

CLINICAL OSTEOLOGY

VOLUME / ROČNÍK 25 YEAR / ROK 2020

NUMBER / ČÍSLO

4

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



Mnohostranné dopady pandemie

Již rok žijeme v jiném světě, ve světě, který jsme si nedovedli představit. Vědeckofantastické romány typu Kmen Andromeda Michaela Crichtona byly zajímavým a vzrušujícím čtením aktivujícím naši fantazii. Všichni jsme to brali jako vědeckou fikci, která se ale nikdy nenaplní. O španělské chřipce jsme všichni měli nějaké informace. Ale pouze ti, kteří se zajímají o historii si uvědomovali, že zabila násobně více lidí než celá první světová válka – ale byla to pro nás všechny hluboká historie. O její vazbě k současnosti nás nenapadlo ani uvažovat.

Ale stalo se. Ať už se SARS-CoV-2 dostal z Číny do světa (nebo kde a jak vlastně vznikl) jakkoli, tak je tady. A my si s ním nevíme moc rady. Nebyli jsme připraveni a stále vlastně nejsme, ani se nám tomu nechce moc věřit. Nechci se pouštět do filozofických úvah a už vůbec ne do politických komentářů a do hodnocení toho, co kdo kdy mohl, měl či nechtěl udělat a kdo za co může. Stínání hlav, většinou těch nevinných, ještě přijde.

Klinická osteologie nebyla tím hlavním zasaženým. Když srovnáme dopad epidemie na náš obor s dopadem na intenzivní medicínu, na pneumologii a mnohé jiné, tak je třeba přiznat, že nejsme „první linie“. To ale v žádném případě znamená, že se epidemie nás, a především našich pacientů netýká. Naopak. Naši pacienti nepochybně patří mezi nejohroženější, především z hlediska věku. Je proto velmi dobře, že naše česká i slovenská odborná společnost velmi rychle připravily doporučení jak postupovat, co a jak zajistit a jak zabránit škodám, které vznikají odložením nebo přerušením péče. Včas jsme zpracovali návrhy jak postupovat, jak zajistit distanční péči, která minimalizuje riziko vystavování pacientů přímému, osobnímu vyšetření v nemocniční nebo jiné ambulanci, a přitom nezanedbá nezbytná opatření. Časopis Clinical Osteology jako komunikační médium v tom sehrál velmi významnou a přínosnou roli, jinak nenahraditelnou. Přispěl jsme se jako obor velmi rychle a je potřeba za to všem poděkovat. Obor funguje i v těchto těžkých podmínkách.

Potvrzujeme si, že pacienta nemusíme „vidět“ každý rok (nebo i častěji), že lze konzultovat telefonicky, poslat recept mailem atd. Ne vše lze však dělat distančně: nezměříme BMD (bez toho lze asi chvíli vydržet), ale především nemůžeme distančně podávat injekční a infuzní terapii. Tam je osobní přítomnost pacienta nezbytná a přesunutí této terapie na pracoviště všeobecného praktického lékaře mnoho neřeší – stále je to návštěva zdravotnického zařízení – a to už je lépe navštívit to „zaběhnuté“, kde pacienta známe. Cítím potřebu vyjádřit velký dík všem, kteří to zvládají, kteří pracují i v těchto ztížených podmínkách (i když značná část našeho personálu, především v nemocnicích, pracuje místo u nás, tak na covidových jednotkách). Klobouk dolů a díky vám všem, obor žije a žije dobře a zodpovědně!

Přešli jsme na distanční vzdělávání, místo Pracovních dnů (všechny dny jsou pracovní, teď myslím odborná setkání), místo kongresů na distanční kontakt, webináře, telefonické konzultace. O mnohé jsme přišli. Nenahraditelnou ztrátou je zrušení plzeňského kongresu „Sekundární osteoporóza“, dramaticky byla omezena účast na tradičním společném kongresu slovenské a české osteologické společnosti, který se konal tentokrát v Bratislavě. Slovenští kolegové udělali obrovský kus práce, aby kongres vůbec uskutečnili – a podařilo se jim to. Byl jistě omezen počtem účastníků, chyběním zahraničních speakerů, i česká účast byla velmi malá. Přesto to byl kongres úspěšný a pevně věřím, že většina aktivních účastníků své přednášky zveřejní alespoň formou abstrakt – lépe plných článků – v našem časopise. To je totiž cesta, která je stále otevřená, cesta, která nám ponechává možnost být spolu, být v kontaktu, sdělovat si poznatky, předávat zkušenosti, doporučovat postupy a podporovat odborný život. Právě v této situaci si ještě více uvědomujeme, jak skvělé je, že se nám podařilo náš odborný časopis přes všechny složitosti a peripetie v minulých letech udržet. A nejen udržet. I obsah tohoto čísla vás jistě přesvědčí, že obor žije. Žije v našich zemích, žije v mezinárodním společenství. Je mnoho zajímavých témat, je mnoho vhodných úvah, je mnoho potřebných doporučení. Jsou zajímavé a poučné kazuistiky – ta v tomto čísle má dokonce symbolicky česko-slovenský podtext.

Epidemii lidstvo, ale i my v našich zemích zvládneme. Bude to dlouhé a bolestivé, ale neporazí nás to. Medicína z toho vyjde vítězně – a za všechny klinické osteology budu rád, když z toho vyjdeme vítězně i my – náš obor a naši pacienti. Děláme pro to vše, co je možné. A „prohrát“ nemůžeme a ani nesmíme. Obor se rozvíjí. Na Slovensku se dostal mezi registrované obory, v českých zemích je nástavbovým atestačním oborem. Máme mnoho problémů – smlouvy s pojišťovny, preskripci limitovaných léků, nedostatek odborníků, dlouhý boj o zavedení FLS a mnohé další. Máme ale také mezi námi skvělé lidi a odborníky, a to je nade vše.

Časopis Clinical Osteology končí další úspěšný ročník a v roce 2020 sehrál významnou a dobrou roli i za chybějící kongresy. Doufám, že v roce 2021 bude sehrávat svou roli nadále, ale že se uvidíme osobně i na kongresech – třeba na společném kongresu SMOS a SOMOK v září v Hradci Králové.

S přáním optimizmu a pevného zdraví

Vladimír Palička

předseda Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

Clinical Osteology

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

ročník 25, rok 2020, číslo 4

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



vydávaný vydavateľstvom Facta Medica



Obsah | Content

opening words | slovo úvodem | slovo úvodom

Mnohostranné dopady pandémie | Multilateral effects of pandemia | V. Palička 173

editorial | editoriál

Může být FRAX přínosnější? Editorial | Can FRAX bring greater benefit? | V. Palička 175

guidelines | doporučené postupy | odporúčané postupy

Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the recency of sentinel fractures | Úprava konvenčních odhadů pravděpodobnosti zlomenin na základě FRAX podle aktuálnosti sentinelových zlomenin | J.A. Kanis, H. Johansson, N.C. Harvey, V. Gudnason, G. Sigurdsson, K. Siggeirsdottir, M. Lorentzon, E. Liu, L. Vandenput, E.V. McCloskey 177

Diagnostika a léčba Pagetovy kostní choroby: aktualizace 2020 |
Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone: update 2020 | V. Zikán 189

reviews | přehledové články | prehľadové články

Kost a imunitní systém – osteoimunologie |
Bone and immune system – osteoimmunology | I. Šterzl, R. Pikner 201

Vitamín D a kvalita kosti | Vitamin D and bone quality |
M. Kužma, E. Kršáková, Z. Kužmová, J. Smaha, P. Jackuliak, Z. Killinger, J. Payer 207

case reports | kazuistiky

Nutriční (vitamin D deficitní) rachitis: opomíjená diagnóza? Kazuistika | Nutritional (vitamin D deficient) rickets – a neglected diagnosis? | Š. Kutílek, E. Rondzиковá, K. Pečenková, M. Vracovská, R. Pikner, E.M. Radová Švábková, A. Šperlová Benešová, M. Šteinerová, Š. Hubatová 213



Může být FRAX přínosnější? Editorial

FRAX bring greater benefit

Vladimír Palička

předseda Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

Editorial on | Editorial k

J.A. Kanis, H. Johansson, N.C. Harvey, V. Gudnason, G. Sigurdsson, K. Siggeirsdottir, M. Lorentzon, E. Liu, L. Vandenput, E.V. McCloskey. Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the recency of sentinel fractures. *Osteoporos Int* 2020; 31(9): 1817–1828.

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 27. 11. 2020

Touha co nejpřesněji zjistit, jaké je riziko fraktury u konkrétního pacienta, je samozřejmá a pochopitelná. Zatím ale žádná zcela jasná cesta neexistuje. Používáme zastupné cesty a způsoby. Z postupů, vycházejících z pravidel tzv. medicíny založené na důkazech (Evidence Based Medicine – EBM), vychází dosavadní praxe srovnávání hodnot kostní minerální hustoty ve vybraných lokalitách skeletu s hodnotami BMD u mladých zdravých žen. Tak jako všechny postupy vycházející z principů EBM je i tento postup podložen obrovskými statistickými soubory a z nich vycházejících dat. A tak jako všechny postupy, vycházející z principů EBM, je i měření BMD (a chcete-li, hodnota T-skóre) jistě platné populačně a statisticky, ale nelze je tak jednoduše aplikovat na jednotlivce. V klinické osteologii je situace o to složitější, že kostní minerální hustota je jen jedním z mnoha faktorů ovlivňujících fragilitu kostí. Některé zatím neumíme „měřit“ vůbec (kvalitu kostní tkáně, vliv stárnutí kolagenu a tvorbu produktů pokročilé glykace v konkrétním místě kosti, vliv superoxidových radikálů a mnoho a mnoho dalších), některým se blížíme (vliv mikroarchitektury kosti posuzovaný metodou trabekulárního skóre – TBS). Pořád je to málo.

Razantním krokem ve snaze individualizovat riziko se stala metoda FRAX zavedená do praxe v roce 2008. Snaží se vzít v potaz i jiné vlivy, které kvalitní lékař zvažuje – rodinnou anamnézu, komorbiditu, paralelní terapii a další. FRAX je zahrnul do „objektivního“ výpočtu a zcela nepochybně byl a je velkým přínosem. V některých zemích se dokonce stal rozhodujícím kritériem pro zahájení (a opodstatnění) léčby, v ČR usilujeme alespoň o to, aby se stal součástí preventivních prohlídek od určitého věku pacienta. Bylo by to přínosné, je pro to řada důkazů a dokladů. Podle autorů následujícího článku je FRAX potenciálně dostupný až pro 80 % světové populace. Jeho přínos je nepochybný.

Za těch uplynulých 12 let jsme ale postřehli a pochopili i mnohé nedostatky metody FRAX. Není jich málo – jmenujme alespoň jednu ze základních premis – FRAX je použitelný (přispívající) v okamžiku stanovení diagnózy, ale nijak nereflektuje vliv a dobu podávané terapie. Přibyly nové znalosti a zkušenosti – je zcela zřejmé, že každá osteoporotická fraktura zvyšuje riziko vzniku fraktury další. To je samozřejmě chybná formulace, byť často používaná. Existující zlomenina sama o sobě riziko další zlomeniny nezvyšuje – spíše upozorňuje na to, že stav kostní tkáně je vysoce rizikový a hrozí další fraktury. Tato znalost je podkladem pro nezbytnost rychlého a účinného zásahu a vedla ke vzniku celosvětových aktivit typu Fracture Liaison Services (FLS), o kterou se zatím velmi komplikovaně snažíme i u nás. Jestliže je vzniklá zlomenina výrazným rizikovým faktorem pro vznik fraktury další, pak se logicky nabízí, že by měla být součástí metody FRAX. Je tam vlastně od počátku. Jenže současné znalosti zpřesňují, že největší rizikový ukazatel pro vznik následné fraktury je zlomenina proximálního femuru a klinická zlomenina obratlového těla, méně již fraktura humeru či předloktí. A dramatickým faktorem je čas – nejrizikovější období jsou první dva roky od počáteční zlomeniny. Riziko má věkovou závislost a nejvyšší je u mladších osob. To jsou velmi významné poznatky nejen pro predikci rizika, ale především pro jasnou podporu rychlého nasazení účinné terapie – pravděpodobně nejlépe osteoanabolické.

Autoři následujícího článku (převzatého z časopisu *Osteoporosis International*) pro tato fakta shromáždili data z velké studie s počáteční kohortou více než 30 000 osob v tzv. Reykjavik Study. Posouvají naše znalosti o další krok a dávají možnost zlepšit individuální predikci konkrétního rizika. Jako každá studie má i tato některá slabší místa (například nejsou podklady o mechanismu vzniku první zlomeniny), ale její celkový dopad je zřejmý a jasný. Bylo by dobré ho zahrnout i do našich úvah.

Osteoporosis International <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05517-7>

POSITION PAPER

Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the recency of sentinel fractures

J. A. Kanis^{1,2} • H. Johansson^{1,2} • N. C. Harvey^{3,4} • V. Gudnason^{5,6} • G. Sigurdsson⁵ • K. Siggeirsdottir⁵ • M. Lorentzon^{1,7} • E. Liu¹ • L. Vandenput^{1,8} • E. V. McCloskey^{2,9}

Received: 8 May 2020 / Accepted: 1 June 2020

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2020

Abstract

Summary The risk of a recurrent fragility fracture is particularly high immediately following the fracture. This study provides adjustments to FRAX-based fracture probabilities accounting for the site of a recent fracture.

Introduction The recency of prior fractures affects subsequent fracture risk. The aim of this study was to quantify the effect of a recent sentinel fracture, by site, on the 10-year probability of fracture determined with FRAX.

Methods The study used data from the Reykjavik Study fracture register that documented prospectively all fractures at all skeletal sites in a large sample of the population of Iceland. Fracture probabilities were determined after a sentinel fracture (humeral, clinical vertebral, forearm and hip fracture) from the hazards of death and fracture. Fracture probabilities were computed on the one hand for sentinel fractures occurring within the previous 2 years and on the other hand, probabilities for a prior osteoporotic fracture irrespective of recency. The probability ratios provided adjustments to conventional FRAX estimates of fracture probability for recent sentinel fractures.

Results Probability ratios to adjust 10-year FRAX probabilities of a major osteoporotic fracture for recent sentinel fractures were age dependent, decreasing with age in both men and women. Probability ratios varied according to the site of sentinel fracture with higher ratios for hip and vertebral fracture than for humerus or forearm fracture. Probability ratios to adjust 10-year FRAX probabilities of a hip fracture for recent sentinel fractures were also age dependent, decreasing with age in both men and women with the exception of forearm fractures.

Conclusion The probability ratios provide adjustments to conventional FRAX estimates of fracture probability for recent sentinel fractures.

Keywords Fracture probability • FRAX adjustment • Imminent risk • Prior fracture • Risk assessment • Sentinel fracture

✉ J. A. Kanis
w.j.pontefract@shef.ac.uk

¹ Mary McKillop Institute for Health Research, Australian Catholic University, Melbourne, Australia

² Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School, Beech Hill Road, Sheffield S10 2RX, UK

³ MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton, UK

⁴ NIHR Southampton Biomedical Research Centre, University of Southampton and University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK

⁵ Icelandic Heart Association Research Institute, Kopavogur, Iceland

⁶ University of Iceland, Reykjavik, Iceland

⁷ Geriatric Medicine, Institute of Medicine, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

⁸ Department of Internal Medicine and Clinical Nutrition, Institute of Medicine and Clinical Nutrition, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

⁹ Mellanby Centre for bone research, Department of Oncology and Metabolism, University of Sheffield, Sheffield, UK

Introduction

In 2008, the then World Health Organization (WHO) Collaborating Centre at Sheffield, UK, released FRAX®, a fracture risk assessment tool for estimating individualised 10-year probability of hip and major osteoporotic fracture (MOF; hip, clinical spine, distal forearm or proximal humerus) [1]. The FRAX tool integrates seven dichotomous clinical risk factors (CRFs; prior fragility fracture, parental hip fracture, smoking, systemic glucocorticoid use, excess alcohol intake, rheumatoid arthritis and other causes of secondary osteoporosis) which, in addition to age, sex and body mass index (BMI), contribute to a 10-year fracture probability estimate independently of bone mineral density (BMD) [1, 2]. BMD at the femoral neck is an optional input variable. FRAX tools are country specific to take account of the heterogeneity of fracture risk and mortality worldwide [3]. Since its release, 71 models have been made available for 66 countries covering more than 80% of the world population [4]. The tool provides metrics which are increasingly used in health technology assessment [5–7] and regulatory guidance [8].

Prior fragility fracture, a well-established risk factor for a future fracture [9–13], is already accommodated within FRAX [1]. The population relative risk of having a hip fracture or other osteoporotic fracture is approximately 2-fold higher for most types of prior fracture. However, the increase in risk is not constant with time or age. For example, a large meta-analysis showed that a prior fracture history was a significant risk factor for hip fracture at all ages but was highest at younger ages and decreased progressively with age [12]. There is also a growing body of evidence that the risk of a subsequent osteoporotic fracture is particularly acute immediately after an index fracture and wanes progressively with time [14–20]. A recent population-based study examined the age dependency of this immediate increase in fracture risk [21] and showed that the phenomenon of immediate risk was also age dependent, the transient effect being more evident at older ages. The immediate risk is high and then wanes over time for approximately 2 years. Thereafter, a nadir is reached but the risk remains higher than that of the general population. The early phase of particularly high risk has been termed imminent risk [21].

This transiency, which is not currently accommodated in the FRAX algorithm, suggests that treatment given to such patients immediately after fracture might avoid a higher number of new fractures compared with treatment given at a later date. This reinforces a rationale for very early intervention immediately after fractures to avoid recurrent fractures. Furthermore, it mandates the use of the most effective therapies early in the course of treatment, rather than delaying their use to a time of lower fracture risk. Thus, the quantification of imminent risk enables the targeting of anabolic treatments to individuals identified to be at very high risk [22]. In order to provide a simple means of operationalising this concept of imminent risk, the aim of the present study was to determine

the impact of recency of index fractures on fracture probability as defined by FRAX.

Methods

Study cohort

The study cohort consists of 30,795 men and women, comprising all residents in the greater Reykjavik Area on December 1, 1967, born between 1907 and 1935 (both years included), which represented 55% of the total Icelandic population in this age range at that time [23, 24]. The current study is based on 18,872 participants (71.8% of the cohort) who attended during the recruitment period in 1967–1991, comprising 9116 men and 9756 women. Individuals were followed-up for a median time of 28 years until death, emigration or December 31st, 2012, yielding a total of 510,265 person-years of observation. The study was approved by the National Bioethics Committee and the Data Protection Authority in Iceland. All participants gave informed written consent.

Assessment of fractures

The Reykjavik Study fracture register documented all incident fractures and their date of occurrence in all participants from their entry into the study until December 31, 2012. All medical records for the participants, including referral letters if needed, were manually examined and verified. All fractures were registered according to the International Classification of Diseases (ICD version 10 or ICD version 9). Avulsions less than 5 × 6 mm, fractures secondary to malignancy and stress fractures were excluded, as were fractures at skeletal sites not considered to be associated with osteoporosis (e.g. face, skull, hands, feet) [25]. The register has been shown to have a capture rate of about 97% for hip, forearm and clinical vertebral fractures [26]. The circumstances of the trauma leading to the fracture were assessed, but all fractures were counted regardless of trauma. In order to minimise double counting, subsequent consecutive fractures that occurred at the same site were excluded where the interval between fractures was less than 30 days.

Four categories of sentinel fractures were defined, comprising clinical vertebral fracture (ICD 10 codes S12.0–S12.2, S12.7, S22.0–22.1, S32.0), humeral fractures (S42.2–42.3), distal forearm fracture (S52.5–52.6) and hip fracture (S72.0–S72.2).

Time horizon

Ten-year probabilities were chosen to determine the impact of recency on fracture risk. Although imminent risk appears to apply over a relatively short time frame, the magnitude of the effect is such that it impacts on 10-year probabilities. This has

been tested in a pilot study for prior vertebral fracture using the UK as the reference population [22].

Fracture probabilities

FRAX computes the 10-year probability of hip or major osteoporotic fracture. In the case of a prior fracture, FRAX makes no distinction between the site of fracture or its recency. In order to determine an adjustment to FRAX for these variables, fracture probabilities were calculated using the Reykjavik study. In this way, the 10-year probability of fracture, for example, after a humeral fracture 1 year ago, can be compared with the 10-year probability of a prior fragility fracture irrespective of its site or recency (as provided in the current FRAX algorithm). The ratio of the two probabilities provides an adjustment to FRAX hereafter referred to as the probability ratio or adjustment ratio.

The hazard function for a second fracture (MOF or hip fracture) after a first forearm, vertebral, humerus or hip fracture was calculated. A modification of the Poisson regression model [27, 28] was used to study the relationship between sex, age and the time since previous fracture on the one hand and on the other hand, the risk of a second fracture. Note that the model determined the hazard function for fracture and not fracture probability. Follow-up was measured in person-years and the observation period of each participant was divided in intervals of 1 month. The hazard function was assumed to be $\exp(\beta_0 + \beta_1 \times \text{sex} + \beta_2 \times \text{current time from fracture} + \beta_3 \times \text{current age})$. The beta coefficients reflect the importance of the variables, and $\beta_x = 0$ denotes that the corresponding variable does not contribute to fracture risk. All associations were adjusted for age and time since baseline.

The fracture risk with time after previous fracture was investigated with spline functions with time since previous fracture as a continuous variable. When analysing time to second fracture, only the first fracture after the sentinel fracture was counted. When studying the association between risk of a second fracture and the time since first fracture, spline functions were fitted using knots at 0.5, 2.5 and 15 years after the first fracture. The splines were second-order functions between the breakpoints and linear functions at the tails resulting in a smooth curve. The hazard functions for death were also investigated with spline functions with time since previous fracture as a continuous variable, with the same knots as above. From the hazard functions for fracture and death, the 10-year probability of hip fracture and major osteoporotic fracture following a recent sentinel fracture occurring within 0–2 years were calculated [29, 30].

It is important to note that the probability models used were based on purpose-built models similar, but not identical, to FRAX. The Reykjavik study did not document the presence or absence of other FRAX variables, and the admixture of clinical risk factors is important in estimating the probability

within any particular segment of the population. Take for example an individual with a prior humerus fracture: the probability of sustaining a subsequent hip fracture will depend not only on the recency of the humeral fracture, age and sex but also the presence of other clinical risk factors (e.g. parental history). Thus, probability ratios should, on the one hand, compare individuals with a recent prior fracture at a particular site, including some with other clinical risk factors, with, on the other hand, individuals with a prior fracture at any site, irrespective of its recency, including some with other clinical risk factors. The latter required the construct of a simulated Icelandic population (described below).

Simulation

No information on the FRAX risk variables was available for the Reykjavik Study apart from age, sex and date and site of incident fractures. The distribution of other risk indicators in the Icelandic population was undertaken using simulation samples of men and women in each 5-year age interval from the age of 39 years upwards. A small proportion of the simulated cohort was younger than 40 year (2.8% of men and 2.6% of women age 39 years). Data from these were not used in the calculations of probability ratios. Within each age interval, sample sizes were in proportion to the population of Iceland in 2015 [31]; for both men and women, a total population of 73,500 individuals was simulated. Simulations were used to provide age-specific data that reproduced the prevalence of the clinical risk factors (e.g. at the age of 65 years rather than in women aged 65 years or more). The estimates assumed that the distribution of the risk scores was the same in Icelandic men and women as that of the population-based cohorts used to synthesise the FRAX algorithms [32, 33]. The age- and sex-specific body mass index (BMI) was taken from the Icelandic REFINE (Risk Evaluation For INfarct Estimates) cohort [34] which was a random sample of 6940 men and women born in 1935–1985, living in the Reykjavik area. Bone mineral density was not simulated.

Data from the cohorts used to synthesise FRAX were used to identify appropriate regression equations needed to generate data for other risk factors in the Icelandic population as described previously [35–37]. In particular, linear (for BMI) or logistic regression (for dichotomous risk factors) was used to examine the conditional probability of the association of the risk factor to be simulated with age, sex, BMI, previous fracture, glucocorticoid use, rheumatoid arthritis, parental history of a fracture, current smoking, secondary osteoporosis and alcohol intake.

The equations identified in the logistic regressions for the dichotomous risk factors were then applied in the simulation of an Icelandic population to predict the probability of having a positive value for the risk factor for each individual. Next, a random number between 0 and 1 was generated using a

computer programme, which was then compared with the predicted probability for that variable for that individual. If the random number was less than or equal to the predicted probability, the individual was assigned a positive value for the risk factor. If the random number was greater than the predicted probability, the person was assigned a negative value for the risk factor.

In order to check the adequacy of assuming that the distribution of the risk scores was the same in Icelandic men and women as that of the population-based cohorts used to synthesise the FRAX algorithms, we compared 10-year fracture probabilities of the simulated cohort with that of the population-based Age, Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik Study (AGES Study) [38]. The AGES study recruited 3287 men and women age 65 years or more in whom FRAX was available and these data were compared to FRAX probabilities of the simulated cohort (age 65 years or more) matched for age.

Data presentation

Probability estimates are presented for each sentinel fracture sustained within the previous 2 years. For brevity, a fracture within the previous 2 years is termed a recent fracture unless otherwise noted.

Results

Characteristics of the simulated Icelandic population by sex are given in Table 1. As expected, fracture probabilities were higher in women than in men (Table 2). The mean 10-year probability of a major osteoporotic fracture in men was 8.1% and of a hip fracture was 2.5%. For women, the respective probabilities were 12.2 and 4.1%. In both men and women fracture probabilities were skewed to the left. Using the age-matched population (65 years or more), fracture probabilities were very similar comparing the simulated cohort with the AGES cohort. The 10-year probability of a major osteoporotic fracture in women was 22.9% and 23.0%, respectively, and for men 10.7% and 12.6%, respectively. Hip fracture probabilities in women were 10.8% and 10.9% for the respective cohorts and in men were 5.0% and 6.4%.

