

Diagnostika osteoporózy v dětském věku

Z. ŠUMNÍK¹, O. SOUČEK¹

¹Pediatrická klinika UK – 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole

SOUHRN

Šumník Z., Souček O.: **Diagnostika osteoporózy v dětském věku**

Etiopatogeneza osteoporózy se u dětí a dospělých významně liší. V dětském věku se nejčastěji setkáváme se sekundární osteoporózou vznikající v důsledku chronického onemocnění a/nebo jeho terapie. Diagnostika nízké kostní denzity je u dětí založena na nálezech z DXA a na anamnéze fraktur, přičemž při zvažování případného terapeutického zásahu je třeba kromě parametrů kostní denzity a anamnézy zohlednit též předpokládaný vývoj kvality, resp. pevnosti kosti individuálně podle aktivity základního onemocnění a jeho terapie. Nálezy DXA je třeba vždy interpretovat s přihlédnutím k antropometrickým parametrům, zejména k výšce a stadiu puberty, aby nedocházelo k falešnému předdiagnostikování osteoporózy u dětí menších vzhledem ke svému věku. Metody založené na vyšetření volumetrické kostní denzity přinášejí nový pohled na problematiku hodnocení pevnosti kosti u dětí. Zatím však nemáme k dispozici studie, které by kvantifikovaly riziko fraktur v závislosti na změnách BMC a vBMD získaných CT denzitometrií. Budoucnost zřejmě patří metodám schopným posoudit též mikroarchitekturu kosti, tedy mikro-CT, resp. mikro-MR. Následující článek shrnuje současné názory na diagnostiku poruch pevnosti kosti u dětí a přináší přehled metod, které lze k tomuto účelu v klinické praxi využít.

Klíčová slova: kostní denzita, pevnost kosti, DXA, CT denzitometrie, děti

SUMMARY

Šumník Z., Souček O.: **Diagnosing osteoporosis in children**

Aetiopathogenesis of osteoporosis is significantly different in children than in adults. Children most commonly present with secondary osteoporosis due to chronic diseases and/or their treatment. In children, low bone density is diagnosed following DXA findings and fracture history. When considering potential therapy, in addition to bone density parameters and history, the expected development of bone quality or strength should be individually assessed, with respect to the activity of the underlying disease and its therapy. DXA findings should always be interpreted with respect to anthropometric parameters, in particular the height and stage of puberty, to avoid false overdiagnosis of osteoporosis in children short for their age. Methods based on the assessment of volumetric bone density provide a new perspective on measuring bone strength in children. As yet, however, no studies are available which quantify the risk of fractures depending on BMC and BMD changes measured by CT densitometry. The methods used in the future will be probably those capable of assessing bone microarchitecture as well, i.e. micro-CT or micro-MRI. The article summarizes the current views of diagnosing bone strength in children and provides an overview of methods available in clinical practice.

Keywords: bone density, bone strength, DXA, CT densitometry, children

Osteologický bulletin 2009;14(2):41–48

Adresa: Doc. MUDr. Zdeněk Šumník, PhD., Pediatrická klinika UK 2. LF a FN v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, e-mail: zdenek.sumnik@lfmotol.cuni.cz

Došlo do redakce: 30. 3. 2009

Přijato k tisku: 18. 5. 2009

Úvod

Diagnostika a terapie osteoporózy u dětí vyžaduje specifické přístupy odlišné od dospělých. Je známým faktem, že přibližně 90 % kostní hmoty člověk získá v průběhu dětství a adolescence, přičemž nejvyšších hodnot dosahuje člověk na přelomu 3. a 4. dekády života (tzv. PBM – peak bone mass); poté dochází k pozvolnému úbytku se známou akcelerací u žen po menopauze a částečně i u mužů v andropauze. Někteří autoři soudí, že dosažení vyššího peak bone mass v průběhu dětství snižuje riziko fraktur v dospělosti a seniu [1]. Tato hypotéza dosud nebyla jednoznačně prokázána, a takto formulovaná navíc svádí k nepřiměřené simplifikaci – pevnost kosti se u konkrétního jedince může měnit oběma směry v jakémkoli věku v závislosti na aktuálním stavu organismu [2]. V rozporu s teorií o úzkém vztahu mezi PBM a BMD v dalších pozdějších dekádách života jsou studie, které ukazují význam-

ný úbytek kostní denzity vrcholových sportovců po ukončení aktivní činnosti [3], a neprokázaly rozdíl v kostní denzitě či riziku fraktur ve stáří mezi bývalými sportovci a osobami bez sportovní kariéry [4].

Při hodnocení kvality kostní hmoty u dětí musíme zohlednit faktory, z nichž některé nejsou u dospělých relevantní: aktuální růstovou rychlost, stadium puberty, výšku, BMI, stupeň fyzické aktivity, a samozřejmě pohlaví a vlivy genetické. Bouřlivý vývoj daný růstem a dospíváním a velké interindividuální rozdíly v antropometrických parametrech s sebou přinášejí obtíže při interpretaci denzitometrických i biochemických vyšetření cílených na zjištění pevnosti kostí u dětí.

Osteoporóza a osteopenie vs. nízká kostní denzita

Diagnostika osteoporózy u dospělých vychází z definice WHO z roku 1994 [5], která je však velmi obecná a ne-

Tabulka 1

Diagnostická kritéria osteoporózy u dětí a adolescentů na základě konsensu Mezinárodní společnosti klinické densitometrie (Position Statement of the International Society for Clinical Densitometry 2007) (cit.).

