

Diagnostyka osteoporozy u dzieci

Osteoporosis in children

Summary

According to current definition, osteoporosis is specified as a bone disorder with low bone mass and altered bone quality leading to fractures. In adult patients peak bone mass reached in the second decade of life is used for diagnosis as a reference point. In children mean values adjusted for age and control group are used as the reference point for diagnosis of osteoporosis. Diagnosis of osteoporosis is based on the presence of fractures (spontaneous fractures or fractures caused by small injuries) as well as radiologic and densitometric measurements.

The cut-off point for diagnosing osteoporosis in children corresponds to twice the value of two standard deviations below the reference range in the control group. Interpretation of densitometric measurements in children is more complicated than in adults because of heterogeneity of the skeleton and steady growth of children. Obtained results are affected by age, sex, body mass, height, bone age, environmental factors and illnesses.

Osteoporosis in children is observed as a primary symptom in osteoporosis imperfecta and idiopathic juvenile osteoporosis (primary osteoporosis), and in several metabolic disorders and during steroid treatment (secondary osteoporosis). This classification influences therapy which consists in elimination of causative factors in secondary osteoporosis and in the primary form of the disease.

Słowa kluczowe: osteoporoza, dzieci, wzrastanie, akumulacja minerału, gęstość kości, patogeneza.

Keywords: osteoporosis, juvenile, growth, mineral accumulation, bone density, pathogenesis.

**Prof. dr hab. med. Roman S. Lorenc, mgr Edyta Kryśkiewicz
Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej
Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Roman S. Lorenc**

Osteoporoza jest wyrazem zaburzeń metabolizmu kostnego prowadzących do zmniejszenia masy kostnej oraz zmniejszenia odporności mechanicznej kości. W fazie przedklinicznej obserwuje się osteopenię. Wraz z zaawansowaniem procesu chorobowego pojawiają się złamania zarówno samoistne, jak i pod wpływem niewielkich urazów. Obniżonej masy kostnej nie towarzyszy zaburzenie stosunku minerału do matrycy kolagenowej.

Rozwój nieinwazyjnych technik absorpcyjometrycznych umożliwił znaczący postęp w zakresie ilościowej oceny masy tkanki kostnej zarówno odnośnie jej utkania beleczkowego, jak i korowego w szkielecie obwodowym i osiowym. Nieinwazyjne techniki pozwalają na wykrycie osteopenii już w przedklinicznej fazie asymptomatycznej utraty masy kostnej. Przystosowanie nowych technik pomiarowych do potrzeb dziecka odgrywa kluczową rolę we wczesnym rozpoznaniu, zapobieganiu i leczeniu osteoporozy u dzieci, która ze względu na odrębności rozwijającego się organizmu przebiega z ilościowo większymi i jakościowo różnymi defektami tkanki kostnej w porównaniu z organizmem dojrzałym.

Diagnostyka osteoporozy - metody pomiarowe

Najczęściej stosowaną metodą densytometryczną jest absorpcyjometria dwóch energii promieni X (DEXA), która umożliwia pomiar zawartości minerału w kości, gęstości mineralnej kości, ocenę całkowitej zawartości wapnia w badanym obszarze, jak również oszacowanie składu tkanek miękkich pod względem zawartości tkanki tłuszczowej i masy mięśniowej. Jej uzupełnienie sta-

nowią ilościowe metody ultradźwiękowe (QUS) jako techniki służące pośrednio ocenie struktury i właściwości mechanicznych kości. Jako punkt odniesienia u dzieci używane są tzw. wartości równowiekowej grupy kontrolnej. Obok wystąpienia złamań i nadłamań w obrazie radiologicznym, rozpoznanie osteoporozy opiera się w tym przypadku na oznaczeniach densytometrycznych prowadzonych głównie w lokalizacji kręgosłupa, przy czym za punkt krytyczny obecności osteoporozy przyjmuje się obniżenie masy kostnej powyżej dwóch odchyłań standardowych w odniesieniu do równowiekowej grupy kontrolnej.