The 10-year probability of a major osteoporotic fracture in women with and without a prior fracture by age is shown in Fig. 1. Probabilities rose with age though the probability ratio (prior fracture/no prior fracture) remained relatively stable ranging from 2.38 in women age 40–44 years to 1.48 at age 85–89 years. Probabilities are also shown using the Icelandic FRAX model. The FRAX model yielded slightly lower probabilities since the prior fracture and no prior fracture scenarios with FRAX are calculated in the absence of other clinical risk factors. The probability ratio (prior fracture/no prior fracture) was

Table 1 Characteristics of the simulated Icelandic population

Variable	Mean	SD	<i>n</i>	%
Men				
Number			73,500	100
Age (years)	58.3	13.0		
BMI (kg/m ²)	28.2	5.1		
Previous fracture			22,381	30.5
Parental history of hip fracture			7565	10.3
Current smoking			22,451	30.5
Glucocorticoids			2540	3.5
Rheumatoid arthritis			2317	3.2
Secondary osteoporosis			13,456	18.3
Alcohol 3 or more units per day			31,749	43.2
Women				
Number			73,500	100
Age (years)	58.8	13.3		
BMI (kg/m ²)	27.3	5.2		
Previous fracture			18,650	25.4
Parental history of hip fracture			4241	5.8
Current smoking			14,342	19.5
Glucocorticoids			4294	5.8
Rheumatoid arthritis			3786	5.2
Secondary osteoporosis			14,899	20.3
Alcohol 3 or more units per day			8346	11.4

very similar to that calculated for the present study ranging from 2.35 in women age 40–44 years to 1.55 at age 85–89 years, respectively. Findings were similar for men (data not shown).

Follow-up data were available for 2074 individuals following a hip fracture, 1365 cases of clinical vertebral fracture, 2364 following a distal forearm fracture and 1092 cases of fracture at the proximal humerus. Ten-year probabilities of a major osteoporotic fracture and hip fracture in men and women with a prior fragility fracture (any site irrespective of its recency), men and women with a recent sentinel fracture (within 2 years) and the ratio between 10-year probabilities by age are given in the appendix (Tables 4, 5, 6 and 7). Figure 2 shows the probability ratios of major osteoporotic fracture by age following a recent vertebra, hip, humerus, or forearm fracture. Ratios were age dependent, decreasing with age. Thus, the adjustment of conventional probabilities needs to take age into account. For example, a woman age 60 years from Iceland with a prior fracture, no other clinical risk factors and a body mass index of 25 kg/m² has a 10-year probability of a major osteoporotic fracture of 17% using the FRAX website. If the woman had sustained a clinical vertebral fracture within the past 2 years, the estimate should be uplifted by a factor of 1.84 to 31.3% (17 × 1.84). Had the fracture been a recent hip fracture, the adjusted probability would be 27.2%

Table 2 The 10-year probability (%) of a major osteoporotic fracture and of a hip fracture calculated without BMD in the simulated Icelandic population

	<i>n</i>	Mean	SD	Median	95% CI	Range
Men						
Major osteoporotic fracture	73,500	8.1	5.9	6.8	8.06–8.14	0.4–64.4
Hip fracture	73,500	2.5	4.3	1.0	2.47–2.53	0.0–63.5
Women						
Major osteoporotic fracture	73,500	12.2	10.3	9.1	12.13–12.28	0.5–83.9
Hip fracture	73,500	4.1	7.0	1.2	4.05–4.15	0.0–81.6

(17 × 1.60). At the age of 80 years, the same clinical scenario would yield a probability of 32% to be upward adjusted by 1.23 or downward adjusted by 0.95 for a recent vertebral or hip fracture, respectively. Note that the adjustment ratio fell slightly below unity at the age of 90 years, with the exception of vertebral and humerus fracture in women. The phenomenon arises due to the competing death risk immediately following a fracture.

In the case of hip fracture probabilities, adjustment ratios for a recent fracture were also age dependent with the exception of a recent forearm fracture (Fig. 3). The age dependency (or gradient of risk) was, as might be expected, particularly marked for a recent hip fracture. Probability ratios were qualitatively similar in men and women for each recent fracture site.

For illustrative purposes, adjustments to the UK FRAX model are shown in Table 3 for women. For example, at the age of 50 years, a prior fracture using FRAX was associated with a 10-year fracture probability of a major osteoporotic fracture of 7.2%. Where a fracture occurred within the past 2 years, fracture probability was uplifted to 19, 17, 14 and

11% where the recent fracture was at the spine, hip, humerus or forearm, respectively.

Discussion

A prior fracture is a well-documented risk factor for future fracture, and this risk is highest immediately after the initial event and subsequently declines with time [11, 14–21]. The present study provides a method for adjusting conventional estimates of fracture probability using FRAX to take account of the increased risk associated with a recent fracture. The magnitude of the adjustment varies according to the site of prior fracture and for most scenarios is highly age dependent, with higher probability ratios the younger the age.

For the present study, we provided FRAX adjustments for prior fractures within a 2-year interval. The choice of 2 years is somewhat arbitrary but covers the approximate period of imminent risk [21]. Other scenarios are equally possible. For example, the probability ratio for a woman age 60 years with a sentinel vertebral fracture is 1.84 (Appendix, Table 4). The probability ratio at the time of fracture (time 0) was 1.96 and at 2 years was 1.75, differing from the integral value by 5–6% (data not shown). At the age of 70 years or above, the differences were less than 5%. The small differences suggest that the 2-year integral value sacrifices accuracy modestly for a substantial gain in simplicity. Nonetheless, computer-based algorithms could provide a more granular assessment of fracture recency as a continuous variable. The incorporation of recency into FRAX would demand international confirmation with prospective databases that had more or less complete information on all FRAX risk factors. Such data do not (yet) exist. For this reason, our intent is to develop an ‘add on’ to FRAX in much the same way as is undertaken for Trabecular Bone Score.

FRAX uses eight clinical risk factors. Of these, the strongest risk factors are a history of a prior fragility fracture and parental history of hip fracture. Fracture probabilities are approximately doubled in the presence of a prior fracture depending on age and sex [1, 2]. In this context, the added risk provided by taking fracture recency into account is substantial, particularly in younger individuals. For example, for women at the age of 50 years a recent vertebral fracture was associated with a probability ratio of

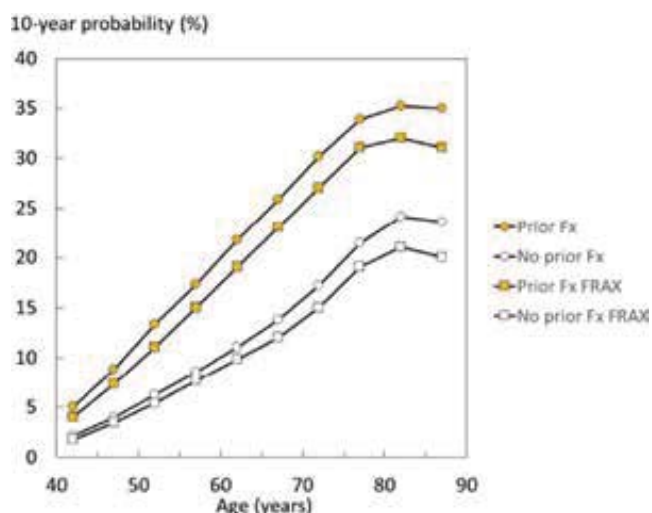
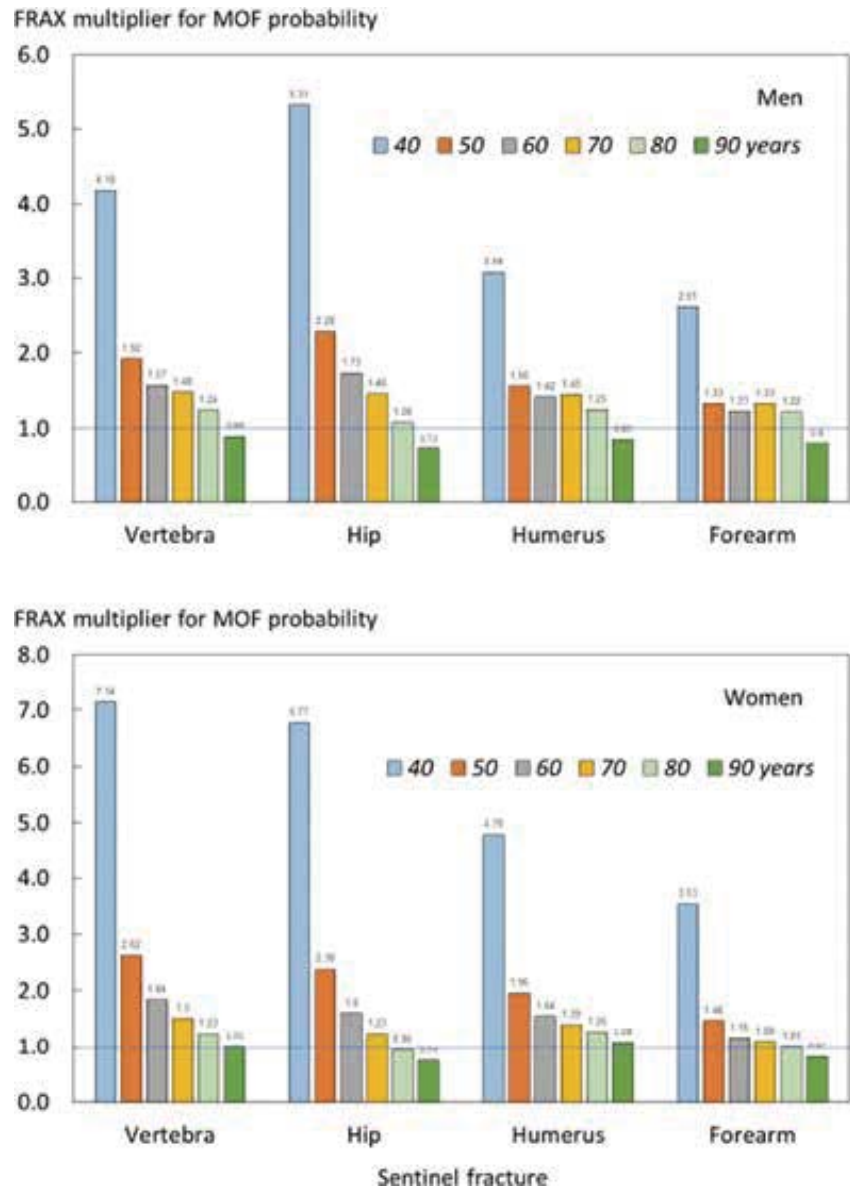


Fig. 1 10-year probability of MOF (%) in women with a history of a prior fragility fracture (solid symbols) and no prior fracture (open symbols). The square symbols denote probabilities calculated using the current FRAX tool for Iceland (i.e. no other clinical risk factors and BMI set at 25 kg/m²) and circles denote probabilities together with other clinical risk factors where present

Fig. 2 Ratio of 10-year probabilities of a major osteoporotic fracture by age in men (top panel) and women (lower panel). The ratio is the 10-year probability of a major osteoporotic fracture for a recent fracture (within 2 years) at the sites shown divided by 10-year probability at any site irrespective of its recency



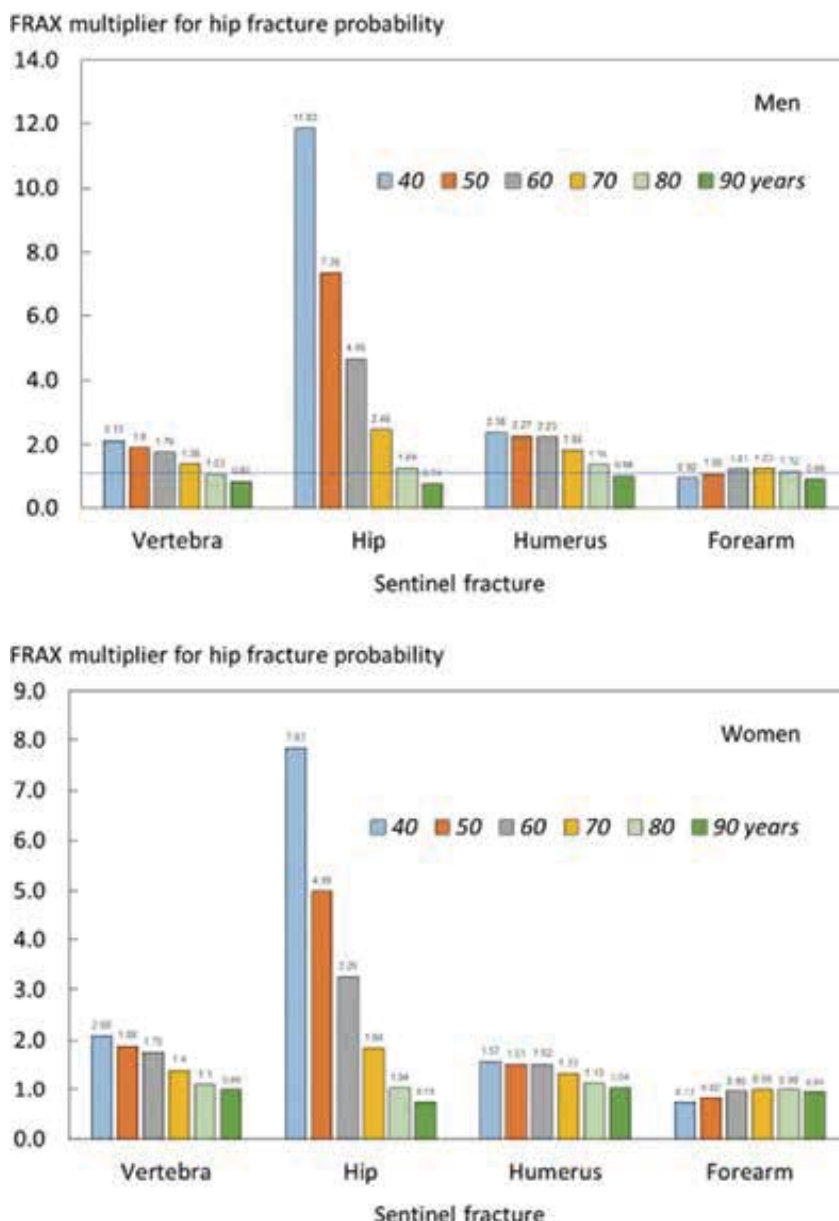
2.62 for computations of the probability of a major osteoporotic fracture. For a recent hip, humerus or forearm fracture, the probability ratios were 2.38, 1.96 and 1.46, respectively. It is notable that these ratios apply to FRAX calculations of probability in the presence of a prior fracture. Thus, the contribution of prior recent fracture to probability calculations is very substantial, as further illustrated in Table 3.

Whereas fracture probabilities are generally upward adjusted, this is not invariably the case, particularly in the elderly. The reason relates to the calculation of fracture probability that integrates the hazards of fracture and the hazards of death [29]. Like the fracture hazard, the death hazard is also increased immediately after a sentinel hip, vertebral or humerus fracture and thereafter wanes over a period of several years [39–41]. Where the incremental death hazard outstrips the incremental fracture hazard, probability ratios fall below unity. The lower fracture

probabilities that arise therefrom are relatively small and might be ignored in clinical practice. It should be noted however, that even where these ratios fall below unity, those with a prior recent fracture still have a fracture probability that is higher than in those without a prior fracture (see Table 3).

Many current clinical guidelines recommend treatment of individuals who have sustained a fragility fracture [42]. It might be argued that, if patients with a prior fracture are to be treated, then adjustment for recency of fracture is not worthwhile. However, several considerations should temper this view. First, some assessment guidelines restrict the indication for treatment to a prior hip fracture alone, prior hip or vertebral fractures, to multiple fractures or to fracture patients only in the presence of densitometric osteoporosis [43–48]. The realisation of much higher risks than those derived from FRAX with prior fractures of uncertain recency might modify these restrictions in future guideline

Fig. 3 Ratio of 10-year probabilities of a hip fracture by age in men (top panel) and women (lower panel). The ratio is the 10-year probability of hip fracture for a recent fracture (within 2 years) at the sites shown divided by 10-year probability at any site irrespective of its recency



iterations. Second, the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Society for Clinical and Economic Evaluation of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) recognise the dichotomisation of high risk into high and very high-risk categories [22]. The stimulus arose from the increasing availability of anabolic agents, including new agents such as abaloparatide and romosozumab or established agents such as teriparatide, which have demonstrably more rapid and greater fracture risk reductions than antiresorptive treatments [49–51]. These have the potential to revolutionise treatment strategies, particularly in individuals at very high fracture risk. Thus, categorisation of very high risk, which may incorporate the recency and site of prior fracture amongst other factors, helps to direct interventions and in turn depends on quantifying probabilities. Finally, the discussion of fracture probabilities is of value in

the interaction of patients and health care professionals which may in turn promote adherence to medication [52].

Strengths in this study were the random sampling of a large population, the detail placed on fracture ascertainment, the long duration of observation [23, 24] and the high accuracy for the ascertainment of fractures [26]. However, there were also, some limitations to this study. Despite the extensive information on fracture, age, sex, mortality, dates and sites of fracture, there was no information on other clinical risk factors that contribute to the assessment of fracture probability. For this purpose, data were simulated assuming that the distribution of clinical risk factors was the same in the Icelandic cohort as that of the population-based cohorts used in the synthesis of FRAX. The same assumption is used in all FRAX models and is justified by the low heterogeneity in risk indicators between cohorts [1]. In

Table 3 The 10-year probability of major osteoporotic fracture (MOF) and hip fracture in women from the UK (BMI set at 25 kg/m²). The probabilities 'no prior fracture' and 'prior fracture' are calculated using FRAX in the absence of other clinical risk factors. The remaining probabilities are for recent (0–2 years) sentinel fractures adjusted according to the present study

FRAX probability model	Age (years)	No prior fracture (FRAX)	Prior fracture (FRAX)	Recent vertebral fracture	Recent hip fracture	Recent humerus fracture	Recent forearm fracture
MOF	40	2.6	5.9	42	40	28	21
	50	3.4	7.2	19	17	14	11
	60	5.9	12	22	19	18	14
	70	11	20	30	25	28	22
	80	17	27	33	26	34	27
	90	22	34	34	25	37	28
Hip fracture	40	0.1	0.7	1.5	5.5	1.1	0.5
	50	0.2	0.8	1.5	4.0	1.2	0.7
	60	0.7	2.1	3.7	6.8	3.2	2.0
	70	2.3	4.8	6.7	8.8	6.4	4.8
	80	6.9	10	11	10	11	9.8
	90	12	18	18	13	19	17

the present study, the simulated population had very similar FRAX-based probabilities as the population-based AGES study, reinforcing the safety of this assumption. A further limitation is that the probability calculations and the ratios derived therefrom were determined without the inclusion of bone mineral density, an omission that requires further study.

For the present study, we relied on within-cohort probability calculations rather than on FRAX. This was required because a proportion of individuals with a prior fracture would have other risk factors whereas FRAX, developed for individual rather than population assessment, does not accommodate proportional exposure to clinical risk factors. It is expected, therefore, that estimates of fracture probability would be somewhat higher in the within-cohort sample with a prior fracture than in a calculation based on FRAX. This proved to be the case. Despite the differences in absolute probabilities, the risk ratio for a prior fracture versus no prior fracture was near identical in the present study to that of FRAX.

There are known to be substantial differences in age- and sex-specific fracture incidence in different regions of the world [3]. Thus, the absolute probability values we observed will not be representative of other populations. For this reason, we computed probability ratios and there is no reason to suppose that there would be differences in the probability ratios with time. This assumption has not been extensively tested. However, probability ratios following a sentinel vertebral fracture in the present study were very similar to those calculated for the UK. For women age 50, 60, 70, 80 and 90 years, probability ratios were 2.62, 1.84, 1.50, 1.23 and 1.01, respectively, and were 2.47, 1.86, 1.52, 1.24 and 1.04 when modelled on the UK distribution of age and BMI [22]. This suggests that the probability ratios derived in the present study can be applied to adjust FRAX estimates of fracture probability in all FRAX models.

The very high immediate risk following a sentinel fracture has a marked impact on the 10-year probability of fracture and in younger men and women is

substantially higher than that which FRAX would predict in the presence of a prior fracture. It is anticipated that the results of this work will be applied to conventional FRAX estimates with appropriate programmes on a web-based platform. The further refinement of risk stratification within FRAX-based guidelines is likely to aid the identification of individuals at very high fracture risk for treatment with anabolic first regimens. Additionally, the functions could be used to populate health economic models that incorporate imminent risk.

Acknowledgements We thank the participants in the Reykjavik Study for their valuable contribution. We are particularly grateful to the Committee of Scientific Advisors and the Committee of National Societies of the International Osteoporosis Foundation for their review, constructive comments and endorsement of this position paper.

Compliance with ethical standards

The study was approved by the National Bioethics Committee and the Data Protection Authority in Iceland. All participants gave informed written consent.

Conflicts of interest V Gudnason, G Sigurdsson, K Siggeirsdottir, E Liu, L Vandenput and H Johansson have no competing interests to declare.

N. Harvey has received consultancy, lecture fees and honoraria from Alliance for Better Bone Health, AMGEN, MSD, Eli Lilly, Servier, Shire, UCB, Kyowa Kirin, Consilient Healthcare, Radius Health and Internis Pharma.

EV McCloskey has received consultancy/lecture fees/grant funding/honoraria from AgNovos, Amgen, AstraZeneca, Consilient Healthcare, Fresenius Kabi, Gilead, GSK, Hologic, Internis, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Radius Health, Redx Oncology, Roche, SanofiAventis, Servier, Synexus, UCB, Viiv, Warner Chilcott, I3 Innovus and Unilever.

JA Kanis reports grants from Amgen, Eli Lilly and Radius Health and consulting fees from Theramex. JAK is the architect of FRAX® but has no financial interest.

M Lorentzon has received lecture fees from Amgen, Lilly, Meda, Renapharma, and UCB Pharma and consulting fees from Amgen, Radius Health, UCB Pharma, Renapharma and Consilient Health, all outside the presented work.

Appendix

Table 4 Ten-year probability of a major osteoporotic fracture and hip fracture (%) in men and women with a prior fragility fracture (any site irrespective of its recency), probabilities for a recent clinical *vertebral fracture* (within 2 years) and the ratio between 10-year probabilities by age

Age (years)	Major osteoporotic fracture			Hip		
	Recency		Probability ratio	Recency		Probability ratio
	Any time	0–2 years		Any time	0–2 years	
Men						
40	3.22	13.47	4.18	0.55	1.17	2.13
50	9.18	17.59	1.92	1.29	2.45	1.90
60	14.08	22.11	1.57	2.80	4.93	1.76
70	17.25	25.54	1.48	6.45	8.93	1.38
80	20.01	24.77	1.24	12.61	13.00	1.03
90	20.67	18.37	0.89	16.50	13.54	0.82
Women						
40	3.15	22.50	7.14	0.83	1.73	2.08
50	11.05	28.98	2.62	1.93	3.62	1.88
60	19.55	36.05	1.84	4.20	7.33	1.75
70	28.00	41.87	1.50	9.70	13.62	1.40
80	34.53	42.49	1.23	19.12	20.96	1.10
90	34.21	34.71	1.01	24.17	23.62	0.98

Table 5 Ten-year probability of a major osteoporotic fracture and hip fracture (%) in men and women with a prior fragility fracture (any site irrespective of its recency), probabilities for a recent clinical *hip fracture* (within 2 years) and the ratio between 10-year probabilities by age

Age (years)	Major osteoporotic fracture			Hip		
	Recency		Probability ratio	Recency		Probability ratio
	Any time	0–2 years		Any time	0–2 years	
Men						
40	3.22	17.09	5.31	0.55	6.51	11.83
50	9.18	20.97	2.28	1.29	9.50	7.36
60	14.08	24.30	1.73	2.80	13.05	4.66
70	17.25	25.16	1.46	6.45	15.87	2.46
80	20.01	21.55	1.08	12.61	15.69	1.24
90	20.67	14.81	0.72	16.50	12.23	0.74
Women						
40	3.15	21.32	6.77	0.83	6.50	7.83
50	11.05	26.34	2.38	1.93	9.64	4.99
60	19.55	31.26	1.60	4.20	13.69	3.26
70	28.00	34.30	1.23	9.70	17.87	1.84
80	34.53	32.69	0.95	19.12	19.88	1.04
90	34.21	25.48	0.74	24.17	17.56	0.73

Table 6 Ten-year probability of a major osteoporotic fracture and hip fracture (%) in men and women with a prior fragility fracture (any site irrespective of its recency), probabilities for a recent clinical *humeral fracture* (within 2 years) and the ratio between 10-year probabilities by age

Age (years)	Major osteoporotic fracture			Hip		
	Recency		Probability ratio	Recency		Probability ratio
	Any time	0–2 years		Any time	0–2 years	
Men						
40	3.22	9.91	3.08	0.55	1.31	2.38
50	9.18	14.35	1.56	1.29	2.93	2.27
60	14.08	19.96	1.42	2.80	6.25	2.23
70	17.25	25.07	1.45	6.45	11.87	1.84
80	20.01	24.94	1.25	12.61	16.97	1.35
90	20.67	17.53	0.85	16.50	16.23	0.98
Women						
40	3.15	15.10	4.79	0.83	1.30	1.57
50	11.05	21.70	1.96	1.93	2.92	1.51
60	19.55	30.15	1.54	4.20	6.38	1.52
70	28.00	39.05	1.39	9.70	12.93	1.33
80	34.53	43.45	1.26	19.12	21.62	1.13
90	34.21	36.90	1.08	24.17	25.02	1.04

Table 7 Ten-year probability of a major osteoporotic fracture and hip fracture (%) in men and women with a prior fragility fracture (any site irrespective of its recency), probabilities for a recent clinical *forearm fracture* (within 2 years) and the ratio between 10-year probabilities by age

