

KOSTNÍ FLUORÓZA

MUDr. Dagmar Opichalová¹, MUDr. Pavel Horák, CSc.¹, MUDr. Věra Vavrdová¹,
doc. MUDr. Martin Tichý, CSc.²

¹III. interní klinika FN a LF UP v Olomouci

²Ústav patologie FN a LF UP v Olomouci

Fluoróza je onemocnění způsobené příjmem vysokých dávek fluoridových solí. Autoři se věnují demonstraci a rozboru případu fluorózy u pacientky užívající řadu let vysoké dávky fluoridů. Je podán přehled změn na skeletu s rozvojem osteosklerózy axiálního skeletu s odvápněním kortikální kosti v oblasti předloktí a s rozvojem osteomalacie. Jsou popsány změny v laboratorním spektru s charakteristickým vystupňováním novotvorby a resorpce kosti. Na závěr je uveden klinický popis onemocnění, jsou zdůrazněna rizika léčby fluoridy a podán přehled v praxi užívaných preparátů a jejich použitelnost.

Popis případu

78 letá žena byla sledována pro rok trvající difúzní bolesti a ztuhlost v oblasti hrudní a bederní páteře, ramenních kloubů, rukou, kyčelních a kolenních kloubů bez klinických známek artritidy. Z dalších diagnóz byl přítomen diabetes mellitus II. typu léčený inzulinem s projevy diabetické neuropatie horních i dolních končetin, arteriální hypertenze III. st., smíšená dyslipidémie a hyperurikémie, nemocná tedy splňovala kritéria metabolického Reavenova syndromu. V roce 1996 prodělala cévní mozkovou příhodu. Oba rodiče a bratr zemřeli na karcinom žaludku. Do přijetí na klinické pracoviště užívala antihypertenziva ENAP, MODURETIC, vazodilatancia, inzulin Actrapid. Pro bolesti skeletu a suspektní osteoporózu byla před čtyřmi lety nasazena praktickým lékařem léčba fluoridem sodným v dávce 120 mg denně. Nemocná byla odeslána k hospitalizaci na naši kliniku pro výrazné bolesti kostí s žádostí o vyšetření pohybového systému.

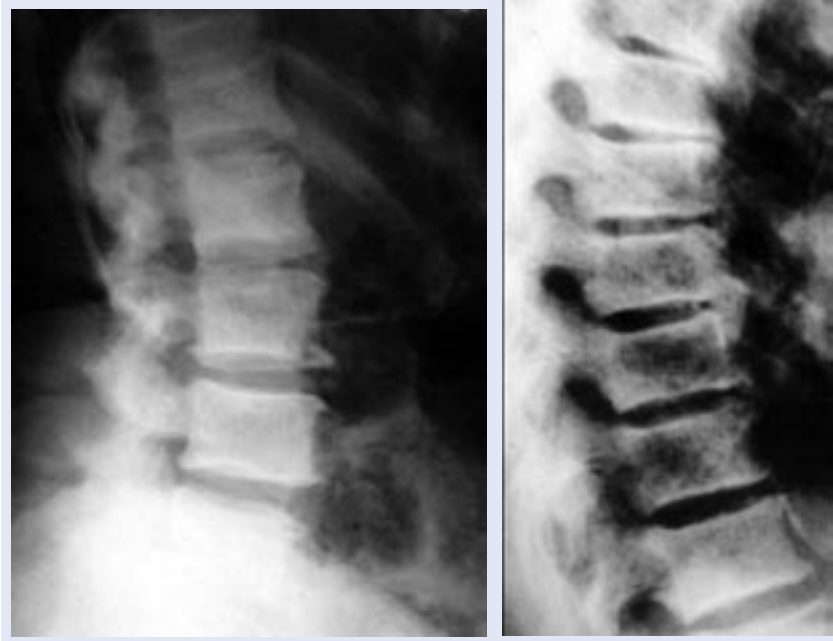
V objektivním nálezu dominovaly na dolních končetinách artrotické změny kyčelních a kolenních kloubů s nápadnou prominencí tuberosit obou tibií. Na horních končetinách byly přítomny artrotické změny drobných kloubů rukou a cheiroartropatia diabetica. V bederním úseku páteře bylo patrné výrazné omezení pohyblivosti a značná bolestivost. Ostatní fyzikální nález odpovídal věku.

