

Pediatrická osteologie současných dnů

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

Diagnostika a monitorování stavu

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

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

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

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

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

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

Terapie

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

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

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

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

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

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

Příjemné čtení.

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.

Literatura

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