léčbu osteoporózy po dobu delší než 4 roky je nezbytné pravidelné dotazování na prodromální příznaky AFF.

**Klíčová slova:** atypická fraktura femoru – bisfosfonáty – teriparatid

### Abstract

Atypical femoral fracture (AFF) is a rare adverse event associated with prolonged administration of bisphosphonates or denosumab. We present a case report of an patient treated for osteoporosis with bisphosphonates (cumulative duration 104 months). Based on prodromal symptoms, a atypical fracture of the left femur was diagnosed by imaging methods (X-ray, MRI, bone scintigraphy). Bisphosphonate withdrawal, walking support and six-month administration of teriparatide led to fracture healing. Patients on antiresorptive therapy of osteoporosis for more than 4 years should be repeatedly questioned about prodromal symptoms of AFF.

**Key words:** atypical femoral fracture – bisphosphonates – teriparatide

### Úvod

Atypická fraktura femoru (AFF) je považována za potenciální nežádoucí účinek dlouhodobé léčby bisfosfonáty a denosumabem, tedy preparáty s tzv. **antiresorpčním** (nepochybně správněji **antiremodelačním**) mechanismem účinku [1,2]. Případy AFF byly popsány i u pacientů užívajících další preparáty s antiresorpční složkou – odanakatibem a romosozumabem [2]. Tyto preparáty jsou užívány převážně v indikaci léčby osteoporózy.

AFF je považována za tzv. insuficienci zlomeniny, k níž dochází působením normálních sil na kost, jejíž pevnost je snížena mimo fyziologický rámec [3,4]; z etiopatogenetického hlediska bývá nejčastěji zmiňována dlou-

hodobá suprese kostní remodelace. Pod kritickou mez potlačená indukovaná složka kostní remodelace nedokáže zamezit progresi mikropoškození do mikrofraktur a následně vlasových zlomenin. Kompletní fraktura je pak výsledkem běžného zatížení dolní končetiny. Časté jsou prodromální obtíže – bolest hluboko ve stehně či tříse vyvolaná zátěží dolní končetiny, jež při pokračujícím zatěžování neodeznívá [3]. V minulosti byla publikována klasifikační kritéria AFF **American Society of Bone and Mineral Research** (ASBMR) v roce 2010 [5], společná kritéria **European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases** (ESCEO) a **International**

**Osteoporosis Foundation (IOF)** v roce 2011 [6]. V současnosti jsou užívána revidovaná kritéria ASBMR z roku 2014 [3], (tab. 1).

Souhrnné relativní riziko AFF při užívání bisfosfonátů v indikaci léčby osteoporózy činí 1,7. Rozptyl v jednotlivých analýzách je však obrovský (1,0 až > 30/!) [2], což je dáno heterogenitou souborů s různě dlouhou průměrnou dobou užívání bisfosfonátů, která je nejpodstatnějším rizikovým faktorem rozvoje AFF.

Poměr incidence AFF a fraktur proximálního femoru ve švédské celonárodní studii je 1 : 256 [7]. Statistický pohled říká, že 3letá léčba bisfosfonáty, která způsobí 1 AFF, zároveň zabrání 850 zlomeninám obratlového těla a 130 zlomeninám horního konce kosti stehenní [2].

## Popis případu

Od pacientky jsme získali písemný souhlas se zveřejněním anonymizovaných dat týkajících se tohoto případu.

## Anamnéza

Pacientka dle dokumentace utrpěla v červnu 2004 symptomatickou zlomeninu obratlového těla Th7, která dle skórovacího systému dle Genanta odpovídala stupni 3. Byla zahájena nesoustavná antiresorpční léčba (kalcitonin, resp. alendronát). Od června 2006 byla pacientka v naší péči. Potvrdili jsme diagnózu primární osteoporózy, konstatovali nepřítomnost periferních fraktur a (po proběhlé antiresorpční léčbě) nižší úroveň kostní remodelace (Roche Cobas, s-CTX 0,234 µg/l, sérový osteokalcin 13,6 pg/l). Hodnoty denzity kostního minerálu – BMD (Lunar iDXA) zjištěné v dubnu 2006 byly následující: bederní páteř (L1–4) 0,778 g/cm<sup>2</sup>, T-skóre/Z-skóre -3,4/-2,3; Total Hip (průměrná hodnota) 0,791 g/cm<sup>2</sup>, T-skóre/Z-skóre -1,7/-0,9. Navázali jsme na přerušenu antiresorpční léčbu osteoporózy (tab. 2), která zahrnovala

aplikaci alendronátu, raloxifenu, risedronátu i ibandronátu. V období mezi lednem 2005 a lednem 2019 pacientka užívala bisfosfonáty po dobu 104 měsíců. Podávání bisfosfonátů bylo v roce 2014 přerušeno 12měsíční aplikací teriparatidu (v rámci klinického hodnocení). Po celou dobu pacientka užívala běžnou suplementaci vápníkem (celkový denní příjem > 1 000 mg) a cholekaliferolem v dávkách 1 000–2 000 IU denně (tab. 2).

## Vyšetření

Při pravidelné kontrole v prosinci 2018 na cílený dotaz pacientka uvedla, že zhruba od srpna 2018 pociťuje občasnou v zásadě neomezující bolest hluboko ve stehně levé dolní končetiny při skocích a dopadech z výšky, snad s mírným pozvolným nárůstem intenzity a frekvence.

Na základě klinického podezření na prodromy AFF jsme 9. 1. 2019 provedli radiografické vyšetření levé stehenní kosti (dlouhý snímek), které ukázalo rozšíření kortikalis diafýzy levého femoru laterálně asi v polovině

**Tab. 2 | Přehled antiosteoporotické léčby pacientky**

12/2004	kalcitonin
01/2005–08/2005	alendronát 70 mg týdně
06/2006–10/2009	raloxifen 60 mg denně
10/2009–08/2012	risedronát 35 mg týdně
08/2012–11/2013	alendronát 70 mg týdně
01/2014–01/2015	teriparatid 20 µg denně
01/2015–07/2017	alendronát 70 mg týdně
07/2017–01/2019	ibandronát 150 mg měsíčně
AFF	
01/2019–08/2019	teriparatid 20 µg denně

**Tab. 1 | Revidovaná kritéria pro AFF dle Pracovní skupiny ASBMR (2014).** Upraveno podle [3]. Ke splnění kritérií musí být zlomenina lokalizována v diafýze femoru, distálně od malého trochanteru a proximálně od epikondylů femoru. Splněna musí být 4 z 5 velkých kritérií. Splnění malých kritérií, která se u těchto zlomenin někdy vyskytují, není nezbytné.