Age (years)	Major osteoporotic fracture			Hip		
	Recency		Probability ratio	Recency		Probability ratio
	Any time	0–2 years		Any time	0–2 years	
Men						
40	3.22	8.39	2.61	0.55	0.52	0.94
50	9.18	12.21	1.33	1.29	1.35	1.05
60	14.08	17.34	1.23	2.80	3.40	1.21
70	17.25	22.91	1.33	6.45	7.91	1.23
80	20.01	24.37	1.22	12.61	14.10	1.12
90	20.67	16.48	0.80	16.50	14.52	0.88
Women						
40	3.15	11.11	3.53	0.83	0.61	0.73
50	11.05	16.08	1.46	1.93	1.58	0.82
60	19.55	22.75	1.16	4.20	4.01	0.95
70	28.00	30.47	1.09	9.70	9.59	0.99
80	34.53	34.96	1.01	19.12	18.76	0.98
90	34.21	27.81	0.81	24.17	22.67	0.94

References

- Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2008a) Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK. Available at <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>. Accessed 25 March 2020
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey EV (2008b) FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 19:385–397
- Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl D, Cyrus Cooper C, on behalf of the IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life (2012) A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 23:2239–2256
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, Cooper C, McCloskey EV, the Epidemiology and Quality of Life Working Group of IOF (2014) Worldwide uptake of FRAX. *Arch Osteoporos* 9:166. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0166-8>
- National Institute for Health and Care Excellence (2012) CG146: osteoporosis: fragility fracture risk. Short clinical guideline- evidence and recommendation. National Clinical Guideline Centre, London
- National Institute for Health and Care Excellence (2017) TA 464: bisphosphonates for treating osteoporosis. Technology appraisal guidance 464. National Institute for Health and Care Excellence, London nice.org.uk/guidance/ta464. Accessed 25 March 2020
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y, Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF) (2019) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 30:3–44
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2006) Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. CHMP, London
- Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M (2000) Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 15:721–739
- Haentjens P, Johnell O, Kanis JA, Bouillon R, Cooper C, Lamraski G, Vanderschuren D, Kauffman J-M, Boonen S (2004) Gender-related differences in short and long-term absolute risk of hip fracture after Colles' or spine fracture: Colles' fracture as an early and sensitive marker of skeletal fragility in men. *J Bone Miner Res* 19:1933–1944
- Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersen C, De Laet C, Jonsson B (2004) Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 15:175–179
- Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ III, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2004) A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 35:375–382
- Hansen L, Petersen KD, Eriksen SA, Langdahl BL, Eiken PA, Brixen K, Abrahamson B, Jensen JE, Harslof T, Vestergaard P (2015) Subsequent fracture rates in a nationwide population-based cohort study with a 10-year perspective. *Osteoporos Int* 26:513–519
- Johnell O, Oden A, Caullin F, Kanis JA (2001) Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 12:207–214
- Giangregorio LM, Leslie WD (2010) Manitoba bone density program. Time since prior fracture is a risk modifier for 10-year osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 25:1400–1405
- Dretakis KE, Dretakis EK, Papakitsou EF, Psarakis S, Steriopoulos K (1998) Possible predisposing factors for the second hip fracture. *Calcif Tissue Int* 62:366–369
- Nymark T, Lauritsen JM, Ovesen O, Röck ND, Jeune B (2006) Short time-frame from first to second hip fracture in the Funen County Hip Fracture Study. *Osteoporos Int* 17(9):1353–1357
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E (2001) Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 285:320–323
- Ryg J, Rejnmark L, Overgaard S, Brixen K, Vestergaard P (2009) Hip fracture patients at risk of second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977–2001. *J Bone Miner Res* 24:1299–1307
- van Geel TACM, van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant G-J (2016) Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis* 68:99–102
- Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, Sigurdsson G, Kanis JA (2017) Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int* 28:775–780
- Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, Cooper C, Rizzoli R, Adib G, Al-Daghri N, Campusano C, Chandran M, Dawson-Hughes B, Javaid K, Jiwa F, Johansson H, Lee JK, Liu E, Messina D, Mkinsi O, Pinto D, Prieto-Alhambra D, Saag K, Xia W, Zakraoui L, Reginster J-Y (2020) Algorithm for the management of patients at low/middle/high risk of osteoporotic fracture: a global perspective. *Osteoporos Int* 31:1–12
- Bjornsson G, Bjornsson OJ, Davidsson D et al (1982) Report abc XXIV. Health survey in the Reykjavik Area. – Women. Stages I–III, 1968–1969, 1971–1972 and 1976–1978. Participants, invitation, response etc. The Icelandic Heart Association, Reykjavik
- Bjornsson OJ, Davidsson D., Olafsson H et al (1979) Report XVIII. Health Survey in the Reykjavik Area. — Men. Stages I–III, 1967–1968, 1970–1971 and 1974–1975. Participants, invitation, response etc. The Icelandic Heart Association, Reykjavik
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A (2001) The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int* 12:417–427
- Siggeirsdóttir K, Aspelund T, Sigurdsson G, Mogensen B, Chang M, Jonsdóttir B, Eiriksdóttir G, Launer LJ, Harris TB, Jonsson BY, Gudnason V (2007) Inaccuracy in self-report of fractures may underestimate association with health outcomes when compared with medical record based fracture registry. *Eur J Epidemiol* 22:631–639
- Breslow NE, Day NE (1987) Statistical methods in cancer research, vol 2. IARC scientific publications, no 32, Lyon, pp 131–135
- Albertsson-Wikland K, Martensson A, Savendahl L, Niklasson A, Bang P, Dahlgren J, Gustafsson J, Kriström B, Norgren S, Pehrsson NG, Odén A (2016) Mortality is not increased in recombinant human growth hormone-treated patients when adjusting for birth characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 101:2149–2159
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, de Laet C, Jonsson B (2000) Long-term risk of osteoporotic fractures in Malmo. *Osteoporosis Int* 11:669–674
- Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Oglesby A (2002) International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Mineral Res* 17:1237–1244
- United Nations (2019) Department of Economic and Social Affairs. World Population Prospects 2019 <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/> accessed 15 Feb 2020
- Johansson H, Kanis JA, Oden A, Johnell O, McCloskey E (2009) BMD, clinical risk factors and their combination for hip fracture prevention. *Osteoporos Int* 20:1675–1682
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, Burckhardt P, Cooper C, Christiansen C, Cummings S, Eisman JA, Fujiwara S, Gluer C, Goltzman D, Hans D, Krieg MA, La Croix A,

- McCloskey E, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols H, Reeve J, Sanders K, Schott AM, Silman A, Torgerson D, van Staa T, Watts NB, Yoshimura N (2007) The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 18: 1033–1046
34. Sekikawa A, Steingrimsdottir L, Ueshima H, Shin C, Curb JD, Evans RW, Hauksdottir AM, Kadota A, Choo J, Masaki K, Thorsson B, Launer LJ, Garcia ME, Maegawa H, Willcox BJ, Eiriksdottir G, Fujiyoshi A, Miura K, Harris TB, Kuller LH, Gudnason V (2012) Serum levels of marine-derived n-3 fatty acids in Icelanders, Japanese, Koreans, and Americans—a descriptive epidemiologic study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 87:11–16
35. Kanis JA, Johansson H, Odén A, McCloskey EV (2012b) The distribution of FRAX® based probabilities in women from Japan. *J Bone Miner Metab* 30:700–705
36. Dawson-Hughes B, Looker AC, Tosteson ANA, Johansson H, Kanis JA, Melton LJ III (2010) The potential impact of new National Osteoporosis Foundation guidance on treatment patterns. *Osteoporos Int* 21:41–52
37. Johansson H, Kanis JA, Odén A, Compston J, McCloskey E (2012) A comparison of case-finding strategies in the UK for the management of hip fractures. *Osteoporos Int* 23:907–915
38. Thordardottir M, Lindqvist EK, Lund SH et al (2018) Dietary intake is associated with risk of multiple myeloma and its precursor disease. *PLoS One* 13(11):e0206047. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206047>
39. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK (2003) The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 32:468–473
40. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B (2004) Excess mortality after hospitalisation for vertebral fractures. *Osteoporos Int* 15:108–112
41. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersen C, De Laet C, Jonsson B (2004) Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 15:38–42
42. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Odén A, McCloskey EV (2016) A systematic review of intervention thresholds based on FRAX. *Arch Osteoporos* 11(1):25
43. Chakhtoura M, Baddoura R, El-Hajj Fuleihan G (2013) Lebanese FRAX-based osteoporosis guidelines. <http://www.osteos.org.lb/admin/uploads/Full%20document.pdf> accessed 19 Oct 2015
44. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, Harris ST, Jan de Beur SM, Khosla S, Lane NE, Lindsay R, Nana AD, Orwoll ES, Saag K, Silverman S, Watts NB (2014) The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int* 25: 1439–1443
45. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R (2014) Clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 25:2359–2381
46. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, Hanley DA, Hodsmann A, Jamal SA, Kaiser SM, Kvem B, Siminoski K, Leslie WD, Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada (2010) 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 182:1864–1873
47. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (2015) Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2015 (SIGN publication no 142)[March 2015] Available from URL: <http://www.sign.ac.uk> accessed 11 May 2015
48. Agency for care effectiveness (2018) Osteoporosis – identification and management in primary care. Available at <http://www.waceh.tg.gov.sg/our-guidance/osteoporosis-identification-and-management-in-primary-care.html> Accessed 22 Dec 2019
49. Cosman F, Nieves JW, Dempster DW (2017) Treatment sequence matters: anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 32:198–202
50. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A (2017) Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 377:1417–1427
51. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, Bagur A, Malouf-Sierra J, Lakatos P, Fahrleitner-Pammer A, Lespessailles E, Minisola S, Body JJ, Geusens P, Möricke R, López-Romero P (2018) Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 391:230–240
52. Parsons CM, Harvey N, Shepstone L, Kanis JA, Lenaghan E, Clarke S, Fordham R, Gittoes N, Harvey I, Holland R, Redmond NM, Howe A, Marshall T, Peters TJ, Torgerson D, O’Neill TW, McCloskey E, Cooper C, SCOOP Trial Group (2020) Systematic screening using FRAX leads to increased use of, and adherence to, anti-osteoporosis medications: the Uk SCOOP Trial. *Osteoporosis Int* 2018 31:67–75

Publisher’s note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Diagnostika a léčba Pagetovy kostní choroby: aktualizace 2020

Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone: update 2020

Vít Zikán

Osteocentrum, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **doc. MUDr. Vít Zikán, Ph.D.** | vit.zikan@vfn.cz | www.vfn.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 4. 12. 2020

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 28. 12. 2020

Abstrakt

Pagetova kostní choroba je benigní fokální progresivní porucha kostního metabolismu charakterizovaná vystupňovanou kostní remodelací, která vede k nadměrnému lokálnímu růstu architektonicky abnormální kosti. Prevalence Pagetovy choroby stoupá s věkem a diagnostikuje se obvykle po 55. roce života. V patogenezi onemocnění se uplatňují genetické a pravděpodobně i environmentální příčiny. Mezi klinické projevy onemocnění patří bolest, deformity a sekundární důsledky nadměrného lokálního růstu kosti, jako je artróza nebo útlak nervových struktur. Většina pacientů ale zůstává bez příznaků. Kostní scintigrafie společně s cíleným rentgenovým vyšetřením je ve většině případů dostačující k určení diagnózy a stanovení rozsahu metabolicky aktivního onemocnění. U většiny pacientů je zvýšená aktivita alkalické fosfatázy v séru. Pacienti, kteří jsou symptomatictí nebo mají riziko komplikací, by měli být léčeni aminobisfosfonáty. Kyselina zoledronová je lékem první volby, který vede k dosažení trvalé remise u většiny pacientů.

Klíčová slova: diagnostika – kyselina zoledronová – léčba – Pagetova kostní choroba

Abstract

Paget's disease of bone is a progressive focal disorder of bone metabolism characterized by an accelerated rate of bone remodeling, resulting in overgrowth of bone at selected sites and impaired integrity of affected bone. The risk of developing Paget's disease increases with age and its onset is typically after age 55. Both genetic and environmental causes are thought to contribute to its pathogenesis. The main clinical manifestations are pain, deformities and secondary consequences of bone overgrowth in affected areas, such as osteoarthritis or nerve impingement, although many patients are asymptomatic. Radionuclide bone scan, in addition to targeted radiographs, are recommended as a means of fully and accurately defining the extent of metabolically active disease. In most patients, the serum alkaline phosphatase is elevated. Patients with Paget's disease who are symptomatic or at risk of complications should be treated with aminobisphosphonates. Zoledronic acid is recommended as first-line therapy producing sustained remissions in almost all patients.

Key words: diagnosis – Paget's disease of bone – treatment – zoledronic acid

Definice a epidemiologie

Pagetova kostní choroba je benigní progresivní metabolické onemocnění skeletu charakterizované lokalizovanou poruchou kostní remodelace s vystupňovanou kostní resorpcí a chaotickou novotvorbou abnormální kostní hmoty, která má primitivní (plstřovitou) strukturu

a je více náchylná k deformitám a zlomeninám. Onemocnění postihuje pouze určité místo jedné nebo více kostí (monoostotické nebo polyostotické postižení). Nejčastěji postižené oblasti skeletu zahrnují lebku, páteř, pánev a dlouhé kosti dolních končetin. Chorobu poprvé popsal v roce 1877 anglický chirurg James Paget, který ji nazval

osteitis deformans [1]. Pagetova kostní choroba je po osteoporóze druhým nejčastějším onemocněním skeletu, ale její etiologie nebyla dosud objasněna. Odhady prevalence onemocnění se v závislosti na věku pohybují od 1 do 9 % [2,3]. Incidence Pagetovy choroby se přibližně zdvojnásobuje v každé dekádě po 50. roce života [2]. Případy ve věku pod 40 roků patří ke vzácným výjimkám. Onemocnění je o něco častější u mužů než u žen (1,4 : 1) [2] a v určitých etnických skupinách [3]. Mezi země s častým výskytem patří Anglie, Skotsko, země střední Evropy a Řecko, dále Austrálie, Kanada a USA. I v těchto zemích ale existují geografické oblasti s častějším výskytem nemoci [1]. Naproti tomu ve skandinávských zemích a v Asii nebo v Africe je onemocnění hlášeno jen zřídka [5]. Rozpoznání geografických i familiárních výskytů choroby vedlo ke hledání jak environmentálních, tak genetických příčin onemocnění [6,7]. Ukazuje se, že za poslední čtvrtstoletí prevalence Pagetovy kostní choroby klesá (s výjimkou některých regionů) [8,9], rozsah postižení skeletu se zmenšuje a případy symptomatického onemocnění jsou méně časté [9–11].

Histopatologie a patofyziologie

Pagetova kostní choroba je v současné době považována za onemocnění osteoklastů, resp. poruchu regulačních mechanismů diferenciace, aktivace a přežívání osteoklastů. Osteoklasty u pacientů s Pagetovou chorobou kostí jsou svým vzhledem bizarní, mnohojaderné a nadměrně početné. Zrychlený kostní obrat má za následek abnormální ukládání lamelární kosti proložené neplnohodnotnou (plstřovitou) kostí. Kostí mají neuspořádaný vzhled a variabilně zesílené trabekuly lemované četnými osteoblasty. Neorganizovaná plstřovitá kost zvyšuje objem kosti, což vede k deformitám, zlomeninám a dalším komplikacím. Kost je výrazně vaskularizovaná a kostní dřev je nahrazována vaskulární fibrózní tkání. Proces může lokálně progredovat nebo se postupně zastavit a změněná kost rekalciifikuje (vzniká sklerotické ložisko). Při polyostotické formě je možné u jednoho pacienta zachytit najednou různá stadia tohoto kostního procesu.

Diferenciace a aktivace osteoklastů vyžaduje signální cestu zahrnující ligand pro receptor aktivující nukleární faktor kB (RANKL) a faktor stimulující kolonie makrofágů (M-CSF). Osteoklasty z postiženého úseku skeletu vykazují zvýšenou citlivost na kalcitriol a RANKL. V jádrech patologických osteoklastů lze zaznamenat intranukleární inkluzní tělíska, ale nikoli v jádrech osteoblastů nebo v osteoklastech z nedotčené kosti u stejného pacienta. Je zatím záhadou, proč jsou postiženy pouze některé oblasti skeletu (nebo jen část určité kosti). Antiresorpční léčba aminobisfosfonáty potlačuje osteoklastickou aktivitu i patologických osteoklastů a obnovuje remodelaci

laci kostí na normální úroveň a u mnoha pacientů vede k dlouhodobé klinické remisi onemocnění. Předpokládá se, že v patogenezi onemocnění se uplatňují jak genetické, tak environmentální příčiny [12]. Onemocnění se vyskytuje v rodinné i sporadické formě. Pozitivní rodinná anamnéza byla dokumentována u 12 až 40 % pacientů [13,14]. Pacienti s familiární Pagetovou chorobou mají většinou dřívější nástup onemocnění a větší rozsah postižení skeletu ve srovnání se sporadickými případy onemocnění [14–16]. Dědičnost familiární Pagetovy kostní choroby je autosomálně dominantní s variabilní penetrancí [17]. Celogenomové asociační studie a analýzy kandidátních genů identifikovaly celkem 15 genových lokusů, které jsou spojeny s Pagetovou kostní chorobou [18–22]. Většina z těchto rizikových lokusů kóduje proteiny, o nichž je známo, že přímo ovlivňují aktivitu signální dráhy RANK-RANKL, například lokus TNFRSF11A, který kóduje RANK. První a nejlépe dokumentovaná mutace byla nalezena v doméně spojené s ubikvitinem SQSTM1, která kóduje sekvestozom 1. Studium rodinných případů z více zemí vedlo k identifikaci 28 různých mutací SQSTM1 spojených s touto chorobou, z nichž mutace P392L je zdaleka nejběžnější, vyskytující se až u 50 % familiárních případů Pagetovy kostní choroby [23,24]. Přítomnost mutací SQSTM1 koreluje se závažnějším klinickým fenotypem [25]. Avšak u dospělých s mutacemi SQSTM1 zděděných od rodičů s Pagetovou chorobou bylo onemocnění průkazné pouze u 17 % a rozsah postižení byl mírnější ve srovnání s nemocným rodičem [26]. To zdůrazňuje význam interakcí gen-prostředí pro rozvoj onemocnění. Mnoho mutací SQSTM1 zvyšuje aktivaci NFkB, a tím diferenciaci osteoklastů [27], zatímco jiné mutace spojené s Pagetovou kostní chorobou mohou ovlivňovat mikroprostředí kostní dřevě [28]. Ani myši transgenické pro lidský P392L SQSTM1, ani myši s ekvivalentní mutací na endogenním lokusu neonemocní Pagetovou kostní chorobou, i když jejich osteoklasty mají některé vlastnosti patologických osteoklastů (např. zvýšená citlivost na RANKL a TNF) [29]. Byly popsány 3 vzácné autosomálně dominantní skeletální dysplazie, které sdílejí některé rysy s Pagetovou kostní chorobou (zvětšené osteoklasty, nárůst objemu kosti a deformity), ale mají další projevy, které je činí klinicky odlišnými, včetně věku nástupu, ztráty sluchu a časné ztráty dospělých zubů. **Pagetova kostní choroba s časným začátkem, familiární expanzivní osteolýza a expanzivní skeletální hyperfosfatázie** jsou všechny způsobeny mutacemi v genu TNFRSF11A kódující RANKL a vedou ke zvýšené aktivitě osteoklastů. Čtvrtá porucha, nazývaná **juvenilní Pagetova choroba**, je autosomálně recesivní kostní dysplazie s nástupem v dětství, která je nejčastěji způsobena zárodečnou mutací genu pro osteoprotegerin, což vede k jeho deficitu a nadměrné aktivaci osteoresorpce.

Ve srovnání s genetickými nálezy jsou důkazy týkající se potenciálních vlivů prostředí, včetně možné role virové infekce, limitované. Nejsou zatím známy žádné modifikovatelné faktory, které přispívají k patogenezi Pagetovy kostní choroby. Byla zkoumána zejména souvislost s virem spalniček a předpokládá se, že očkování proti spalničkám vysvětluje klesající výskyt choroby v některých zemích. Počáteční pozorování poukazovala na intranukleární inkluze v osteoklastech postižených úseků skeletu připomínajících paramyxoviry se strukturou podobnou nukleokapsidům spalniček. Expresí nukleokapsidového proteinu viru spalniček (MVNP) v normálních myších osteoklastech podporovala fenotyp patologických osteoklastů (podobný osteoklastům z místa léze Pagetovy choroby) [30,31] a způsobovala fenotyp choroby v přítomnosti mutace pro SQSTM1 [32]. Expresí MVNP v osteoklastech byla také spojena se zvýšenou diferenciací osteoblastů [33]. Imunohistochemické a molekulární přístupy k potvrzení přítomnosti viru v kostních biopsiích u pacientů s Pagetovou kostní chorobou ale přinesly protichůdná zjištění [34–36]. Možnost, že virová infekce má významnější roli v geneticky citlivém hostiteli, zůstává kontroverzní a je nadále zkoumána.

Klinické projevy

Pagetova kostní choroba se nejčastěji diagnostikuje po 55. roce života. Většina pacientů je asymptomatická a onemocnění je zjištěno náhodně při rentgenovém vyšetření nebo při záchytu zvýšené aktivity celkové alkalické fosfatázy (ALP). Klinické příznaky vykazují značnou variabilitu a závisí na lokalizaci, počtu postižených úseků skeletu, přilehlých strukturách a na metabolické aktivitě choroby. Polyostotická forma se vyskytuje přibližně v 66 %. Postiženy jsou nejčastěji kosti lbi, torakolumbální páteř, pánev, femur a tibie. Méně často jsou postiženy kosti horní končetiny, stejně jako klíček, lopatka, žebra nebo obličejový skelet. Krátké rourovité kosti končetin onemocní prakticky nikdy. Může docházet k lokální progresi a zvětšení ložiska nebo postupu léze v zasažené kosti. Nikdy ale nevznikají nová ložiska a kost je mimo postižené úseky normální na rozdíl od podobných (Paget-like) vzácných dědičných onemocnění, jako je familiární expanzivní osteolýza, idiopatická hyperfosfatázie nebo juvenilní Pagetova kostní choroba. Nejčastějším příznakem bývá **bolest** postiženého místa skeletu (někdy nabývá větší intenzity v noci). Etiologie bolesti spojené se změnami v kosti je nejasná. Může to být způsobeno periosteálními změnami způsobenými zvětšením kosti ve spojení s hyperemií nebo mikrofrakturami. Může být **vyšší teplota kůže** v důsledku zvýšeného prokrvení v místě postižení. Z praktického hlediska je užitečné hodnotit možné symptomy a komplikace z hlediska lokalizace onemocnění. Poměrně často jsou po-

stiženy **kosti lebky**. Bývá postižen lební kryt a nejednou i spodina. Postižení lebky může vést k deformitám, bolestem hlavy, závratím a vzácně k neurologickým následkům včetně bazilární invaginace, hydrocefalu s nestabilitou chůze, demencí nebo apatií v důsledku zvýšené vaskularity kostní léze a steal (zlodějského) fenoménu [37]. Hluchota se popisuje přibližně u 2 % pacientů (v důsledku postižení spánkové kosti a kochleárního aparátu). Méně často dochází k postižení jiných hlavových nervů (II., V., VI. a VII.). Postižení dolní čelisti nebo maxilárních kostí může mít za následek deformaci čelistí, malokluzi a parodontální onemocnění [38]. Cévám podobné (angioidní) pruhy lze nalézt při oftalmologickém vyšetření až u 20 % pacientů s aktivní Pagetovou kostní chorobou, zejména s postižením lebky [39]. Běžně se vyskytují široké rozšířené žíly na pokožce hlavy. **Páteř** je zpravidla postižena v hrudní nebo lumbální oblasti. Komplikací mohou být kompresivní deformity obratlových těl a kyfotizace páteře, případně může dojít k útlaku míšních kořenů a k rozvoji motorického deficitu nebo radikulární bolesti. Vzácně dochází ke stlačení míchy nebo její dysfunkci v důsledku ischemie při steal fenoménu [40] a při postižení hrudních obratlů byla dokumentována kvadruparéza nebo paraparéza v závislosti na výši postižení. **V oblasti pánve** je Pagetova choroba často asymptomatická, ale pokud je v blízkosti kloubu, může vést k bolestem v důsledku rozvoje sekundární artrózy nebo při protruzi acetabula. **Dlouhé kosti končetin** jsou často postiženy jednostranně. Postižena je hlavně diafýza, která se někdy zakřivuje. Deformity kostí mohou mít za následek změny chůze a zvýšené mechanické namáhání, které vede k bolesti zad a kloubů a zvyšuje rychlost progresu artrózy s nutností náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu. Zlomenina, nejčastěji diafýzy femuru nebo v subtrochanterické oblasti, je méně častou, ale závažnou komplikací. Mnohem častější jsou šterbinovité fraktury na konvexitě deformované dlouhé kosti [41,42]. Zlomeniny u aktivní Pagetovy kostní choroby jsou zpravidla spojeny s větší ztrátou krve. Polyostotické aktivní onemocnění může vést velmi vzácně k dalším komplikacím, např. k srdečnímu selhání (v důsledku hyperkinetické cirkulace a vysokého srdečního výdeje). Vzácně vzniká hyperkalciurie s rizikem urolitiázy nebo v případech imobilizace i hyperkalcemie. Pacienti mají zvýšené riziko primárních kostních novotvarů [2]. Osteosarkom se může objevit v místě postižené kosti a projevuje se zvýšenou bolestí, která špatně reaguje na léčbu, lokálním otokem a méně často patologickou zlomeninou [43–45]. Odhady prevalence osteosarkomu u pacientů s Pagetovou chorobou se pohybují od 0,2 do 1 %. Méně často se objevují obrovskobuněčné nádory, které jsou obvykle benigní [46] a mají několik odlišných charakteristik, včetně predilekční lokalizace (vznikají zejména v oblasti lebky, kostí

obličej a pánve) a pozdějšího věku výskytu nádoru [47].

