Dítě s recidivujícími frakturami – doporučení pro diagnostiku a terapii

doc. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D., MUDr. Ondřej Souček Ph.D.
Pediatrická klinika UK 2. LF a FN v Motole, Praha

V roce 2014 vydala Mezinárodní společnost pro klinickou denzitometrii nová doporučení pro diagnostiku osteoporózy. Tyto teze lépe a přesněji formulují vyšetřovací postupy pro děti s recidivujícími frakturami. V profylaxi dětské osteoporózy využíváme suplementaci kalciem a vitamínem D a doporučujeme dostatek fyzické aktivity, u těžších případů zasahujeme léčbou bisfosfonáty. Ostatní terapeutické možnosti (parathormon, denosumab) jsou předmětem probíhajících klinických studií.

Klíčová slova: osteoporóza, kostní denzita, vápník, vitamin D, děti.

Fractured child – recommendation for diagnostics and treatment

The International Society for Clinical Densitometry has recently published new guidelines for diagnostics of osteoporosis in children. These recommendations cope with the diagnostics of children with repeated fractures in a very precise and comprehensive way. Calcium, vitamin D and an adequate physical activity are frequently used for the prophylaxis of osteoporosis, bisphosphonates should be administered in the most severe cases. Other therapeutic possibilities (parathormone, denosumab) are a topic of upcoming clinical studies.

Key words: osteoporosis, bone density, calcium, vitamin D, children.

Pediatr. praxi 2015; 16(1): 24–27

Úvod

Fraktury patří mezi nejčastější onemocnění dětského věku. Epidemiologické studie ukazují, že přibližně ***1/3 dětí*** utrpí alespoň jednu zlomeninu do věku 19 let (1). Do věku 11 let incidence fraktur u obou pohlaví mírně narůstá, poměr mezi chlapci a dívkami je přibližně 1 : 1. U starších dětí a dospívajících dochází k výraznému nárůstu rizika vzniku fraktur s vrcholem ve 12–13 letech u dívek a 14–15 letech u chlapců a následným poklesem v postpubertálním období. Poměr mezi pohlavími v tomto období činí 2–2,5 s vyšším rizikem u chlapců (obrázek 1). Incidenční křivky tak velmi dobře korelují s pubertálních catch-up růstem. Příčiny těchto trendů je třeba hledat jednak v nedostatečné mineralizaci skeletu v období maximální růstové rychlosti, a dále též v rizikovém chování pubertálních dětí, jež predisponuje ke vzniku fraktur.

Incidence fraktur u dětí navíc dlouhodobě ***stoupá*** rychlostí přibližně 15 % za 10 let (1). O etiologii tohoto nepříznivého faktu se spíše spekuluje s důrazem na nižší tělesnou výkonnost, koordinaci a šikovnost dnešních dětí orientovaných spíše na aktivity spojené se sedavým způsobem života. Pokud jsou potom vystaveny nutnosti podat sportovní či jiný výkon spojený se zvýšenou fyzickou aktivitou, stoupá riziko pádu s následnou zlomeninou. Svůj podíl může mít i stoupající BMI současné dětské populace. Jistě by bylo zajímavé sledovat vývoj kostní denzity a pevnosti kosti v čase pomocí longitudinálních studií, z etických příčin však takové studie s dostatečným počtem zdravých dětí neexistují.

Tento článek si klade za cíl pomoci praktickým dětským lékařům při diferenciálně diagnostickém pátrání, prevenci a terapii dětí s recidivujícími frakturami.

Diagnostika osteoporózy u dětí

Diagnostika osteoporózy u dětí je definována na základě konsenzu Mezinárodní společnosti klinické denzitometrie (International Society of Clinical Denzitometry, ISCD) z roku 2014 (2), který osteoporózu u dětí definuje asi s maximální možnou mírou praktičnosti. Závěry tohoto doporučení jsou shrnuty v tabulce 1. Osteoporóza u dětí by měla být stanovena na základě ***1) nízké kostní denzity a 2) klinicky významné anamnézy fraktur***. Počet fraktur, který si zaslouží pozornost lékaře, je položen poměrně nízko, stačí dvě fraktury kostí dlouhých končetin do věku 10 let a tři zlomeniny do věku19 let. To splňuje přibližně 3–5 % dětí. Specifickou skupinou jsou děti s frakturami obratlů, ty je třeba považovat za patognomonické pro osteoporózu vždy, dokonce i bez ohledu na výsledek kostní denzity.