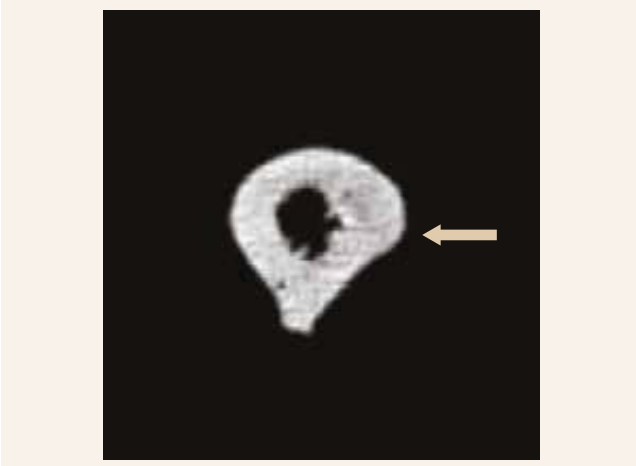
<b>velká kritéria</b>	minimální nebo žádný traumatický děj
	iniciace v laterální části kortexu, transverzální, ev. šikmá
	kompletní AFF: zasahuje laterální i mediální kortex, případně s mediálním hrotem inkompletní AFF: zasahuje pouze laterální kortex
<b>malá kritéria</b>	netříštivá nebo minimálně tříštivá charakteristika
	lokalizované periostální a endostální ztlustění laterálního kortexu v místě zlomeniny (znamení zobáku)
	generalizované ztlustění kortikalis diafýzy femoru
	unilaterální či bilaterální prodromální příznaky (bolest v třísle či ve stehně)
	bilaterální nekompletní nebo kompletní AFF
	opožděné hojení

délky, 15 cm suprakondylárně, a v AP projekci lokálně i sklerotickou příčnou linií (obr. 1). Pro naléhavé podezření na inkompletní AFF bylo 11. 1. 2018 doplněno CT vyšetření s nálezem horizontálně probíhající vlasové linie v laterální části kortikalis ve střední třetině diafýzy levého femoru. Po konzultaci s radiologem byl tento nález interpretován jako inkompletní fraktura femorální kosti se zesílením kortikalis v laterální části kosti. Mediální část

**Obr. 1 | RTG-snímek levé stehenní kosti (9. 1. 2019, vstupní): rozšíření kortikalis diafýzy levého femoru laterálně a sklerotická příčná linie**



**Obr. 2 | CT-scan levé stehenní kosti (11. 1. 2019, vstupní): horizontálně probíhající vlasová linie v laterální části kortikalis ve střední třetině diafýzy levého femoru**



kortikalis byla intaktní (obr. 2). Téhož dne bylo provedeno i scintigrafické vyšetření skeletu po aplikaci  $^{99m}\text{Tc}$  difosfonátu, které identifikovalo patologické změny v diafýze femoru l. sin., jež popisující lékař (i přes podrobně vysvětlenou anamnézu) nesprávně interpretoval jako osteoblastické ložisko (obr. 3).

CT i scintigrafický nález byly typické pro inkompletní atypickou zlomeninu diafýzy stehenní kosti levé strany po dlouhodobé aplikaci bisfosfonátů. Pacientka splnila 4 z 5 velkých kritérií AFF (tab. 1) a AFF jsme považovali za jednoznačně prokázanou.

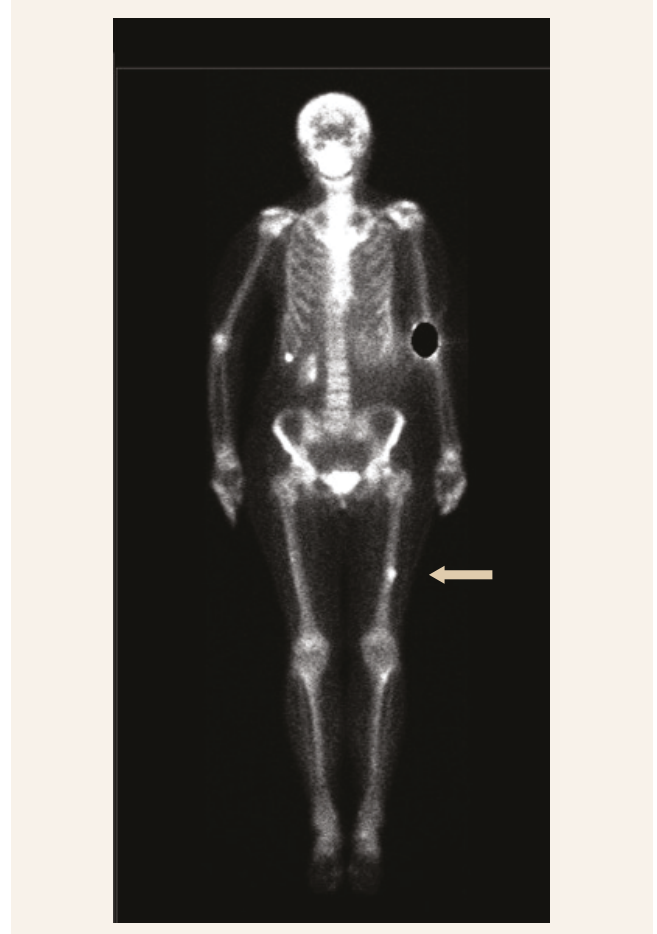
Vzhledem k častému bilaterálnímu postižení jsme provedli i RTG-snímek druhostranné stehenní kosti, který byl bez patologických změn.

### Terapie AFF

Prvním opatřením bylo přerušení aplikace ibandronátu a odlehčení levé dolní končetiny oporou o 1 francouzskou hůl.

Pacientka pokračovala v suplementaci vápníkem do celkového denního příjmu 1 200 mg a cholekalciferolem 1 440 IU denně. Byl doplněn vitamin  $\text{K}_2$  ve formě MK-7

**Obr. 3 | Kostní scintigrafie  $^{99m}\text{Tc}$  značeným oxidronátem disodným (11. 1. 2019, vstupní): „osteoblastické ložisko“ v diafýze levého femoru**



v dávce 60  $\mu\text{g}$  denně. S přihlédnutím ke kazuistickým sdělením o úspěšnosti podávání teriparatidu v léčbě inkompletní i kompletní AFF jsme se rozhodli pro časově omezenou aplikaci teriparatidu v registrované dávce 20  $\mu\text{g}$  denně s.c.

### Další průběh

Kontrolní RTG-vyšetření po 3 měsících léčby ukázalo perzistující rozšíření kortikalis v polovině délky levého

femoru se stále viditelnou linií lomu. Proto jsme v nastavené léčbě pokračovali s předpokladem, že komplexní vyšetření zopakujeme po dalších 3 měsících, tj. po celkovém trvání léčby v délce 6 měsíců.

