

CLINICAL OSTEOLOGY

VOLUME / ROČNÍK 26 YEAR / ROK 2021

NUMBER / ČÍSLO

1

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

Clinical Osteology

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

ročník 26, rok 2021, číslo 1

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



SOMOK



vydávaný vydavateľstvom Facta Medica, s.r.o.



Obsah | Content

personal news | osobné správy | osobní zprávy

Odešel profesor Harry K. Genant, osteolog světového významu |

Professor Harry K. Genant, osteologist with worldwide impact, passed away | V. Palička

5

guidelines | odporúčané postupy | doporučené postupy

Očkovanie proti COVID-19 a liečba osteoporózy | COVID-19 vaccination and osteoporosis treatment | J. Payer, M. Kužma, P. Jackuliak

6

original articles | pôvodné články | původní články

Laboratorní a cévní komponenta CKD-MBD: analýza souboru hemodialyzovaných pacientů | Laboratory and vascular component of CKD-MBD: analysis of cohort dialyzed patients | S. Dusilová Sulková, A. Pokorná, J. Vávrová, D. Chobolová, A. Malá, M. Kadlec, L. Pavlíková, V. Palička

7

clinical studies | klinické štúdie | klinické studie

Dodržiavanie nefarmakologických postupov v liečbe postmenopauzálnej osteoporózy: pilotná štúdia | Adherence to non-pharmacological procedures in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a pilot study | G. Kuriplachová, L. Demjanovič Kendrová, A. Lengyelová, S. Cibříková, P. Nechvátal, M. Pavúková

15

case reports | kazuistiky

Severe hypophosphatemic osteomalacia as a complication of antiviral treatment for hepatitis B: case report | Ťažká hypofosfatemická osteomalácia ako komplikácia antivirotickej liečby hepatitídy B: kazuistika | M. Škamlová, L. Skladaný, Z. Kmečová

22

Steelov syndróm – prvý prípad vzácnej kostnej dysplázie na Slovensku: kazuistika Steel syndrome – the first case of rare skeletal dysplasia in Slovakia: a case report	
L. Oravcová, K. Skalická, Z. Pribilincová, Ľ. Tichá, O. Hamidová, M. Ilčík, Ľ. Podracká	29
Traumatic bilateral capitellar fracture in the setting of corticosteroid therapy: case report Traumatická bilaterálna kapitelárna zlomenina na pozadí liečby kortikosteroidmi: kazuistika	
Traumatická bilaterální kapitelární zlomenina na pozadí léčby kortikosteroidy: kazuistika	
C. Witkowski, F. Cosic, O. Mattern	36
Pseudohypoparatyreóza typu Ib: kazuistika a literárny prehľad Pseudohypoparathyroidism type Ib: a case report and review of literature	
D. Pávai, P. Vaňuga, I. Ságová, A. Ganajová, M. Kužma, J. Payer	40
Recidivujúca hyperkalcémia – ťažký diagnostický oriešok: kazuistika Relapsing hypercalcemia – a hard diagnostic nut to crack: a case report	
H. Halmová, F. Halm, P. Vaňuga, M. Sičák, P. Szépe, M. Slávik	45
Osteoporóza asociovaná s tehotenstvom: kazuistika Osteoporosis associated with pregnancy: a case report	
E. Lokočová, P. Horák	54
from international literature zo zahraničnej literatúry ze zahraniční literatury	
Výber z najnovších vedeckých informácií v osteológii Latest research and news in osteology	
E. Šteňová	59



Odešel profesor Harry K. Genant, osteolog světového významu

Professor Harry K. Genant, osteologist with worldwide impact, passed away



14. ledna tohoto roku náhle zemřel profesor Harry K. Genant (*14. srpna 1942), jeden z nejvýznamnějších reprezentantů klinické osteologie, špičkový vědec, skvělý řečník a autor více než 600 vědeckých článků v nejvýznamnějších publikačních médiích našeho oboru.

Naši zemi navštívil snad jen jednou, a to v roce 2006 na 33. kongresu ECTS, v době, kdy

Praha a všechny postkomunistické země byly ještě pro Američany exotickou destinací. Jsem si jist, že odjížděl přesvědčen o tom, že klinická osteologie v našich zemích vzkvétá a že celá situace vůbec není taková, jak si mnozí na Západě mysleli. Byl ještě spoluautorem přednášky na dalším pražském kongresu ECTS v roce 2014, ale jinak jsme ho potkávali a poznávali jen na kongresech a konferencích v zahraničí.

Harry K. Genant se narodil v Freeportu ve státě Illinois (USA) a původně chtěl být astronautem – a částečně se k té touze posléze alespoň vědecky vrátil. Vystudoval medicínu na Northwest University v Chicagu, pak pracoval v Baltimoru, tehdy především v radiologii. Už v roce 1974 přešel do Kalifornie, kde zůstal až do konce života. Jeho zájem se postupně otáčel k osteologii, zpočátku především z pohledu radiologa, posléze ortopeda a konečně výjimečného vědce a organizátora v klinické osteologii. Založil výzkumnou skupinu pro osteoporózu

a artritidu na UCSF, skupinu zahrnující lékaře, vědce a výzkumníky, a řídil ji. Tato zcela výjimečná skupina zahrnovala pod jeho vedením 130 pracovníků a stala se jednoznačně vedoucím pracovištěm ve výzkumu neinvazivních, radiologických metod v klinické osteologii. Byl spoluzakladatelem společnosti SYNARC, jedné z vedoucích výzkumných společností v našem oboru.

Byl velmi čilým a kvalitním autorem monografií (více než 40) i vědeckých článků, kterých ve špičkových časopisech publikoval více než 600. O jejich kvalitě svědčí mimo jiné to, že jeho citační ohlas přesáhl 101 000 citací. Skvělý řečník, uznávaný odborník, čestný člen mnoha odborných společností (z těch, které jsou nám geograficky nejbližší, jmenujme například Maďarskou osteologickou společnost). V roce 1998 obdržel v USA titul The Outstanding Physician of the Year a mnoho a mnoho dalších významných ocenění. Byl mimo jiné předsedou WHO Task Force on Osteoporosis, ale také předsedou mezinárodní komise zkoumající vliv stavu beztlíže při kosmických letech na kostní metabolismus.

Světová osteologie v prof. H. K. Genantovi ztrácí významného vědce, přednášejícího, ale i přátelského člověka.

S úctou

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

(s poděkováním za pomoc se získáním dat prof. MUDr. J. Štěpánovi, DrSc.)

jménem Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

Očkovanie proti COVID-19 a liečba osteoporózy

COVID-19 vaccination and osteoporosis treatment

Juraj Payer, Martin Kužma, Peter Jackuliak za SOMOK SLS

✉ **prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP** | payer@ru.unb.sk | www.somok.sk

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 10. 3. 2021

Odborné spoločnosti American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), American Association of Clinical Endocrinology (AACE), Endocrine Society, European Calcified Tissue Society (ECTS), the International Osteoporosis Foundation (IOF), a National Osteoporosis Foundation (NOF) vydali 9. 3. 2021 usmernenie na postup pri očkovaní proti COVID-19 v súvislosti s liečbou pacientov s osteoporózou: **www.asbmr.org** (<<https://www.asbmr.org/about/statement-detail/joint-guidance-on-covid-19-vaccine-osteoporosis>>).

Koalícia odborných spoločností priznáva úvodom nedostatok údajov, aby mohla poskytnúť jasné usmernenie. Odporúčania teda vychádzajú predovšetkým ako názory expertov (tzv. expert opinion).

Všeobecné odporúčania:

- Zdá sa, že osteoporóza *per se* nezvyšuje riziko infekcie alebo komplikácií COVID-19.
- Všeobecné opatrenia manažmentu osteoporózy by sa nemali prerušiť v čase alebo po očkovaní proti COVID-19.
- Nie sú dôkazy o tom, že by akákoľvek liečba osteoporózy zvyšovala riziko alebo závažnosť infekcie COVID-19, menila priebeh ochorenia alebo zasahovala do účinnosti alebo profilu vedľajších účinkov očkovania proti COVID-19.
- Vzhľadom na súčasnú obmedzenú dostupnosť vakcín proti COVID-19 je **vhodné uprednostniť očkovanie** pred možnými miernymi zmenami v štandardných režimoch liečby osteoporózy.

Konkrétne odporúčania:

Perorálne bisfosfonáty (alendronát, rizedronát, ibandronát)

Koalícia odporúča, aby sa v perorálnych bisfosfonátoch pokračovalo bez prerušenia alebo oneskorenia podania aj u pacientov, ktorí sú očkovaní proti COVID-19.

Intravenózne bisfosfonáty (kyselina zoledrónová, ibandronát)

Koalícia odporúča týždenný interval medzi infúznou aplikáciou intravenózneho bisfosfonátu a očkovaním proti COVID-19. Tým je možné rozlíšiť medzi eventuálnymi reakciami akútnej fázy, ktoré sú výsledkom podania intravenózneho bisfosfonátu, a nežiadúcimi prejavmi očkovania proti COVID-19.

Denosumab

Koalícia odporúča medzi liečbou denosumabom a očkovaním proti COVID-19 interval 4 až 7 dní, tak aby sa zohľadnil možný výskyt reakcií v mieste vpichu pri ktorejkoľvek liečbe. Alternatívne je možné liečbu denosumabom podať do kontralaterálneho ramena alebo do alternatívneho miesta (brucho alebo horná časť stehna), ak je potrebné jeho podanie súbežne s vakcínou proti COVID-19. Odporúča sa, že načasovanie podania denosumabu sa môže mierne upraviť, tak aby sa zohľadnilo načasovanie očkovania. Podanie denosumabu by sa ale nemalo odkladať o viac ako 7 mesiacov od predchádzajúcej dávky.

Teriparatid, abaloparatid (nie je dostupný v SR)

Koalícia odporúča, aby sa u pacientov očkovaných proti COVID-19 pokračovalo v liečbe teriparatidom aj abaloparatidom bez prerušenia.

Romosozumab (nie je dostupný v SR)

Koalícia odporúča medzi podaním injekcie a vakcináciou proti COVID-19 interval 4 až 7 dní. Alebo, ak sa vakcína proti COVID-19 podáva súbežne, aby sa zvážilo podanie romosozumabu do brucha.

Raloxifén

Spoločnosti odporúčajú, aby sa v liečbe raloxifénom pokračovalo aj u pacientov očkovaných proti COVID-19 bez prerušenia.

Spoločnosť pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí (SOMOK) sa plne stotožňuje s uvedeným postupom a odporúča ho uplatňovať v dennom klinickom manažmente pacienta s osteoporózou.

Laboratorní a cévní komponenta CKD-MBD: analýza souboru hemodialyzovaných pacientů

Laboratory and vascular component of CKD-MBD: analysis of cohort dialyzed patients

Sylvie Dusilová Sulková^{1,2}, Anita Pokorná¹, Jaroslava Vávrová³, Daniela Chobolová,¹ Alena Malá^{1,2}, Mirko Kadlec^{1,2}, Ladislava Pavlíková³, Vladimír Palička³

¹Hemodialyzační středisko FN Hradec Králové

²Katedra interních oborů LF UK v Hradci Králové

³Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK v Hradci Králové a FN Hradec Králové

✉ **prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.** | sylvie.dusilova@fnhk.cz | www.fnhk.cz

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 28. 3. 2021

Accepted | Prijaté po recenzii | Přijato po recenzii 7. 4. 2021

Abstrakt

Minerálová a kostní porucha spojená s chronickým onemocněním ledvin (CKD-MBD) je spojena s kardiovaskulárními komplikacemi, které představují nejčastější příčinu morbidit i mortality dialyzovaných pacientů. Primárním poškozením jsou kalcifikace mediální vrstvy tepen (mediokalcinóza). Práce je zaměřena na výskyt mediokalcinózy tepen rukou a jejich vztah k laboratorní komponentě CKD-MBD. Hlavním zjištěním je vysoký výskyt mediokalcinózy v celém souboru (67 %) a souvislost mezi mediokalcinózou a nejnižšími, či naopak nejvyššími koncentracemi parathormonu. Tento nálezn podporuje požadavek na udržení fyziologického kostního obratu u dialyzovaných pacientů. Pro podrobnější analýzu vztahů mezi cévními kalcifikacemi a kostním metabolismem při selhání ledvin jsou však zapotřebí další studie, které se zaměří nejen na klasické pojetí laboratorní komponenty, ale i na nové kostní markery.

Klíčová slova: CKD-MBD – dialýza – mediokalcinóza – parathormon – sérová koncentrace fosforu

Abstract

Mineral and bone disorder associated with chronic kidney disease (CKD-MBD) is associated with cardiovascular complications, which represents the most common cause of morbidity as well as of mortality among dialysis patients. The primary abnormality are calcifications of medial wall of arteries. Our work focused on the prevalence of medial artery calcifications and their relation to laboratory component of CKD-MBD. The main finding was their high prevalence (67% of all patients). Medial calcifications were associated with either the lowest or the highest quartile of serum parathyroid hormone concentrations. This result supports the necessity to maintain the bone remodeling rate in dialysis patients close to the physiological conditions. For more detailed analysis of the relation between arterial calcifications and bone metabolism in renal failure patients more studies are mandatory, focusing not only on classical view on laboratory component of CKD-MBD, but also on novel bone markers.

Key words: arterial media calcifications – CKD-MBD – dialysis – parathyroid hormone – serum phosphate concentration

Úvod

Obligatorním důsledkem pokročilého onemocnění a zejména selhání funkce ledvin je porucha metabolismu vápníku a fosforu tradičně spojená s rozvojem sekundární hyperparatyreózy (SHPT) vlivem retence fosforu v kombinaci s chybějícím kalcitriolem a dalšími patofyziologickými faktory.

V tradičním pojetí se metabolické onemocnění skeletu při selhání ledvin dělí na několik podskupin podle toho, nakolik je dominující SHPT (zde jde o tzv. vysokoobratovou kostní nemoc, fibrózní osteodystrofii, provázenou vysokými koncentracemi PTH), či je kostní metabolismus, resp. kostní obrat naopak zpomalen (adynamická kostní nemoc obvykle spojená s hypoparatyreózou; kostní obrat velmi nízký).

Na přelomu tisíciletí se ukázalo, že porucha fosfokalciového metabolismu není limitována jen na onemocnění skeletu, ale je významně spojena s kardiovaskulárními komplikacemi. Tyto souvislosti odráží koncept minerálové a kostní poruchy spojené s chronickým onemocněním ledvin (Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder – CKD-MBD). [1]. V posledních letech se zdůrazňuje i nízká kostní denzita (osteoporóza, osteomalacie), která kromě jiného rovněž souvisí s cévními kalcifikacemi [2,3].

Souvislost mezi kalcifikacemi cév (jejichž důsledkem jsou kardiovaskulární komplikace) a kostními a minerálovými změnami byla opakovaně doložena. První zmínka je již z roku 1999 [4], následovaly mnohé další práce, které toto opakovaně nejen potvrdily, ale poznatky ještě dále rozšířily [5–9].

Definice CKD-MBD rozlišuje 3 základní a navzájem propojené komponenty: (i) vlastní „kostní nemoc“ neboli histomorfometrické změny kostí (ii) laboratorní odchylky – změny sérových koncentrací kalcia (S-Ca), fosforu (S-P) a parathormonu (PTH) a nízké hladiny vitamínu D, resp. 25D (iii) mimokostní kalcifikace, zejména kalcifikace hladké cévní svaloviny cévní stěny (mediokalcinóza) [1].

Podstatou mediokalcinózy (ale např. i kalcifikací srdečních chlopní) jsou strukturální změny způsobené patologickým ukládáním sloučenin vápníku a fosforu. V patogenezi se uplatňuje porucha rovnováhy mezi více prokalcifikačními, a naopak inhibičními faktory: pokud k této dysbalanci dojde, je kalcifikační proces iniciován a akcelerován [10–15]. K prokalcifikačním faktorům jednoznačně patří fosfor (hyperfosfatemie) a vápník (bez ohledu na sérovou koncentraci vápníku), k hlavním inhibičním faktorům patří cirkulující fetuin A a lokálně v cévní stěně působící matrix GLA-protein. Prokalcifikační roli má i zánět a mnohé další různé okolnosti.

Mediokalcinóza stěny tepen vede ke ztrátě cévní pružnosti (stiffening) provázené srdečním přetížením (after-

load) a dalšími hemodynamickými změnami. K vysoké kardiovaskulární morbiditě i mortalitě přispívají i kalcifikace srdečních chlopní, fibrotizace myokardu, akcelerované ukládání vápníku do aterosklerotických plátů a další strukturální a mikrostrukturální změny srdce a cév. Nefrologům je dnes dobře známo, že pro ochranu srdce a cév je třeba zajistit optimální kontrolu sekundární hyperparatyreózy a dalších faktorů spojených s metabolickým onemocněním skeletu. Tímto směrem jsou zaměřena i recentní KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) doporučení pro diagnózu a léčbu CKD-MBD [16].

Cílem práce je analyzovat parametry laboratorní komponenty CKD-MBD a jejich vztah k nálezům mediokalcinózy, posuzované při nativním RTG-snímku rukou (porovnání snímků rukou bez postižení a rukou s postižením mediokalcinózou, viz obr. 1 a obr. 2) dialyzo-

Obr. 1 | Nativní RTG - levá a pravá ruka bez postižení tepen mediokalcinózou



Obr. 2 | Nativní RTG - levá a pravá ruka s postižením tepen mediokalcinózou



ných pacientů. Ověřujeme hypotézu, že mediokalcinóza dialyzovaných pacientů je spojena s hyperfosfatemii, s deficitem vitamínu D a případně s nízkými, či naopak vysokými koncentracemi PTH.

Soubor pacientů a metodika

Studie je monocentrická, založená na průřezové analýze prospektivně sledovaných laboratorních a dalších dat dle protokolu sledování hemodialyzovaných pacientů na pracovišti (Hemodialyzační středisko Fakultní nemocnice Hradec Králové). Design studie lze označit jako historický a vzhledem k tomu, že studie byla neintervenci a nezahrnovala žádné procedury mimo zavedený vyšetřovací protokol a data byla zpracována anonymně, nebyl žádán přímý souhlas etické komise. Ke sledovaným parametrům patří kromě demografických a vybraných klinických dat pacientů také laboratorní ukazatele a nativní RTG-vyšetření rukou pro detekci mediokalcinózy tepen.

Laboratorní ukazatele byly vyšetřeny v rámci měsíčních kontrol. Krev pro analýzu byla odebrána ze zavedené dialyzační jehly nebo z dialyzačního centrálního žilního katétru po přípravě k napojení na mimotělní okruh, avšak ještě před podáním heparinu, vždy bezprostředně před první hemodialýzou v 1. týdnu v měsíci. Všechna stanovení byla provedena z krevního séra.

Koncentrace kalcia (S-Ca) a fosforu (S-P) jsou pravidelně vyšetřovány každý měsíc. Pro potřeby studie byla použita průměrná hodnota u každého jednotlivého pacienta z období od února do října 2020.

Koncentrace parathormonu (1–84PTH) byly ze stejných odběrů krve v únoru, dubnu, červnu a říjnu 2020, pro studii byla rovněž použita jejich průměrná hodnota. Koncentrace dihydroxycholekalCIFerolu (25D) byly stanoveny ve sledovaném období 3krát (únor, červen a říjen 2020), opět byla použita průměrná hodnota. Koncentrace kalcitriolu (1,25D) byly stanoveny jednorázově v únoru 2020.

Koncentrace parathormonu (1–84PTH) byly stanoveny metodou sendvičové enzymoimunoanalýzy na přístroji Liaison XL společnosti DiaSorin; koncentrace 25-hydroxyvitamínu D (25D) metodou kompetitivní enzymoimunoanalýzy na též přístroji. Koncentrace fosforu v séru (S-P) fotometrickou rutinní metodou na analyzátoru Cobas 8000 c702 společnosti Roche; koncentrace vápníku v séru (S-Ca) fotometrickou rutinní metodou na stejném analyzátoru.

V říjnu 2020 bylo v hemodialyzačním středisku dialyzováno celkem 126 osob. Do studie byli zařazeni ti pacienti, u kterých byl proveden nativní snímek rukou a současně u nich byla k dispozici nejméně 3 stanovení 1–84PTH (ze 4) a nejméně 2 stanovení 25D (ze 3). Vyřazeni byli 2 pacienti po totální paratyreoidektomii bez

autotransplantace. Dále byl vyřazen 1 muž léčený po většinu sledovaného období warfarinem.

Daným podmínkám vyhovělo 103 osob. U nich byl mimo jiné zaznamenán věk, přítomnost diabetes mellitus (definováno jako aktuální léčba perorálními antidiabetiky a/nebo inzulinem), údaj o předchozí transplantaci a délka dialyzačního léčení.

Všichni pacienti byli léčeni podle následujících pravidel: **(i)** Při koncentraci fosforu v séru vyšší než horní referenční rozmezí byly předepsány nekalciové vazače fosforu (preferenčně sevelamer karbonát) s instrukcí užívání vždy s jídlem. **(ii)** U všech pacientů byla zavedena léčba přípravkem Vigantol v dávce 5 000 IU týdně, pokud nebyla kontraindikace (významná hyperfosfatemie a/nebo hyperkalcemie), vyšší dávky Vigantolu byly předepsány pouze výjimečně; naopak, pokud byla přítomna mediokalcinóza a současně setrvalá hyperfosfatemie, Vigantol byl podáván omezeně, nebo podáván nebyl. **(iii)** Sekundární hyperparatyreóza byla léčena tzv. phosphate-first strategií, doplněním nativního vitamínu D a až poté aktivním vitamínem D (preferenčně parikalцитol parenterálně), a to popřípadě i v kombinaci cholekalCIFerolu s parikalцитolem [17]. **(iv)** Pokud byla i přes dosavadní postup koncentrace 1–84PTH setrvala vysoká nebo dále narůstala, byla do terapie vřazena léčba kalcimimetiky (nikdy však ne při hypokalcemii), historicky v perorální formě (cinakalcet), nově pak parenterálně (etelkalcetid). **(v)** Standardní koncentrace difuzibilního kalcia v dialyzačním roztoku je 1,5 mmol/l, koncentrace 1,75 mmol/l není používána vůbec a koncentrace 1,25 mmol/l je používána pouze s cílem stimulace aktivity příštítných tělísek u jednotlivých pacientů. **(vi)** Standardní dialyzační roztok je bikarbonátový s přidaným acetátem v koncentraci 3 mmol/l (roztok BIK) s konečnou koncentrací bikarbonátu 32 mmol/l a difuzibilního hořčíku 0,5 mmol/l, bezacetátový roztok obsahující 0,8 mmol/l koncentraci citrátu (roztok BIC) je používán pouze přechodně u vybraných pacientů (indikace nesouvisící s kostním metabolismem) nebo cíleně u pacientů s hypoparatyreózou. **(vii)** Základním postupem v prevenci hyperfosfatemie jsou dietní opatření; dále jsou součástí komplexu péče o pacienty v dialyzačním středisku opakované edukace a konzultace. **(viii)** Dialyzační strategie je zaměřena na co nejvyšší možnou účinnost eliminace fosforu v krvi a je kontrolována a případně upravována nejméně v měsíčních intervalech. **(ix)** U pacientů s hyperparatyreózou je vždy provedena sonografie krku školeným sonografistou, nález je vzat v úvahu pro další rozvahu o terapii, zejména pro případ indikace k paratyreoidektomii. **(x)** Pokud přetrvává vysoká koncentrace PTH i přes stávající individualizovanou a cílenou léčbu, zejména za podmínek trvalé hyperfosfatemie a pozitivního sonografického nálezu (alespoň 1 ze

3 rozměrů velikosti tělíska tělíska > 10 mm či objem tělíska $\geq 0,5$ ml), je zvažována a indikována paratyreoidektomie. **(xi)** U všech pacientů s nálezem kalcifylaxe ve spojení s hyperparatyreózou je okamžitě indikována a provedena paratyreoidektomie. **(xii)** Pacienti s mediokalcinózou a postupně i ostatní dialyzovaní pacienti jsou v případě potřeby antikoagulační terapie léčeni buď nízkomolekulárním heparinem nebo přípravky ze skupiny nových perorálních antikoagulancií (NOAC). Warfarin totiž inhibuje na vitamínu K dependentní matrix-GLA-protein, který je významným lokálním inhibitozem kalcifikací cévní stěny.

Pro zpracování byla použita základní demografická statistika (průměr a směrodatná odchylka, případně medián a mezikvartilové rozmezí/IQR – interquartile range) a jednoduchá lineární korelace (koeficient r). Rozdíly mezi podskupinami byly hodnoceny pomocí nepárového t-testu s nerovností rozptylu hodnot. Kategorické hodnoty (výskyt ano-ne) byly zpracovány pomocí chí-kvadrát (χ^2) testu. Jako statisticky významné byly zvažovány rozdíly na hladině významnosti < 0,05. Ke zpracování byl použit statistický software Statistika.

Výsledky

Základní soubor zahrnuje 103 hemodialyzovaných pacientů; základní charakteristiky jsou uvedeny v **tab. 1**.

Laboratorní analýza potvrdila vysoký výskyt sekundární hyperparatyreózy, spolu s častou hyperfosfatemii. I přes léčbu Vigantolem jsou u většiny pacientů průměrné hodnoty 25D v krvi nižší než dolní hranice referenčního rozmezí, přesto však významně vyšší ve srovnání s obdobím před zahájením suplementace [17]. Koncentrace kalcitriolu jsou ve shodě s očekáváním nízké. Nikdo z pacientů neměl zaznamenanou hyperkalcemii a sérové koncentrace kalcia jsou nejméně u čtvrtiny pacientů nízké.

Vzhledem k tomu, že sledované období zahrnovalo zimní i letní měsíce, byly sérové koncentrace 25D analyzovány samostatně v jednotlivých intervalech měření. Hodnoty v jednotlivých obdobích se nelišily (**tab. 2**).

Mezi jednotlivými sledovanými laboratorními ukazateli nebyly zjištěny lineární souvislosti (resp. korelace), s výjimkou přímé pozitivní korelace s koncentrací 1–84PTH a P ($r = 0,20$, $p = 0,01$), **tab. 3**, korelaci je však třeba brát jako orientační (koncentrace 1–84PTH nemusí nutně mít homogenní rozložení).

Soubor zahrnuje 40 žen a 63 mužů; mezi ženami a muži nebyl zaznamenán žádný rozdíl ve věku a ve sledovaných laboratorních ukazatelích. U žen byl nižší počet předchozích transplantací (5 %) oproti mužům (17 %), tento ukazatel (předchozí transplantace) však nijak neovlivňoval ani laboratorní ukazatele, ani přítomnost mediokalcinózy. Výskyt cévních kalcifikací však byl vyšší u mužů (71 % vs 50 %; $p = 0,01$).

Mediokalcinóza cév rukou byla detekována celkem u 65 osob (tj. 63 % souboru). Jak uvedeno, početnější zastoupení bylo u mužů. Žádný z laboratorních ukazatelů nebyl mezi podskupinami (kalcifikace ANO vs kalcifikace NE) statisticky rozdílný. Předchozí transplantace byly zastoupeny zcela shodně ($N = 7$ v obou situacích). Podskupiny se nelišily ani věkem. Jediný rozdíl byl v zastoupení diabetes mellitus (viz dále).

Diabetes mellitus byl přítomen u poloviny pacientů, mezi muži a ženami bylo zastoupení shodné. Zatímco u osob s kalcifikacemi byl diabetes mellitus zaznamenán v 65 %, u osob bez detekce mediokalcinózy bylo zastoupení diabetes mellitus ve 26 % ($p = 0,001$).

Hypotézy vyslovené na základě výsledků

Hypotéza 1: mediokalcinóza a sérové koncentrace fosforu

Ověřovali jsme, zda mediokalcinóza je častější u pacientů s vyššími/vysokými koncentracemi sérového fosforu

Tab. 1 | Základní laboratorní charakteristika souboru hemodialyzovaných pacientů (N = 103)

N = 103	průměr \pm SD	medián (IQR)
1-84PTH (pmol/l)	30,0 \pm 20,6	26 (15,4–43,7)
25D (nmol/l)	58,4 \pm 17,2	59,6 (46,9–67,0)
1,25D (pmol/l)*	30,2 \pm 20,4	35,2 (26,1–50,7)
S-P (mmol/l)	1,70 \pm 0,42	1,61 (1,49–1,91)
S-Ca (mmol/l)	2,16 \pm 0,13	2,15 (2,10–2,22)

* Koncentrace 1,25D vyšetřena u 90 osob IQR – mezikvartilové rozmezí/interquartile range

Tab. 2 | Sérové koncentrace 25D v jednotlivých měřeních (únor, červen a říjen)

25D (pmol/l), měsíc roku 2020	průměr (SD), N = 103
únor	58,4 \pm 21,0
červen	57,4 \pm 17,6
říjen	59,9 \pm 20,6
průměrná hodnota 3 měření	58,4 \pm 17,2

Tab. 3 | Jednoduché korelační koeficienty – vztah 1-84PTH k ostatním veličinám

veličiny	korelační koeficient r	hodnota p
1-84PTH vs 25D (N = 103)	-0,118	n.s.
1-84PTH vs Ca (N = 103)	0,024	n.s.
1-84PTH vs P (N = 103)	0,202	0,01

foru (S-P). I když numericky se skutečně jeví, že pacienti bez mediokalcinózy mají S-P koncentraci nižší (průměr 1,65 mmol/l) než pacienti s mediokalcinózou (1,80 mmol/l), rozdíl není statisticky významný: hypotézu jsme tedy nepotvrdili.

Následně jsme porovnali výskyt mediokalcinózy u podskupiny pacientů s koncentrací fosforu v séru v 1. kvartilu ($\leq 1,4$ mmol/l) a 4. kvartilu ($\geq 1,91$ mmol/l). Výskyt mediokalcinózy tepen rukou byl 75% u pacientů s koncentrací fosforu v 1. kvartilu oproti 52 % u pacientů s nejvyšší koncentrací fosforu v séru. Jednoznačný vztah k sérovým koncentracím fosforu a výskytu mediokalcinózy nebyl potvrzen.

Hypotéza 2: mediokalcinóza a hladiny vitamínu D

Více než tři čtvrtiny pacientů (88 osob) měly koncentraci 25D v séru < 75 nmol/l (tj. pod dolní referenční mezí), mediokalcinóza byla detekována v 63 %. Pouze 15 osob mělo hladinu 25D > 75 nmol/l, mediokalcinóza zde byla detekována v 60 %. Nepotvrdili jsme protektivní vliv fyziologických koncentrací 25D z hlediska rozvoje mediokalcinózy, avšak rozdíl v koncentracích 25D u jednotlivých pacientů byl natolik malý, že spolehlivá analýza nebyla možná.

Hypotéza 3: mediokalcinóza a koncentrace 1–84PTH v krvi

Průměrné koncentrace 1–84PTH u pacientů s mediokalcinózou prstů ruky (N = 38) byly 32,1 pmol/l, u pacientů bez mediokalcinózy byly 29,0 pmol/l (ns).

Vzhledem k velkému rozptylu hodnot 1–84PTH v obou těchto podskupinách jsme následně analyzovali vztah mezi 1–84PTH a nálezem mediokalcinózy v jednotlivých kvartilech hodnot 1–84PTH. Medián hodnot 1–84PTH v 1. kvartilu byl 9,1 pmol/l a ve 4. kvartilu 55,6 pmol/l (průměrné hodnoty 9,3 vs 59,0 pmol/l). I přes takto markantní rozdíl v koncentracích 1–84PTH se zastoupení mediokalcinózy nelišilo – mediokalcinóza byla přítomna u 19 pacientů (73 %) s koncentracemi 1–84PTH v 1. kvartilu a shodně tak i u pacientů s hodnotami 1–84PTH ve 3. kvartilu. Výskyt kalcifikací cév je tedy velmi vysoký při koncentracích 1–84PTH spadajících mezi nejnižší i nejvyšší hodnoty.

Výskyt mediokalcinózy však byl významně nižší u pacientů ve 2. a 3. kvartilu hodnot 1–84PTH; celkový počet pacientů s mediokalcinózou zde byl 18, tj. 34 % ($p = 0,001$).

Diskuse

První zprávy, že porucha minerálového metabolismu, resp. vysoká koncentrace fosforu souvisí s kardiovaskulárními komplikacemi, byly publikovány již před více než 20 lety [4]. V roce 2004 a poté opakovaně byla doložena vyšší mortalita pacientů s hyperfosfatémií [16,18].

Fosfor se na vzniku kalcifikací podílí aktivně. Při hyperfosfatémii se fenotyp buňky hladké cévní svaloviny mění ve fenotyp podobný kostním buňkám. Ty pak produkují matrix, do které se ukládá fosfor spolu s vápníkem, a to bez ohledu na koncentraci kalcia v krvi. Jak již bylo uvedeno, kalcifikační děj a jeho intenzitu ovlivňuje mnoho dalších faktorů [10,12,19].