Kdy indikovat osteologické vyšetření?

Při odpovědi na tuto na první pohled jednoduchou otázku je třeba rozlišovat, zda se jedná o dítě dosud zdravé nebo zda hovoříme o dítěti s chronickým onemocněním.

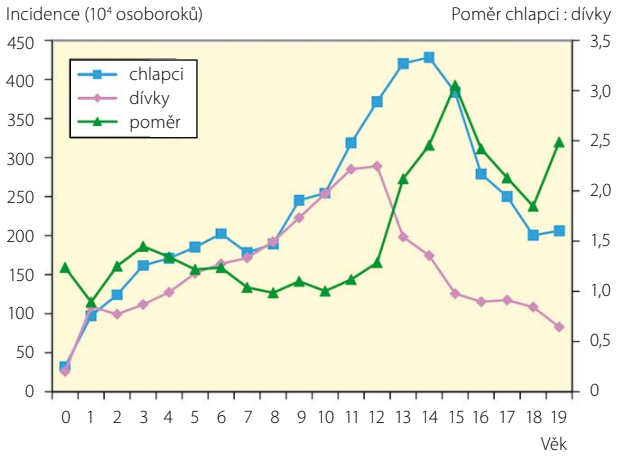
1. Dítě bez zjevného chronického onemocnění splňující kritéria pro osteoporózu

K těmto dětem přistupujeme podle ***tabulky 2***. Základem pro správné posouzení je pečlivá rodinná a osobní anamnéza a klinické vyšetření. V rodinné anamnéze pátráme nejen po výskytu fraktur u rodinných příslušníků, ale též po dalších chronických zejména systémových onemocněních s genetickou predispozicí. Osobní anamnézy jsou kromě obecných otázek důležité informace o erupci dentice, podávání vitaminu D v kojeneckém a batolecím období, analýzy růstového grafu a rozvoje puberty, a cílené otázky na případné delší dobu trvající subjektivní obtíže, které by mohly ukazovat na dosud nediagnostikované chronické onemocnění. Vždy se ptáme na ***bolesti zad***, které by mohly ukazovat na fraktury obratlových těl. Základem pro rozhodnutí o dalším postupu je detailní rozbor situací, které vedly k předchozím frakturám, tedy posouzení adekvátnosti úrazového mechanizmu.

Při objektivním vyšetření se zaměřujeme na posouzení proporcionality těla, stigmatizaci (namodralé skléry), detailně vyšetřujeme končetiny, včetně případných otoků kloubů, pátráme po tvarových i funkčních změnách na páteři.

Pokud se dítě jeví celkově zdravé, nemá žádné podezřelé rizikové faktory uvedené v předchozím odstavci, mechanizmus úrazu hodnotíme jako adekvátní a počet fraktur nepřesahuje

Obrázek 1. Incidence fraktur u dětí vzhledem k věku (upraveno dle 1)



Tabulka 1. Diagnostická kritéria osteoporózy u dětí a adolescentů dle konsenzu Mezinárodní společnosti klinické denzitometrie (2)

Pro stanovení diagnózy osteoporózy u dětí je nutno splnit následující podmínky:
1. Klinicky významná anamnéza fraktur, což znamená: a) dvě a více fraktury ***dlouhých kostí*** do věku 10 let nebo b) tři a více fraktury ***dlouhých kostí*** do věku 19 let nebo c) kompresivní fraktury ***obratlových těl*** ***a zároveň***
2. ***Nízká kostní*** denzita definovaná jako Z-skóre pro BMC nebo aBMD ≤ 2,0 po adjustaci na věk, pohlaví a výšku
(Z-skóre – porovnání se zdravými dětmi stejného věku a pohlaví vyjádřené ve směrodatných odchylkách, BMC – obsah kostního minerálu v kosti, aBMD – plošná kostní denzita při vyšetření DXA)