Pro stanovení diagnózy osteoporózy u dětí je nutno splnit následující podmínky:

1. Klinicky významná anamnéza fraktur, což znamená:

- a) jedna fraktura dlouhé kosti dolní končetiny nebo
- b) kompresivní fraktura obratle nebo
- c) dvě nebo více fraktur dlouhých kostí horních končetin

a zároveň

2. Nízká kostní denzita definovaná jako Z-skóre pro BMC nebo aBMD $\leq 2,0$ po adjustaci na věk, pohlaví a výšku.

postihuje problematiku stanovení „kostního zdraví“ v celé její komplexnosti. Osteoporózu označuje jako systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované poruchou mechanické odolnosti kosti a vedoucí ke zvýšenému riziku zlomenin. Z hlediska densitometrického jsou známé hranice T skóre $-1,0$ a $-2,5$ pro osteopenii, resp. osteoporózu. Vzhledem k tomu, že T skóre je z definice pro dětský věk nepoužitelné, se národní i mezinárodní odborné osteologické společnosti v minulosti snažily najít potřebný konsenzus pro stanovení hranice mezi normou a patologií a doporučit racionální kritéria terapeutického zásahu. To je však nepoměrně obtížnější v porovnání s dospělými, protože z příčin etických i logistických stále chybí dostatek relevantních longitudinálních studií, které by tuto otázku přesněji posoudily. Tyto obtíže a nejasnosti často vedly k rozdílným definicím osteoporózy vydávaných jednotlivými odbornými společnostmi. Zásadní změnou této situace byla publikace **konsenzu Mezinárodní společnosti klinické densitometrie** (International Society of Clinical Densitometry ISCD) z roku 2007, které některé parametry jednoznačně definuje [6]. Závěry tohoto konsenzu jsou následující:

Diagnóza osteoporózy u dětí by neměla být stanovena pouze na základě densitometrických kritérií, ale vyžaduje klinicky významnou anamnézu fraktur (viz *tabulka 1*). Densitometrická hranice „normy“ byla stanovena pro BMC nebo plošná BMD jako Z skóre $\leq -2,0$ (při vyšetření DXA), při zohlednění věku, pohlaví a výšky postavy. Místo termínu osteoporóza a osteopenie na výsledkových listech z DXA by měl být užíván pojem „nízká kostní hmota (bone mass) vzhledem k věku“.

S definicí nízké kostní denzity souvisí indikační kritéria pro densitometrická vyšetření u dětí. Primární osteoporóza je u dětí vzácná. *Tabulka 2* shrnuje nejčastější příčiny snížené BMD – jde převážně o chronická onemocnění a/nebo jejich terapii. ISCD ve svém doporučení navrhuje vyšetřit kostní denzitu při stanovení diagnózy těchto onemocnění a dále dle klinického stavu, terapie a předpokládaného vývoje kostní hmoty [6]. U dětí dlouhodobě imobilizovaných je doporučeno vyšetřit densitometrické parametry až při výskytu první fraktury. Jedná se o logický požadavek, protože mechanické nároky kladené na kosti u pacientů dlouhodobě imobilních (nejčastěji děti s neurologickým postižením, psychomotorickou retardací či některými vrozenými vývojovými vadami) jsou zcela odlišné od jejich zdravých vrstevníků.

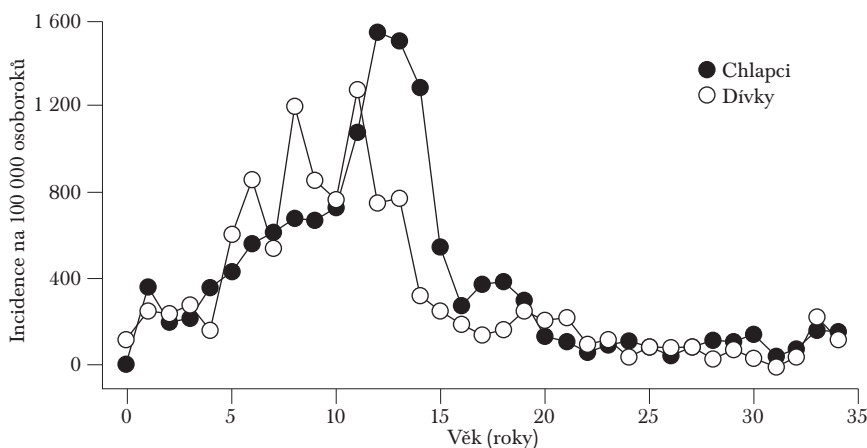
Jaká je souvislost mezi nízkým BMD a výskytem fraktur v dětské populaci?

Odpověď na tuto otázku není jednoduchá, existuje totiž pouze minimum studií, které by se tímto problémem u dětí (na rozdíl od populace postmenopauzálních žen) zabývaly. Průřezové studie provedené pomocí DXA ukázaly pouze hraniční korelaci mezi přítomností fraktur a nízkou kostní denzitou (snížení bone mineral apparent density BMAD o 1,25–4,5 % na různých místech skeletu u skupiny dětí s přítomností fraktury proti kontrolám) [7]. Problémem těchto studií je ale fakt, že vyšetření bylo provedeno za určitou dobu po vzniku fraktury, nelze tedy vyloučit negativní vliv imobilizace. Navíc bylo prokázáno, že děti, které sportují, mají větší riziko vzniku zlomenin – tato skupina by ale současně měla mít vyšší BMD na základě pravidelné stimulace svalstvem. Zatím ojedinělá studie Clarkova [8] měla

jiný design – autoři vyšetřili 6 213 zdravých dětí průměrného věku 9,9 roku, a to dvakrát v průběhu 2 let, a sledovali u nich výskyt fraktur. Po přepočítání výsledků na výšku zjistili, že snížení celotělového BMC o 1 SD vede ke zvýšení rizika fraktur o 89 %, a podobně snížení poměru mezi plochou kostí a velikostí těla o 1 SD zvyšuje riziko fraktur o 51 % [8]. Největší podíl mezi frakturami měly zlomeniny předloktí (45 %), což popsali i jiní autoři [9].

Podle rozsáhlého epidemiologického šetření amerických autorů se incidence fraktur distálního předloktí u dětí v posledních 30 letech zvýšila z 263/100 000 v letech 1969–71 na 373/100 000 v letech 1999–2001 [9].

Obr. 1
Incidence fraktur distálního předloktí podle věku (upraveno dle [9])



Příčina tohoto trendu není jasná, spekuluje se o vlivu snížené fyzické aktivity dnešních dětí, nutričních změn či zvýšené incidence onemocnění asociovaných se sníženou BMD. Nejvyšší riziko fraktur nastává mezi 8.–11. rokem věku u dívek a o 3 roky později u chlapců – v souvislosti s pubertálním catch-up růstem a opožděním mineralizace rychle rostoucích kostí [10] (obr. 1).