Biochemické vyšetření

Biochemicky prokazujeme především zvýšení kostní frakce alkalické fosfatázy (bALP) podmíněné zvýšeným počtem osteoblastů, nebo zvýšení markeru syntézy kolagenu propeptidu prokolagenu I v séru (PINP). Jiný marker kostní novotvorby, osteoblasty produkováný osteokalcin, je však u pacientů s Pagetovou kostní chorobou nepřiměřeně nízký. Záchyt zvýšené katalytické aktivity celkové ALP v séru při normální aktivitě glutamyl transferázy (GGT) může být prvním nálezem, který povede k dalšímu vyšetřování a diagnóze často asymptomatické Pagetovy kostní choroby. Stupeň elevace ALP nebo jiného kostního markeru obecně odráží rozsah a aktivitu onemocnění, ale tato korelace není zcela konzistentní [48–51]. Normální nebo minimálně zvýšená aktivita ALP může být pozorována u pacientů s monostotickým onemocněním a u některých pacientů s polyostotickým onemocněním, např. normální ALP se vyskytuje u pacientů s izolovanou pánevní lézí, s několika postiženými těly obratlů nebo v případě převážně sklerotického postižení kostí. Naproti tomu izolovaná Pagetova choroba lebky může způsobit velmi výrazné zvýšení aktivity ALP [52]. O primárně zvýšeném počtu osteoklastů a zvýšené osteoresorpci svědčí zvýšené koncentrace osteoklastické (tartarát rezistentní) kyselé fosfatázy (TRAP izoenzym 5b) v séru nebo markery degradace kostního kolagenu karboxy nebo aminoterminální telopeptidy kolagenu I (CTX nebo NTX). Je dobré mít na paměti, že biochemické markery vždy vypovídají o celotělové aktivitě kostní remodelace, a nejsou tedy specifické pro určité místo skeletu – na rozdíl od rentgenového nebo scintigrafického vyšetření.

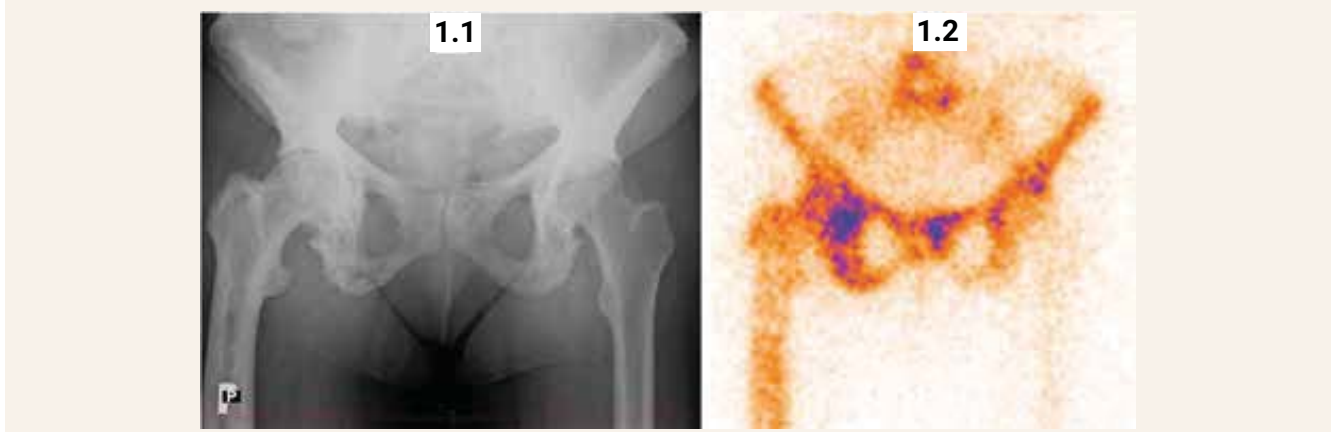
I při značně vystupňované kostní remodelaci nedochází ke změnám metabolismu minerálů a zjišťujeme normální koncentrace vápníku a fosforu v séru a v moči a normální koncentrace parathormonu. Vzácnější výjimkou je vznik hyperkalciurie nebo hyperkalcemie, např. v případě imobilizace u pacienta s aktivní polyostotickou formou choroby [9]. Naproti tomu hyperkalcemie u ambulantního mobilního pacienta naznačuje přítomnost jiné poruchy, jako je např. primární hyperparatyreóza. Biochemické vyšetření podává informaci o aktivitě choroby a umožňuje též sledování úspěšnosti léčby a průběhu choroby (viz kapitola Monitorování).

Rentgenové vyšetření skeletu

Rentgenové vyšetření, které hodnotí změny struktury postižených úseků skeletu, je pro diagnostiku Pagetovy kostní choroby rozhodující. Rentgenový obraz závisí na stadiu choroby a může někdy činit diferenciálně diagnostické obtíže. Rozlišují se 3 základní stadia choroby: 1. stadium osteolýzy; 2. intermediární (smíšené) stadium osteolýzy s neuspořádanou kostní novotvorbou (hyperostóza) a 3. sklerotické stadium (hyperostotická skleróza). U jednoho pacienta se mohou současně vyskytovat různá stadia choroby. Záchyt čistě osteolytického stadia je vzácný a může vytvářet obraz rentgenologicky neodlišitelný od metastázy nebo lymfomu. Mezi charakteristické rentgenologické nálezy patří [53]: Na lebce lze v časně fázi onemocnění pozorovat mapovitá osteolytická ložiska „osteoporosis circumscripta“. Smíšené lytické a sklerotické léze s postupnou lokální progresí mají za následek zesílení kortikální kosti, ztlustění kostních trámčů, nejasné rozlišení kortikální a trámčité kosti a nadměrný růst postižené kosti (obr. 1). Mohou vznikat deformity kosti až mnohočetné štěrbinové fraktury v konvexitě dlouhých kostí [53]. V průběhu času se

Obr. 1 | RTG a scintigrafický nálezu u 63leté ženy s Pagetovou kostní chorobou v oblasti pánve a pravého femuru.

(1.1) RTG nálezu: hrubá skvrnitě pruhovitá přestavba pánve a pravého femuru s převahou sklerotických změn, která svědčí pro Pagetovu kostní chorobu (1.2) Scintigrafický nálezu: patologicky zvýšená aktivita v oblasti L5, kosti křížové, v obou kostech kyčelních, sedacích i stydkých a v proximálních třech čtvrtinách pravého femuru



jednotlivé kostní léze vyvíjejí, jak je uvedeno výše, a může docházet k jejich zvětšení. Postižení pánve, které může mít za následek protruzi acetabula vede k „trojúhelníkovému“ vzhledu pánve. Vzhled postižených obratlů u některých pacientů nabývá „slonovinového“ vzhledu nebo tzv. „rámového“ obratle (obratel je zvětšený ve všech třech rovinách). Zvětšení obratlů může navíc způsobit ztrátu normální bederní lordózy a zvýraznit dorzální kyfózu.

Scintigrafické vyšetření skeletu

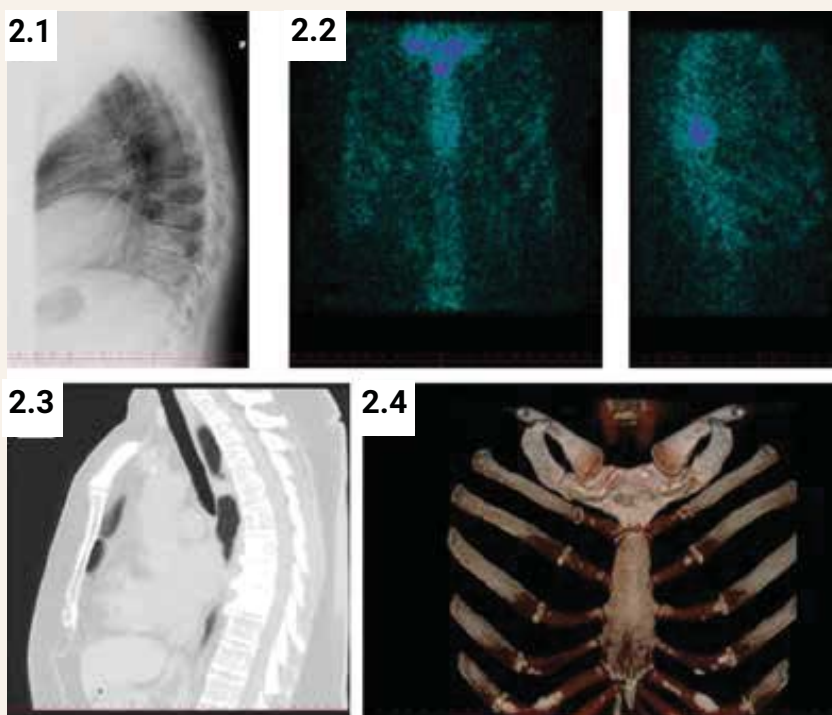
Scintigrafie skeletu s použitím ^{99m}Tc bisfosfonátu zjistí rozsah metabolicky aktivního postižení skeletu (obr. 1, obr. 2). Zvýšená akumulace radiofarmaka v místech se zvýšenou osteoblastickou aktivitou (a vyšším krevním průtokem) může předcházet typické rentgenové změny, zejména u časných fází onemocnění. V případě monoostotického postižení bývá scintigrafie citlivější metodou v hodnocení aktivity kostního procesu než vyšetření aktivity ALP nebo jiného biochemického markeru kostní remodelace (vypovídá o celotělovém kostním obratu). Také v případě lokalizované bolesti v blízkosti

kloubu rozliší scintigrafie, zda aktivita vychází spíše z postižené kosti, nebo z oblasti artrotického kloubu. V případě sklerotického stadia choroby s nízkou metabolickou aktivitou (nebo při efektivní léčbě) může scintigrafické vyšetření vykazovat i negativní nález. Progrese choroby se vždy týká již postižených úseků skeletu. Nálezy na kostních skenech však nejsou specifické a pro potvrzení diagnózy je třeba získat rentgenové zobrazení postižených úseků skeletu.

Diagnostika a diferenciální diagnostika

Diagnostika onemocnění by měla zahrnovat pečlivé anamnestické vyšetření i s ohledem na familiární výskyt onemocnění. Fyzikální vyšetření může odhalit deformity nebo známky artrózy přilehlých kloubů, zvýšenou teplotu nebo napětí kůže nad aktivním ložiskem choroby nebo změny kožní citlivosti a obrny nervů v případě úžinových syndromů. Součástí vyšetření je rovněž vyšetření sluchu, zejména v případech postižení spánkové kosti. Diagnóza Pagetovy choroby kostí je primárně radiologická (viz radiologický nález). Rent-

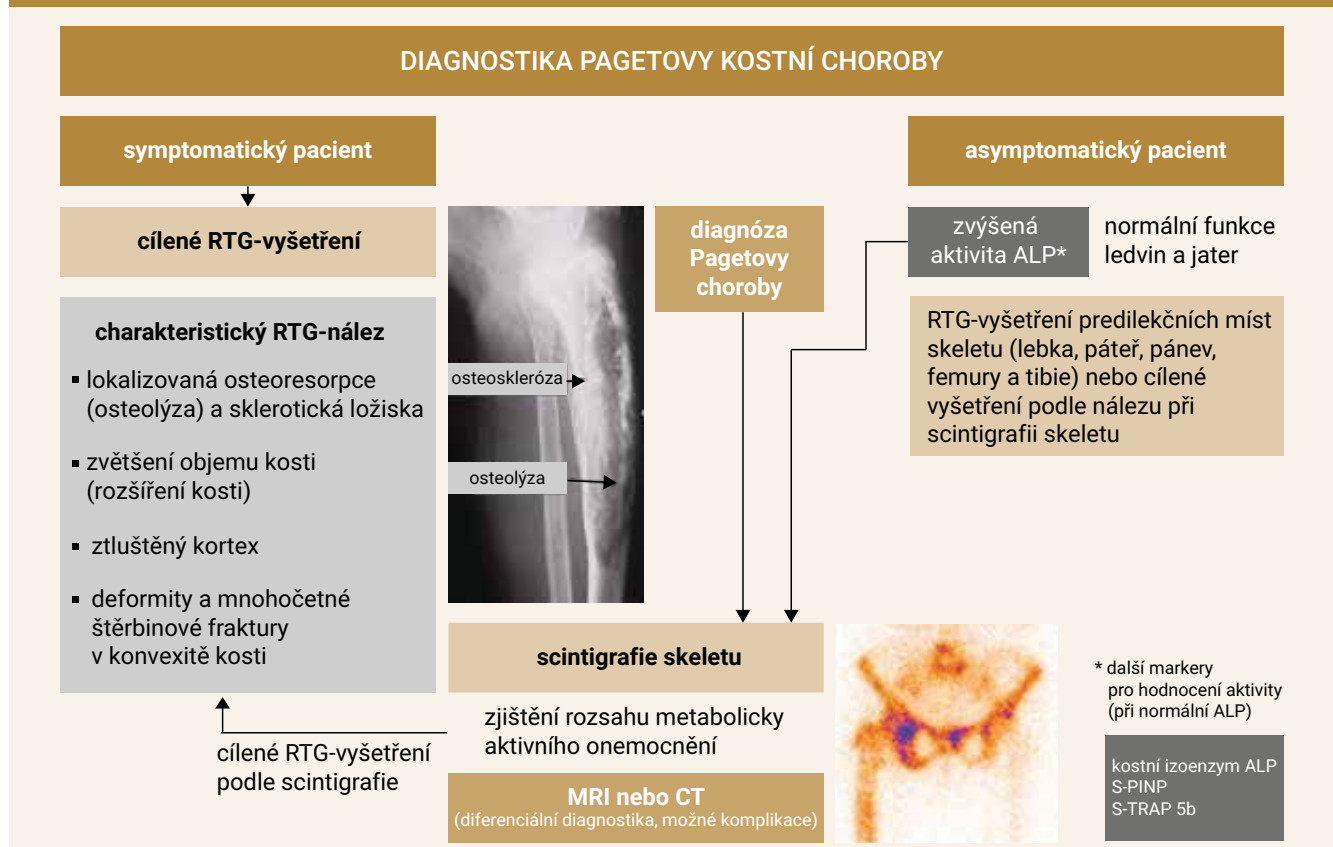
Obr. 2 | RTG, CT a scintigrafický nález u 55leté ženy s Pagetovou kostní chorobou v oblasti hrudní páteře (Th7-Th9) a manubria sterni. (2.1) RTG nález: deformační spondylóza Th-páteře, na LS páteři osteochondróza L5/S1 s lokalizovanou def. spondylózou, spondylartróza (2.2) **Scintigrafický nález:** nehomogenní distribuce radiofarmaka v páteři, zvýšená osteoblastická aktivita se zobrazuje v těle přibližně Th8, méně i Th7 a Th9. Zvýšená akumulace radiofarmaka je patrná v manubriu sterni a sternoklavikulárním a 1. sternokostálním skloubení (2.3) **CT nález:** masivní sklerotická přestavba tvarově nezměněných těl Th8 a Th9, částečná i Th7. Výrazná defigurace jen v podobě objemných zobákovitých převážně ventrálních spondylofytů, které svědčí pro chronicitu přestavbového kostního procesu. Kanál i foramina beze změn (2.4) **CT hrudníku s doplněním kostní rekonstrukce:** shodným procesem kompletně postiženo i manubrium sterni a přilehlé konce prvních žebere. Přestavba je charakteristická pro Pagetovu kostní chorobu.



genové snímky postižených míst skeletu jsou nezbytné pro identifikaci muskuloskeletálních důsledků Pagetovy choroby, včetně zlomenin, potenciálních maligních lézí, sekundární artrózy nebo jiných kostních abnormalit. Postup vyšetření u pacienta s podezřením na Pagetovu kostní chorobu znázorňuje **schéma**. Stanovení aktivity ALP je užitečné pro hodnocení a sledování aktivity onemocnění [48–51]. U pacientů s onemocněním jater nebo charakteristickou kostní lézí, kteří však mají normální aktivitu celkové ALP, je vhodné stanovit kostní specifickou ALP, C-telopeptid (CTx) nebo N-terminální propeptid prokolagenu typu I (PINP) v séru. Tento přístup je obecně v souladu s publikovanými doporučenými postupy [54,55]. **Pagetova kostní choroba se vyskytuje u stárnoucí populace, která má zvýšenou prevalenci i dalších onemocnění, např. artrózy a osteoporózy, a tak se symptomatika může v řadě případů překrývat. Diferenciálně diagnosticky je nutné vyloučit osteomalacii, hyperparatyreózu, metastatické poškození skeletu nebo fibrózní dysplazii.** U pacientů se zvýšenou aktivitou ALP by měly být stanoveny vždy rovněž sérové hladiny vápníku, fosforu a 25-hydroxyvitaminu D, aby se vyloučily další příčiny tohoto zvýšení, a to vždy před zahájením léčby aminobisfosfonáty (vyloučení osteomalacie, deficitu vitaminu D nebo hyperparatyreózy). Bolesti kostí a zvýšená aktivita ALP může

být i u dalších kostních procesů, např. u osteomalacie, u níž ale chybí radiologické nálezy charakteristické pro Pagetovu chorobu, a charakteristický bývá laboratorní nález (hypokalciemie nebo hypofosfatemie). Pseudofrakтуры (Looserovy zóny) se vyskytují u osteomalacie na konkávní části dlouhých kostí, na rozdíl od Pagetovy kostní choroby, při níž se vícečetné šterbinové zlomeniny vyskytují na konvexitě kosti. Smíšený osteolytický a sklerotický vzhled Pagetovy kostní choroby může u některých pacientů ztížit rentgenologické rozlišení nádorového procesu. Nové léze na kostním skenu se však u Pagetovy choroby obecně nevyskytují. Jiné zobrazovací technologie, jako je CT nebo MRI, mohou být užitečné při hodnocení kostních lézí, např. při podezření na malignitu [56,57]. CT-vyšetření je přínosné pro ověření, zda je kortikální kost neporušená, a pro stanovení následků zlomenin nebo nadměrného růstu kosti v oblasti páteře nebo lebky (obvykle v těchto lokalizacích nelze rozlišit na prostém RTG-snímku, **obr. 2**). Vyšetření MRI může pomoci při rozlišení lytických nebo intermediálních lézí Pagetovy choroby od sarkomu [58]. U osteolytického ložiska Pagetovy kostní choroby je na rozdíl od metastatického poškození zachován MRI signál tukové kostní dřevě v T1-vážených obrazech. U části pacientů, kteří jsou dlouhodobě imobilizováni pro frakturu, se může také dramaticky zvýšit osteolýza v postiže-

Schéma | Diagnostický postup při podezření na Pagetovu kostní chorobu



ném úseku skeletu a nález může být snadno zaměněn za akutní osteomyelitidu nebo maligní proces. Sklerotické stadium Pagetovy kostní choroby může být obtížně odlišitelné od metastatického poškození, zvláště u pacientů se známým karcinomem prostaty nebo prsní žlázy. V tomto případě nebude přínosné vyšetření MRI, jelikož MRI signál ze sklerotického ložiska může být obdobný jako v případě metastázy a může být nápomocné vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET), při němž sklerotické ložisko Pagetovy choroby nevykazuje zvýšenou metabolickou aktivitu. Na druhé straně ale PET/CT může být „falešně pozitivní“ se zvýšenou absorpcí pozorovanou u aktivních kostních lézí při Pagetově kostní chorobě [59]. Pokud zobrazovací vyšetření nejsou schopna tyto procesy dostatečně spolehlivě odlišit, je nezbytné provedení kostní biopsie. **Osteosarkom** související s Pagetovou kostní chorobou se obvykle projevuje zhoršením lokalizované bolesti kosti a může být doprovázen otokem měkkých tkání v postižené oblasti. MRI může pomoci definovat anatomii měkkých tkání a další změny u malignity. **Obrovskobuněčné kostní nádory** jsou benigní, ale někdy mohou mít agresivní povahu a projevují se lokalizovanou bolestí, otoky a omezením pohybu kloubů. Tyto nádory se typicky vyskytují v oblasti kostí lebky nebo pánve u pacientů s polyostotickým poškozením. Velmi vzácně mohou vznikat i extraskeletální osteoklastomy.

Léčba

Léčba je indikována u pacientů se symptomatickou Pagetovou kostní chorobou a u vybraných asymptomatických pacientů s vysokou aktivitou onemocnění (vysoká aktivita ALP, pozitivní kostní scintigrafie), zejména v případě zvýšeného rizika komplikací u neléčeného onemocnění [60]. Rizikové jsou zejména aktivní léze v oblasti páteře a nosných kostí (riziko patologické zlomeniny nebo útlaku nervových struktur), kostí lebky (riziko ztráty sluchu) nebo kostí, které přiléhají ke kloubu (riziko sekundární artrózy). Cílem léčby je zmírnit bolest a snížit rychlost remodelace kosti, což umožní tvorbu normální lamelární kosti, sníží vaskularizaci kosti a zpomalí progresi onemocnění. Mezi příznaky a nálezy, které mohou reagovat na farmakologickou léčbu u pacientů s aktivním onemocněním, patří bolest kostí (i sekundární v případě komprese nervových struktur), stejně jako rentgenové nálezy osteolytických kostních ložisek. Zlomenina v důsledku abnormální kostní struktury je dalším projevem Pagetovy choroby, při které může být léčba prospěšná. U pacientů s aktivním onemocněním, u kterých je plánován chirurgický výkon v místě léze, např. náhrada kyčelního kloubu, zahajujeme farmakologickou léčbu aminobisfosfonáty alespoň 3–6 měsíců před plánovaným výkonem.

Léčba aminobisfosfonáty

Léčba aminobisfosfonáty 1. a 2. generace v léčbě Pagetovy kostní choroby byla první volbou před zavedením kyseliny zoledronové do klinické praxe, která je významně účinnější při dlouhodobé léčbě. Léčba perorálně podávanými aminobisfosfonáty upravuje při vysokém dávkování kostní obrat a zlepšuje i histologický nález, ale účinky nejsou úplné a dlouhodobé. Z perorálních léků je v současné době dostupný alendronát a risedronát. Alendronát je perorálně podávaný aminobisfosfonát používaný při Pagetově chorobě v dávce 40 mg denně po dobu 6 měsíců [61–63]. Ve dvou studiích byla prokázána účinnost při normalizaci ALP v séru u 63 % a 86 % pacientů léčených alendronátem [62,63]. Risedronát se pro léčbu Pagetovy kostní choroby podává v dávce 30 mg 1krát denně po dobu 2 měsíců [64]. Pacienti, jejichž aktivita ALP nedosahuje normálních hodnot, by měli být léčeni opakovaně. Při vysokém dávkování se ale mnohem častěji než při léčbě osteoporózy vyskytují nežádoucí účinky. Limitujícím faktorem u p.o. bisfosfonátů je především tolerance gastrointestinálního traktu (riziko gastroezofageální iritace nebo zánětu či rozvoje ulcerace).

Kyselina zoledronová je v současné době lékem první volby [60, 65]. U Pagetovy kostní choroby byla po jedné dávce kyseliny zoledronové (5 mg v infuzi) indukována biochemická remise u 96 % pacientů [66]. Remise je po jednorázové infuzi udržována u většiny pacientů od 5 do 6 let [67] a u některých až 10 let; pouze u 14 % pacientů došlo k biochemickému relapsu do 9 let [68]. Kyselina zoledronová je navíc účinná u pacientů dříve léčených jinými bisfosfonáty [69]. Kyselina zoledronová (jednorázová infuze v dávce 5 mg) byla srovnávána s perorálním risedronátem (30 mg/den po dobu 60 dnů) v multicentrické randomizované (dvojitě zaslepené) studii která zahrnuje celkem 357 pacientů s Pagetovou kostní chorobou [66]. U obou skupin došlo ke zmírnění bolestí kostí a ke zlepšení kvality života; klinicky významné zlepšení bolestí bylo častější po 6 měsících léčby u pacientů, kteří dostali kyselinu zoledronovou (50 % vs 37 %). Kyselina zoledronová vedla k častějšímu dosažení primárního cílového endpointu: normalizaci ALP v séru nebo snížení rozdílu mezi počáteční aktivitou ALP a průměrnou normální hodnotou o nejméně 75 % (96 % vs 74 %) a byla spojena s kratším mediánem času do terapeutické odpovědi (64 dnů vs 89 dnů) a s mnohem nižší frekvencí ztráty odpovědi v následném sledování po mediánu 190 dnů (1 % vs 27 %). Z 296 pacientů z původní studie si udržovali normální aktivitu ALP v séru ti pacienti, kteří dostávali kyselinu zoledronovou, zatímco u pacientů dříve léčených risedronátem došlo k pomalému, lineárnímu zvýšení ALP v séru během 6 měsíců po ukončení léčby [70]. Během dlouhodobého sledování (6,5 roku) bez další léčby aminobisfosfonáty byl

relaps zjištěn jen u 1 ze 152 pacientů, kteří dostali kyseliny zoledronovou [67].

Po aplikaci kyseliny zoledronové se přibližně 2krát častěji než při léčbě risedronátem zjišťují příznaky akutní fáze podobné chřipkovému onemocnění (zvýšená teplota nebo horečka, bolesti hlavy, nauzea, bolesti kostí a artralgie), které vymizí většinou do 2–4 dnů. Z možných nežádoucích účinků je nutné upozornit na potenciální renální toxicitu aminobisfosfonátů, zejména kyseliny zoledronové. Bylo dokumentováno, že vyšší dávky kyseliny zoledronové mohou způsobit tubulární nekrózu a akutní renální selhání. Důležitým opatřením je proto dostatečná hydratace před aplikací infuze. Opatrnost je nutná u pacientů, kteří užívají jiné léky, které mohou významně ovlivňovat funkci ledvin, např. aminoglykosidy nebo diuretika. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin s glomerulární filtrací < 35 ml/min/1,73 m² jsou aminobisfosfonáty většinou kontraindikovány. U některých pacientů však může být po konzultaci s nefrologem zvaženo snížení dávky bisfosfonátu. Perorální bisfosfonáty pro léčbu osteoporózy prokázaly účinnost i u pacientů s chronickou renální insuficiencí [71,72], avšak bezpečnost a účinnost dávkování u Pagetovy choroby není známa. Pokud je upřednostňováno intravenózní podání, klinické zkušenosti u pacientů s odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace < 35 ml/min/1,73 m² naznačují, že riziko poškození ledvin u kyseliny zoledronové může být nižší při užití pomalejší rychlosti infuze (60 minut) [73]. Je také doporučováno užití nižší dávky kyseliny zoledronové (2–2,5 mg), i když chybí evidence podporující vyšší bezpečnost. Vzhledem k neurčené úrovni rizika pro osteonekrózu čelisti ve spojení s užíváním bisfosfonátů u Pagetovy choroby by měly být plánované invazivní stomatologické výkony, jako jsou extrakce nebo implantáty, provedeny nejméně 3–6 měsíců před zavedením léčby aminobisfosfonáty, kdykoli je to možné.