RTG-vyšetření z 19. 7. 2019 ukázalo asymetrické zesílení distální diafýzy levého femoru, zřejmě zhojenou frakturu (obr. 4). CT-scan z 15. 7. 2019 byl interpretován jako stav po AFF při terapii bisfosfonáty ve střední třetině diafýzy levého femoru. Ve srovnání s CT-scanem z ledna

**Obr. 4 | RTG-snímek levé stehenní kosti (19. 7. 2019 po 6 měsících léčby): asymetrické zesílení distální diafýzy levého femoru; zhojená fraktura**



**Obr. 5 | CT-scan levé stehenní kosti (15. 7. 2019 po 6 měsících léčby): vlasová linie infrakce kortikalis ve střední třetině diafýzy levého femoru již není zřetelná**



**Obr. 6 | Kostní scintigrafie  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  značeným oxidronátem disodným (5. 8. 2019 po 6 měsících léčby): regrese ložiskového zvýšení metabolické aktivity ve střední třetině levého femoru**



2019 vlasová linie infrakce kortikalis ve střední třetině diafýzy levého femoru již nebyla zřetelná, přetrvávalo jen mírné lokalizované rozšíření kortikalis na 10 mm (obr. 5). Scintigrafické vyšetření skeletu z 5. 8. 2019 ve srovnání s vyšetřením z ledna 2019 ukázalo regresi ložiskového zvýšení metabolické aktivity ve střední třetině levého femoru (obr. 6). Vyšší metabolická aktivita i po zhojení zlomeniny běžně přetrvává několik měsíců.

Po 6 měsících léčby jsme tedy konstatovali zhojení inkompletní atypické zlomeniny diafýzy levé stehenní kosti.

### Markery kostní remodelace

Průběh antiresorpční i osteoanabolické léčby pacientky z popisovaného případu jsme podrobně, i když nikoli v pravidelných intervalech, dokumentovali vývojem markerů kostní remodelace. Po celou dobu sledování byly hodnoceny sérové hladiny karboxytermálního telopeptidu kolagenu typu I (s-CTX) a od listopadu 2011 i aminoterminálního propeptidu prokolagenu typu I (s-PINP), graf.

### Diskuse

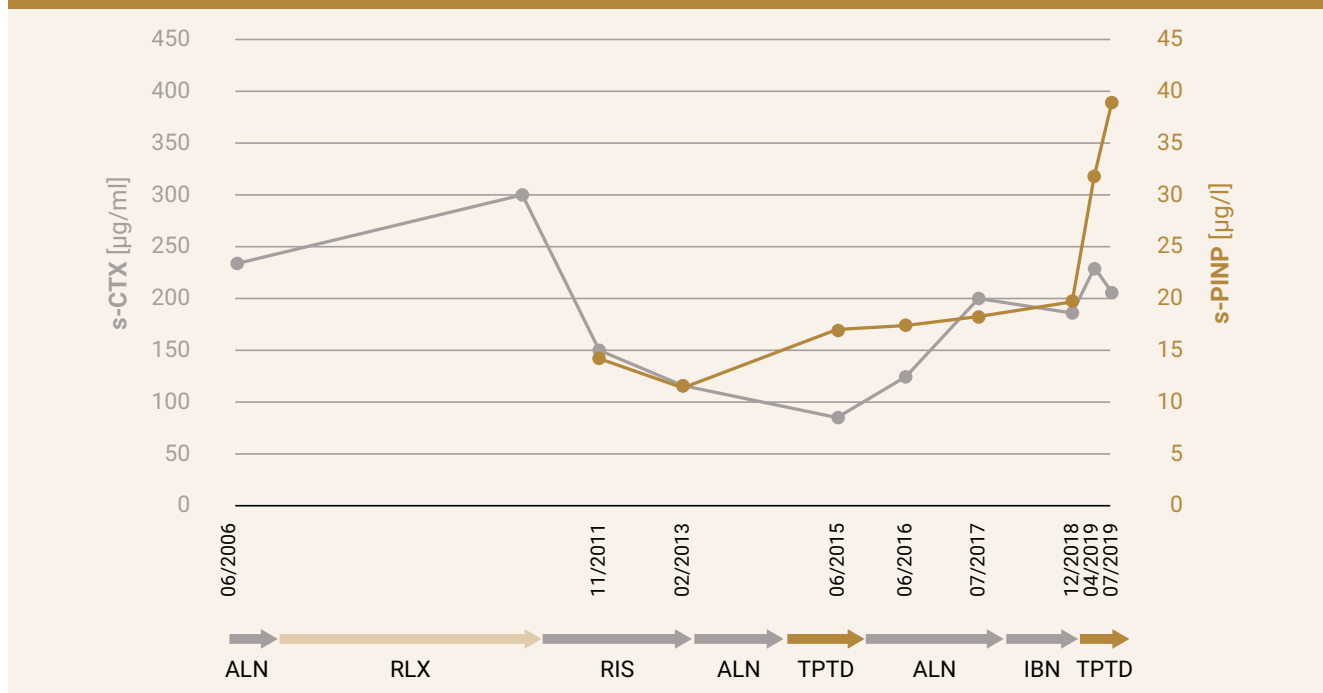
Ke známým rizikovým faktorům AFF patří užívání bisfosfonátů (zvláště > 4 roky), denosumabu a dalších preparátů s antiresorpční složkou – odanakatibu a romosozumabu. Riziko AFF zvyšuje i užívání glukokortikoidů, asijský původ (osoby žijící v Evropě a Severní

America), valgozita krčků a přetěžování jedné dolní končetiny (vlastní pozorování). Osoby s AFF jsou v průměru mladší než jedinci, kteří utrpí frakturu proximálního femoru. Užívání inhibitorů protonové pumpy (PPI), diabetes mellitus 2. typu a revmatoidní artritida jsou – oproti předchozím názorům – nanejvýš slabými prediktory AFF [2]. Časnou fází inkompletní AFF lze jako ztluštění kortikalis identifikovat na prodlouženém scanu femoru v rámci běžného DXA vyšetření [8].

Jedním z důvodů, proč se prosazuje přerušení dlouhodobé léčby bifosfonáty (tzv. drug holiday) je prevence rozvoje dlouhodobých nežádoucích účinků, včetně AFF. Přerušení aplikace bisfosfonátů vede k rychlému a výraznému snížení rizika AFF o 70 % po 1 roce bez podávání bisfosfonátů [7].

