

DVOJÍ ÚČINEK PARATHORMONU NA KOSTNÍ TKÁŇ

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.

III. interní klinika 1. LF UK, Praha

PTH je hormonem hyperkalcemizujícím, udržuje hladinu kalcia mobilizací kalcia z kosti pomocí *osteoklastické resorpce*. Receptory pro PTH a PTH rP se nacházejí na buněčné membráně osteoblastů, preosteoklastů. Postižení kosti – kostní změny vyvolané nadbytkem PTH jsou označovány jako hyperparatyreózní osteodystrofie. Neobyčejná variabilita a nekonstantnost kostních změn je bohužel jednou z významných příčin, proč stále ještě tak vysoký počet PHPT je rozpoznán velmi pozdě. PTH se v nadbytku chová ke kosti velmi agresivně, rozpouští kostní minerál, stimuluje osteoklasty a fibrózní přestavbu kosti, vede k tvorbě cyst a obrovských hnědých tumorů. Hyperparatyreózní osteodystrofie je sice generalizované onemocnění, nepostihuje ale skelet rovnoměrně, některé oblasti zůstávají téměř neporušené, na jiných kostech jsou naopak nahromaděny charakteristické změny všeho druhu. U PHPT je zvýšený kostní obrát, a to především v kortikální kosti, a tak nejvíce specifický a nejčastější je rtg nález subperiosteální resorpce na radiálním nebo ulnárním povrchu distální falangy ruky. Úplně jinak se chová malé množství PTH podávané v pulzech, které preferenčně aktivuje osteoblasty, buňky, které kost tvoří, a jen málo buňky kost resorbující (osteoklasty). Dochází k vzestupu úrovně kostní remodelace a narůstá kostní novotvorba řádově více než kostní resorpce.

Klíčová slova: parathormon, osteoklastická resorpce, hyperparatyreózní osteodystrofie, anabolická aktivita malých dávek parathormonu.

DUAL ACTION OF PARATHORMONE AND BONE

PTH is a hormone that increases the plasmatic level of calcium, maintains the level by mobilisation of calcium from bones with the help of osteoclastic resorption. Receptors for PTH and rP are situated on a cell membrane of osteoblasts, preosteoclasts. The bone involvement-bone changes caused by PTH over secretion are described as hyperparathyroid osteodystrophy. Unusual variability and nonconsistence of bone changes are unfortunately the main cause why such a high number of PHPT is recognized very late. PTH in a surplus is very aggressive towards bones, it dilutes bone mineral, stimulates osteoclasts and fibrous rebuilding of bones, leads to cyst formation and to formation of large brown tumours. Though hyperparathyroid osteodystrophy is a generalized disease, it does not involve the skeleton symmetrically, some regions remain practically intact; in other bones changes of all kind may be accumulated. In PHPT a bone turnover is increased, mainly in cortical bone, so the most specific and the most frequent X-ray finding is subperiosteal resorption of radial and ulnar surface of distal hand phalanges. A small amount of PTH given in pulses behaves completely differently. It activates preferentially osteoblasts, cells that form bones and only a little cells resorbing bones (osteoclasts). It increases the level of bone remodeling, increases new bone formation more than resorption.

Key words: parathormon, osteoclastic resorption, hyperparathyroid osteodystrophy, anabolic activity of small doses of parathormon.

Interní Med. 2008; 10 (5): 224–226

Kost je specializovaná a metabolicky aktivní tkáň, která po celý život zajišťuje homeostázu kalcia (zdroj ionizovaného kalcia pro extracelulární tekutinu a pro buňky při hypokalcemii), spoluúčastní se při úpravě poruch acidobazické rovnováhy (regulátor třetí linie, zdroj pufovaných aniontů při acidóze), vytváří prostor pro kostní dřev a má mechanické funkce.

Remodelace kosti je komplexní proces koordinované činnosti osteoblastů, osteoklastů a osteocytů, zajišťující adaptaci kosti na měnící se mechanickou zátěž, reparaci drobných mechanických poškození a náhradu staré kostní hmoty novou mechanicky plnohodnotnou. Kostní remodelaci mohou výrazně narušit stimulatory kostní resorpce, jako jsou parathormon (PTH), kalcitriol, interleukin -1, glukokortikoidy nebo trijodthyronin.