Před zahájením léčby aminobisfosfonáty i po celou dobu léčby je nezbytné zajistit normální hladinu vápníku a fosforu v séru a dostatečné zásobení vitamínem D. Zejména u pacientů léčených kyselinou zoledronovou je riziko hypokalcemie, která může být u pacientů s deficitem vitamínu D i symptomatická. Zatímco přístupy k suplementaci vitamínem D se mohou lišit, naší praxí je podávat doplňkový vitamín D₃ (1 000–2 000 IU denně nebo 7–14 000 IU týdně), pokud je hladina 25OHD < 75 nmol/l. U pacientů, jejichž hladina 25OHD je ≤ 50 nmol/l, předepisujeme v případě plánované léčby aminobisfosfonáty p.o. suplementaci vitamínem D₃ v dávce 28 000–35 000 IU týdně po dobu 6–8 týdnů, přičemž je třeba zajistit kontrolu hladiny 25-hydroxyvitamínu D. Pacientům by měl být také podle potřeby podáván doplňkový vápník v zá-

vislosti na příjmu potravy, s cílem dosáhnout celkového denního příjmu 1 200 mg elementárního vápníku.

Další možnosti léčby

Pacienti, kteří netolerují nebo nemohou užívat bisfosfonáty, byli v minulosti léčeni převážně lososím kalcitoninem. Kalcitonin může snížit vaskularitu v místě léze a má rychlý nástup účinku, ale ve srovnání s aminobisfosfonáty je dlouhodobě významně méně účinný a v současné době již není běžně dostupný. Denosumab je plně lidská monoklonální protilátka proti RANK ligandu, která se užívá k léčbě osteoporózy. Mechanismus účinku denosumabu naznačuje, že by u vybraných pacientů mohl být užitečný i u Pagetovy choroby kostí, např. u pacientů s renální nedostatečností, která vylučuje léčbu aminobisfosfonáty. Dosud však není dostatek údajů a klinických zkušeností, které by podpořily jeho užití v léčbě Pagetovy kostní choroby. Publikované důkazy týkající se denosumabu u Pagetovy choroby jsou zatím omezeny na kazuistiky [74]. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin byla dokumentována i těžká hypokalcemie, a léčba proto vyžaduje opatrnost [75,76].

Chirurgické a další intervence

Ortopedické – chirurgické možnosti, které lze zvážit u vybraných pacientů s Pagetovou chorobou, zahrnují kloubní náhrady a plastiky, korekční osteotomie u deformací dlouhých kostí, fixaci zlomeniny, dekomprese páteře a resekci kostních nádorů. Mezi hlášené komplikace totální artroplastiky kyčelního kloubu u pacientů s Pagetovou chorobou kyčle patří nadměrná ztráta krve [77] a zvýšené riziko aseptického uvolnění implantátu s nutností revize výkonu. [78]. U plánovaného chirurgického výkonu v místě aktivní kostní léze se proto doporučuje předoperační léčba aminobisfosfonátem 3–6 měsíců před operací, a to jak ke snížení ztráty krve, tak ke snížení rizika revize [79]. Toto odborné doporučení podporují publikované kazuistiky, které dokumentovaly, že uvolňování kyčelních implantátů bylo častější u pacientů s vyšší aktivitou sérové ALP [80]. U pacientů se zlomeninou v místě patologické léze kosti chybí klinické studie a formální doporučení pro vedení léčby. Bisfosfonáty ale jsou doporučovanou volbou, pokud je pacient stabilní a je vyloučen nedostatek vitamínu D, hypokalcemie nebo hypofosfatemie a jsou zajištěna opatření k prevenci hypokalcemie [81].

Monitorování

Pro monitorování léčby Pagetovy kostní choroby v klinické praxi je nejčastěji doporučeno měření aktivity celkové ALP (v případě normální koncentrace GGT) nebo kostního izoenzymu ALP zpočátku většinou v 3- až 6měsíčních intervalech, aby se posoudila počáteční

odpověď na léčbu; dále po 6 měsících [82]. Účinnější bisfosfonáty potlačují kostní resorpci během několika dní až týdnů, což dokazuje snížená koncentrace N-telopeptidů v moči nebo C-telopeptidů v séru (beta-CTX). Následně se snižuje i kostní novotvorba (pokles kostních markerů v týdnech až měsících) [60]. Normalizace ALP v séru je spojena s prodlouženým obdobím biochemické remise a histologickým důkazem normálního kostního obratu; na druhé straně je zvýšení sérové ALP konzistentní se zvýšením aktivity nemoci [62,66]. ALP v séru je obecně doporučované měřítko pro monitorování biochemické odpovědi na léčbu bisfosfonáty. U pacienta s Pagetovou kostní chorobou a současným onemocněním jater používáme pro hodnocení aktivity kostního procesu sérové hladiny propeptidu prokolagenu typu 1 (PINP, markeru syntézy kostního kolagenu). U podskupiny pacientů s monostotickým onemocněním a normálními markery kostního obratu může být při sledování odpovědi na léčbu po 6 až 12 měsících užitečná kostní scintigrafie, která dokáže detekovat aktivní onemocnění a určit jeho rozsah. Přestože již byla popsána normalizace scintigrafie po terapii [83], v klinické praxi scintigrafická aktivita může přetrvávat, což naznačuje, že opakované zobrazovací studie, včetně scintigrafie kostí, nejsou obecně užitečné pro rutinní sledování odpovědi na léčbu. Pokud symptomatika (např. bolest kostí) nereaguje podle očekávání na léčbu, tak je vhodné zvažovat doplnění CT nebo MRI-vyšetření k lepší charakterizaci kostních lézí a vyloučení komplikací onemocnění včetně zlomenin, spinální stenózy nebo stlačení nervů, která se mohou objevit v rámci patologických lézí u Pagetovy kostní choroby nebo neoplazií, jako je osteosarkom, fibrosarkom, chondrosarkom a obrovskobuněčný nádor. U pacientů s normální aktivitou sérové ALP, u kterých byla náhodně zjištěna patologická léze, ale u nichž není léčba považována za vhodnou, pacienta každoročně sledujeme z hlediska bolesti kostí, funkčního poškození a aktivity ALP.

Opakování léčby aminobisfosfonáty: indikace a přístup

Indikace pro opakovanou léčbu bisfosfonáty obecně závisí na symptomatice a evidenci zvýšeného nebo abnormálního kostního obratu (ALP, scintigrafie) nebo rentgenologických známek progresu onemocnění (osteolýza). Nové příznaky, které mohou reagovat na opakovanou léčbu, pokud jsou způsobeny Pagetovou chorobou, by měly být odlišeny od sekundárních nebo nesouvisejících změn, které nejsou způsobeny současnou aktivitou onemocnění. Údaje z klinických studií adekvátně neřeší problém opakované léčby, ale byl navržen následující přístup, který je v souladu s dostupnou evidencí [60]: Opakovaná léčba kyselinou zoledronovou je indi-

kována u pacientů, u nichž se ALP v séru nenormalizuje do 12 měsíců nebo následně stoupne nad normální hodnotu. Opakovaná léčba risedronátem je nutná u pacientů, jejichž sérové hladiny ALP nedosahují normálních hodnot do 2 měsíců od počáteční léčby nebo následně stoupnou nad normální hodnoty. Pokud 2 cykly risedronátu nevedou k normalizaci sérové ALP, je doporučeno užití kyseliny zoledronové. Opakovaná léčba alendronátem může být podána po 6 měsících od ukončení předchozí léčby, pokud byly dosaženy normální hodnoty sérové ALP a poté vzrostly nad normální hodnoty, nebo pokud nebylo dosaženo normálních hodnot během počátečního cyklu. Alternativou k opakované léčbě alendronátem je opět přechod na léčbu kyselinou zoledronovou, jejíž aplikace by ale měla být odložena alespoň o 6 měsíců od ukončení léčby alendronátem.

Prognóza

U neléčených pacientů může dojít k lokální progresi onemocnění s rozšířením osteolytických lézí a k rozvoji kostní deformity [84]. Bolest v souvislosti s aktivní kostní lézí obvykle rychle reaguje na terapii aminobisfosfonáty s postupnou normalizací sérové ALP. Při léčbě aminobisfosfonáty, zejména kyselinou zoledronovou, je účinnost léčby vysoká a léčba je dobře tolerována. Většina studií však nebyla navržena tak, aby potvrdila očekávání, že léčba aminobisfosfonáty předejde dlouhodobým komplikacím [84]. V randomizovaných studiích s aminobisfosfonáty u pacientů s Pagetovou chorobou byla účinnost léčby dokumentována snížením bolesti a zlepšením kvality života, snížením aktivity ALP v séru a normalizací dalších markerů kostního obratu (např. PINP) nebo rentgenovými známkami hojení [66].

Závěr

Diagnostika Pagetovy kostní choroby je často opožděná a řada pacientů má již rozvinuté komplikace. Nejčastěji je diagnostikována náhodně u osob starších 50 let na základě zjištěné zvýšené aktivity sérové ALP nebo rentgenového nálezu. Diagnóza Pagetovy kostní choroby u pacientů s klinickými nebo laboratorními nálezy je potvrzena prokázáním charakteristických rentgenových změn. Scintigrafie skeletu ověří rozsah postižení skeletu; CT- nebo MRI-vyšetření je přínosné pro stanovení následků zlomenin nebo nadměrného růstu kosti zejména v oblasti páteře a lebky nebo při podezření na malignitu (schéma). Kausální léčba této choroby zatím není známa. Kyselina zoledronová je v současné době neúčinnější možností léčby, která u většiny pacientů navozuje dlouhodobou remisi onemocnění. Léčba je indikována, pokud je zvýšená metabolická aktivita onemocnění jak u symptomatických pacientů, tak u asymptomatických pacientů, pokud je přítomno riziko rozvoje komplikací. Současně

je nezbytné zajistit dostatečné zásobení vitamínem D a dostatečný příjem vápníku jako prevenci hypokalcemie a sekundární hyperparatyreózy. Objasnění etiopatogeneze Pagetovy kostní choroby přinese do budoucna jistě i nové možnosti prevence a léčby.

Publikace byla podpořena MZ ČR – RVO VFN64165.

Literatura

- Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Med Chir Trans* 1877; 60: 37–64.9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/095952877706000105>>.
- van Staa TP, Selby P, Leufkens HG et al. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. *J Bone Miner Res* 2002; 17(3): 465–471. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.3.465>>.
- Corral-Gudino L, Borao-Cengotita-Bengoa M, Del Pino-Montes J et al. Epidemiology of Paget's disease of bone: a systematic review and meta-analysis of secular changes. *Bone* 2013; 55(2): 347–352. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2013.04.024>>.
- Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC et al. Prevalence of pelvic Paget's disease of bone in the United States. *J Bone Miner Res* 2000; 15(3): 461–465. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.3.461>>.
- Yip KM, Lee YL, Kumta SM et al. The second case of Paget's disease (osteitis deformans) in a Chinese lady. *Singapore Med J* 1996; 37(6): 665–667.
- Siris ES, Ottman R, Flaster E et al. Familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1991; 6(5): 495–500. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650060511>>.
- Cooper C, Dennison E, Schafheutle K et al. Epidemiology of Paget's disease of bone. *Bone* 1999; 24(5 Suppl): 3S–5S. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(99\)00023-x](http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(99)00023-x)>.
- Rendina D, Gennari L, De Filippo G et al. Evidence for increased clinical severity of familial and sporadic Paget's disease of bone in Campania, southern Italy. *J Bone Miner Res* 2006; 21(12): 1828–1835. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.060822>>.
- Morales-Piga AA, Bachiller-Corral FJ, Abaira V et al. Is clinical expressiveness of Paget's disease of bone decreasing? *Bone* 2002; 30(2): 399–403. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(01\)00674-3](http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(01)00674-3)>.
- Doyle T, Gunn J, Anderson G et al. Paget's disease in New Zealand: evidence for declining prevalence. *Bone* 2002; 31(5): 616–619. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(02\)00876-1](http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(02)00876-1)>.
- Tiegs RD, Lohse CM, Wollan PC et al. Long-term trends in the incidence of Paget's disease of bone. *Bone* 2000; 27(3): 423–427. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(00\)00333-1](http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(00)00333-1)>.
- Cundy T, Reid IR. Paget's disease of bone. *Clin Biochem* 2012; 45(1–2): 43–48. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.09.026>>.
- Siris ES, Ottman R, Flaster E et al. Familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1991; 6(5): 495–500. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650060511>>.
- Seton M, Choi HK, Hansen MF et al. Analysis of environmental factors in familial versus sporadic Paget's disease of bone – the New England Registry for Paget's Disease of Bone. *J Bone Miner Res* 2003; 18(8): 1519–1524. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.8.1519>>.
- Merlotti D, Gennari L, Galli B et al. Characteristics and familial aggregation of Paget's disease of bone in Italy. *J Bone Miner Res* 2005; 20(8): 1356–1364. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.050322>>.
- Morales-Piga AA, Rey-Rey JS, Corres-González J et al. Frequency and characteristics of familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1995; 10(4): 663–670. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650100421>>.
- Alonso N, Calero-Paniagua I, Del Pino-Montes J. Clinical and Genetic Advances in Paget's Disease of Bone: a Review. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2017; 15(1): 37–48. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12018-016-9226-0>>.
- Chung PY, Beyens G, Boonen S et al. The majority of the genetic risk for Paget's disease of bone is explained by genetic variants close to the CSF1, OPTN, TM7SF4, and TNFRSF11A genes. *Hum Genet* 2010; 128(6): 615–626. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00439-010-0888-2>>.
- Albagha OM, Visconti MR, Alonso N et al. Genome-wide association study identifies variants at CSF1, OPTN and TNFRSF11A as genetic risk factors for Paget's disease of bone. *Nat Genet* 2010; 42(6): 520–524. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ng.562>>.
- Albagha OM, Wani SE, Visconti MR et al. Genome-wide association identifies three new susceptibility loci for Paget's disease of bone. *Nat Genet* 2011; 43(7): 685–689. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ng.845>>.
- Beauregard M, Gagnon E, Guay-Bélanger S et al. Identification of rare genetic variants in novel loci associated with Paget's disease of bone. *Hum Genet* 2014; 133(6): 755–768. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00439-013-1409-x>>.
- Usategui-Martín R, García-Aparicio J, Corral-Gudino L et al. Polymorphisms in autophagy genes are associated with paget disease of bone. *PLoS One* 2015; 10(6): e0128984. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0128984>>.
- Laurin N, Brown JP, Morissette J et al. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone. *Am J Hum Genet* 2002; 70(6):1582–1588. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1086/340731>>.
- Morissette J, Laurin N, Brown JP. Sequestosome 1: mutation frequencies, haplotypes, and phenotypes in familial Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21(Suppl 2): P38-P44. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.06s207>>.
- Rea SL, Walsh JP, Ward L et al. A novel mutation (K378X) in the sequestosome 1 gene associated with increased NF-kappaB signaling and Paget's disease of bone with a severe phenotype. *J Bone Miner Res* 2006; 21(7): 1136–1145. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.060405>>.
- Cundy T, Rutland MD, Naot D et al. Evolution of Paget's disease of bone in adults inheriting SQSTM1 mutations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83(3): 315–319. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.12741>>.
- Goode A, Long JE, Shaw B et al. Paget disease of bone-associated UBA domain mutations of SQSTM1 exert distinct effects on protein structure and function. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842(7): 992–1000. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.03.006>>.
- Hiruma Y, Kurihara N, Subler MA et al. A SQSTM1/p62 mutation linked to Paget's disease increases the osteoclastogenic potential of the bone microenvironment. *Hum Mol Genet* 2008; 17(23): 3708–3719. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddn266>>.
- Kurihara N, Hiruma Y, Zhou H et al. Mutation of the sequestosome 1 (p62) gene increases osteoclastogenesis but does not induce Paget disease. *J Clin Invest* 2007; 117(1):133–142. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI28267>>.
- Reddy SV, Kurihara N, Mena C et al. Osteoclasts formed by measles virus-infected osteoclast precursors from hCD46 transgenic mice express characteristics of pagetic osteoclasts. *Endocrinology* 2001; 142(7): 2898–2905. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/endo.142.7.8255>>.
- Kurihara N, Reddy SV, Mena C et al. Osteoclasts expressing the measles virus nucleocapsid gene display a pagetic phenotype. *J Clin Invest* 2000; 105(5):607–614. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI18489>>.
- Kurihara N, Hiruma Y, Yamana K et al. Contributions of the measles virus nucleocapsid gene and the SQSTM1/p62(P392L) mutation to Paget's disease. *Cell Metab* 2011; 13(1): 23–34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2010.12.002>>.
- Teramachi J, Nagata Y, Mohammad K et al. Measles virus nucleocapsid protein increases osteoblast differentiation in Paget's disease.

- J Clin Invest 2016; 126(3): 1012–1022. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI82012>>.
- 34.** Mills BG, Singer FR, Weiner LP et al. Cell cultures from bone affected by Paget's disease. *Arthritis Rheum* 1980; 23(10): 1115–1120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.1780231007>>.
- 35.** Rebel A, Basle M, Pouplard A et al. Towards a viral aetiology for Paget's disease of bone. *Metab Bone Dis Relat Res* 1981; 3(4–5): 235–238. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0221-8747\(81\)90038-2](http://dx.doi.org/10.1016/0221-8747(81)90038-2)>.
- 36.** Singer FR. Paget's disease of bone—genetic and environmental factors. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11(11): 662–671. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.138>>.
- 37.** Devogelaer JP, Bergmann P, Body JJ et al. Management of patients with Paget's disease: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2008; 19(8): 1109–1017. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-008-0629-8>>.
- 38.** Siris E, Roodman GD. Paget Disease Section X. In: Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. ASBMR: Washington (DC) 2003. ISBN 978-0974478203.
- 39.** Dabbs TR, Skjodt K. Prevalence of angiod streaks and other ocular complications of Paget's disease of bone. *Br J Ophthalmol* 1990; 74(10): 579–582. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bjo.74.10.579>>.
- 40.** Yost JH, Spencer-Green G, Krant JD. Vascular steal mimicking compression myelopathy in Paget's disease of bone: rapid reversal with calcitonin and systemic steroids. *J Rheumatol* 1993; 20(6): 1064–1065.
- 41.** Whyte MP. Clinical practice. Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 2006; 355(6): 593–600. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc060278>>.
- 42.** Redden JF, Dixon J, Vennart W et al. Management of fissure fractures in Paget's disease. *Int Orthop* 1981; 5(2): 103–106. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF00267839>>.
- 43.** Wermers RA, Tiegs RD, Atkinson EJ et al. Morbidity and mortality associated with Paget's disease of bone: a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008; 23(6): 819–825. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.080215>>.
- 44.** Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006; Suppl 2: P58-P63. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.06s211>>.
- 45.** Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. *Lancet* 2008; 372(9633): 155–163. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61035-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61035-1)>.
- 46.** Rendina D, Mossetti G, Soscia E et al. Giant cell tumor and Paget's disease of bone in one family: geographic clustering. *Clin Orthop Relat Res* 2004; (421): 218–224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/0000118702.46373.e3>>.
- 47.** Rendina D, De Filippo G, Ralston SH et al. Clinical characteristics and evolution of giant cell tumor occurring in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2015; 30(2): 257–263. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2349>>.
- 48.** Alvarez L, Guañabens N, Peris P et al. Usefulness of biochemical markers of bone turnover in assessing response to the treatment of Paget's disease. *Bone* 2001; 29(5): 447–452. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(01\)00592-0](http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(01)00592-0)>.
- 49.** Reid IR, Davidson JS, Wattie D et al. Comparative responses of bone turnover markers to bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. *Bone* 2004; 35(1): 224–230. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2004.03.023>>.
- 50.** Peris P, Alvarez L, Vidal S et al. Biochemical response to bisphosphonate therapy in pagetic patients with skull involvement. *Calcif Tissue Int* 2006; 79(1): 22–26. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-005-0247-9>>.
- 51.** Shankar S, Hosking DJ. Biochemical assessment of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21(Suppl 2): P22-P27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.06s204>>.
- 52.** Seton M. Paget's disease of bone. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al (eds). *Rheumatology*. 4th ed. Mosby (Elsevier): Philadelphia 2007. ISBN 978-0323044301.
- 53.** Griffiths HJ. Radiology of Paget's disease. *Curr Opin Radiol* 1992; 4(6): 124–128.
- 54.** Singer FR, Bone HG, Hosking DJ et al. Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12): 4408–4422. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2910>>.
- 55.** Ralston SH, Corral-Gudino L, Cooper C et al. Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Adults: A Clinical Guideline. *J Bone Miner Res* 2019; 34(4): 579–604. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3657>>.
- 56.** Whyte MP. Clinical practice. Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 2006; 355(6): 593–600. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc060278>>.
- 57.** Sundaram M, Khanna G, El-Khoury GY. T1-weighted MR imaging for distinguishing large osteolysis of Paget's disease from sarcomatous degeneration. *Skeletal Radiol* 2001; 30(7): 378–383. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s002560100360>>.
- 58.** Sundaram M. Imaging of Paget's disease and fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21(Suppl 2): P28-P30. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.06s205>>.
- 59.** Spieth ME, Kasner DL, Manor WF. Positron emission tomography and Paget disease: hot is not necessarily malignant. *Clin Nucl Med* 2003; 28(9): 773–774. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.rlu.0000082671.73091.db>>.
- 60.** Singer FR, Bone HG 3rd, Hosking DJ et al. Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12): 4408–4422. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2910>>.
- 61.** Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS et al. Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med* 1996; 101(4): 341–348. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(96\)00227-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(96)00227-6)>.
- 62.** Siris E, Weinstein RS, Altman R et al. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(3): 961–967. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.81.3.8772558>>.
- 63.** Walsh JP, Ward LC, Stewart GO et al. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 2004; 34(4): 747–754. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2003.12.011>>.
- 64.** Brown JP, Chines AA, Myers WR et al. Improvement of pagetic bone lesions with risedronate treatment: a radiologic study. *Bone* 2000; 26(3): 263–267. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(99\)00271-9](http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(99)00271-9)>.
- 65.** Ralston SH, Corral-Gudino L, Cooper C et al. Diagnosis and management of Paget's disease of bone in adults: a clinical guideline. *J Bone Miner Res* 2019; 34(4): 579–604. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3657>>.
- 66.** Reid IR, Miller P, Lyles K et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005; 353(9): 898–908. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa044241>>.
- 67.** Reid IR, Lyles K, Su G et al. A single infusion of zoledronic acid produces sustained remissions in Paget disease: data to 6.5 years. *J Bone Miner Res* 2011; 26(9): 2261–2270. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.438>>.
- 68.** Cundy T, Maslowski K, Grey A et al. Durability of Response to Zoledronate Treatment and Competing Mortality in Paget's Disease of Bone. *J Bone Miner Res* 2017; 32(4): 753–756. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3029>>.
- 69.** Merlotti D, Gennari L, Martini G et al. Comparison of different intravenous bisphosphonate regimens for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2007; 22(10): 1510–1517. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.070704>>.
- 70.** Hosking D, Lyles K, Brown JP et al. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. *J Bone Miner Res* 2007; 22(1): 142–148. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.061001.22.142>>.

- 71.** Miller PD, Roux C, Boonen S et al. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005; 20(12): 2105–2115. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.050817>>.
- 72.** Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2007; 22(4): 503–508. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.070112>>.
- 73.** Miller PD. The kidney and bisphosphonates. *Bone* 2011; 49(1): 77–81. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.12.024>>.
- 74.** Reid IR, Sharma S, Kalluru R et al. Treatment of Paget's Disease of Bone with Denosumab: Case Report and Literature Review. *Calcif Tissue Int* 2016; 99(3): 322–325. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-016-0150-6>>.
- 75.** Huynh AL, Baker ST, Stewardson AJ et al. Denosumab-associated hypocalcaemia: incidence, severity and patient characteristics in a tertiary hospital setting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25(11): 1274–1278. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/pds.4045>>.
- 76.** Jalleh R, Basu G, Le Leu R et al. Denosumab-Induced Severe Hypocalcaemia in Chronic Kidney Disease. *Case Rep Nephrol* 2018; 2018: 7384763. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2018/7384763>>.
- 77.** Parvizi J, Schall DM, Lewallen DG et al. Outcome of uncemented hip arthroplasty components in patients with Paget's disease. *Clin Orthop Relat Res* 2002; (403): 127–134. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00003086-200210000-00020>>.
- 78.** Hernandez NM, Vakharia RM, Mont MA et al. Paget's disease in primary total hip arthroplasty is associated with greater in-hospital lengths of stay, costs, and complications. *J Arthroplasty* 2020; S0883–5403(20)30896–2. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2020.08.017>>.
- 79.** Kaplan FS. Surgical management of Paget's disease. *J Bone Miner Res* 1999; 14(Suppl 2): 34–38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650140208>>.
- 80.** Wegrzyn J, Pibarot V, Chapurlat R et al. Cementless total hip arthroplasty in Paget's disease of bone: a retrospective review. *Int Orthop* 2010; 34(8): 1103–1109. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00264-009-0853-7>>.
- 81.** Whitson HE, Lobaugh B, Lyles KW. Severe hypocalcemia following bisphosphonate treatment in a patient with Paget's disease of bone. *Bone* 2006; 39(4): 954–958. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2006.04.032>>.
- 82.** Alvarez L, Peris P, Guañabens N et al. Long-term biochemical response after bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. Proposed intervals for monitoring treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(7): 869–874. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh185>>.
- 83.** Reid IR, Maslowski K. Long-Term Bone Scintigraphy Results After Intravenous Zoledronate in Paget's Disease of Bone. *Calcif Tissue Int* 2017; 101(1): 43–49. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-017-0261-8>>.
- 84.** Siris ES, Feldman F. Natural history of untreated Paget's disease of the tibia. *J Bone Miner Res* 1997; 12(4): 691–692. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.4.691>>.

