

Kazuistiky z osteologické ambulance

MUDr. Jana Čepová, Ph.D., MBA, MUDr. Jitka Kolářová, Ing. Marta Pechová,
Ing. Karel Kotaška, Ph.D., prof. MUDr. Richard Průša, CSc.

Ústav klinické biochemie a patobiochemie, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Autoři ve svém textu zvolili ukázky kazuistik z osteologické ambulance. Kazuistiky jsou zaměřeny na postmenopauzální pacientky s osteoporózou a léčbu osteoporózy bisfosfonáty. Cílem bylo přiblížit laboratorní biochemická vyšetření při diagnostice a monitorování léčby osteoporózy.

Klíčová slova: osteoporóza, kostní markery, bisfosfonáty, vitamin D.

Case reports from an osteological practice

The authors have selected examples of case reports from an osteological practice. The case reports focus on postmenopausal patients with osteoporosis and the treatment of osteoporosis with bisphosphonates. The aim is to introduce biochemical laboratory tests used in diagnosing and monitoring the treatment of osteoporosis.

Key words: osteoporosis, bone markers, bisphosphonates, vitamin D.

Interní Med. 2012; 14(2): 78–80

Úvod

Osteoporóza je systémovým metabolickým onemocněním skeletu, charakterizovaným poruchou mechanické odolnosti kosti a v důsledku toho zvýšeným rizikem zlomenin. Mechanická odolnost kosti je podmíněna kvantitou a kvalitou kostního minerálu a organické matrix, mikroarchitekturou a makroarchitekturou kosti a dalšími aspekty kvality kostní hmoty (1).

Měření kostní hmoty však neposkytuje žádnou informaci o etiologii snížení kostní hustoty. Ke stanovení diagnózy, s cílem vyloučit možné sekundární příčiny, jsou dále zapotřebí biochemická vyšetření, vyšetření markerů kostní formace, kostní resorpce a některých hormonů (2).

Kvantitativním kritériem stupně úbytku kostní hmoty je obsah kostního minerálu. Pro interpretaci výsledků kostní minerální denzity (Bone mineral density) byla přijata definice studijní skupiny WHO, založená na porovnání zjištěné BMD s průměrnou hodnotou u mladší dospělé populace stejného pohlaví a etnické příslušnosti. U pacienta je stanoveno tzv. T- skóre, což je hodnota standardních odchylek (SD) nad nebo pod průměrnou hladinou BMD u zdravých mladších dospělých.

Klinický obraz a diagnostika osteoporózy

Osteoporóza se projevuje bolestmi zad, snížením tělesné výšky, deformitami páteře, zejména kyfózou. Pacienti mají omezenou hybnost, poruchy chůze, trpí svalovou a kloubní slabostí. Nejčastější klinickou manifestací osteoporózy jsou zlomeniny obratlových těl. Zlomeniny obratlových těl se mohou objevit bez algického syndromu jako náhodný nález na rentgenovém snímku.

Součástí diagnostiky jsou anamnestické, fyzikální a celá řada dalších vyšetření, jejichž cílem je objasnění možných příčin osteoporózy (3, 4). V současné době se k diagnóze osteoporózy a osteopenie využívá BMD.

Laboratorní vyšetření

Cílem biochemického vyšetření je posouzení stavu kostního metabolismu (5).

Laboratorní vyšetření kostního metabolismu podává obraz o celotělové úrovni kostního obratu, tedy o procesech odbourávání a novotvorby kostní hmoty. Kostní markery reagují na změny kostního obratu velmi rychle, v řádu týdnů, průkazně přesahují oblast nejistoty měření již po

3–6 měsících (6–8). Mezinárodní společnost pro osteoporózu (IOF) doporučuje měření kostních markerů pro monitorování léčby osteoporózy, kontrolu compliance pacienta a posouzení rizika osteoporotických zlomenin (9).

Nedostatečná změna hladin kostních markerů má v zásadě tři možné příčiny: pacient neužívá léky předepsaným způsobem, léky nejsou dostatečně účinné, je špatně stanovená diagnóza.