Fyziologické účinky parathormonu

Hlavní fyziologický význam parathormonu (PTH) spočívá v jeho vlivu na kalciovou homeostázu. Příštítná tělíska regulují sérové kalcium a kostní metabolismus, naopak sérové kalcium reguluje sekreci PTH. Vysoká koncentrace kalcia inhibuje

sekreci PTH, zatímco nízká koncentrace sekreci PTH stimuluje. Pokles hladiny sérového kalcia během vteřin stimuluje sekreci PTH prostřednictvím kalcium senzitivního receptoru na povrchu příštítných tělísek. Při jen mírném snížení ionizovaného kalcia na 1 mmol/l sekrece PTH je jen 50 % z maximální možné sekrece PTH. Pomalejší regulace PTH sekrece se objevuje během hodin jako výsledek změn mRNA v buňkách příštítných tělísek. Vitamin D a jeho metabolity přes své receptory snižují mRNA v buňkách příštítných tělísek, zatímco hypokalcemie mRNA buněk příštítných tělísek zvyšuje. Nejpomalejší regulace PTH sekrece se objevuje během dnů až měsíců a je odpovědí na změny růstu příštítných tělísek. Metabolity vitaminu D přímo inhibují růst a množství buněk příštítných tělísek, zatímco hypokalcemie stimuluje růst buněk příštítných tělísek nezávisle na akci vitaminu D metabolitů. Pro působení PTH na střevo a kost je nutná přítomnost vitaminu D. Narušení těchto vzájemných vztahů způsobuje hyperparatyreózu nebo hypoparatyreózu (3).

PTH je hormonem hyperkalcemizujícím, udržuje hladinu kalcia mobilizací kalcia z kosti

pomocí *osteoklastické resorpce*. Receptory pro PTH a PTH rP se nacházejí na buněčné membráně osteoblastů, preosteoklastů. PTH snižuje expresi *osteoprotegerinu* (protein produkovaný osteoblasty výrazně snižující aktivitu osteoklastů) a významně zvyšuje v osteoblastech expresi proteinu nazývaného osteoklast differentiating factor, (nazývaný též *RANKL*) který po vazbě na specifický receptor (*RANK*), na povrchu preosteoklastů vede k jejich vyzrání v osteoklasty a výrazné osteoresorpci (8).

PTH podle toho, je-li podáván intermitentně nebo kontinuálně, působí více na kostní resorpci nebo novotvorbu. Intermitentně podávaný v malých dávkách 20 nebo 40 µg zvyšuje objem trabekulární kosti.

PTH působí na cílové orgány jednak přes PTH-1 receptor, který je společný jak pro PTH, tak i pro PTHrP (parathormonu podobný peptid), a nebo přes PTH-2 receptor, který je jen pro PTH. PTHrP má podobnou sekvenci aminokyselin na 1–13 aminokyselině jako PTH, a proto má hyperkalcemizující účinek stejný jako PTH. Je zodpovědný v řadě případů za hyperkalcemii u malignit.

Mechanismus účinku parathormonu

PTH uskutečňuje svůj buněčný účinek vazbou na specifické membránové receptory v kosti a ledvině, jenž je pomocí regulačního proteinu, který váže guanin nukleotid (G_s protein), propojen se signální efektorovou molekulou na vnitřním povrchu membrány. Vzniká tak systém „druhých posílů“, mezi nimiž je nejznámější cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) s následnou aktivací proteinkinázy A. Patří k nim však také inositol 1, 4, 5-trifosfát, diacylglycerol a nebo kalcium v cytosolu, což znamená, že prostřednictvím G_s -proteinu není aktivována jenom adenylcycláza, ale také fosfolipáza C. Výsledné reakce stimulují řadu enzymů, iontových kanálů a proteinů s následnou expresí genu (11). cAMP zprostředkovává řadu účinků PTH na kostní tkáň i buňky ledvinných tubulů. Podání biologicky aktivního PTH zdravému jedinci vyvolá vylučování cAMP do moče. Oba systémy neoperují nezávisle, ale společně kontrolují buněčnou funkci. PTH podávaný kontinuálně vede ke kostní resorpci, ale je-li PTH 1–34 podáván intermitentně v malé dávce, vede ke kostní novotvorbě (zvyšuje kostní densitu). Anabolický účinek PTH je zprostředkován tvorbou IGF 1 v osteoblastech a je důsledkem působení různých domén molekuly PTH na osteoblasty. Malé pulzní dávky PTH zvyšují počet osteoblastů působením na zvýšení počtu osteoprogenitorových buněk, snižují apoptózu preosteoblastů a osteoblastů. Zvyšují proliferaci osteoblastů patrně přeměnou lining cells na aktivní osteoblasty (7).