I když aktivní role fosforu má při selhání ledvin zřejmě hlavní význam, pro vznik kalcifikací je podstatné porušení rovnováhy mezi ochrannými (fetuin A; matrix GLA-protein) a prokalcifikačními vlivy (viz role fosforu; ale i zánět, malnutrice) [20,21]. Vitamin D má ke kalcifikacím duální vztah, rizikové jsou vysoké, ale i příliš nízké koncentrace [22,23]. Nově se intenzivně zkoumá význam nových látek ovlivňujících kost a kostní minerálovou homeostázu (FGF-23; sklerostin) [24–26].

Mediokalcinóza tepen je u dialyzovaných pacientů bohužel častá. I v našem souboru jsme potvrdili velmi vysoký výskyt této komplikace (65 pacientů ze 103, tj. 63,1 %). Samotnou mediokalcinózu a rozsah jejího poškození lze hodnotit více metodami, my jsme zvolili nejjednodušší, avšak v literatuře dobře akceptovaný postup [27,28]. Digitální arterie rukou prakticky nejsou postiženy procesem aterosklerózy a detekce mediokalcinózy je zde spolehlivá. Protože postižení bylo prakticky vždy vícečetné, či dokonce difúzní, klasifikovali jsme nález pouze kvalitativně (ano-ne).

Vysoký výskyt mediokalcinózy musíme považovat za negativní charakteristiku. Zjišťovali jsme proto, nakolik je mediokalcinóza podmíněna základními laboratorními ukazateli spadajícími do laboratorní komponenty CKD-MBD.

První hypotéza se opírala o již zmíněnou příčinnou souvislost mezi vznikem cévních kalcifikací a hyperfosfatémií (viz doklady o aktivní roli fosforu v genezi kalcifikací) [11,12,29]. I když jsme zohlednili faktor času (interval 9 měsíců), jednoznačný vztah mezi S-P přítomností mediokalcinózy jsme nezjistili. Tento nález je překvapivý, avšak může být vysvětlen vlivem dalších faktorů. Poměrně často vidáme, že pacienti s nízkou koncentrací S-P fosforu jsou malnutriční. Navíc, malnutrice je u dialyzovaných pacientů často spojena se zánětem, který sám o sobě je rovněž prokalcifikační [21].

I když samotná hyperfosfatémie v našem souboru nebyla s kalcifikacemi přímo spojena, je nutné vzít v úvahu roli fosforu v patogenezi SHPT [30,31] a často zmiňovanou uremickou toxicitu fosforu.

Druhá hypotéza se opírala o dokumentovaný „U“ vztah mezi kalcifikacemi a stavem zásob vitamínu D, resp. jeho sérovými koncentracemi [22,23]. Většina pacientů měla hladinu 25D v pásmu mírného deficitu, u menší části byly hladiny 25D ve fyziologickém rozmezí. Rozptyl hodnot byl poměrně malý a mediokalcinóza u našich pacientů

nebyla závislá na hladině 25D. Povšechně nižší hladina nativního vitamínu D mohla však vztah hladin vitamínu D k nálezům mediokalcinózy zakrýt. Možnost, že kalcifikace byly způsobeny hyperkalcemií či vysokými koncentracemi 25D, však vylučujeme.

Vztah sérových koncentrací kalcia k mediokalcinóze je sporný. Hyperkalcemie je jistě riziková (v našem souboru nebyla pozorována), avšak sérové koncentrace kalcia u dialyzovaných pacientů nejsou samy o sobě vypovídající ohledně osudu přijatého vápníku v organizmu [32,33]. V tomto kontextu je vhodné zmínit, že vynechání kalciových vazačů a suplementace kalciovými přípravky sice sníží výskyt nejzávažnějších forem kalcifikací, avšak pravděpodobně může souviset s osteoporotickou komponentou kostní nemoci [2,3,16]. Složitost vztahu mezi příjmem kalcia, cévní stěnou a kostní strukturou podtrhují zcela recentní zjištění o úpravě osteoporózy při kalciové suplementaci [34].

Třetí ověřovanou hypotézou byla souvislost mezi koncentrací PTH a přítomností mediokalcinózy. Koncentrace PTH podmiňuje rychlost kostního obratu. Pokud je koncentrace příliš nízká (hypoparatyreóza), je kostní obrat utlumen a dispozice k ukládání fosforu spolu s vápníkem do cévní stěny je vyšší. Naopak, při vystupňované hyperparatyreóze je kostní obrat natolik vysoký, že resorbované množství kalcia a fosforu je vyšší než to, které se do kosti může zpět zabudovat. Opět, i tato situace je predispozicí pro cévní kalcifikace. Při selhání ledvin je spřažení mezi osteoblasty a osteoklasty zachováno, avšak při dané koncentraci PTH je kostní obrat nižší, než by byl u osob bez onemocnění ledvin (tzv. rezistence skeletu na PTH). Jeví se, že pro zachování pokud možno fyziologického kostního obratu je třeba vyšších koncentrací PTH, než jsou koncentrace fyziologické [35]. Ovšem jak vysoké koncentrace PTH jsou optimální, není stále jasné, arbitrárně lze uvést přibližně 2- až 3násobek horního referenčního rozmezí; individuální hodnoty však budou jistě různé.

Posouzení koncentrací PTH a jejich srovnání mezi různými soubory je zatíženo nejistotou, plynoucí z rozdílné laboratorní metodiky [36]. V naší studii a na našem pracovišti se pracuje s testy tzv. 3. generace; proto u výsledkové části označujeme parathormon zkratkou 1–84PTH.

Další okolností, důležitou pro posuzování koncentrací PTH, na rozdíl od například posuzování fosfatemie nebo hladin vitamínu D, je významná variabilita koncentrací PTH v čase [37]. Aktuální koncentrace PTH (bez ohledu na metodu stanovení) je vždy podmíněna 3 na sobě nezávislými komponentami: (i) sekreční, tj. akutní, resp. aktuální uvolnění preformovaného PTH (aktuální odezva během minut) (ii) komponenta reflektující tvorbu PTH (přepis genu pro PTH, řízeno aktivním vitamínem D plus životnost genového transkriptu pro

PTH, kterou mimo jiné významně prodlužuje vysoká koncentrace fosforu) (iii) a také vlastní velikost tělísek. Hyperplastická tkáň odpoví na identický podnět mnohonásobně více než tkáň fyziologických rozměrů. K odclonění těchto vlivů byla pro analýzu použita průměrná koncentrace PTH za sledované období, s podmínkou dostupnosti nejméně 3 hodnot v tomto intervalu.

Při analýze celého souboru jsme vztah mezi koncentrací 1–84PTH a výskytem mediokalcinózy nezjistili. Protože však z hlediska kalcifikačního rizika jsou si (příliš) nízké a (příliš) vysoké koncentrace PTH podobné, doplnili jsme samostatnou analýzu po rozdělení souboru na kvartily koncentrací 1–84PTH: 1. kvartil (nejnižší hodnoty) a 4. kvartil (nejvyšší hodnoty 1–84PTH) byly spojeny s téměř 2násobným výskytem mediokalcinózy v porovnání s koncentracemi 1–84PTH v rozmezí 2. a 3. kvartilu. Tento nálezn je v plném souladu s uvedeným vztahem mezi kostním obratem (podmíněným koncentrací PTH) a rizikem kalcifikací.

Naše výsledky potvrdily tezi, že nejdůležitější ochranou před vznikem cévních kalcifikací (zde charakterizovaných nálezem mediokalcinózy tepen rukou) je udržení koncentrací PTH v hodnotách, které s nejvyšší pravděpodobností nejsou spojeny ani s adynamickou kostní nemocí, resp. s příliš nízkým kostním obratem [38], ale ani s akcentovanou hyperparatyreózou, tj. s extrémně vystupňovaným kostním obratem.

Vzhledem k tomu, že jsme současně doložili, že koncentrace 1–84PTH je vyšší při vyšších koncentracích fosforu v séru, je patrné, že samotná korekce fosforu, resp. zabránění hyperfosfatemie zůstává velmi důležitým požadavkem v léčbě kostního a minerálového metabolismu pacientů v dialyzačním programu.

Nativní snímek rukou umožní dostatečně spolehlivě odlišit mediokalcinózu od kalcifikované aterosklerózy (lineární zobrazení mediokalcinózy). Přes to, že mediokalcinózu nelze považovat za cévní komplikaci asociovanou s diabetes mellitus, byl nálezn mediokalcinózy u dialyzovaných diabetiků významně vyšší. Jednou z možností jsou obecně nižší koncentrace PTH a vyšší riziko adynamické kostní nemoci u dialyzovaných diabetiků [39]. S tímto je ve shodě náš nálezn, podle kterého bylo zastoupení diabetiků téměř 2krát vyšší u pacientů s hodnotami 1–84PTH v nejnižším kvartilu než u pacientů s hodnotami 1–84PTH v nejvyšším kvartilu. Definitivní odpověď však naše výsledky neposkytují, problematika je jistě mnohem širší.

V literatuře je často zmiňována sezonní variabilita koncentrací vitamínu D [40], sami jsme ji ale v předchozí práci nepotvrdili [17] a nepotvrzujeme ji ani nyní. Domníváme se, že pokud je vitamín D dodáván formou suplementace, sezonní vliv se u dialyzovaných pacientů neuplatní. Tento názor však nelze formulovat jako

důkaz a případný sezonní charakter hladin vitamínu D u dialyzovaných pacientů je třeba dále studovat.

Ukázalo se, že vztah mezi cévní a laboratorní komponentou CKD-MBD není zcela jednoznačný. Potvrdili jsme předpoklad vyššího rizika kalcifikací u nízkých i vysokých koncentrací PTH, tj. souvislost kalcifikací s nefyziologicky nízkým i vysokým kostním obrátem. Vyšší výskyt mediokalcinózy u pacientů s diabetes mellitus si rovněž vysvětlujeme tímto způsobem, neboť zastoupení velmi nízkých koncentrací PTH bylo u diabetiků významně častější než vysoké hodnoty PTH. Samotná hyperfosfatemie však nebyla pro přítomnost kalcifikací rozhodující: hypotetickým vysvětlením může být častá asociace nízkých koncentrací fosforu se zánnětem a malnutricí (v naší práci však nestudováno). Sami jsme nezjistili žádný vztah k hladinám vitamínu D, pravděpodobně proto, že rozptyl hodnot 25D byl malý.

Naše výsledky tedy jednoznačně ukazují, že samotná laboratorní komponenta je jen hrubým prediktorem kalcifikací a že samotný kalcifikační děj je jistě podmíněn mnoha dalšími vlivy. Do budoucna je nutné se zaměřit také na další kostní markery (FGF-23 a sklerostin).

Silnou stránkou naší studie je dlouhodobý standardizovaný protokol léčby i sledování poruchy fosfokalciového metabolismu, opakovaná měření v čase, kompletní sada výsledků včetně vyšetření mediokalcinózy cév a relativně velký soubor pacientů. Limitem výpovědi našich výsledků je částečně průřezový desing studie, kdy chybí sledování vývoje kalcifikací v čase; možným limitem je i kategorické hodnocení přítomnosti či absence kalcifikací. Doba sledování nemusela být dostatečná. Limitem posouzení výsledků je i metodika zpracování, při němž nebyla použita mnohorozměrná analýza.

Výskyt mediokalcinózy dialyzovaných pacientů je na tolik vysoký, že této problematice nutně musíme věnovat další pozornost.

Podpořeno programy MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906) a PROGRES Q40/14.

Literatura

- Moe S, Drueke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69(11): 1945–1953. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1038/sj.ki.5000414>.
- Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S et al. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4–G5D. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36(1):42–59. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1093/ndt/gfaa192>.
- Hsu CY, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis in patients with chronic kidney diseases: a systemic review. *Int J Mol Sci* 2020; 21(18): 6846. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.3390/ijms21186846>.
- Amann K, Gross ML, London GM et al. Hyperphosphataemia—a silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(9): 2085–2087. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1093/ndt/14.9.2085>.
- Rodriguez GM, Naves DM, Cannata Andia JB. Bone metabolism, vascular calcifications and mortality: associations beyond mere coincidence *J Nephrol* 2005; 18(4): 458–463.
- Covic A, Vervloet M, Massy ZA et al. Bone and mineral disorders in chronic kidney disease: implications for cardiovascular health and ageing in the general population. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(4): 319–331. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/S2213-8587(17)30310-8>.
- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013; 382(9889): 339–352. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4>.
- Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet* 2016; 388(10041): 276–284. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/S0140-6736(16)30508-6>.
- Tentori F, Blayney MJ, Albert JM et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3): 519–530. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.020>.
- Shroff R, Long DA, Shanahan C. Mechanistic insights into vascular calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(2):179–189. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1681/ASN.2011121191>.
- Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 2004; 95(6): 560–567. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1161/01.RES.0000141775.67189.98>.
- Lee SJ, Lee IK, Jeon JH et al. Vascular Calcification—New Insights Into Its Mechanism *Int J Mol Sci* 2020; 21(8): 2685. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.3390/ijms21082685>.
- Kakani E, Elyamny M, Ayach T et al. Pathogenesis and management of vascular calcification in CKD and dialysis patients. *Semin Dial* 2019; 32(6): 553–561. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1111/sdi.12840>.
- Yamada S, Giachelli CM. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone* 2017; 100: 87–93. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.bone.2016.11.012>.
- Benz K, Hilgers KF, Daniel C et al. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: The Role of Inflammation. *Int J Nephrol* 2018; 4310379. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1155/2018/4310379>.
- KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017; 7(1): 1–59. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001>.
- Dusilová Sulková S, Šafránek R, Vávrová J et al. Low-dose cholecalciferol supplementation and dual vitamin D therapy in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2015; 47(1): 169–176. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0842-7>.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4): 607–617. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1053/ajkd.1998.v31.pm9531176>.
- Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *Am Soc Nephrol* 2004; 15(11): 2857–2867. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1097/01.ASN.0000141960.01035.28>.
- Xiaoling Y, Kooman JP, van der Sande FM. Relationship between serum phosphate levels and survival in chronic hemodialysis patients: interactions with age, malnutrition and inflammation. *Clin Kidney J* 2021; 14(1): 348–357. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1093/ckj/sfz143>.
- Choi SR, Lee IK, Cho JA. Malnutrition, inflammation, progression of vascular calcification and survival: Inter-relationships in hemodialysis patients. *PLoS One* 2019; 14(5): e0216415. Dostupné z DOI: <https://doi: 10.1371/journal.pone.0216415>.

22. Shroff R, Egerton M, Bridel M et al. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(6):1239–1246. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1681/ASN.2007090993](https://doi.org/10.1681/ASN.2007090993)>.
23. Wang J, Zhou JJ, Robertson GR et al. Vitamin D in Vascular Calcification: A Double-Edged Sword? *Nutrients* 2018; 10(5): 652. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.3390/nu10050652](https://doi.org/10.3390/nu10050652)>.
24. Pelletier S, Confavreux CB, Haesebaert J et al. Serum sclerostin: the missing link in the bone-vessel cross-talk in hemodialysis patients? *Osteoporos Int* 2015; 26(8): 2165–2174. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1007/s00198-015-3127-9](https://doi.org/10.1007/s00198-015-3127-9)>.
25. Figurek A, Rroji M, Spasovski G. Sclerostin: a new biomarker of CKD-MBD. *Int Urol Nephrol* 2020; 52(1): 107–113. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1007/s11255-019-02290-3](https://doi.org/10.1007/s11255-019-02290-3)>.
26. Chen Y, Chen YX, Huang C. The Clinical Value of Klotho and FGF23 in Cardiac Valve Calcification Among Patients with Chronic Kidney Disease. *Int J Gen Med* 2021; 14: 857–866. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.2147/IJGM.S299197](https://doi.org/10.2147/IJGM.S299197)>.
27. Nam HS, Lee SM, Jeong FG et al. Vascular Calcification on Plain Radiographs Is Related with the Severity of Lesions Detected by Coronary Angiography in Dialysis Patients. *Tohoku J Exp Med* 2015; 235(2): 135–144. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1620/tjem.235.135](https://doi.org/10.1620/tjem.235.135)>.
28. Taylor EM, Wu WW, Ruan Q et al. Coronary Artery Disease Association With Arterial Calcifications on Routine Hand Radiographs. *J Hand Surg Am* 2019; 44(12): 1060–1065. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1016/j.jhssa.2019.10.004](https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2019.10.004)>.
29. Cozzolino M, Ciceri P, Galassi A et al. The Key Role of Phosphate on Vascular Calcification Toxins (Basel) 2019; 11(4): 213. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.3390/toxins11040213](https://doi.org/10.3390/toxins11040213)>.
30. Silver J, Naveh-Many T. Phosphate and the parathyroid. *Kidney Int* 2009; 75(9): 898–905. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1038/ki.2008.642](https://doi.org/10.1038/ki.2008.642)>.
31. Vervloet MG, Sezer S, Massy ZA et al. The role of phosphate in kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13(1): 27–38. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1038/nrneph.2016.164](https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.164)>.
32. Evenepoel P, Viaene L, Meijers B. Calcium balance in chronic kidney disease walking the tightrope. *Kidney Int* 2012; 81(11): 1057–1059. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1038/ki.2012.33](https://doi.org/10.1038/ki.2012.33)>.
33. Hill KM, Martin BR, Wastney ME et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3–4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83(5): 959–966. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1038/ki.2012.403](https://doi.org/10.1038/ki.2012.403)>.
34. Hashimoto H, Shikuma S, Mandai S et al. Calcium-based phosphate binder use is associated with lower risk of osteoporosis in hemodialysis patients. *Sci Rep* 2021; 11(1): 1648. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1038/s41598-021-81287-4](https://doi.org/10.1038/s41598-021-81287-4)>.
35. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V et al. Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients with CKD Treated by Dialysis. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(4): 559–566. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.023](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.023)>.
36. Soliman M, Hassan W, Yaseen M et al. PTH assays in dialysis patients: Practical considerations *Semin Dial* 2019; 32(1): 9–14. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1111/sdi.12743](https://doi.org/10.1111/sdi.12743)>.
37. Souberbielle JK, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Int* 2010; 77(2): 93–100. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1038/ki.2009.374](https://doi.org/10.1038/ki.2009.374)>.
38. Bover J, Ureña P, Brandenburg V et al. Adynamic bone disease: from bone to vessels in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2014; 34(6): 626–640. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.09.008](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2014.09.008)>.
39. Inaba M, Nagasue K, Okuno S et al. Impaired secretion of parathyroid hormone, but not refractoriness of osteoblast, is a major mechanism of low bone turnover in hemodialyzed patients with diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(6): 1261–1269. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1053/ajkd.2001.27423](https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.27423)>.
40. Kleine CE, Obi Y, Streja E et al. Seasonal variation of serum 25-hydroxyvitamin D and parameters of bone and mineral disorder in dialysis patients. *Bone* 2019; 124: 158–165. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1016/j.bone.2019.03.003](https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.03.003)>.

Dodržiavanie nefarmakologických postupov v liečbe postmenopauzálnej osteoporózy: pilotná štúdia

Adherence to non-pharmacological procedures in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a pilot study

Gabriela Kuriplachová¹, Lucia Demjanovič Kendrová², Andrea Lengyelová¹, Silvia Cibříková¹, Pavol Nechvátal², Martina Pavúková¹

¹Katedra ošetrovateľstva, Fakulta zdravotníckych odborov Prešovskej univerzity v Prešove

²Katedra fyzioterapie, Fakulta zdravotníckych odborov Prešovskej univerzity v Prešove

✉ **PhDr. Gabriela Kuriplachová, PhD.** | gabriela.kuriplachova@unipo.sk | www.unipo.sk

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 10. 2. 2021

Accepted | Prijaté po recenzii | Přijato po recenzii 26. 3. 2021

Abstrakt

Ciel: Cieľom tejto multicentrickej prierezovej štúdie bolo zistiť signifikantné rozdiely v dodržiavaní odporúčaných nefarmakologických postupov u žien v období postmenopauzy v závislosti od veku, BMI (Body Mass Index) a dĺžky liečby. **Metódy:** Štúdia bola zrealizovaná v roku 2018 v troch zdravotníckych centrách na území Slovenska. Zúčastnilo sa jej 174 respondentiek (žien) vo veku 52–75 rokov (SD ± 6,31). Inklúznymi kritériami pre zaradenie respondentiek do štúdie boli postmenopauza a postmenopauzálna osteoporóza diagnostikovaná na základe hodnôt BMD (Bone Mineral Density). Údaje boli zbierané vstupným anamnestickým rozhovorom a boli doplnené antropometrickými meraniami. Na zistenie postojov respondentiek k dodržiavaniu nefarmakologických postupov bol použitý neštandardizovaný dotazník s Likertovou škálou od 1 do 5 bodov. Pre štatistickú komparáciu údajov bol použitý ANOVA test. Na zistenie signifikantných korelačných vzťahov medzi premennými bola použitá Spearmanova korelačná analýza. **Výsledky:** V štúdiu bol zistený slabý korelačný vzťah medzi BMI a stravovacími návykmi ($r = 0,17$; $p = 0,02$) a slabý korelačný vzťah medzi vekom a primeranou konzumáciou alkoholu ($r = 0,20$; $p = 0,01$). Dĺžka liečby ochorenia nemala vplyv na dodržiavanie nefarmakologických postupov. **Záver:** Vzhľadom na zistené výsledky sa vyžaduje hlbšie preskúmanie problematiky s väčším vekovým rozpätím žien. Zameranie pozornosti na druhy kondičných cvičení a ich prospešný vplyv na zdravie by mohli byť predmetom ďalšieho skúmania v liečbe postmenopauzálnej osteoporózy.

Kľúčové slová: nefarmakologická liečba – osteoporóza – prevencia – riziko fraktúry – rizikové faktory

Abstract

Aim: The aim of this multicenter cross-sectional study was to identify significant differences in adherence to recommended non-pharmacological procedures in postmenopausal women depending on age, BMI (Body Mass Index) and duration of treatment. **Methods:** In the year 2018, the study was carried out in three health centers in Slovakia. It was attended by 174 respondents (women) aged 52–75 years (SD ± 6.31). Inclusive criteria for inclusion of respondents in the study were postmenopause and postmenopausal osteoporosis, diagnosed based on BMD (Bone Mineral Density) values. Data were collected by an initial anamnestic interview, which were supplemented by anthropometric measurements. A non-standardized questionnaire with a Likert scale from 1–5 points was used to determine the respondent's attitudes towards adherence to non-pharmacological procedures. ANOVA test was used for statistical comparison of data. Spearman's correlation analysis was used to determine significant correlations between variables. **Results:** The study found weak correlation between BMI and eating habits ($r = 0.17$;

$p = 0.02$) and weak correlation between age and adequate alcohol consumption ($r = 0.20$; $p = 0.01$). The duration of treatment of the disease did not affect adherence to non-pharmacological procedures. **Conclusion:** In view of the results obtained a deeper examination of the issue with a larger age range of women is required. Focusing on the types of fitness exercises in the treatment of postmenopausal osteoporosis and their protective significance for health could be the subject of further research.

Key words: fracture risk – non-pharmacological treatment – osteoporosis – prevention – risk factors

Úvod

Osteoporóza je progresívne systémové ochorenie kostí charakterizované znížením kostnej denzity (BMD – Bone Mineral Density) a kvalitatívnymi zmenami na kostiach v organickom a anorganickom komponente s poruchou mikroarchitektúry. Tento stav následne spôsobuje fragilitu kostí a vyššie riziko zlomenín [1,2]. Osteoporóza predstavuje závažný zdravotný, sociálny a ekonomický problém [3]. Výskyt ochorenia rastie s vekom, postihuje ženy aj mužov. V Európskych krajinách je postihnutých osteoporózou približne 20 % žien a 5 % mužov vo veku 50–70 rokov [2]. Prevalencia osteoporózy sa v slovenskej populácii odhaduje približne na 6 % [4]. Výskyt osteoporózy je častejší u žien v období postmenopauzy oproti ženám pred menopauzou. Postmenopauzálna osteoporóza súvisí s poklesom estrogénov v hormonálnom profile ženy a prítomnými rizikovými faktormi. Priemerný vek menopauzy je v súčasnosti približne 49–51 rokov života ženy [5]. Menopauza sa môže vyskytnúť aj u mladších žien, kedy ide o predčasnú menopauzu.

V priebehu života býva väčšina žien bez klinických príznakov do obdobia, kým neutrpia zlomeninu. Hlavnou klinickou manifestáciou je u nich fraktúra kosti v oblasti distálneho predlaktia, fraktúra stavcov chrbtice a proximálneho konca femuru. Dorzolumbálne bolesti, progresívna strata telesnej výšky alebo dorzálna kyfóza môžu mať za následok funkčné zmeny v respiračnom a gastrointestinálnom systéme, čo zhoršuje celkový priebeh ochorenia [6]. Cieľom komplexnej liečby postmenopauzálnej osteoporózy je udržať požadované množstvo a kvalitu kostnej hmoty, zabrániť fraktúram a zmierniť ich klinické dôsledky na organizmus.

Liečba si vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu, pričom v komplexnej liečbe sa dôraz kladie na farmakologické a nefarmakologické postupy, ktorých spoločným základom je dostatočný príjem vápnika a vitamínu D. Farmakologická liečba si vyžaduje individuálny prístup, zohľadňuje laboratórne parametre krvi a moču, výsledky diagnostických zobrazovacích metód, riziko fraktúry, prítomné komorbidity a pod. Špecifické farmakologické skupiny a ich kombinácia prekračuje obsahový rámec témy, preto sa o nich v príspevku nezmiňujeme.

Z nefarmakologických postupov sa odporúča zmena životného štýlu: úprava stravy (vyvážené množstvo pri-

jatých bielkovín, primerané množstvo vitamínu D a vápnika), úprava BMI, primeraná fyzická aktivita, eliminácia fajčenia, primeraná konzumácia alkoholu a kávy, ale i opatrenia zamerané na prevenciu pádov v domácom prostredí a pravidelné denzitometrické vyšetrenia. Mnohé rizikové faktory súvisiace s ochorením možno správnou edukáciou ovplyvniť, a tak prispieť k zdravšiemu životnému štýlu, minimalizácii zdravotných problémov a k efektívnejšej liečbe postmenopauzálnej osteoporózy.

Cieľ

Hlavným cieľom štúdie bolo zistiť mieru dodržiavania nefarmakologických postupov v skupine žien s postmenopauzálnou osteoporózou v závislosti od dĺžky liečby, veku a hodnôt BMI (Body Mass Index).

Dodržiavanie odporúčaných nefarmakologických postupov môže výrazne prispieť k eliminácii následkov osteoporózy, ako sú fraktúry, bolesť kĺbov a chrbtice, obmedzená pohyblivosť a znížená kvalita života, resp. znížiť úmrtnosť chorých spôsobenú následkom úrazu.

Materiál a metodika

Do výberového súboru bolo zaradených 174 respondentiek (žien) s postmenopauzálnou osteoporózou. Rozhranie veku respondentiek bolo 52–75 rokov ($SD \pm 6,31$).

Išlo o multicentrickú prierezovú štúdiu, ktorá bola zrealizovaná v roku 2018 v 3 zdravotníckych zariadeniach Bratislavského, Banskobystrického a Prešovského kraja na území Slovenska. Do štúdie boli zapojené reumatologické ambulancie po akceptačnom súhlase príslušných etických komisií. Inklúznymi kritériami pre zaradenie respondentiek do štúdie boli postmenopauza zistená na základe hormonálneho profilu a postmenopauzálna osteoporóza diagnostikovaná na základe hodnôt BMD v oblasti bedrovej chrbtice a proximálneho femuru. Hodnotenie kostnej denzity vychádzalo z klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO, 2010), podľa ktorej pokles hodnoty T-skóre $< -2,5$ SD zodpovedalo osteoporóze [7,8].

Exklúznymi kritériami pre vylúčenie respondentiek zo štúdie boli ochorenie štítnej žľazy (hypertyreóza), ochorenie nadobličiek (hyperkortizolizmus) a malabsorpčný syndróm. Ostatné ochorenia vedúce k sekundárnej osteoporóze, ktoré by mohli ovplyvniť výber respondentiek, neboli v našej štúdii zisťované. Pre zistenie posto-

jov k dodržiavaniu odporúčaných nefarmakologických postupov bol použitý neštandardizovaný dotazník, ktorý obsahoval uzatvorené a otvorené položky. Pre zistenie miery súhlasu, resp. nesúhlasu s tvrdením v dotazníku bola použitá Likertova škála s hodnotiacim skóre od 1–5 bodov. Číslo 1 znamenalo negatívny postoj a číslo 5 pozitívny postoj. Pre štatistickú komparáciu bol použitý ANOVA test. Na zistenie signifikantných korelačných vzťahov medzi premennými bola použitá Spearmanova korelačná analýza. Štatistická analýza bola vykonaná pomocou softvéru Štatistika 12. Na zhrnutie kategóriálnych premenných bola použitá absolútna početnosť

a percentuálne zastúpenie. Spojité premenné boli opísané z hľadiska strednej a štandardnej odchýlky. Úroveň štatistickej významnosti bola stanovená na hodnotu $p < 0,05$.

Výsledky

Štúdie sa zúčastnilo 174 respondentiek s postmenopauzálnou osteoporózou, ktoré spĺňali výberové kritériá. Priemerný vek respondentiek bol 62 rokov (min = 52; max = 75). Najväčšiu skupinu výberového súboru tvorili respondentky v rozmedzí 60–67 rokov ($n = 73$), najmenšiu skupinu v rozmedzí 68–75 rokov ($n = 42$).

Respondentky liečené do 10 rokov (40,2 %) tvorili najväčšie zastúpenie v našom súbore oproti respondentkám liečených do 20 rokov (5,8 %). Základné charakteristiky skúmaného súboru sú uvedené v **tab. 1**.

V štúdii sa sledovali ďalšie objektívne merateľné údaje: BMI a T-skóre, ktoré sú prediktormi osteoporotických zlomení.

Hodnoty BMI boli vypočítané podľa obvyklého algoritmu na základe hodnôt telesnej výšky a telesnej váhy pri denzitometrickom vyšetrení. Vypočítané hodnoty BMI boli v rozmedzí 21,5–40,1 kg/m². Hodnota BMD bola vyjadrená ako T-skóre, tzn. počet smerodajných odchýlok (SD) od denzity mladých zdravých jedincov rovnakého pohlavia. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie hodnota T-skóre v rozmedzí -1 až -2,5 SD predstavuje osteopéniu, pričom pokles hodnoty T-skóre < -2,5 SD už zodpovedá osteoporóze. V našom sledovanom súbore sa T-skóre pohybovalo od -2,5 SD do -3,4 SD.

Fraktúry sú nežiaducimi následkami osteoporózy, nakoľko spôsobujú u chorých fyzické a psychické problémy (bolesť, strach z rehabilitácie, strach z opakovaného pádu a pod), fyzické obmedzenia a znižujú celkovú kvalitu života. Riziko fraktúr rastie s prítomnosťou rizikových faktorov. Niektoré z rizikových faktorov možno eliminovať pozitívnym postojom k zdraviu chorých a správnymi terapeutickými postupmi. Cieľom štúdie

Tab. 1 | Základné charakteristiky súboru

pohlavie (ženy)	spolu (N = 174)
medián veku, rozpätie rokov	62 (52-75)
rozptyl, smerodajná odchýlka veku	39,81 (SD ± 6,31)
veková skupina	N (%)
1. 52-59 rokov	59 (33,9)
2. 60-67 rokov	73 (42,0)
3. 68-75 rokov	42 (24,1)
dĺžka liečby	N (%)
do 5 rokov	66 (37,9)
do 10 rokov	70 (40,2)
do 15 rokov	28 (16,1)
do 20 rokov	10 (5,8)
BMI (kg/m²)	28,2 (SD ± 4,4)
menopauza	49,7 (SD ± 2,7)
obdobie po menopauze (v rokoch)	12,7 (SD ± 8,0)

N – počet respondentov SD – smerodajná odchýlka

Tab. 2 | Dodržiavanie nefarmakologických postupov respondentkami – deskriptívne spracovanie

dodržiavanie nefarmakologických postupov	N	M	SD	Me(x)
dodržiavam odporúčania fyzioterapeuta o cvičení/pohybovej aktivite, ako súčasť komplexnej liečby	174	3,75	1,09	4
zmenil/a som svoje stravovacie návyky po stanovení lekárskej diagnózy	174	2,86	1,27	3
dbám na odporúčaný príjem vápnika a vitamínu D v rámci suplementačnej liečby	174	4,14	0,98	4
počas slnečných dní sa snažím podporovať tvorbu vitamínu D opaľovaním	174	2,62	1,07	3
snažím sa nefajčiť a nezdržiavať v zafajčených priestoroch	174	3,44	1,02	4
konzumujem iba primerané množstvo alkoholu	174	2,52	0,51	3
dodržiavam pokyny k prevencii pádu	174	2,80	0,44	3
pravidelne absolvujem odporúčané denzitometrické vyšetrenie	174	1,88	0,46	2

M – celkový priemer Me(x) – medián N – celkový počet respondentov SD – smerodajná odchýlka

bolo zistiť mieru dodržiavania nefarmakologických postupov v skupine žien s postmenopauzálnou osteoporózou v závislosti od dĺžky liečby, veku a hodnôt BMI.

