

Osteomalácia a rachitída

MUDr. Pavol Masaryk, CSc.

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Osteomalácia aj rachitída patrili dlhé roky k raritným diagnózam. V súvislosti so vzrastajúcou celosvetovou pandémiou deficitu vitamínu D je potrebné znovu obnoviť poznatky o týchto chorobách. K hlavným klinickým príznakom patria bolesti a deformity kostí, svalová slabosť a únavnosť. U detí sa k nim pridáva porucha rastu a rozšírenie kostí v oblasti rastových platničiek. Liečba spočíva v podávaní vitamínu D, vápnika a u zvláštnych foriem aj fosforu.

Kľúčové slová: osteomalácia, rachitída, vitamín D, kalcium, fosfor.

Osteomalacia and rickets

Osteomalacia and rickets belonged for long time to the rare diseases. In connection with raising world pandemic of vitamin D deficiency knowledge on them are to be renewed. Main clinical features of osteomalacia include bone pain and deformities, muscular hypotonia and fatigue. In children growth retardation and bone enlargement in sites of growth plates are added. For therapy of these diseases vitamin D, calcium and phosphorus in special forms are recommended.

Key words: osteomalacia, rickets, vitamin D, calcium.

Via pract., 2009, roč. 6 (1): 13–15

Úvod

Krivica (anglická choroba) bola prvýkrát definovaná ako klinická jednotka už v roku 1650 Glissonom. V 19. storočí v dôsledku industrializácie a nebyvalej migrácie do miest, kde bola malá expozícia obyvateľstva slnečnému žiareniu, išlo o endemickú chorobu v celej priemyselnej Európe. V Británii bola v tej dobe až 90%-ná incidencia krivice u detí do 4 rokov (1, 2). Vďaka suplementácii vitamínom D a rozsiahljej edukácii bola táto choroba takmer úplne eradikovaná až na niektoré rizikové skupiny (predčasne narodené deti, staré nevládne osoby a pod.). Avšak v posledných troch dekádach sme svedkami zjavného „zmŕtvychvstania“ tejto choroby a to nielen v priemyselných aj rozvojových krajinách (3).

Deficit vitamínu D

Deficit vitamínu D je dnes už **celosvetová pandémia** (4). Definovaný ako hladina 25-OH pod 25 nmol/l postihuje až 30 % dospelých populácie a dosahuje až 80 % starej populácie (5). O nič lepšie to nie je ani na Slovensku (6, 7). Predpokladá sa, že príčinou je nedocenenie slnečnej expozície ako hlavného zdroja vitamínu D a neadekvátna fortifikácia potravín vitamínom D. Tomu zodpovedá súčasný paradox potvrdený viacerými štúdiami – nižšie hladiny vitamínu D v krajinách južnej Európy ako v Škandinávii. (5, 8). **Nedostatok vitamínu D** rezultuje do komplexu porúch nielen skeletu (**osteomalácia, rachitída, osteoporóza**), ale **pravdepodobne** vedie aj k **zvýšenému riziku rakoviny, autoimunitných chorôb, hypertenzie a infekcií!** (4).

Tabuľka 1. Príčiny osteomalácie a rachitídy.

A. Abnormálny metabolizmus vitamínu D (Vitamín D dependentné osteopatie)	
1. Redukovaná biodostupnosť	<ul style="list-style-type: none"> • nutričný deficit vitamínu D a kalcia • neadekvátna expozícia slnečnému svetlu • malabsorbčné stavy (gastrektómia, celiakia, Crohnova choroba, pankreatická insuficiencia, hepatobiliárne choroby)
2. Defektný metabolizmus	<ul style="list-style-type: none"> • hepatobiliárne choroby • chronické renálne choroby • lieky – antikonvulzíva, cholestyramín • pseudovitamín D dependentná rachitída (PDDR) – defekt 1α-hydroxylázy
3. Receptorové defekty	<ul style="list-style-type: none"> • vitamín D rezistentná rachitída (VDDR) – defekt receptorov pre vitamín D
B. Abnormálna fosfátová homeostáza	
1. Chronická fosfátová malabsorbcia	<ul style="list-style-type: none"> • alumíniové antacidy
2. Renálne straty fosfátov	<ul style="list-style-type: none"> • familiárna hypofosfatémická rachitída viazaná na chromozóm X • Fanconiho syndrómy: hereditárne formy (Wilsonova choroba, cystinóza, okulocerebrálny (Loweho) syndróm, tyrozinémia) a získané renálne tubulárne defekty (paraproteinémia, Sjogrenov syndróm, SLE, monoklonálna gamapatia, otrava ťažkými kovmi – kadmium), • lieky – ifosfamid, sacharované kyslíčníky železa • onkogénna hypofosfatémická osteomalácia
C. Defektná mineralizácia	
	<ul style="list-style-type: none"> • alumíniová toxicita, bisfosfonáty • fibrogenesis imperfecta ossium • hypofosfatázia

