

5th International Conference on Children's Bone Health 23.–26. června 2009, West Road Concert Hall, Cambridge, UK

Cambridge je starobylé univerzitní město a administrativní centrum hrabství Cambridgeshire. Najdete jej asi 80 km severovýchodně od Londýna. Lidé v tomto regionu žili již v době bronzové, tisíc let před naším letopočtem. Z období římské nadvlády na začátku letopočtu pocházejí zbytky opevnění a zbudovaných cest. Po Římanech měli své sídlo v místě dnešního Cambridge Sasové. Význam osady narostl zejména po invazi Vikingů koncem devátého století. Když Anglii ovládl Vilém Dobyvatel, nechal na tomto strategickém místě v polovině jedenáctého století postavit hrad. Roku 1291 sem dorazili studenti, vykázaní nepřátelskými obyvateli Oxfordu a založili univerzitu. Její věhlas vzrůstal, nicméně protože tady není katedrála, získává Cambridge oficiální statut města až v roce 1951.

Akademická půda zde utváří atmosféru na každém kroku. Ze století pamatujících solidních universitních budov vyzařuje zvláštní klid a člověk má pocit, že kam se obrátí, tam v nedávné či dřívější minulosti žil a pracoval některý z laureátů Nobelovy ceny. Památná místa převratných událostí nejsou nijak nápadná. Skromná deska na stěně jedné z laboratorních budov v šedivém obyčejném dvorku připomíná, že tu na jaře 1949 proběhla první počítačová operace na světě. A nemusí jít jen o zdi slovutných vědeckých ústavů. V hospodě U orla se lze posadit na původní dřevěnou lavici, na níž si údajně v březnu 1953 mladí vědečtí pracovníci James Watson a Francis Crick objednali pivo a pak sdělili lidem v lokále, že objevili tajemství života. Přítomní se tehdy zasmáli a nevěřili jim, že přišli střízliví. Dnes však není pochyb, že objev DNA byl jedním z nejvýznamnějších vědeckých počínů minulého století. Historické koleje, jež po staletí poskytují azyl studentům i profesorům, jsou udržovány s citem a pečlivostí, které pohaní britský smysl pro tradici. Monumentální stavby se zvenčí nijak nezměnily. Jejich čtvercová uzavřená nádvoří s dominující kaplí většinou zdobí po generace sestřihávaný trávník. V rohu vedle vchodu do Trinity College můžete zhlédnout okno, za nímž bydlel Isaac Newton. Já měl to štěstí, že jsem byl ubytován ve starobylé Selwyn College. Mohl jsem tedy na vlastní oči pozorovat, jak v prostorné jídelně s vysokým stropem, obložené masivním tmavým dřevem, která jakoby vypadla z filmů o Harry Potterovi, halasí dnešní studenti pod letitými portréty důstojně se tvářících děkanů.

Konferenci, která představuje nejvýznamnější světové setkání expertů v oblasti dětské osteologie, navštívilo na tři stovky účastníků. Hlavní sdělení byla svěřena dvaceti vyzyvaným řečníkům zvučných jmen, navíc zaznělo 21 ústních prezentací vybraných prací. Další autoři během kongresu postupně vystavili 156 posterů. Českou republiku reprezentovali svými postery Skálová a Kutílek, Souček a Šumník.

Dovolte mi se s vámi podělit o některé zajímavé myšlenky přednášejících:

Je známo, že 90 % kostního minerálu získá plod ve třetím trimestru **gravidity**. Přestože ženské mléko má v případě předčasného porodu **nedonošeného dítěte** nedostatečný obsah živin a stopových prvků, je celkové množství kostní hmoty u těchto dětí v přímé úměře k jeho pozitivnímu množ-

ství. Kromě nutritivních faktorů jsou tedy zřejmě ve hře nějaké další látky v ženském mléce obsažené (Fewtrell MS, UK). Mateřská plazmatická koncentrace 25-OH vitamínu D je v pozitivním vztahu s obsahem minerálu ve skeletu novorozeného dítěte (Cooper C, UK). **Fyzická aktivita** u dětí může mít na kostní hmotu vliv celoživotní (McKay H, Kanada), ovšem podle jiných badatelů nemusí riziko fraktur v pozdní dospělosti nijak ovlivnit (Gafni RI, USA). Pozitivní a negativní vlivy na skelet se uplatňují po celý život a nemusí být trvalé. Nikdy tedy není pozdě se začít o svůj skelet starat.

Při terapii systémových chorob pojava se často objevuje **glukokortikoidy indukovaná osteoporóza**. Pro incidenci fraktur obratlů je pak důležitá kumulativní dávka steroidů, aktivita choroby na jejím začátku a pokles Z skóre výšky postavy měřené vsedě (Ward LM, Kanada).