Kost a imunitní systém – osteoimunologie

Bone and immune system – osteoimmunology

Ivan Šterzl^{1,2}, Richard Pikner^{1,3,4}

¹Oddělení klinických laboratoří, pracoviště kostního metabolismu, Klatovská nemocnice a.s., Klatovy

²Oddělení klinické imunoendokrinologie, Endokrinologický ústav, Praha

³Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN Plzeň

⁴Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví, Fakulta zdravotnických studií Západočeské univerzity v Plzni

✉ **prof. MUDr. Ivan Šterzl, CSc.** | isterzl@endo.cz | www.endo.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 18. 12. 2020

Accepted | Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii 31. 12. 2020

Abstrakt

Kost je multifunkční orgán, který reaguje na různé exogenní a endogenní podněty, jako jsou příjem vápníku, mechanické napětí, stárnutí, nádory, infekční a autoimunitní onemocnění. Základní funkce kosti jsou mechanická, hematopoetická a regulace kalciofosfátového metabolismu a na jejich plnění se uplatňují se jak endokrinní, tak i imunitní systém. V 90. letech 20. století byl ustanoven obor osteoimunologie, který díky společnému zájmu o estrogeny, vitamin D, parathormon a interakce s imunitním systémem výrazně spolupracuje s imunoendokrinologií. Na kost působí mechanismy jak adaptivní (buňky a protilátky), tak vrozené imunity (cytokiny). Za fyziologického stavu adaptivní imunitní systém příznivě reguluje na vývoj a stav kostry. Ovšem za imunopatologických stavů, jako jsou autoimunita, imunodeficience nebo zánětlivé reakce na infekční onemocnění, dochází k ovlivnění kostního metabolismu, které může dojít až k vážnému poškození kostí (generalizované či lokální osteoporóze).

Klíčová slova: cytokiny – hormony – imunita – osteoblast – osteoklast – RANK – RANKL – vitamin D

Abstract

Bone is a multifunctional organ that responds to various exogenous and endogenous stimuli, such as calcium intake, mechanical stress, aging, tumors, infectious and autoimmune diseases. The basic functions of bone are mechanical, hematopoietic and the regulation of calcium-phosphate metabolism, and both endocrine and immune systems are interacting with them. In the 1990s, the field of osteoimmunology was established, that because of joint interest in estrogens, vitamin D, parathyroid hormone and interactions with the immune system, significantly cooperates with immunoendocrinology. Mechanisms of both adaptive (cells and antibodies) and innate immunity (cytokines) act on bone metabolism. Under the physiological state, the adaptive immune system favorably regulates the development and quality of the skeleton. However, in immunopathological situations, such as autoimmune diseases, immunodeficiency or inflammatory response to infectious diseases, bone metabolism is significantly affected and that may lead to severe bone damage (generalized or local osteoporosis).

Key words: cytokines – hormones – immunity – osteoblast – osteoclast – RANK – RANKL – vitamin D

Úvod

Kostní tkáň neustále obnovována dynamickým procesem remodelace (resorbována osteoklasty a tvořena osteoblasty) a adaptována procesem kostní modelace (převážně činnost osteoblastů). Osteocyty regulují činnost osteo-

klastů a osteoblastů. Pojem **osteoimunologie** byl vytvořen v devadesátých letech minulého století a tento termín byl asi poprvé použit v publikaci autorů J.R. Arrona a Y. Choie [1].

Řada faktorů, které jsou klasicky považovány za imunitní, jako jsou interleukiny (IL6, IL11, IL17 a IL23), tumor

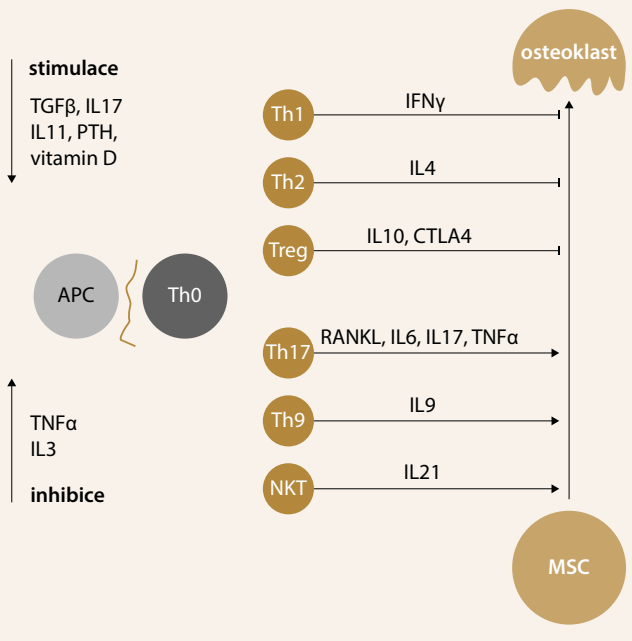
nekrotizující faktor alfa (TNF α), receptor-aktivátor jader-ného faktoru kappa B (RANK) a jeho ligandu (RANKL) cytoplazmatický 1 (NFATc1), ale zároveň se ukázaly jako rozhodující v biologii osteoklastů a osteoblastů (schéma 1).

Naopak, kost obsahuje mimo kostní dřeň i buňky umístěné na nebo uvnitř kostní matrice např. chondrocytů, osteoblastů, osteocytů a osteoklastů v kostní dřeni B- a T-lymfocyty, makrofágy, hematopoetické buňky a stromální buňky.

Schéma 1 | Vnější prostředí skrze APC aktivuje či blokuje TH0 lymfocyt

Aktivace Th0 může probíhat přes TGF β , IL17, IL11, parathormon, vitamin D. Inhibice probíhá přes TNF α a IL3.

Toto prostředí a spojení APCs Th0 ovlivní diferenciaci Th-lymfocytů do Th1, Th2, Treg-lymfocytů, které blokuje aktivaci osteoklastů, anebo stimulují vznik populací Th17, Th9 a NKT, které stimulují aktivaci osteoklastů.

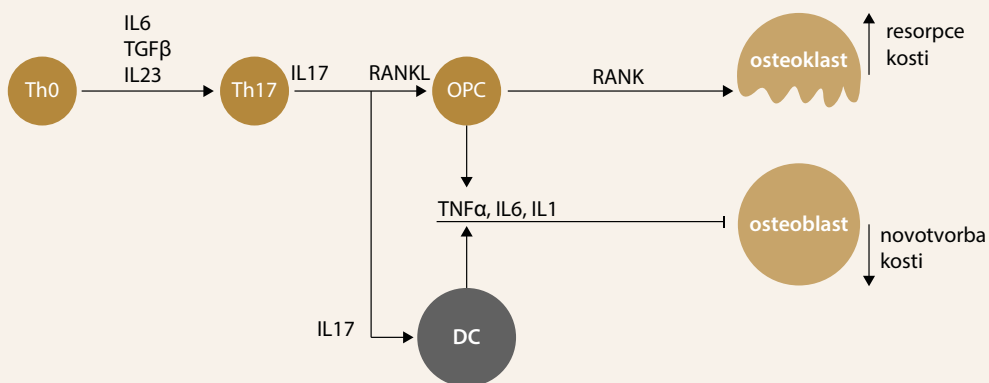


Osteoklasty resorbující kost jsou odvozeny od monocytárně-fagocytárního systému. Nyní je zřejmé, že to, co odlišuje prekurzor osteoklastů od běžného monocytu, je exprese na jeho povrchu specifických molekul, aktivátorů receptoru NF- κ B (RANK). Jsou na povrchu kosti, pevně spojené s kostní matricí. Kostní resorpce je umožněna odvápněním a degradací bílkovin, která je zprostředkována enzymy degradujícími matrix, jako je katepsin K a matrixové metaloproteinázy (MMP). Diferenciace osteoklastů závisí na makrofágy kolono-stimulujícím faktoru (M-CSF), RANKL a kostimulačních signálech indukujících Ig receptory, včetně receptoru pro osteoklasty (OSCAR) a receptoru exprimovaného na myeloidních buňkách (TREM2). Aktivace těchto receptorů spolu Ca²⁺ stimuluje autoamplifikaci jaderného faktoru aktivovaných T-lymfocytů (NFAT)c1, hlavního transkripčního faktoru pro osteoklastogenezi [2]. Kontrolu a udržení rovnováhy osteoklastogeneze zajišťuje majoritně receptor RANK [3]. RANKL je přirozeným aktivátorem receptoru RANK a OPG (osteoprotegerin) a jeho přirozený kompetitivní inhibitor. OPG se váže na RANKL a zabraňuje jeho asociaci s RANK, čímž snižuje rychlost diferenciaci osteoklastů a kostní resorpci. Jelikož RANKL a OPG jsou konečnými efektoři osteoklastogeneze, je poměr RANKL k OPG v mikroprostředí kostní dřeně klíčovým determinantem rychlosti osteoklastické kostní resorpce vyskytující se u lidí a zvířat. Úloha zánětlivých cytokinů při podpoře osteoklastogeneze je tedy nepřímá a zprostředkovaná regulací osy RANK-RANKL-OPG (schéma 2).

Osteoblasty jsou buňky tvořící kosti pocházející z mezenchymální kmenové buňky v kostní dřeni [4]. Jsou umístěny na povrchu kostní matrice a produkují osteoid, který se skládá z proteinů kostní matrice. Osteoblasty také zprostředkovávají kalcifikaci osteoidu vylučováním vezikul matrix (osteoidu) a alkalické fosfatázy. Prekurzory

Schéma 2 | Význam RANKL/RANK v aktivaci osteoklastu

Pokud se Th0 aktivuje na Th17, Th17 začne produkovat RANKL, který stimuluje aktivaci prekurzoru osteoklastu (OPC). Th17 produkuje IL17A, který aktivuje dendritickou buňku a OPC. Ty pak produkcí prozánětlivých cytokinů TNF α , IL 6, IL1 blokuje funkci osteoblastů, tj snižují novotvorbu.



osteoblastů buňky jsou aktivovány inzulinu podobným růstovým faktorem (IGF1) a transformujícím růstovým faktorem beta (TGFβ). Diferenciace osteoblastu je stimulována osteogenními cytokiny, jako jsou kostní morfogenetické proteiny (BMP) a Wnt, a inhibován antagonisty Wnt (Frizzled a sklerostin). Diferenciace osteoblastů je řízena transkripčními faktory Runt-související transkripční faktor (Runx) 2 a Osterix. Zralé osteoblasty se začleňují do kosti a transformují se do osteocytů.

Osteocyty jsou nejhodnější buňky v kostech, mají dendritické výběžky, kterými se vzájemně spojují, aby vytvořily síť uvnitř kostní matrice [5]. Osteocyty jsou považovány za mechanosenzory, reagují také na důležité signální podněty (hormony, PTH, cytokiny) a regulují lokálně kostní remodelaci a modelaci. Zároveň produkují FGF23, hormon snižující hladinu plazmatických fosfátů. Tvoří tak největší endokrinní orgán v těle. Molekulární mechanismy, které zodpovídají za modelaci kosti, nebyly plně dosud objasněny, ale sklerostin, RANKL a OPG patří mezi nejdůležitější regulátory produkované osteocyty [6,7].

Kost a imunita

Hlavním představitelem osteoimunologie je osteoklast, ale existují i další imunokompetentní buňky, které do vzájemné interakce zasahují: např. B-lymfocyty vylučují osteoprotegerin (OPG), silný antiosteoklastogenní faktor, který zachovává kostní hmotu. Aktivované T-lymfocyty a B-lymfocyty však vylučují i proosteoklastogenní faktory, včetně RANKL, IL17A a TNFα podporující úbytek kostní hmoty při zánětlivých stavech, jako je revmatoidní artritida (RA). Nedostatek estrogenů stimuluje T-lymfocyty ke zvýšené produkci RANKL, TNFα a prozánětlivých cytokinů, jako jsou IL1, IL6, IL7 a IL17A, které zesilují kostní resorpci a přispívají k postmenopauzální osteoporóze. TNF a IL17A produkované T-lymfocyty přispívají ke ztrátě kostní hmoty také u hyperparatyreózy, zatímco produkce anabolického Wnt-ligandu (Wnt10b) T-lymfocyty podporuje za přítomnosti parathormonu (PTH) novotvorbu kosti [8].

Vliv vitamínu D a RANKL na regulaci imunitního a kostního systému

Vitamin D se klasicky uplatňuje u kalcium-fosfátového metabolismu, ale již delší dobu se ukazuje, že vitamin D významně ovlivňuje imunitní systém, který zasahuje do celého organismu. Osa vitamin D – RANKL je jedním z nejdůležitějších spojení, která propojují imunitní a kostní systémy.

Vitamin D má mnohočetné imunosupresivní účinky. Jeho nedostatek je považován za rizikový faktor řady onemocnění, která se rozvíjejí na podkladě imunopatologických reakcí a jejich klinickými projevy jsou nejčast-

ěji autoimunitní onemocnění, a to nejen v oblasti autoimunitních endokrinopatií, kostních onemocnění, ale i neurodegenerativních onemocnění.

K přeměně vitamínu D do aktivní formy je nutný enzym 1α-hydroxyláza (CYP27B1) měnící 25(OH)D na 1,25(OH)₂D. Ten se nachází nejen v ledvinách, ale i v aktivních makrofázích, dendritických buňkách (DC) a v řadě dalších tkání. Tento enzym není regulován jen parathormonem a FGF23, ale i dalšími faktory, jako je IFNγ.

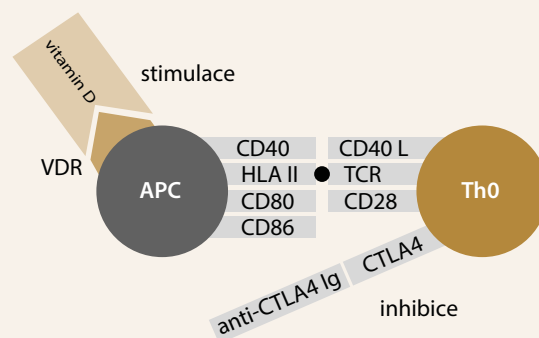
Receptor pro vitamin D (VDR) je přítomen ve všech buňkách imunitního systému, zvláště v profesionálních antigen prezentujících buňkách (APC) a aktivovaných T-lymfocytech [9]. VDR patří do rodiny steroidních jaderných receptorů transkripčních faktorů, do níž patří i receptory pro glukokortikoidy, tyreoidální hormony, pohlavní hormony, retinoidy, mastné kyseliny a eikosanoidy. Aktivací vitamínem D vytváří VDR heterodimery s retinoid-X-receptorem a váže se na vitamin D odpovídající element (VDRE) na DNA, jehož výsledkem je exprese nebo transkripce specifického genového produktu. Například odpočívající Th-lymfocyt (T-helper/pomocný) vyžaduje přítomnost 1,25(OH)₂D, aby došlo k jeho aktivaci antigenem a zároveň se zpětinásobí produkce VDR. Tato vazba vitamínu D je nutná při aktivaci prozánětlivé reakce a je nezbytná při rozvoji přirozené a adaptivní imunity.

Vitamin D aktivuje diferenciaci monocytů na makrofágy, blokuje uvolnění prozánětlivých cytokinů a chemokinů, ovlivňuje prezentaci antigenu T-lymfocytům (snížením exprese MHC-II molekul na jejich buněčném povrchu) [10].

Normální lidský makrofág je schopen sám syntetizovat 1,25(OH)₂D. Tento makrofág nese na povrchu škálu toll-like receptorů (TLR), které jsou schopny rozpoznat povrchové struktury patogenů. Na základně rozpoznání, zda jde o extra nebo intracelulární patogen, přenesou informaci do jádra, které začne produkovat cytokiny spe-

Schéma 3 | Imunitní synapse

Aktivace i inhibice Th0-lymfocytu probíhá přes APC (antigen prezentující buňku) za přítomnosti vitamínu D. Při jeho a nedostatku dojde k inhibici aktivace Th0. Th0 lze také inhibovat blokací jednotlivých složek imunitní synapse (CTLA4, CD28, TCR, CD40L) Klinicky využívané jsou protilátky proti CTLA4.



cifické dle typu patogenu. Například při virové infekci je produkován IFN γ . U makrofágu kombinace aktivace VDR a TLR2/1 stimuluje expresi proteinu cathelicidinu, což je přirozené proteinové antibiotikum makrofágů, primárně účinkující například na *Mykobacterium tuberculosis*.

V přenosu informace z APC na naivní Th-lymfocyt je zapotřebí imunitní synapse (schéma 3).

V tomto procesu se uplatňuje celá řada antigenů, které mají své vazebné protějšky, a jejich antagonisté se mohou uplatnit při aktivaci naivního Th-lymfocyty a zpětně ovlivnit jak autoimunitu, tak remodelaci kosti. Takovým mechanismem působí například specifická protilátka proti CTLA4, která zablokuje signalizaci CD28 a aktivaci Th17-lymfocyty. Tím se zablokuje následná produkce RANKL. Neaktivované T-lymfocyty vylučují agonistu dráhy Wnt zvaného Wnt10b. Wnt moduluje mnoho aspektů fyziologie osteoblastů, včetně proliferace, diferenciaci, tvorby/mineralizace kostní matrice a apoptózy [11].

Vitamin D je zásadní aktivátor adaptivní imunitní odpovědi a bez dostatečného zásobení vitaminem D se T-lymfocyty při předložení antigenu APC dostatečně neaktivují. V momentě, v němž je T-lymfocytům prezentován cizí antigen, hledají přítomnost vitaminu D a není-li v dostatečném množství v okolí přítomen, T-lymfocyty se nejsou schopny aktivovat. Vliv vitaminu D na odpočívající Th-lymfocyty je minimální, mají téměř nedetekovatelný počet VDR, zatímco po aktivaci proliferace T-lymfocytů antigenem dochází k prudkému nárůstu počtu VDR [15]. Vitamin D podporuje diferenciaci T-regulačních lymfocytů a inhibuje produkci IL12, IFN γ , TNF α a expresi IL2, aktivovanými Th1-lymfocyty a cytokiny Th17A, Th17F, které vedou k cílené destrukci virem infikované či nádorové buňky.

Na druhé straně, vitamin D zvyšuje hladiny IL4, IL5, IL10 produkovanými Th2 lymfocyty. Uvažuje se, že vitamin D může aktivovat přesmyk Th1-imunitní reakce na Th2-imunitní odpověď a blokovat poškození tkání vázané na Th1-mediovanou imunitní cytotoxickou odpověď. Vitamin D inhibuje produkci IL6, cytokinu stimuluji aktivaci Th17-lymfocytů, také důležitých při rozvoji autoimunity. Th17-lymfocyty mají nejen významnou roli při likvidaci určitých patogenů, ale jsou vázány také na poškození tkáně zánětem. Vitamin D má v komplexu výše uvedených dějů finálně efekt antiinfekční v rámci vrozené imunity a imunotoleranční efekt (snižuje riziko rozvoje autoimunitního procesu) [16].

RANKL je jednou z nedůležitějších molekul, které spojují imunitní a kostní systémy. Nejprve byl klonován jako člen velké rodiny (TNF) produkované T-lymfocyty aktivující dendritické buňky [17], což se ukázalo jako základní faktor pro diferenciaci osteoklastů [18]. Bylo prokázáno, že RANKL slouží v řadě imunitních funkcí.

RANKL-signalizace odhalila řadu imunitních signálních molekul a transkripčních faktorů, které jsou zahrnuty do regulace osteoklastogeneze [19]. Imunitní regulace osteoklastů je úzce spojena s patogenezi onemocnění, jako je např. revmatoidní artritida (RA), u níž dochází ke zvýšení aktivity osteoklastů. Osteoklasty stimulují cytokiny Th1- a Th17-lymfocytů, které jsou zvýšeně produkovány u RA [20].

Dráha RANKL/RANK také hraje významnou roli ve vytvoření autotolerance T-lymfocytů v thymu (brzlíku). Brzlík je primární lymfoidní orgán specializovaný na rozvoj T-buňky [21]. V thymu je RANKL je exprimován v maturujících T-lymfocytech atymálních buněk [22]. Tedy RANKL/RANK signály jsou potřebné pro vývoji tolerance T-lymfocytů k vlastním antigenům.

Nerovnováha Treg/Th17 lymfocytů je rozhodujícím činitelem v patogenezi [23]. Podskupina Th17 hraje důležitou roli při zánětu a destrukci kostí, ale byla popsána u různých nemocí, jako je diabetes, roztroušená skleróza a astma, což naznačuje, že konverze Foxp3 T-buňek na efektorové T-lymfocyty je zobecněný mechanismus, který je základem autoimunitních a alergických onemocnění [24].

Závěr

Pokrok v lékařské vědě a nutnost k pochopení biologických funkcí v multifunkčních orgánů, jako je kost, vede nutně k propojení řady vědních oborů. V tomto přehledu jsme se pokusili sjednotit poznatky a znalosti získané v každé disciplíně.

Osteoimunologie je dobrým příkladem takového interdisciplinárního propojení.

V tomto smyslu není divu, že osteoimunologie pokrývá stále širší pole, protože jakmile člověk uvidí zásadní souvislosti, je zřejmé, proč je zásadně důležité vyšetřit cokoli souvisejícího buď s kostí, nebo s imunologií z jednoho hlediska.

V budoucnu bude zajímavé mechanicky analyzovat a objasnit evoluční souvislosti vztahy mezi kostí a imunitním systémem. Adaptivní forma obratlovců byla umožněna vznikem pevné kostry nesené kostí a jistě se předpokládá, že prvky v kosti hrály zásadní roli ve vývoji vysoce pokročilé imunity.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Endokrinologický ústav – EÚ, 00023761) | Supported by MH CZ – DRO (Institute of Endocrinology – EÚ, 00023761)

Literatura

- Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system. *Nature* 2000; 408(6812): 535–536. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/35046196>>.

2. Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5(12): 667–676. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2009.217>>.
3. Takayanagi H, Kim S, Koga T et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell* 2002; 3(6): 889–901. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s1534-5807\(02\)00369-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1534-5807(02)00369-6)>.
4. Long F. Building strong bones: molecular regulation of the osteoblast lineage. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 13(1): 27–38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrm3254>>.
5. Kalajzic I, Matthews BG, Torreggiani E et al. In vitro and in vivo approaches to study osteocyte biology. *Bone* 2013; 54(2): 296–306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2012.09.040>>.
6. Okamoto K, Nakashima T, Shinohara M et al. Osteoimmunology: The Conceptual Framework Unifying the Immune and Skeletal Systems. *Physiol Rev* 2017; 97(4): 1295–1349. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00036.2016>>.
7. Ponzetti M, Rucci N. Updates on Osteoimmunology: What's New on the Cross-Talk Between Bone and Immune System. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 236. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00236>>.
8. Fuller K, Murphy C, Kirstein B et al. TNF α potently activates osteoclasts, through a direct action independent of and strongly synergistic with RANKL. *Endocrinology* 2002; 143(3): 1108–1118. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/endo.143.3.8701A>>.
9. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J et al. A Reverse J-Shaped Association of All-Cause Mortality with Serum 25-Hydroxyvitamin D in General Practice: The CopD Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8): 2644–2652. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1176>>.
10. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 α (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(4): 453–456.
11. Bodine PV, Komm BS. Wnt signaling and osteoblastogenesis. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7(1–2): 33–39. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11154-006-9002-4>>.
12. Sayegh MH. Finally, CTLA4Ig graduates to the clinic. *J Clin Invest* 1999; 103(9): 1223–1225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI6952>>.
13. Nitta T, Ohigashi I, Nakagawa Y et al. Cytokine crosstalk for thymic medulla formation. *Curr Opin Immunol* 2011; 23(2): 190–197. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2010.12.002>>.
14. Takaba H, Morishita Y, Tomofuji Y et al. Fezf2 Orchestrates a thymic program of self-antigen expression for immune tolerance. *Cell* 2015; 163(4): 975–987. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.013>>.
15. Mathieu C, Van Etten E, Overbergh L et al. Vitamin D3 in Control of Immune Response. In: Geenen V, Chrousos G. *Immunoendocrinology in Health and Disease*. CRC Press 2004. ISBN-10: 0824750608. ISBN-13: 978-1840761436.
16. Blaney GP, Albert PJ, Proal AD. Vitamin D metabolites as clinical markers in autoimmune and chronic disease. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 384–390. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04875.x>>.
17. Wong BR, Josien R, Lee SY et al. TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell-specific survival factor. *J Exp Med* 1997; 186(12): 2075–2080. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1084/jem.186.12.2075>>.
18. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(7): 3597–3602. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.95.7.3597>>.
19. Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(4): 292–304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nri2062>>.
20. Sato K, Suematsu A, Okamoto K et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006; 203(12): 2673–2682. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1084/jem.20061775>>.
21. Anderson G, Takahama Y. Thymic epithelial cells: working class heroes for T cell development and repertoire selection. *Trends Immunol* 2012; 33(6): 256–263. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2012.03.005>>.
22. Hikosaka Y, Nitta T, Ohigashi I et al. The cytokine RANKL produced by positively selected thymocytes fosters medullary thymic epithelial cells that express autoimmune regulator. *Immunity* 2008; 29(3): 438–450. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2008.06.018>>.
23. Komatsu N, Okamoto K, Sawa S et al. Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into Th17 cells in autoimmune arthritis. *Nat Med* 2014; 20(1): 62–68. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nm.3432>>.
24. Bailey-Bucktrout SL, Martinez-Llordella M, Zhou X et al. Self-antigen-driven activation induces instability of regulatory T cells during an inflammatory autoimmune response. *Immunity* 2013; 39(5): 949–962. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2013.10.016>>.