Postižení kosti – kostní změny vyvolané nadbytkem PTH jsou označovány jako hyperparatyreózní osteodystrofie. Neobyčejná variabilita a nekonstantnost kostních změn je bohužel jednou z významných příčin, proč je stále ještě tak vysoký počet PHPT rozpoznán velmi pozdě. PTH se v nadbytku chová ke kosti velmi agresivně, rozpouští kostní minerál, stimuluje osteoklasty a fibrózní přestavbu kosti, vede k tvorbě cyst a obrovských hnědých tumorů. Míru účinku na kostní resorpci mohou vedle hladiny PTH v séru ovlivňovat kalcitonin, vitamin D a pohlavní hormony. Endogenní testosteron ochraňuje kost stejně jako estrogeny, patrně vedle dalších mechanismů rovněž snížením citlivosti kosti na PTH. Histomorfometrické studie nezávisle na závažnosti PHPT ukazují zvýšený kostní obrát, a to především v kortikální kosti (subperiosteální resorpce). Z klinického hlediska se při diagnóze kostního postižení opíráme o údaje o bolesti kostí, zejména v zádech, v kyčlích a v dolních končetinách. Měřením kostní density byla prokázána snížená densita v distálním radiu a byla relativně zachována kost trabekulární (1). Po provedené paratyreoidektomii došlo během 6 až 12 měsíců k zvýšení kostní density. Přítomnost těžké PHPT výrazně zvyšuje riziko fraktur.

Při rtg vyšetření jsou nejčastější změny subperiosteální resorpce, úbytek kostních minerálů a osteolytická ložiska. Akroosteolýza je termín pro vystupňovanou kortikální resorpci četných konečných kostních struktur. Nejvíce je vyznačena na distálních článcích prstů, kde vede až k úplné destrukci kostěné struktury prstu. Akroosteolýza je rovněž viděna na proximálních koncích fibuly a tibie, na pubické symfýze a sakroiliakálním a akromioklavikulárním skloubení (obrázek 1). Kloubní konce jak klavikuly, tak i akromia jsou uzurované a dezintegrovány. Pokročilá PHPT může vést i k tvorbě osteolytických ložisek a obrovskobuněčných hnědých tumorů (apoptotických osteoklastů). Na dlouhých kostech prokazujeme cystiformní projasnění (obrázek 2). Projasnění uložené centrálně se objevuje většinou v epifýzách, periferní vyjasnění v metafýzách a diafýzách. Cysty jsou nejprve malé, při velkém průřezu málo výrazné. Dosáhnou-li ložiska většího rozměru, podobají se obrovskobuněčným tumorům. Cysty jsou pozdním projevem chorobného procesu, v místě jejich uložení může dojít ke zlomení a deformaci. Nejde o vlastní novotvary v obvyklém slova smyslu, spíše o okrsky, kde pod vlivem nadprodukce PTH dochází k rychlé a výrazné destrukci kosti. Cysty a hnědé tumory se zobrazují jako mnohočetná osteolytická ložiska umístěná nejčastěji na dlouhých kostech, čelistech, žebrech a metakarpech. Chybně se mohou diagnostikovat jako metastázy, proto je tak důležitá korelace s hladinou kalcia a fosforu. Při pokročilejších formách onemocnění vidíme deformity, nebo dokonce fraktury. Dochází ke zkrácení trupu a jeho zvonovité deformaci, k hyperkyfóze hrudní páteře a k vyklenutí sternu, u dolních končetin k varozitě krčků femurů a kolen. Na lebce je možné vidět granulární struktury se ztrátou vnitřní a vnější kortikálie a s drobnými resorpčními lakunami subperiosteálně. Na rtg čelisti je vymizení lamina dura. U nemocných můžeme nalézt obraz pokročilé demineralizace axiálního skeletu. Hyperparatyreózní osteodystrofie je sice generalizované onemocnění, nepostihuje ale skelet rovnoměrně, některé oblasti zůstávají téměř neporušené, na jiných kostech jsou naopak nahromaděny charakteristické změny všeho druhu. Nejvíce specifický a nejčastější je rtg nález subperiosteální resorpce na radiálním nebo ulnárním povrchu distální falangy ruky (obrázek 3).