Již v době diagnózy **akutní lymfoblastické leukémie** (ALL) má více než polovina dětí alespoň jednu kompresi obratle, stav bývá velmi často podceněn. Dále se uplatňují vedlejší účinky nutné léčby – negativní vliv na kostní tkáň má Prednison v celkové dávce nad 9 000mg/m²; Metotrexat nad 40 000mg/m²; ozáření lbi (nedostatek růstového hormonu, hypogonadismus), gonád a celého těla. Počet fraktur u ALL stoupá, ale mezi hodnotou denzity kostního minerálu (BMD) a zlomeninami není žádný definovaný vztah. Po léčbě ALL může BMD klesat nebo být i normální (Vogiatzi M, USA). Avaskulární nekrózy provázejí ALL hlavně u dětí do 10 let věku a jsou zdrojem bolesti nebo mohou vést ke kolapsu kloubu. Jejich výskyt také zřejmě není doceněn. Nejvhodnější metodou k jejich zachytu je celotělová magnetická rezonance, která není zatížena žádnou radiací a v tomto ohledu pracuje se senzitivitou 85–100 %. Je mnohem citlivější než klasické rtg zobrazení (které nenajde časné leze) nebo scintigrafie kosti (která neodhalí symetrické leze) (Miettinen PM, Kanada). Vznik avaskulárních nekroz bude asi multifaktoriální – souhrnem genetických předpokladů, vlivu chemoterapie, apoptózy osteoblastů a infekčních komplikací.

Nový je pohled na **obezitu**. Děti s nadváhou mají sice silnější kosti, hlavně dolních končetin, ovšem po korekci na aktuální hmotnost je kostní hmoty v podstatě méně a má horší mechanické vlastnosti. Vzestup poměru tuk/svalstvo vede k poklesu pevnosti kostí (Ducher G, Austrálie). Obezita také přispívá k rozvoji deficitu 25-OH vitamínu D (Z. Mughal, UK).

Hormony štítné žlázy působí cestou receptorů alfa a beta. V kostní tkáni převládá alfa, v centrálním nervovém systému beta receptor. Pro růst a zrání skeletu je receptor alfa nezbytný. Chybění receptorů alfa vede k poklesu kostního obratu a k osteoskleróze; při chybění receptorů beta stoupají hladiny tyreoidních hormonů a přes intaktní alfa receptor působí na kost, kde se rozvíjí osteoporóza. (Cheung M, UK). **Růstový hormon** působí více na svaly než na skelet. V kostní tkáni má účinek anabolický pro kortikální kost, ale jen málo ovlivní celkovou BMD. Izolovaný deficit růstového hormonu nevede k poklesu BMD ani ke frakturám a pro-

to nemá být na seznamu příčin osteoporózy uváděn (Högler W, Německo). Při **Turnerově syndromu** klesá zejména síla kortikální kosti a na stupni jejího úbytku má vliv menarche. Trabekulární kost postižena prakticky není (Holroyd C, UK).

Hojnost nových poznatků provází **parathormon (PTH)**. Hypoparatyreóza je u dětí jediný hormonální deficit neléčený přímou substitucí hormonu. Intenzivně se studuje kalcium – senzitivní receptor (**CaSR**), umístěný na povrchu příštítných tělísek. Aktivační mutace CaSR vede k poklesu kalcémie i plazmatické koncentrace PTH; inaktivační mutace způsobí hyperkalcémii a vzestup PTH. Léčba pomocí PTH není u dětí povolena z obavy rizika možnosti vzniku osteosarkomu. U dospělých se udává výskyt osteosarkomu při terapii PTH 1/250 000 paciento-roků. Jako substituční terapie by možná mohl být PTH v budoucnu použit i u dětí (autoimunní hypoparatyreóza, aktivační mutace CaSR) (Algrowe J, UK). Pokusy s rekombinantním PTH také proběhly na zvířecím modelu achondroplázie s mutací receptoru pro růstový faktor fibroblastů číslo 3 (**FGFR-3**) (Ueda K, Japonsko). Naproti tomu při familiární primární hyperparatyreóze je vhodná terapie kalcimimetiky, jak dokazuje kazuistika 13letého chlapce (G. Ariceta, Španělsko).

Růstový faktor fibroblastů číslo 23 (**FGF-23**) je hlavním regulátorem ztráty fosforu ledvinou. Při vzestupu fosfatémie zvyšuje fosfaturii a snižuje tvorbu kalcitriolu. PTH řídí fosfaturii ovlivněním Na-P kotransporterů II a III. Kromě toho stimuluje tvorbu kalcitriolu, což zpětnou vazbou vede ke vzestupu FGF-23 a posílení fosfaturie. Některé typy Fanconiho syndromu, jako je Dentova choroba nebo cystinóza, provází tzv. „proximal tubular mediated hypofosfatémie“, která je na FGF-23 nezávislá. Definice metabolické kostní nemoci při **chronickém selhání ledvin** by kromě dosavadních kritérií měla zahrnovat též postupně se zvyšující hodnoty FGF-23. Jeho vzestup možná hraje roli při chronickém selhání ledvin u rostoucího organismu a je zde nezávislým faktorem mortality (Langman C, USA).