Interpretacja uzyskanego wyniku nie zawsze jest prosta ze względu na dużą zmienność międzysoborniczą w wartościach szczytowej masy kostnej, która sięga do $\pm 20\%$ wartości średniej. Przyjmuje się, że 80% różnic w wartości szczytowej masy kostnej jest uwarunkowane genetycznie (1,2). Spostrzeżenia te potwierdza między innymi zmienność w genach receptora witaminy D oraz genetyczne uwarunkowanie poziomu osteokalcyny w surowicy (3). Na interpretację wyników badań gęstości mineralnej kości u dzieci wpływa zarówno stopień zaawansowania dojrzewania (wiek kostny), jak i wysokość oraz masa ciała pacjenta, a także rozwój tkanki mięśniowej i tłuszczowej. Masa ciała koreluje silnie niż wysokość ze wzrostem BMD w kręgosłupie (szkielet osiowy), natomiast wysokość ciała ma ściślejszy związek z BMD kości zbitej (szkielet obwodowy). Stwierdza się również wysoką korelację pomiędzy wzrostem masy mięśniowej a BMD kości beleczkowej (4). Na wyniki prawidłowej analizy parametrów densytometrycznych wpływają także deformacje kręgosłupa i złamania kręgow. W przypadku złamania kręgu określona ilość tkanki kostnej mieści się w mniejszej objętości, co paradoksalnie zwiększa wartość gęstości mineralnej badanego obszaru. Również obecność osteofitów i sklerotyzacja blaszek granicznych zwiększa wartość BMD bez poprawy właściwości mechanicznych kości. Dlatego w takich sytuacjach zaleca się wykonanie uzupełniającego badania radiologicznego, które umożliwi prawidłową interpretację uzyskanych wyników.

Na rozwój kośćca wpływa bardzo wiele czynników: aktywność fizyczna, odżywianie, hormony oraz liczne czynniki molekularne, genetyczne i środowiskowe, które warunkują osiągnięcie odpowiedniej szczytowej masy kostnej. Rauch i Schönau postulują istnienie tzw. modelu funkcjonalnego rozwoju kośćca (ang. *functional model for bone development*) opartego na teorii mechanostatu Frosta, w której najważniejszym czynnikiem modulującym szkielet jest czynnik mechaniczny. Teoria ta zakłada współzależność układu szkieletowego i mięśniowego oraz ich wzajemną stymulację w procesie rozwoju (5).

Alternatywą dla metod densytometrycznych oraz ultradźwiękowych stanowi obwodowa tomografia komputerowa (QCT), która dzięki zastosowaniu trójwymiarowego pomiaru umożliwia określenie rzeczywistej (wyrażonej w g/cm^3) gęstości kości korowej, gęstości kości gąbczastej, a także opis geometryczny przekroju kości.

Użytecznym narzędziem w monitorowaniu leczenia osteoporozy są tzw. biochemiczne markery metabolizmu kostnego, które podzielono na markery kościotworzenia i resorpcji (tabela 1). Biochemicznymi markerami kościotworzenia są izoenzym kostny alkalicznej fosfatazy (b-ALP), osteokalcyna (OC) oraz propeptydy prokolagenu typu I (PINP, PICP). Ich stężenie w surowicy jest wykładnikiem funkcjonowania osteoblastów. Do markerów resorpcji należą: izoenzym 5b kwaśnej fosfatazy (TRAP) oraz produkty degradacji kolagenu (m.in. Pyr, DPyr, NTX, CTX). Są one związane z funkcjonowaniem osteoklastów i ich poziom w surowicy i moczu jest tego obrazem. Stężenie markerów resorpcji oznaczane

Tabela 1. Biochemiczne markery obrotu kostnego

Skrót	Pełna nazwa	Charakterystyka	Swoistość	Wartość diagnostyczna
b-ALP	alkaliczna fosfataza - izoenzym kostny	enzym biorący udział w mineralizacji kości	+++	+++
OC	osteokalcyna	niekolagenowe białko macierzy kostnej	+++	+++
PINP	N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I	fragmenty peptydowe uwalniane z cząsteczki prokolagenu w czasie formowania fibryli kolagenowych	+	+++
PICP	C-końcowy propeptyd prokolagenu typu I		+	+
TRAP 5b	kwaśna fosfataza - izoenzym 5b	winianooporna fosfataza biorąca udział w resorpcji kości	+++	?
Pyr	pirydynolina	związki tworzące wiązania sieciujące stabilizujące fibryle kolagenowe	+	+
DPyr	deoksypirydynolina		++	++
NTX	N-końcowy telopeptyd kolagenu typu I	końcowe fragmenty cząsteczki kolagenu uwalniane podczas jego degradacji	++	+++
CTX	C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I		++	+++
+++ - wysoka; ++ - średnia; + - niska; ? - w trakcie badań				

w moczu przedstawiane jest w stosunku do stężenia kreatyniny. Wiadomo jednak, że na stężenie kreatyniny w moczu wpływa wiele czynników, m.in. masa mięśniowa, pora dnia, wiek, dieta, leki (6,7), dlatego też poziom markerów resorpcji oznaczany w surowicy ma wyższą wartość diagnostyczną.

Markery obrotu kostnego nie mogą być jeszcze stosowane w diagnostyce osteoporozy, natomiast ich zastosowanie jako czułego wskaźnika odpowiedzi organizmu na leczenie, zwłaszcza antyresorpcyjne, jest bardzo obiecujące (6).