Výrazně vyšší parametry kostní resorpce jsou nalezeny u pacientek v menopauze s chyběním estrogenů. V našem souboru nemocných s PHPT (1020 pacientů) bylo jen málo nemocných bez rtg nálezu nebo bez snížení kostní density. Většina nemocných s PHPT měla středně těžké změny na kostech vyjádřené buď na rtg nebo snížením hodnoty markeru kostní resorpce CTx (2). Rozdíly v literatuře co do četnosti výskytu postižení kostí u nemocných s PHPT jsou

Obrázek 1. Akroosteolýza akromioklavikulárního skloubení



Obrázek 2. Cystická projasnění oblasti femuru způsobená účinkem PTH na osteoklasty



Obrázek 3. PHPT s osteopenií, subperiosteální resorpcí a hnědým tumorem



dány zaměřením vyšetřovací techniky, která se v některých zařízeních orientuje převážně na laboratorní výsledky, zatímco jinde více využívají možnost rtg diagnostiky, densitometrie a biochemie. Další příčinou může být skutečnost, že v České republice je stále poměrně dlouhá doba od začátku onemocnění k vlastnímu stanovení konečné diagnózy.

U PHPT je stimulována jak kostní resorpce, tak i kostní formace. Kostní novotvorba je vyjádřena aktivitou kostního isoenzymu alkalické fosfatázy, osteokalcinu, C terminálního propeptidu kolagenu typu 1 (PICP) a N terminálního propeptidu kolagenu 1 (PINP). Celková alkalická fosfatáza má jen malou výpovědní hodnotu. V našem souboru koreluje hodnota kostního isoenzymu alkalické fosfatázy s kostní densitou a rtg nálezem. Ukazatele kostní resorpce jsou produkty osteoklastické resorpce s rozrušením kolagenních fibril. Jde o tartarát rezistentní kyselou fosfatázu produkt osteoklastů, hydroxyprolin a především N a C telopeptid kolagenu (NTx a CTx) v séru. Na klinice v naší sestavě nemocných s prokázanou PHPT drtivá většina měla výrazně zvýšené hodnoty CTx v séru jako markeru osteoklastické resorpce.

V USA frekvence specifických radiologických manifestací PHPT se tak výrazně snížila, že dokonce vyšetření rtg není indikováno (10). Při změně spektra PHPT ze symptomatické na asymptomatickou hraje důležitou roli i možnost měření kostní hustoty pomocí DEXA. PTH především působí na kost kortikální, a tak největší změny nacházíme v distální 1/3 radia, kde je převážně kortikální kost. Na kost trabekulární za určitých podmínek (mírná PHPT) může působit PTH anabolicky, a tak u mírných asymptomatických PHPT v oblasti L páteře může být kostní hustota jen mírně snížena. Proximální femur je pak mixtura kosti kortikální a trabekulární a tomu také odpovídají naměřené výsledky u PHPT.

Bohužel v České republice nemocní s PHPT přicházejí k endokrinologovi pozdě většinou se změnami na kostech kortikálních, ale i trabekulárních. Také se stává, že nemocný na DEXA má kostní hustotu odpoví-

dající osteoporóze, ale lékař nezná kalcemii a fosfatemii a léčí sekundární OP při nepoznané PHPT.

Rozbory z perkutánních biopsií u nemocných s PHPT ukazují výrazné snížení kortikální kosti a vysoký kostní obrat. Výhodou je, že u PHPT nedochází k přerušování jednotlivých trámčů kostní struktury, a tak po odstranění adenomu příštítného tělíska může dojít opět k posílení zeslabených trámčů a tím k úpravě kostní hustoty.

Při známém účinku PTH na kost bychom očekávali, že bude nižší výskyt zlomenin v oblasti axiálního skeletu, tedy trabekulární kosti, ale epidemiologická data jsou rozporuplná (4, 6). Jsou výsledky, které ukazují na nižší výskyt zlomenin těl obratlových, ale jsou rovněž studie, které ukazují na zvýšený výskyt zlomenin těl obratlových (12). Stále ale chybí validní práce zaměřené na výskyt zlomenin u symptomatické, ale i symptomatické PHPT.