Metody používané pro hodnocení kostní denzity a pevnosti kosti u dětí

1. Dvouenergieová rentgenová absorpciometrie (DXA)

Jedná se o nejvíce používanou metodu a je současně jedinou, u které jsou známy hranice norem pro dětský věk [11]. DXA pro vyšetření využívá dvou paprsků o různých energetických hladinách, přičemž zeslabení intenzity záření, které prošlo tkání, je přímo úměrné denzitě této tkáně. Díky použití dvou odlišných energetických hladin je možné subtrahovat měkké tkáně. To umožňuje měření kostní denzity lumbální páteře nebo proximálního femuru bez sumace s měkkými tkáněmi. Kromě měření lokální kostní denzity lze pomocí DXA měřit celotělovou kostní denzitu, kdy software nabízí i odhady složení těla (tuk a hmota těla bez tuku). Pro správnou interpretaci vyšetření v dětském věku je třeba blíže objasnit princip metody a zmínit konsekvence pro rostoucí kost.

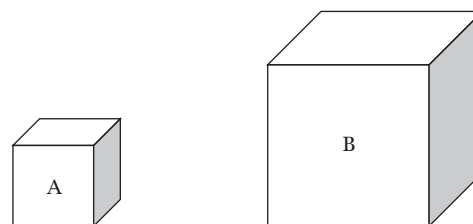
Obsah minerálu v kosti (BMC – bone mineral content) je přímo úměrný oslabení paprsku při průniku kostí. V dané oblasti skeletu se změřená hodnota BMC vydělí plochou, na kterou se daný skelet či jeho část promítne. Výsledkem je tzv. **plošná kostní denzita** (aBMD – areal bone mineral density; $aBMD = BMC/plocha\ kosti$), vyjadřovaná v g/cm^2 . Takto vypočtená denzita však ignoruje třetí rozměr; hodnota BMC neříká nic o rozložení minerálu v trajektorii paprsku. Nález nižší plošné denzity může mít několik příčin. Může se jednat (1) o osteopenii, resp. osteoporózu (tedy méně kostní tkáně), nebo (2) o demineralizaci (osteomalácii, resp. rachitidu, tedy méně minerálu v kostní tkáni), nebo (3) má kost menší rozměry při stejné fyzikální denzitě. U menšího dítěte bude plošná kostní denzita ve srovnání se stejně starým větším dítětem falešně snížena (viz obr. 2). U dětí s poruchou růstu (a též u dospělých s menším vzrůstem) tak může snadno dojít k podhodnocení výsledků a falešné diagnostice osteoporózy [12]. To dokazuje i práce srovnávající plošnou denzitu – aBMD (měřenou DXA) a volumetrickou denzitu – vBMD (měřenou QCT – viz dále v textu), které se zúčastnilo 400 dětí [13]. Cílem studie bylo porovnat korelaci Z skóre denzity lumbálních obratlů. Lineární korelace mezi oběma metodami byla 0,39 (po korekci aBMD na antropologické parametry se korelační koeficient zvýšil na 0,55). Pozitivní prediktivní hodnota (DXA pro CT) byla však nízká (28 %). Zatímco 58/400 dětí vyšetřených DXA mělo Z skóre ≤ -2 , pouze 7/400 jich mělo Z skóre pod touto hranicí měřeno metodou QCT. Podrobná antropometrická analýza odhalila, že z těchto 58 dětí mělo 30 podprůměrnou výšku a 22 mělo nízkou hmotnost vzhledem k věku.

Existují způsoby, které se snaží zmíněný metodologický nedostatek DXA eliminovat. Prvním z nich je využití šířky či výšky obratle k výpočtu (odhadu) objemu. Tak získáme

v literatuře často zmiňovanou „zdánlivou“ **kostní denzitu** (BMAD – bone mineral apparent density). Tento model však předpokládá, že obratel má tvar válce [14] nebo koule [15], což není zcela přesné. Jiný přístup vztahuje naměřený obsah kostního minerálu k projikované ploše kosti, tělesné výšce, váze a hodnocení pubertálního vývoje dle Tanner [16]. Zajímavým přístupem [17] je třístupňový algoritmus posuzující nejprve výšku k věku, dále projikovanou plochu kosti k výšce a poté BMC k projikované ploše. Lze tak odlišit malé kosti od snížené denzity kostí jako takové. Limitem těchto přístupů je jejich relativní složitost při hod-

Obr. 2

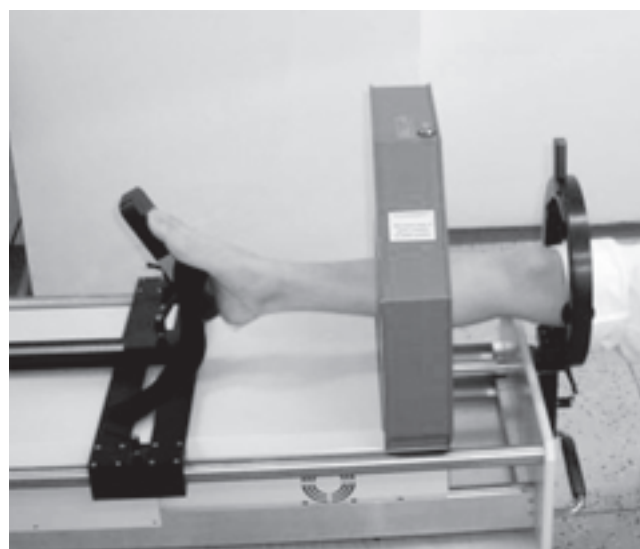
Ilustrace vlivu velikosti kosti na plošnou kostní denzitu. Dvě krychle vyrobené ze stejného materiálu jsou změřeny různými denzitometrickými technikami. Větší krychle bude mít větší plošnou denzitu (měřenou DXA), přestože volumetrická denzita (měřená QCT) zůstává beze změny. Upraveno podle (van Rijn, van Kuijk, 2002). BMC = obsah kostního minerálu; aBMD = plošná kostní denzita; vBMD = volumetrická kostní denzita



Krychle	Délka základny	Plocha [cm ²]	BMC [g]	aBMD [g/cm ²]	vBMD [g/cm ³]
A	1	1	1	1	1
B	2	4	8	2	1

Obr. 3

Vyšetření tibie pomocí periferní kvantitativní CT denzitometrie (XCT2000, Stratec, SRN)



nocení nebo chybějící referenční data. Problémem v hodnocení samotných densitometrických výsledků metodou DXA je také rozdílnost výsledků na přístrojích různých výrobců či při použití různých softwarových verzí [18].