V **tab. 2** sú spracované celkové priemery odpovedí respondentiek na jednotlivé položky, týkajúce sa dodržiavania nefarmakologických postupov. Výsledky sú spracované deskriptívnou štatistikou. Zodpovednejší prístup preukázali respondentky v príjme vápnika a vitamínu D ($4,14 \pm 0,98$; Me(x) - medián), v dodržiavaní odporúčaní fyzioterapeuta ($3,75 \pm 1,09$; medián 4) oproti pravidelne realizovaným denzitometrickým vyšetreniam ($1,88 \text{ SD} \pm 0,46$; medián 2).

Analýza údajov vo vzťahu k vekovým skupinám sa uskutočnila prostredníctvom parametrického testu ANOVA.

Zistilo sa, že v jednotlivých vekových skupinách neexistujú významné rozdiely v dodržiavaní nefarmakologických postupov. Výsledky zistení sú uvedené v **tab. 3**.

Následne bol pomocou Spearmanovej korelačnej analýzy zisťovaný vzťah medzi nefarmakologickými postupmi a dĺžkou liečby, vekom a hodnotami BMI. Pri analýze údajov bola použitá orientačná stupnica na hodnotenie tesnosti lineárnej závislosti veličinami, ktorá je prezentovaná nasledovne: slabá závislosť, ak $0 < |r| \leq 0,3$; mierna (stredná) závislosť, ak $0,3 < |r| \leq 0,8$; silná závislosť, ak $0,8 < |r| \leq 1$.

V štúdiu sa zistil slabý korelačný vzťah medzi BMI a stravovacími návykmi ($r = 0,17$; $p = 0,02$) a slabý korelačný vzťah medzi vekom a primeranou konzumáciou

Tab. 3 | Dodržiavanie nefarmakologických postupov respondentkami v závislosti od veku pomocou ANOVA testu

dodržiavanie nefarmakologických postupov	vekové skupiny	N	SD	F	p
dodržiavam odporúčania fyzioterapeuta o cvičení/pohybovej aktivite, ako súčasť komplexnej liečby	1	59	$3,76 \pm 1,02$	0,01	0,991
	2	73	$3,74 \pm 1,16$		
	3	42	$3,76 \pm 1,08$		
zmenil/a som svoje stravovacie návyky po stanovení lekárskej diagnózy	1	59	$2,86 \pm 1,29$	0,00	0,998
	2	73	$2,85 \pm 1,19$		
	3	42	$2,86 \pm 1,41$		
dbám na denný odporúčaný príjem vápnika a vitamínu D v rámci suplementačnej liečby	1	59	$4,07 \pm 1,13$	1,31	0,272
	2	73	$4,08 \pm 0,86$		
	3	42	$4,36 \pm 0,96$		
počas slnečných dní sa snažím podporovať tvorbu vitamínu D opaľovaním	1	59	$2,78 \pm 1,10$	1,00	0,371
	2	73	$2,55 \pm 1,08$		
	3	42	$2,52 \pm 0,99$		
snažím sa nefajčiť a nezdržiavať v zafajčených priestoroch	1	59	$3,37 \pm 1,03$	0,36	0,701
	2	73	$3,44 \pm 1,04$		
	3	42	$3,55 \pm 0,99$		
konzumujem iba primerané množstvo alkoholu	1	59	$2,44 \pm 0,53$	1,93	0,148
	2	73	$2,52 \pm 0,50$		
	3	42	$2,64 \pm 0,48$		
dodržiavam pokyny k prevencii pádu	1	59	$2,76 \pm 0,50$	1,59	0,206
	2	73	$2,77 \pm 0,45$		
	3	42	$2,90 \pm 0,30$		
pravidelne absolvujem odporúčané denzitometrické vyšetrenie	1	59	$1,90 \pm 0,48$	0,62	0,539
	2	73	$1,84 \pm 0,47$		
	3	42	$1,93 \pm 0,41$		

F – hodnota ANOVA testu N – súbor respondentiek p – hladina štatistickej významnosti, 1. veková skupina 52–59 rokov, 2. veková skupina 60–67 rokov, 3. veková skupina 68–75 rokov SD – smerodajná odchýlka

alkoholu ($r = 0,20$; $p = 0,01$). V ostatných položkách týkajúcich sa dodržiavania nefarmakologických postupov nebol zistený signifikantný korelačný vzťah ($p > 0,05$). Výsledky sú prezentované v **tab. 4**.

Diskusia

Vplyv farmakologických a nefarmakologických postupov liečby osteoporózy na výskyt osteoporotických fraktúr je v súčasnosti predmetom mnohých klinických štúdií. Závety týchto štúdií sú klinicky významné pre modifikáciu odporúčaní a usmernení v aktuálnej liečbe osteoporózy. Nefarmakologická liečba zohráva v komplexnej liečbe dôležitú a nenahraditeľnú úlohu. Zmena životného štýlu pozitívnym smerom môže u chorých viesť k eliminácii rizikových faktorov, znížiť následky ochorenia a celkovo znížiť aj finančné náklady na liečbu.

Prevenia komplikácií postmenopauzálnej osteoporózy spočíva v zabezpečení primeraného príjmu vápnika, bielkovín a vitamínu D potravou. Príjem bielkovín a vápnika možno dosiahnuť konzumáciou stravy s obsahom mlieka a jeho derivátov [9]. Pokiaľ nie je dostačujúce zásobenie tela vápnikom a vitamínom D z prirodzených zdrojov, zvažuje sa ich suplementácia liekmi, najmä u starších ľudí v dennej alebo týždennej dávke [10]. Cieľom liečby pri nedostatku vitamínu D je obnoviť normálnu hladinu vitamínu D v sére. Kumulatívna dávka závisí od deficitu a telesnej hmotnosti jedinca. Udržiavacou dávkou je až 2 000 IU/deň alebo ekvivalentné dávky podávané týždenne alebo mesačne [6]. Štúdie potvrdili, že účinnejšie pre organizmus je podávanie vápnika v kombinácii s vitamínom D. U žien v období postmenopauzy, ktoré užívajú estrogén, sa odporúča denne prijať 1 000 mg váp-

nika, u žien bez liečby estrogénom sa odporúča denne prijať 1 200 mg vápnika [6]. Tvorbu vitamínu D podporuje insolácia.

Z analýzy našich výsledkov vyplýva, že respondentky sa snažili prijímať denné odporúčané množstvo vápnika a vitamínu D v rámci suplementačnej terapie ($M = 4,14$; $SD \pm 0,98$), nakoľko ich príjem stravou nebol postačujúci. Menej významným opatrením v prevencii komplikácií osteoporózy bolo pre respondentky opaľovanie počas slnečných dní ako podporná metóda tvorby vitamínu D ($M = 2,62$; $SD \pm 1,06$). Pri podrobnejšej analýze sme zaznamenali slabý korelačný vzťah medzi stravovacími návykmi a hodnotou BMI ($r = 0,17$; $p = 0,02$; $p < 0,05$). U respondentiek, u ktorých došlo k zmene stravovacích návykov (nižší príjem tukov a sacharidov), sa znížilo skóre BMI.

Pre osteoporózu je charakteristické spektrum funkčných problémov týkajúce sa kostného metabolizmu, motorických funkcií, držania tela, rovnováhy, koordinácie, mobility a chôdze [6].

Pohyb pozitívne vplyva na kostný metabolizmus. Primeraná fyzická aktivita primerane zaťažuje skelet, stimuluje osteocyty a osteoblasty k novotvorbe kostnej hmoty. Pravidelné fyzické cvičenie odstraňuje únavu, zlepšuje náladu, odstraňuje úzkosť a depresiu, a tým zlepšuje celkovú kvalitu života.

Pre ľudí s osteoporózou je vhodná taká fyzická aktivita, pri ktorej nie je zvýšené riziko pádov [11]. Odporúča sa pravidelné cvičenie s vlastnou váhou prispôbené potrebám a schopnostiam chorého [9]. Jednou z najbežnejších foriem aeróbného cvičenia je chôdza (minimálne 30 minút denne), ktorú starší ľudia veľmi dobre tolerujú. Viaczložkové tréningy, vrátane cvikov na posil-

Tab. 4 | Korelácie dodržiavania nefarmakologických postupov respondentkami v závislosti od dĺžky liečby, veku a hodnôt BMI

dodržiavanie nefarmakologických postupov	dĺžka liečby		vek		BMI	
	r	p	r	p	r	p
dodržiavam odporúčania fyzioterapeuta o cvičení/pohybovej aktivite, ako súčasť komplexnej liečby	-0,04	0,56	0,026	0,74	0,13	0,13
zmenil/a som svoje stravovacie návyky po stanovení lekárskej diagnózy	0,06	0,46	0,015	0,85	0,17	0,02*
dbám na denný odporúčaný príjem vápnika a vitamínu D v rámci suplementačnej liečby	0,01	0,93	0,12	0,12	0,05	0,53
počas slnečných dní sa snažím podporovať tvorbu vitamínu D opaľovaním	0,11	0,14	0,09	0,24	0,02	0,77
snažím sa nefajčiť a nezdržiavať v zafajčených priestoroch	0,02	0,78	0,13	0,09	0,10	0,19
konzumujem iba primerané množstvo alkoholu	0,07	0,35	0,20	0,01**	0,03	0,65
dodržiavam pokyny k prevencii pádu	0,03	0,68	0,08	0,32	0,10	0,18
pravidelne absolvujem odporúčané denzitometrické vyšetrenie	0,01	0,93	0,01	0,91	0,12	0,10

Významnosť štatistických výsledkov:

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

BMI – Body Mass Index **p** – hladina štatistickej významnosti **r** – korelačný koeficient

ňovanie svalov, majú pozitívny vplyv na stehennú kosť a bedrovú chrbticu zvlášť u postmenopauzálnych žien. Vhodným športom je plávanie, ktoré posilňuje svalstvo chrbta. Dlhodobé cvičenie zamerané na oblasť chrbtových svalov znižuje riziko vertebrálnych fraktúr a fraktúr proximálnej časti femuru [12,13]. Aeróbne a svalové posilňovacie cvičenia zvyšujú aeróbnu kapacitu, fyzickú funkciu a znižujú bolesť a aktivitu ochorenia [14]. Tradičné (napr. silové, aeróbne, flexibilné) a menej tradičné (napr. jóga, tai-chi) tréningové režimy zlepšujú výsledky chorého súvisiace so symptómami kĺbov, mobilitou, vlastnosťami, zložením tela, spánkom, únavou, psychickým zdravím a kvalitou života. V našej sledovanej skupine sme zaznamenali pozitívny prístup respondentiek k pohybovej aktivite (M = 3,75; SD ± 1,09; medián 4). Preferovanou fyzickou aktivitou bola u nich chôdza po rovine (minimálne 3-krát týždenne) a plávanie (2-krát mesačne).

Pri výbere cviku je potrebné u chorého zohľadniť predchádzajúcu skúsenosť s pádom, nakoľko chorí po prekonej fraktúre z dôsledku osteoporózy majú väčší strach z opakovaného pádu ako tí, ktorí pád neprekonali. Znížená pohybová činnosť, strata svalovej sily vedú k poruchám rovnováhy a k ďalším pádom.

Metaanalýzy preukázali, že jedinci, ktorí utrpeli fraktúru, majú takmer 2-násobné riziko vzniku ďalších zlomenín v porovnaní s tými, ktorí zlomeninu neprekonali [15]. U starších ľudí majú zlomeniny často závažné dôsledky, môžu viesť k závislosti od pomoci iných, k invalidite a zníženej kvalite života [4]. Odhaduje sa, že 50 % žien s fraktúrou bedrového kĺbu má výrazne zníženú úroveň sebestačnosti. Osteoporotické fraktúry bedra a chrbtice sa podieľajú na vyššom relatívnom riziku úmrtia [6].

Riziko fraktúr rastie s pribúdajúcim vekom, pričom vyššie riziko je zaznamenané u žien v období postmenopauzy v porovnaní so ženami v mladšom veku pred menopauzou [9,15]. Cielené chudnutie vedie k strate kostnej denzity a zvýšenému riziku fraktúr ako u mladých, tak u starších žien. Riziko fraktúr klesá s rastúcim BMI. Ako uvádzajú niektorí autori, nadváha a mierna obezita u žien môžu pôsobiť na skelet protektívne [16]. Priemerné skóre BMI v našom sledovanom súbore bolo 28,2 kg/m² (min = 21,5; max = 40,1), čo podľa európskych noriem pre výpočet BMI zodpovedalo nadváhe.

Pre objektívne posúdenie rizika fraktúry je vhodné použiť kalkulátor FRAX[®] podľa danej krajiny, ktorý je zároveň dôležitým ukazovateľom v rozhodovacom procese liečby osteoporózy [8].

Z analýzy nami prezentovanej štúdie ďalej vyplýva, že respondentky nevedeli zaujať stanovisko k dodržiavaniu preventívnych opatrení pádu (M = 2,80; SD ± 0,44; medián 3), aby tým predišli náhle vniknutému pádu. Vo

všeobecnosti sa v eliminácii rizikových faktorov vzniku pádov uplatňujú rôzne opatrenia, napr. správne rozmiestnenie nábytku v domácom prostredí, ktoré by tvorilo prekážku v pohybe; korekcia zraku a sluchu; liečba pridružených neurologických ochorení; prehodnotenie medikácie s možnými nežiaducimi účinkami na udržanie rovnováhy; udržanie ideálnej hodnoty krvného tlaku; nosenie chráničov bedrových kĺbov a iné [8]. Vhodným výberom je obuv s protišmykovou podrážkou bez šnúrok. Za nevhodné sa považuje nosenie voľnej, vychodenej a poškodenej obuvi, prídlhé pyžamové nohavice voľné v páse alebo inak poškodený odev, ktorý by mohol spôsobiť pád.

Aktívne a pasívne fajčenie ako ďalšie prediktory komplikácií postmenopauzálnej osteoporózy majú nepriaznivý vplyv na zdravie, nakoľko spôsobujú chronické respiračné ochorenia, kardiovaskulárne ochorenia, onkologické a ďalšie ochorenia, majú nepriaznivý účinok na reprodukčný systém žien a metabolizmus kostí. Fajčenie spôsobuje psychickú závislosť a spolu s nadmernou konzumáciou alkoholu sa podieľa na zvýšenom riziku fraktúr. Kognitívno-behaviorálna terapia je osvedčenou zložkou terapie závažného nikotinizmu a alkoholizmu, ktorú realizujú odborníci spolu s pacientmi z odboru psychológie a psychiatrie. Ako uvádzajú niektorí autori, nadmerná konzumácia alkoholu v množstve > 533 ml piva alebo 207 ml vína alebo 59 ml destilátu denne, zvyšuje u jedinca riziko vzniku osteoporózy [17]. V našej štúdii sme zaznamenali slabý korelačný vzťah medzi primeranou konzumáciou alkoholu a vekom ($r = 0,20$; $p = 0,01$; $p < 0,05$). Vek nad 65 rokov, predmenopauzálna amenorea po dobu viac ako 6 mesiacov, nedostatočný príjem vápnika (< 1 200 mg/deň), fajčenie > 20 cigariet/deň a konzumácia alkoholu > 60 g/deň zvyšuje riziko osteoporotických zlomenín najmä u žien v období postmenopauzy [6].

Odporúčania pre klinickú prax

S rastúcim výskytom chronických ochorení zohrávajú v primárnej a sekundárnej prevencii dôležitú úlohu najmä zdravotnícki pracovníci. Vzájomná spolupráca v multidisciplinárnom tíme (lekári, sestry, fyzioterapeuti, výživoví poradcovia a pod) vo vzťahu k pacientovi môže výrazne znížiť výskyt chronických chorôb a predísť mnohým komplikáciám. Nevyhnutné je včasné zahájenie preventívnych a liečebných postupov a opatrení. Prevenciu osteoporózy stále nie je v dostatočnej miere venovaná pozornosť. Potvrďuje to aj zahraničná štúdia, realizovaná v roku 2007 na vzorke 525 praktických lekárov, ktorí boli zapojení do prevencie sekundárnej osteoporózy. Závery štúdie potvrdzujú zvýšenú potrebu edukácie chorých zo strany odborníkov najmä v oblasti prevencie komplikácií osteoporózy, preventívnych opatrení pádu a v oblasti manažmentu liečby osteoporotických fraktúr [18].

V činnosti je potrebné zväziť kompliance chorého, t. j. schopnosť, mieru, ochotu a vzájomnú spoluprácu, nakoľko prispievajú k rýchlejšiemu dosahovaniu želaného preventívneho a terapeutického výsledku [19]. V klinickej praxi sa možno stretnúť s non-adherenciou, demotiváciou, prípadne rezignáciou chorých, ktoré vedú k neúčinnnej liečbe a vzniku komplikácií. Riešením tejto problematiky je vhodný edukačný prístup k chorému, jeho psychická podpora a podpora účinných intervencií s cieľom zvýšiť efektívnosť liečby. Spôsob učenia a jeho metódy je vhodné prispôbiť veku chorého, jeho aktuálnym zdravotným ťažkostiam (bolesť, únava, psychický diskomfort a pod) a schopnosti učiť sa [20]. So zvyšujúcim vekom jedinca dochádza k prirodzenému poklesu fyzickej kondície. Preto je vhodné v tomto veku udržiavať telesnú hmotnosť, prípadne eliminovať nadváhu a udržiavať fyzickú kondíciu na takej úrovni, aby sa predišlo ďalším komplikáciám súvisiacim so zníženou aktivitou. Do krátkodobého rehabilitačného programu sa odporúča vybrať vhodný postup pohybovej liečby, určiť vhodnú dennú dobu, frekvenciu, intenzitu a dĺžku trvania cvičenia. Do dlhodobého programu je vhodné zaradiť následnú rehabilitačnú liečbu, ako je kúpeľná liečba, resp. cvičenie v domácom prostredí za asistencie fyzioterapeuta a rodinného príslušníka. Efektívne je používanie protetických a kompenzačných pomôcok pri chôdzi. Dôležité je individuálne prehodnotenie výživy chorého (energetické zloženie stravy, najmä príjem bielkovín), aby sa predišlo nadváhe, resp. malnutriácii. Liečebný proces negatívne ovplyvňuje nikotinizmus a závislosť chorého na alkohole. Dôležité je poradiť sa s chorým o vhodných metódach eliminácie fajčenia a konzumácie alkoholu. Mnohým metabolickým zmenám na kostiach a komplikáciám súvisiacim s osteoporotickými fraktúrami možno efektívne predísť dostatočným príjmom vápnika (1 200 mg/deň) a vitamínu D, spolu s pravidelnou kontrolou kostnej denzity najmä u žien vo veku nad 50 rokov.

Záver

Prevenia predstavuje najefektívnejší spôsob ako predísť komplikáciám súvisiacim s osteoporózou. Jej cieľom je pôsobenie na všetky zložky životného štýlu s maximálnym úsilím zlepšenia zdravotného stavu chorých.

Cieľom tejto štúdie bolo zistiť mieru dodržiavania nefarmakologických postupov v skupine žien s postmenopauzálnou osteoporózou so zameraním na zistenie korelačných vzťahov medzi vekom, dĺžkou liečby a hodnotami BMI. Výsledky štúdie potvrdzujú slabý korelačný vzťah medzi BMI a stravovacími návykmi, slabý korelačný vzťah medzi vekom a primeranou konzumáciou alkoholu. V ostatných položkách týkajúcich sa dodržiavania nefarmakologických postupov nebol zistený významný vzťah. Domnievame sa, že tento vzťah bol ovplyvnený vy-

berom skúmanej vzorky, t. j. skupinou žien s malým vekovým rozpätím (52–75 rokov), ktoré sa nachádzali v postmenopauzálnom období.

V našej práci bolo snahou diskutovať o protektívnom pôsobení kondičných cvičení na kostrovosvalový systém u žien v období postmenopauzy. Limitmi našej práce však bola nízka dostupnosť najnovších vedeckých prác do 5 rokov (44 zdrojov) zaoberajúcich sa touto problematikou v liečbe postmenopauzálnej osteoporózy. Táto téma by sa mohla stať v budúcnosti predmetom ďalších štúdií odborníkov v oblasti zdravotníctva.

Literatúra

1. Jackuliak P. Základné princípy osteoporózy. In: Payer J, Borovský M et al. Osteoporóza pri vybraných ochoreniach. Herba: Bratislava 2014: 13–41. ISBN 978–80–89631–19–3.
2. Sotorník I. Osteoporóza – epidemiologie a patogeneze. Vnitř Lék 2016; 62(Suppl 6): 84–87.
3. Běhounek J. Přehled nefarmakologické prevence zlomeniny v terénu osteopatií se zaměřením na fyzickou zátěž. Clin Osteol 2019; 24(3): 101–106.
4. Payer J, Killinger Z, Jackuliak P et al. Postmenopauzálna osteoporóza: štandardný diagnostický a terapeutický postup. Clin Osteol 2018; 23(1): 18–27.
5. Kolařík D, Halaška M, Feyereisl J. Repetitorium gynekologie. 2. ed. Maxdorf: Praha 2011. ISBN 978–80–7345–267–4.
6. Nútite R, Brandi ML, Checchia G. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. Intern Emerg Med 2019; 14(1): 85–102. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1007/s11739-018-1874-2>>.
7. Killinger Z, Lalciková E, Payer J. Diagnostika osteoporózy. Via Pract 2013; 10(3–4): 92–94.
8. Kužma M, Jackuliak P, Killinger Z et al. Vyšetrovacie metódy v osteológii. Univerzita Komenského v Bratislave: Bratislava 2018. ISBN 978–80–223–4520–0.
9. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2019; 30(1): 3–44. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>>.
10. Štěpán J. Osteoporóza u mužů. Čas Lék Čes 2016; 155(7): 340–348.
11. Špániková B. Sekundárna osteoporóza pri nádorových ochoreniach. Clin Osteol 2018; 23(1): 9–17.
12. Rosa J. Diagnostika a liečba postmenopauzálny osteoporózy. Osteol Bull 2015; 20(4): 150–168.
13. Sinaki M, Ito E, Wahner HW et al. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures. A prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. Bone 2002; 30(6): 836–841. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(02\)00739-1](http://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(02)00739-1)>.
14. Hurley BF, Hanson ED, Sheaff AK. Strength training as a countermeasure to aging muscle and chronic disease. Sports Med 2011; 41(4):289–306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2165/11585920-000000000-00000>>.
15. Kanis JA, Johnell O, De Laet C et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone 2004; 35(2): 375–382. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2004.03.024>>.
16. Bužga M, Šmajstrla V, Bortlík L et al. Prekvapivo nízka kostná denzita u obéznych pacientů podstupujících bariatrický chirurgický výkon. Osteol Bull 2012; 17(2): 43–49.
17. Tomková S, Vrško M. Osteoporóza u mužov: čo sa zmenilo? Clin Osteol 2019; 24(3): 93–100.
18. Blažková Š, Vytršalová M, Štěpán J et al. Secondary prevention of osteoporosis among general practitioners. Osteol Bull 2012; 17(1):32–35.
19. Křivohlavý J. Compliance – dodržování lékařových příkazů pacientem. Prakt Lék 2000; 80(5): 272–275.
20. Magurová D, Majerníková L. Teoretické východiská edukácie v zdravotnickej praxi. A-print: Lipovce 2016. ISBN 978–80–89721–13–9.

Severe hypophosphatemic osteomalacia as a complication of antiviral treatment for hepatitis B: a case report

Ťažká hypofosfatemická osteomalácia ako komplikácia antivirotickej liečby hepatitídy B: kazuistika

Martina Škamlová^{1,2}, Ľubomír Skladaný¹, Zlata Kmečová¹

¹Department of Internal medicine II of Slovak Medical University, F. D. Roosevelt University Hospital in Banská Bystrica, Slovakia

²Department of Rheumatology, Medical Faculty of Slovak Medical University and National Institute of Rheumatic Diseases, Piešťany, Slovakia

✉ **Martina Škamlová, MD** | mskamlova@nspbb.sk | www.fnsfpdr.sk

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 1. 2. 2021

Accepted | Prijaté po recenzii | Přijato po recenzii 10. 3. 2021

Abstract

Chronic antiviral therapy with adefovir and related drugs (tenofovir, cidofovir) is a potential cause of severe hypophosphatemic osteomalacia. We present a case report of a 68 years old woman with chronic B hepatitis and long-term antiviral treatment with adefovir. The patient presented with generalized bone pain, height drop and muscle adynamia. Subcapital fractures of both femurs, pelvic, ribs, metatarsal fractures and multiple vertebral fractures gradually manifested. The laboratory findings consisted of severe hypophosphatemia, normocalcemia, mild hypokalemia and significant elevation of ALP (alkaline phosphatase). The urinary finding was proteinuria and glycosuria. Bone densitometry displayed mild osteoporosis. Whole-body scintigraphy of the skeleton showed numerous foci of increased osteogenesis. Hypophosphatemic osteomalacia as a consequence of adefovir-induced tubulopathy with excessive phosphate loss was suspected. The therapy consisted of a change in antiviral treatment and supplementation of elementary phosphate, vitamin D and calcium. The subsequent course was characterized by the gradual improvement of clinical, laboratory and morphological findings.

Key words: adefovir – hypophosphataemia – osteomalacia – tubulopathy

Abstrakt

Chronická antivirotická liečba adefovirom a jemu príbuznými liekmi (tenofovir, cidofovir) je potencionálna príčina ťažkej hypofosfatemickej osteomalácie. Uvádžeme popis prípadu 68-ročnej pacientky s chronickou hepatitídou typu B, dlhodobo na antivirotickej liečbe adefovirom. Prítomná generalizovaná kostná algia, pokles výšky, svalová adynamia. Postupne sa manifestovali subkapitálne fraktúry oboch femurov, fraktúry panvy, rebier, metatarzov, multietážové vertebrálne fraktúry. Laboratórne nálezy pozostávali z ťažkej hypofosfatémie, normokalcémie, ľahkej hypokalémie a významnej elevácie ALP (alkalickej fosfatázy). Močový nález tvorila proteinúria a glykozúria. Densitometricky v pásme miernej osteoporózy. Celotelová gamagrafia skeletu preukázala početné ložiská zvýšenej osteogenézy. Bola vyslovená suspekcia na hypofosfatemickú osteomaláciu ako dôsledok adefovirom indukovanej tubulopatie s excesívnou stratou fosfátov. Terapia pozostávala zo zmeny antivirotickej liečby, suplementácie fosfátov, vitamínu D a vápnika per os. Následný priebeh bol charakterizovaný postupným zlepšovaním klinického, laboratórneho aj morfológického nálezu.

Kľúčové slová: adefovir – hypofosfatémia – osteomalácia – tubulopatia

Introduction

Osteomalacia is a metabolic bone disease characterized by the failure of mineralization of the newly formed osteoid at sites of bone turnover and periosteal or endosteal apposition [1]. Mineralization of the synthesized osteoid is prolonged from several days to 3 months [1,2]. Numerous causes of osteomalacia can be broadly divided into two basic groups – osteomalacia due to abnormal vitamin D metabolism and osteomalacia due to phosphate homeostasis disorders (table 1) [1–3]. One of the possible causes of osteomalacia is chronic antiviral therapy used in the treatment of viral hepatitis and HIV infection. The basic mechanism is the renal tubules damage with excessive loss of phosphates in the urine (a form of acquired Fanconi syndrome). Late diagnosis and treatment can lead to severe disabling osteomalacia.

Case description

We present a case report of a 68-year-old woman with a history of chronic hepatitis B. The patient had no other significant comorbidities. She was diagnosed with hepa-

titis in 1985 at the age of 33. As a part of the therapy, the patient received treatment with interferon and, since 2007, adefovir has been used at a dose of 10 mg/day. Over the years, chronic hepatitis has progressed to the stage of liver cirrhosis (Child-Pugh A). HBV DNA was undetectable for a long time. She reached menopause at 45 years, without subsequent hormone replacement therapy. In the year 2013, the patient suffered bilateral subcapital fractures of the femur, treated surgically, by bilateral total hip arthroplasty. Numerous rib infractions were diagnosed in 2014 and in 2015 fractures of the pelvis, metatarsus, metacarpus, forearm and compression fractures of thoracic and lumbar vertebrae Th12, L1, L2 were added. Generalized skeletal pain was the dominant symptom. Persistent pain was accentuated in the ribs, spine, hips, lower legs and forearms. Due to chest pain, the patient complained of shortness of breath, insomnia and depression. Hypomobility gradually increased for both pain and muscle weakness. The patient observed a decrease in height of up to 10 cm over 2 years. Symptoms have gradually escalated since 2013. In 2013, the patient underwent a series of out-

Table 1 | Causes of osteomalacia. According to [1–3]

vitamin D dependent osteopathy	
low bioavailability	nutritional deficit
	low sunlight exposition
	malabsorption (Crohn disease, hepatobiliary and pancreatic disorders, others)
abnormal metabolism of vitamin D	hepatobiliary diseases
	chronic kidney diseases
	drugs (anticonvulsives...)
receptor defects	defect of vitamin D receptor
abnormal phosphate homeostasis	
chronic phosphate malabsorption	aluminium antacids
renal losses	familial hypophosphatemic rickets
	Fanconi syndromes -hereditary forms
	acquired tubulopathy (systemic lupus, Sjogren's syndrome
	drug toxicity, paraproteinemia
	monoclonal gammopathies, metals)
	oncogenic hypophosphatemic osteomalacia
	drugs
various defects of mineralization	
inhibitors of mineralization	fluorides, bisphosphonates
	chronic renal failure (aluminium)
hypophosphatasia	

patient examinations in regional health facilities. The serum laboratory findings were normocalcemia, mild hypophosphatemia and hypokalemia, more significantly increased alkaline phosphatase (ALP) levels. Slightly elevated creatinine levels have been documented intermittently. Small proteinuria was present in the urine. Hypovitaminosis D and normal PTH levels were diagnosed from the endocrinology panel. Axial skeletal densitometry performed in 11/2014 showed bone density in the osteoporosis range (T-total -2.5 SD). Hematological examination with repeated trepanobiopsy of the bone marrow ruled out myeloproliferative syndromes.

The condition was concluded in 2014 as osteoporosis of combined etiology (postmenopausal and secondary to liver cirrhosis) and recalcification treatment with calcium, vitamin D and antiresorptive treatment with denosumab was initiated. The patient's condition did not improve; on the contrary, after denosumab administration, the patient reported worsening of symptoms and refused further administration.