Tabulka 2. Biochemický screening vhodný při suspekci na poruchy Ca-P metabolizmu u dětí

- FW, KO+diff.
- Ca, Ca^{2+}, P, Mg
- bilirubin, ALT, AST, ALP, urea, kreatinin, TSH
- protilátky proti tkáňové transglutamináze, IgA
- 25-OHD (kocentraci 1,25$(OH)_2$D indikujeme pouze u nefropatií)
- parathormon
- Odpady Ca, P v moči, ev. Ca/kreatininový index

Tabulka 3. Faktory ovlivňující pevnost kostí (dle 4)

Vrozené
- Genetika
- Pohlaví
- Etnicita

Získané (ovlivnitelné)
- Výživa: vápník, vitamin D, sodík, bílkoviny
- Fyzická aktivita a životní styl
- Tělesná hmotnost a složení těla
- Hormonální vlivy

počty uvedené v tabulce 1, je možné tyto děti pouze sledovat bez dalšího specifického doporučení.

Pokud však zjistíme údaj suspektní pro chronické nebo systémové onemocnění, kdy by zlomenina mohla být prvním symptomem nebo pokud je dle posouzení lékaře mechanizmus úrazu neadekvátní, je třeba vždy začít pátrat po ***příčinách prodělaných fraktur***. Základním vodítkem by mohla být ***tabulka 2***, která obsahuje základní ***biochemické markery***, jejichž změny by mohly ukazovat na primární poruchu metabolizmu skeletu nebo na sekundární osteoporózu. Osteoporózu z definice finálně potvrdí či vyloučí pouze denzitometrické vyšetření, které indikuje a interpretuje většinou dětský endokrinolog se zkušenostmi v dětské osteologii.

2. Dítě se známým chronickým onemocněním (asociovaným s osteoporózou) a recidivujícími frakturami

U těchto dětí postupujeme vždy daleko přímočařeji, je nutné je ***odeslat*** na pracoviště specializované na diagnostiku a terapii dětské osteoporózy.

Možnosti posouzení kostní denzity a pevnosti kosti

Výhodami a nevýhodami jednotlivých denzitometrických metod a jejich interpretací se zabýval nedávný článek publikovaný na stránkách časopisu Pediatrie pro praxi (3). Zde se proto omezíme na konstatování, že zlatým standardem pro diagnostiku osteoporózy je ***DXA*** (Duální rentgenová absorbometrie), komplementární potom ***periferní kvantitativní CT denzitometrie*** (pQCT). V případě dlouhodobých bolestí zad zejména u chronicky nemocných dětí neváháme se zobrazením obratlových těl, buď pomocí ***RTG*** nebo ***MRI***. Nezapomínejme, že fraktury obratlových těl se mohou vyskytovat i v případě zcela normálního nálezu na DXA či pQCT.

Profylaxe osteoporózy

Za pevnost kosti je spoluodpovědná řada faktorů (tabulka 3), z nichž pouze některé je možné ovlivnit v rámci profylaxe. Patří mezi ně především suplementace kalciem a vitaminem D a dostatek fyzické aktivity.

Suplementace vápníkem

Vápník je nejdůležitějším minerálem, který se uplatňuje při novotvorbě kosti. Věkově speci-

Tabulka 4. Doporučené dávky vápníku a vitaminu D podle věku (upraveno dle 4). Denní doporučená dávka je definována jako dostatečná pro více než 97,5 % populace. Při dlouhodobé substituci přesahující maximální dávku hrozí předávkování.

Věk	Vápník		Vitamin D	
	Denní doporučená dávka (mg/den)	Maximální doporučená dávka (mg/den)[a]	Denní doporučená dávka (IU/den)	Maximální doporučená dávka (IU/den)[a]
0–6 měsíců	200	1 000	400	1 000
6–12 měsíců	260	1 500	400	1 500
1–3 roky	700	2 500	600	2 500
4–8 let	1 000	2 500	600	3 000
9–13 let	1 300	3 000	600	4 000
14–18 let	1 300	3 000	600	4 000

fická doporučení pro jeho denní příjem ukazuje tabulka 4. Otázkou zůstává, jaká proporce dnešních dětí tato doporučená množství skutečně dlouhodobě dosahuje. Studie ukazují dostatečný příjem vápníku v běžné stravě v předškolním a mladším školním věku, průměrný adolescent však příjmem vápníku ve stravě dosahuje pouze 60–70 % doporučené denní dávky a pouze 15 % z nich tuto hranici překračuje (4).