V recentních studiích se diskutuje skutečný přínos samotné hodnoty kostní denzity v predikci míry rizika fraktur u dětí (i dospělých). Clark se spolupracovníky [19] provedli metaanalýzu dostupných (průřezových) studií se závěrem, že určitý vztah mezi sníženou plošnou kostní denzitou a zvýšeným rizikem fraktur sice existuje (standardized mean differences, SMD bylo 0,32), chybí však rozsáhlé prospektivní studie, které by daný vztah potvrdily [19].

2. Metody pracující na principu CT

2.1 Kvantitativní CT densitometrie (QCT) využívá principu počítačové tomografie (CT). Oslabení záření v každém jednotlivém voxelu (krychle či kvádr daných rozměrů, základní jednotka pro obrazové zpracování dat) v transverzálním průřezu kostí je porovnáváno s oslabením záření, které prošlo fantomem hydroxyapatitu o známé denzitě. Každému voxelu je pak přiřazena určitá hodnota vyjádřená v Hounsfieldových jednotkách. Počítač označí oblast zájmu a pro výpočet denzity zahrne všechny voxely ve vyznačené oblasti. QCT je podobné klasickému přístroji CT. Měřit lze denzitu kterékoliv části skeletu, ve studiích se nejčastěji používá k měření volumetrické denzity lumbálních obratlů či krčku femuru u dospělých. Výsledkem měření QCT je **volumetrická denzita** (vBMD – volume bone mineral denzity), jednotka g/cm^3 . Volumetrická kostní denzita není ovlivněna velikostí kosti [20,21].

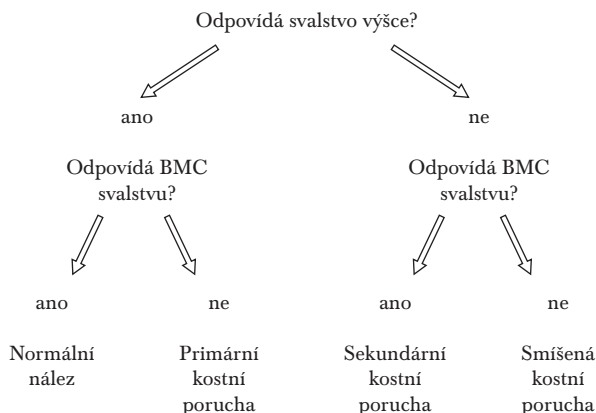
Další výhodou QCT je schopnost této metody odlišit denzitu trabekulární a **kortikální kosti**. Kortikální kost tvoří přibližně 85 % skeletu, 90 % objemu je mineralizováno a její hlavní funkcí je pevnost kosti jako celku. Stanovení denzity kortikální kosti je proto důležité při posuzování kvality kosti. V průřezové studii 52 hemodialyzovaných pacientů predikovala snížená kortikální denzita velmi dobře vznik fraktur (OR = 16,67), plošná denzita lumbální páteře ani krčku

femuru měřená DXA pacienty s frakturami a bez fraktur nerozlišila (OR = 0,53 a 0,69) [22]. **Trabekulární kost** tvoří zbylých 15 % skeletu, mineralizováno je zhruba 25 % jejího objemu. Vzhledem k mnohem většímu povrchu je metabolicky aktivnější a zjištění denzity trabekulární kosti pomůže mnohem dříve odhalit narušený metabolismus kosti či posoudit efekt léčby.

Metoda QCT dále umožňuje posouzení geometrických parametrů kosti. Lze změřit celkovou plochu kosti v transverzální rovině, u dlouhých kostí plochu kortikální kosti, šíři kortikalis nebo obvod periostu i endostu. Tyto hodnoty lze použít při výpočtu **indexů kostní pevnosti** (BSI – bone strength indices). K tomu se využívá poznatků materiálové fyziky. Prvním z nich je funkce rozložení materiálu kolem osy předmětu (**polar moment of inertia**, polární moment setrvačnosti). Čím větší je tato hodnota (čím více je hmota vzdálená od středu), tím větší odolnost materiálu (kosti) v torzi. Další je modul odporu průřezu (**section modulus**), který na podobném principu popisuje pevnost materiálu v ohybu. Oba parametry jsou tedy přímo závislé na velikosti plochy kosti v transverzálním průřezu. Používání těchto indexů je důležité pro klinickou práci, protože poměrně přesně korelují se skutečnou pevností kosti. Ve studii provedené ex vivo na dvaceti kadaverech korelovala denzita v kombinaci s geometrickými parametry velmi dobře s pevností radia i krčku femuru ($r = 0,85$ až $0,93$), samotné geometrické parametry na distálním radiu korelovaly s pevností na témže místě ($r = 0,89$) i s pevností obratlů ($r = 0,75$) a krčku femuru ($r = 0,84$) [23]. Jiná studie na zvířecích kostech prokázala významnou korelaci indexu kostní pevnosti (kortikální denzita x plocha kortikální kosti) s pevností diafýzy humeru i femuru ($r = 0,58$; $r = 0,70$) [24]. Klinický přínos dokumentuje další studie provedená na kadaverózních vřetenních kostech, která porovnávala vliv jednotlivých parametrů měřených DXA a periferním QCT (pQCT, viz následující odstavec) na predikci prahu pevnosti měřeného ex vivo testem simulujícím pád na předloktí [25]. Výsledky ukázaly velmi dobrou korelaci mezi SSI (strength strain index, produkt kortikální vBMD a modulu průřezu) a prahem pevnosti ($r^2 = 0,85$). Dalším významným prediktorem pevnosti byla plocha kortikální kosti radia ($r^2 = 0,75$). Kombinací denzity kosti (měřené DXA i pQCT) a plochy kortikální kosti měřené pQCT došlo k významnému zvýšení korelace s pevností. Velmi dobře s pevností též korelovala hodnota BMC měřená oběma metodami ($r^2 = 0,76$ a $0,79$). Hodnota BMC je totiž kombinací kvalitativních a strukturálních vlastností kosti, pouze QCT však dokáže navíc tyto vlastnosti odlišit. Uvedené studie ukazují, že výpočty indexů kostní pevnosti a jejich zahrnutí do diagnostického plánu významně zpřesňuje predikci fraktur v porovnání se samotnou kostní denzitou.