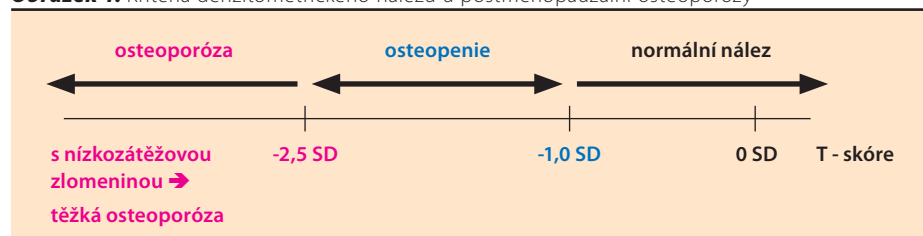
Významným činitelem v diagnostice osteoporózy je vitamin D. Jedná se o steroidní hormon, který má vliv na intestinální absorpci kalcia a regulaci kalciové homeostázy. Parametr, který nejlépe vypovídá o zásobení organismu vitaminem D, je stanovení celkového 25 (OH) D (kalcidiolu, 25 – hydroxyvitaminu D). Jeho poločas v organismu je 15 dní, v poslední době je i jeho laboratorní diagnostika dostupnější (10).

Kazuistiky

U uvedených kazuistik je nutné upozornit na případy, kdy dojde ve spolupracující laboratoři ke změně metodiky, a tedy i velmi často ke změně referenčního rozmezí. Laboratoř by měla vždy na tuto změnu upozornit. Optimální je, pokud je použitá metoda přímo uvedena na nálezovém listě.

V našich ukázkách je od roku 2007 používáno stanovení stabilnější frakce N-MID osteokalcinu (ref. rozmezí původní metody 3,1–13,7 µg/l, nová metoda 15–46 µg/l). Taktéž u stanovení vitaminu D došlo z důvodů neustálého vývoje metody k několika změnám metodiky (rok 2007,

Obrázek 1. Kritéria denzitometrického nálezu u postmenopauzální osteoporózy



Tabulka 1. Přehled standardních laboratorních vyšetření

Základní biochemický panel	S-Ca, U-Ca, fosfáty, magnézium, urea, kreatinin, elfo bílkovin, krevní obraz, FW, ionty, kyselina močová, glykemie, albumin, AST, ALT, GMT, ALP, TSH, základní vyšetření moči
Markery novotvorby	ALP, osteokalcin, kostní isoforma ALP, PICP, PINP
Markery resorpce v séru	ICTP, CTx, NTx
Markery resorpce v moči	Deoxypyridinolin, NTx, CTx
Hormony	TSH, PTH, testosteron a DHEAS u mužů
Hladiny vitamínu D	25 (OH) D, popř. 1,25 (OH) D nad 65 let
Speciální	Estradiol, kortizol, ACTH

2010, 2011). Nicméně stále zůstávají v platnosti doporučené minimální hladiny vitamínu D (nad 50 nmol/l) (11, 12). Hodnoty CTx pro zdravé ženy před menopauzou mohou dosahovat hodnot do 573 ng/l, po menopauze až 1008 ng/l. Referenční rozmezí pro stanovení parathyrinu (PTH) je 1,3–7,6 pmol/l.

Kazuistika č. 1

Žena, 75 let, 160 cm, 81 kg, BMI 31,6 kg/m². Pacientka v 3/2009 odeslána na denzitometrické vyšetření, kde byla popsána osteoporóza: páteř T skóre -3,2, kyčel -2,5. Pacientka nadále zůstávala v péči PL a gynekologa, sama si kupovala podpůrné preparáty s kalcie. Do naší ambulance byla přijata až v září 2009 pro zhoršující se bolesti zad, svalovou slabost, obtížnou chůzi (s podporou hole). Anamnesticky sledována pro tachykardie, klimakterium od 52 let, O HRT, fr. Collesova pravé horní končetiny při pádu v 55 letech (1991). Rodinná anamnéza stran předčasné osteoporózy negativní. Z osobních údajů pacientky vyplynulo, že se její výška snížila o 8 cm.

Bylo provedeno laboratorní vyšetření k vyloučení jiných metabolických osteopatií. Z laboratorního nálezu vyplynul těžký deficit vitamínu D (< 10 nmol/l), ostatní markery nevýkazovaly zvýšený kostní obrát: N-MID osteokalcin 26,31 µg/l, CTx 535 ng/l, PTH 4,85 pmol/l. Pacientka suplementována vitamínem D (cholekalCIFerol cca 1200–2500 IU/den, dávka se upravovala dle výše hladin vitamínu D), kalcium v dávce 1–1,5 g/den (dle tolerance pacientky), bisfosfonáty (acidum ibandronicum 1x měsíčně). Po dvou letech léčby bylo provedeno kontrolní denzitometrické vyšetření: T skóre páteř -3,1, kyčel -2,5.