For differential diagnosis, the patient was hospitalized at our inpatient clinic on 11/2015. The crucial **symptom** was diffuse skeletal pain, general weakness and hypomobility. Pain and muscle adynamia disrupted normal

Table 2 | Laboratory findings

examination	value	normal range
basic biochemistry (serum)	phosphate 0,57 mmol/l	0.65–1.6 mmol/l
	ALP 10,4 μkat/l	0.05–2.0 μ kat/l
	calcium 2.52 mmol/l	2.25–2.75 mmol/l
	calcium, ionized 1.46 mmol/l	1.15–1.27 mmol/l
	albumin 44 g/l	35–45 g/l
	protein 72 g/l	65–82 g/l
	glomerular filtration > 1 ml/s	0.9–1.8 ml/s
	creatinin 85 μ mol/l	49–90 μ mol/l
	glucose 5.5 mmol/l	3.3–6.1 mmol/l
	ethanol 0 g/dl	0–50 mg/dl
acid-base parameters (capillary)	pH 7,375	7,36–7,44
	pCO ₂ 4.29 kPa	4,8–5,9 kPa
	pO ₂ 8.75 kPa	9,9–14,4 kPa
	HCO ₃ ⁻ 18.4 mmol/l	22–26 mmol/l
	base excess (BE-) -5.3 mmol/l	-2,5–2,5 mmol/l
hematology	quick time 87 %	80–120 %
	hemoglobin 132 g/l	120–155 g/l
	red cell count $4.1 \times 10^{12}/l$	$3.9–5.03 \times 10^{12}/l$
	white cell count $6.9 \times 10^9/l$	$3.5–10.5 \times 10^9/l$
	platelets $210 \times 10^9/l$	$150–450 \times 10^9/l$
bone turnover (serum)	beta-crosslap 1.76 ng/ml	0–1.008 ng/ml
	P1NP total 184 ng/ml	16.27–73.87 ng/ml
endocrinology	PTH 24,9 pg/ml	12–88 pg/ml
	vitamin D 106 nmol/l	75–250 nmol/l
	TSH 0,72 mIU/ml	0.34–5.6 IU/ml
urine analysis	proteinuria 0,6 g/l	0–0.2 g/l
	phosphaturia 40 mmol/12 hours	23–48 mmol/12 hours
	glycosuria (dipstick test 1+)	trace

self-service activities. The **clinical examination** showed generalized bony tenderness, with particular involvement of the ribs, vertebrae, pelvis, lower legs and forearms. Apparent atrophy of the proximal muscle groups was present. The depressive syndrome was manifest. The patient's height was 162 cm (174 cm in 2011). **Laboratory tests** showed significant hypophosphatemia (0.57 mmol/l), increased total ALP (10.4 μ kat / l), mild hypokalemia (K + 3.4 mmol/l). Glycemia, total and ionized calcium, total protein, albumin, prothrombin time, creatinine, urea, vitamin D₃, parathormone (PTH), thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxin (fT4) were at normal levels. Serum protein electrophoresis was free of pathology. The urinary finding consists of glycosuria, mild proteinuria (0.6 g/l), without proven hyperphosphaturia, hypercalciuria and paraprotein (**table 2**). We demonstrated high bone turnover (Beta-Crosslap 1.76 ng/ml, ALP 10.4 μ kat/l, total P1NP 184 ng/ml). Borderline positivity of anti gliadin antibodies was detected, but enterobiopsy ruled out celiac disease. **X-ray of the skeleton** described wedge-shaped deformations of vertebral bodies, multiple fractures and infractions of ribs and pelvic fracture (**figure 1–3**). Bone densitometry showed low bone density for the axial skeleton (T score -2.8 SD). **Whole-body scintigraphy** visualised diffusely increased uptake in the facial skeleton, numerous small foci were presented in the ribs, as well as in the verte-

brae of the thoracic and lumbar spine, and around sacroiliac and knee joints (**figure 4**). In the context of the clinical picture of osteopathy compatible with osteomalacia, hypophosphatemia and signs of nephropathy, hypophosphatemic osteomalacia was suspected. After a review of the medical history (many years of adefovir use), adefovir appeared to be a probable aetiological factor. One of the known side effects of adefovir is the development of proximal tubular nephropathy (Fanconi syndrome) with excessive phosphate loss and development of hypophosphatemic osteomalacia and myopathy. A diagnosis of hypophosphatemic osteomalacia secondary to adefovir therapy was made. We subsequently continued the recalcification treatment of the patient (calcium and vitamin D supplementation) and started the supplementation of elemental phosphate. Adefovir could only be discontinued after receiving adequate alternative therapy due to the risk of exacerbation of hepatitis and decompensation of cirrhosis upon abrupt discontinuation (3/2016 adefovir was replaced by entecavir). The subsequent course was characterized by a gradual improvement of the clinical, laboratory and morphological findings. During the following

Figure 1 | Wedge-shaped vertebral deformations



Figure 2 | Rib fractures



Figure 3 | Pelvic fracture



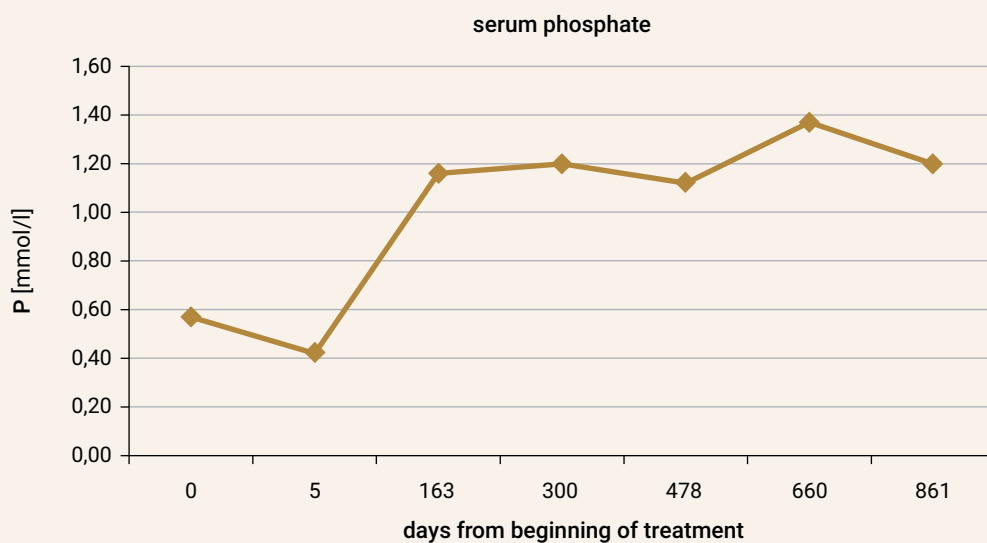
weeks to months, there was a gradual reduction in skeletal pain and muscle weakness. Significant decrease to a gradual normalization of ALP, normalization of phosphatemia and disappearance of glycosuria, proteinuria was evident (graph 1–2). The improvement of labo-

ratory findings occurred gradually and lagged behind the clinical effect. Morphological findings on repeated whole-body scintigraphy of the skeleton after 2 years of treatment were characterized by regression of foci with high uptake (figure 5).

Figure 4 | Whole-body scintigraphy (before treatment)



Graph 1 | Serum phosphate



Discussion

Renal tubular toxicity has been described as a possible adverse effect of chronic antiviral therapy with adefovir, tenofovir, and cidofovir [4–7]. These are nucleotide reverse transcriptase inhibitors that are incorporated

into the DNA of the virus and subsequently inhibit the replication of the virus. They are effective against hepatitis B and HIV viruses. Adefovir is currently being replaced by more potent tenofovir. Adefovir-induced renal toxicity has been reported predominantly with the daily

Graph 2 | Total alkaline phosphatase

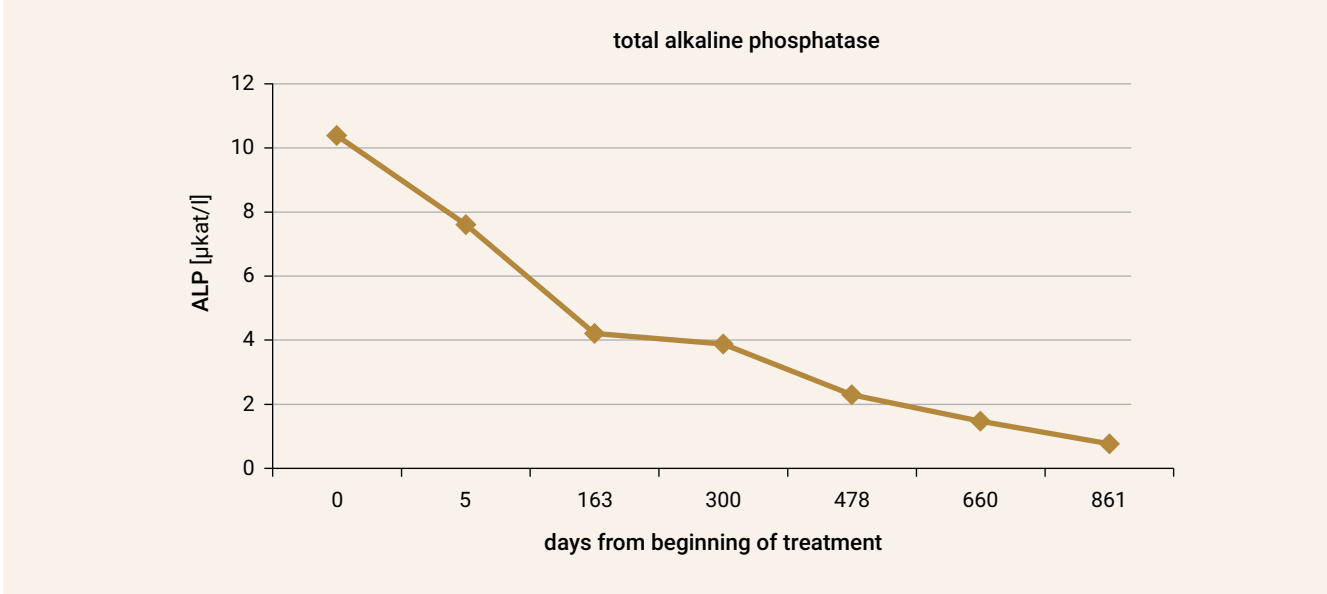
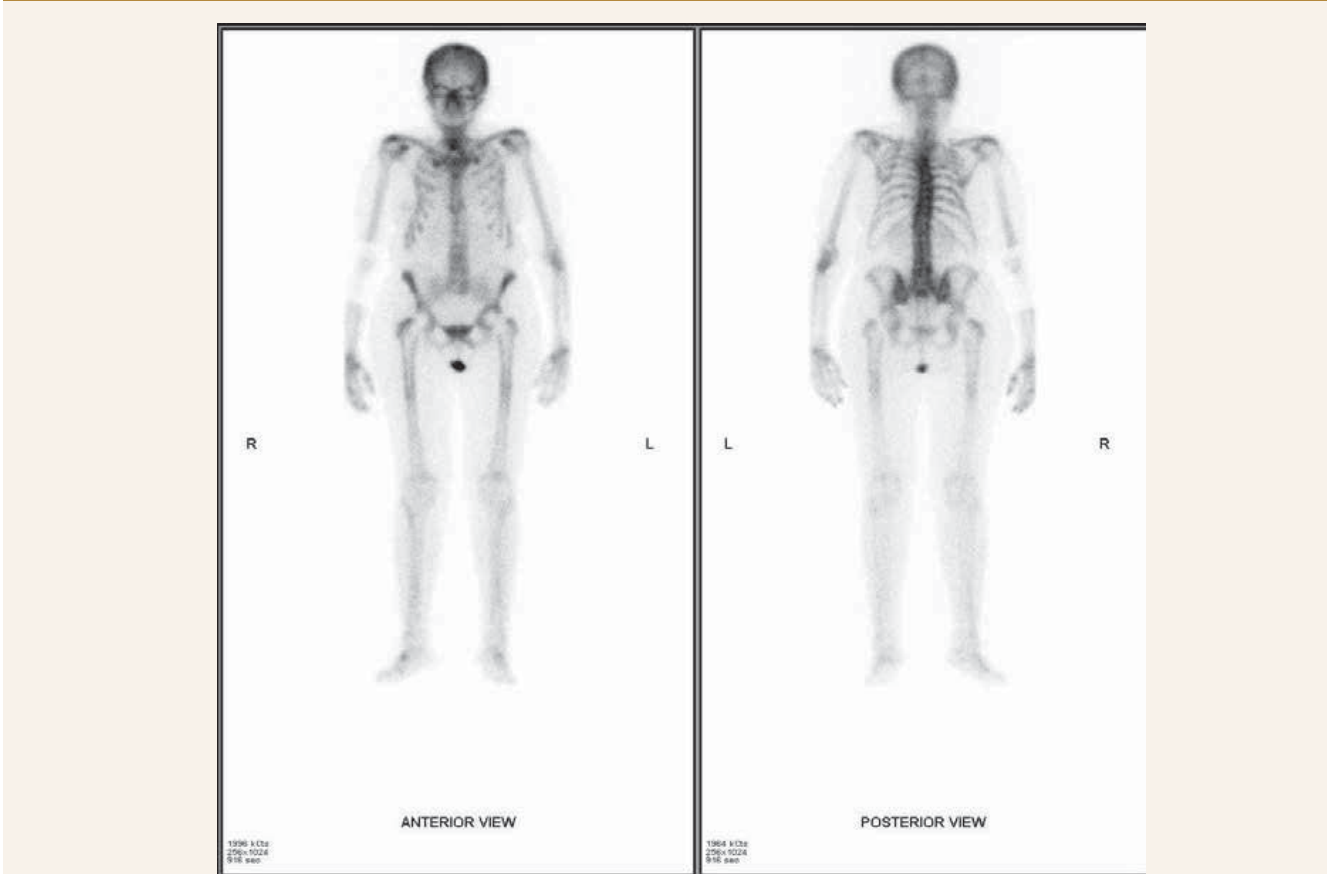


Figure 5 | Whole-body bone scintigraphy (2 years of treatment)



dose of 30 mg, with no or only a very small percentage of cases during the long-term administration of 10 mg [8–10]. Manifest Fanconi syndrome due to generalized dysfunction of the proximal tubule as a consequence of the direct toxic effect of the antiviral drug is rarely described in the literature in the form of isolated case reports. The pathophysiology of tubular damage is primarily dependent on the transport of the drug into tubular cells (organic anion transporter) with consequent mitochondrial toxicity [11]. The effect of tubular dysfunction on the development of osteomalacia is multifactorial. The primary mechanism is caused by an excessive loss of phosphate in the urine followed by insufficient osteoid mineralization. As a contributing factor, metabolic acidosis is thought to have a negative effect on bone mineralization. Reduced activity of the alpha-1 hydroxylase in tubular cells with the resulting reduced level of 1,25-dihydroxyvitamin D can also be involved [5]. In the case described, adefovir treatment was administered for 8 years. Osteopathy started to manifest after 6 years of treatment as multiple fractures at various sites. Initial diagnostic findings in the phase of the incomplete clinical picture captured hypophosphatemia, hypovitaminosis D and osteoporosis. Persistent diffuse skeletal pain and muscle adynamia gradually became the dominant symptom, suggesting the osteoporosis secondary to cirrhosis will not be the diagnosis. For a clear diagnosis, a series of laboratory testing and imaging was necessary during the diagnostic hospital stay. The basic laboratory findings showed hypophosphatemia and signs of tubular nephropathy, demonstrated as glycosuria and proteinuria. The combination of osteopathy, hypophosphatemia and tubular nephropathy suggested hypophosphatemic osteomalacia due to tubular nephropathy as the most probable diagnosis. The urinalysis did not show presumed hyperphosphaturia, which can be explained by chronic hypophosphatemia, decreasing absolute phosphaturia. The therapy consisted of elemental phosphate supplementation, discontinuation of adefovir and supplementation of vitamin D with calcium. Adefovir could be discontinued only after adequate alternative was obtained due to the risk of exacerbation of hepatitis with possible fatal decompensation of liver cirrhosis. In the order of weeks to months after the initiation of treatment, the clinical, laboratory and morphological findings gradually improved.

Conclusion

Long-term antiviral therapy (adefovir and its equivalents) may in rare cases lead to the development of tubular nephropathy and severe hypophosphatemic osteomalacia with a disabling course. The key to a correct diagnosis and specific treatment, in this case, is the knowledge of the side effects of the drug, the correct interpretation of the laboratory findings and, last but not least, close interdisciplinary cooperation. Physicians prescribing antiviral therapy should be aware of this rare but serious complication.

Declaration of conflict of interest: there is no conflict of interest.

References

- Holick MF. Osteomalacia and rickets. In: Hochberg M, Silman A et al (eds). *Rheumatology*. 5th ed. Mosby Elsevier: 2010: 1997–2006. ISBN 978-0323065511.
- Masaryk P. Osteomalácia a rachitída. *Via Pract* 2009; 6(1): 13–15.
- Lane NE. Metabolic Bone Disease. In: Firestein G, Budd R (eds) et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Vol 2. 9th ed. Elsevier: 2013: 1660–1679.
- Earle KE, Seneviratne T, Shaker J et al. Fanconi's Syndrome in HIV+ Adults: Report of Three Cases and Literature Review. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5): 714–721. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2004.19.5.714>>.
- Girgis CM, Wong T, Ngu MC et al. Hypophosphataemic Osteomalacia in Patients on Adefovir Dipivoxil. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45(5): 468–73. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181e12ed3>>.
- Kim DH, Sung DH, Min YK. Hypophosphatemic osteomalacia induced by low-dose adefovir therapy: focus on manifestations in the skeletal system and literature review. *J Bone Miner Metab* 2013; 31(2): 240–246. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00774-012-0384-y>>.
- Mateo L, Holgado S, Mariñoso ML, et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir in HIV-infected patients. *Clin Rheumatol* 2016; 35(5): 1271–1279. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10067-014-2627-x>>.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ et al. Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen–Negative Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348(9): 800–807. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021812>>.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ et al. Long-Term Therapy with Adefovir Dipivoxil for HBeAg–Negative Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352(26): 2673–2681. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa042957>>.
- Ha NB, Ha NB, Garcia RT et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2009; 50(3): 727–734. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.23044>>.
- Ho ES, Lin DC, Mendel DB et al. Cytotoxicity of Antiviral Nucleotides Adefovir and Cidofovir Is Induced by the Expression of Human Renal Organic Anion Transporter 1. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(3): 383–393.

Steelov syndróm – prvý prípad vzácnej kostnej dysplázie na Slovensku: kazuistika

Steel syndrome – the first case of rare skeletal dysplasia in Slovakia: a case report

Lucia Oravcová¹, Katarína Skalická¹, Zuzana Pribilincová¹, Ľubica Tichá¹, Olívia Hamidová¹, Milan Ilčík², Ľudmila Podracká¹

¹Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

²Rádiologické oddelenie LF UK a NÚDCH, Bratislava

✉ **RNDr. Lucia Oravcová, PhD.** | lucia.oravcova@nudch.eu | www.nudch.eu

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 28. 2. 2021

Accepted | Prijaté po recenzii | Přijato po recenzii 11. 3. 2021

Abstrakt

Steelov syndróm je mimoriadne zriedkavé autosómovo-recesívne ochorenie postihujúce primárne skeletálny systém. Charakterizované je nízkym vzrastom, bilaterálnymi dislokáciami bedier a hlavy rádia, fúziou karpálnych kostí, skoliózou a pes cavus. Ďalšími znakmi ochorenia sú faciálna dysmorfia, dlhá oválna tvár, prominujúce čelo, hypertelorizmus, makrocefália, nízko položené uši, brachydaktýlia či poruchy sluchu. Príčinou vzniku ochorenia sú mutácie v géne *Col27A1* kódujúceho alfa 1 reťazec fibrilárneho kolagénu typu 27. V práci publikujeme extrémne vzácny prípad 8-ročného dievčaťa s miernou kostnou dyspláziou, konštitučne oneskoreným rastom, hypertelorizmom a faciálnou dysmorfiou. U pacientky sme celoxómovým sekvenovaním identifikovali prítomnosť 2 neznámych heterozygotných variantov v géne *Col27A1*: c.1741C>T, p.(Gln581Lys) a c.2858C>T, p.(Pro953Leu). Na našom pracovisku sme diagnostikovali druhý prípad Steelovho syndrómu v Európe a zároveň prvý prípad tohto raritného ochorenia v slovanskej populácii.

Kľúčové slová: celoxómové sekvenovanie – gén *Col27A1* – skeletálna dysplázia – Steelov syndróm

Abstract

Steel syndrome is an ultra-rare autosomal recessive disease affecting primarily the skeletal system. It is characterized by short stature, bilateral hip and radial head dislocations, carpal coalitions, scoliosis and pes cavus. Other features of the disease are facial dysmorphism, long oval face, prominent forehead, hypertelorism, macrocephaly, low-lying ears, brachydactyly or hearing loss. Steel syndrome is caused by mutations in the *Col27A1* gene encoding the pro-alpha chain of fibrillar collagen type XXVII. We report an extremely rare case of an 8-year-old girl with mild skeletal dysplasia, constitutively delayed growth, hypertelorism and facial dysmorphism. In the patient, we identified the presence of two unknown heterozygous variants in the *Col27A1* gene by whole exome sequencing: c.1741C>T, p.(Gln581Lys) and c.2858C>T, p.(Pro953Leu). At our department, we diagnosed the second case of Steel syndrome in Europe and at the same time it is the first case of this rare disease in the Slavic population.

Key words: *Col27A1* gene – skeletal dysplasia – Steel syndrome – whole exome sequencing

Úvod

Steelov syndróm je zriedkavé autosómovo-recesívne ochorenie, ktoré prvýkrát opísal Steel v roku 1993 na jedi-

nečnom súbore 23 detí z Portorika [1]. Spoločným fenotypovým znakom všetkých detí bol nízky telesný vzrast asociovaný s nápadnými skeletálnymi dysplastickými znakmi,

ako je bilaterálna dislokácia bedrového kĺbu a hlavy rádia, fúzia karpálnych kostí, skolióza a pes cavus. K ďalším uniformným syndromologickým charakteristikám patrí mierna faciálna dysmorfia, prominujúce čelo, hypertelorizmus, nízko položené uši a široký koreň nosa [1,2].

Aj napriek tomu, že Steelov syndróm je známy už 28 rokov, gén zodpovedný za toto zriedkavé ochorenie bol objavený až v roku 2015. Gén *Col27A1* kóduje alfa 1 reťazec kolagénu typu 27. Spolu s ďalšími génmi ako *Col5A1*, *Col5A3*, *Col11A1*, *Col11A2*, *Col24A1* patrí do sku-

Tab. 1 | Fenotypové porovnanie molekulo-geNETICKY charakterizovaných pacientov so Steelovým syndrómom.
Upravené podľa [9–10]

doklad v literatúre	[4]	[7]	[5]	[12]	[8]	[6]	[13]	[2]	[10]	[9]
počet pacientov	3	1	1	5	1	1	3	1	1	3
etnicita	Portoriko	India	Emiráty	Portoriko	Irak	Jemen	Portoriko	Sýria	Grécko	Turecko
konsangvinita	-	-	+	neznáme	+	+	-	-	-	+
variant v géne <i>Col27A1</i>	c.2089G > C p. (Gly697Arg)	c.521_528del p. (Cys174Serfs*34); c.2119C > T p. (Arg707*)	c.3556-2A > G	c.2089G > C p. (Gly697Arg)	c.2710G > A p. (Gly904Arg)	c.4261-1G > A	c.2089G > C p. (Gly697Arg)	c.93del p. (Phe32Leufs*71); c.3075del p. (Lys1026Argfs*33)	c.2405G > A p. (Gly802Glu)	c.2683G > A; p. Gly895Arg; c.4976_4980 del; p. Gly1660Aspfs*3; c.63-4_69del; p. Gly22Serfs*6
pohlavie	1 M, 2 Ž	Ž	Ž	2 M, 3 Ž	Ž	M	1 Ž, 2 M	Ž	M	1 Ž, 2 M
vek počas hodnotenia	14, 12, neznámy	5	3	neznámy	neznámy	5	7 r., 2 mesiace, 14 r.	9	3	6 r., 11 r., 5-12 mesiacov
bilaterálna dislokácia bedier	+	+	+	+	+	+	+	+	neznáma	+
krátka postava	+	+	+	+	neznáme	neznáme	+	+	+	+
fúzia karpálnych kostí	+	+	neznáme	+	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme	-	-/+/-
dislokácia hlavy rádia	+	+	neznáme	+	neznáme	neznáme	+	+	-	+
skolióza	torakálna levoskolióza	+	neznáme	+	torakálna	+	+	+	mierna torakálna	+/-
pes cavus	-	-	-	-	+	neznáme	neznáme	-	-	-/+/-
anomálie chrbtice	+	neznáme	neznáme	+	+	neznáme	+	neznáme	-	+
tvárové znaky	dlhá oválna	dlhá oválna	plochá	neznáme	neznáme	dysmorfna	hypoplázia	hypoplázia	dlhá s promin. očami	dlhá oválna, hypoplázia
prominujúce čelo	+	+	neznáme	neznáme	neznáme	+	+	neznáme	+	-/-neznáme
hypertelorizmus	neznáme	neznáme	neznáme	neznáme	+	neznáme	+	neznáme	+	neznáme
široký koreň nosa	+	+	neznáme	neznáme	neznáme	+	+	+	+	+
oneskorený vývoj	-	+	-	neznáme	+	+	-	-	-	+
strata sluchu	-	+	+	-	+	neznáme	neznáme	+	+	+

piny fibrilárnych kolagénov. Expresiu kauzálneho génu reguluje transkripčný faktor SOX9, hlavný regulátor chondrogenézy u stavovcov. Vysoká expresivita génu vo vyvíjajúcej sa chrupavke naznačuje jeho významnú úlohu v skeletogenéze a mineralizácii chrupavky. V menšej miere je exprimovaný v iných tkanivách, ako oči, uši, pľúca, hrubé črevo a žalúdok [3,4].

Celosvetovo je v literatúre opísaných len 20 pacientov s molekulo-geneticky potvrdeným Steelovým syndrómom, z toho 9 mužov a 11 žien (tab. 1). 11 pacienti z Portorika z pôvodného súboru mali identifikovanú rovnakú homozygotnú mutáciu (Gly697Arg), čo naznačuje jej zakladateľský efekt [4]. Ďalšie homozygotné mutácie sa našli u 2 pacientov; zo Spojených arabských emirátov a Jemenu (c.3556-2A>G a c.4261-1G>A) [5,6]. Dvaja pacienti, indického a sýrskeho pôvodu, boli identifikovaní ako zlúčení heterozygoti (p.(Cys174Serfs*34) a p.(Arg707*) a p.(Phe32Leufs*71) a p.(Lys1026Argfs*33) [7,2]. Homozygotná mutácia p.(Gly904Arg) sa potvrdila u pacienta z Iraku [8]. Nedávno boli publikované 3 nové homozygotné mutácie u tureckých pacientov: c.2683G>A p.(Gly895Arg); c.4976_4980del; p.(Gly1660Aspfs*3) a deľcia c.63-4_69del; p.(Gly22Serfs*6) [9]. Prvý prípad s geneticky potvrdeným Steelovým syndrómom v Európe dokumentovali u 4-ročného chlapca z Cypru, ktorý je nositeľom homozygotnej mutácie p.(Gly802Glu) [10].

Vzhľadom k vysokej variabilite klinických znakov je diagnostika skeletálnych dysplázií veľmi náročná. Celoexómové sekvenovanie sa v čoraz väčšej miere stáva zlatým štandardom pre stanovenie diagnózy a prognózy ochorenia. Retrospektívna štúdia klinických prejavov u pacientov so Steelovým syndrómom preukázala, že ortopedické intervencie kostných deformít u postihnutých jedincov nie sú efektívne a nepriniesli očakávaný benefit [11]. Molekulo-genetická analýza kauzálnych génov tak prispieva k voľbe najvhodnejšej liečby a môže zabrániť zbytočným invazívnym zásahom.

V článku demonštrujeme prvé dieťa so Steelovým syndrómom v slovanskej populácii a zároveň druhý prípad tohto vzácneho ochorenia v Európe.

Kazuistika

8-ročné dievčatko (obr. 1) je sledované od 16. mesiaca života v endokrinologickej ambulancii Detskej kliniky LF UK a NÚDCH pre intrauterinnú rastovú retardáciu. Narodila sa v 37. týždni tehotenstva nekonsangvinným rodičom. Tehotenstvo bolo predčasne ukončené kvôli nízkemu prietoku krvi placentou, jej pôrodná hmotnosť bola 2 130 g, pôrodná dĺžka 46 cm ($\geq -2SD$) zodpovedajúca gestačnému veku [14]. Peri- a postnatálny priebeh bol bez komplikácií, psychomotorický vývoj primeraný. Rastová krivka sa udržiavala na 3. percen-

Obr. 1 | Klinické znaky 8-ročnej probandky: hyperlordóza, prominujúce brucho, lordotická chôdza, mierna dysmorfia tváre, diskrétno širší koreň nosa, výrazné čelo, nízko posadené uši, hypertelorizmus, epikanty, klinodaktýlia, genua valga, krátke prsty



tile s miernym zlepšením po dosiahnutí 5. roku života, v rozmedzí prediktívnej výšky rodičov. Vo veku 8 rokov sa rýchlosť rastu spomalila a manifestovali sa známky disproporcionality. Antropometrické parametre potvrdili relatívne krátke ramená, nízky rast pri výške -2 SD a zvýšenom BMI ($+3,4$ SD) s brušnou adipozitou, široký hrudník (obvod hrudníka $+4,2$ SD) a panvu ($+2,8$ SD). Kraniálny index zodpovedal brachycefálii. U pacientky sme pre rozvoj dysmorfických znakov (lordotická chôdza, genua valga, disproporčný rast, široký hrudník, krátke akrálne časti a klinodaktýlia, hypertelorizmus, prominujúce čelo, nízko posadené uši) a RTG-nález na epifýzach rúk (zobákovité epifýzy rádia a širšie kostičky zápästných

kostí) indikovali genetické vyšetrenie. Endokrinné alebo iné organické príčiny nízkeho veku sa vylúčili. Audio-metrické vyšetrenie bolo v norme. Rádiologické znaky zodpovedajúce miernej forme Steelovho syndrómu sú znázornené na **obr. 2**.

Diagnostiku skeletálnych dysplázií sme realizovali celoxómovým sekvenovaním. Na prípravu knižníc bol použitý kit Twist Human Core Exome Kit (Twist Bioscience). Sekvenačná analýza bola realizovaná na prístroji Nova-Seq6000. Sekvenačné a CNV-dáta sme hodnotili pomocou softvérov NextGENe a GeneticistAssistant (Softgenetics), bioinformatickou analýzou 452 génov asociovaných so vznikom skeletálnych dysplázií (**tab. 2**).

Obr. 2 | Skeletálny rádiograf naznačujúci zobákovité epifýzy rádia a širšie zápästné kostičky



Tab. 2 | Panel 452 génov asociovaných s poruchami rastu

ACAN, ACP5, ACVR1, ADAMTSL2, AGPS, ALPL, ALX1, ALX3, ALX4, ANKH, ANOS, ANTXR2, ARHGAP31, ARSE, ATP6VOA2, B3GALT6, B4GALT7, BMP1, BMP2, BMPR1B, CA2, CANT1, CASR, CC2D2A, CCDC8, CDC6, CDH3, CDKN1C, CDT1, CEP290, CHST14, CHST3, CHSY1, CLCN5, CLCN7, COL10A1, COL11A1, COL11A2, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL9A1, COL9A2, COL9A3, COMP, CREB3L1, CRTAP, CTSK, CUL7, DDR2, DHCR24, DLL3, DLX3, DMP1, DYM, DYNC2H1, EBP, EFN1, EFTUD2, EIF2AK3, ENPP1, ESCO2, EVC, EVC2, EXT1, EXT2, FAM20C, FBLN1, FBN1, FBXW4, FERMT3, FGF10, FGF23, FGF9, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FKBP10, FLNA, FLNB, FMN1, FOXC1, GALNT3, GDF5, GLI3, GNAS, GORAB, GPC6, GPX4, GREM1, HDAC4, HOXA11, HOXD13, HPGD, HSPG2, ICK, IFITM5, IFT122, IFT140, IFT172, IFT43, IFT80, IFT88, IHH, IKBKG, IL1RN, INPPL1, KAT6B, KIF22, KIF7, LBR, LEMD3, LEPRE1, LFNG, LIFR, LMBR1, LMNA, LMX1B, LRP4, LRP5, MAFB, MATN3, MESP2, MGP, MKS1, MMP13, MMP2, MMP9, MSX2, MYCN, NEK1, NIPBL, NKX3-2, NLRP3, NOG, NOTCH2, NPR2, NSDHL, OBSL1, OFD1, ORC1, ORC4, ORC6, OSTM1, PAPS2, PCNT, PEX7, PHEX, PIGV, PITX1, PLEKHM1, PLOD2, POLR1C, POR, PPIB, PRKAR1A, PTDSS1, PTH1R, PTHLH, PTPN11, PYCR1, RAB23, RASGRP2, RECQL4, ROR2, RPGRIP1L, RUNX2, SALL1, SALL4, SBDS, SERPINF1, SERPINH1, SH3BP2, SH3PX2B, SHH, SHOX, SLC25A12, SLC26A2, SLC34A3, SLC35D1, SLC39A13, SMARCAL1, SOST, SOX9, SP7, SULF1, TBCE, TBX15, TBX3, TBX4, TBX5, TBXAS1, TCIRG1, TCOF1, TCTN3, TGFB1, THPO, TMEM216, TMEM38B, TMEM67, TNFRSF11A, TNFRSF11B, TNFSF11, TP63, TRAPPC2, TREM2, TRIP11, TRPS1, TRPV4, TTC21B, TWIST1, TWIST2, TYROBP, WDR19, WDR34, WDR35, WDR60, WISP3, WNT3, WNT5A, WNT7A, ZMPSTE24

AIFM1, ADAMTS10, ADAMTS17, AGA, AKT1, AMER1, APC2, ARID1B, ARSB, ATR, BGN, BHLHA9, BMPER, B3GAT3, CDC6, CDC45L, CDC73, CENPE, CEP120, CEP152, CFAP410, CIAS1, CKAP2L, COL27A1, COG4, CREBBP, CRIPT, CSF1R, CSGALNACT1, CYP2R1, CYP27B1, DDRGK1, DDX58, DHPAT, DLL4, DLX5, DLX6, DNAJC21, DNA2, DNMT3A, DOCK6, DSE, DVL1, DVL3, DYNC2LI1, EDN1, EDNR4, EFL1, EIF4A3, EOGT, EP300, ERF, EZH2, EVC1, EVC2, EXOC6B, EXTL3, FAM20B, FAM58A, FAM111A, FAR1, FBLN1, FBN2, FIG4, FKBP14, FN1, FZD2, FUCA, FUZ, GALNS, GCM2, GDF3, GDF5, GDF6, GJA1, GLB1, GLI3, GMNN, GNAI3, GNPTAB, GNPTG, GNS, GSC, GZF1, GUSB, IDH1, IDH2, IDS, IDUA, IFIH1, IFT81, IFT52, HAAO, HDAC8, HES7, HOXA13, HOXD, HRAS, HSGNAT, HSPA9, IARS2, ID4, IMPAD1, INTU, KCNJ2, KIAA0586, KIAA0753, KL, KYNU, LMX1B, LONP1, LPIN2, LTBP2, LTBP3, LRRK1, MAFB, MANBA, MAN2B1, MAP2K1, MAP3K7, MBTPS2, MECOM, MEGF8, MET, MEOX1, MIR140, MMP14, MNX1, MSX2, MTAP, MYH3, MYO18B, NAGLU, NANS, NBAS, NEU1, NFIX, NF1, NOG, NOTCH1, NPPC, NRAS, NSD1, NSMCE2, NXN, PAM16, PAX3, PCTN2, PCYT1A, PDE3A, PDE4D, PEX5, PIK3CA, PLCB4, PISD, PLCB3, PLOD1, PLS3, POLE, POP1, POLR1A, POLR1D, POLR3A, POLR3B, PPGB, PRKAR1A, PTHR1, P4HB, RAB33B, RAD21, RBBP8, RBM8A, RBPJ, RIPPLY2, RMRP, RNU4ATAC, RSPD2, RSPRY1, SEC24D, SETD2, SFRP4, SF3B4, SGMS2, SGSH, SHH, SH3PX2B, SKI, SLC10A7, SLC17A5, SLC29A3, SLC20A1, SLC05A1, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, SMC1A, SMC3, SNRPB, SNX10, SPARC, SRP54, SUMF1, TBX6, TCF12, TCTEX1D2, TENT5A, TGDS, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB2, TMEM165, TONSL, TRAF3IP1, TRAIIP, TRPV6, UFPS2, XRCC4, XYLT1, XYLT2, VAC14, VDR, VPS33A, WNT1, WNT6, WNT10B, ZAK, ZSWIM6,

U pacientky sme identifikovali prítomnosť 2 neznámych heterozygotných variantov v géne *Col27A1*: c.1741C>T, p.(Gln581Lys) a c.2858C>T, p.(Pro953Leu). Kauzalitu identifikovaných genetických variantov sme overili segregáčnou analýzou vyšetrením oboch rodičov pacientky. Zistili sme, že jeden variant zdedila pacientka od matky (c.2858C>T) a druhý od otca (c.1741C>T) (obr. 3). Vzhľadom na autosómovo-recesívny typ dedičnosti Steelovho syndrómu sme potvrdili kauzalitu identifikovaných variantov a ich asociáciu s ochorením u probandky.