Obr. 4

Diagnostika snížené pevnosti kosti pomocí poměru mezi lean body mass (DXA), resp. plochou svalstva (pQCT) a BMC dle [43]. Tímto způsobem lze odlišit primární a sekundární kostní poruchu.



2.2 Periferní kvantitativní CT (pQCT) si zachovává výhody QCT, ale je levnější, mobilní a přináší mnohem menší radiační zátěž (obr. 3, tabulka 3). Metoda je určena k měření kostní denzity dlouhých kostí končetin. Nejčastěji se měří denzita radia či tibie, lze však měřit i humerus či femur. Na počátečním přehledném snímku se v oblasti distální růstové chrupavky či v oblasti kloubní chrupavky vyznačí referenční linie, od které se proximálně provede CT snímek v 4 %

a 65 % délky předloktí. Na CT snímku v 4% vzdálenosti se hodnotí trabekulární denzita, celková plocha kosti na průřezu a obsah minerálu, v 65% vzdálenosti se hodnotí obsah kostního minerálu, kortikální denzita, šíře kortikalis, plocha kortikální kosti a index kostní pevnosti SSI. Pro tyto veličiny jsou dostupná pediatrická referenční data [21,26].

Vedle volumetrické denzity a geometrických parametrů kosti měří pQCT v 65 % délky předloktí i plochu svalů a plochu tuku. V souladu s hypotézou mechanostatu je pevnost zdravých kostí determinována mechanickými nároky na ně kladenými. Tyto síly jsou vyvolávány kontrakcí kosterních svalů působících na kosti pákovým mechanismem. Plocha svalů měřená pQCT je velmi dobrým ukazatelem svalové síly a prediktorem pevnosti kostí [27,28]. V těchto studiích byla prokázána významná korelace plochy kortikální kosti, celkové plochy kosti a indexu pevnosti kosti SSI

s plochou svalů u obou pohlaví. Korelace celkové a kortikální denzity s plochou svalů byla však nízká. Z toho lze dovodit, že se kosti na zvýšené mechanické nároky adaptují nikoliv zvýšením své denzity, ale periostální apozicí.

2.3 Limitace QCT a pQCT

Klinické využití QCT v dětském věku je vzhledem k poměrně vyšší radiační zátěži diskutabilní. S tím souvisí i nedostupnost populačních studií a potřebných referenčních hodnot. Tuto nevýhodu naopak nemá pQCT, kdy dávka během jednoho vyšetření odpovídá zhruba jednodenní přirozené expozici záření z prostředí. Touto metodou lze však měřit pouze apendikulární skelet.

Určitou limitací volumetrických metod je tzv. **efekt hraničních voxelů** (partial volume efekt). Voxely nacházející se na okraji kosti (na hranici s periostem a endostem) jsou

Tabulka 2

Nejčastější onemocnění spojená se sníženou kostní denzitou a/nebo frakturami v dětském věku

Vrozená geneticky podmíněná onemocnění	Ehlersův-Danlosův syndrom, fibrózní dysplázie, homocystinurie, hypofosfatémie, idiopatická hyperkalciurie, Marfanův syndrom, Menkesův syndrom, osteogenesis imperfecta, cystická fibróza
Získaná chronická onemocnění	Mentální anorexie, celiakie, diabetes mellitus I. typu, nespecifické střevní záněty, malignity, stavy po transplantaci, renální selhání, juvenilní idiopatická artritida
Poruchy endokrinních regulací	Cushingův syndrom, deficit růstového hormonu, hyperparathyreóza, hyperthyreóza, deficit či rezistence k pohlavním hormonům
Onemocnění spojená s dlouhodobou imobilizací	Dětská mozková obrna, svalové dystrofie, paraplegie, spina bifida, hypotonie
Idiopatické poruchy	Idiopatická juvenilní osteoporóza, idiopatická skolióza

Tabulka 3

Porovnání metod nejčastěji užívaných k posouzení kostní denzity v dětském věku (upraveno dle [45])

	DXA	pQCT	QUS
Vyšetřované místo	Celé tělo Páteř	Radius Tibie	Calcaneus Tibie Radius Falangy
Parametry	Plocha kosti BMC Plošná BMD Event. BMAD	Geometrie kosti (periostální a endosteální obvod, šíře kortikalis) BMC Volumetrická BMD Indexy kostní pevnosti	SOS BUA Kombinované parametry: QUI (quantitative ultrasound index; Sahara) Stiffness (Achilles+)
Efektivní radiační dávka	0,7–1 µSv	Obvykle < 1,5 µSv	Žádná
Výhody	Nízká cena Minimální radiační zátěž Krátká doba vyšetření	Vyšetřují vBMD Diferencuje kortikální a trabekulární kost Geometrické vlastnosti kosti	Nízká cena Přenosný přístroj Nulová radiační zátěž
Nevýhody	Neumí rozlišit kortikální a trabekulární kost ani geometrii kosti Výsledky ovlivněny velikostí kosti	Falešně podceňuje kvalitu kosti s nízkou kortikální šíří Chybí longitudinální studie	Velikost kosti ovlivňuje SOS

částečně vyplněné kostí a částečně měkkými tkáněmi. V závislosti na poměru těchto dvou tkání má pak hraniční voxel denzitu odpovídající hodnotě mezi denzitou kosti a denzitou měkkých tkání, což může zkreslit výsledky vyšetření, protože s větším podílem hraničních voxelů klesá průměrná hodnota všech voxelů představujících kortikální kost. Tento efekt je více patrný u kostí s kortikální tenčí než 2 mm [29]. Byly navrženy algoritmy pro minimalizaci tohoto efektu [30], jejichž princip spočívá v matematické korekci jednotlivých prahových hodnot v průběhu počítačového vyhodnocení. Efekt lze také minimalizovat vyšším rozlišením (zmenšením rozměrů voxelu), což však představuje vyšší radiační dávku. S vědomím této technické limity je standardem měřit kortikální denzitu na 65 % místě radia, kde je kortikalis nejširší.