Definície

Rachitída je charakterizovaná **poruchou mineralizácie enchondrálne novo tvorenej kosti** v mieste rastovej platničky, ktorá sa vyskytuje **u detí** pred uzatvorením epifýz.

Osteomalácia je **porucha mineralizácie novo tvoreného osteoidu v miestach kostného obratu a periosteálnej, či endosteálnej apozície**. Časová následnosť syntézy osteoidu

a jeho mineralizácie je predĺžená z 3 až 10 dní až na 3 mesiace. U detí pred uzavretím rastových platničiek sa obe poruchy vyskytujú súčasne, **u dospelých** možno pochopiteľne pozorovať už len osteomaláciu.(3, 9,10).

Etiológia

Osteomalácia a rachitída môžu byť spôsobené pestrou paletou príčin, ktoré majú za

následok poruchy kalcifikácie skeletu. **Príčiny** možno zhrnúť do dvoch základných skupín: (tabuľka1):

- abnormálny metabolizmus vitamínu D,
- abnormálna fosfátová homeostáza.

Na patogenéze niektorých typov hereditárnej rachitídy a tumorom indukovanej osteomalácie sa predpokladá účasť tzv. fosfatonínov, ktoré majú fosfaturický efekt a inhibujú syntézu 1,25-OH vitamínu D. Z nich je najlepšie popísaný *fibroblast growth factor-23* (FGF-23). Ich zdrojom sú väčšinou benígne mezenchymálne tumory, často veľmi ťažko klinicky detegovateľné (11)

Klinické prejavy

Hlavnými **klinickými** črtami rachitídy a osteomalácie sú **bolesť a citlivosť kostí**, hlavne v oblasti LS- chrbtice a dolných končatín, **skeletálne deformity** a **svalová slabosť a únavnosť**. Hypokalcémia môže často asymptomatická, ale môže sa prejavovať aj parestéziami, tetániou, kŕčami, karpopedálnymi spazmami, dyzartriou a arytmiami, závažnejšia vedie až k depresii a psychózam.

Rachitída

Klinické prejavy závisia od veku dieťaťa. U novorodencov a malých detí vedie rýchly rast lebky k formovaniu hranatej lebky (*caput quadratum*), k zmäknutiu kosti kalvy, hlavne parietálne (*craniotabes*), k pretrvávaniu veľkej fontanely a k oneskorenému zrastu lebečných kostí. Dieťa môže byť hypotonické a apatické, rast je spomalený, chôdza oneskorená a porušená (kačacia). Slabosť svalov sa prejavuje neschopnosťou vstať zo stoličky, resp. ísť do schodov. Skrivenie dlhých kostí sa prejavuje hlavne na váhonosných kostiach rôznymi deformitami (hlavne *genu varus* a *valgus*, eventuálne zúženie panvového vchodu). Rozšírenie rastových epifyzeálnych platničiek sa prejavuje zdurením, najčastejšie v oblasti zápästí a členkov (čo môže byť mylne považované za artritídu!), sternálnych koncov rebier (rachitický ružec). V oblasti hrudníka v mieste úponu diafragmy možno pozorovať tzv. Harrisonovu ryhu. Býva oneskorená dentálna erupcia a defekty zuboviny.