V laboratorním vyšetření byly zjištěny normální hodnoty krevního obrazu, normální hladiny minerálů (sodík, draslík, chloridy, vápník, fosfor), dusíkatých látek, kardiaselektivních enzymů i normální elektroforéza bílkovin, imunologické parametry (C3 a C4 – složky komplementu, CIK – cirkulující imunokomplexy, RF – revmatoidní faktor, ANF – antinukleární faktor, ENA – extrahovatelný nukleární antigen), jaterní testy a testy in vitro štítné žlázy. Z patologických hodnot byla zaznamenána vyšší hladina kyseliny močové 421 $\mu\text{mol/l}$ (norma 150–340), cholesterolu 7,34 mmol/l (3,4–5,17), triglycerolů 2,38 mmol/l (0,45–2,2)

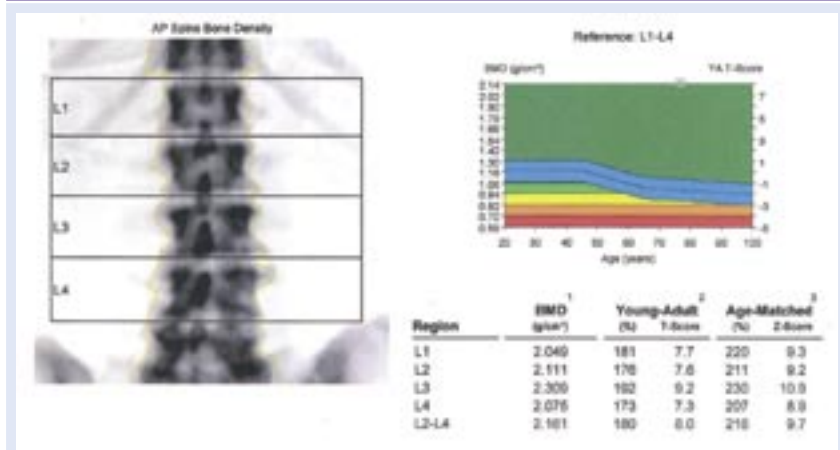
a hraniční elevace sedimentace erytrocytů (FW 25/50). Vyšetření ukazatelů kostního metabolismu vykazovalo zvýšení hladin markerů novotvorby (tj. osteoblastické aktivity) – osteokalcin 174 ng/ml (10–54), celková alkalická fosfatáza (S-AF) 4,25 $\mu\text{kat/l}$ (0–2,1), z toho kostní izoenzym AF představoval 2,61 $\mu\text{kat/l}$ a jaterní izoenzym AF 1,64 $\mu\text{kat/l}$, C-terminální peptid prokolagenu I (PICP) 314 $\mu\text{g/l}$ (87–234). Zvýšení vykazovaly rovněž hladiny markerů kostní resorpce (tj. osteoklastické aktivity) – deoxypyridinolin v moči (U-Dpyr) 21,6 nM/mM a C-telo peptid kolagenu I (ICTP) 17,4 $\mu\text{g/l}$ (1,3–5,2). Kalcie i fosfor byly sníženy (1,5 mmol/24 hodin respektive 12 mmol/24 hodin). Hladiny parathormonu byly zvýšeny (183,5 pg/ml, norma do 55), nicméně morfologická patologie v oblasti příštítných tělísek byla s pomocí ultrasonografie a CT vyloučena. Z dalších vyšetřovacích metod

byla provedena ultrasonografie břicha s normálním nálezem. Neurologické vyšetření potvrdilo diagnózu vertebrogenního algického syndromu bez kořenové iritace na podkladě degenerativních změn páteře (spondylóza, spondylartróza) a extrapyramidový syndrom při mozkové ateroskleróze s tremorem horních končetin. Elektromyografie potvrdila neuropatii s postižením axonu i myelinu dolních končetin výrazného stupně. Při rentgenologickém vyšetření byl v oblasti páteře obraz difúzní osteosklerózy axiálního skeletu i okolního okrajově zachyceného skeletu (části žeber, mediální kontury pánve) s redukcí intervertebrálních prostorů C5–7, středního úseku Th páteře a oblasti L4–S1 (obrázek 1). Scintigrafie kostí prokázala mnohočetná ložiska osteogeneze v oblasti hrudní a bederní páteře a zvýšenou kostní přestavbu v oblasti 7. a 8. hrudního obrátle. V celém úseku páteře byly známky

Obrázek 1. RTG Th a L páteře. Difúzní osteoskleróza axiálního skeletu. Sklerotická kresba jemně porotická. Postižení těl i oblouků obratlů. Redukce intervertebrálních prostorů Th páteře, L4–S1. Okrajové osteofyty ventrální, u Th páteře i laterální. Spondylarthrosis.