Klasyfikacja osteoporozy oraz czynniki ryzyka

Osteoporoza u dzieci i młodzieży nie jest zjawiskiem rzadkim. Może wystąpić jako wrodzony defekt tkanki kostnej lub jako zjawisko wtórne, które towarzyszy określonym jednostkom chorobowym. Z pierwotnym defektem matrycy kostnej mamy do czynienia w przypadku wrodzonej łamliwości kości (4 typy według Sillenc'a) (8) oraz w idiopatycznej osteoporozie młodzieńczej. Wtórna osteoporozę obserwuje się w przypadkach zaburzeń endokrynologicznych (zespół Cushinga, cukrzyca, pierwotna i wtórna nadczynność przytarczyc, nadczynność i niedoczynność tarczycy), zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego (atrezja dróg żółciowych, zapalenie wątroby, zespół złego wchłaniania), a także w zaburzeniach metabolicznych (homocystynuria, zespół Wilsona i tyrozynemia). Inne upośledzenia metaboliczne znajdujące swoje odbicie w tkance kostnej to: choroby układowe tkanki łącznej, nowotworowe, samoistna hiperkalciuria, osteopatie polekowe, leczenie glikokortykoidami, leczenie przeciwdrgawkowe, leczenie heparyną i leczenie immunosupresyjne. Ryzyko wystąpienia osteoporozy zwiększa się przy niedoborze wapnia w diecie, opóźnieniu lub zaburzeniach prawidłowego dojrzewania, unieruchomieniu, paleniu tytoniu (9) oraz w efekcie nadużywania alkoholu. Niedobór wapnia w diecie może mieć różnicowany wpływ

na szkielet (10), wynikający z procentowo różnego udziału wapnia w poszczególnych jego fragmentach (kończyna dolna - 35%, czaszka - 15%, kończyna górna - 15%, kręgosłup - 12%, żebra - 10%, miednica - 10%).

Osteoporoza a dojrzewanie

W okresie poprzedzającym początek dojrzewania zarówno u dziewcząt, jak i u chłopców występuje rocznie 3-4% akumulacja minerału we wszystkich dostępnych pomiarom miejscach kośćca (kość promieniowa, kręgosłup, biodro) (11). Należy wspomnieć, że szkielet osiowy i obwodowy rozwija się w różnym tempie. Gromadzenie minerału wzrasta 2,5-krotnie w kręgosłupie oraz proksymalnym odcinku kości udowej na początku dojrzewania, podczas gdy zawartość minerału w kości promieniowej zmienia się nieznacznie. Poza pierwszym rokiem życia okres trzech pierwszych lat dojrzewania jest krytyczny dla akumulacji minerału w kręgosłupie. Wzrost szkieletu osiowego zależy bardziej od wpływu hormonów płciowych niż od hormonu wzrostu, z kolei wzrost kończyn uwarunkowany jest bardziej działaniem hormonu wzrostu (12,13,14). Również wzrost poszczególnych odcinków kończyn jest zróżnicowany. Wzrost rąk i przedramion poprzedza wzrost ramienia, wzrost stóp i podudzi poprzedza wzrost uda. W okresie dojrzewania dochodzi do akumulacji do 30% ogólnej masy kostnej.

U dziewcząt dojrzewanie zaczyna się 2 lata wcześniej w porównaniu do chłopców. Te dwa lata decydują zarówno o różnicach dotyczących wzrostu obu płci, jak i dotyczących akumulacji masy kostnej w okresie popokwitaniowym. U chłopców w okresie przedpokwitaniowym dochodzi do akumulacji 80% szczytowej masy kostnej, natomiast u dziewczynek w tym okresie ich życia gromadzi się tylko 50% szczytowej masy kostnej. Dlatego też opóźnione dojrzewanie ma mniejszy wpływ na masę kostną

u chłopców niż u dziewcząt (15). Gęstość mineralna kości ulega przejściowemu obniżeniu w okresach przyspieszonego wzrostu, przy czym największa dysproporcja pomiędzy przyrostem długości a akumulacją minerału występuje w 13 roku życia u chłopców i w 11 roku życia u dziewcząt (16,17). Osteoporoza wieku dojrzalego bywa często wynikiem nieprawidłowości w zmianach zachodzących w szkielecie w pierwszych dwóch dekadach życia, a więc w okresie poprzedzającym osiągnięcie szczytowej masy kostnej.

Profilaktyka w osteoporozie

Do czynników protekcyjnych należy suplementacja wapniowa (18) oraz uprawianie sportu (19,20). Suplementację wapniową (1600 mg/dzień) prowadzono u bliźniąt MZ przez 3 lata w wieku przedpokwitaniowym stwierdzając 5,1% przyrost BMD w kości promieniowej. Nie stwierdzono równie korzystnego efektu u dzieci w okresie okołopokwitaniowym (10). Także czynniki protekcyjne takie, jak sport czy dieta, okazały się bardziej korzystne w okresie przedpokwitaniowym.