Tabulka 2. Přehled laboratorních vyšetření pacientky z kazuistiky 2

	3/2006	11/2006	12/2007	2/2009	4/2010	5/2011
Osteokalcin, resp. N-MID osteokalcin (µg/l)	6,04	2,44	9,95	10,57	10,55	9,34
CTx (ng/l)	187	69,8	70,4	56,2	68,9	76,7
25 (OH) D (nmol/l)	40,0	57,0	116	68,8	35,0	113

V laboratorních markerech došlo k úpravě hladin vitamínu D (53,4 nmol/l), změny kostních markerů byly v souladu s léčbou bisfosfonátů: N-MID osteokalcin 16,67 ug/l, CTx 184 ng/l. Pacientka upravila režimová a dietní opatření, léky užívá pravidelně, profituje z léčby, subj. se cítí velmi dobře, chůzi na krátké vzdálenosti zvládá bez podpůrných pomůcek, bolest zad ustoupila, zvýšila se kvalita života.

Kazuistika č. 2

Žena, 76 let, 62 kg, 150 cm, BMI 27,5 kg/m². Pacientka odeslána v roce 2006 do osteologické ambulance s podezřením na osteoporózu. Denzitometrické vyšetření provedeno na gynekologii v roce 2005 na přístroji Lunar, popsáno T-skóre na předloktí -1,6. Následné vyšetření, indikované opět gynekologem v roce 2006, bylo provedeno počítačovou tomografií: T-skóre na páteři -5,34. Pacientka prodělala ve 45 letech operaci – hysterektomii s adnexetomií pro myomatózu uteru, bez následné hormonální substituční léčby. V 50 letech prodělala ablaci pravé mammy s exenterací axily pro karcinom prsu. Poté absolvovala chemoterapii, radioterapii (pětiletou léčbu Tamoxifenem). Z další anamnézy vyplynula fraktura levého zápěstí a fraktura levého kotníku ve 48 letech, kompresivní fraktura L1 (zjištěna rentgenologicky při pravidelné kontrole onkologické choroby). Pacientka přijata do osteologické ambulance, kde jí byla nasazena léčba bisfosfonáty (acidum alendronicum 70 mg 1x týdně), vitamin D (cholekalCIFerol v dávce 1000–2000 IU/den), kalcium v dávce 1–1,5 g/den.

Pacientce byla dostatečnou suplementací upravena hladina vitamínu D, došlo ke snížení

kostní resorpce a přes počáteční dramatický útlum osteoformace došlo během následných laboratorních kontrol k úpravě i tohoto parametru (tabulka 2). Denzitometrické vyšetření (přístroj Hologic) v roce 2008, resp. 2010 prokázalo nárůst BMD. Byly zaznamenány změny v T- skóre páteře -3,2, kyčle -2,1, resp. -3,0 a -1,4. Pacientka po několikaleté léčbě velmi dobře profituje z léčby, nedošlo k dalším frakturám z důvodu osteoporózy. I přes počáteční dramatické změny v laboratorním nálezu byla léčba ponechána a osteoformace byla opět obnovena. Hladina vitamínu D dosáhla doporučených hodnot. Kazuistika č. 3 Žena, 69 let, 165 cm, 85 kg, BMI 31,2 kg/m². Pacientka se sekundární progredientní formou roztroušené sklerózy, EDSS 8 odeslána v roce 2008 do osteologické ambulance pro léčbu osteoporózy. Pacientka na vozíku, prakticky imobilní, dispenzarizována na hematologii, psychiatrii. Farmakologická anamnéza: Glyvenol, Azaprine 50, Prednison 10, Citalec 20, Vesicare 5, Anopyrin, Carbimazol, Rivotril, Sirdalud, Viregyt, Neurontin, Kombi-kalz. Rtg páteře z roku 2007: komprese Th9, Th12,L2. Laboratorní vyšetření (2007): N-MID osteokalcin 28,67 ug/l, CTx 467,4 ng/l, 25 (OH) D 48,2 nmol/l. Denzitometrické vyšetření na přístroji Hologic z roku 2007: T- skóre páteř -2,7, kyčel -1,6. Pacientce nasazena léčba bisfosfonáty (acidum alendronicum 70 mg 1x týdně), vitamin D (cholekalCIFerol 1000–2500 IU/den), kalcium (1–1,5 g/den). Léky velmi dobře tolerovala a pocítila subjektivní zlepšení. Kontrolní laboratorní nálezy z října 2008 vykazovaly velmi dobrou reakci na léčbu: N-MID osteokalcin 11,27 ug/l, CTx 54,7 ng/l, 25 (OH) D 51,6 nmol/l. Nicméně denzitometrické vyšetření z roku 2009 na přístroji Hologic ukázalo progresi onemocnění a pokles BMD: T- skóre -3,4, kyčel -2,5. Pacientce navržena jiná farmakoterapie. Preparát stroncium ranelát (Protelos) netolerovala, jiné bisfosfonáty odmítala a nebyly indikované, denosumab (Prolia) v roce 2009 nebyl k dispozici, preparáty PTH odmítla z důvodu aplikace. Proto jsme i nadále pokračovali ve stávající terapii. V červnu 2011 došlo k výrazné progresi roztroušené sklerózy a pacientka byla hospitalizo-