3. QUS

Kvantitativní ultrazvuková denzitometrie (QUS) byla poprvé zavedena do klinické praxe v roce 1984 [31]. Ke stanovení pevnosti kosti využívá principu změn šíření, absorpce a odrazu ultrazvukového vlnění v různých tkáních. QUS se provádí především na patní kosti, méně často na patěle, tibii, radiu a falanzích. Výstupem měření je rychlost šíření ultrazvukového vlnění kostí (SOS – speed of sound) nebo míra jeho oslabení (BUA – broadband ultrasound attenuation). K jednoznačným výhodám metody patří nulová radiační zátěž, jednoduchost a možnost opakovaného měření. Nevýhody, které brání rozšíření metody jako screeningové, souvisí s faktem, že výsledek měření je velmi ovlivněn různou distribucí kortikální a trabekulární kosti, resp. tloušťkou kortikalis, a také velikostí dřeňové dutiny [32]. Tyto parametry se navíc významně mění v průběhu růstu a dospívání. U dospělých bylo prokázáno poměrně nízké relativní riziko zlomenin předpovídané ultrazvukovými parametry [33]

a korelace se standardními metodami také není přesvědčivá [34]. U dětí studie prokazují diskrepantní nálezy při měření na různých místech a významné ovlivnění BUA a SOS antropometrickými parametry ve srovnání se samotnou denzitou [35]. Byl také popsán významný vliv šířky patní kosti a manuálního nastavení oblasti zájmu při měření QUS se zobrazovací modalitou u 500 zdravých dětí [36]. Podobně Bayer popisuje průměrný stranový rozdíl v BUA na patní kosti 11 % a spekuluje o rozdílné intenzitě mechanického zatížení patní kosti, která by mohla ovlivnit rozměry či mikroarchitekturu v měřené oblasti [37].

Přes nesporné výhody této metody není QUS pro nedostatečnou korelaci se standardními metodami a pro svůj nejasně definovaný vztah k pevnosti kostí široce používána a není ani pro účely screeningové mezinárodními společnostmi doporučována.

4. Metody umožňující posouzení mikrostruktury kosti

Mezi tyto metody řadíme mikro-CT, high resolution-pQCT a mikro-MRI. Mikro-CT a high resolution-pQCT nabízejí v porovnání s QCT a pQCT mnohem vyšší prostorové rozlišení (*tabulka 4*). Mikro-MRI je metoda s vysokým rozlišením pracující na principu zobrazení magnetickou rezonancí.

Mikro-CT dokáže při svém vysokém rozlišení dobře zobrazit mikroarchitekturu kosti, včetně tloušťky, počtu a struktury trabekul. Vzhledem k vysoké radiační zátěži a časově náročnému vyšetření (v uvedeném případě 3 hodiny) je mikro-CT experimentální metodou používanou prozatím ex vivo na kadaverózních kostech.

High resolution-pQCT lze použít pro měření mikrostruktury kosti na apendikulárním skeletu in vivo. Výstupem měření jsou objem mineralizované kosti v celkovém objemu kostní tkáně a charakteristika trámčů (počet, tloušťka, vzá-

Tabulka 4

Srovnání radiační zátěže a obrazového rozlišení jednotlivých denzitometrických metod a některých běžných radiodiagnostických vyšetření. Hodnoty efektivních dávek uváděných jednotlivými autory se velmi liší, jsou značně závislé na typu přístroje, na technických parametrech, na délce skenování i na tělesné konstituci jedince a jeho věku. Pro dětský věk jsou hodnoty odlišné od dospělých, a to i u běžných vyšetření. Dle [46,47].

Zobrazovací technika	Efektivní dávka (μSv)	Obrazové rozlišení (μm)
RTG hrudníku	5–43	/
RTG břicha	90–245	/
DXA (Lunar Prodigy)	0,5	/
CT břicha	3 000–6 000	1 000–2 000
QCT	200–370	100–1 000
pQCT	0,22	100–1 000
mikro-CT	nepublikováno	10–100
HR-pQCT	3	10–100
mikro-MR	0	100–1 000
QUS	0	/
přirozená radiace z prostředí	2 500–5 000/rok	/

jemný odstup). Tyto parametry dobře korelují s klasickou bioptickou histomorfometrií a jejich koeficient variability při opakovaném měření je velmi nízký ($< 0,5 \%$) [38]. Strukturální parametry trabekulární kosti v porovnání s DXA lépe diferencují pacienty se zvýšeným rizikem kostních fraktur. Pomocí HR-pQCT na radiu bylo zjištěno, že relativní úbytek mineralizované kostní tkáně s věkem se mezi pohlavími příliš neliší. Zatímco u mužů byl tento úbytek způsoben ztenčováním kostních trámčů, u žen došlo k úbytku celkového počtu trámčů a ke zvýšení jejich vzájemné vzdálenosti. Ztenčování trámčů má na snížení pevnosti kosti menší vliv než jejich celkový úbytek. Lze tak vysvětlit větší sklon k frakturám u žen během stárnutí [39]. Na tomto rozdílu mezi pohlavími se pravděpodobně podílejí pohlavní hormony. Estrogeny blokují endostální resorpci, což vede k menšímu průměru endostu a širší kortikalis dlouhých kostí bez vlivu na pevnost kosti u žen. Perimenopauzální úbytek estrogenů pak vede ke zvýšení resorpce trabekul. Testosteron naopak zvyšuje svalovou hmotu (a sílu), na což se kost v souladu s teorií mechanostatu adaptuje zvětšením svých rozměrů (zvýšením pevnosti), sekundárně však také dochází ke ztlustění trabekul, což do určité míry může chránit před vznikem fraktur.