Terapie inkompletní AFF sestává z přerušení aplikace bisfosfonátů, adekvátní suplementace vápníkem a vitamínem D, v případě minimálních obtíží a malého rozsahu linie lomu odlehčení postižené končetiny na 2–3 měsíce [2]. Tato opatření jsme v plném rozsahu uplatnili i v případě naší pacientky. Při nálezů pokročilé inkompletní AFF se uplatňuje profylaktické nitrodřeňové hřebování [9], ale ani tento přístup není absolutní garancí dobré prognózy [10]. V našem případě jsme využili potenciál teriparatidu akcelarovat hojení zlomenin, což je přístup, který lze v případě inkompletní i kompletní AFF považovat za ověřený (43% úspěšnost hojení inkompletní AFF do 6 měsíců po jeho aplikaci) [11]. Je prav-

**Graf | Vývoj markerů kostní remodelace při sekvenci bisfosfonáty – teriparatid – bisfosfonáty – teriparatid u pacientky s inkompletní AFF**



ALN – alendronát IBN – ibandronát RIS – risedronát RLX – raloxifen s-CTX – karboxyterminální telopeptid kolagenu typu 1 v séru s-PINP – aminoterminální propeptid prokolagenu typu 1 v séru TPTD – teriparatid

děpodobné, že k efektu 6měsíční kúry přispěla i zachovaná reaktivita kosti na teriparatid, která bývá po dlouhodobé léčbě bisfosfonáty utlumená či oddálena [12]. Účinnost teriparatidu ilustroval zřetelný vzestup markeru kostní novotvorby PINP (19,7 µg/l před zahájením, 38,9 µg/l po ukončení, tj. nárůst o 97 %), který je považován za nejhodnější indikátor biologické účinnosti teriparatidu [13].

## Závěr

Atypická fraktura femoru je vzácnou, ale závažnou komplikací dlouhodobé antiremodelační léčby osteoporózy.

Protože neexistuje spolehlivý klinicky použitelný parametr, který by identifikoval pacienty ve zvýšeném riziku AFF, v případě aplikace antiresorpčních preparátů po dobu delší než 4 roky považujeme za nezbytné pravidelné dotazování pacientů na prodromální příznaky AFF.

Z popisu našeho případu vyplývá, že ani roční aplikace teriparatidu, která dlouhodobou léčbu bisfosfonáty rozdělila na 2 zhruba 4–5letá období, nedokázala zabránit rozvoji AFF. Na druhou stranu krátkodobá aplikace teriparatidu velmi pravděpodobně zprostředkovala její zhojení.

## Literatura

1. Armamento-Villareal R, Napoli N. Suppressed bone turnover during alendronate therapy for high-turnover osteoporosis. *NEJM* 2006; 355(9): 2048. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc062268>>.
2. Black DM, Abrahamsen B, Bouxsein ML et al. Atypical Femur Fractures – Review of epidemiology, relationship to bisphosphonates, prevention and clinical management. *Endocrine Rev* 2019; 40(2): 333–368. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00001>>.
3. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2014; 29(1): 1–23. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1998>>.
4. Bala A, Gaillard F. Insufficiency fracture. Dostupné z WWW: <<https://radiopaedia.org/articles/insufficiency-fracture>>.
5. Shane E, Burr D, Ebeling PR et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2010; 25(11): 2267–2294. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.253>>.
6. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European society on clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis and International osteoporosis foundation working group report. *Osteoporos Int* 2011; 22(2): 373–390. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1453-5>>.
7. Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P et al. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use Full report of a nationwide study. *Acta Orthop* 2015; 86(1): 100–107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/17453674.2015.1004149>>.
8. van de Laarschot DM, Smits AAA, Buitendijk SKC et al. Screening for atypical femur fractures using extended femur scans by DXA. *J Bone Mineral Res* 2017;32(8): 1632–1639. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3164>>.
9. Chang-Wug O, Jong-Keon O, Ki-Chul P et al. Prophylactic Nailing of Incomplete Atypical Femoral Fractures. *Sci World J* 2013; 450148. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/450148>>.
10. Schemitsch C, Kuzky P, McKee M. Atypical femoral fracture despite prophylactic intramedullary nailing: A case report. *JBJS Case Connect* 2015; 5(3): e57. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.CC.N.00066>>.
11. van de Laarschot DM, McKenna M, Zillikens MC. Medical management of atypical femur fractures: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(5): 1682–1699. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1210/clinem/dgz295>>.
12. Obermayer-Pietsch B, Marin F, McCloskey EV et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008; 23(10): 1591–1600. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.080506>>.
13. Krege JH, Lane, NE, Harris JM et al. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25(9): 2159–2171. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-014-2646-0>>.

# Osteolytická ložiska pánve vedoucí k diagnóze primární hyperparatyreózy: kazuistika

## Osteolytic deposits of the pelvis leading to the diagnosis of primary hyperparathyreosis: case report

Ivan Raška jr<sup>1</sup>, Mária Rašková<sup>1</sup>, Josef Včelák<sup>2</sup>, Kristýna Junková<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika - endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Endokrinologický ústav v Praze

<sup>3</sup>Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **MUDr. Ivan Raška jr, Ph.D.** | ivan.raska@vfn.cz | www.vfn.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 13. 7. 2020

Accepted | Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii 16. 7. 2020

### Abstrakt

Primární hyperparatyreóza (PHPT) představuje jednu z nejčastějších endokrinních nemocí a nejčastější příčinu hyperkalcemie vůbec. Moderní diagnostické a laboratorní metody umožňují záchyt a léčbu asymptomatických lehčích forem PHPT, čímž se postupně redukuje počet pacientů s klinicky plně symptomatickým onemocněním. Kazuistika pojednává o případu 30leté ženy, která vyhledala lékařskou pomoc pro renální koliku. Na CT-zobrazení pánve byla zjištěna nefrolitiáza a mnohočetná objemná osteolytická ložiska v oblasti pánve. Bylo zahájeno diferenciálně diagnostické vyšetření a pomýšleno na hematologickou malignitu, která však nebyla potvrzena. Poté bylo provedeno vyšetření kalciofosfátového metabolismu a stanovena diagnóza pokročilé symptomatické PHPT.

**Klíčová slova:** hnědý tumor – osteolytická ložiska – primární hyperparatyreóza

### Abstract

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrine disease and represents the most common cause of hypercalcemia. Thanks to modern diagnostic and laboratory approaches that allow us to diagnose and treat asymptomatic and mild forms of PHPT, the number of patients with clinically symptomatic PHPT decreases. The case report deals with the case of a 30 year old woman who underwent medical examination due to renal colic. Nephrolithiasis and multiple osteolytic lesions in the pelvic area were found on CT. A differential diagnostic examination was initiated considering a hematological malignancy that was excluded. After calcium-phosphate metabolism examination clinically symptomatic PHPT diagnosis was set.