Mezi vrozenými **hypofosfatemickými křivicemi** převládá forma **X-vázaná** s výskytem 1 : 20 000, způsobená některou ze 150 dosud popsaných mutací pro PHEX (phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome). Normální FGF-23 pak není endopeptidázou dostatečně štěpen. **Autosomálně dominantní** forma s frekvencí 1 : 100 000 znamená situaci, kdy mutovaný gen produkuje FGF-23, jenž štěpení odolává. **Autosomálně recesivní** typ zatím představuje 5 rodin s popsanými 70 izolovanými případy. Možná jde o inaktivační mutaci DMP-1 (dentin matrix protein). Mezi inaktivační mutace genu pro FGF-23 patří **osteoglofonická dysplázie** s kraniosynostózou a deformacemi kostí. Mosaiku aktivační mutace FGF-23 představuje **syndrom epidermálního nevu**. Získanou formu hypofosfatémie zastupuje **onkogenní hypofosfatemická osteomalacie** s výrazným poklesem plazmatické koncentrace kalcitriolu (Ward LM, Kanada). Přednášející znovu otevřeli otázku použití růstového hormonu v léčbě X-vázané hypofosfatemické křivice. Tříletou terapii podstoupilo 8 chlapců s malou postavou. Další 8 chlapců s toutéž diagnózou tvořilo kontrolní skupinu. U léčených byly zaznamenány významné přírůstky délky trupu i končetin (Schnabel D, Německo). Co se týče klasické **deficitní křivice**, nedochází k žádným převratným změnám. Platí známá doporučení

včasné a řádné suplementace vitamínem D a dostatečný přívod kalcia po celý dětský věk (J Pettifor, JAR). K nedostatku vitamínu D v populaci vede i rozšířené používání ochranných UV filtrů. Již faktor 8 sníží syntézu vitamínu D v kůži o 95 % (Z. Mughal, UK). Při posuzování laboratorních nálezů je třeba mít na paměti, že vzestup PTH v pubertě je do jisté míry fyziologický a nemusí vždy znamenat deficit vitamínu D a/nebo kalcia. Jeho potlačení v době pubertálního růstového spurtu není zrovna výhodné (A. Prentice, UK).

Řada sdělení byla věnována kostním dyspláziím. Vlastní dvojité zaslepenou studii na 231 dětech s **osteogenesis imperfecta (OI)**, léčenými risedronátem, předložil N. Bishop (UK). Zdánlivý vzestup počtu vertebrálních zlomenin byl způsoben pouze zvýrazněním již existujících fraktur při terapii stoupající mineralizací. Zlomeniny, patrně při magnetické rezonanci, byly na klasickém rtg snímku ještě neviditelné. Fyzioterapeuti ze Sheffieldu předvedli prototyp chodítka pro nejmenší děti s OI. Kostrukce má výšku 28 či 32 cm a šířku 30 cm. Chodítka je dostatečně bezpečné, zohledňující proporce nemocných a dobře umožňuje nácvik chůze (Hill C, UK). Na myším modelu OI byla dokumentována terapie postižených embryí intrauterinním podáním zdravých buněk kostní dřeně. U léčených zvířat došlo k transformaci na formu mosaiky s mírnějším postižením skeletu po narození (Panaroni C, Itálie). Nesmírný zájem vzbudila první prezentace slibné terapie **hypofosfatázie** pomocí rekombinantní tkáňově nespecifické alkalické fosfatázy na pokusných zvířatech (N. Bishop, UK) a dokonce u několika dospělých i dětí (M. Whyte, USA). R. Padidela (UK) přednesl kazuistiku **Jansenovy metafyzární dysplázie**, způsobené aktivační mutací PTH/PTHrP receptoru a popsal úspěšné léčení takového pacienta bisfosfonáty. Pokud je u **osteopetrozy** indikována transplantace kostní dřeně, měla by se provést co nejdříve. Pak existuje šance na dobrou kostní remodelaci. Podle údajů CG Stewarda (UK) je ke konci května 2009 na světě oficiálně registrováno 13 193 706 nepřibuzných dárců kmenových buněk nebo buněk pupečníkové krve.

Nástin budoucích možností terapie i v dětské osteologii ukázal JC Netelenbos (Holandsko). Ve snaze využít inhibitory inhibitorů se ve hře objevuje sclerostin, sFRP1 (serum frizzle related protein 1), katepsin K nebo serotonin.

Závěrečná přednáška konference patřila čestnému hostu, prof. F. H. Glorieux z Montréalu, jehož lze dnes považovat za nestora dětské osteologie.

Všeobecně můžeme říci, že o dětech jako takových máme nedostatek doložených údajů. Situace matky v graviditě (její nutriční stav, saturace vitamínem D) a časné fáze postnatálního růstu představují vedle genetických předpokladů důležitý vklad do „kostního zdraví“. O skelet je však třeba pečovat po celý život, neboť tyto časné získané výhody lze do značné míry úspěšně promrhát.

Abstrakta přednášek i posterů mezinárodní konference v Cambridge můžete nalézt ve zvláštním čísle časopisu Bone (Vol. 45, Suppl. 2, July 2009).

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.
Dětská klinika LF a FN v Hradci Králové