Je však nižší příjem vápníku skutečně rizikový pro rozvoj osteoporózy nebo se rostoucí organizmus dokáže vyrovnat s tímto nepříznivým faktorem bez následků, pokud netrpí jiným chronickým onemocněním? Výsledky klinických studií dávají za pravdu spíše druhému názoru. Suplementace kalciem vede pouze k nepatrnému vzestup obsahu kostního minerálu (o 1,7 % dle metaanalýzy z roku 2006 (5)), ke snížení rizika fraktur přitom u zdravých dětí nedochází. Proto nedoporučujeme plošnou suplementaci vápníkem na populační úrovni, doporučení pediatra by se mělo omezit na zdůraznění racionální stravy a zdravého životního stylu. Jiná situace je u dětí s malabsorpcemi či systémovým onemocněním, ale ani u nich nemůžeme očekávat od perorálního podávání vápníku zásadní zlepšení kostní denzity a snížení rizika fraktur.

Vitamin D

Není pochyb o tom, že vitamin D přispívá ke správnému vývoji a růstu kostí v dětském věku. Působí primárně ve střevě, kde facilituje absorpci vápníku, čímž pomáhá udržet metabolizmus kalcia a fosforu v rovnovážném stavu. Vitamin D má však v těle i další důležité úkoly, které se netýkají kostního metabolizmu. Ovlivňuje funkci imunitních buněk, má mírný imunosupresivní efekt na lymfocyty, působí regenerativně na hepatocyty i mozkové buňky, snižuje tvorbu reninu, čímž snižuje krevní tlak, podle některých studií má příznivé účinky na inzulínovou rezistenci (6). V roce 2011 vydal respektovaný Institute of Medicine ***doporučení*** týkající se adekvátních ***sérových koncentrací 25-hydroxyvitaminu D3*** (25-OHD) ***(tabulka 5)*** (6), který slouží jako marker nasycení organizmu vitaminem D. Doporučené hladiny však nedosahuje ***10–20 % dětí*** a přibližně ***čtvrtina dospělých***, což vyvolalo bouřlivé diskuze o potřebě či zbytečnosti zahájení masivní substituce na populační úrovni (8). Na základě dat dostupných v současné době není možné na tuto otázku s konečnou platností odpovědět, nicméně odborné společnosti se kloní k závěru, že ***u zdravých dětí bez dalších rizikových faktorů není třeba cíleně vyšetřovat koncentraci 25-OHD ani zahajovat substituci*** (4). Tento závěr vychází ze studií, které prokázaly pouze marginální efekt suplementace vitaminem D na kostní denzitu a nulový efekt na riziko vzniku fraktur (9). Podobné výsledky byly dosaženy i v ojedinělých studiích týkajících se prevence imunopatologií, např. diabetu 1. typu (10). Zdá se, že ***podávání vitaminu D riziko vzniku autoimunitních onemocnění nesnižuje***.

Tabulka 5. Pásma sérových koncentrací 25-OHD (dle Institute of Medicine, 2011)

< 25 nmol/l (< 10 ng/ml)	deficit
25–50 nmol/l (10–20 ng/ml)	insuficience
50–250 nmol/l (30–100 ng/ml)	dostatek
250–375 nmol/l (100–150 ng/ml)	nadbytek
> 375 nmol/l (> 150 ng/ml)	toxická hladina

Podobně jako v případě suplementace vápníku i zde platí, že u rizikových skupin dětí s chronickým onemocněním predisponujícím ke zvýšenému riziku fraktur (cystická fibróza, malabsorpce, systémová autoimunitní onemocnění, chronická hematoonkologická onemocnění) je třeba po deficitu vitaminu D cíleně pátrat v případě jeho zjištění substituovat s cílem dosažení koncentrace alespoň 50 nmol/l.