Diskusia

Skeletálne dysplázie predstavujú rozsiahlu skupinu vývojových a štrukturálnych porúch, ktoré môžu byť spôsobené mutáciami v rôznych génoch zodpovedných za vývoj chondrocytov, diferenciáciu, mineralizáciu a skorú osifikáciu [4]. Na základe dokumentovaných klinických a genetických analýz sa Steelov syndróm dá odlíšiť od iných dobre charakterizovaných skeletálnych dysplázií a porúch spojivového tkaniva [9].

Donedávna sa predpokladalo, že Steelov syndróm je dôsledkom zakladateľskej mutácie Gly697Arg centralizovaný v hispánskej oblasti, v ktorej sa diagnostikovali prví 11 pacienti s touto mutáciou. Postupne však pribúdajú geneticky potvrdené prípady Steelovho syndrómu aj z iných oblastí sveta. Predpokladá sa, že skutočná prevalencia tohto vzácného syndrómu je značne poddimenzovaná a celosvetovo je počet pacientov s týmto ochorením vyšší.

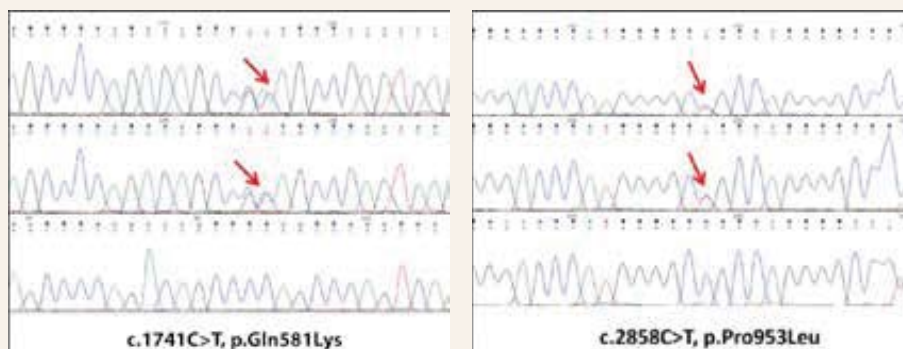
Vzhľadom na raritný výskyt sú publikované údaje o Steelovom syndróme iba ojedinelé. Doteraz najrozsiahlejšou klinickou štúdiou v literatúre je retrospektívna analýza jedinečnej kohorty 32 probandov (18 pacientov z originálnej Steelovej štúdie a 14 noví pacienti), v ktorej autori sledovali vplyv chirurgických intervencií osteoskeletálnych deformácií na dlhodobú morbiditu a kvalitu života chorých [11]. Celkové klinické charakteristiky a rádiologické nálezy sa porovnávali v dvoch sku-

pinách chorých (pacienti bez liečby vs pacienti, ktorí podstúpili ortopedické intervencie). Priemerný vek pacientov v čase zaradenia do sledovania bol 17,8 roka, 7 probandov v súbore bolo dospelých. Dĺžka sledovacieho obdobia bola 13,7 rokov. Ani jeden pacient nemal kognitívny deficit a všetky deti mali primeraný neurologický vývoj. Zaradení probandi mali nízku postavu, vrodenú bilaterálnu dislokáciu bedier, oválnu tvár, prominujúce čelo a hypertelorizmus. Ortopedické intervencie bedrových kĺbov sprevádzali u 61 % operovaných (39/64) rôzne komplikácie. Až 85 % (33/39) bedrových kĺbov ostalo aj po operácii dislokovaných, v ostatných prípadoch sa pozorovala sublúxia, dysplázia acetábula a chronická bolesť vyžadujúca liečbu. Skupina chorých s neliečenými dislokáciami udávala prekvapivo menej celkových komplikácií a limitácií v denných aktivitách. Resekcia hlavy rádia obmedzovala rozsah pohybu či funkcie kĺbu, čo poukazuje na to, že sa jedná o vrodenú deformitu, ktorá nevyžaduje liečbu, pokiaľ nie je výrazne symptomatická. Pri hodnotení lakťových kĺbov sa v 87 % (56/64 lakťov) pozorovala dislokácia hlavy rádia, v 73 % prípadoch (47/64 zápästí) došlo k fúzií karpálnych kostí. Polovica pacientov (17/32) mala skoliózu, tretina (22/64 nôh) pes cavus a 10 % (3/32) pacientov vykazovalo anomálie krčnej chrčtice [11]. Výsledky klinicko-rádiologickej korelačnej analýzy podporujú závery originálneho sledovania Steela et al [1] o relatívnej kontraindikácii chirurgických korekcií skeletu u týchto pacientov.

Klinický obraz našej pacientky zodpovedá miernej forme Steelovho syndrómu. Probandka má prejavy kostnej dysplázie s jemnými skeletálnymi znakmi a faciálnou dysmorfiou. Treba však zohľadniť nízky biologický vek dievčatka (8 rokov), neúplnú osifikáciu kostí a rozvoj ďalších symptómov ochorenia v staršom veku.

K častým prejavom Steelovho syndrómu patrí strata sluchu. Jej kauzálny súvis s entitou Steelovho syndrómu potvrdzujú funkčné štúdie na myšiacich modeloch, ktoré demonštrovali expresiu génu *Col27A1* v chrupav-

Obr. 3 | Segregačná analýza identifikovaných genetických variantov prostredníctvom Sangerovho sekvenovania (Chromas). Variant c.1741C>T zdedila probandka po otcovi a variant c.2858C>T po matke



kových štruktúrach vnútorného ucha a v kochleárnom epiteli [15]. Experimentálne dôkazy korešponujú so stratou sluchu u pacientov so Steelovým syndrómom so závažnými genetickými variantami v géne *Col27A1*, ktoré majú za následok stratu funkcie proteínu. Donedávna sa predpokladalo, že s týmto prejavom sú asociované závažnejšie typy mutácií, napríklad zostrihové mutácie. Túto hypotézu však vyvracajú prípady zlúčených heterozygotných ako aj homozygotných missense variantov identifikovaných v géne *Col27A1*. Zaujímavé je, že v rodine z Portorika sa u 3 dospelých príbuzných so zakladateľskou mutáciou Gly697Arg vyvinula obojstranná strata sluchu až po 30. roku života [9]. U našej pacientky sme poruchu sluchu zatiaľ nediagnostikovali, hoci je nositeľkou miernejších mutácií (c.1741C>T, p.(Glu581Lys) a c.2858C>T, p.(Pro953Leu)). Pre nástup hluchoty u probandov vo vyššom veku sa odporúča pravidelné monitorovanie sluchu u každého jedinca so Steelovým syndrómom.

Súčasnú metódu sekvenovania novej generácie umožňujú diagnostiku ochorení prostredníctvom celoxoménoho sekvenovania. Identifikácia kauzálnych variantov v géne *Col27A1* asociovaných so Steelovým syndrómom je nevyhnutná nielen pre diagnostiku ochorenia, ale aj pre genetické poradenstvo nositeľov mutácie, čiže potenciálnych prenášačov ochorenia. Pacienti s poruchou rastu, ktorá je asociovaná s dysmorfnými črtami, majú vďaka modernej molekulovo-genetickej diagnostike šancu na identifikáciu základného ochorenia a určenie optimálnej liečby. U jedincov s charakteristickou klinickou manifestáciou sa odporúča cieleňá molekulová analýza na detekciu možných genetických variantov v géne *Col27A1*, ktorá určí asociáciu so supponovaným ochorením a prispieje k mapovaniu frekvencie aliel v ostatných populáciách vo svete. Na dôkaz vplyvu týchto variantov a stanovenie genotypovo-fenotypovej korelácie sú potrebné viaceré funkčné štúdie a analýzy na väčšom počte pacientov.

Záver

Variabilita klinických prejavov ako aj prekrývajúce sa fenotypové znaky skeletálnych dysplázií sťažujú ich exaktnú diagnostiku. Nárast identifikovaných génov asociovaných so skeletálnymi dyspláziami poukazuje na ich poddimenzovanú diagnostiku a potrebu multidisciplinárneho prístupu v personalizovanom manažmente pacientov. Molekulovo-genetické testovanie prispieva k stanoveniu definitívnej diagnózy, poskytuje cieleňé genetické poradenstvo a komplexné informácie o možnom riziku pre ďalších potomkov. Zároveň pomáha monitorovať možné komplikácie v budúcnosti, zvoliť optimálnu liečbu a predísť rizikám nevhodne indikovanej terapie s nepriaznivým dopadom na pacientov. Z klinického hľadiska je sledovanie pacientov kľúčom k indikácii na genetické vyšetrenie vzhľadom na možné zmeny počas ich vývoja.

Rovnako potrebná je aj revízia doterajších, doposiaľ geneticky nediagnostikovaných pacientov.

Práca bola finančne podporená grantom Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZSR 2018/36-LFUK-10)

Literatúra

1. Steel HH, Piston RW, Clancy M et al. 1993. A syndrome of dislocated hips and radial heads, carpal coalition, and short stature in Puerto Rican children. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75(2): 259–264. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2106/00004623-199302000-00013>>.
2. Pölsler L, Schatz UA, Simma B et al. A Syrian patient with Steel syndrome due to compound heterozygous COL27A1 mutations with colobomata of the eye. *Am J Med Genet A* 2020; 182(4): 730–734. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61478>>.
3. Boot-Handford RP, Tuckwell DS, Plumb DA et al. A novel and highly conserved collagen (pro(alpha)1(XXVII)) with a unique expression pattern and unusual molecular characteristics establishes a new clade within the vertebrate fibrillar collagen family. *J Biol Chem*. 2003; 278(33): 31067–31077. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M212889200>>.
4. Gonzaga-Jauregui C, Gamble CN, Yuan B et al. Mutations in COL27A1 cause Steel syndrome and suggest a founder mutation effect in the Puerto Rican population. *Eur J Hum Genet* 2015; 23(3): 342–346. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.107>>.
5. Gariballa N, Ben-Mahmoud A, Komara M et al. 2017. A novel aberrant splice site mutation in COL27A1 is responsible for Steel syndrome and extension of the phenotype to include hearing loss. *Am J Med Genet* 2017; 173(5): 1257–1263. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38153>>.
6. Maddirevula S, Alzahrani F, Al-Owain M et al. Autozygome and high throughput confirmation of disease genes candidacy. *Genet Med* 2019; 21(3): 736–742. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41436-018-0138-x>>.
7. Kotabagi S, Shah H, Shukla A et al. Second family provides further evidence for causation of Steel syndrome by biallelic mutations in COL27A1. *Clin Genet* 2017; 92, 323–326. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/cge.13006>>.
8. Thuresson A, Soussi Zander C, Zhao JJ et al. Whole genome sequencing of consanguineous families reveals novel pathogenic variants in intellectual disability. *Clin Genet* 2019; 95(3): 436–439. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/cge.13470>>.
9. Gonzaga-Jauregui C, Yesil G, Nistala H et al. Functional biology of the Steel syndrome founder allele and evidence for clan genomics derivation of COL27A1 pathogenic alleles worldwide. *Eur J Hum Genet* 2020; 28(9): 1243–1264. <<http://dx.doi.org/10.1038/s41431-020-0632-x>>.
10. Kritiati E., Theodosiou A., Nicolaou N et al. First reported case of Steel syndrome in the European population: A novel homozygous mutation in COL27A1 and review of the literature. *Eur J Med Genet* 2020; 63(7):103939. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.103939>>.
11. Flynn JM, Ramirez N, Betz R et al. Steel syndrome: dislocated hips and radial heads, carpal coalition, scoliosis, short stature, and characteristic facial features. *J Pediatr Orthop* 2010; 30(3): 282–288. <<http://dx.doi.org/10.1097/BPO.0b013e3181d3e464>>.
12. Belbin GM, Odgis J, Sorokin EP et al. Genetic identification of a common collagen disease in Puerto Ricans via identity-by-descent mapping in a health system. *Elife* 2017; 6: e25060. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.7554/eLife.25060>>.
13. Amlie-Wolf L, Moyer-Harasink S, Carr A et al. Three new patients with Steel syndrome and a Puerto Rican specific COL27A1 mutation. *Am J Med Genet A* 2020; 182(4): 798–803. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61465>>.
14. Lawrence C, Fryer JG, Karlberg P et al. Modelling of reference values for size at birth. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 350: 55–69. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1989.tb11198.x>>.
15. Plumb DA, Ferrara L, Torbica T et al. Collagen XXVII organises the pericellular matrix in the growth plate. *PLoS One* 2011; 6(12): e29422. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0029422>>.

Traumatic bilateral capitellar fracture in the setting of corticosteroid therapy: a case report

Traumatická bilaterálna kapitelárna zlomenina na pozadí liečby kortikosteroidmi: kazuistika

Christopher Witkowski¹, Filip Cosic², Owen Mattern³

¹Radiology Department, Wagga Wagga Health Service, Wagga Wagga, New South Wales, Australia

²Orthopaedic Department, Alfred Hospital, Melbourne, Victoria, Australia

³Orthopaedic Department, Sandringham Hospital, Sandringham, Victoria, Australia

✉ **Christopher Witkowski, MD** | cjwit1@gmail.com | www.mlhd.health.nsw.gov.au/our-facilities/wagga-wagga-health-service

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 8. 2. 2021

Accepted | Prijaté po recenzii | Přejato po recenzi 11. 3. 2021

Abstract

Capitellar fractures are a rare entity, with only several cases of bilateral injury previously described. Corticosteroid-induced avascular necrosis (AVN) is the most common cause of non-traumatic AVN, however disease affecting the capitellum is particularly uncommon. We describe a case of bilateral capitellar fracture in a woman aged in her mid-thirties receiving high dose corticosteroid therapy for suspected uveitis. Within several weeks the patient suffered near identical coronally oriented shear fractures of both capitella, which were managed with intraosseous screw fixation and early active mobilization. This case report is the first to describe bilateral capitellar fracture in the setting of corticosteroid use. While this patient had a favorable clinical outcome, this case nevertheless emphasizes that judicious prescribing of corticosteroid therapy is paramount to potentially preventing injuries such as these.

Key words: avascular necrosis – capitellum – corticosteroid – fracture – osteonecrosis

Abstrakt

Prípady kapitelárných zlomenín sú vzácne a doposiaľ bolo písaných len niekoľko prípadov bilaterálneho zranenia. Kortikosteroidmi indukovaná avaskulárna nekróza (AVN) je najčastejšou príčinou netraumatickej AVN, no ochorenie postihujúce capitellum humeri je veľmi nezvyklé. Opisujeme prípad bilaterálnej kapitelárnej fraktúry u ženy vo veku približne 35 rokov liečenej vysokými dávkami kortikosteroidov pre podozrenie na uveitídu. V priebehu niekoľkých týždňov utrpela takmer identické koronálne orientované šmykové zlomeniny oboch hlavičiek, ktoré boli liečené intraoseálnou skrutkovou fixáciou a skorou aktívnou mobilizáciou. Prezentovaná kazuistika je prvá kazuistika, ktorá opisuje bilaterálnu kapitelárnu zlomeninu na pozadí užívania kortikosteroidov. Aj keď mala priaznivé klinické výsledky, napriek tomu tento prípad zdôrazňuje, že pre prevenciu potencióálnych zranení tohto typu je zásadné uvážlivé predpisovanie kortikosteroidov.

Kľúčové slová: avaskulárna nekróza – kapitulum – kortikosteroid – osteonekróza – zlomenina

Introduction

Capitellar fractures are an uncommon phenomenon, constituting only 1–1.6 % of elbow fractures [1]. They are frequently described according to their subtype using the Bryan-Morrey classification. The most common are

type I (Hahn-Steinthal) coronal shear fractures, which are comprised of a large osseous fragment of capitellum, while type II (Kocher-Lorenz or Mouchet) fractures are composed of a thin curved portion of cartilage and underlying subchondral bone [1,2]. Type III fractures en-

compass comminuted capitellar fractures, while type IV fractures are similar to type I, however require concomitant fracture of the trochlea and are the second most common subtype [1,2].

The mechanism of injury has classically been described as a fall from standing height onto an outstretched hand with the elbow in a partially flexed or extended position [3,4]. An axial shear stress is subsequently transmitted to the capitellum via the radial head, thus resulting in the typical coronally oriented fracture line [1,3,5]. Other mechanisms implicated in capitellar fracture include direct blow to the elbow during a fall, fall from height and road traffic accidents, with the latter two frequently associated with additional elbow injuries rather than being isolated to the capitellum [1,2,5,6,7]. Females are more commonly affected by capitellar fractures, with a series reported by Watt and colleagues documenting a female preponderance of 70 % (55 of 79), most commonly affecting women aged over 80, and to a lesser degree aged less than 20 [2]. Females were most likely to sustain a capitellar fracture following fall from standing height, the mechanism in 91 % (48 of 53) of cases [2].

Given the infrequency of capitellar fractures, reports of bilateral capitellar fractures are exceedingly uncommon. This article describes a case of metachronous bilateral capitellar fracture in a female aged in her mid-thirties.

Case report

A female aged in her mid-thirties was admitted to the Emergency Department with right elbow pain following a fall onto both outstretched hands while roller skating. Notably, the patient had been intermittently treated

with high dose oral steroids for suspected uveitis over a period of approximately four months preceding this presentation. This included doses of up to 50 milligrams (mg) of Prednisolone daily. The patient was otherwise well, took no other regular medications, and did not have a history of fracture. She was previously a light smoker, which she had only recently ceased, while her alcohol intake was not elicited.

Digital radiographs demonstrated a right capitellar fracture. Computed tomography (CT) was undertaken to further characterize the injury and for operative planning, which confirmed a displaced coronally oriented shear fracture of the capitellum (figure 1). Surgical fixation of the capitellum via a Kaplan approach was subsequently performed using two Acumed Acutrak Mini screws (Acumed, Hillsboro, Oregon, USA). Post-operative radiographs demonstrated satisfactory fracture reduction and metalware position (figure 2). The patient was encouraged to commence mobilization of the elbow immediately, however was restricted to only light weight-bearing with her right upper limb for six weeks. At the two week wound review, the patient was progressing well with minimal pain, active elbow extension to 20 degrees, flexion to 150 degrees, and unrestricted pronation and supination.

The patient then re-presented to the Emergency Department several weeks after her initial injury following a mechanical fall onto her outstretched left hand. Digital radiography demonstrated a capitellar fracture, with CT again utilized for operative planning by further characterizing the fracture. CT demonstrated a near identical fracture to that of the previously injured right side (figure 3). Surgical fixation was undertaken with

Figure 1 | Sagittal CT image of the right elbow demonstrating a type I capitellar fracture

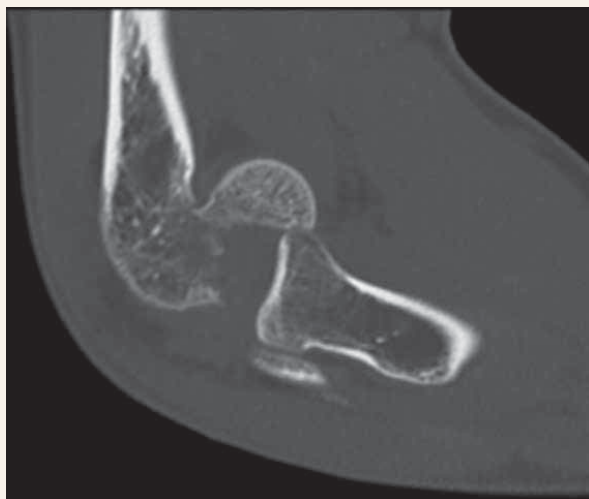


Figure 2 | Sagittal CT image of the left elbow demonstrating a near identical type I capitellar fracture to that of the right elbow



the use of two Medartis SpeedTip screws (Medartis, Basel, Switzerland) via a modified Kaplan approach (figure 4). It was noted intra-operatively that the fracture fragment was sclerotic and avascular in appearance, concerning for avascular necrosis (AVN). Identical post-operative orders were given regarding range of motion and weight-bearing status. The patient was reviewed two weeks post-operatively, demonstrating active left elbow extension to 20 degrees and flexion to 90 degrees. Regular physiotherapy resulted in excellent functional recovery, with full range of motion regained in both elbows six months postsurgical fixation of the left capitellum. The patient reported no ongoing pain. Radiographs taken prior to clinic review demonstrated good anatomical alignment with union bilaterally, with no overt features to suggest the presence of AVN. The patient was subsequently discharged from the Orthopedic Clinic.

Discussion

While cases of bilateral capitellar fracture and cases of bilateral capitellar AVN in the setting of steroid use have rarely been reported [5,6,8–11], to the author's knowledge, this is the first published case report of bilateral capitellar fracture in the setting of corticosteroid therapy.

Corticosteroid use has long been associated with AVN, however there is limited literature reporting on steroid-induced AVN of the capitellum. Le and colleagues performed a single center review of AVN of the elbow, with the capitellum affected in six out of 1,241 patients [12]. While the capitellum was the most common site for AVN in the elbow, it remains an exceedingly rare

entity, representing only 0.48 % of all AVN cases [12]. Significantly, all six patients had a history of corticosteroid use, however there was no relationship found between steroid dose and duration and the extent of AVN [12].

Although traumatic fracture has extensively been implicated as a precursor for the development of AVN [13], a reciprocal association between AVN and predisposition to traumatic fracture is not readily recognized, save for a single case report and equine studies [14,15]. This is despite extensive literature describing subchondral fracture and bone collapse in the setting of AVN, particularly with regards to the femoral head [13,16,17]. Although areas of AVN undergo a reparative phase, trabecular resorption exceeds bone formation, thus precipitating a reduction in structural integrity [18]. Given that the pathogenesis of bony collapse secondary to AVN has been proposed to occur via cumulative fatigue-induced microfractures, trabecular weakness from osteoclast activity, and stress within the trabeculae [19], it is somewhat surprising that a link between non-traumatic AVN and predisposition to traumatic fracture has only seldom been reported. Given the uniqueness of the injury described in this case, it is felt that corticosteroids were potentially a contributing factor through a reduction in capitellar structural integrity prior to the patient's falls, which then predisposed to traumatic fracture through this region. This was supported by the intraoperative appearance of the capitellum, and the absence of other obvious risk factors. Although imaging did not reveal any evidence of AVN in the case we have described, plain radiographs and CT are insensitive to detecting changes early in the disease process [13]. Furthermore, it is underpinned by the fact that, unlike the majority of other case reports of bilateral capitellar fracture which occurred in the setting of

Figure 3 | Post-operative radiograph of the right elbow (lateral view) illustrating satisfactory reduction of the capitellar fragment with two intraosseous screws



Figure 4 | Post-operative radiograph of the left elbow (lateral view) demonstrating two intraosseous screws providing reduction of the capitellar fragment



higher energy trauma [5,6,8], both fractures occurred following a fall from standing height.

Conclusion

This report describes a case of traumatic bilateral capitellar fracture in a patient taking corticosteroids. Given the inherent limitations of a case report, there is insufficient evidence to definitively determine a causal relationship between corticosteroid administration and these injuries. However, it is highly conceivable that corticosteroid therapy was a predisposing factor through loss of capitellar structural integrity given the fact that steroid-induced capitellar AVN is a previously described entity, the intraoperative appearance of the capitellum in this case, the extreme rarity of bilateral capitellar fracture, and the use of high dose corticosteroid therapy with no history of fracture prior to its commencement. Regardless this case reinforces the need for judicious prescribing of these medications to prevent common, but also rare and potentially devastating injuries such as those described. In keeping with previous literature, this case demonstrates the utility and favorable outcomes of operative fixation with intraosseous screws, combined with early mobilization.

References

1. Suenghwan J, Morrey B. Distal humerus fractures: isolated fracture of the capitellum. In: Morrey B, Sanchez-Sotelo J, Morrey M (ed). *Morrey's the elbow and its disorders*. 5th ed. Elsevier: Philadelphia 2017: 458–465. ISBN 978–0323341691.
2. Watts A, Morris A, Robinson C. Fractures of the distal humeral articular surface. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89(4): 510–515. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.89B4.18284>>.
3. Cheung E. Fractures of the capitellum. *Hand Clin* 2007; 23(4): 481–486. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hcl.2007.08.001>>.
4. McKee M, Jupiter J, Bamberger H. Coronal shear fractures of the distal end of the humerus. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78(1): 49–54. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.2106/00004623-199601000-00007>>.
5. Polat O, Arikan M, Gungor S et al. Bilateral capitellum humeri fracture: a case report. *Acta Chir Belg* 2009; 109(5): 647–650. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/00015458.2009.11680508>>.
6. Are A, Tornatore I, Theodorakis E. Operative management of a shear fracture of the bilateral capitellum: a case report and review of the literature. *Chin J Traumatol* 2016; 19(4): 231–234. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjtee.2015.11.017>>.
7. Rausch V, Konigshausen M, Schildhauer T et al. Fractures of the capitellum humeri and their associated injuries. *Obere Extrem* 2018; 13(1): 33–37. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11678-018-0441-9>>.
8. Corominas L, Sanpera J, Rodriguez De La Rubia E. An atypical case of elbow fracture: bilateral capitellum humeri fracture in a teenager. *Acta Orthop Belg* 2016; 82(4): 930–935.
9. Sturridge S, Corbett S. Bilateral type 1 capitellar fracture: a case report. *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92(7): 28–29. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1308/147870810X12699662981717>>.
10. Schindler O. Bilateral capitellum humeri fracture: a case report and review of the literature. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2003; 11(2): 207–212. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/230949900301100218>>.
11. Beyer C, Beckenbaugh R. Bilateral capitellar steroid-induced avascular necrosis. *Orthopedics* 1993; 16(4): 480–483.
12. Le T, Mont M, Jones L, et al. Atraumatic osteonecrosis of the elbow. *Clin Orthop Relat Res* 2000; (373): 141–145. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00003086-200004000-00017>>.
13. Steinberg M, Steinberg D. Osteonecrosis: historical perspective. In: Koo K-H, Mont M, Jones L (ed). *Osteonecrosis*. 1st ed. Springer: Berlin 2014: 3–15. ISBN 978–3642357664.
14. Vaidyanathan S, Murugan Y, Paulraj K. An unusual complication in osteonecrosis of femoral head: a case report. *Case Rep Orthop* 2013. 2013: 313289. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/313289>>.
15. Kaneko M, Oikawa M, Yoshihara T. Pathological analysis of bone fractures in race horses. *J Vet Med Sci* 1993; 55(1): 181–183. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1292/jvms.55.181>>.
16. Koo K-H, Lee Y-K, Lee Y. Pathophysiology of ischemic diseases of the hip: osteonecrosis, borderline necrosis, and bone marrow edema syndrome. In: Koo KH, Mont M, Jones L (ed). *Osteonecrosis*. 1st ed. Springer: Berlin 2014: 143–149. ISBN 978–3642357664.
17. Banerjee S, Kapadia B, Jauregui J et al. Natural history of osteonecrosis. In: Koo K-H, Mont M, Jones L (ed). *Osteonecrosis*. 1st ed. Springer: Berlin 2014: 161–164. ISBN 978–3642357664.
18. Aaron R, Voisinnet A, Racine J et al. Corticosteroid-associated avascular necrosis: dose relationships and early diagnosis. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1240: 38–46. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06218.x>>.
19. Bullough P, DiCarlo E. Subchondral avascular necrosis: a common cause of arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49(6): 412–420. Available on DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.49.6.412>>.

Pseudohypoparatyreóza typu Ib: kazuistika a literárny prehľad

Pseudohypoparathyroidism type Ib: a case report and review of literature

Dušan Pávai¹, Peter Vaňuga¹, Ivana Ságová¹, Anna Ganajová¹, Martin Kužma², Juraj Payer²

¹Endokrinologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o, Lubochňa

²V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ **MUDr. Dušan Pávai, MPH** | pavai@nedu.sk | www.nedu.sk

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 21. 2. 2021

Accepted | Prijaté po recenzii | Přijato po recenzii 9. 3. 2021

Abstrakt

Pseudohypoparatyreóza (PHP) je skupina raritných vrodených ochorení spôsobená rezistenciou tkanív na parathormón (PTH), ktoré delíme na I a II typ. Typ I sa člení na podtypy. Autori prezentujú prípad PHP Ib s náhodne pri pôrode zachytenou hypokalciémiou. Po neúspešnej liečbe hypokalciémie sa začalo uvažovať o príčine. Aj keď sa na PHP myslelo a liečba bola skusmo zahájená, potvrdenie diagnózy a liečba neboli adekvátne dotiahnuté. Po rokoch bola PHP Ib potvrdená geneticky. Úpravou liečby došlo k ústupu ťažkostí a zníženiu účinku PTH na kosť, čím sa predpokladá zlepšenie prognózy na úroveň populácie.

Kľúčové slová: hyperfosfatémia – hypokalciémia – parathormón – pseudohypoparatyreóza

Abstract

Pseudohypoparathyroidism (PHP) is a group of rare hereditary diseases caused by tissue resistance to parathyroid hormone (PTH), there are two main types I and II. Type I is divided into subtypes. The authors present a case of PHP Ib with hypocalcemia accidentally detected at childbirth. After the unsuccessful treatment of hypocalcemia, the etiology was considered. Although PHP was considered and treatment was tried, the confirmation of the diagnosis and the treatment were not adequately tightened. Years later, PHP Ib has been genetically confirmed. By adjusting the treatment, the difficulties subsided and the effect of PTH on bone was reduced, which is expected to improve the prognosis to the level of the population.