Mikro-MR dokáže podobně jako předchozí dvě metody dobře popsat strukturální parametry trabekulární kosti. Prostorové rozlišení metody však není dostatečné k zobrazení jednotlivých trabekul. K minimalizaci efektu hraničních voxelů, kdy signál z jednoho voxelu je kombinací signálu kosti a kostní dřevě v různém poměru, jsou používány komplexní matematické modely zpracování digitálního obrazu. Studie u dospělých prokazují, že strukturální parametry získané touto metodou lépe korelují s výskytem fraktur než samotná kostní denzita [40]. Studie u dětí jsou zatím ojedinělé, prokazují však významné změny u pacientů s mozkovou obrnou oproti kontrolám [41]. Tyto práce jsou pilotními studiemi a kromě nižší dostupnosti samotné MR není poměrně sofistikovaný vyhodnocovací software zatím komerčně dostupný.

Pevnost kosti jako funkce svalové síly

Ukazatele pevnosti kosti sami o sobě nevypovídají o funkci kosti odolávat vnějším vlivům. Dle Frostovy hypotézy mechanostatu je pevnost kosti funkcí mechanické zátěže na ni kladené [42]. Jako efektor působí kosterní svaly, Frost tedy navrhuje **hodnotit kostní denzitu vždy spolu s parametry svalové síly**, která na kost působí (tzv. funkční kostně-svalová jednotka). Schoenau a spolupracovníci tento koncept dále rozpracovali a navrhli univerzální diagnostický přístup pro hodnocení parametrů kvality kosti u dětí. Za ukazatele kvality kosti zvolili hodnotu obsahu minerálu (BMC), za ukazatele svalové síly plochu svalu (MA, muscle area). Zatímco oba ukazatelé korelují s výškou i věkem, je jejich poměr během dětství relativně stabilní (na věku nezávislý). Do třetího stadia pohlavní zralosti (dle Tannera) je poměr u obou pohlaví stejný, poté je mírně vyšší u dívek v důsledku odlišného působení estrogenů a testosteronu na svaly, resp. kosti [43], což přetrvává i v dospělosti [44]. Poměr BMC/MA lze využít pro rozlišení primárního a sekundárního (nedostatečnou svalovou silou podmíněného) snížení kostní denzity (viz obr. 4).

Závěr

Diagnostika osteoporózy u dětí založena na nálezech z DXA a anamnéze fraktur. Při interpretaci výsledku DXA u dětí je třeba vždy přihlídnout k antropometrickým parametrům, zejména k výšce, aby nedocházelo k falešnému předdiagnostikování osteoporózy u dětí menších vzhledem ke svému věku. Metody založené na vyšetření volumetrické kostní denzity přinášejí nový pohled na problematiku hodnocení pevnosti kosti u dětí. Zatím však nemáme k dispozici studie, které by kvantifikovaly riziko fraktur v závislosti na změnách BMC a vBMD získaných CT denzitometrií. QUS je metoda prostá radiační zátěží, chybí však přesvědčivá korelace se standardními metodami a není jasně definován vztah k pevnosti kostí. Při zvažování případného terapeutického zásahu je třeba kromě parametrů kostní denzity a anamnézy zohlednit též předpokládaný vývoj kvality, resp. pevnosti kosti individuálně podle aktivity základního onemocnění a jeho terapie. Budoucnost zřejmě patří metodám schopným posoudit též mikroarchitekturu kosti, tedy mikro-CT, resp. mikro-MR. Přes veškeré pokroky v hodnocení kvality kostí je zřejmé, že existují ukazatele, které zatím neumíme neinvazivně změřit a které nepochybně přispívají ke kvalitě kosti (např. rychlost kostní přestavby, elasticita kosti daná kvalitou kolagenních vláken, metabolická aktivita buněčného aparátu kosti). I proto je pozitivní prediktivní hodnota pro vznik fraktur jakéhokoli denzitometrického vyšetření v dětském věku stále relativně nízká.

Poděkování: Problematika je řešena v rámci Výzkumného záměru Ministerstva zdravotnictví ČR č. 64203 a Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy č. 21620819.

Literatura:

1. Faulkner RA, Bailey DA. Osteoporosis: a pediatric concern? *Med Sport Sci* 2007;51:1–12.
2. Schoenau E, Fricke O. Mechanical influences on bone development in children. *Eur J Endocrinol* 2008;159 Suppl 1:S27–31.
3. Gustavsson A, Olsson T, Nordstrom P. Rapid loss of bone mineral density of the femoral neck after cessation of ice hockey training: a 6-year longitudinal study in males. *J Bone Miner Res* 2003;18:1964–1969.
4. Karlsson MK, Linden C, Karlsson C, Johnell O, Obrant K, Seeman E. Exercise during growth and bone mineral density and fractures in old age. *Lancet* 2000;355:469–470.
5. World Health Organisation: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva: WHO 1994.
6. Rauch F, Plotkin H, DiMeglio L, Engelbert RH, Henderson RC, Munns C, Wenkert D, Zeitler P. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2007 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11:22–8.
7. Ma D, Jones G. The association between bone mineral density, metacarpal morphometry, and upper limb fractures in children: a population-based case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1486–91.
8. Clark EM, Ness AR, Bishop NJ, Tobias JH. Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2006;21:1489–1495.
9. Khosla S, Melton LJ 3rd, Dekutoski MB, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL. Incidence of childhood distal forearm fractures over 30 years: a population-based study. *JAMA* 2003 17;290:1479–85.
10. Rauch F, Bailey DA, Baxter-Jones A, Mirwald R, Faulkner R. The 'muscle-bone unit' during the pubertal growth spurt. *Bone* 2004;34:771–5.
11. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, Rauch F. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008;11:6–21.
12. Gafni RI, Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *J Pediatr* 2004;144:253–7.