Mówiąc o diagnostyce osteoporozy u dzieci, należy podkreślić konieczność funkcjonalnego spojrzenia na rozwijający się szkielet. Przy interpretacji wyników powinno się brać pod uwagę wiek dziecka, jego płeć, wagę, wzrost, wiek kostny, dojrzałość płciową, ilość tkanki mięśniowej oraz tłuszczowej, a także czynniki środowiskowe. Istnieje konieczność opracowania algorytmów oceny stanu kośćca, które uwzględniałyby powyższe parametry, w tym również zależności pomiędzy układem mięśniowym a szkieletowym.

Podsumowanie

Dostosowanie nowych technik pomiarowych do potrzeb dziecka odgrywa kluczową rolę w możliwości wczesnego rozpoznania osteoporozy u dzieci oraz przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Ze względu na specyfikę zmian rozwijającego się organizmu interpretacja wyników wymaga wysokiej wiedzy fachowej i obciążona jest wieloma zawiłościami merytorycznymi i metodycznymi. Na ocenę osteopenii i osteoporozy u dzieci nakłada się szereg dodatkowych utrudnień interpretacyjnych wynikających z dynamiki ich wzrostu, na który nakładają się spostrzeżenia dotyczące okresu dojrzewania.

Do oceny ilościowej i jakościowej kośćca u dzieci, poza rtg, stosuje się obecnie wiele nowych, nieinwazyjnych metod diagnostycznych, w tym metody densytometryczne, ilościowe metody ultradźwiękowe, peryferyjną tomografię komputerową oraz biochemiczne markery metabolizmu kostnego.

Piśmiennictwo:

1. Pocock N.A. i wsp.: Genetic determinants of bone mass in adults: A twin study. *J. Clin. Invest.* 1987, 80: 706-710.
2. Slemenda C.W. i wsp.: Genetic determinants of bone mass in adult women: A reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J. Bone Miner. Res.* 1991, 6: 561-567.
3. Kelly P. J. i wsp.: Genetic factors in bone turnover. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991, 72: 808-813.
4. Slemenda C.W.: Development of vertebral skeletal mass during childhood and adolescence. *Spine: State of the Art. Reviews Vol. 8, No 1*, Philadelphia 1994, Hanley & Belfus, Inc.
5. Ward L.M., Glorieux F.H.: The spectrum of pediatric osteoporosis. w: *Pediatric Bone. Biology and Diseases.* Elsevier Science 2003: 401-442.
6. Schönau E., Rauch F.: Biochemical markers of bone metabolism. w: *Pediatric Bone. Biology and Diseases.* Elsevier Science 2003: 339-57.
7. Calvo M.S. i wsp.: Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr. Rev.* 1996, 4: 333-68.
8. Sillence D., Osteogenesis imperfecta: on expanding panorama of variants. *Clin. Orthop.* 1981, 159: 11-25.

9. Slemenda C.W. i wsp.: Cigarette smoking, obesity and bone mass. *J. Bone Miner. Res.* 1989, 4: 737-741.

10. Johnston C.C. i wsp.: Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N. Engl. J.* 1992, 327: 82-7.

11. Cameron N. i wsp.: A Longitudinal analysis of the growth of limb segments in adolescence. *Ann. Hum. Biol.* 1981, 9: 211-20.

12. Vetter K. i wsp.: Bone mineral density in children and adults with constitutional delay of growth and puberty. *J. Bone Mineral. Res.* 1993, 8 (Suppl 1): 458.

13. Knebbe S. i wsp.: Effect of puberty on rates of bone growth and mineralisation. With observations in male delayed puberty. *Agrch. Dis. Child* 1979, 54: 950-3.

14. Katzman D.K. i wsp.: Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991, 73: 133-1339.

15. Slemenda C.W. i wsp.: Growth in children following the cessation of calcium supplementation. *J. Miner. Res.* 1993, 8 (Suppl 1): 154.

16. Slemenda C.W. i wsp.: Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *J. Bone Miner. Res.* 1991, 6: 1227-1235.

17. Courteix D. i wsp.: Effect in Physical Training on Bone Mineral Density in Prepubertal Girls: A Comparative Study Between Impact-Loading and Non-impact-Loading Sports. *Osteoporosis Int* 1998, 8: 152-158.

18. Slemenda C.W. i wsp.: Influences on bone growth in children and adolescents: Evidence for varying effects of sexual maturation and physical activity. Accepted for publication.

19. Tanner J.M. i wsp.: Relative importance of growth hormone and sex steroids for the growth at puberty of trunk length, limb length, and muscle width in growth hormone - deficient children. *J. Pediat.* 1976, 89: 1000-8.

20. Preece MA., Pan K., Ratcliffe SG., Auxological aspects of male and female puberty. *Acta Paediatr Scand* 1992, 383 Suppl; 11-3