**Keywords:** brown tumor – osteolytic lesions – primary hyperparathyroidism

### Úvod

Primární hyperparatyreóza (PHPT) je onemocnění vyvolané nadměrnou autonomní sekrecí parathormonu (PTH) v jednom nebo více příštítných těliscích spojené s hyperkalcemií a zvýšenou, avšak v některých případech i normální koncentrací PTH v séru. PHPT se vyskytuje v každém věku s nejvyšší prevalencí mezi 40.–60. rokem života a je 3–4krát častější u žen než u mužů [1].

PHPT představuje jednu z nejčastějších endokrinních nemocí s odhadovanou prevalencí 21/1 000 u žen ve věku 55–75 let, 3/1 000 v obecné populaci [2]. Majoritní část případů PHPT (80 %) je způsobena adenomem jednoho příštítného těliska, v 20 % je příčinou PHPT adenom většího počtu příštítných tělísek, hyperplazie příštítných tělísek, vzácněji může být PHPT součástí mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN1, MEN2a) [3].

Velmi vzácně je příčinou PHPT karcinom příštítných tělísek [4].

V minulém století se **diagnostika** primární hyperparatyreózy opírala zejména o klinickou symptomatologii. Mezi hlavní klinické projevy PHPT patří nefrolitiáza a nefrokalcinóza, demineralizace skeletu, hyperparatyreózní osteodystrofie, vředová choroba žaludku, pankreatitída, neuro-psychické symptomy (deprese, psychózy, halucinace, letargie a paranoidní stavy nebo anorexie) a kloubní obtíže (dna nebo pseudodna). V posledních letech se popisuje také asociace mezi PHPT a arteriální hypertenzí [5] a souvislost mezi PHPT a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem [6]. Z anglofonní literatury je známá mnemotechnická pomůcka „*bones, stones, abdominal groans, psychic moans*“, která stručně vystihuje nejčastější klinickou symptomatologii PHPT. S nástupem moderních laboratorních a diagnostických metod došlo k zvýšenému záchytu asymptomatických forem PHPT, a tím i „nárůstu incidence“ PHPT. Nejčastěji nás k diagnóze PHPT v současné době vede náhodně zjištěná hyperkalcemie, hypofosfatemie a zvýšená sérová koncentrace PTH. Méně často se setkáváme s plně vyjádřeným klinickým syndromem s přítomností mnohočetného postižení skeletu, o kterém referuje následující kazuistika.

## Kazuistika

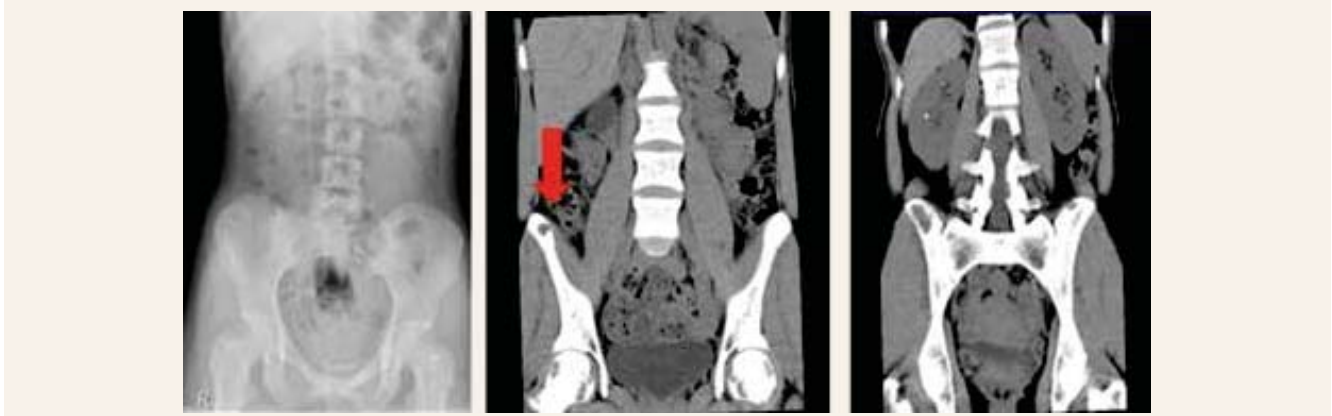
Mladá 30letá pacientka byla od dětství sledovaná v endokrinologické ambulanci pro nodózní strumu.

V **rodinné anamnéze** byla přítomna tyreopatie u matky a urolitiáza u prarodiče jak z matčiny, tak otcovy strany.

Z **osobní anamnézy** vyplývá, že byla v roce 1999 vyšetřována pro cystu v oblasti pravé fibuly a zvažovalo se operační řešení cysty, od kterého bylo ustoupeno. V roce 2005 prodělala operaci cysty vaječníku, jinak vážněji nestonala. V dubnu 2014 se u pacientky manifestovala urolitiáza renální kolikou. Rentgenologicky byl zjištěn odlitkový konkrement velikosti 25 mm × 12 mm v pravé ledvinové pánvičce. Pacientka byla léčena analgetiky a anti-

biotiky s úlevou od bolesti. Další den byl implantován stent (double pig tail) do ureteru. Extrakce konkrementu byla obtížná. Do srpna 2014 byla pacientka ambulantně vyšetřována na urologickém pracovišti v místě bydliště, opakovaně podstoupila litotrypsi extrakorporální rázovou vlnou (LERV). Objemný konkrement penduloval mezi ledvinovým kalichem a močovodem. Za hospitalizace absolvovala také opakovaně ureteroskopickou laserovou extrakci litiázy. V srpnu 2014 proběhla extrakce močového stentu, po jehož vytažení přetrvávala hypotonie kalichopánvičkového systému, která byla primárně patrna již před zavedením stentu. Bylo stanoveno podezření na strikturu ureteru vpravo, a proto bylo dne 29. 8. 2014 provedeno CT-vyšetření ledvin s nálezem oboustranné kalikolitiázy a stenózy subrenálního ureteru. Stenóza močovodu byla považována za vrozenou a byla určena jako příčina vzniku litiázy. Vedlejším nálezem CT-vyšetření byla přítomnost četných osteolytických ložisek v obou lopátkách kyčelních (**obr. 1**). Bylo pomýšleno na hematologickou malignitu a doporučeno hematologické vyšetření. Pacientka se dne 3. 9. 2014 přestěhovala do Prahy. Dne 10. 9. 2014 proběhlo ještě v místě bydliště hematologické vyšetření, které nepotvrdilo přítomnost hematologické malignity a bylo doporučeno dodatečné vyšetření kalciofosfátového metabolismu. Pacientka se v Praze zaregistrovala k praktickému lékaři, který dne 29. 10. 2014 indikoval kompletní biochemické vyšetření včetně vyšetření kalciofosfátového metabolismu. Byla zjištěna hyperkalcemie 3,33 mmol/l, sérová koncentrace intaktního parathormonu 103,3 pmol/l (norma 1,18–8,43 pmol/l). Praktickým lékařem bylo doporučeno endokrinologické vyšetření s podezřením na primární hyperparatyreózu. Pacientka se objednala k endokrinologickému vyšetření v Praze a byl jí stanoven pro vyšetření termín v lednu 2015. Koncem listopadu 2014 pacientka oslovila naše pracoviště a byla pozvána obratem k dodatečnému vyšetření avizované hyperkalcemie.