Fyzická aktivita

Mechanické vlivy zprostředkované kontrakcemi kosterního svalstva působí jako velmi účinné stimulátory kostní formace. Proto patří sport a dostatek fyzické aktivity mezi základní doporučení zmiňovaná při prevenci osteoporózy v každém věku. Optimálními sporty jsou ty, při nichž dochází k maximální fyziologické deformaci kosti, tedy např. kopaná, basketbal nebo běh (11), pro zvýšení kostní denzity však stačí i cílený program v rámci hodin školní tělesné výchovy. Nedávno publikovaná švédská studie zjistila zvýšení kostní denzity u dětí, které cvičily pravidelně ***každý den po dobu 40 minut*** v porovnání s jejich spolužáky, kteří se k nim připojili pouze na 60 minut týdně (12). To by možná mohla být cesta pro zlepšení pevnosti kosti a prevenci fraktur u dnešních dětí, rozdíl byl podstatně větší než v případě dodávání kalcia či vitaminu D.

Terapie osteoporózy

Dostatek fyzické aktivity, podávání kalcia a vitaminu D patří spíše mezi profylaktická opatření. Pokud je třeba léčit, tedy rychle zvýšit nízkou kostní denzitu s cílem prevence dalších fraktur, podávání kalcia a vitaminu D nestačí. Z medikamentů, které se používají v terapii osteoporózy u dospělých, je možné u dětí využít pouze zlomek. Jedním z důvodů je nedostatek pediatrických studií, které by jednoznačně vyloučily negativní účinky na rostoucí kost, jindy, jako například v případě rekombinantního parathormonu, byla na zvířecích modelech prokázána zvýšená incidence osteosarkomu u mláďat. Jedinou skupinou léků, se kterou jsou dlouhodobé pozitivní zkušenosti a kterou indikovaným dětem (přes absenci schválení regulačními orgány) podáváme, jsou ***bisfosfonáty***.

Bisfosfonáty

Jedná se o medikamenty, které obsahují dva fosfáty vázané ke dvěma místům téhož uhlíkového atomu (struktura P–C–P). Mají výraznou afinitu ke kostní tkáni, kde inhibují osteoklasty s následným snížením osteoresorpce a zvýšením denzity kostní hmoty. U dětí se začaly používat v 90. letech minulého století, nejprve u dětí s ***osteogenesis imperfecta*** (13). Efekt aplikace bisfosfonátů u této skupiny dětí byl natolik významný, že se jejich podávání rozšířilo i na osteoporózu jiné etiologie (14). Bisfosfonáty zvyšují kostní pevnost, vedou ke snížení rizika vzniku fraktur, mají nezanedbatelný analgetický účinek (občas využívaný např. v terapii fibrózní dysplazie), sekundárně zlepšují motoriku dětí s těžkými formami osteoporózy, což multiplikuje jejich pozitivní účinek na kost. Nežádoucí účinky vídáme zejména při intravenózní aplikaci, patří mezi ně často vídané přechodné několikadenní subfebrilie a tendence k hypokalcémii. Těmto stavům je možné účinně předcházet běžnými analgetiky a substitucí kalcia v období bezprostředně po podání. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je osteonekróza čelisti, která se však vyskytuje velmi vzácně a po velmi vysokých dávkách. Volba preparátu se nezdá být důležitá při hodnocení efektu terapie, u dětí jsou největší zkušenosti s terapií pamidronátem azolendronátem v případě intravenózního podání a s perorálním alendronátem.

Bisfosfonáty neváháme podat u dětí, které ***splňují kritéria osteoporózy***, mají tedy klinicky významnou anamnézu fraktur a nízkou kostní denzitu nebo kompresivní fraktury obratlových

těl. Běžná substituce vápníkem a vitaminem není v těchto případech dostatečná.