Vitamín D a kvalita kosti

Vitamin D and bone quality

Martin Kužma, Eva Kršáková, Zuzana Kužmová, Juraj Smaha, Peter Jackuliak, Zdenko Killinger, Juraj Payer

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ **doc.MUDr. Martin Kužma, PhD.** | martin.kuzma@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 8. 10. 2020

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 1. 12. 2020

Abstrakt

Úvod: Prínosy vitamínu D na redukciu výskytu zlomenín môžu byť prinajmenšom čiastočne pripisované priaznivým účinkom na BMD, ale aj efektom na mikroštruktúru kosti. Prác, ktoré efekt vitamínu D na kostnú mikroarchitektúru objasňujú, je málo. **Cieľ:** Posúdenie vzťahu medzi hladinami 25(OH)D3 a kvantitatívnymi/kvalitatívnymi kostnými parametrami u postmenopauzálnych žien. **Metódy:** Prierezová analýza vplyvu hladiny vitamínu D na kvalitu kosti u postmenopauzálnych žien z endokrinologickej ambulancie podstupujúcich DXA-vyšetrenie v priebehu 10/2015 až 03/2017, meraná pomocou BMD a TBS. Hladiny 25(OH)D3 boli stanovené chromatograficky pomocou HPLC-systému s UV-detekciou (Chromsystem®; interassay variability CV: 0,8–3,0 %). Celkovo bolo do finálnej analýzy zaradených 129 pacientok. Tie, boli následne rozdelené do dvoch skupín podľa sérovej koncentrácie vitamínu D, pričom hladinu 30 ng/ml sme považovali za cut-off hodnotu. **Výsledky:** Prevalencia deficitu vitamínu D v súbore dosiahla 49,6 %. Pri porovnaní kostných parametrov medzi oboma skupinami sme potvrdili v skupine s dostatočnou hladinou vitamínu D signifikantne vyšší počet pacientok (35 vs 55; $p = 0,05$), ktoré mali predpísaný preparát vitamínu D a zároveň vyššie hodnoty TBS (1,241 vs 1,276; $p = 0,05$). Hodnoty BMD a markerov kostného obratu sa významne nelíšili. Hodnota BMD v oblasti proximálnej časti femuru (total hip) bola hranične signifikantne nižšia v skupine s dostatočnou hladinou vitamínu D oproti skupine s nedostatočnou hladinou vitamínu D. **Záver:** Vitamín D ovplyvňuje metabolizmus kostí a zároveň pozitívne ovplyvňuje kvalitu kosti. Optimálna hladina vitamínu D prispieva k dobrej štruktúre kosti.

Kľúčové slová: BMD – DXA – HR-pQCT – TBS – vápnik – vitamín D

Abstract

Introduction: The contribution of vitamin D to the reduction of fractures can be attributed, at least in part, to a beneficial effect on BMD, but also to an effect on bone microstructure. There is little evidence to explain the effect of vitamin D on bone microarchitecture. **Objective:** To assess the relationship between 25(OH)D3 levels and quantitative / qualitative bone parameters in postmenopausal women. **Methods:** A cross-sectional analysis of the effect of vitamin D levels on bone quality in postmenopausal women from endocrinology clinics undergoing DXA examination during 10/2015 to 03/2017, measured by BMD and TBS, was performed. Levels of 25 (OH) D3 were determined by chromatography using an HPLC system with UV detection (Chromsystem®; interassay variability CV: 0.8–3.0 %). A total of 129 patients were included in the final analysis. They were divided into two groups according to the serum concentration of vitamin D, the level of 30 ng/ml was considered as the cut-off value. **Results:** The prevalence of vitamin D deficiency was more than 49,6 %. When comparing bone parameters between the two groups, we confirmed in the group with sufficient vitamin D levels a significantly higher number of patients (35 vs 55; $p = 0.05$) with prescribed vitamin D preparation and at the same time higher TBS values (1,241 vs 1,276; $p = 0.05$). BMD and bone turnover markers did not differ significantly. BMD in the total hip area was significantly lower in the group with sufficient vitamin D levels compared to the group with insufficient vitamin D levels. **Conclusion:** Vitamin D affects bone metabolism and at the same time positively affects bone quality. Optimal vitamin D levels contribute to good bone structure.

Key words: BMD – calcium – DXA – HR-pQCT – TBS – vitamin D

Úvod

Vitamín D spolu s vápnikom sú základnou súčasťou liečby a prevencie osteoporózy. Viaceré práce sa v minulosti zaoberali vplyvom vitamínu D na kostnú minerálnu hustotu (Bone Mineral Density – BMD) v rôznych vekových kategóriách. Väčšina štúdií preukázala pozitívnu asociáciu medzi hladinou vitamínu D a BMD vo viacerých oblastiach [1–4], pričom už dávka > 400 IU

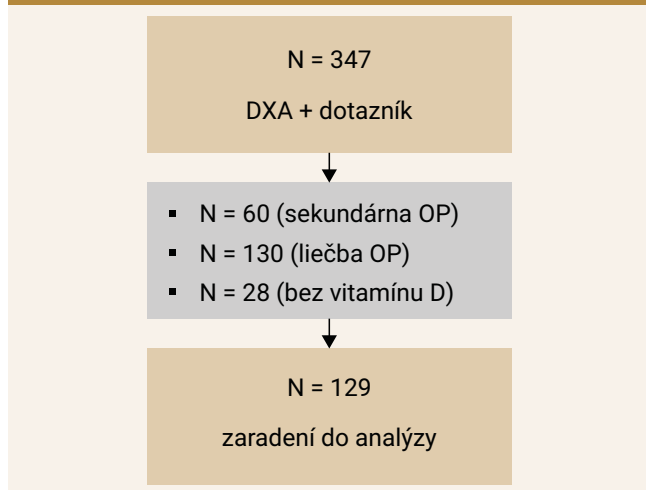
bola spojená s dostatočným efektom na BMD. Aj keď vitamín D podávaný samostatne môže viesť k zvýšeniu BMD, k zabezpečeniu redukcie rizika fraktúr je potrebná kombinácia s vápnikom. V najnovšej metaanalýze 13 randomizovaných štúdií na 34 243 participantov sa potvrdilo, že kombinácia vitamínu D (800 IU) s vápnikom (1 000–1 200 mg) viedla k významnej redukcii rizika akejkoľvek zlomeniny o 6 % a zlomeniny bedra o 16 % [5]. Hoci prínosy vitamínu D na výskyt zlomenín môžu byť prinajmenšom čiastočne pripisované priaznivým účinkom na BMD, vitamín D môže prispievať k zníženiu rizika zlomenín aj inými mechanizmami. Patria medzi ne vplyv na svalovú silu a zníženie rizika pádov [6] ako aj efekt na mikroštruktúru kosti. Medzi základné možnosti stanovenia kvality kosti patria kostná biopsia, vysoko rozlišovacie periférne kvantitatívne CT (HR-pQCT) a trabekulárne kostné skóre (Trabecular Bone Score – TBS) [7].

Cieľom tejto práce je posúdenie vzťahu medzi hladinami 25(OH)D3 a kvantitatívnymi/kvalitatívnymi kostnými parametrami u pacientov podstupujúcich denzitometrické vyšetrenie (DXA) na endokrinologickej ambulancii.

Metódy a pacienti

Prierezová analýza vplyvu hladiny vitamínu D na kostné parametre u postmenopauzálnych žien z endokrinolo-

Schéma | Algoritmus výberu pacientok



Tab. 1 | Prehľad antropometrických parametrov, rizikových faktorov osteoporózy a súčasnej medicíny v oboch skupinách

parameter	vitamín D < 30 (N = 64)	vitamín D > 30 (N = 67)	p
vek (roky)	62,4	65,4	NS
hmotnosť (kg)	77,3	71,4	0,02
výška (cm)	161,8	162,1	NS
fajčenie (počet)	10	5	NS
fraktúra bedra u rodiča (počet)	5	6	NS
lieky (počet)			
kortikoidy	0	0	–
imunosupresíva	1	0	NS
LT4	38	42	NS
antiepileptiká	0	0	–
antipsychotiká	0	0	–
AKL	3	3	NS
PPI	8	7	NS
furosemid	2	3	NS
inzulín	3	1	NS
PAD	6	6	NS

AKL – antikoagulačná liečba LT – levotyroxín NS – nesignifikantné PAD – perorálne antidiabetiká PPI – inhibítory protónovej pumpy

gickej ambulancie podstupujúcich DXA vyšetrenie v priebehu 10/2015 až 03/2017.

Použité metódy

Údaje použité v tejto štúdií pochádzajú z dotazníkov, ktoré vyplňali pacienti endokrinologickej ambulancie v čase od 10/2015 až do 03/2017. V dotazníkoch sa nachádzajú údaje o užívaných liekoch, rizikových faktoroch, prekonaných fraktúrach a o užívaní suplementov vitamínu D a vápnika.

Denzitometrické vyšetrenie bolo indikované u pacientov na základe indikácie podľa vestníka MZ SR z r. 2006. Z DXA scanov sme stanovili:

- BMD – kostná hustota v oblasti lumbálnej chrbtice, krčku femuru a total hip (proximálna časť femuru) v g/cm² bola meraná pomocou prístroja Hologic Discovery®
- TBS v oblasti lumbálnej chrbtice bolo odvodené od DXA-snímkov chrbtice L1-L4 pomocou software TBS INSight® (Medimaps SASU, Pessac, Francúzsko)

Hladiny 25(OH)D₃ boli stanovené chromatograficky pomocou HPLC systému s UV-detekciou (Chromsystem®; interassay variability CV: 0,8–3 %).

Pacienti

V období od októbra 2015 do marca 2016 bolo pôvodne zaradených 347 žien, ktoré podstúpili DXA-vyšetrenie na základe akejkolvek indikácie a zároveň mali vyplnený dotazník. Dotazník obsahuje základné údaje o pacientke, otázky týkajúce sa liečby (antiporotiká, kortikoidy, imunosupresíva atď), otázky o prekonaných nízko traumatických fraktúrach a rizikové faktory osteoporózy. V ďalšej

časti sa nachádzali otázky o užívaní vitamínu D a vápnika, či už vo forme preparátov alebo odhad príjmu vápnika v strave. Z celkového počtu bolo vyradených 60 žien pre sekundárnu osteoporózu, 130 pacientok pre predchádzajúcu alebo aktuálnu špecifickú liečbu osteoporózy a 28 pacientok bolo vyradených kvôli chýbajúcej informácii o hladine vitamínu D (**schéma**).

Celkovo bolo do finálnej analýzy zaradených 129 pacientok. Tie boli následne rozdelené do dvoch skupín podľa sérovej koncentrácie vitamínu D, pričom hladinu 30 ng/ml sme považovali za cut-off hodnotu.

- skupina (n = 64) vitamín D < 30 ng/ml
- skupina (n = 67) vitamín D > 30 ng/ml

Výsledky

Základné charakteristiky súboru uvádza **tab. 1**.

Priemerný vek pacientok v sledovanom súbore bola 63,9 roka, bez rozdielu na základe hladiny vitamínu D. Pacientky v skupine 1 mali vyššiu telesnú hmotnosť. Nelíšili sa v ostatných rizikových faktoroch ani súčasnej medikácii. Vyšší počet pacientok s liečbou levotyroxínom bol podmienený tým, že pacientky pochádzali z endokrinologickej ambulancie.

Pri porovnaní kostných parametrov medzi oboma skupinami sme potvrdili v skupine s dostatočnou hladinou vitamínu D signifikantne vyšší počet pacientok liečených preparátom vitamínu D a zároveň vyššie hodnoty TBS (**tab. 2**). Hodnoty BMD a markerov kostného obratu sa významne nelíšili (**graf 1–4**). Hodnota BMD v oblasti total hip bola hranične signifikantne nižšia v skupine s dostatočnou hladinou vitamínu D oproti skupine s nedostatočnou hladinou vitamínu D. V korelačných ana-

Tab. 2 | Porovnanie dĺžky suplementácie vitamínu D, vápnika a jednotlivých kostných parametrov medzi analyzovanými skupinami

parameter	vitamín D < 30 ng/ml (N = 64)	vitamín D >30 ng/ml (N = 67)	p
liečba vitamínom D	35	55	0,002
dĺžka liečby vitamínom D (mesiace)	35,7	43,0	NS
liečba preparátom Ca	16	28	0,001
odhad príjmu Ca (mg)	611,5	645,4	NS
počet fraktúr	14	18	NS
BMD lumbálnej chrbtice (g/cm ²)	0,98	0,93	0,1
BMD total hip (g/cm ²)	0,88	0,84	0,07
BMD krčku femuru (g/cm ²)	0,73	0,71	NS
TBS	1,241	1,276	0,05
CTX (pg/ml)	482,0	598,4	NS
osteokalcín (µg/l)	26,1	31,45	NS

CTX – C-terminálny telopeptid NS – nesignifikantné

lýzach sme asociáciu medzi kostnými parametrami a hladinou vitamínu D nepotvrdili.

Diskusia

Vitamín D je dôležitý pre normálny vývoj ako aj pre udržanie kostného zdravia počas celého života. Hypovitaminóza D ovplyvňuje kalciový metabolizmus, aktivitu osteoblastov aj osteoklastov, osifikáciu kostnej matrix, kostnú remodeláciu a kostnú hustotu. V našej analýze sme potvrdili vysokú prevalenciu nedostatočnej hladiny vitamínu D. V minulosti bol dostatok vitamínu D definovaný ako hladina 25OHD dostatočná na prevenciu rachitídy u detí a osteomalácie u dospelých. Hladiny 25OHD < 5 ng/ml (sú spojené s vysokou prevalenciou rachitíd alebo osteomalácie. Z hľadiska prevencie osteoporózy ako aj redukcie rizika fraktúr sa v metaanalýze niekoľkých randomizovaných klinických štúdií stanovil cut-off pre dostatočnú hladinu 25OHD 30 ng/ml a primeraná dávka 700 až 800 IU cholekalciferolu denne [8,9], čo neskôr akceptovali aj väčšina odborných spoločností. Problémom však zostáva biochemické stanovenie hladiny vitamínu D, keďže viaceré štúdie potvrdili významnú diskrepanciu medzi jednotlivými komerčnými metódami stanovenia hladiny 25OHD₃ [10].

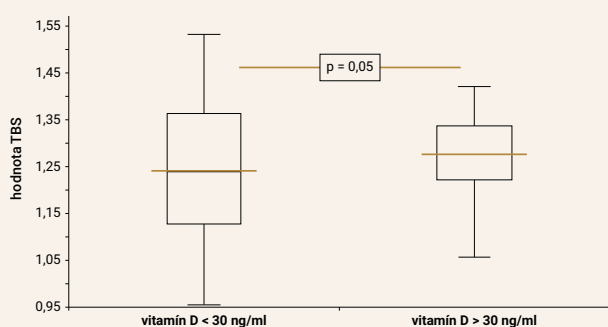
V našej analýze sme potvrdili vyššie hodnoty TBS ako markera kvality kosti u pacientov s dostatočnou hladinou vitamínu D, čo svedčí o lepšej kostnej mikro-

architektúre v prospech pacientov s dostatočnou hladinou vitamínu D. Zaujímavým zistením v tejto skupine, sú hodnoty BMD, ktoré boli vo všetkých oblastiach znížené. Tieto rozdiely však neboli štatisticky významné. Určitým vysvetlením tohto pozorovania je v skupine s dostatočným vitamínom D zaradenie pacientov pravdepodobne s vyšším rizikom osteoporózy a ich pravidelné kontroly, čo vyplýva zo zloženia pacientov endokrinologickej ambulancie. Zároveň, vyššia hmotnosť pacientov v skupine s nedostatočnou hladinou vitamínu D nadhodnocuje BMD. Limitáciou tejto štúdie je prierezový dizajn a čiastočný self-reporting v dotazníkoch s nemožnosťou kvantifikovať jednoznačne rizikové faktory, ako aj dĺžku liečby vitamínom D.

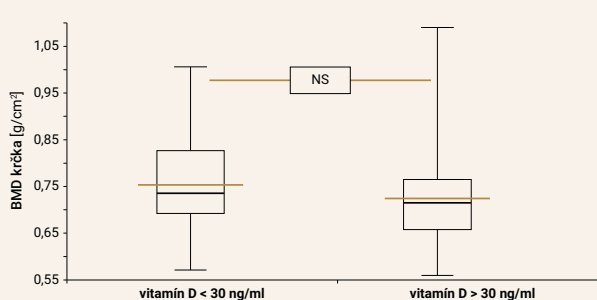
Viaceré štúdie sa venovali vzťahu hladín vitamínu D a zmenami mikroštruktúry kosti u inak zdravých jedincov. Histologické štúdie poukazujú na vysokú prevalenciu defektov mineralizácie, to znamená patologické zvýšenie/akumuláciu osteoidu a výrazné zníženie objemu kosti bez ohľadu na vek u pacientov s hladinou vitamínu D < 30 ng/ml [11]. V inej štúdii, v populácii mladých dospelých (18–35 rokov) bola takisto zistená vysoká prevalencia deficitu vitamínu D a zároveň pozitívna asociácia medzi vitamínom D a TBS u oboch pohlaví [12]. Aj keď trabekulárna kosť je pri deficite vitamínu D pravdepodobne výraznejšie postihnutá, objavujú sa práce, ktoré zistili vplyv na kortikálnu porozitu [13]. Efekt suplemen-

Graf 1–4 | Porovnanie TBS (graf 1), LS BMD (graf 2), neck BMD (graf 3) a TH BMD (graf 4) v jednotlivých skupinách

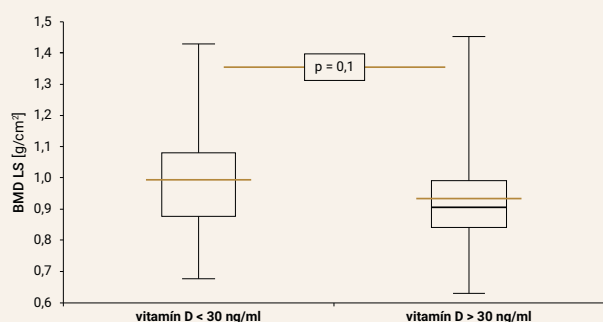
Graf 1 | TBS



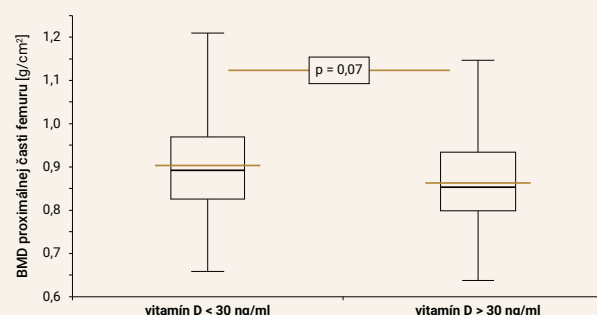
Graf 3 | BMD krčka femuru



Graf 2 | BMD lumbo-sakrálnej (LS) chrbtice



Graf 4 | BMD proximálnej časti femuru



tácie vitamínu D na kostnú štruktúru bol pozorovaný v zvieracom modeli [14], ale aj humánných štúdiách. U postmenopauzálnych žien viedlo podávanie 2 800 IU denne počas 3 mesiacov k významným nárastom predovšetkým v trabekulárnych parametroch kostí v porovnaní s placebom [15].

Na záver možno povedať, že u pacientov zaradených do analýzy sme potvrdili vysokú prevalenciu deficitu vitamínu D v zhode s epidemiologickými údajmi. Vitamín D ovplyvňuje metabolizmus kostí a zároveň pozitívne ovplyvňuje kvalitu kosti. Optimálna hladina vitamínu D prispieva k dobrej štruktúre kosti. TBS lepšie odráža skutočný kostný status vo vzťahu k hladine vitamínu D a mohlo by byť nástrojom, ktorý vo včasnom štádiu odhalí zvýšené riziko fraktúry.

Literatúra

1. Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J. Bone density parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women. *BMJ* 1992; 305(6848): 273–277. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.305.6848.273>>.
2. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ et al. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116(9): 634–639. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.029>>.
3. Adams JS, Kantorovich V, Wu C et al. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(8): 2729–2730. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.84.8.5899>>.
4. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD et al. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(4): 1052–1058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.80.4.7714065>>.
5. Yao P, Bennett D, Mafham M et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture. *JAMA Netw Open* 2019; 2(12): e1917789. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17789>>.
6. Laird E, Ward M, McSorley E et al. Vitamin D and bone health: potential mechanisms. *Nutrients* 2010; 2(7): 693–724. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu2070693>>.
7. Payer J, Killinger Z (eds) et al. Osteoporóza. Herba: Bratislava 2012. ISBN 9788089171941.
8. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293(18): 2257–2264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.18.2257>>.
9. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169(6): 551–561. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2008.600>>.
10. Shah I, Akhtar MK, Hisaindee S et al. Clinical diagnostic tools for vitamin D assessment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 180: 105–117. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.10.003>>.
11. Priemel M, von Domarus C, Klatte TO et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25(2): 305–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090728>>.
12. Alwan A, Al Rassy N, Berro A et al. Vitamin D and Trabecular Bone Score in a Group of Young Lebanese Adults. *J Clin Densitom* 2018; 21(3): 453–458. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2018.02.002>>.
13. Sundh D, Mellström D, Ljunggren Ö et al. Low serum vitamin D is associated with higher cortical porosity in elderly men. *J Intern Med* 2016; 280(5): 496–508. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/joim.12514>>.
14. Shiraiishi A, Higashi S, Masaki T et al. A comparison of alfacalcidol and menatetrenone for the treatment of bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 71(1): 69–79. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-001-2090-y>>.
15. Bislev LS, Langagergaard Rodbro L, Rolighed L et al. Effects of Vitamin D3 Supplementation on Muscle Strength, Mass, and Physical Performance in Women with Vitamin D Insufficiency: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Calcif Tissue Int* 2018; 103(5): 483–493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-018-0443-z>>.

Calcium/Vitamin D3 Mylan

500 mg/800 IU žvýkáci tablety calcii carbonas/colecalciferolum (vitamín D3)

DUÁLNÍ EFEKT PRO LÉČBU OSTEOPORÓZY*

*Vitamín D zvyšuje intestinální absorpci kalcia. Podávání kalcia a vitamínu D3 působí proti zvýšené resorpci kostí.

Indikace:¹

- Prevence a léčba deficitu vitamínu D a kalcia u starších osob.
- Suplementace vitamínu D a kalcia **při specifické léčbě osteoporózy** u pacientů, u nichž existuje vysoké riziko takového deficitu.

Dávkování:¹

- Jedna žvýkáci tableta (500 mg/800 IU) 1x denně.

Základní informace o přípravku: Calcium/Vitamin D3 Mylan 500 mg / 800 IU žvýkáci tablety

Složení: 1 žvýkáci tableta obsahuje calcii carbonas odpovídající 500 mg calcium a colecalciferolum (vitamín D3) 800 IU (20 mikrogramů). Přípravek dále obsahuje glukózu a sacharózu. **Indikace:** Prevence a léčba deficitu vitamínu D a kalcia u starších osob. Suplementace vitamínu D a kalcia při specifické léčbě osteoporózy u pacientů, u nichž existuje vysoké riziko takového deficitu. Přípravek je určen pro pacienty od 18 let. **Dávkování a způsob podání:** 1x denně 1 žvýkáci tableta. Pacient by při užívání přípravku měl mít denní příjem kalcia ve stravě 500 mg – 1000 mg. Tableta se rozžvýká nebo se nechá pomalu rozpustit v ústech. **Kontraindikace:** Hyperkalcémie, hyperkalcémie a onemocnění a/nebo stavy vedoucí k hyperkalcémii nebo hyperkalcemii, nefrolitiáza, nefrokalcinóza, hypervitaminóza D, těžká porucha funkce ledvin a renální selhání, hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Opatrnosti je třeba u pacientů se sarkoidózou. V případě dlouhodobé léčby je zapotřebí kontrola kalcémie a funkce ledvin stanovením hladiny kreatininu v séru. Při nadměrném příjmu vápníku a vstřebatelné alkálie může vzniknout Milk-alkali syndrom. Více viz platné SPC. **Interakce:** Thiazidová diuretika snižují vylučování kalcia do moči. Systémové kortikosteroidy snižují absorpci kalcia. Hyperkalcémie může zvyšovat toxicitu srdečních glykosidů v případě současného podávání s kalcie a vitamínem D. Účinnost levothyroxinu může být při souběžném podávání kalcia snížena vzhledem ke sníženému vstřebávání levothyroxinu (odstup nejméně 4 hodin). Soli vápníku mohou snižovat vstřebávání železa, zinku a stroncium-ranelátu (odstup nejméně 2 hodin), přípravek snižuje vstřebávání bisfosfonátů (odstup nejméně 1 hodina) a fluoridu sodného (odstup nejméně 3 hodin). Přípravek dále narušuje vstřebávání tetracyklinů a chinolonů. Více viz platné SPC. **Nežádoucí účinky:** Hyperkalcémie, hyperkalcémie, zácpa, nadýmání, nauzea, bolesti břicha a průjem a jiné. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Uchovávejte lahvičku pevně zavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Balení:** 30 žvýkáci tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Mylan IRE Healthcare Limited, Unit 35/36, Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Irsko. **Registrační číslo:** 39/552/12-C. **Datum poslední revize textu:** 9. 8. 2019. **Způsob výdeje:** Vázaný na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Hrazený z veřejného zdravotního pojištění. **Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SPC).**

Literatura: 1. SPC Calcium/Vitamin D3 Mylan 500 mg/800 IU, datum poslední revize textu: 9. 8. 2019.

**Doporučený doplatek dle ceníku spol. Mylan ke dni 1. 2. 2021

BEZ DOPLATKU**

Nutriční (vitamin D deficitní) rachitis – opomíjená diagnóza? Kazuistika

Nutritional (vitamin D deficient) rickets – a neglected diagnosis?