Obr. 1 | Mnohočetná osteolytická ložiska pánve



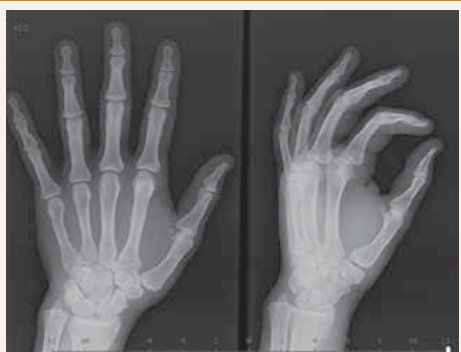


Při **vstupním vyšetření** v osteocentru byla pacientka objektivně normostenická, normotenzní, byl hmatný uzel pravého laloku štítné žlázy, jinak byl objektivní nález v normě. Pacientka neprodělala zlomeniny, subjektivně nepociťovala bolesti skeletu. V biochemickém obrazu dominovala hyperkalcemie – celková kalcemie 3,40 mmol/l (norma 2,00–2,75 mmol/l), ionizované kalcium 1,85 mmol/l (norma 1,13–1,32 mmol/l), hypofosfatemie 0,55 mmol/l (norma 0,65–1,61 mmol/l), izolovaná elevace alkalické fosfatázy ALP 2,56  $\mu$ kat/l (norma 0,66–2,20  $\mu$ kat/l) a zvýšené parametry kostní remodelace beta-CTx 1 475 ng/l (norma 0–573 ng/l), PINP 183,80  $\mu$ g/l (norma 15,13–58,59  $\mu$ g/l). Byla potvrzena výrazně zvýšená sérová koncentrace intaktního parathormonu (iPTH) 87,69 pmol/l (norma 1,60–6,90 pmol/l). Dále byla zjištěna insuficience vitamínu D, přítomnost paraproteinu v krvi prokázána nebyla. Kostní denzitometrie potvrdila snížení obsahu kostního minerálu (BMD) oproti průměru u stejně starých osob v oblasti bederní páteře (Z-skóre -3,0 SD) a 1/3 radia (Z-skóre -2,8 SD). V rámci screeningu kostních změn při PHPT bylo provedeno RTG obou rukou s nálezem ostře ohraničeného oválného projasnění velikosti 11 × 10 mm v hlavičce 2. metakarpu, které odpovídalo cystě, ale diferenciálně diagnosticky i enchondromu (**obr. 2.1**). Vzhledem k anamnéze cysty v oblasti pravé fibuly bylo provedeno

**Obr. 2.1 | Cystické projasnění v oblasti hlavičky 2. metakarpu vlevo**



**Obr. 2.2 | Cystické projasnění v oblasti hlavičky 2. metakarpu vlevo po 2 letech vymizelo**



vyšetření RTG pravého bérce s nálezem nepravidelné struktury v proximální části tibie připomínající exostózu zachycenou en face bez přítomnosti osteolytických změn. Následně bylo provedeno ultrasonografické vyšetření štítné žlázy a příštítných tělísek s nálezem objemného hypoechogenního uzlu v pravém laloku štítné žlázy, který v záklonu zasahoval pod úroveň klavikuly a devioval tracheu přibližně o 2 cm vlevo (**obr. 3**). Adenom paratyreoidey sonograficky prokázán nebyl. Scintigrafické vyšetření po aplikaci  $^{99m}$ Tc značeného MIBI a provedení časné a pozdní tomografické scintigrafie oblasti krku a hrudníku SPECT/low dose CT prokázalo přítomnost kontrastního ložiska odpovídajícího dolnímu příštítnému tělísku uloženému ektopicky ve střední čáře pod laloky štítné žlázy zasahujícímu lehce retrosternálně. Pacientka byla indikována k provedení totální tyroidektomie s exstirpací adenomu paratyreoidey. Výkon byl proveden v prosinci 2014 na III. chirurgické klinice FN Motol v Praze. Histologicky byl potvrzen adenom příštítného tělíska z hlavních buněk. Pooperačně došlo k normalizaci kalcemie a sérové koncentrace iPTH. Pacientka obdržela obvyklou pooperační perorální substituci kalcia a vitamínu D a substituci pooperační hypotyreózy. I přes suplementaci kalcem a vitamínem D pacientka začala záhy po propuštění z krátké hospitalizace pociťovat parestezie konečků prstů při „syndromu hladové kosti“. Vyhledala akutní ošetření, při kterém jí byla opakovaně podávána parenterální substituce kalcia s dobrým efektem, a proto byla navýšená perorální substituce kalcia, magnezia a vitamínu D. Postupně se subjektivní obtíže zlepšovaly a s odstupem 1 měsíce parestezie zcela vymizely. Kontrolní denzitometrie po 1 roce prokázala významné zlepšení nálezu v oblasti bederní páteře o 21,1 % a v oblasti proximálního femoru o 20,6 %. Denzitometrický nález byl s odstupem 1 roku při srovnání se stejně starou populací žen již v pásmu normy. Změny na metakarpu levé ruky po 2 letech vymizely, jak dokládá RTG-snímek (**obr. 2.2**). Vzhledem k tomu, že se PHPT vyskytla u pacientky mladší 40 let, bylo pomýšleno rovněž na MEN-

**Obr. 3 | Ultrasonografický nález objemného uzlu štítné žlázy (o velikosti > 50 mm)**



-syndromy nebo další geneticky podmíněné endokrinopatie příštítých tělísek. Molekulárně genetickým vyšetřením však nebyla nalezena patogenní varianta v žádném ze 17 vyšetřovaných genů asociovaných s geneticky podmíněnými endokrinopatiemi příštítých tělísek, která by PHPT u naší pacientky jednoznačně vysvětlovala.