Key words: hyperphosphatemia – hypocalcemia – parathyroid hormone – pseudohypoparathyroidism

Úvod

Idiopatické a dedičné formy rôzneho stupňa rezistencie na parathormón sú označované ako pseudohypoparatyreóza. Ide o skupinu rozmanitých ochorení, u ktorých sa v dôsledku rezistencie na parathormón, mechanizmom spätnej väzby, zvyšuje sekrécia parathormónu, no napriek tomu pretrvávajú hypokalciémia a hyperfosfatémia s potrebou doživotnej suplementácie vápnika a aktívnej formy vitamínu D. Pre niektorých pacientov je charakteristický špecifický fenotyp Albrightovej hereditárnej osteodystrofie (AHO). Na základe biochemických a molekulárnych analýz rozdelujeme pseudohypo-

paratyreózu na dva hlavné typy I a II. Typ I sa člení na ďalšie podtypy. Väčšina týchto ochorení je diagnostikovaná v detskom veku [1]. Pri sporadickej pseudohypoparatyreóze Ib to až tak neplatí, pretože k rozvoju klinických príznakov dochádza až v priebehu života a pacienti nemajú výraznejšie prejavy Albrightovej hereditárnej osteodystrofie. Skutočná prevalencia ochorenia nie je známa [2]. Dáta publikované z Japonska hovoria o prevalencii 0,34 na 100 000 [3], z Dánska 1,1 na 100 000 osôb [1]. Príčinou ochorenia je molekulárny defekt na úrovni receptora spôsobený narušením signálnej dráhy v oblasti alfa podjednotky stimulačného G-proteínu, kto-

rého úlohou je aktivácia adenylátcyklázy (cAMP) [4]. V patogenéze sa uplatňujú sporadické alebo autosomálne dominantné vrodené genetické mutácie, alebo epigenetické zmeny zahrňujúce GNAS génový lokus na chromozóme 20q13.3 [5]. GNAS lokus kóduje alfa podjednotku stimulačného G proteínu (Gs), ktorý je hlavným regulátorom cAMP signálnej dráhy [2]. Prvýkrát prípad rezistencie na parathormón opísal a zdokumentoval americký endokrinológ Fuller Albright v roku 1942. Súbor pacientov mal nízky vzrast, guľatú tvár, skrátenejší metakarp a ďalšie metakarpálne kosti, centrálnu obezitu, podkožné kalcifikácie a rôzne stupne mentálnej retardácie, zároveň boli pacienti hypokalcemickí a hyperfosfatemickí [6,7]. Tieto heterogénne klinické prejavy sú špecifické pre fenotyp, ktorý bol pomenovaný ako Albrightova hereditárna osteodystrofia. Experimentálne pokusy o podávanie syntetického parathormónu (PTH) u týchto pacientov nevedlo ku zvýšeniu sérového vápnika a nedokázalo vyvolať ani zvýšenú fosfátovú diurézu. Neskôr sa dokázalo, že u pacientov s hypokalcémiou, zvýšenou hladinou PTH a črtami Albrightovej hereditárnej osteodystrofie, infúzne podanie syntetického PTH nestimulovalo obličkovú produkciu cAMP, čo viedlo k úvahe o deficite v receptore pre PTH alebo v signálnej dráhe adenylcyklázového systému (cAMP signálna dráha) [8]. V minulosti sa rezistencia na PTH určovala pomocou merania cAMP a fosfátúrie po podaní infúzie s PTH (Ellsworthov-Howardov test) [9,10]. Test je už v súčasnej dobe skôr experimentálnou metódou, v bežnej klinickej praxi sa z praktických dôvodov nepoužíva. Ako už bolo spomenuté, pseudohypoparatyreózu rozdeľujeme na dva hlavné typy. Prvý typ je charakterizovaný zníženou odpoveďou adenylcyklázového systému (cAMP a fosfátúrie) na podanie syntetického parathormónu. Pri druhom type je odpoveď cAMP zachovaná, resp. normálna, ale odpoveď fosfátúrie je znížená. Výrazná variabilita klinického obrazu a obličkovej

rezistencie na PTH viedla k rozčleneniu pseudohypoparatyreózy na ďalšie podtypy (tab. 1).

Autori prezentujú prípad pacientky s miernou klinickou symptomatológiou, hypokalcémiou pri výrazne zvýšenej hladine parathormónu.

Kazuistika

Prezentovaná pacientka bola od veku 24 rokov sledovaná a liečená v spádovej endokrinologickej ambulancii pre primárnu hypotyreózu na podklade chronickej autoimunitnej tyreoiditídy. V 26 rokoch, počas prvého pôrodu, bola u pacientky na gynekologicko-pôrodníckom oddelení náhodne zachytená výrazná hypokalcémia (1,41 mmol/l), v tom čase bez výraznejšej klinickej symptomatológie. Pôrod prebehol bez komplikácie. Späťne anamnesticky bola u pacientky zistená viacročná, klinicky nešpecifická symptomatológia (palpitácie, celkový tremor). Nadväznú vyšetrenia odhalili vysokú hodnotu PTH (362,0 pg/ml). Diferenciálno-diagnosticky sa vyslovilo podozrenie aj na pseudohypoparatyreózu, no v ďalších vyšetrovacích postupoch sa už nepokračovalo a diagnostika nebola adekvátne dotiahnutá. Do liečby bol pridaný preparát kalcia (1 000 mg p.o. 3-krát denne) v kombinácii s calciolom (0,25 µg p.o. 1-krát denne) a pacientka bola naďalej sledovaná v spádovej endokrinologickej ambulancii. V priebehu nasledujúcich 3 rokov bola opakovane ošetrovaná na internej ambulancii a ambulancii urgentného príjmu pre neúspešne suplementovanú hypokalcémiu a hyperfosfatémiu so sprievodnou symptomatológiou (palpitácie, celkový tremor, parestézie horných končatín). Pre recidivujúcu symptomatológiu bolo doplnené i psychiatrické vyšetrenie, ktoré stav hodnotilo ako úzkostnú a subdepresívnu poruchu s následným zahájením medikamentózneho liečby. U nás bola vyšetrená ako 29-ročná pre chronickú hypokalcémiu a recidivujúce ťažkosti. Fyziognomicky, v porovnaní s rodičmi, je pacientka nižšieho vzrastu, BMI: 19,52 kg/m², fyzikálne

Tab.1 | Klasifikácia pseudohypoparatyreózy. Upravené podľa [11]

typ	odpoveď cAMP na PTH	odpoveď PO4 na PTH	rezistencia na hormóny	AHO	patofyziológia
pseudohypoparatyreóza Ia	znížená	znížená	áno	áno	mutácia Gs abnormalita imprintingu
pseudo-pseudohypoparatyreóza	normálna	normálna	nie	áno	mutácia Gs
pseudohypoparatyreóza Ib	znížená	znížená	zriedkavo	nie	abnormalita imprintingu GNAS lokusu
pseudohypoparatyreóza Ic	znížená	znížená	áno	áno	funkcia Gs normálna, abnormalita imprintingu
pseudohypoparatyreóza II	normálna	znížená	nie	zriedkavo	deficit vitamínu D myotonická dystrofia

vyšetrenie neodhalilo žiadnu patológiu, ktorá by poukazovala na toto ochorenie. Pacientka bola bez prejavov Albrightovej hereditárnej osteodystrofie. Anamnesticky sme familiárny výskyt vrodených vývojových chýb, eventuálne iných závažných, geneticky podmienených patologických stavov, nezachytili. Vstupné laboratórne výsledky, v tom čase na medikamentóznej liečbe: kalcitriol 0,25 µg p.o. 1-krát denne, uhličitan vápenatý 1 000 mg p.o. 2-krát denne, levotyroxín ob deň 100 a 75 µg, metoprolol 25 mg 2-krát denne, klonazepam 0,25 mg 3-krát denne, escitalopram 5 mg 1-krát denne, vitamín C 250 mg 2-krát denne (tab. 2). Ultrasonografickým (USG) vyšetrením sme prítomnosť telieska nevizualizovali. Denzitometricky sme potvrdili kostnú denzitu primeranú pre daný vek a pohlavie (tab. 3).

Vzhľadom na pretrvávajúce subjektívne ťažkosti a laboratórny nález sme navýšili dávkovanie kalcitriolu na 0,25 µg p.o. 2-krát denne, uhličitan vápenatý sme znížili na 1 500 mg p.o. denne, deficit vitamínu D sme suplementovali cholekalciferolom v dávke 2 000 IU denne. Pre vysokú suspekciu na pseudohypoparatyreózu sme odobrali krv na genetické vyšetrenie, ktoré potvrdilo extrametyláciu domény *NESP55* a stratu metylácie domén *NESPAS*, *GNASXL* a *GNASA/B*. Výsledný metylačný model je pravdepodobne dôsledkom paternálnej uniparentálnej izodisómie, ktorá je považovaná za príčinu sporadickej formy pseudohypoparatyreózy Ib. Po úprave liečby došlo u pacientky ku stabilizácii celkového klinického stavu, s ústupom subjektívnych ťažkostí a postupnému vysadeniu metoprololu, klonazepamu a escitalopramu. Prehľad laboratórnych parametrov na liečbe uvádzame v tabuľke (tab. 4). Napriek pretrvávaniu mierne zvýše-

nej hodnoty PTH kontrolné denzitometrické vyšetrenie nepotvrdilo u pacientky zhoršenie kostnej denzity (tab. 5). Ako 31-ročná pacientka porodila druhé zdravé dieťa, priebeh gravidity a pôrodu bol bez komplikácie.

Diskusia

Dlhotrvajúca hypokalciémia s hyperfosfatémiou a výraznou hyperparatyreózou, ktorá pretrvávala aj po suplementácii vitamínu D pri normálnych obličkových parametroch, je vysoko suspektná pre diagnózu pseudohypoparatyreózy. Pacienti so pseudohypoparatyreózou Ib nemajú výrazné prejavy Albrightovej hereditárnej osteodystrofie (AHO), ale môžu mať miernu brachydaktyliu [12,13], tú sme u našej pacientky nediagnosticskovali. Diferenciálna diagnostika tohto ochorenia v praxi obyčajne nerobí výraznejšie ťažkosti, hoci hypokalciémia s hyperfosfatémiou je charakteristická aj pre hypoparatyreózu. Diagnózu hypoparatyreózy však vylučuje vysoká hodnota parathormónu. Vysoká hodnota parathor-

Tab. 3 | Vstupné denzitometrické vyšetrenie

región	Z-skóre (2015)
neck	- 1,6
total hip	- 0,6
L1	- 0,6
L2	- 0,5
L3	- 0,6
L4	0,4
total spine	-0,3

Tab. 2 | Vstupné laboratórne výsledky

parametre	laboratórne hodnoty (2015)	referenčné rozmedzie
TSH	2,210	0,35–5,10 mIU/l
fT3	4,640	3,30–6,50 pmol/l
fT4	16,520	10,5–22,70 pmol/l
parathormón	52,343	1,484–7,632 pmol/l
vitamín D ₃ (25-OH)	33,460	75,00–250,00 nmol/l
osteokalcín	27,740	11,0–43,0 ng/ml
P1NP	42,160	15–59 ng/ml
BCTX	0,349	0,025–0,573 ng/ml
vápnik	1,950	2,18–2,60 mmol/l
vápnik ionizovaný	0,980	1,03–1,30 mmol/l
horčík	0,850	0,63–1,07 mmol/l
fosfor	1,360	0,65–1,61 mmol/l

BCTX – telopeptid CTx-beta **fT3** – trijódtyronín (voľný) **fT4** – tyroxín (voľný) **P1NP** – propeptid prokolagénu 1 N-termin **TSH** – tyreotropín

mónu je tiež typická pre sekundárnu hyperparatyreózu pri deficite vitamínu D, čo však vylúčime suplementáciou vitamínu D s následným poklesom parathormónu. Diagnózu familiárnej alebo sporadickej formy pseudohypoparatyreózy potvrdí genetické vyšetrenie. U našej pacientky bola potvrdená sporadická forma ochorenia, u ktorej sa predpokladá, že zmeny metylácie DNA sú spôsobené vplyvom enviromentálnych a exogénnych faktorov. Po stanovení diagnózy sa kladie dôraz na adekvátnosť medikamentózneho liečby, ktorá minimalizuje klinické prejavy a komplikácie ochorenia. U 30 až 100 % pacientov s typom Ib môže byť prítomná aj rezistencia na TSH, ktorá môže byť iba mierne nad hornou hranicou normy. [4], tú sme u našej pacientky taktiež vylúčili. Medzi hlavné ciele liečby patrí pokus o udržanie normokalcémie a normofosfatémie bez hyperkalciúrie. Základom terapie je preto podávanie aktívneho vitamínu D (kalcitriolu) a suplementácia vápnika [14], eventuálne podľa potreby suplementácia magnézia. Cieľom liečby je supresia hladiny PTH, pokiaľ to umožňuje hladina vápnika v sére a v moči. Medzinárodný konsenzus pre diagnostiku a manažment pseudohypoparatyreózy z roku 2018 [4] odporúča sledovať sérovú hladinu vápnika a jeho vylučovanie močom každých 6 mesiacov u asymptomatických pacientov, alebo u symptomatických pacientov častejšie, a tiež ak pacienti vyžadujú zvýšené dávkovanie aktívneho vitamínu D, napríklad počas akútneho ochorenia, tehotenstva alebo dojčenia. Doposiaľ neboli hlásené žiadne prípady komplikovaného tehotenstva u žien so sporadickou formou pseudohypoparatyreózy Ib [15] a nie sú dostupné ani žiadne informácie ohľadom laktácie [4]. Uvedené informácie potvrdzuje aj prípad našej pacientky, u ktorej prvá a druhá gravidita s následnou laktáciou prebehla bez akýchkoľvek komplikácií.

Za fyziologických okolností PTH zvyšuje koncentráciu vápnika a znižuje koncentráciu fosfátov v plazme.

Pôsobí predovšetkým na kosti, obličky a črevá. V kostiach stimuluje osteolýzu spojenú s uvoľňovaním vápnika a fosfátov do krvnej plazmy. V obličkách zvyšuje reabsorpciu vápnika v distálnom tubule a znižuje reabsorpciu fosfátov v proximálnom a distálnom tubule, čím zvyšuje diurézu fosfátov. V obličkách zároveň stimuluje syntézu aktívneho 1,25-dihydroxyvitamínu D (vitamín D₃) a spolu s ním podporuje resorpciu vápnika z čreva [16]. U zdravého jedinca sa PTH v tkanivách viaže na receptory plazmatickej membrány a spúšťa kaskádu účinkov signálnej dráhy sprostredkovanú adenylcyklázovým systémom. Pri pseudohypoparatyreóze genetické defekty spôsobujú narušenie signálnej kaskády na rôznych úrovniach, v dôsledku čoho vzniká v niektorých orgánoch rezistencia na PTH. Hlavnou črtou pseudohypoparatyreózy typu Ib je rezistencia na PTH v proximálnom tubule obličky. Na rozdiel od proximálnych tubulov, ktoré vykazujú rezistenciu na PTH, osteoblasty izolované z kosti pacientov so pseudohypoparatyreózu Ib vykazujú normálnu cAMP odpoveď na PTH [17]. Účinok PTH na kosť sa javí ako normálny. To naznačuje, že príčinou hypokalciémie nie je skeletálna rezistencia, ale je dôsledkom renálnej rezistencie na PTH a s ňou

Tab. 5 | Kontrolné denzitometrické vyšetrenia

región	Z-skóre (2016)	Z-skóre (2019)
neck	- 1,5	- 1,0
total hip	- 0,3	0,3
L1	0,3	0,7
L2	0,7	1,2
L3	0,2	0,3
L4	1,4	1,7
total spine	0,6	1,0

Tab. 4 | Laboratórne výsledky na liečbe

parametre	laboratórne hodnoty (2016)	laboratórne hodnoty (2019)	referenčné rozmedzie
parathormón	12,22	15,762	1,484–7,632 pmol/l
osteokalcín	24,12	-	11,0–43,0 ng/ml
P1NP	32,21	-	15–59 ng/ml
BCTX	0,144	-	0,025–0,573 ng/ml
vápnik	2,49	2,34	2,18–2,60 mmol/l
vápnik ionizovaný	1,23	1,16	1,03–1,30 mmol/l
horčík	0,88	0,87	0,63–1,07 mmol/l
fosfor	1,38	1,32	0,65–1,61 mmol/l

BCTX – telopeptidCTx-beta **ft3** – trijódtyronín (voľný) **ft4** – tyroxín (voľný) **P1NP** – propeptid prokolagenu 1 N-termin **TSH** – tyreotropín

spojených nízkych hladín aktívneho 1,25-dihydroxyvitamínu D. Vzhľadom na to, že pacienti so pseudohypoparatyreózou Ib nemajú rezistenciu PTH na skelete, mali by mať realizované denzitometrické vyšetrenie [2,18]. Preto je u týchto pacientov zvýšené riziko tzv. hyperparatyroidnej kosti (sekundárnej osteoporózy), ak ochorenie nie je adekvátne liečené [19]. Prevalencia osteoporózy u pacientov so pseudohypoparatyreózou však nie je známa. U prezentovanej pacientky sme vstupne nepotvrdili patologickú zmenu kostnej denzity, napriek vyššej hladine PTH bola primeraná pre daný vek a pohlavie. Je nutné však pripomenúť, že v čase vyšetrenia u nás bola už pacientka liečená preparátom vápnika a kalcitriolom, čo by mohlo čiastočne vysvetľovať fyziologickú kostnú denzitu. Kontrolné denzitometrické vyšetrenia nepotvrdili zhoršenie kostnej denzity i napriek pretrvávaniu ľahko zvýšených hodnôt PTH pri normokalcémii, normofosfatémii a normomagnezémii. V literatúre bol popísaný aj jeden prípad osteosarkómu u pacienta so pseudohypoparatyreózou Ib [20], tento prípad však neposkytuje dostatočné dáta, ktoré by odporúčali špecifický skrining tohto malígneho ochorenia.

V prípade, ak sa u pacientov so pseudohypoparatyreózou objavia neurologické príznaky, je vhodné doplniť CT-vyšetrenie mozgu za účelom vylúčenia intrakraniálnych kalcifikácií. Pacienti by taktiež mali podstúpiť očné vyšetrenie za účelom vylúčenia katarakty a vyšetrenie chrupu [4].

Záver

Keďže pseudohypoparatyreóza patrí medzi raritné ochorenie, doposiaľ neboli realizované žiadne prospektívne klinické štúdie zamerané na manažment a výsledky liečby. Preto manažment a liečba týchto pacientov sú do značnej miery individuálne a zohľadňujú praktické a odborné skúsenosti lekárov a analýzy doposiaľ publikovanej literatúry.

Literatúra

- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L et al. Pseudohypoparathyroidism – epidemiology, mortality and risk of complications. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84(6): 904–911. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.12948>>.
- Germain-Lee EL. Management of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31(4): 537–549. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0000000000000783>>.
- Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A et al. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. *J Epidemiol* 2000; 10(1): 29–33. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2188/jea.10.29>>.
- Mantovani G, Bastepe M, Monk D et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(8): 476–500. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41574-018-0042-0>>.
- Lemos MC, Thakker RV. GNAS mutations in Pseudohypoparathyroidism type 1a and related disorders. *Hum Mutat* 2015; 36(1): 11–19. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/humu.22696>>.
- Eyre WG, Reed WB. Albright hereditary osteodystrophy with cutaneous bone formation. *Arch Dermatol* 1971; 104(6): 634–642.
- Farfel Z, Friedman E. Mentaldeficiency in pseudohypoparathyroidism type I is associated with Ns-proteindeficiency. *Ann Intern Med* 1986; 105(2): 197–199. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-105-2-197>>.
- Mallette LE, Kirkland JL, Gagel RF et al. Synthetic human parathyroid hormone-(1–34) for the study of pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(5): 964–972. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem-67-5-964>>.
- Mantovani G, Spada A, Elli FM. Pseudohypoparathyroidism and Gsalpha-cAMP-linked disorders: current view and open issues. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(6): 347–356. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.52>>.
- Linglart A, Menguy C, Couvineau A et al. Recurrent PRKAR1A mutation in acrodyostosis with hormone resistance. *N Engl J Med* 2011; 364(23): 2218–2226. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1012717>>.
- Bringham FR, Demay BM, Kronenberg HM. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In: Shlomo M (ed). *Williams Textbook of Endocrinology*. 14th ed. ELSEVIER: Philadelphia 2019: 1242. ISBN 978-0323555968.
- Levine MA. An update on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19(6): 443–451. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MED.0b013e32835a255c>>.
- Tafaj O, Juppner H. Pseudohypoparathyroidism: one gene, several syndromes. *J Endocrinol Invest* 2017; 40(4): 347–356. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40618-016-0588-4>>.
- Mantovani G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10): 3020–3030. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1048>>.
- Fernandez-Rebollo E, Perez de Nanclares G, Lecumberri B et al. Exclusion of the GNAS locus in PHP-Ib patients with broad GNAS methylation changes: evidence for an autosomal recessive form of PHP-Ib? *J Bone Miner Res* 2011; 26(8): 1854–1863. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.408>>.
- Štrbák V. Fyziológia endokrinného systému. In: Javorka K (ed). *Lekárska fyziológia*. 3. prepracované a doplnené vyd. Osveta: Martin 2009: 430–431. ISBN 9788080632915.
- Murray TM, Rao LG, Wong MM et al. Pseudohypoparathyroidism with osteitis fibrosacystica: direct demonstration of skeletal responsiveness to parathyroid hormone in cells cultured from bone. *J Bone Miner Res* 1993; 8(1): 83–91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650080111>>.
- Chu X, Zhu Y, Wang O et al. Bone mineral density and its serial changes are associated with PTH levels in pseudohypoparathyroidism type 1B patients. *J Bone Miner Res* 2018; 33(4): 743–752. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3360>>.
- Neary NM, El-Maouche D, Hopkins R et al. Development and treatment of tertiary hyperparathyroidism in patients with pseudohypoparathyroidism type 1B. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9): 3025–3030. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1655>>.
- Park HS, Kim CG, Hong N et al. Osteosarcoma in a patient with pseudohypoparathyroidism type 1b due to paternal uniparental disomy of chromosome 20q. *J Bone Miner Res* 2017; 32(4): 770–775. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3043>>.

Recidivujúca hyperkalciémia – ťažký diagnostický oriešok: kazuistika

Relapsing hypercalcemia – a hard diagnostic nut to crack: a case report

Henrieta Halmová¹, Filip Halm², Peter Vaňuga³, Marián Sičák⁴, Peter Szépe⁵, Matej Slávik⁷

¹Endokrinologická ambulancia OSTEOMED, s.r.o., Lučenec

²Radiodiagnostické oddelení Nemocnice na Homolce, Praha

³Endokrinologické oddelenie NEDÚ, Ľubochňa

⁴ORL klinika, Ústredná vojenská nemocnica SNP Ružomberok – FN

⁵Ústav patologickej anatómie JLF UK a UN Martin

⁶Martinské bioptické centrum, s. r. o., Martin

⁷Ústav patologickej anatómie, Ústredná vojenská nemocnica SNP Ružomberok – FN

✉ **MUDr. Henrieta Halmová** | hhalmova@gmail.com

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 7. 2. 2021

Accepted | Prijaté po recenzii | Přijato po recenzii 14. 3. 2021

Abstrakt

Dve najčastejšie príčiny hyperkalciémie sú primárna hyperparatyreóza a malígne nádory. Etiológia primárnej hyperparatyreózy je často spojená s adenómom prištítného telieska, ojedinele s hyperpláziou prištítných teliesok a vzácne s karcinómom prištítného telieska. V kazuistike uvádzame raritný prípad pacientky v premenopauzálnom veku, s anamnézou bolesti v skelete, denzitometrickým vyšetrením potvrdenou výrazne zníženou kostnou denzitou, laboratórne s hyperkalciémiou, hypofosfatémiou a výraznou eleváciou hladiny parathormónu. Po operačnom odstránení adenómu pravého dolného prištítného telieska je na pooperačnej kontrole prítomné očakávané zníženie hladiny Ca a PTH. Pri ďalšej kontrole dochádza k relapsu hyperkalciémie a elevácie PTH, s de novo diagnostikovaným uzlom v ľavom laloku štítnej žľazy, z ktorého sa po podrobnom vyšetrení potvrdil primárny karcinóm prištítného telieska, lokalizovaný atypicky v štítnej žľaze.

Kľúčové slová: adenóm prištítného telieska – alkalická fosfatáza (ALP) – hyperkalciémia (↑Ca) – parathormón (PTH) – primárna hyperparatyreóza (PHPT) – prištítné teliesko (PT) – Z-skóre

Abstract

The two most common causes of hypercalcemia are the primary hyperparathyroidism and the malignant tumors. Etiology of primary hyperparathyroidism is frequently associated with adenoma of parathyroid gland, less frequently with hyperplasia of parathyroid gland and rarely with carcinoma of parathyroid gland. In below presented clinical case we demonstrate the rare case of the premenopausal woman indicated with an anamnesis of bone pain, densitometric examination showed significantly decreased bone density and laboratory results proved hypercalcemia, hypophosphatemia and significantly increased parathormone level. After successful surgery of the right lower parathyroid gland adenoma there has been expected decline in serum calcium and parathormone level. At the subsequent visit, a relapse of hypercalcemia and an increase of parathormone level appeared, furthermore a new solitary node in the left thyroid lobe has been diagnosed. After subsequent detailed examination, the node has been diagnosed as the parathyroid carcinoma with atypical location in the thyroid left lobe.

Key words: alkaline phosphatase – hypercalcemia – parathyroid adenoma – parathyroid hormone (PTH) – primary hyperparathyroidism (PHPT) – Z-score

Úvod

Najbežnejšou príčinou hyperkalciémie u ambulantných pacientov je primárna hyperparatyreóza, u hospitalizovaných pacientov prevládajú malígne nádory s metastatickým postihnutím skeletu. Morfológickým podkladom primárnej hyperparatyreózy sú vo väčšine prípadov adenómy, menej častou príčinou býva hyperplázia prištítnych teliesok a raritne je príčinou karcinóm prištítného telieska (graf).

Najčastejšie nás k diagnóze primárnej hyperparatyreózy (PHPT) v súčasnej dobe dovedie práve náhodne zistená hyperkalciémia, hypofosfatémia a zvýšená sérová koncentrácia parathormónu (PTH) [1].

U veľkej časti pacientov sa jedná o sporadický výskyt PHPT, ale sú známe aj prípady súvisiace s rodinným výskytom syndrómov „mnohopočetnej endokrinné neoplázie“ (tzv. MEN syndrómov), u ktorých bola odhalená aj genetická príčinná súvislosť [2].

Karcinómy prištítnych teliesok (PT) ako príčina primárnej hyperparatyreózy zaujímajú podľa rôznych zdrojov iba 1–2-percentuálny podiel klinických prípadov [3]. Vyskytujú sa sporadicky či viazané na genetické mutácie v rámci syndrómov MEN1 a MEN2A. Sporadické karcinómy PT sa vyskytujú väčšinou vo vyššom veku pacientov, obidve pohlavia majú približne rovnakú incidencia. U mužov však býva prognóza ochorenia o niečo závažnejšia.

Karcinóm PT vykazuje všetky známky primárnej hyperparatyreózy (PHPT), ale jeho priebeh je spravidla veľmi ťažký s hladinou vápnika v sére často aj > 3,5 mmol/l, s vysokou hladinou iPTH a rýchlou progresiou ochorenia [4].

Vzhľadom k vzácnemu výskytu primárnych karcinómov prištítnych teliesok sa v medicínskej literatúre udávajú 5- až 10-ročné percento prežitia pacientov s touto diagnózou značne rôzni. Podľa retrospektívnej štúdie

Wang, Peisong et al [5] je uvádzané 5-ročné dožitie medzi 78–85 % a 10-ročné medzi 49–70 %.

Diagnostika tohto ochorenia je v skorých štádiách náročná, nádory bývajú i pri výraznej hyperkalciémii relatívne malé a ťažko zobraziteľné pomocnými vyšetreniami. Spoločne býva diagnóza stanovená až po vyšetrení pomocou PET/CT a po histologickom overení. Príčinou lokálnej rekurencie nádoru môže byť neadekvátna chirurgická excízia tumoru či prítomnosť loko-regionálnych mikrometastáz v lymfatických uzlinách na krku.

Najčastejšia príčina úmrtia na toto ochorenie je refraktérna hyperkalciémia so všetkými svojimi dôsledkami, v najhorších prípadoch až s následnou srdcovou zástavou.

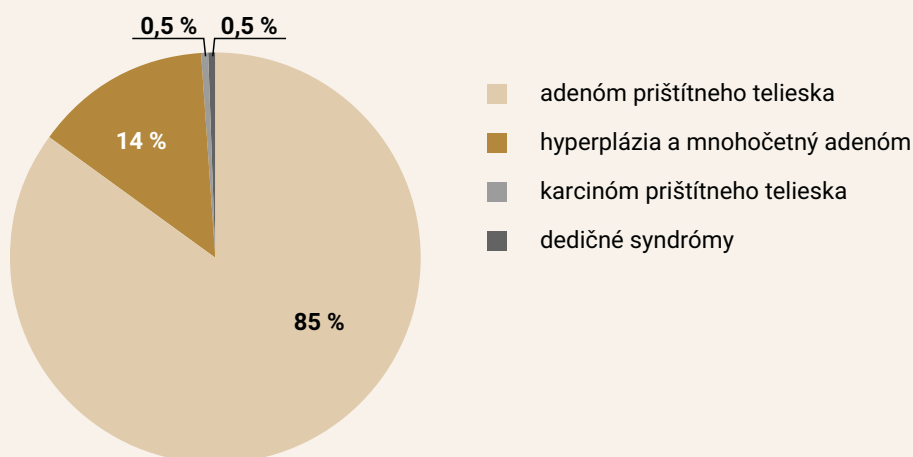
Kazuistika

Do našej endokrinologicko-osteologickej ambulancie prichádza (7/2013) 50-ročná pacientka s bolesťami v drieku a difúznymi bolesťami kostí a svalovou slabosťou (schéma). Podľa anamnestických údajov je pacientka bez prítomnosti závažnejších ochorení, užíva antireumatiká a analgetiká pre bolesti v kostiach. Z rodinnej anamnézy je matka po cievnej mozgovej príhode a otec prekonal infarkt myokardu. Pacientka neudáva abúzus návykových látok (alkohol, nikotín), má pravidelný menštruačný cyklus. Mliečne výrobky toleruje, neudáva žiadne dyspeptické ťažkosti. Nevyskytli sa žiadne zlomeniny.

Pri objektívnom fyzikálnom vyšetrení je psychomotorické tempo pacientky primerané, palpačne bez strumy. Výška pacientky je 162 cm, hmotnosť 82 kg. Akcia srdca je pravidelná, srdcová frekvencia je 78 tepov za minútu. Krvný tlak 120/80 mm Hg. Brucho je palpačne voľné, bez patologického nálezu. Dolné končatiny sú bez opuchov.

Na denzitometrickom vyšetrení sú hodnoty Z-skóre v oblasti lumbálnej chrbtice -2,5 a v oblasti krčku stehennej kosti -1,4. Stav hodnotíme ako zníženú kostnú

Graf | Etiológia primárnej hyperparatyreózy



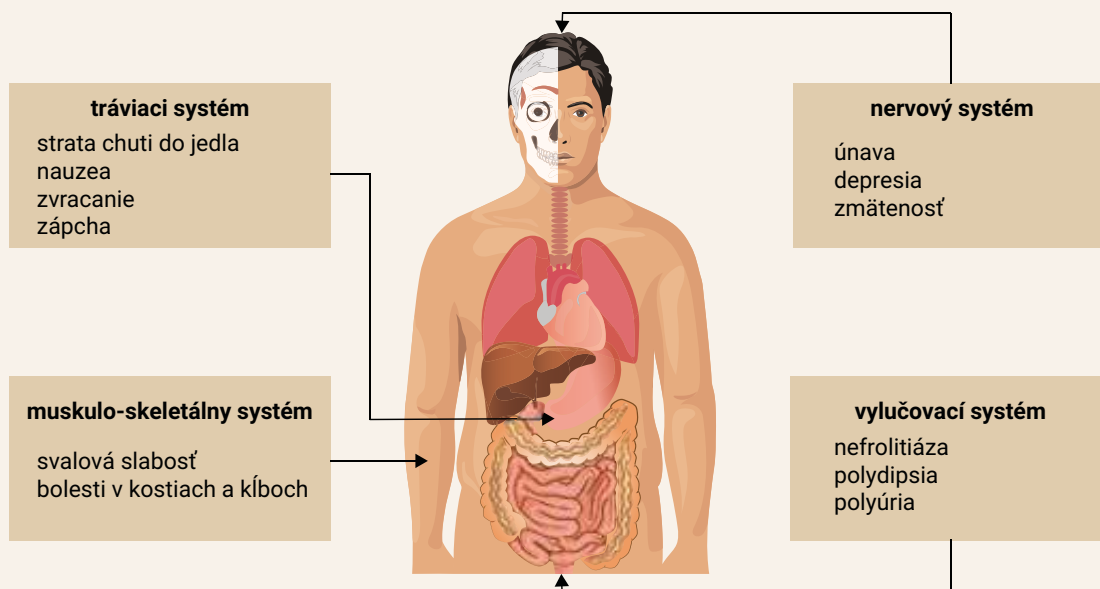
denzitu pod očakávaným rozsahom pre danú vekovú skupinu: U premenopauzálnych žien by sa podľa Medzinárodnej spoločnosti pre klinickú denzitometriu (International Society for Clinical Densitometry – ISCD) mala kostná denzita hodnotiť na základe Z-skóre. Z-skóre < -2 SD sa však definuje ako „znížená kostná denzita pod očakávaným rozsahom pre danú vekovú skupinu“, a nie ako „premenopauzálna osteoporóza“ [6].

V laboratórnom náleze (tab. 1) dominuje hyperkalciémia 2,83 mmol/l, hypofosfatémia 0,60 mmol/l a výrazne zvýšená aktivita alkalické fosfatázy v hodnote 15,06 μ kat/l, aj hladina PTH 1 452 pg/ml (normy vid' tab. 1). Ďalšie patologické hodnoty z laboratórneho nálezu: zvýšené hladiny β -CTx na 3 690 ng/l (carboxy-terminálny telopeptid β), osteokalcín s eleváciou > 300 ng/ml, 25-OH vitamín D₃ významne znížený na 4 ng/ml.

Na zobrazovacích vyšetreniach (USG krku, MRI, scintigrafia) je zväčšené pravostranné dolné prístítne teliesko so suspektným adenómom. Scintigrafickým vyšetrením (pomocou ^{99m}Tc sestamibi skenu) bola potvrdená lokalizácia zväčšeného prístítneho telieska vpravo dole. Následne bolo prístítne teliesko chirurgicky odstránené, s histologickým potvrdením onkocytárneho adenómu.