Denosumab

V posledních několika letech se objevují literární kazuistiky popisující příznivý efekt terapie humánní monoklonální protilátkou proti RANKL (ligand pro receptor aktivátoru nukleárního faktoru κB). RANKL je klíčovým faktorem potřebným k diferenciaci a aktivaci nových generací osteoklastů, denosumab se na něj váže a touto blokádou ***inhibuje osteoklastogenezi***. U dětí byl použit u pacientů s fibrózní dysplazií (15) a osteogenesis imperfecta VI. typu (16), klinické studie u jiných diagnóz probíhají.

Závěr

Děti s recidivujícími frakturami vyžadují pečlivou a důkladnou anamnézu s posouzením především mechanizmu úrazu a jeho adekvátnosti. Pokud došlo ke vzniku zlomenin po drobných traumatech nebo jejich počet přesáhne počet uvedený v tabulce 1, je třeba vyšetřit základní biochemizmus a případně takové dítě poslat k vyšetření k dětskému endokrinologovi specializovanému na osteologii. Terapie vápníkem a vitaminem D má u dětí omezený význam v prevenci fraktur, účinnější je dlouhodobé zvýšení fyzické aktivity. Děti s diagnostikovanou primární či sekundární osteoporózou léčíme zejména bisfosfonáty.

Poděkování: Práce vznikla s podporou koncepční podpory výzkumné organizace MZ ČR č. 000064203, FN v Motole.

Literatura

1. Hedström EM, Svensson O, Bergström U, Michno P. Epidemiology of fractures in children and adolescents. Acta Orthop 2010; 81(1): 148–153.
2. Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, Makitie O, Munns CF, Shaw N; International Society of Clinical Densitometry. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. J Clin Densitom 2014; 17(2): 275–280.
3. Šumník Z, Souček O. Diagnostika osteoporózy u dětí. Pediatr.praxi 2011; 12(4): 232–234.
4. Golden NH, Abrams SA. Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. Pediatrics 2014; 134(4): e1229–1243.
5. Winzenberg TM, Shaw K, Fryer J, Jones G. Calcium supplementation for improving bone mineral density in children. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19; (2): CD005119.
6. Shaw NJ, Mughal MZ. Vitamin D and child health: part 2 (extraskeletal and other aspects). Arch Dis Child 2013; 98(5): 368–372.
7. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(1): 53–58.
8. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. J Bone Miner Res 2011; 26(3): 455–457.
9. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. Cochrane Database Syst Rev 2010; (10): CD006944.
10. Simpson M1, Brady H, Yin X, Seifert J, Barriga K, Hoffman M, Bugawan T, Barón AE, Sokol RJ, Eisenbarth G, Erlich H, Rewers M, Norris JM. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). Diabetologia 2011; 54(11): 2779–2788.
11. Tenforde AS, Fredericson M. Influence of sports participation on bone health in the young athlete: a review of the literature. PM R 2011; 3(9): 861–867.
12. Löfgren B, Dencker M, Nilsson JA, Karlsson MK. A 4-year exercise program in children increases bone mass without increasing fracture risk. Pediatrics 2012; 129(6): e1468–e1476.
13. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. Cochrane Database Syst Rev 2014; 7: CD005088.
14. Sumnik Z, Land C, Rieger-Wettengl G, Körber F, Stabrey A, Schoenau E. Effect of pamidronate treatment on vertebral deformity in children with primary osteoporosis. A pilot study using radiographic morphometry. Horm Res 2004; 61(3): 137–142.
15. Boyce AM, Chong WH, Yao J, Gafni RI, Kelly MH, Chamberlain CE, Bassim C, Cherman N, Ellsworth M, Kasa-Vubu JZ, Farley FA, Molinolo AA, Bhattacharyya N, Collins MT. Denosumab treatment for fibrous dysplasia. J Bone Miner Res 2012; 27(7): 1462–1470.
16. Semler O, Netzer C, Hoyer-Kuhn H, Becker J, Eysel P, Schoenau E. First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfecta type VI. J Musculoskelet Neuronal Interact 2012; 12(3): 183–188.

Článek doručen redakci: 30. 11. 2014
Článek přijat k publikaci: 12. 1. 2015

doc. MUDr. Zdeněk Šumník
Pediatrická klinika UK 2. LF a FN v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
zdenek.sumnik@lfmotol.cuni.cz