## Diskuse

Je paradoxní, že klinicky asymptomatická PHPT vede s nástupem moderních vyšetřovacích metod k poměrně rychlému stanovení diagnózy PHPT a k léčbě, kdežto stanovení správné diagnózy u klinicky pokročilých symptomatických forem PHPT mnohdy činí diagnostické obtíže. Výskyt nefrolitiázy a kostního postižení typického při PHPT závisí na dlouhodobé expozici nadměrné koncentrace PTH [7,8]. PTH působí zejména na kortikální kost. Kontinuální expozice PTH způsobuje akceleraci kostní resorpce, tvorbu cyst a vystupňovanou subperiostální resorpci, a tím způsobuje tvorbu „hnědých tumorů“ – kostních ložisek se zmnoženými osteoklasty, hemoragiemi a hemosiderinem. Hnědé tumory se vyskytují ve kterékoli části skeletu, nejčastěji však v oblasti mandibuly, žeber, klavikuly, pánve [9]. Incidence hnědých tumorů u pacientů s PHPT je ve vyspělých zemích udávána v rozmezí 2–3 % [10,11] a závisí od vyšetřovacích zvyklostí každého pracoviště, resp. od aktivního pátrání po změnách skeletu u pacientů s PHPT. Typické generalizované postižení skeletu při dlouhotrvající neléčené PHPT známé jako osteitis fibrosa cystica nebo také hyperparatyreózní osteodystrofie, se v ekonomicky vyspělých zemích v dnešní době popisuje jako vzácně se vyskytující nebo zapomenuté onemocnění [12]. Jelikož se s těmito změnami ve skeletu při PHPT setkáváme velice vzácně, opomenutí metabolické příčiny těchto změn může vést k diagnostickým pochybnostem, k nesprávné diagnóze, či dokonce ke zbytečnému poškození pacienta. Výskyt osteolytických lézí skeletu budí podezření především na metastatické nádorové onemocnění a hematologickou malignitu [11]. Jsou publikovány kazuistiky, popisující případy nesprávné diagnózy kostních změn při PHPT, která vedla k nesprávně indikovaným resekčním zákrokům jako je např. amputace končetiny [13]. Také ve výše prezentované kazuistice je patrna prodleva ve stanovení kalcemie a diagnostický postup je rovněž prodloužen změnou bydliště pacientky. Akcelerovaná kostní resorpce v důsledku PHPT způsobuje úbytek kostního minerálu s následným poklesem BMD a zvýšením rizika zlomeniny. V popředí je úbytek BMD v oblasti kortikální kosti, a proto často vidáme u pacientů s PHPT typický pokles BMD v oblasti 1/3 radia. Operační léčba PHPT vede u pokročilých změn na skeletu u mladších jedinců k poměrně rychlému zlepšení lokálního nálezu i opětovnému nárůstu BMD.

## Závěr

PHPT patří mezi nejčastější endokrinologické nemoci. S nárůstem poznatků o PHPT a dostupností laboratorních a denzitometrických metod jsme schopni úspěšně diagnostikovat a léčit již mírné formy asymptomatické PHPT. Pokročilé symptomatické formy se vyskytují vzácně a paradoxně mohou zůstat opomenuté. Nález osteolytických lézí stejně jako anamnéza recidivující nefrolitiázy by nikdy neměly zůstat bez „dovyšetření“ kalciofosfátového metabolismu včetně vyšetření iPTH.

Závažná hyperkalcemie (koncentrace sérového kalcia > 3 mmol/l) nejasného trvání by měla vždy vést ošetřujícího lékaře k odeslání pacienta k akutní léčbě za hospitalizace a dalšímu „dovyšetření“ etiologie hyperkalcemie.

*Práce byla podpořena MZ ČR – RVO VFN64165*

## Literatura

1. Yu N, Donnan PT, Murphy JM et al. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(4): 485–493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1/j.1365-2265.2008.03520.x>>.
2. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 2002; 17(Suppl 2): N18-N23.
3. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A et al. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2018; 391(10116): 168–178. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31430-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31430-7)>.
4. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 485–493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.2.7207>>.
5. Rosa J, Raska I Jr, Wichterle D et al. Pulse Wave Velocity in Primary Hyperparathyroidism and Effect of Surgical Therapy. *Hypertens Res* 2011; 34(3): 296–300. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/hr.2010.232>>.
6. Pepe J, Cipriani C, Sonato C et al. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol* 2017; 177(6): R297-R308. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-17-0485>>.
7. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(6): 2036–2040. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.81.6.8964825>>.
8. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin SJ et al. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med* 2005; 257(1): 6–17. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1/j.1365-2796.2004.01422.x>>.
9. Can O, Boynueğri B, Gökçe Özgür Can O et al. Brown Tumors: A Case Report and Review of the Literature 2016. *Case Rep Nephrol Dial* 2016; 6(1): 46–52. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000444703>>.
10. Bandeira F, Cusano NE, Silva BC et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58(5): 553–561. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1590/0004-273000003381>>.
11. Ullah E, Ahmad M, Ali SA et al. Primary hyperparathyroidism having multiple Brown tumors mimicking malignancy. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(6): 1040–1042. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.103037>>.
12. Misiowski W, Czajka-Oraniec I, Kochman M et al. Osteitis Fibrosa Cystica – A Forgotten Radiological Feature of Primary Hyperparathyroidism. *Endocrine* 2017; 58(2): 380–385. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-017-1414-2>>.
13. Panagopoulos A, Tatani I, Kourea HP et al. Osteolytic lesions (brown tumors) of primary hyperparathyroidism misdiagnosed as multifocal giant cell tumor of the distal ulna and radius: a case report. *J Med Case Rep* 2018; 12(1): 176. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13256-018-1723-y>>.

## Redakční rada | Redakčná rada

### Vedoucí odborný redaktor (předseda redakční rady) | Vedúci odborný redaktor (predseda redakčnej rady)

prof. MUDr. **Juraj Payer**, PhD., MPH, FRCP (V. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a UN Bratislava, Slovensko)

### Zástupce vedoucího redaktora | Zástupca vedúceho redaktora

prof. MUDr. **Vladimír Palička**, CSc., dr.h.c. (Osteocentrum Ústavu klinické biochemie a diagnostiky Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy a FN Hradec Králové, Česká republika)

### Užší redakční rada | Užšia redakčná rada

doc. MUDr. **Zdenko Killinger**, PhD. (V. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a UN Bratislava, Slovensko)  
MUDr. **Jan Rosa** (Affidea Praha s.r.o., Praha, Česká republika)