Pri následnej laboratórnej kontrole (5/2014, teda s odstupom 10 mesiacov od stanovenia diagnózy adenómu PT) sú parametre metabolizmu vápniku zlepšené, s miernou hypokalciémiou (sérové Ca 2,01 mmol/l), s hypofosfatémiou (P 0,51 mmol/l), čiastočným poklesom aktivity ALP (na 8,77 μ kat/l) a výrazným poklesom hladiny PTH (na 78 pg/ml). Hladina 25-OH vitamínu D₃ je mierne zlepšená (na 16 ng/ml). V terapii je nastavená suplementácia 500 mg kalcia a 3 000 UI vitamínu D.

Schéma | Klinické príznaky hyperparatyreózy



Tab. 1 | Sérové hladiny vybraných parametrov metabolizmu vápniku a fosforu v rámci jednotlivých klinických kontrol, vrátane hladín alkalické fosfatázy a parathormónu

dátum odberu mesiac/rok	hladiny v séru			
	Ca (2,05–2,75) mmol/l	P (0,84–1,45) mmol/l	ALP (0,60–1,75) μ kat/l	PTH (15,0–65,0) pg/ml
7/2013	2,83	0,60	15,06	1 452
5/2014	2,01	0,51	8,77	78
10/2015	3,12	0,56	5,15	561
7/2016	2,13	0,68	4,14	142
7/2017	3,19	0,7	2,30	565
8/2017	2,18	0,85	1,78	45

Kostná denzita sa v priebehu 2 rokov upravuje na štandardné premenopauzálne hodnoty pre daný vek pacientky zistené denzitometricky (tab. 2).

Pri nasledujúcej kontrole v odstupe ďalších 17 mesiacov (10/2015) je opäť prítomná výrazná hyperkalciémia (3,12 mmol/l), hypofosfatémia (0,56 mmol/l) a zvýšené hladiny parathormónu (561 pg/ml) a alkalickej fosfatázy (5,18 μ kat/l). Laboratórne je teda potvrdená recidíva primárnej hyperparatyreózy. V diferenciálnej diagnostike prichádza do úvahy na prvom mieste duplicita adenómu prištítného telieska. Lokalizačné vyšetrenie duplicitného adenómu prištítného telieska pomocou USG, scintigrafie (99m Tc sestamibi) a MRI krku je neúspešné. USG-vyšetrením sa však objavuje ako vedľajší nález de novo diagnostikovaný hypoechogénny uzol v ľavom laloku štítnej žľazy.

Pri prehodnocovaní pôvodného histologického nálezu adenómu (druhé čítanie) je potvrdený originálny nález adenómu PT. Doplnkové PET/CT vyšetrenie vykazuje evidentne zvýšenú akumuláciu FDG-glukózy (flourodeoxyglukóza) v ľavom laloku štítnej žľazy.

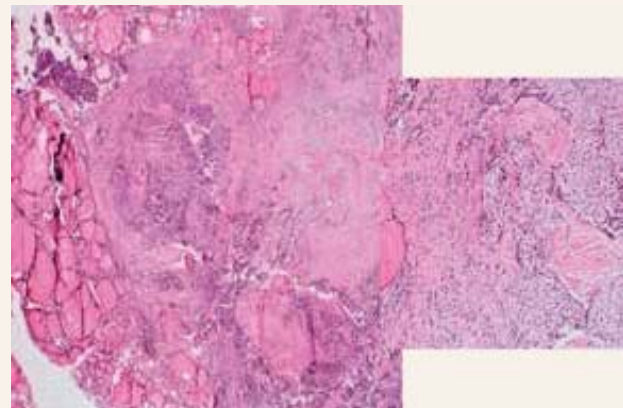
Na základe uvedených vyšetrení uvažujeme o možnej intraparenchýmovej lokalizácii príštítného telieska a po farmakologickej úprave hyperkalciémie indikujeme pacientku k reoperácii. (7/2016).

Bola vykonaná lobektómia ľavého laloku štítnej žľazy, exstirpácia ľavého dolného príštítného telieska a disekcia mediálneho krčného kompartmentu. Histopatologicky je neočakávane potvrdený karcinóm príštítného telieska v ľavom laloku štítnej žľazy (obr. 1). Pooperačne dochádza k úprave hyperkalciémie s miernou prechodnou hypokalciémiou (Ca 2,13 mmol/l), hypofosfatémiou (P 0,68 mmol/l) a tiež dochádza k výraznému poklesu PTH (na 142 pg/ml). Aj naďalej pretrvávajú nízke hladiny vitamínu D (12 ng/ml), a preto pokračujeme v suplementácii vitamínom D.

Po konzultácii s onkológom je doporučené pravidelné sledovanie pacientky, v prípade relapsu hyperkalciémie zníženie kalciémie farmakologicky (cinacalcet). Chemoterapia ani rádioterapia nie sú indikované.

Pacientka je dôsledne laboratórne kontrolovaná v 3-mesačných intervaloch a približne do roka od druhej operácie (7/2017) je prítomná opäť výrazná elevácia kalciémie (Ca 3,19 mmol/l) s kalciúriou (8 mmol/24 hod) a so zvýšením hladiny parathormónu (565 pg/ml). V krvi je ďalej prítomná hypofosfatémia (P 0,70 mmol/l) a zvýšená hladina alkalickej fosfatázy (ALP 2,30 μ kat/l). Laboratórne je opäť potvrdená recidíva primárnej hyperparatyreózy pri pravdepodobnej lokoregionálnej recidíve karcinómu príštítného telieska s metastatickým postihnutím krčných lymfatických uzlín. Následne je indikované operačné riešenie s revíziou krku, s blokovanou krčnou disekciou ľavostranného laterálneho krčného kompartmentu. Histologicky je verifikované metastatické postihnutie regionálnych uzlín (obr. 2).

Obr. 1 | Karcinóm príštítného telieska v ľavom laloku štítnej žľazy



Tab. 2 | Denzitometria

denzitometria	5/2012	5/2014	2/2018	5/2020
L1 T-skóre/Z-skóre	-3,7/-3,1	-1,9/-1,2	0,0/0,9	-0,1/1,0
L2 T-skóre/Z-skóre	-2,6/-1,9	-0,9/-0,1	-0,4/0,6	-0,2/1,0
L3 T-skóre/Z-skóre	-2,8/-2,1	-1,3/-0,4	0,2/1,3	0,1/1,4
L4 T-skóre/Z-skóre	-3,4/-2,6	-2,2/-1,3	-0,7/0,4	0,8/0,4
total T-skóre/Z-skóre	-3,2/-2,5	-1,6/-0,8	0,3/0,8	0,3/0,9
zmena oproti predchádzajúcemu vyšetreniu (%)	–	25,0 %	16,1 %	0,3 %
femur neck T-skóre/Z-skóre	-1,1/-0,5	0,6/0,2	0,8/1,9	1,1/2,3
femur total T-skóre/Z-skóre	-1,8/-1,4	-1,5/-1,0	0,4/1,1	1,2/2,0
zmena oproti predchádzajúcemu vyšetreniu (%) femur total		5,0 %	31,5 %	9,6 %

Pooperačná laboratórna kontrola (8/2017) ukazuje pokles hladiny vápnika v sére (na 2,18 mmol/l), pokles parathormónu (na 45 ng/ml) a pokles aktivity alkalické fosfatázy (na cca 1,78 μ kat/l) a kompenzačný vzostup fosfatémie (na cca 0,85 mmol/l). Pacientka je dôsledne dispenzarizovaná a pravidelne kontrolovaná v našej endokrinologickej ambulancii a na onkologickom pracovisku. Doteraz (3/2020) je bez známok relapsu karcinómu prištítného telieska.

Diskusia

Etiopatogeneticky delíme hyperparatyreózu na primárnu, sekundárnu a menej častú terciárnu formu. Primárna hyperparatyreóza reprezentuje autonómnu, spontánnu nadprodukciiu parathormónu, zatiaľ čo ostatné dve klinické jednotky sa typicky vyskytujú u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou [7]. Ďalej sa v našej kazuistike venujeme predovšetkým primárnej hyperparatyreóze (PHPT) a jej príčinám.

Charakteristickým laboratórnym nálezom u PHPT býva hyperkalciémia s hypofosfatémiou a zároveň s eleváciou hladiny PTH. Na druhej strane dve najčastejšie príčiny hyperkalciémie sú primárna hyperparatyreóza a malígne nádory (s kostnými metastázami, prípadne s paraneoplastickou produkciou PTHrP) [8]. Etiológia primárnej hyperparatyreózy je často spojená s adenómom prištítného telieska, ktorý bol potvrdený aj u našej pacientky. Menej často je PHPT spojená s hyperpláziou prištítných teliesok. Karcinóm prištítného telieska je raritou príčinou primárnej hyperparatyreózy.

V prípade PHPT je hyperkalciémia sprevádzaná zvýšenou hladinou parathormónu, ako je evidentné aj v našej

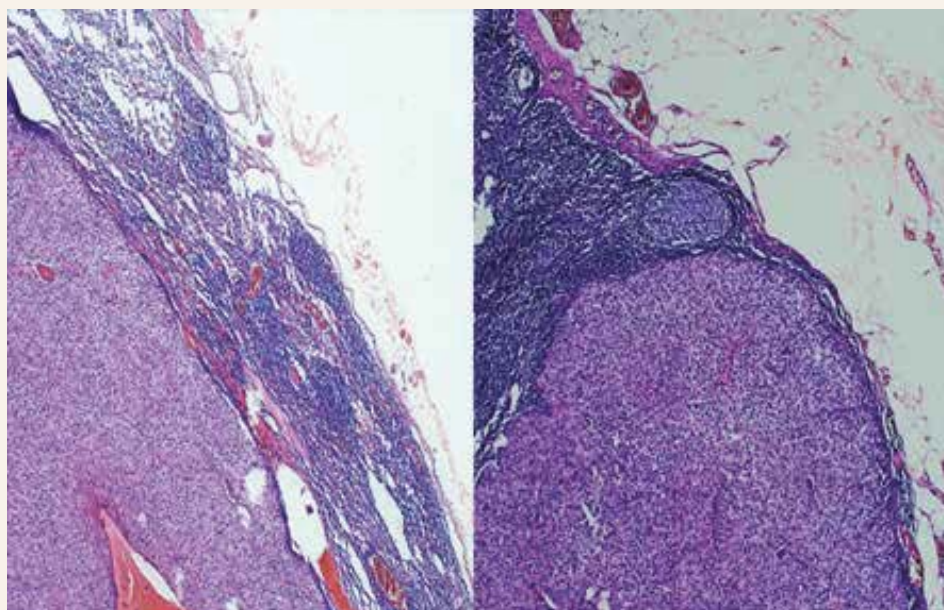
kazuistike. V prípade malígnych nádorových ochorení bývajú naopak hladiny PTH znížené či vo fyziologickom rozmedzí.

Po laboratórne potvrdení diagnózy primárnej hyperparatyreózy sme u našej pacientky pri USG-vyšetrení krku objavili suspektné zväčšené prištítné teliesko v pravom dolnom kvadrante štítnej žľazy. Pri následnom scintigrafickom overení diagnózy adenómu PT pomocou pertechnátového (99m Tc sestamibi) skenu sa potvrdila lokalizácia suspektného adenómu pravého dolného prištítného telieska (obr. 3). Tento sken je pri diagnostike adenómov PT nutné urobiť v dvoch fázach (skorá a neskorá), pretože pertechnátové rádiofarmakum sa akumuluje aj v štítnej žľaze. Na neskorej fáze vyšetrenia však dochádza k tzv. wash-out (vymytiu) rádiofarmaka v štítnej žľaze s pretrvávajúcou akumuláciou v adenóme (príp. vzácne v karcinóme) PT. Normálne tkanivo prištítného telieska rádiofarmakum neakumuluje [9].

Po následnom odstránení pravého dolného prištítného telieska s adenómom a histopatologickým potvrdením tejto diagnózy sa klinický aj laboratórny obraz u pacientky výrazne upravil.

Samotná diagnostika prípadného karcinómu prištítného telieska býva problematická z viacerých dôvodov. Prvým problémom je pri včasnom lokalizovanom štádiu karcinómu nezriedka asymptomatický priebeh tohto ochorenia, počiatocnými príznakmi ochorenia býva práve len hyperkalciémia ako náhodný nález. V prípade našej pacientky bola pri druhej pooperačnej kontrole (po odstránení pôvodného adenómu pravého dolného PT) diagnostikovaná opäť výrazná hyperkalciémia. V ko-

Obr. 2 | Metastatický postih krčnej lymfatickej uzliny karcinómom prištítného telieska



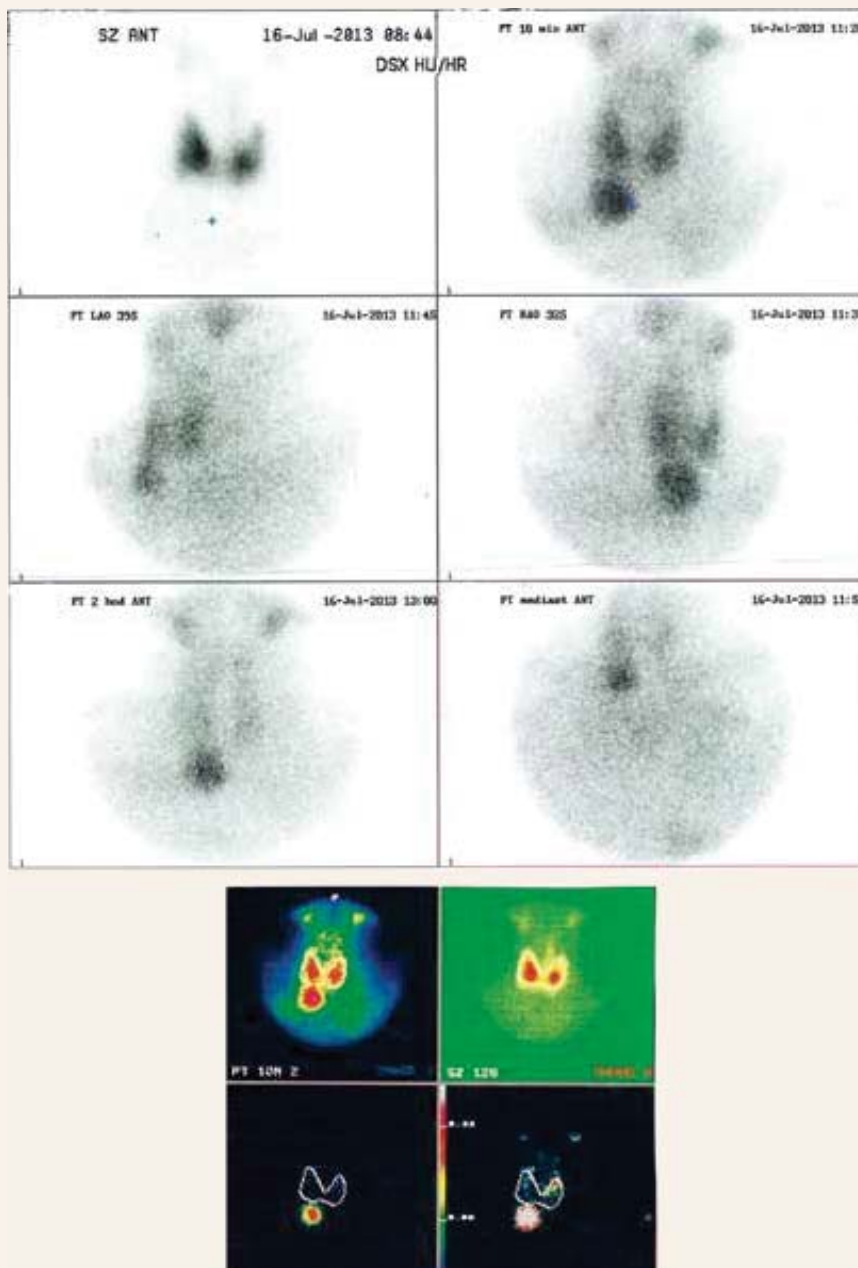
relácii s tým bola v sére prítomná aj hypofosfatémia a výrazná elevácia PTH.

V takomto prípade do úvahy prichádza predovšetkým recidíva adenómu niektorého z ponechaných prištítnych teliesok, alebo vzácnejšia možnosť hyperplázie ponechaných PT. Prípadná možnosť karcinómu PT je v diferenciálnej diagnostike až na poslednom mieste.

Tak ako je ľahká laboratórna diagnostika primárnej hyperparatyreózy, predstavuje lokalizačné vyšetrenie oveľa väčší diagnostický problém a najťažšia je úloha patológa rozlíšiť adenóm od karcinómu. Na zobrazovacích metódach bývajú často adenómy i karcinómy PT

pomerne malé. Prvou diagnostickou metódou je USG-vyšetrenie krku, ktoré v prípade našej pacientky pri recidíve hyperkalciémie odhalilo hypoechogénny uzol v ľavom laloku štítnej žľazy, ale nenašlo zväčšené prištítné teliesko. To sa nepodarilo nájsť ani na druhom scintigrafickom vyšetrení (obr. 4) a MRI-vyšetrení krku (obr. 5). Nakoniec sme ešte nechali verifikovať histologické vzorky pôvodného, už odoperovaného adenómu pravého dolného PT, pri druhom čítaní odlišným patológom však bol potvrdený nález adenómu. Dôvodom bolo, že pri histopatologickom vyšetrení môže byť obraz adenómu a karcinómu veľmi podobný (obr. 1), zásadným rozdielom (ak

Obr. 3 | Prvé scintigrafické vyšetrenie (2013). Zvýšená akumulácia rádiofarmaka v pravom dolnom prištítnom teliesku potvrdzujúca prítomnosť adenómu tohto PT



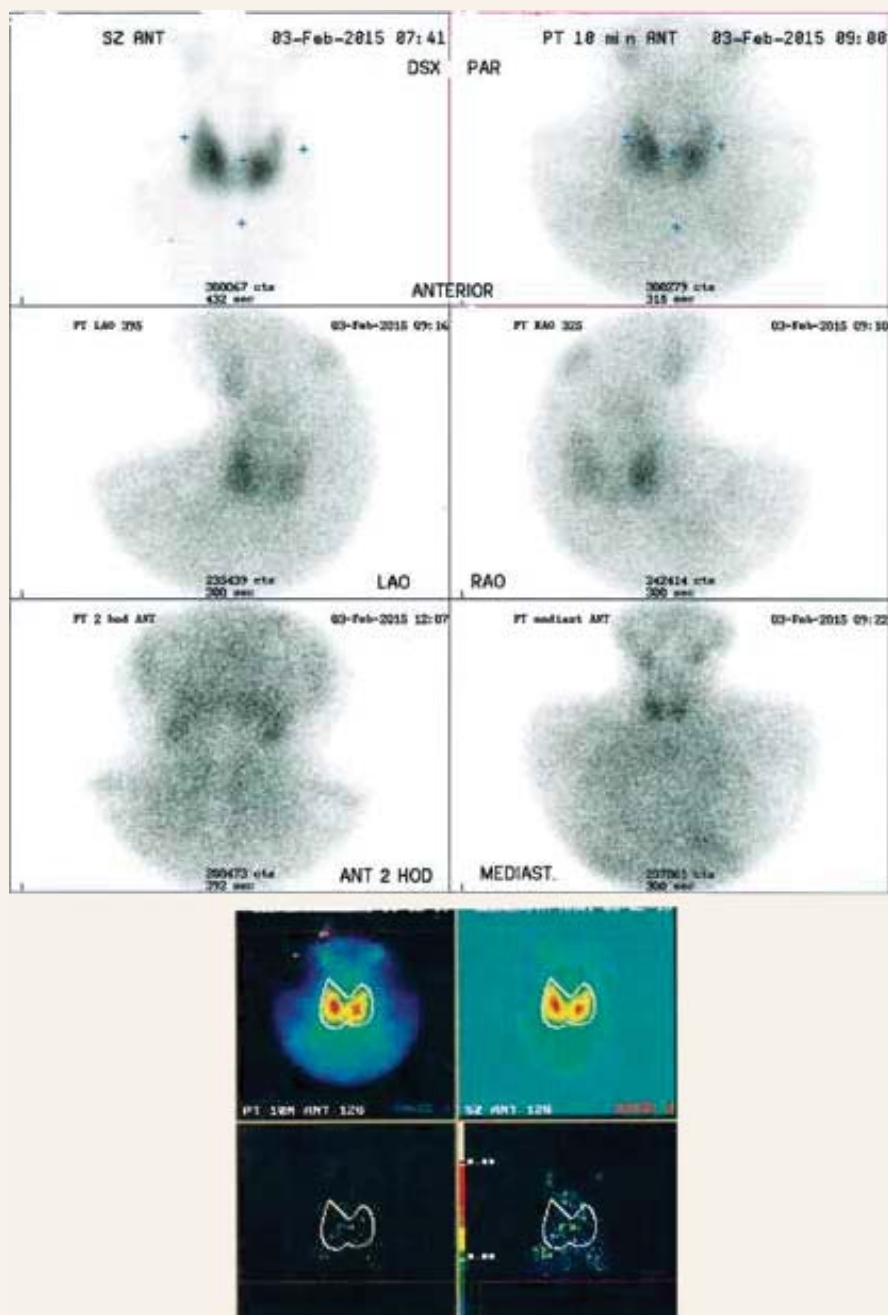
je prítomný) je invázia do okolitých tkanív, prípadne až prítomnosť regionálnych metastáz [10].

Pri vyčerpaní diagnostických možností, s úvahou o možnej intraparenchýmovej lokalizácii adenomu v tkanive štítnej žľazy (viď vyššie uvedený hypoechogénny uzol na USG) sme indikovali operačné riešenie. Následne pacientka podstúpila ľavostrannú hemityroidectómiu a mediálnu krčnú disekciu. Histologicky sa potvrdil prekvapivý nález karcinómu intraparenchýmovo lokalizovaného ľavostranného prištítného telieska. Takáto kombinácia ade-

nómu a karcinómu u jedného pacienta je veľmi vzácna. Pooperačne sa stav pacientky znovu upravil, vrátane laboratórneho nálezu. Približne v odstupe 2 rokov pri laboratórnej kontrole sa objavila u pacientky recidíva hyperkalciémie, hyperkalciúrie, hypofosfatémie a elevácie PTH.

Diferenciálne diagnosticky bola zvažovaná predovšetkým recidíva karcinómu PT pri suspektnej metastáze karcinómu do lymfatických uzlín. Po revízií krku (disekcii laterálneho kompartmentu vľavo) sa potvrdil metastatický rozsev do excidovaných lymfatických uzlín na krku

Obr. 4 | Druhé scintigrafické vyšetrenie (2015). Nepomohlo diagnostikovať eventuálny adenóm PT, resp. preukázať zvýšenú akumuláciu rádiofarmaka v hypoechogénnom uzle ľavého laloku ŠŽ, keďže sa nakoniec jednalo o karcinóm PT v oblasti tohto uzlu, ktorý nemusí akumulovať rádiofarmakum



vľavo (obr. 2). Na pooperačnej kontrole sa laboratórny nález upravil a pacientka je aj naďalej pravidelne sledovaná v našej ambulancii.

Záver

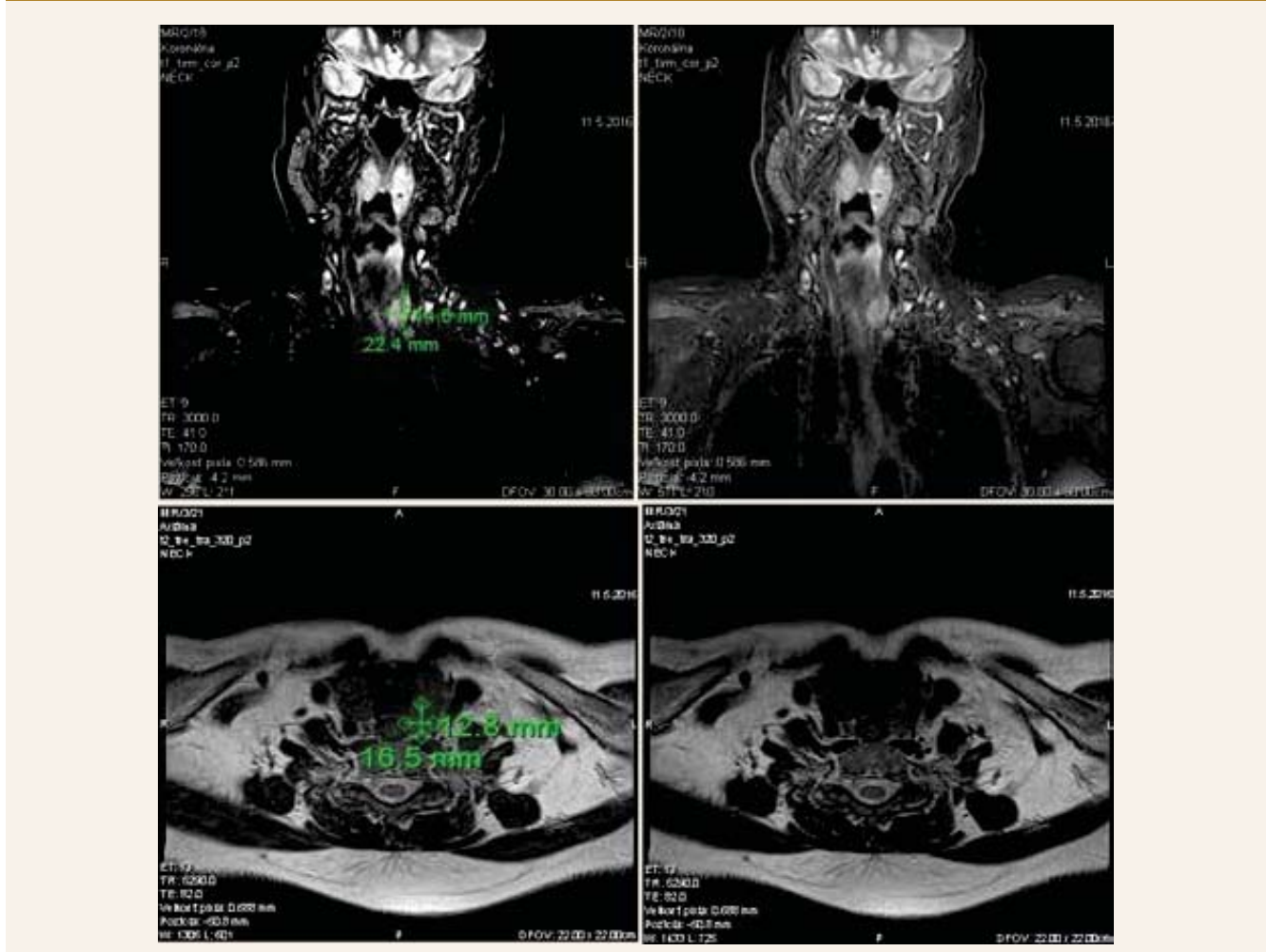
Karcinóm prítomného telieska je zriedkavé ochorenie, u ktorého je pre podstatné zlepšenie prognózy pacienta veľmi dôležitá jeho včasná diagnostika. Tá však býva pomerne komplikovaná, pretože aj pri výraznej, inak nevysvetliteľnej hyperkalciémii, sa môže jednať o veľmi malý primárny karcinóm PT, ťažko zobraziteľný pomocnými vyšetreniami (USG, MRI, PET/CT alebo scintigraficky) a taktiež histologický obraz je ťažko diferencovaný od adenómu PT. V literatúre sa uvádza, že najlepšia lokalizačná metóda je nájst' skúseného chirurga. Kľúčová je teda okrem iného aj dobrá spolupráca s operatárom a s erudovaným patológom. V uvedenej kazuistike sme chceli poukázať na komplikovanosť diagnostiky recidivujúcej hyperkalciémie, vzhľadom k rarit-

nosti diagnózy karcinómu PT, a tiež na skutočnosť, že prognóza pacienta je závislá na dobrej spolupráci viacerých špecialistov.

Zoznam skratiek

ALP – alkalická fosfatáza (norma 0,9–1,75 μ kat/l) **β Ctx** – karboxy-terminálny telopeptid beta prokolagénu typu I **Ca** – celkové sérové kalcium (norma 2,25–2,75 mmol/l) **DXA (DEXA)** – Dual-energy X-ray Absorptiometry/kostná denzitometria na princípe aplikácie RTG-žiarenia o dvoch rôznych energiách **FMTC** – familiárny medulárny karcinóm štítnej žľazy **iPTH** – imunoreaktívny parathormón **MEN-syndrómy** – Multiple Endocrine Neoplasia syndroms/syndrómy mnohonásobnej endokrinnéj neoplázie **MEN 1** – Wermerov syndróm **MEN2A** – Sippleov syndróm **MEN2B** – Wagenmannov–Froboeseov syndróm **MRI** – Magnetic Resonance Imaging/zobrazovanie pomocou magnetickej rezonancie **P** – celková hladina fosfátov v séru (norma 0,80–1,00 mmol/l) **PET/**

Obr. 5 | MRI-vyšetrenie krku (2016). Na T1 koronárnych sekvenciách (TIRM) je patrný hypersignálny uzol v ľavom laloku štítnej žľazy, ktorý bol pôvodne mylne považovaný za primárny uzol štítnej žľazy. Neskôr sa však ukázalo, že sa jedná o intraparenchýmovy uložené zväčšené prítomné teliesko, ktoré bolo infiltrované karcinómom PT. Dolné dva obrázky zobrazujú tento uzol v transverzálnej rovine v T2 váženej sekvencii (TSE sekvencia)



CT – pozitronová emisná tomografia/výpočtová (computed) tomografia **PHPT** – primárna hyperparatyreóza **PTH** – parathormón (norma 16–87 pg/ml) **PTHrP** – ParaTHormone-Related Peptide/parathormónu podobný peptid **PT** – prištitné teliesko **25-OH D3** – 25-hydroxy vitamín D, resp. kalcidiol (norma 41–100 ng/ml) **osteokalcín** – **scinti** ^{99m}Tc **sestamibi** – scintigrafia pomocou rádiofarmaka Technetium-99m-Hexakis-2-methoxy-2-isobutyl isonitrid **USG** – ultrasonografia

Literatúra

1. Raška I jr, Rašková M, Včelák J et al. Osteolytická ložiska pánve vedúci k diagnóze primárnej hyperparatyreózy: kazuistika. *Clin Osteol* 2020; 25(2): 99–102.
2. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(11): 3993–4004. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-01225>>.
3. Češka R. Primárna hyperparatyreóza. In: Češka R, Tesař V, Dítě P et al (eds). *Interna*. Triton: Praha 2010: 344–346. ISBN 978–80–7387–423–0.
4. Broulík P. Hyperkalcemie: na co je třeba myslet a jaká vyšetření provést? *Interní Med* 2011; 13(7–8): 314–317. Dostupné z WWW: <<https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2011/07/10.pdf>>.
5. Wang P, Xue S, Wang S et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of parathyroid carcinoma: A retrospective review of 234 cases. *Oncol Lett* 2017; 14(6): 7276–7282. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3892/ol.2017.7076>>.
6. Payer J, Smaha J, Kužma M et al. Súčasný pohľad na premenopauzálnu osteoporózu. *Clin Osteol* 2019; 24(2): 75–81.
7. Maitra A. Hyperparathyroidism. In: Kumar V, Abul K, Abbas et al. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 8th ed. Saunders Elsevier: Philadelphia 2010: 1126–1129. ISBN 978–1-4160–3121–5.
8. Donovan PJ, Achong N, Griffin K et al. PTHrP-Mediated Hypercalcemia: Causes and Survival in 138 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(5): 2024–2029. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1210/jc.2014-4250>>.
9. Griggs WS, Divgi C. Parathyroid. In: Mandell J (ed). *Core Radiology: A Visual Approach to Diagnostic Imaging*. Cambridge University Press: Cambridge 2013: 569. ISBN 978–1-107–67968–9.
10. Digonnet A, Carlier A, Willemse E et al. Parathyroid carcinoma: a review with three illustrative cases. *J Cancer* 2011; 2: 532–537. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7150/jca.2.532>>.

XXIV

MEZINÁRODNÍ
KONGRES
ČESKÝCH
A SLOVENSKÝCH
OSTEOLOGŮ

9. - 11. září 2021

KC ALDIS

HRADEC KRÁLOVÉ



POZVÁNKA



Důležitá data

- 1. 5. 2021 Spuštění on-line registrace
- 1. 7. 2021 Deadline aktivní účasti, abstrakt
- 1. 8. 2021 Deadline zvýhodněné ceny

Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK.
Akce bude ohodnocena kredity pro lékaře.

www.osteo2021.cz

Osteoporóza asociovaná s těhotenstvím: kazuistika

Osteoporosis associated with pregnancy: a case report

Eva Lokočová, Pavel Horák

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická a LF UP a FN Olomouc

✉ **MUDr. Eva Lokočová** | eva.lokocova@fnol.cz | www.fnol.cz

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 24. 3. 2021

Accepted | Prijaté po recenzii | Přijato po recenzii 12. 4. 2021

Abstrakt

Osteoporóza spojená s těhotenstvím a laktací se vyskytuje zřídka. Při vzniku osteoporotické zlomeniny se může projevit až akutní bolestí zad nebo kyčle. Etiologie a patogeneze rozvoje osteoporózy v graviditě není zcela přesně objasněna. Předpokládá se vliv abnormálního hormonálního ovlivnění kalciového metabolismu a genetická predispozice, ale v úvahu přichází jako možná příčina i přítomnost preexistující osteopatie. Nezbytné je vždy podrobné vyšetření k posouzení sekundární etiologie. Základem léčby osteoporózy asociované s těhotenstvím a laktací je zejména adekvátní substituce vápníkem a vitamínem D. Indikace anti-resorpční nebo osteoanabolické terapie osteoporózy se posuzuje individuálně s přihlédnutím k frakturám nebo nadměrnému úbytku kostní hmoty, důležitým ukazatelem je vývoj denzitometrického nálezu po ukončení laktace.