Obrázek 2. Kostní denzitometrie.



spondylartrózy (okrajové ventrální i laterální osteofyty). Také v oblasti rukou a nohou byly vícečetné okrsky sklerotizace v kombinaci s osteoporózou a artrotickými změnami. Při denzitometrickém vyšetření byly zjištěny nadprůměrné hodnoty BMD v oblasti bederní páteře (T-score 7.8 SD), proti normálním hodnotám v oblasti proximálního femuru a osteoporotickým hodnotám v oblasti distálního předloktí (T score – 4.8 SD) (obrázek 2). Bylo vysloveno podezření na fluorózu jako důsledek dlouhodobého užívání fluoridových solí,

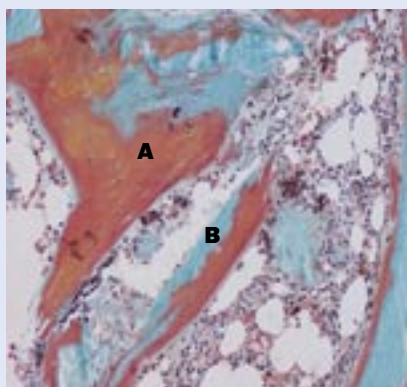
a k vyloučení jiného kostního onemocnění byla provedena trepanobiopsie kosti kyčelní s histologickým vyšetřením. Ve vzorku kosti byla zastižena kostní spongióza s nepravidelnou trabekulární strukturou s převahou zesílených trámčů, lemovaných značným množstvím osteoidu. Na povrchu byly přítomny krátké úseky mírně aktivovaných osteoblastů. Kostní dřevina byla normocelulární s proporcionální hemopoézou. Závěr vyšetření zněl jednoznačně osteomalacie asociovaná s osteosklerózou (obrázek 3).

Na základě výše uvedených vyšetření byla stanovena diagnóza fluorózy skeletu při dlouhodobé expozici vysokými dávkami fluoridu sodného (trojnásobná hodnota maximální denní dávky po dobu asi 4 let) s rozvojem výrazné osteosklerózy axiálního skeletu s odvápněním kortikální kosti v oblasti předloktí. Kromě toho byly přítomny laboratorní známky sekundární osteomalacie s projevy vystupňovaného kostního obrátu.

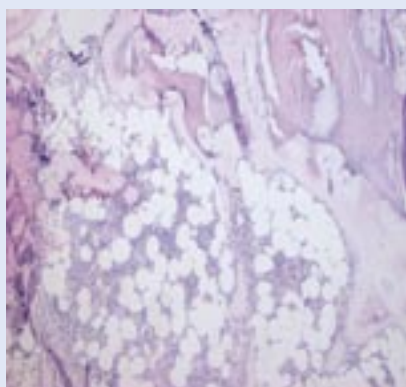
Vedle uvedené základní diagnózy byly zjištěny: víceetážový vertebrogenní algický syndrom při degenerativních změnách páteře, polyartrotický syndrom, diabetes mellitus II. typu s orgánovými komplikacemi charakteru neuropatie a mikroangiopatie, arteriální hypertenze III. stupně, aterosklerotická cerebropatie s extrapyramidovou symptomatologií a stavem po drobné cévní mozkové příhodě.

Na podkladě zjištěné diagnózy byla bezprostředně vysazena terapie přípravkem fluoru (Ossin), byly podány přípravky calcia a vitaminu D a po infuzní analgetické terapii došlo ke zmenšení bolestí páteře. Nemocná byla po určitou dobu sledována v osteologické poradně naší kliniky, posléze však přerušila dispenzární péči a s nemocnou se již nepodařilo navázat další kontakt.

Obrázek 3.



Objemné masy osteoidu lemuující trámce kostní spongiózy (ad. a), mineralizovaná kost (ad. b). Barvení dle Goldnera.



Nepravidelná trámčina kostní spongiózy s výrazně ztlustělými trabekulami a proporcionální krvetvornou dréní. Barvení hematoxylinem.