Osteomalácia

Klinické príznaky na začiatku bývajú necharakteristické: svalová slabosť, únava, bolesti lokalizované viac vo svaloch a kĺboch. Býva prítomná kačacia chôdza. V neskorších štádiách sa objavujú bolesti v kostiach – hlavne lumbosakrálnej chrbtice, panvy, rebier, predkolení a pletencových oblastí končatín. Bolesť býva typická pri

pohybe, alebo zaťaženií kostí, pri zmene polohy, pri kašli a kýchaní, v sede a v stoji (12). U časti pacientov je mylne diagnostikovaná ako lumboschiadický syndróm, či fibromyalgia, alebo dokonca ako depresia (8). Kostí sú na pohmat i poklop citlivé, až bolestivé, postupne vznikajú deformity (hlavne v oblasti hrudníka, kostí stehenných a predkolenia), lebo osteomalatická kosť sa skôr deformuje, ako láme (na rozdiel od osteoporotickej kosti!). V rozvinutej fáze choroby je chorý upútaný na lôžko, leží v schúlenej, obrannej polohe, je úzkostlivý a precitlivý na dotyk a akýkoľvek pohyb (13).

RTG diagnostika

RTG zmeny pri rachitíde sa vyvíjajú veľmi rýchlo (na rozdiel od osteomalácie, kde sa počítajú na roky). Nešpecifickými črtami sú retardácia telesného rastu a osteopénia. Charakteristické črty sa objavujú **na rastovej platničke dlhých kostí** (distálny koniec rádia, ulny, tíbie a femuru), kde je prvým príznakom je **axiálne rozšírenie** (14). Nasleduje **zníženie denzity a nepravidelnosť v príľahlej zóne dočasnej kalcifikácie**. Zmeny sú zvlášť prítomné v oblasti aktívneho rastu – sternálny koniec rebier (rachitický ružec) a metafyzárne konce dlhých kostí. S vekom sa vplyvom stúpajúcej hmotnosti postupne objavujú deformity v oblasti metafýz a aj diafýz (stehná, ramená, chrbtica – skolióza). Princiálnou rtg. črtou rachitídy je teda rozšírenie, pohárikovatenie a zneostrenie kontúr rastovej platničky a zakrivenie dlhých kostí.

U dospelých s osteomaláciou sa epifyzárne zmeny nevyskytujú, keďže rast kostí je ukončený. Rádiologické potvrdenie osteomalácie je veľmi ťažké. Osteopénia je nešpecifická. Spongiózna kosť vykazuje znížené množstvo trabekúl a zostávajúce vytvárajú zmazanú štruktúru. Starostlivé prezeranie ukáže **neostroť a nepravidelnú hrúbku trabekúl a aj krycích plôšok stavcov** (na rozdiel od osteoporózy). Je to spôsobené nerovnakou depozíciou osteoidu. Neostré kontúry kostí pôsobia dojmom technicky chybného snímku, majú „impresionistický“ ráz (13). Možno nájsť **deformity hrudníka, dlhých kostí a panvy** (srdcovitý tvar). Na chrbtici možno pozorovať **rybie stavce**, ktoré na rozdiel od osteoporotických majú pravidelne, hladko preliačené krycie plôšky a vyskytujú sa aj na viacerých susedných stavcoch. Nevyskytujú sa klinovité a kompresívne fraktúry. Osteoid môže byť akumulovaný aj v nadmernom množstve, čo rezultuje do zhrubnutia dlhých kostí a na chrbtici, či panve a na DXA vyšetrení sa môže dokonca objaviť až hyperdenzita (hlavne u primárne hypofosfatemických foriem) (11).