### Členové redakční rady | Členovia redakčnej rady

prof. MUDr. **Pavel Horák**, CSc. (Olomouc, Česká republika)  
doc. MUDr. **Peter Jackuliak**, PhD., MPH (Bratislava, Slovensko)  
MUDr. **Petr Kasalický**, CSc. (Praha, Česká republika)  
prof. **Tomaz Kocjan**, MD, PhD. (Ljubljana, Slovinsko)  
doc. MUDr. **Martin Kužma**, PhD. (Bratislava, Slovensko)  
prof. PharmDr. **Ján Kyselovič**, CSc. (Bratislava, Slovensko)  
prof. **Peter Lakatos**, MD, PhD. (Budapest, Maďarsko)  
prof. **Roman S. Lorencz**, MD, PhD. (Warszawa, Polsko)

MUDr. **Pavol Masaryk**, CSc. (Piešťany, Slovensko)  
MUDr. **Richard Pikner**, Ph.D. (Plzeň, Česká republika)  
prof. **Heinrich Resch**, MD (Wien, Rakousko)  
MUDr. **Soňa Tomková**, PhD. (Košice, Slovensko)  
MUDr. **Peter Vaňuga**, PhD. (Lubochňa, Slovensko)  
doc. MUDr. **Václav Vyskočil**, Ph.D. (Plzeň, Česká republika)  
doc. MUDr. **Vít Zikán**, Ph.D. (Praha, Česká republika)

©Facta Medica, s.r.o., Brno 2020

**Clinical Osteology**, časopis pro otázky diagnostiky a léčby metabolických onemocnění skeletu | časopis pre otázky diagnostiky a liečby metabolických ochorení skeletu.

Časopis Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti JEP a Spoločnosti pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí, o.z., Slovenskej lekárskej spoločnosti.

**Časopis Clinical Osteology je kontinuálním pokračováním časopisu Osteologický bulletin** vydávaného společností Trios, s.r.o., pod ISSN 1211-3778 (print) od roku 1996 do roku 2017 | **Časopis Clinical Osteology je kontinuálnym pokračovaním časopisu Osteologický bulletin** vydávaného spoločnosťou Trios, s.r.o., pod ISSN 1211-3778 (print) od roku 1996 do roku 2017.

**Periodicita:** vychází 4krát ročně | vychádza 4-krát ročne | **Registrační značka** | Registračná značka MK ČR: E 23348 | **ISSN** 2571-1326 (print) | **ISSN** 2571-1334 (online) | **Vydavatel** | Vydavateľ: Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno, Česká republika, IČO 28298110, tel. +420 737 985 593, mail: fama@fa-ma.cz; www.fa-ma.cz | **Vedoucí** | Vedúci **odborný redaktor:** prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP | **Šéfredaktor:** PhDr. Boris Skalka | **Zodpovědný** | **Zodpovedný redaktor:** PhDr. Eliška Skalková | **Grafické a redakční zpracování** | redakčné spracovanie: Facta Medica, s.r.o. | **Publikační** | **Publikačné jazyky:** anglický | český | slovenský | **Citační zkratka** | Citačná skratka: **Clin Osteol**

**Toto číslo vychází dne** | vychádza dňa 7. 8. 2020 | **Adresa pro korespondenci** s redakcí | pre korešpondenciu s redakciou (rukopisy, objednávky ap): fama@fa-ma.cz | Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno, Česká republika

**Časopis je indexovaný v:**

SCOPUS | **Bibliographia medica Českoslovaca** | **Bibliographia medica Slovaca** | **Seznam recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice**

## Editorial Board

### Editor-in-Chief (Editor Board Chairman)

**Juraj Payer**, MD, PhD, MPH, FRCP, Prof. (Faculty of Medicine, Comenius University Bratislava, Slovakia)

### Deputy Editor-in-Chief

**Vladimír Palička**, MD, CSc, dr.h.c., Prof. (Faculty of Medicine, Hradec Králové, Charles University, Czech Republic)

### Executive Editorial Board

**Zdenko Killinger**, MD, PhD, Assoc. Prof. (Faculty of Medicine, Comenius University Bratislava, Slovakia)

**Jan Rosa**, MD (Affidea Praha Ltd, Prague, Czech Republic)

### Members of the Editorial Board

**Pavel Horák**, MD, CSc, Prof. (Olomouc, Czech Republic)  
**Peter Jackuliak**, MD, PhD, MPH, Assoc. Prof. (Bratislava, Slovakia)  
**Petr Kasalický**, MD, CSc (Prague, Czech Republic)  
**Tomaz Kocjan**, MD, PhD, Prof. (Ljubljana, Slovenia)  
**Martin Kužma**, MD, PhD, Assoc. Prof. (Bratislava, Slovakia)  
**Ján Kyselovič**, PharmDr, CSc, Prof. (Bratislava, Slovakia)  
**Peter Lakatos**, MD, PhD, Prof. (Budapest, Hungary)  
**Roman S. Lorencz**, MD, PhD, Prof. (Warsaw, Poland)

**Pavol Masaryk**, MD, CSc (Piešťany, Slovakia)  
**Richard Pikner**, MD, PhD (Pilsen, Czech Republic)  
**Heinrich Resch**, MD, Prof. (Vienna, Austria)  
**Soňa Tomková**, MD, PhD (Košice, Slovakia)  
**Peter Vaňuga**, MD, PhD (Lubochňa, Slovakia)  
**Václav Vyskočil**, MD, PhD, Assoc. Prof. (Pilsen, Czech Republic)  
**Vít Zikán**, MD, PhD., Assoc. Prof. (Prague, Czech Republic)

©Facta Medica, Ltd, Brno 2020, Czech Republic

**Clinical Osteology**, a journal focused on issues in diagnosing and treatment of metabolic bone diseases.

A journal of the Society of Metabolic Bone Diseases of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně, and of the Slovak Society for Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases of the Slovak Medical Association.

**The Clinical Osteology journal is a continuation of the Osteological bulletin** published by Trios, s.r.o., under ISSN 1211-3778 (print) from 1996 to 2017.

**Periodicity:** Published four times in a year | **Registration mark** MK ČR: E 23348 | **ISSN** 2571-1326 (print) | **ISSN** 2571-1334 (online) | **Publisher:** Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, Postcode 612 00 Brno, Czech Republic, Reg. no. 28298110, Telephone +420 737 985 593, E-mail: fama@fa-ma.cz; www.fa-ma.cz | **Medical Editor-in-chief:** Juraj Payer, MD, PhD, MPH, FRCP, Prof | **Editor-in-chief:** Dr. Boris Skalka | **Responsible editor:** Dr. Eliška Skalková | **Graphic layout:** Facta Medica, Ltd. **Abbreviation for citations:** **Clin Osteol**

This issue is published on 7. 8. 2020 | **Address for correspondence** with journal editors (manuscripts, orders etc.): fama@fa-ma.cz | Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno, Czech Republic

**Indexed in:**

SCOPUS | **Bibliographia medica Českoslovaca** | **Bibliographia medica Slovaca**