Rozprava

Fluoridové soli patří mezi léky zvyšující novotvorbu kostní hmoty. Fluorid sodný je aktivním stimulatorem aktivity osteoblastů vedoucí k vyšší tvorbě osteoidu (5). Od šedesátých let minulého století představují fluoridy jednu s léčebných možností osteoporózy (7).

Normální denní přívod fluoridů potravy je 0,3–0,5 mg a tato dávka je potřebná pro prevenci zubního kazu a snad i pro vývoj zubů a kostí. V některých oblastech se v pitné vodě nachází větší množství fluoru (2–4 mg/l), což může způsobovat tmavší skvrny na zubní sklovině. Příjem dávek vyšších než 8 mg fluoru již způsobuje zvýšení remodelace kosti (histologicky nacházíme plstovitou kost, kdy osteoblasty produkují abnormální kostní matrix) a rentgenologické známky osteosklerózy.

Klinické projevy fluorózy se objevují po 10–20 letech léčby fluoridy v dávkách mezi 20–80 mg/denně. Námí popsáný případ je dokladem toho, že projevy fluorózy mohou nastat již podstatně dříve.

Fluor požitý perorálně se z 90% pasivně absorbuje v duodenu. 50% absorbovaného fluoru se zabudovává do kosti, zbytek je vylučován močí. Fluoridové ionty se zabudovávají do kostního hydroxyapatitu a nahrazují zde hydroxylové ionty. Vytvořeným fluorohydroxyapatitem se snižuje rozpustnost kostního minerálu a ten se stává rezistentní proti osteoklastické resorpci (5). Dochází ke zpomalení osteoresorpce až na polovinu a prodlužuje se období kostní novotvorby, a to až trojnásobně. Takto zpomalená remodelace nakonec vyústí do převahy novotvorby nad osteoresorpcí (9, 11). Při podávání vysokých dávek fluoridů se tvoří nadměrné množství osteoidu a dochází k poruše mineralizace. Současně se zvyšuje porozita kortikální kosti i její lomivost,

a to zejména v oblasti krčku femuru, distální části tibie a kosti patní (2, 3, 4, 5, 8).

Při fluoróze kortikální kost nahrazují osteony, dochází ke zmnóžení osteoresorpčních kavít a kost se stává porotickou, přičemž zbývající trámčitá kost má zhrubělé a ztlustělé trámce. Vysoká koncentrace fluoru způsobuje špatnou mineralizaci kostní matrix, což je nález typický pro osteomalacii. Mechanickou odolnost kosti by měla zvyšovat přítomná osteoskleróza, avšak výrazná porucha mineralizace vede ke zvýšení rizika fraktur. Léčba fluoridy tedy ovlivňuje zejména spongiózu axiálního skeletu, avšak úbytek periferní kosti nelze touto léčbou zadržet (6, 11). Stupeň porozity kortikální hmoty zřejmě závisí na dávce a způsobu podání fluoridu. Pokud jsou podávány nižší dávky fluoridů (do 30 mg fluoridu sodného NaF denně), je výsledné roční zvýšení kostní denzity nižší (3–5%), ale počet kompresivních fraktur klesá podle některých studií až na polovinu (10, 12).

Terapie fluoridy sebou nese i řadu dalších nežádoucích účinků. Kromě fluorózy jsou to ve 20% gastrointestinální obtíže (dráždění žaludeční sliznice, nauzea, zvracení, vředová choroba) a ve 30% algický syndrom dolních končetin (zejména periartikulárně, který postupně vymizí po vysazení léku). Méně častými nežádoucími účinky je vypadávání vlasů, tvorba osteofytů, neuritidy, degenerace CNS, fibrózní změny v kostní dréní, hypalbuminémie. Otázkou zůstává genotoxicita fluoridů.

Účinnou a relativně bezpečnou dávkou je 15–25 mg elementárního fluoru. Přípravky na bázi NaF obsahují ve 100 mg 45 mg fluoru, fluorofosfát asi 13,2 mg. Nevýhodou podávání NaF je nutnost simultánní léčby vápníkem (11). Fluorid sodný tvoří za přítomnosti vápníku málo rozpustný fluorid vápenatý, takže iont fluoru se stává biologicky těžko