vána. V průběhu hospitalizace bylo provedeno rtg vyšetření páteře: kompresivní fraktury Th3, Th4, Th11, Th12, L2, L3, L4. Neurologický náález: dysartrie, anizokorie, centrální paréza n. VII. dx., centrální spastická kvadruparéza s max. na DK, dystonie LHK, inkontinence močová, mírná retence stolice.

Markery kostního metabolismu vykazují změnu kostní resorpce oproti předcházejícím vyšetřením: N-MID osteokalcin 7,59 µg/l, CTx 180,3 ng/l, 25 (OH) D 57,6 nmol/l.

Je možné, že náhlé zhoršení základní diagnózy má za následek tak výraznou změnu kostních markerů, změny klinického stavu pacientky a rtg nálezu?

Diskuze

Vyšetření kostních markerů u osteoporózy je nutné provádět na začátku léčby a poté 3–6 měsíců po nasazení léčby. Vždy je třeba sledovat dynamiku těchto analytů.

Z uvedených kazuistik vyplývá, že při včasném zachytu projevů osteoporózy je možné léčbou zlepšit kvalitu života pacientek. Přesto u některých pacientů (kazuistika č. 3) se ne vždy podaří najít optimální, dostatečnou léčbu.

Nejčastěji užívaný preparát Vigantol (cholecalciferol) v posledních několika letech opakovaně změnil množství cholecalciferolu v jedné kapce (500, resp. 666 IU/kapka), na což je třeba brát zřetel při dávkování léku.

Závěr

Vzhledem k tomu, že osteoporotické fraktury obratlů jsou velmi často bezpříznakové, s léčbou onemocnění se začíná velmi pozdě. Samostatnou skupinu tvoří pacienti s frakturami proximálního femuru. Riziko nelze zanedbat ani u pacientek po gynekologických operacích (hysterektomie + adnexektomie), kde včasná léčba sníží riziko osteoporotických zlomenin. Pacienti na kortikoterapii patří mezi samostatnou rizikovou skupinu pro vznik osteoporotických fraktur.

I když léčba osteoporózy patří do rukou specialistů, je nutné, aby povědomí o příznacích této choroby měli lékaři napříč všemi obory.

Literatura

1. Broulík P. Osteoporóza a její léčba, 2. rozš. vydání. Praha: Maxdorf Jessenius, 2009.
2. Blahoš J. Osteoporóza. Praha: Galén, 1995.

3. Rosa J. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy – I. část, Osteologický bulletin, 2007.

4. Rosa J. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy – II. část, Osteologický bulletin, 2007.

5. Zima T. Laboratorní diagnostika. Praha: Galén, 2002.

6. Bálková O. Markery kostní remodelace. Labor Aktuell 2007: 4.

7. Elecsys Bone Marker Testing, Mannheim, Germany, 2004.

8. Hart GR. Overview of Vitamin D Measurement and Methodologies. Immunodiagnosics System, 2005: 2.

9. www.iofbonehealth.org

10. Holick MF. The Vitamin D solution. Hudson Street Press, USA, 2011.

11. Holick MF. Vitamin D Deficiency. New Engl. J. Med. 2007: 357: 266–281.

12. IOF Releases New Position Statement on Vitamin D Recommendations for Older Adults, Florence, 2010, www.nutritionhorizon.com.

Článek přijat redakcí: 2. 11. 2011

Článek přijat k publikaci: 18. 11. 2011

MUDr. Jana Čepová, Ph.D., MBA

ÚKBP, 2. LF a FN v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
Jana.Cepova@fnmotol.cz