Úplně jinak se chová malé množství PTH podávané v pulzech, které preferenčně aktivuje osteoblasty, buňky, které kost tvoří, a jen málo buňky kost resorbující (osteoklasty). Dochází k vzestupu úrovně kostní remodelace, narůstá kostní novotvorba řádově více než kostní resorpce. PTH v malých pulzních dávkách přímo stimuluje osteoblastogenezu

a inhibuje apoptózu osteoblastu. Novotvorba kosti přitom není vázána pouze na remodelační jednotky, dochází k ní i na klidových kostních površích. Této vlastnosti malých dávek se využívá v léčbě osteoporózy. Dochází k rychlému vzestupu ukazatelů kostní novotvorby a vzestup ukazatele kostní resorpce je podstatně menší a opožděný za vzestupem ukazatele kostní novotvorby. Histomorfometrické studie ukazují příznivé ovlivnění mikroarchitektoniky kostní tkáně, významně se zvyšuje objem trámčité kosti, síla spojení jednotlivých trámčů a tloušťka kortikální kosti (5). Tyto změny v mikroarchitektuře kosti zvyšují kostní sílu, odolnost proti zlomení.

Závěr

Parathormon je polypeptid, hormon, který je důležitý v řízení kalciového metabolismu. Pokud je produkován v nadbytku a kontinuálně zvyšuje kostní resorpci, způsobuje hyperparatyreózní osteodystrofii. Při intermitentním podávání malých dávek působí na kost anabolicky a zvyšuje kostní hmotu.

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK
U nemocnice 1, 128 00 Praha 2
e-mail: pbrou@lf1.cuni.cz

Literatura

1. Brockstedt, RH, Chritiansen P, Mosekilde L. Reconstruction of cortical bone remodeling in untreated primary hyperparathyroidism and following surgery. Bone 1995; 16: 109–111.
2. Broulík P, Adámek S, Tvrdouš J, Libánský P, Raška I. Primární hyperparatyreóza. Postgraduální medicína 2007; 9: 711–715.
3. Brown EM. The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 2002; 17: 24–29.
4. Dauphine RT, Riggs BL, Scholz DA. Back pain and vertebral crush fractures. An unemphasized mode of presentation for primary hyperparathyroidism. Ann Intern Med 1975; 83: 365–367.
5. Hodsman A, Bauer D, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. Endocr Rev 2005; 26: 688–703.
6. Khosla, S, Melton, LJ, Wermers RA, et al. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture. A population based study. J Bone Miner res 1999; 14: 1700–1707.
7. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev 2000; 21: 115–137.
8. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med 2000; 343: 1863–1875.
9. Neer R, Arnaud C, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001; 344: 1434–1441.
10. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in the United States. In Bilezikian JP The parathyroids 2nd ed. New York: Raven Press 2001: 349–360.
11. Spiegel AM, Weinstein LS. Inherited diseases involving G protein-coupled receptors. Annu Rev Med 2004; 55: 27–39.
12. Wilson RJ, Rao S, et al. Mild asymptomatic primary hyperparathyroidism is not a risk factor for vertebral fractures. Ann Intern Med 1988; 109: 959–962.

GAISTHAL 2008 – zábavné prázdniny pro Vaše děti!

Co je to „Gaisthal“?

- » vesnička, která leží „za humny“ v Bavorsku, obklopená krásnou přírodou Bavorského lesa
- » magické místo, kde už téměř dvacet let každé léto zní němčina i čeština
- » tábor, kterým prošla celá generace českých a německých dětí a mladých lidí
- » prázdniny, na které nezapomeneš!

Tábory v Gaisthalu

- » dvojjazyčné česko-německé tábory
- » čeští i němečtí účastníci, čeští i němečtí vedoucí
- » přímý kontakt s cizím jazykem namísto biflování
- » předchozí znalost němčiny není podmínkou

- » pro děti a mladé lidi z ČR a SRN od 8 do 16 let
- » osvědčené akce s podporou ústředních i samosprávných orgánů
- » pořádá Sojka – spolek mladých & SdJ Niederbayern/Oberpfalz

Kdy na tábor v roce 2008

- » Gaisthal Klasik – 03.–16. srpna 2008
- » Gaisthal Junior – 16.–23. srpna 2008

www.sojka.cz

- » prostor pro vaše dotazy
- » novinky & více o nás – zjistíte co je to Sojka, kdo jsou a co dělají Vaši vedoucí a mnoho dalšího
- » on-line přihlášky na tábor

SQJKA
SPOLEK MLADÝCH

www.sojka.cz