Klíčová slova: denzitometrie – fraktury – laktace – osteoporóza – těhotenství

Abstract

Osteoporosis associated with pregnancy and lactation is rare clinical condition resulting in acute back or hip pain in the event of an osteoporotic fracture. The etiology and pathogenesis of osteoporosis in pregnancy is not clear, the influence of abnormal hormonal effects on calcium metabolism and genetic predisposition is assumed, and pre-existing osteopathy is also a question. A detailed examination to assess secondary etiology is always necessary. The treatment of osteoporosis associated with pregnancy and lactation is based on adequate calcium and vitamin D substitution. Indications for therapy of osteoporosis are assessed individually, taking into account fractures or decreased BMD, an important indicator is BMD after lactation.

Key words: densitometry – fractures – lactation – osteoporosis – pregnancy

Úvod

Osteoporóza asociovaná s těhotenstvím se vyskytuje vzácně, většinou ke konci gravidity nebo po porodu. Osteoporotické fraktury se většinou manifestují při prvním těhotenství, a to výraznou bolestí zad nebo kyčle. Etiologie a patogeneze rozvoje osteoporózy v těhotenství není zcela přesně objasněna, předpokládá se vliv abnormálního hormonálního ovlivnění kalciového metabolismu a genetická predispozice. V úvahu přichází jako příčina i již preexistující osteopatie.

Kazuistika

Prezentovaná kazuistika popisuje případ 27leté ženy 2 měsíce po porodu prvního dítěte, která přichází do ambulance urgentního příjmu pro akutní lumboischia-dický syndrom. Nejprve byla vyšetřena neurologem a na provedeném rentgenovém snímku bederní páteře a sakra byla patrná difuzně prořídla struktura obratlových těl s konkávním tvarem horních krycích plotének L2–L5 s podezřením na prolomení (**obr. 1**). Vzhledem k neostrým konturám byla při diagnostice zvažována kromě degenerativních změn i spondylodiscitida. Bylo doplněno vy-

šetření lumbo-sakrální oblasti páteře zobrazením magnetickou rezonancí a na základě něj byly vyloučeny zánětlivé změny charakteru spondylodiscitidy, dominovala však významná poróza obratlů a degenerativní změny obratlových

Obr. 1 | RTG LS páteře pacientky s prořídou strukturou obratlových těl (archiv Radiologické kliniky, FN a LF UP Olomouc)

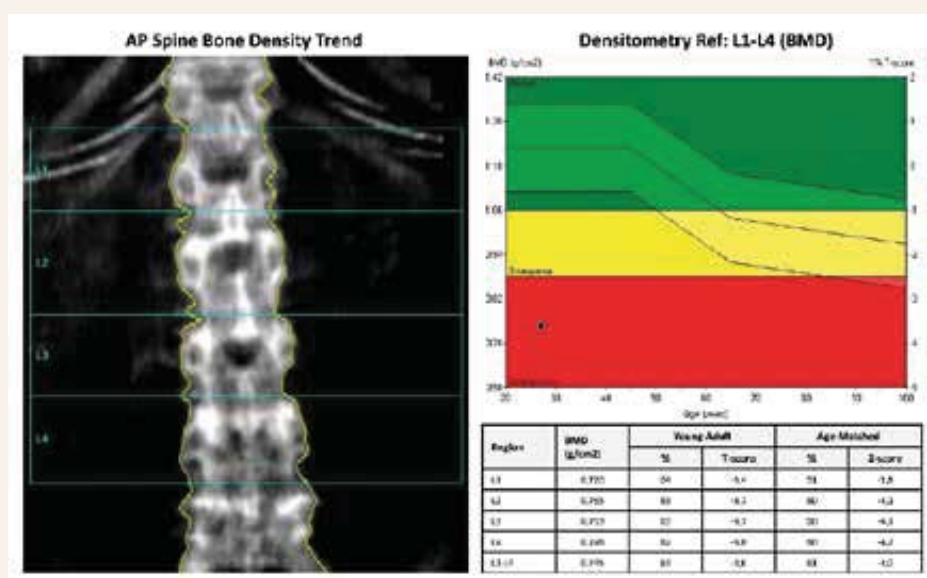


těl a disků. Pacientka byla odeslána k došetření do osteologické poradny. Denzitometrický nález odpovídal v bederní oblasti osteoporóze s hodnotou Z-skóre -4,0 a s normálním nálezem na skeletu distálního předloktí (Z-skóre 0,3), **obr. 2**. Měření oblasti proximálního femuru nebylo provedeno pro výrazné bolesti pacientky při pokusu o polohování dolních končetin během měření.

Pacientka užívala od počátku gravidity substituční léčbu pro hypotyreózu a byla sledována pro gestační diabetes mellitus, který byl léčen dietetickými opatřeními. Na jiné chronické onemocnění se neléčila. V rodinné anamnéze byla zjištěna osteoporóza u babičky, u rodičů ani sourozenců se osteoporóza ani patologické fraktury nevyskytly, gynekologická anamnéza byla bez pozoruhodností. Pacientka připouštěla kouření 1 až 2 cigaret denně, alkohol nepila, její fyzická aktivita byla spíše podprůměrná. Kompletním vyšetřením nebyla u pacientky potvrzena ani hormonální porucha ani malabsorpční syndrom, tyreopatie nebo jiná sekundární etiologie osteoporózy. Z laboratorních nálezů byla přítomna pouze hypovitaminóza D (48,3 nmol/l), ostatní hodnoty (krevní obraz, zánětlivé parametry včetně sedimentace erytrocytů, mineralogram, kostní markery, hormonální profil, elektroforéza séra, imunologické vyšetření, acidobazická rovnováha) byly ve fyziologických mezích. Na celotělové scintigrafii skeletu nebyla zjištěna patologická distribuce radiofarmaka. Vyšetření klinickým genetikem včetně podrobného genealogického rozboru vyloučilo onemocnění osteogenesis imperfecta typu I, DNA-analýza nebyla indikována.

Hlavním faktorem, který ovlivnil rozvoj osteoporózy u naší pacientky, byla pravděpodobně gravidita s podílem dalších rizikových faktorů – hypovitaminózy D, kouření a snížené pohybové aktivity. Nasazená substituční

Obr. 2 | Úvodní denzitometrický nález osteoporózy u L-páteře, T-skóre -3,6 SD; Z-skóre v oblasti -4,0 SD (archiv autorů)



terapie kalcium v dávce 1 200 mg denně a 12 800 IU vitamínu D₃ 1krát týdně včetně pravidelné rehabilitace vedla ke zlepšení jak celkového stavu pacientky, zmírnění bolestí zad, tak i zlepšení hodnoty Z-skóre při kontrolních denzitometriích až do pásma osteopenie. Na kontrolní denzitometrii v odstupu 1 roku byl patrný významný nárůst BMD (Bone Mineral Density/hustoty kostní hmoty) v oblasti bederní páteře o 12,3 %. Od zvažované terapie teriparatidem nebo denosumabem bylo pro dostatečný efekt suplementační terapie vápníkem a vitamínem D₃ upuštěno. Podle výsledků kontrolní denzitometrie provedené po 2 letech pokračoval trend nárůstu BMD v oblasti bederní páteře o 4,8 % (Z-skóre -2,4) a dále po 3 letech s dalším nárůstem BMD o 5,7 % (Z-skóre -2,0).

Diskuse

Osteoporóza je nejčastější metabolické onemocnění skeletu, které je charakterizované snížením kostní hmoty s porušením mikroarchitektury a následným zvýšeným rizikem zlomenin. Osteoporóza asociovaná s graviditou se naopak vyskytuje vzácně, zmíněna byla pouze v několika kazuistických sděleních. Prevalence osteoporózy u žen mladších 50 let je 2% a ve věku od 20 do 40 let je to pouze 1,2 % [1]. Klinicky se většinou projevuje bolestí bederní oblasti zad, která je asociovaná s vertebrální frakturou. Nejčastěji se objevuje ve 3. trimestru těhotenství nebo po porodu, ve většině případů v prvním těhotenství [2].

Etiologie a patogeneze těhotenské osteoporózy není zcela objasněna. Předpokládá se vliv abnormálního hormonálního ovlivnění kalciového metabolismu, při němž výrazně narůstá mobilizace kalcia a kostní resorpce při hypoestrogenemii [3]. Od 12. týdne gravidity se postupně zvyšuje mateřská střevní absorpce vápníku, maxima dosahuje ve 3. trimestru těhotenství. Promítne se i ve zvýšené kalcii za 24 hodin, jedná se o tzv. absorpční hyperkalcii. Zvýšená intestinální kalciová absorpce je ovlivňována zejména 1,25(OH)2D₃ a prolaktinem [4]. Při nedostatečném příjmu vápníku dochází

Tab. 1 | Doporučení pro indikaci denzitometrického vyšetření u premenopauzálních žen (upraveno podle International Society for Clinical Densitometry – Official Positions – Adult 2013: <www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult>)

anamnéza nízkoprahové zlomeniny
onemocnění nebo léky způsobující ztrátu kostní hmoty
zvažované zahájení terapie osteoporózy
sledování efektu terapie osteoporózy

k nárůstu kostní resorpce a ztrátě kostní hmoty. Pokles BMD v páteři a kyčli ale může být během těhotenství patrný i při homeostáze vápníku. Jedním z faktorů, který může ovlivnit zvýšený kostní obrat, je parathormonu po-

Tab. 2 | Sekundární příčiny osteoporózy u premenopauzálních žen. Upraveno podle [15]

mentální anorexie
gastrointestinální malabsorpce (např. celiakie, pooperační malabsorpce)
deficit vitamínu D a/nebo vápníku
hypertyreóza
hyperparatyreóza
Cushingův syndrom
hypogonadismus (hypogonadotropní nebo hypergonadotropní)
hyperkalcie
revmatoidní artritida a jiná chronická zánětlivá onemocnění
alkoholizmus
nefropatie
hepatopatie
homocysteinurie
hereditární hemochromatóza
HIV-infekce a/nebo její léčba
diabetes mellitus (1. nebo 2. typu)
hematologická onemocnění – systémová mastocytóza, thalassemia major, lymfomy, leukemie
některé vrozené choroby – osteogenesis imperfecta, Gaucherova choroba
léky

Tab. 3 | Rizikové léky pro rozvoj osteoporózy u premenopauzálních žen

glukokortikoidy
imunosupresiva (cyklosporin)
antiepileptika (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin)
GnRH-agonisté
heparin
chemoterapeutika způsobující amenoreu
thiazolidindiony
depotní medroxyprogesteron acetat
potenciálně rizikové – nadměrné dávky tyreoidálních hormonů, SSRI, inhibitory protonové pumpy

dobný protein (Parathyroid Hormone-related Protein – PTHrP). Produkován je v mléčné žláze a placentě, nejvyšší koncentrace dosahuje ve 3. trimestru [5,6]. Ovlivňuje nárůst 1,25(OH)₂D₃ a supresi parathormonu [7]. Dále v těhotenství dochází k nárůstu hladiny kalcitoninu a mohou se měnit i poměry estradiolu, prolaktinu, placentárního laktogenu, IGF1 a dalších hormonů, které se podílejí na kalciovém kostním metabolismu [4].

Během laktace dochází k dalšímu přechodnému poklesu kostní denzity o 3 % až 9 % [8] jednak při zvýšeném vyplavování kostního kalcia, dále při pokračující poporodní amenorei a s tím spojené hypoestrogenemii. Přetrvává zvýšení PTHrP, jehož regulace je ovlivněna i vápníkovými receptory v prsních žlázách [9]. Cirkulující PTHrP vede ke zvýšené aktivitě osteoklastů a osteocytické osteolýze, dále ovlivňuje renální tubulární reabsorpci vápníku a nepřímo suprimuje parathormon. Zásadní vliv má v období laktace i prolaktin, který přímo ovlivňuje hladinu PTHrP a cestou inhibice gonadoliberinu snižuje hladinu gonadotropinů. Prolaktin má i přímý efekt na vápníkový metabolismus přes receptory v kostních buňkách. Obdobný vliv na osteoblasty a osteoklasty má i oxytocin. Protichůdný efekt má naopak kalcitonin, který inhibuje vliv PTHrP i hypoestrogenemie na skelet [4]. Dlouhodobé kojení může dle některých údajů představovat rizikový faktor nízké BMD v postmenopauzálním období [10,11,12], jiné studie však tento vztah nepotvrdily [13,14].

Mezi další faktory, které se podílejí na rozvoji těhotenské a poporodní osteoporózy, patří vliv genetické predispozice a přítomnost osteopatie ještě před graviditou. Rutinní vyšetřování kostní denzity nemá u mladých žen opodstatnění, doporučeno je však u žen s rizikovou rodinnou anamnézou osteoporotické fraktury nebo v případě podezření na sekundární osteoporózu (tab. 1, tab. 2, tab. 3). Při hodnocení denzitometrie u mladých žen posuzujeme Z-skóre, tedy BMD, která je vztažena k průměru BMD u osob stejného věku.

Vzácně se můžeme v těhotenství setkat s tzv. fokální tranzitorní osteoporózou v oblasti kyčle. Objevuje se ve třetím trimestru nebo časně po porodu. Jedná se o zcela reverzibilní stav neznámé etiopatogeneze. Manifestuje se bolestivostí, případně i frakturou krčku femuru, na zobrazovacích vyšetřeních bývá patrná prořídla kostní tkáň v oblasti hlavice a krčku femuru s významným snížením BMD. Na magnetické rezonanci může být popisován edém hlavice femuru. Během několika měsíců až jednoho roku dochází ke spontánní úpravě stavu [4,5].

Z laboratorních vyšetření se v případě premenopauzálních žen s anamnézou nízkoprahové zlomeniny nebo zjištěnou sníženou kostní denzitou (BMD; Z-skóre $\leq -2,0$) doporučuje provést iniciační testy – krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, vápník, fosfor, kreatinin, jaterní testy včetně alkalické fosfatázy, vitamin D, TSH (tyreo-

trotní hormon), hodnoty vápníku a kreatininu ve sběru moči za 24 hodin. Ve většině případů je z důvodů komplexní diferenciální diagnostiky sekundární osteoporózy nutno doplnit další vyšetření: hormonální profil, elektroforézu séra, CRP, sedimentaci erytrocytů, 1,25-dihydroxyvitamin D, homocystein, feritin, revmatoidní faktor, protilátky proti tkáňové transglutamináze, kostní markery, genetické vyšetření (tab. 4) [15,16].

Základem pro zahájení léčby osteoporózy asociované s obdobím těhotenství a po porodu je především vyloučení primárního onemocnění, které by se mohlo na rozvoji osteoporózy podílet. Terapii osteoporózy po porodu je nutno nasazovat uvážlivě s vědomím, že po ukončení laktace dochází spontánně k významnému zlepšení kostní denzity. Nezbytná je adekvátní substituce vápníkem minimálně 1 500 mg denně a vitaminem D v dávce 1 000–2 000 IU – tj. 50–100 μ g denně [5,17]. Důležitou složkou nefarmakologické léčby je pravidelná pohybová aktivita, rehabilitační péče, zanechání kouření, omezení příjmu alkoholu, kávy a kvalitní stravovací režim. Farmakoterapie je vyhrazena pro pacientky s mnohačetnými vertebrálními zlomeninami nebo pro případy nedostatečného nárůstu BMD v odstupu po ukončení laktace. Preferována je terapie teriparatidem spojená s výrazným nárůstem kostní denzity, případně denosumab [18,19,20]. V obou případech se však jedná o léčbu mimo oficiální indikační omezení, o kterou je v případě požadavku na její úhradu z veřejného zdravotního pojištění, žádat plátce. Práce sledujících efekt a nežádoucí účinky bisfosfonátů v těhotenství poukazují na riziko hypokalcemie plodu a nízkou porodní hmotnost dítěte [21,22]. Obecně existuje málo dat o účinnosti a bezpečnosti osteoporotické léčby u premenopauzálních pacientek bez zjištěné sekundární etiologie. U těhotných a kojících žen se pro nedostatek bezpečnostních studií doporučuje léčbu v indikovaných případech zahájit až po ukončení laktace.

Závěr

Přestože je osteoporóza v těhotenství vzácná, měli bychom na ni myslet zejména u pacientek v peripartálním období s náhle vzniklou výraznou bolestí zad a možnou vertebrální frakturou. Nezbytné je podrobné vyšetření se zaměřením na možné geneticky asociované osteopatie, chronická onemocnění či léky, která mohou vést k rozvoji osteoporózy i u mladých žen. Základem léčby je adekvátní substituce vápníkem a vitaminem D, kvalitní stravovací režim včetně zanechání kouření, omezení alkoholu a kávy. Neméně důležitá je pravidelná pohybová aktivita a rehabilitace. Indikace farmakoterapie (bisfosfonáty, teriparatid, denosumab) se posuzuje individuálně. Pokud je to možné, doporučuje se odložení zahájení léčby až po ukončení laktace.

Podpořeno granty IGA_LF_2021_04 a MZ ČR RVO FNOL-0098892

Literatura

- Kim TH, Lee HH, Jeon DS et al. Compression fracture in postpartum osteoporosis. *J Bone Metab* 2013; 20(2): 115–118. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.11005/jbm.2013.20.2.115>>.
- Peris P, Guanabens N, Monegal A et al. Pregnancy associated osteoporosis: the familiar effect. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(5): 697–700.
- Holmberg MD, Sievanen H, Tuimala R. Changes in bone mineral density during pregnancy and postpartum: prospective data on five women. *Osteoporos Int* 1999; 10(1): 41–46. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1007/s001980050192>>.
- Kovacs CS, Kronenberg HM. Pregnancy and lactation. In: Bilezikian JP. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 9th ed. Wiley Blackwell (USA) 2019: 147–153. ISBN 9781119266563.
- Bayer M. Osteoporóza v graviditě a při laktaci. In: Džupa V, Jenšovský J. *Diagnostika a léčba osteoporózy a dalších onemocnění skeletu*. Karolinum: Praha 2018: 135–139. ISBN 978802463761–9.
- Pentyala S, Rahman A, Mysore P et al. Osteoporosis associated with pregnancy. *iMedPubJournals*. 2015; 7, 3:6. Dostupné z WWW: <<https://www.archivesofmedicine.com/medicine/osteoporosis-associated-with-pregnancy>>.
- Kovacs CS. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery. *Physiol Rev* 2016; 96(2): 449–547. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1152/physrev.00027.2015>>.
- Salari P, Abdollahi M. The influence of pregnancy and lactation on maternal bone health: a systematic review. *J Family Reprod Health* 2014; 8(4): 135–148.
- Mamillapalli R, VanHouten J, Dann P et al. Mammary-specific ablation of the calcium-sensing receptor during lactation alters maternal calcium metabolism, milk calcium transport, and neonatal calcium accural. *Endocrinology* 2013; 154(9): 3031–3042. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1210/en.2012-2195>>.
- Tsvetov G, Levy S, Benbassat C et al. Influence of number of deliveries and total breast-feeding time on bone mineral density in premenopausal and young postmenopausal women. *Maturitas* 2014; 77(3): 249–254. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.11.003>>.
- Khoo CC, Woo J, Leung PC et al. Determinants of bone mineral density in older postmenopausal women. *Climacteric* 2011; 14(3): 378–383. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.3109/13697137.2010.548566>>.
- More C, Bettembuk P, Bhattoa HP et al. The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density. *Osteoporos Int* 2001; 12(9): 732–737. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1007/s001980170048>>.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of osteoporotic fractures research group. *N Engl J Med* 1995; 332(12): 767–773. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1056/NEJM199503233321202>>.
- Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY et al. Influence of parity and lactation on hip fracture risk. *Am J Epidemiol* 2001; 153(12): 1166–1172. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1093/aje/153.12.1166>>.
- Cohen A. Premenopausal osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46(1): 117–133. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.09.007>>.
- Pikner R. Laboratorní vyšetření v klinické osteologii. In: Džupa V, Jenšovský J (eds) et al. *Diagnostika a léčba osteoporózy a dalších onemocnění skeletu*. Karolinum: Praha 2018: 48–62. ISBN 978802463761–9.
- Payer J. Prevencia a léčba osteoporózy. In: Killinger Z. *Osteoporóza*. Herba: Bratislava 2012: 185–225. ISBN 9788089171941.
- Choe EY, Song JE, Park KH et al. Effect of teriparatide on pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures. *J Bone Miner Metab* 2012; 30(5): 596–601. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1007/s00774-011-0334-0>>.
- Lampropoulou-Adamidou K, Trovas G, Stathopoulos IP et al. Case report: Teriparatide treatment in a case of severe pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Hormones (Athens)* 2012; 11(4): 495–500. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.14310/horm.2002.1383>>.
- Ijuin A, Yoshikata H, Asano R et al. Teriparatide and denosumab treatment for pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures: a case study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017; 56(6): 863–866. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.10.028>>.
- Sokal A, Elefant E, Leturcq T et al. Pregnancy and newborn outcomes after exposure to bisphosphonates: a case-control study. *Osteoporos Int* 2019; 30(1): 221–229. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1007/s00198-018-4672-9>>.
- Stathopoulos IP, Liakou CG, Katsalira A et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Hormones (Athens)* 2011; 10(4): 280–291. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.14310/horm.2002.1319>>.

Výber z najnovších vedeckých informácií v osteológii

Latest research and news in osteology

Emóke Šteňová

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

✉ **doc. MUDr. Emóke Šteňová, PhD.** | reumatologia@sm.unb.sk | www.unb.sk

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 16. 2. 2021

Extraskelétálne benefity liečby bisfosfonátmi

Billington EO, Reid IR. Benefits of Bisphosphonate Therapy: Beyond the Skeleton. *Curr Osteoporos Rep* 2020; 18(5): 587–596. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11914-020-00612-4>>.

Bisfosfonáty (BF) vďaka ich selektívnej afinity k hydroxyapatitu predstavujú účinnú antiresorpčnú terapiu osteoporózy rôznej etiológie (senilná, postmenopauzálna, posttransplantačná, liekmi indukovaná – glukokortikoidmi, inhibítormi aromatáz, androgén-deprivačnou liečbou). Indikované sú aj na liečbu ďalších ochorení kosti, ako napr. Pagetova choroba kosti, osteogenesis imperfecta, pri pridruženej malignite (prsníka, prostaty, solídnych tumorov, mnohopočetného myelómu), metastatickom postihnutí kostí alebo hyperkalciémii pri malignite.

Výsledky štúdií svedčia pre pozitívny vplyv BF na strednú dĺžku života a zníženie celkovej mortality, a to pravdepodobne znížením výskytu kardiovaskulárnych (KV) príhod, KV-mortality, incidencie a progresie malignity. Viaceré predklinické vedecké práce demonštrovali možné patomechanizmy pleiotropného efektu BF. Predpokladá sa, že znižujú vaskulárnu kalcifikáciu a progresiu aterosklerózy, zlepšujú endotelálnu funkciu, znižujú proliferáciu/aktíváciu premaligných a premetastatických nádorových buniek, aktivitu tumorom-asociovaných makrofágov a nádorovú angiogénu.

Existujúce klinické štúdie zamerané na účinok BF v liečbe metabolických ochorení kosti zatiaľ neboli dizajnované na hodnotenie možných extraskelétálnych účinkov. Väčšinou išlo o krátkodobé sledovanie pacientov (3–4 roky). Randomizované klinické štúdie s dlhším trvaním so zameraním na hodnotenie vplyvu BF na mortalitu (napr. zoledronát) naznačujú pozitívny efekt BF na

zníženie KV-rizika ako aj neoplázií, avšak ďalšia analýza týchto štúdií by mala dať odpoveď na viaceré nejasnosti: aká populácia by mohla profitovať z tohto účinku, aký je optimálny interval podávania liečby (napr. zoledronát s intervalom ≥ 18 mesiacov) na dosiahnutie čo najlepšieho benefitu.

Aj keď v súčasnosti nemáme vedecké dáta podporujúce liečbu extraskelétálnych chorôb bisfosfonátmi, podľa výsledkov existujúcich klinických štúdií a metaanalýz môžeme vyhlásiť, že užívanie BF nie je asociované so zvýšenou mortalitou, KV-rizikom a incidenciou malignity.

Metotrexátová osteopatia

Robin F, Cadiou S, Albert JD et al. Methotrexate osteopathy: five cases and systematic literature review. *Osteoporos Int* 2021; 32(2): 225–232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-020-05664-x>>.

Metotrexátom (MTX) indukovaná osteopatia je definovaná triádou bolestí, osteoporóza a stresová zlomenina. Ide o raritné ochorenie, avšak vzhľadom na rozšírenie užívania MTX aj reumatológovia by mali byť informovaní o tejto komplikácii. Ochorenie bolo prvýkrát popísané u mladých pacientov liečených pre leukémiu. Na liečbu reumatických ochorení, hlavne reumatoidnej artritídy (RA), sa však MTX používa v nižších dávkach.

Článok popisuje 5 prípadov MTX-osteopatie. Pacientky (5 žien) s priemerným vekom 55,8 rokov sa liečili MTX z rôznych indikácií: 3 pacientky pre RA, 1 pacientka pre psoriázu, 1 pacientka pre sclerosis multiplex. Lokalizácie zlomeniny boli nasledujúce: 2 pacientky mali obojstrannú zlomeninu distálnej tibiálnej metafýzy, 1 pacientka fraktúru distálnej femorálnej metafýzy a proximálnej tibie, 1 pacientka unilaterálnu zlomeninu proximálnej tibiálnej metafýzy a 1 pacientka utrpela podobnú zlomeninu bilate-

rálne. Len u jednej pacientky sa dokázala generalizovaná osteoporóza s nízkym BMD. V diagnostike MTX-osteopatie bola prínosná magnetická rezonancia a scintigrafia, kým štandardné rádiografické vyšetrenie v 40 % neodhalilo patologické zmeny. Liečba MTX bola prerušená a zahájila sa antiresorpčná liečba (bisfosfonáty alebo denosumab). U 2 pacientiek hojenie zlomeniny bolo oneskorené a objavili sa aj následné typické osteoporotické fraktúry, čo môže svedčiť pre dlhodobý pretrvávajúci efekt MTX na osteoformáciu.

Patomechanizmus MTX indukovanej osteopatie nie je jasný. Vo väčšine prípadov išlo o zlomeninu váhonných kostí, prevažne tíbie. Pravdepodobne ide o účinok MTX v závislosti na dávke.

Črevný mikrobióm a metabolizmus kosti

Ozaki D, Kubota R, Maeno T et al. Association between gut microbiota, bone metabolism, and fracture risk in postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int* 2021; 32(1): 145–156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-020-05728-y>>.

Rapídne starnutie obyvateľstva Japonska posledné desaťročia viedlo k vysokému zastúpeniu skupiny s vekom nad 65 rokov, ktorá tvorí 27,7 % populácie. Odhaduje sa výskyt osteoporózy približne u 13 000 000 pacientov, hlavne postmenopauzálnych žien.

Črevný mikrobióm udržiava črevnú homeostázu komplexnými mechanizmami. Mikrobiálna dysbióza podmienená geneticky alebo vplyvom vonkajších faktorov prostredia môže viesť k strate vrodenej črevnej obrany proti infekcii, a následne k vzniku rôznych ochorení gastrointestinálneho traktu (IBD, kolorektálny karcinóm), obezite, cukrovke, atď. Vplyv zmeny intestinálneho mikrobiómu (IM) na kostné tkanivo nie je jasný. Kmene *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* a *Proteobacteria* tvoria až 90 % IM.

Práca japonských autorov skúmala 38 postmenopauzálnych žien s priemerným vekom 62,9 rokov. U probandiek bolo realizované denzitometrické vyšetrenie pomocou DXA, biochemické vyšetrenie markerov kostného metabolizmu (Ca-P metabolizmus, osteoresorpčné a osteoformačné markery, undercarboxylated osteokalcín, vitamín K₁, K₂, D). Dotazníková metóda slúžila na objektivizáciu diétnych zvyklostí. Na identifikáciu zloženia IM vedci použili sekvenčnú génovú analýzu.

Štatistické hodnotenie výsledkov odhalilo vplyv IM na hustotu kosti a riziko zlomeniny. Prítomnosť kmeňa *Bacteroides* poukazovala na signifikantne vyššiu hladinu vitamínu K₂ bez významného rozdielu konzumácie tzv. natto (fermentované sójové bôby) v porovnaní so skupinou s nižšími sérovými hladinami vitamínu K₂. Autori predpo-

kladajú, že hladina vitamínu K₂ nie je ovplyvnená diétou, ale skôr vplyvom *Bacteroides*. Riziko fraktúry bolo 5,6-krát vyššie u probandov s nízkym zastúpením tohto kmeňa. Predchádzajúce štúdie deklarovali nižšie riziko fraktúry pri zvýšenom výskyte *Bacteroides* v IM pri pravidelnom prijímaní potravy s obsahom škrobu, solubilnej vlákniny a červeného mäsa. Predpokladá sa preventívny vplyv aj kmeňa *Lachnospiraceae* na riziko fraktúry, kým *Rikenellaceae* majú pravdepodobne negatívny vplyv na kostný metabolizmus.

Napriek svojim limitáciami táto štúdia zdieľa zaujímavé informácie o vplyve IM na kostný metabolizmus a vyzýva k ďalšiemu vedeckému bádaniu, ktoré by odhalilo potenciálnu úlohu rôznych bakteriálnych kmeňov na pevnosť kosti a riziko zlomeniny.

Sepsa a osteoporóza

Lee YF, Tsou HK, Leong PY et al. Association of sepsis with risk for osteoporosis: a population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2021; 32(2): 301–309. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-020-05599-3>>.

Sepsa je život ohrozujúci stav s vysokou mortalitou v skupine kriticky chorých pacientov. Predchádzajúce štúdie poukázali na osteoresorpciu a akcelerovanú stratu BMD s následnými fraktúrami u preživších.

Táto retrospektívna kohortná štúdia taiwanských autorov hodnotila 1 3178 pacientov po prekonaní sepsy pomocou dát získaných zo zdravotných poisťovní na základe identifikácie diagnóz pomocou Medzinárodnej klasifikácie chorôb. Obe skupiny (sepsa vs kontrolná) boli porovnateľné v základných charakteristikách (vek, pohlavie, komorbidity – reumatoidná artritída, artériová hypertenzia, diabetes mellitus, chronická obličková choroba, liečba NSA, glukokortikoidmi atď). Pacienti vo veku 20–64 rokov po prekonaní sepsy mali 1,93–2,01-krát vyššie riziko osteoporózy v porovnaní so skupinou rovnakého veku bez prekonaní septického stavu.

Osteoporóza pri sepse je pravdepodobne výsledkom systémového zápalového procesu s vysokou hladinou prozápalových cytokínov, ako TNF, IL1, IL6. Potvrdili sa aj zvýšené koncentrácie osteoresorpčných markerov a pokles osteoformačných ukazovateľov. Nadmerná produkcia osteopontínu osteoklastmi vedie k agravácii systémovej inflamácie. Neskoré následky s vývojom osteoporózy môžu byť podmienené sepsou indukovaným útlmom funkcie osteoblastov a redukciou osteoformácie.

Patomechanizmus vplyvu sepsy na kostnú štruktúru je komplexný dej a ďalšie prospektívne štúdie sú potrebné na odhalenie súvislostí.

Redakční rada | Redakčná rada

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

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

Zástupce vedoucího redaktora | Zástupca vedúceho redaktora

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

Užší redakční rada | Užšia redakčná rada

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

Členové redakční rady | Členovia redakčnej rady

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

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

©Facta Medica, s.r.o., Brno 2021

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

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

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

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

Toto číslo vychází dne | vychádza dňa 26. 4. 2021 | **Adresa pro korespondenci** s redakcí | pre korešpondenciu s redakciou (rukopisy, objednávky ap): fama@fa-ma.cz | Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno, Česká republika

Časopis je indexovaný v:

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

Editorial Board

Editor-in-Chief (Editor Board Chairman)

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive Editorial Board

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

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

Members of the Editorial Board

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

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

©Facta Medica, Ltd, Brno 2021, Czech Republic

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

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

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

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

This issue is published on 26. 4. 2021 | **Address for correspondence** with journal editors (manuscripts, orders etc.): fama@fa-ma.cz | Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno, Czech Republic

Indexed in:

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