Case report

Štěpán Kutílek¹, Eva Rondžiková¹, Kamila Pečenková¹, Martina Vracovská¹, Richard Pikner²,
Eva Marie Radová Švábková¹, Alžběta Šperlová Benešová³, Martina Šteinerová¹, Šárka Hubatová¹

¹Dětské oddělení, Klatovská nemocnice a.s., Klatovy

²Oddělení klinických laboratoří, pracoviště kostního metabolismu, Klatovská nemocnice a.s., Klatovy

³Radiodiagnostické oddělení, Klatovská nemocnice a.s., Klatovy

✉ **doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.** | stepan.kutilek@klatovy.nemocnicepk.cz | www.nemkt.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 30. 11. 2020

Accepted | Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii 14. 12. 2020

Abstrakt

V důsledku profylaktického podávání vitamínu D je onemocnění vitamínu D deficitní (nutriční) rachitidou považováno za téměř vymýcený chorobný stav. U dětí nespolupracujících rodičů či dětí z extrémně špatných socio-ekonomických poměrů je nutné na nutriční rachitis pomýšlet. Prezентujeme 2letou dívku z extrémně špatných socio-ekonomických poměrů nespolupracujících rodičů, u níž byla v důsledku neustálých přesunů rodiny zcela opomenuta antirachitická profylaxe. Dívka byla odeslána k vyšetření pro psychomotorickou retardaci a poruchu chůze. Jednalo se o vitamín D deficitní rachitis: deformity dolních končetin, zduřelá zápěstí, na RTG zápěstí patrné pohárkovité deformity, vysoká aktivita alkalické fosfatázy (S-ALP 19 $\mu\text{kat/l}$), vysoká hladina parathormonu, hypokalciurie, nízká hladina 25-OH-D-vitamínu. Vzhledem ke špatné spolupráci rodiny byla zahájena nárazová léčba (stoss therapy) vitamínem D₂ – podáno 300 000 IU ergokalciferolu i.m. jednorázově, poté ještě vzhledem k ne zcela uspokojivým laboratorním a rentgenologickým nálezům byla tato dávka 2krát zopakována v měsíčních intervalech. Poté poklesla S-ALP na 5,7 $\mu\text{kat/l}$, došlo k normalizaci S-PTH, na rentgenogramu zápěstí jasně známky zhojení křivice. Dívka zůstává ve sledování naší pediatricko-osteologické ambulance, suplementována 1 000 IU cholekalciferolu denně. Kostní deformity se postupně zlepšují. Na vitamín D deficitní (nutriční) rachitis je třeba vždy pomýšlet u dětí ze špatných socio-ekonomických poměrů a nespolupracujících rodin, u dětí s psychomotorickou retardací a batolat s poruchou chůze.

Klíčová slova: alkalická fosfatáza – parathormon – psychomotorická retardace – rachitis – vitamín D

Abstract

Nutritional (vitamin D deficient) rickets is currently considered a rare disease, due to overall vitamin D prophylaxis throughout the infantile period. However, nutritional rickets has to be considered in children from families of low socio-economic status and in infants of uncooperative parents. We present a case of a two year old girl, from a family of very low socio-economic status, where uncooperative parents completely neglected vitamin D prophylaxis in the first year of life and the patient was referred because of psychomotor retardation and late onset of (waddling) gait. Biochemical assessment revealed high values of serum alkaline phosphatase activity (S-ALP, 19 $\mu\text{kat/L}$) and parathyroid hormone, wrist X-ray bore typical rachitic signs (cupping, fraying). Because of uncooperative family, the girl received "stoss" therapy of 300,000 IU ergocalciferol once monthly for 3 consecutive months, which resulted in normalization of biochemical indices and complete healing of the rickets. Nutritional rickets is not an extinct disease

and should be kept in mind, especially in children with low socio-economic background, and in cases of psychomotor retardation and, especially, skeletal deformities and/or waddling gait.

Key words: alkaline phosphatase – parathyroid hormone – psychomotor retardation – rickets – vitamin D

Úvod

Rachitida (křivice) je definována jako celkové onemocnění rostoucího dětského organismu, pro které je charakteristická nedostatečná mineralizace kostní tkáně v místech enchondrální osifikace [1–3]. K rozvoji křivice je bezpodmínečně nutný růst, při němž dochází k modelaci kostní tkáně. Porušená mineralizace osteoidní tkáně vede k nadměrné akumulaci tkáně osteomalatické s následným vývojem rachitických deformit. V důsledku profylaktického podávání vitamínu D je vitamin D deficitní (nutriční) rachitis považována za téměř vymýcený chorobný stav.

U dětí nespolupracujících rodičů či dětí z extrémně špatných socio-ekonomických poměrů je nutné na nutriční rachitis nadále pomýšlet.

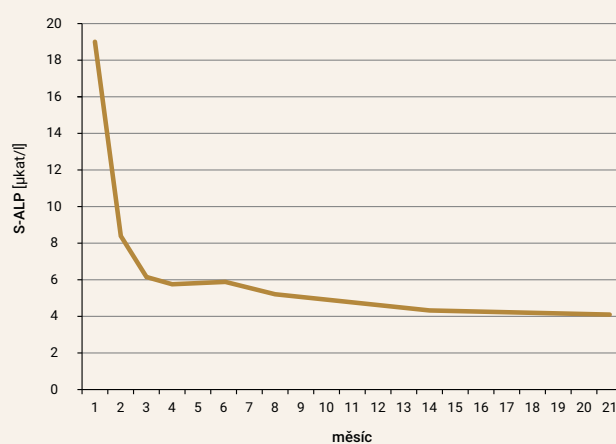
Obr. 1 | Výrazné deformity dolních končetin (šavlovité tibie)



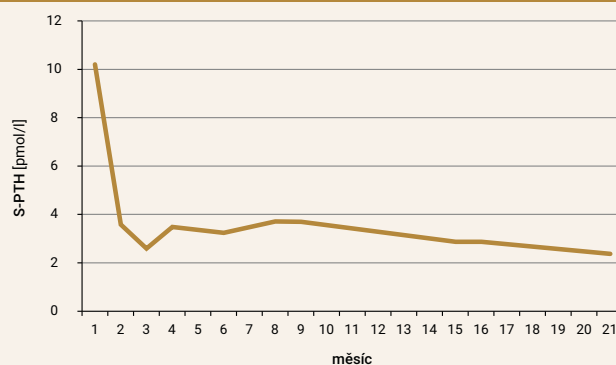
Kazuistika

2letá dívka byla po dobu 2 měsíců vyšetřována praktickým lékařem pro děti a dorost (PLDD) a dětským neurologem pro opoždění psychomotorického vývoje a posléze odeslána k hospitalizaci s diagnózou psychomotorická retardace, anémie a vadný mechanismus chůze. **Z osobní anamnézy:** Jednalo se o dítě z 3. gravidity zdravých rodičů, dívka měla 4 další sourozence. Rodina pocházela z romské osady ze Slovenské republiky. Rodina byla z hlediska socio-ekonomického a hygienického na mimořádně nízké úrovni, rodiče téměř negramotní, při přijetí se nebyli schopni vzájemně shodnout na počtu vlastních dětí a jejich věku. Pacientka byla do 4 měsíců věku v péči PLDD na Slovensku, poté rodina cestovala po vlastech česko-slovenských bez jakéhokoliv lékařského či sociálního dohledu. Do péče PLDD

Graf 1 | Hodnoty S-ALP ($\mu\text{kat/l}$): věku příslušná norma 2,5–7,5 $\mu\text{kat/l}$



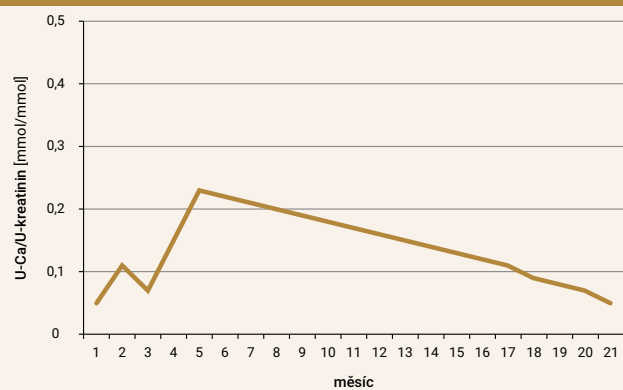
Graf 2 | Hodnoty S-P TH (pmol/l): norma 1,0–3,0 pmol/l



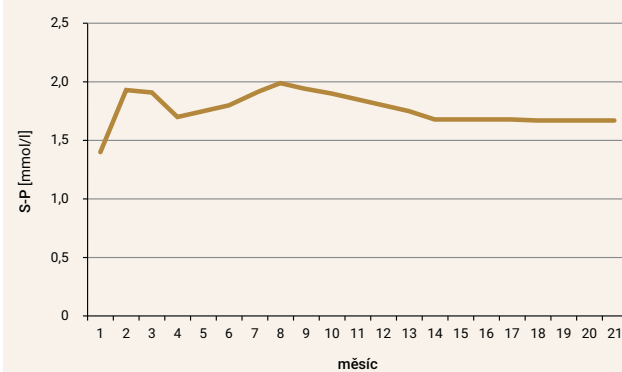
v České republice se dítě dostalo až ve věku 20 měsíců. Při přijetí byly v somatickém nálezu patrné výrazné deformity dolních končetin (šavlovité tibie, genua valga) a zduřelá zápěstí (**obr. 1**). Dítě bylo psychomotoricky opožděné, odpovídající zhruba 12. měsíci věku, chůze byla kolébavá a možná jen s oporou. Klinický nálezh svědčil pro floridní křivici, nejspíše nutriční, tedy vitamin D deficitní. Z laboratorních vyšetření vynikala vysoká aktivita alkalické fosfatázy (S-ALP; 19 μ kat/l; norma pro příslušný věk 2,5 – 7,5 μ kat/l, **graf 1**), vysoká hladina parathormonu (S-PTH, **graf 2**) hypokalciurie (U-Ca/U-kreatinin, **graf 3**). Hodnoty kalcemie a fosfatemie se nacházely v rozmezí fyziologických hodnot, ale při dolní hranici normy (**graf 4**, **graf 5**). Přítomna byla též nízká hladina 25-OH-D-vitaminu (**graf 6**). V krevním obrazu byla přítomna mírná mikrocytární anémie (hemoglobin 96 g/l, norma 100–140 g/l). C-reaktivní protein nebyl zvýšen (1 mg/l), sérové hladiny sodíku, draslíku, hodnoty acidobazické rovnováhy i parametry štítné žlázy (volný tyroxin a tyreostimulující hormon) byly v normě. Na rentgenogramu (RTG) zápěstí vynikaly pohárkovité deformity v oblasti metafýz (**obr. 2**), rovněž tak byly přítomny rachitické změny na RTG dolních končetin (**obr. 3**). Ultrasonografické vyšetření ledvin a uropoetického traktu neprokázalo žádné patologické

změny. Vzhledem k nespolehlivosti rodiny byla za hospitalizace zahájena nárazová léčba (stoss terapie) vitamínem D₂ – podáno 300 000 IU ergokalciferolu intramuskulárně (i.m.) jednorázově. Dívka byla po týdenní hospitalizaci propuštěna s diagnózou vitamin D deficitní (nutriční) rachitis, sideropenická (nutriční) anémie. Současně byla nasazena perorální léčba anémie (elementární železo 50 mg denně). Byla informována PLDD, doporučen zvýšený dohled PLDD a sociálních pracovníků, vyšetření ostatních sourozenců pro suspektní křivici. Hodnoty S-Ca, P, ALP byly u ostatních sourozenců v normě. Vzhledem k ne zcela uspokojivým laboratorním a rentgenologickým nálezům měsíc po aplikaci 300 000 IU ergokalciferolu byla tato dávka ještě 2krát zopakována v měsíčních intervalech. Dítě bylo celkem 3krát krátkodobě hospitalizováno v měsíčních intervalech, vždy po dobu 24 hodin, za účelem kontroly laboratorních hodnot a eventuálního terapeutického podání 300 000 IU ergokalciferolu. Intramuskulární aplikace celkem 3 dávek 300 000 IU ergokalciferolu (ve věku 23, 24 a 25 měsíců) vedla k normalizaci hodnot S-ALP a PTH (**graf 1**, **graf 2**), bez rozvoje hyperkalcemie či hyperkalciurie (**graf 3**, **graf 4**). Hodnoty S-25(OH)D vitamínu se normalizovaly

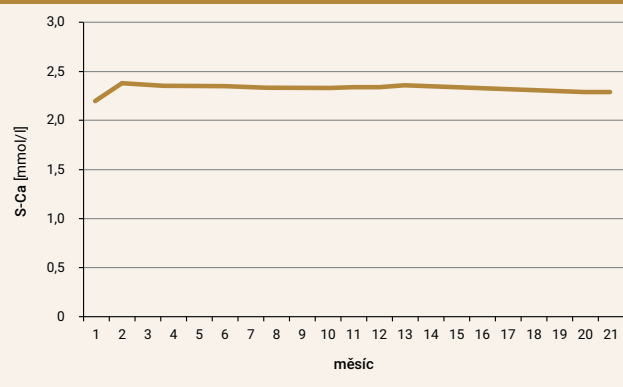
Graf 3 | Hodnoty kalciurie U-Ca/U-kreatinin v ranní moči (mmol/mmol): věku příslušná norma 0,10–1,12



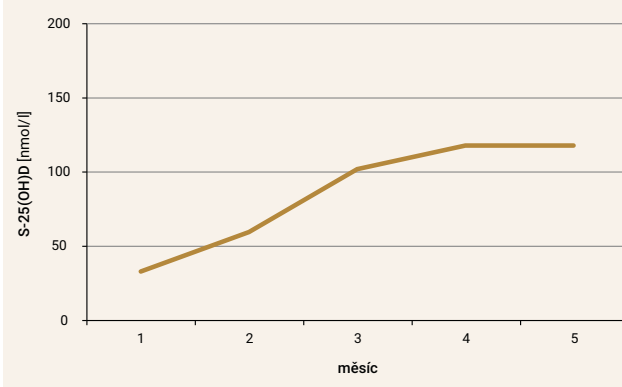
Graf 5 | Hodnoty S-P (mmol/l): věku příslušná norma 1,2–2,1 mmol/l



Graf 4 | Hodnoty S-Ca (mmol/l): norma 2,2–2,6 mmol/l



Graf 6 | Hodnoty S-25(OH)D vitamínu (nmol/l) v měsíčních intervalech: norma > 75 nmol/l



v 25. měsíci věku (graf 6). Na rentgenogramu zápěstí se objevily jasné známky hojení křivice (obr. 4–7). Hodnoty krevního obrazu se upravily po 4měsíční feroterapii. Dívka zůstává ve sledování naší pediatricko-osteologické ambulance, je suplementována 1 000 IU cholekalciferolu denně. Kostní deformity se postupně zlepšují. Při poslední kontrole ve stáří 3,5 roku nejsou deformity dolních končetin již patrné, hodnoty S-Ca, P, ALP, PTH jsou opakovaně zcela v normě.

Diskuse

První podrobný popis křivice podal roku 1645 Daniel Whistler, ale teprve definice uvedená v publikaci Francise Glissona, vydané roku 1650, se považuje za první oficiální definici rachitidy [1–5]. V průběhu průmyslové

revoluce v 19. století došlo k překotné migraci venkovského obyvatelstva do měst, v nichž byla nedostatečná expozice slunečnímu záření a též neplnohodnotná strava chudá vápníkem. Důsledkem byl u dětí rozvoj křivice, která byla v té době endemickou chorobou v celé Evropě. Název rachitis je odvozen od řeckého slova *rhachis* – páteř, na které se rozvíjely pozdní deformity způsobené křivicí. Počátkem 20. století objevil McCollum v oleji z tresčích jater substance, které pojmenoval vitamin A a vitamin D. U vitamínu D byl pozorován výrazný protikřivivý účinek. Huldshinsky poté popsal hojivý vliv ultrafialového světla na křivici a Steenbock dokázal, že po ozáření ultrafialo-

Obr. 2 | Rentgenogram levého zápěstí ve stáří 23 měsíců: rachitické změny, neostře ohraničené okraje a pohárkovité deformity metafýzy ulny a radia; floridní křivice



Obr. 3 | Rentgenogram obou dolních končetin: setřelá struktura s pohárkovitým tvarem a neostřím ohraničením rozšířené metafýzy femuru, tibie i fibuly bilaterálně. Neostře ohraničené jsou i epifýzy femurů. Genua valga. Difúzně prořídla kostní struktura, zejména patrná v oblasti epifýz femurů. Nález svědčí pro rachitis



Obr. 4 | Rentgenogram levého zápěstí ve stáří 24 měsíců (4 týdny po první dávce 300 000 IU ergokalciferolu): pohárkovité rozšíření a neostře kontury metafýz obou předloketních kostí – nález odpovídá RTG-obrazu rachitidis. Oproti předchozímu snímku mírně zvýraznění kontury metafýz



Obr. 5 | Rentgenogram levého zápěstí ve stáří 25 měsíců (4 týdny po druhé dávce 300 000 IU ergokalciferolu): v porovnání s předchozími snímky zápěstí je patrná parciální regrese nálezů, obraz pohárkovitého rozšíření metafýz je na obou předloketních kostech méně vyjádřen, kloubní plochy jsou hladší a ohraničenější. Znamky hojící se rachitidis



vým světlem vznikají ze sterolů látky s antirachitickými účinky [1–6]. V roce 1937 zjistil Fuller Albright, že u ně-

kterých dětí trpících křivicí nejsou běžné protikřivické dávky vitamínu D účinné, a vyslovil hypotézu o existenci dědičných forem rachitidy. Diferenciální diagnostiku křivice udává tab [7]. Vzhledem k celoplošné kojenecké protikřivické profylaxi vitamínem D (500–1 000 IU cho-

Obr. 6 | Rentgenogram levého zápěstí ve stáří 26 měsíců (4 týdny po 3. dávce 300 000 IU ergokalciferolu): sklerotizace epifyzárních štěrbin ulny i radia, pohárkovitá defigurace metafýz v regresi. Zhojená rachitis



Obr. 7 | Rentgenogram levé ruky ve věku 28 měsíců: rachitis zcela zhojena



Tab | Diferenciální diagnostika křivice. Upraveno podle [7]

diagnóza	příčina	S-Ca	S-P	S-ALP	S-PTH	U-Ca	U-P	S-25(OH)D	S-1,25(OH)2D
nutriční/vitamin D deficitní křivice	deficit vitamínu D či kalcia; nedostatečné oslunění	normální/nízký	nízký	vysoká	vysoký	nízký	vysoký	nízký	normální/nízký
vitamin D dependentní křivice typ I (autosomálně recesivní)	vrozený deficit 25(OH) D-1 α -hydroxylázy	nízký	nízký	vysoká	vysoký	nízký	vysoký	vysoký	velmi nízký
vitamin D dependentní křivice typ II (autosomálně recesivní)	rezistence cílových tkání k účinkům vitamínu D (receptorová porucha)	nízký	nízký	vysoká	vysoký	nízký	vysoký	normální/nízký	vysoký
hypofosfatemická křivice vázaná na chromozom X (XLH)	ztráty fosforu močí v důsledku nadbytku FGF23	normální	nízký	vysoká	normální	normální	vysoký	normální	nízký
hypofosfatemická křivice (autosomálně recesivní)	ztráty fosforu močí v důsledku nadbytku FGF23	normální	nízký	vysoká	normální	normální	vysoký	normální	normální/nízký
hypofosfatemická křivice s hyperkalciurií (autosomálně recesivní)	ztráty fosforu v důsledku defektu tubulárního natrium-fosfátového kotransportéru	normální	nízký	vysoká	nízký	vysoký	vysoký	normální	vysoký
tumorem indukovaná křivice/osteomalacie	ztráty fosforu močí v důsledku nadbytku FGF23	normální	nízký	vysoká	normální	normální/vysoký	vysoký	normální	nízký
tranzitorní hyperfosfatasemie dětského věku (THI)	neznámá, nejspíše porucha clearance ALP retikuloendotelem	normální	normální	vysoká/extrémně vysoká	normální	normální	normální	normální	normální

ALP – alkalická fosfatáza **FGF23** – fibroblastový růstový faktor 23 **S-ALP** – sérová aktivita alkalické fosfatázy **S-Ca** – kalcemie **S-P** – fosfatemie **S-PTH** – hladina parathormonu **S-1,25(OH)2D** – hladina 1,25(OH)2D vitamínu (kalcitriol) **S-25(OH)D** – hladina 25(OH)D vitamínu (kalcidiol) **U-Ca** – kalciurie **U-P** – fosfaturie

lekalCIFerolu denně), která je nedílnou součástí preventivní pediatrické péče v České i Slovenské republice, je výskyt vitamin D deficitní (nutriční) rachitidy považován za zcela výjimečný jev [3, 5,8–11]. Vitamin D deficitní (nutriční) křivice je tedy v současné době neprávem opomíjena v diferenciatní diagnostice psychomotorické retardace, při poruše růstu, při pohybových poruchách či dokonce při výskytu skeletálních deformit [2,5,7]. Namísto toho jsou zvažována vzácná onemocnění či syndromy a prováděna nákladná vyšetření [7]. K základnímu vyšetření při podezření na křivici patří zhodnocení celkové S-ALP, S-Ca, S-P a především S-PTH [3,7,10,11]. Nezbytným krokem je rovněž provedení rentgenogramu zápěstí. Vyšetření vitaminu S-25(OH)D má význam pouze v souvislosti s hodnotami S-Ca, P, ALP, PTH. Izolované vyšetření S-25(OH)D při podezření na rachitidu má zcela nulovou výpovědní hodnotu. V léčbě vitamin D deficitní/nutriční křivice se v současné době uplatňuje doporučení Munnse et al z roku 2016 [9,10]: U kojenců denní dávku 2 000 IU vitaminu D₃ po dobu 90 dnů, u dětí ve věku 3–12 měsíců ve výjimečných případech alternativně podat intramuskulárně jednorázově vitamin D₂ v dávce 50 000 IU. Tento postup je využíván zejména v případě malabsorpce či předpokládané nespolepráce rodiny. U dětí starších 12 měsíců a mladších 12 let se dávky zvyšují na 3 000–6 000 IU/den, v případě jednorázové dávky 150 000 IU i.m., u starších dětí potom doporučujeme 6 000 IU/den nebo 300 000 IU jednorázově i.m. Vždy je následně nutné pokračovat v substituci v dávce 500 IU denně bez ohledu na věk. Současně je zcela nezbytné substituovat kalcium v dostatečném množství [9–11]. Nebyl zjištěn rozdíl v hojení rachitidy mezi účinností denního podávání cholekalCIFerolu a aplikací nárazové dávky cholekalCIFerolu/ergokalCIFerolu (stoss terapie) [12]. U naší pacientky se jednalo o jasný případ vitamin D deficitní (nutriční) křivice v důsledku absence jakékoliv pediatrické péče, včetně antirachitické profylaxe, do věku 20 měsíců. Na rozvoji psychomotorické retardace se kromě deficitu vitaminu D podílela částečně i minimální stimulace dítěte a jeho psychosociální deprivace. Porucha chůze byla způsobena svalovou slabostí a rachitickými deformitami. Významnou roli též sehrála zcela nevhodná strava v kojenecko-batoletcím období. Nutričního původu byla rovněž mikrocytární anémie. Vzhledem k nespolehlivosti rodiny jsme pro léčbu křivice zvolili tzv. stoss terapii, která se ukázala

jako velmi účinná, bez jakýchkoliv nežádoucích účinků ve smyslu výskytu hyperkalciemie nebo hyperkalciurie. Opakování vysoké dávky (300 000 IU) ergokalCIFerolu bylo nutné vzhledem k ne zcela uspokojivým kontrolním laboratorním a RTG nálezům po 1. a 2. dávce. Následné pečlivé sledování dítěte je vzhledem k osobní anamnéze i rodinnému zázemí jasnou nezbytností.

Závěr

Na vitamin D deficitní (nutriční) rachitis je třeba vždy pomyslet u dětí ze špatných socio-ekonomických poměrů a nespolepracujících rodin, u dětí s psychomotorickou retardací a batolat s poruchou chůze. Profylaktické podávání vitaminu D není, bohužel, u všech kojenců jasným pravidlem.

Literatura

1. Whyte MP, Thakker RV. Rickets and osteomalacia. *Medicine* 2009; 37(9): 483–488. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2009.06.004>>.
2. Glorieux FH. Rickets, the continuing challenge. *N Engl J Med* 1991; 325: 1875–1877. Dostupné z DOI: <<http://DOI: 10.1056/NEJM199112263252609>>.
3. Kutílek Š, Bayer M, Leiska A. Rachitis. *Osteolog Bull* 1998; 3: 45–52.
4. DeLuca HF. The evolution of vitamin D from a nutritional factor to a multifunctional hormone. *International Bone Forum. The Second International Forum on Calcified Tissue and Bone Metabolism*. Chugai Pharmaceutical Co Ltd 1993: 6–11.
5. Gibbs D. Rickets and the crippled child: a historical perspective. *J Royal Soc Med* 1994; 87(12): 729–732.
6. Specker BL, Tsang RC. Vitamin D in infancy and childhood: Factors determining vitamin D status. *Adv Pediatr* 1986; 33: 1–22.
7. Kutílek S, Skalova S. Erroneous diagnosis of rickets. *Turk Pediatr Ars* 2017; 52(3):178–179. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.5152/TurkPediatrArs.2017.4890>>.
8. Bayer M, Kutílek Š, Chvojková E, Novák J. Deficitní křivice v dětském věku. Návrh na standard diagnostických a léčebných výkonů. *Osteolog Bull* 1997; 3: 76–77.
9. Munns CF, Shaw N, Kiely M et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(2): 394–415. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1210/jc.2015-2175>>.
10. Bronský J, Kalvachová B, Kutílek Š, Šebková A, Škvor J, Šumník Z, Tláskal P, Zima Z. Doporučený postup České pediatrické společnosti a Odborné společnosti praktických dětských lékařů ČLS JEP pro suplementaci dětí a dospívajících vitaminem D. *Čes-Slov Pediatr* 2019; 74(8): 473–482.
11. Uday S, Högl W, Uday S et al. Nutritional rickets & osteomalacia: A practical approach to management. *Indian J Med Res* 2020; 152(4): 356–367. Dostupné z DOI: <http://DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1961_19>.
12. Tannous P, Fiscoletti M, Wood N et al Safety and effectiveness of stoss therapy in children with vitamin D deficiency. *J Paediatr Child Health* 2020; 56(1): 81–89. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1111/jpc.14497>>.