Hlavným rtg. znakom sú však **pseudofrakúry** (Looserove zóny), ktoré môžu byť aj mnohopočetné a symetrické (Milkmanov syndróm). Ide o lineárne prejasnenia, kolmé na povrch kosti a väčšinou symetricky bilaterálne distribuované na rebrách, dlhých kostiach, laterálnom okraji lopatky a na panve. Na rozdiel od pravých zlomenín sú nebolestivé, nedosahujú kontralaterálnu kortikáls a nie sú spojené s tvorbou kalusu, aj keď môžu byť demarkované sklerózou. Na rozdiel od stresových fraktúr sa nemusia vyskytovať len na váhonosných kostiach a zostávajú dlho nezmenené. Všeobecne sú však pseudofrakúry zriedka popisované, dokonca chýbajú aj u výraznej osteomalácie.

Laboratórna diagnostika

Osteomalácia je charakterizovaná typickou tetradou: nízka sérová hladina kalcia a fosforu, zvýšená aktivita ALP, hlavne kostný izoenzym, a zvýšený PTH. Ďalší marker osteoformácie – osteokalcin, však býva v norme. Prítomná býva tiež hypokalcúria a zvýšená renálna exkrécia fosforu, nízke koncentrácie 25-OH vitamínu D (pri nutričnej osteomalácii bývajú hodnoty pod 5ng/ml). Hladiny 1,25-OH vitamínu D môžu byť prítomné v norme, alebo dokonca ľahko zvýšené a nemajú teda pre diagnózu osteomalácie význam. Príležitostne môžu byť hladiny Ca a P v dolnej hranici normy, po liečbe rýchlo stúpajú. Ak sú hladiny Ca a 25(OH) D v norme pri nízkej hladine P, je možné predpokladať straty fosfátov obličkami (*renal phosphate leak syndrome*). Mierna hyperchloremická acidóza, spôsobená renálnou stratou bikarbonátov môže sprevádzať deficit vitamínu D a je následkom sekundárneho hyperparatyreoidizmu. Závažná hyperchloremická acidóza upozorňuje na renálne tubulárne poruchy, ktoré možno potvrdiť nedostatočnou acidifikáciou moču po záťaži amoniumchloridom (15,16). V prípade primárnej poruchy fosfátového metabolizmu sú hladiny PTH v norme (11). U niektorých týchto foriem možno detegovať zvýšené hladiny fosfatonínu FGF-2 v sére (17)

Kostná biopsia

Rachitída sa vyznačuje **dezorganizáciou rastovej platničky a príľahlej metafýzy**. V zóne primárnej spongiozy býva defektná mineralizácia a defektná tvorba kostných lamiel a haverských systémov.

Osteomalácia je vo včasných štádiách charakterizovaná **zvýšenou kostnou rezorpciou** (zo zvýšenej sekrecie PTH), ktorá je neskôr nahradená abnormálnymi kvantami osteoidu (neadekvátne mineralizovanej kostnej matrix) na

povrchu trabekúl, haverských systémov a v subperiostálnych oblastiach. Samotné trabekuly sú tenké a málopočetné, haverské systémy sa stávajú nepravidelné s veľkými kanálmi. Fokálna akumulácia osteoidu sa objavuje v miestach Looserových zón. Na preparátoch značených tetracyklínom sa potvrdí spomalená rýchlosť novotvorby kosti, ktorá sa považuje za patognomickú. U primárne hypofastatemických foriem chýbajú prejavy zvýšenej resorbcie (normálne hladiny PTH) a hlavnou črtou je len nadmerná akumulácia nemineralizovaného osteoidu (11).

Prevenia

Cieľom prevencie je zabezpečiť **dostačujúcu hladinu vitamínu D**, t. j. nad 75 umol/ (30 ng/ml) 25-OH D v krvi. Túto hladinu nie je možné zabezpečiť **pobytom na slnku** u dojíčiat a u starých a chorých osôb, preto je nevyhnutná **suplementácia** – u dojíčiat v dávke 400 IU, u starých osôb minimálne 800 IU. Doteraz sa verilo, že **dospelým osobám** vystačí pobyt na slnku. Posledné štúdie však ukazujú, že **bude potrebná suplementácia** aj u tejto populácie.

Liečba

Základnou zásadou, ktorá sa však sčasti obchádza, je čo najpresnejšie stanovenie diagnózy pred začatím liečby. **Bazálnym liekom** pri medikamentóznej liečbe je **vitamín D**.