dostupný a ve střevě se vstřebává omezeně. Na rozdíl od NaF je monofluorofosfát dobře rozpustný a za přítomnosti iontu vápníku se tvoří směs monofluorofosfátu s kalciumcitratem, která je výborně rozpustná. Tato forma se vstřebává ve střevě prostou difuzí (5, 9). Je však třeba dávat pozor na podávání fluoridů u čerstvých zlomenin kostí, kde se fluorid může kumulovat v nově tvořeném osteoidu a bránit mineralizaci. Na trhu jsou k dispozici následující preparáty obsahující fluorid sodný: Fluossen 20 mg, Coreberon a Ossin 40 mg. Preparáty Tridin a Fluocalcic jsou kombinací 100 mg monofluorofosfátu a 500 mg kalcia. Příznivou odpovědí na terapii je zmenšení bolestí zad, zvýšení aktivity kostního izoenzymu alkalické fosfatázy a zvýšení aktivity osteokalcinu.

Závěr

Léčba fluoridy by měla trvat dle okolností 2–5 let. Může být nasazena u primární osteoporózy s výskytem zlomenin obratlů, ale bez zlomenin periferního skeletu, bez zvýšené osteoresorpce a s normální nebo sníženou novotvorbou kostní hmoty. Další indikací je sekundární osteoporóza při terapii steroidy, osteogenesis imperfecta dospělých a mužská osteoporóza. Fluoridy nejsou určeny k prevenci osteoporózy (11). Fluoridy jsou kontraindikovány u aktivní vředové choroby gastroduodena, hepatopatie, nefropatie, gravidity, u dětí do 10 let, osteomalacie a kortikální porózy. Neměly by být podávány u fraktur krčku femuru (5). Podávání fluoridů musí být doprovázeno adekvátní dávkou vápníku a vitamínu D.

V současné době se odborná veřejnost staví k použití fluoridů v léčbě osteoporózy velmi rezervovaně. V „Doporučených postupech pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy“, které zpracoval výbor Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS J.E. Purkyně v únoru 2003, nebyla prokázána účinnost přípravků fluoru na riziko zlomenin u žen s postmenopauzální osteoporózou a riziko nevertebrálních zlomenin je podle metaanalýzy při léčbě zvýšené (1). V některých zemích nejsou fluoridy pro tuto indikaci vůbec registrovány (např. v USA). I česká doporučení pro léčbu osteoporózy z roku 2003 staví fluoridy do role přípravku třetí linie. Pro prevenci a léčbu osteoporózy existuje řada účinných a bezpečných léků (hormonální substituce, raloxifen, bisfosfonáty, případně i kalcitonin), které prokázaly svou účinnost v řadě randomizovaných kvalitních klinických studiích. Indikace pro nasazení fluoridů by proto měla být velmi uvážena a svěřena do rukou specializovaného lékaře dobře seznámeného s danou problematikou.

Literatura

1. Bayer M, Blahoš J, Broulík P. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy. *Osteol* 2003; 1: 8–12.
2. Bayley TA, Harrison JE, Murray TM. Fluoride-induced fractures: relation to osteogenic effect. *J Bone Min Res* 5 1990; (Suppl 1): 217–222.
3. Baylink DJ, Bernstein DS. The effect of fluoride therapy on metabolic bone disease. A histologic study. *Clin Orthop* 1967; 55: 51–85.
4. Briancon D, Meunier PJ. Treatment of osteoporosis with fluoride, calcium and vitamin D. *Ortop Clin North Am* 1981; 12: 629–648.
5. Broulík P. Osteoporóza. Praha: Maxdorf 1999: 92 s.
6. Compston JE, Chadha S, Merrett AL. Osteomalacia developing during treatment of osteoporosis with sodium fluoride and vitamin D. *Br Med J* 1980; 281: 910–911.
7. Farley JR, Wergedal JE, Baylink DJ. Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone-forming cells. *Science* 1983; 222: 330–332.
8. Gutteridge DH, Price RI, Kent GN. Spontaneous hip fractures in fluoride-treated patients: potencial causative factors. *J Bone Min Res* 5 1990; (Suppl 1): 205–215.
9. Jowsey J, Riggs BL, Kelly PJ. Effect of combined therapy with sodium fluoride, vitamin D a calcium in osteoporosis. *Am J Med* 1972; 53: 43–49.
10. Kleerekoper M, mendllovic DB. Sodium fluoride therapy of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 1993; 14: 312–323.
11. Masaryk P, Letkovská A, Stančíková M. Osteoporóza in Pavelka K, Rovenský J. *Klinická revmatologie*. Praha: Galén 2003: 614 s.
12. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 802–809.