13. Wren TA, Liu X, Pitukcheewanont P, Gilsanz V. Bone densitometry in pediatric populations: discrepancies in the diagnosis of osteoporosis by DXA and CT. *J Pediatr* 2005;146:776–779.
14. Kroger H, Kotaniemi A, Vainio P, Alhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy x-ray absorptiometry. *Bone Miner* 1992;17:75–85.
15. Carter DR, Boussein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 1992;7:137–145.
16. Prentice A, Parsons TJ, Cole TJ. Uncritical use of bone mineral density in absorptiometry may lead to size-related artifacts in the identification of bone mineral determinants. *Am J Clin Nutr* 1994;60:837–842.
17. Molgaard C, Thomsen BL, Prentice A, Cole TJ, Michaelsen KF. Whole body bone mineral content in healthy children and adolescents. *Arch Dis Child* 1997;76:9–15.
18. Leonard MB, Propert KJ, Zemel BS, Stallings VA, Feldman HI. Discrepancies in pediatric bone mineral density reference data: potential for misdiagnosis of osteopenia. *J Pediatr* 1999;135:182–188.
19. Clark EM, Tobias JH, Ness AR. Association between bone density and fractures in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2006;117:e291–297.
20. Zemel B, Bass S, Binkley T, Ducher G, Macdonald H, McKay H, Moyer-Mileur L, Shepherd J, Specker B, Ward K, Hans D. Peripheral quantitative computed tomography in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11:59–74.
21. Rauch F, Schoenau E. Peripheral quantitative computed tomography of the proximal radius in young subjects – New reference data and interpretation of results. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008;8:217–226.
22. Jamal SA, Gilbert J, Gordon C, Bauer DC. Cortical pQCT measures are associated with fractures in dialysis patients. *J Bone Miner Res* 2006;21:543–548.
23. Augat P, Reeb H, Claes LE. Prediction of fracture load at different skeletal sites by geometric properties of the cortical shell. *J Bone Miner Res* 1996;11:1356–1363.
24. Siu WS, Qin L, Leung KS. pQCT bone strength index may serve as a better predictor than bone mineral density for long bone breaking strength. *J Bone Miner Metab* 2003;21:316–322.
25. Muller ME, Webber CE, Boussein ML. Predicting the failure load of the distal radius. *Osteoporos Int* 2003;14:345–352.
26. Rauch F, Schoenau E. Peripheral quantitative computed tomography of the distal radius in young subjects – new reference data and interpretation of results. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005;5:119–126.
27. Macdonald H, Kontulainen S, Petit M, Janssen P, McKay H. Bone strength and its determinants in pre- and early pubertal boys and girls. *Bone* 2006;39:598–608.
28. Binkley TL, Specker BL. Muscle-bone relationships in the lower leg of healthy pre-pubertal females and males. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008;8:239–243.
29. Binkley TL, Specker BL. pQCT measurement of bone parameters in young children: validation of technique. *J Clin Densitom* 2000;3:9–14.
30. Rittweger J, Michaelis I, Giehl M, Wusecke P, Felsenberg D. Adjusting for the partial volume effect in cortical bone analyses of pQCT images. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004;4:436–441.
31. Langton CM, Palmer SB, Porter RW. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. *Eng Med* 1984;13:89–91.
32. Schonau E. Problems of bone analysis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 1998;12:420–9.
33. Marin F, Gonzalez-Macias J, Diez-Perez A, Palma S, Delgado-Rodriguez M. Relationship between bone quantitative ultrasound and fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2006;21:1126–1135.
34. Nayak S, Olkin I, Liu H, Grabe M, Gould MK, Allen IE, Owens DK, Bravata DM. Meta-analysis: accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. *Ann Intern Med* 2006;144:832–841.
35. Fricke O, Tuttlewski B, Schwahn B, Schoenau E. Speed of sound: relation to geometric characteristics of bone in children, adolescents, and adults. *J Pediatr* 2005;146:764–768.
36. van den Bergh JP, Noordam C, Ozyilmaz A, Hermus AR, Smals AG, Otten BJ. Calcaneal ultrasound imaging in healthy children and adolescents: relation of the ultrasound parameters BUA and SOS to age, body weight, height, foot dimensions and pubertal stage. *Osteoporos Int* 2000;11:967–976.
37. Bayer M, Kutilek S. Ultrasound transmission through the os calcis in children: which side should we measure? *Calcif Tissue Int* 1997;61:441–442.
38. Muller R, Hildebrand T, Hauselmann HJ, Rueggsegger P. In vivo reproducibility of three-dimensional structural properties of noninvasive bone biopsies using 3D-pQCT. *J Bone Miner Res* 1996;11:1745–1750.
39. Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, McDaniel LJ, Holets M, Peterson JM, Melton LJ, 3rd. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res* 2006;21:124–131.
40. Wehrli FW, Gomberg BR, Saha PK, Song HK, Hwang SN, Snyder PJ. Digital topological analysis of in vivo magnetic resonance microimages of trabecular bone reveals structural implications of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001;16:1520–1531.
41. Modlesky CM, Subramanian P, Miller F. Underdeveloped trabecular bone microarchitecture is detected in children with cerebral palsy using high-resolution magnetic resonance imaging. *Osteoporos Int* 2008;19:169–176.
42. Frost HM. A 2003 update of bone physiology and Wolff's Law for clinicians. *Angle Orthod* 2004;74:3–15.
43. Schoenau E, Neu CM, Beck B, Manz F, Rauch F. Bone mineral content per muscle cross-sectional area as an index of the functional muscle-bone unit. *J Bone Miner Res* 2002;17:1095–1101.
44. Sumnik Z, Land C, Coburger S, Neu C, Manz F, Hrach K, Schoenau E. The muscle-bone unit in adulthood: influence of sex, height, age and gynecological history on the bone mineral content and muscle cross-sectional area. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6:195–200.
45. Binkley TL, Berry R, Specker BL. Methods for measurement of pediatric bone. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:95–106.
46. Braun MJ, Meta MD, Schneider P, Reiners C. Clinical evaluation of a high-resolution new peripheral quantitative computerized tomography (pQCT) scanner for the bone densitometry at the lower limbs. *Phys Med Biol* 1998;43:2279–2294.
47. Genant HK, Jiang Y. Advanced imaging assessment of bone quality. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1068:410–428.