Farmakologické dávky sú veľmi individuálne. Pri nutričných deficitoch u detí a mladých sa doporučuje dávka 5000 – 15000 IU/d počas 1 – 2 mesiacov, ktorá efektívne normalizuje hladiny Ca, P, PTH a 25-OH v priebehu 2 – 3 týždňov. U dospelých sa postupuje podobným režimom – pre zlepšenie compliance sa doporučuje 50000 IU/t počas niekoľkých mesiacov. Pri hepatálnych a renálnych poruchách je dávka až 10 – 20-krát vyššia. Na jednej strane existuje nebezpečenstvo z predávkovania už aj pri malých dávkach, na druhej strane môže byť terapeuticky neúčinná aj pomerne vysoká dávka.

Pokiaľ možno **uprednostňujeme** preto **primárny vitamín D** pred jeho metabolitmi. Kalcitriol (1,25-OH D) je síce najúčinnější koncový metabolit, nepodlieha však už regulácii pomocou spätnej väzby, a preto sa ľahko predávkuje. Podľa niektorých autorov samotný kalcitriol zlepšuje mineralizáciu osteoidu u osteomalácie, ale u inak zdravej kosti zvyšuje kalcémiu uvoľňovaním vápnika z kostí. Je preto vyhradený len u jednoznačne stanovenej diagnózy a pri obličkových chorobách. V poslednom čase sa vyvinuli terapeutické preparáty na báze 25-OH D a 1-OH D, ktoré sú bezpečnejšie. Kritériom

úspešnosti je jednak zmiernenie klinických prejavov a jednak normalizácia biochemických ukazovateľov.

Pri liečbe vitamínom D sú nutné **pravidelné laboratórne kontroly** kalcémie a kalcíúrie 4 – 8-krát za rok.

Prejavy predávkovania vyplývajú hlavne z hyperkalcémie: nechutenstvo, smäd, polyúria, obštipácia, nauzea a zvracanie, pruritus.

Podávanie vitamínu D

Po podaní vitamínu D pri osteomalácii veľmi rýchlo vymizne svalová slabosť a stúpne svalová sila, neskôr miznú bolesti v kostiach a zlepší sa celkový stav chorého. Nastáva úprava laboratórnych ukazovateľov. Úpravu rontgenologických zmien možno očakávať o pol roka až jeden rok. Niektorí autori ich považujú za terapeutický test pri osteomalácii z deficitu vitamínu D (13).

Nevyhnutná je samozrejme kalciová suplementácia, zvlášť pri deficite. Inicialne 50mg/kg/d p.o., eventuálne 1 – 2 mg Ca/kg i.v. Potom sa dávka upravuje podľa doporučených schém pre vek (13). K dispozícii sú soli s rôznym obsahom kalcia (napr. glukonát – 9 %, laktát – 13 %, chlorát – 18 %, fosfát – 23 % a karbonát – 40 %).

Výber dávky a preparátu je daný typom osteomalácie a prítomnosťou pridružených ochorení. Napr. kalciumkarbonát (obsahuje najviac kalcia) sa zle vstrebáva u starých ľudí so žalúdočnou hypoaciditou, kalciumchlorid zvyšuje systémovú acidózu, ktorú naopak koriguje kalciumlaktát (a dobre sa aj znáša), ale obsahuje málo kalcia. Odporúča sa podávať kalciové preparáty vo viacerých dávkach, ale hlavne vo večerných hodinách. Pri poruche vstrebávania vápnika, alebo v úvode liečby algického syndrómu možno podať vápnik v pomalej infúzii (3 – 4 hod.) vo forme napr. 5 – 10 amp. kalciumglukonátu do 500 ml 5 %-nej glukózy, alebo fyziologického roztoku a podať kúru 5 – 10 infúzií.

Pri osteomaláciách z nedostatku fosfátov je nutné **podávať fosfáty** aspoň v dávke 1 – 2 g denne, maximálne však 3 g elementárneho fosforu. Toto množstvo sa nachádza v 4 – 6 g natrium hydrogénfosforečnanu, alebo 4,6 – 9,2 g natrium fosforečnanu. Dennú dávku je potrebné počas dňa rozdeliť na 4 časti. Niektorí autori doporučujú u niektorých foriem aj suprafyziologické dávky (až 2 ug) kalcitriolu, najlepšie na noc (18).

Cvičenie

Nevyhnutnou súčasťou liečby je **cvičenie**. Niektorí autori odporúčajú zaťažovanie kostí až po 3 – 6 mesiacoch liečby ako prevenciu defor-

mít. Na druhej strane sa však v zaťažovaných kostiach lepšie ukladá vápnik a cieľené anti-gravitačné cvičenie môže remodeláciou kosti reparať aj vzniklé deformity. Niekedy je však nutné deformity korigovať pomocou protetických pomôcok, alebo operácie.

Literatúra

- Hahn TJ. Metabolic Bone Disease. In: Textbook of Rheumatology, 4th Edition, Eds. Kelly WM, Harris ED, Rud dy S, Sledge C, WB Saunders Co, Philadelphia, 1993: 1593–1627.
- Kutílek Š, Bayer M, Leiská A. Křivice a její diferenciální diagnóza. Osteologický bulletin 1993: 48–64.
- Pettifor J M. Nutritional and drug-related rickets and osteomalacia, in: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 6th Edition, Ed: M.J. Favus, ASBMR Washington, 2006: 330–338.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences, Am J Clin Nutr, 2008; 87 (4): 1080S–1086S.
- Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia, J Steroid Biochem Mol Biol 2007; 103 (3–5): 620–625.
- Spustová V, Krivošíková Z, Stefková K, Dušínska M., Kudláčová M. Status vitamínu D v slovenskej populácii. Osteolog bull 2008; 13 (3): 135.
- Stecová A, Dobáková E, Kilián P, Payer J, Killinger Z, Kmečová Z, Masaryk P, Spustová V, Tomková S, Vaňuga P. D vitamín u premenopauzálnych žien, Osteolog bull 2008; 13(3): 136.
- Holick M F. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis, Drugs Aging, 2007; 24 (12): 1017–1029.
- Singer FG. Metabolic Bone Disease, in: Textbook of Rheumatology, 1st Edition, Eds. Kelly WM, Harris ED, Ruddy S, Sledge C, WB Saunders Co, Philadelphia 1981: 1709–1952.
- Stamp TCB. Rickets and osteomalacia. In: Rheumatology, Eds. Klippel JH, Dieppe PA. Mosby, St. Louis, 1994: 735.1–735.12.
- Alon U S. Hypophosphatemic vitamin D resistant rickets, in: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 6th Edition, Ed: Favus MJ, ASBMR Washington 2006: 342–345.
- Jakob F. Metabolic bone diseases. Internist (Berl) 2007; 48 (10): 1101–1117.
- Kocián J. Osteoporóza a osteomalácie. Triton, Praha 1995: 171s.
- Pitt M.J. Rickets and osteomalacia, in: Diagnosis of Bone and Joint Diseases, 2nd Edition, Eds: Resnick D, Ni wayama G, W.B. Saunders Co, Philadelphia 1988: 2087–2120.
- Bayer M, Kutílek Š. Metabolizmus kalcia a fosforu v detském věku, Čs Pediatie 1993; 48: 665–669.
- Bhalla AK. Osteoporosis and osteomalacia, In: Oxford Textbook of Rheumatology, Vol 2., Eds. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN. Oxford University Press Oxford: 1005–1024.
- Jan de Beur SM. Tumor induced osteomalacia. In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 6th Edition, Ed: M.J. Favus, ASBMR Washington 2006: 345–351.
- Demay MB. Rickets caused by impaired vitamin D activation and hormone resistance: Pseudovitamin D deficiency rickets and hereditary vitamin D resistant rickets. In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 6th Edition, Ed: M.J. Favus, ASBMR Washington, 2006: 338–341.

MUDr. Pavol Masaryk, CSc.

Národný ústav reumatických chorôb
Nábřeží I. Krasku 4, 021 01 Piešťany
masaryk@nurch.sk

