

Osteoporóza a systémová skleróza

P. MASARYK¹, J. LUKÁČ¹, A. LETKOVSKÁ¹, J. ROVENSKÝ¹

¹Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

SÚHRN

Masaryk P., Lukáč J., Letkovská A., Rovenský J.: **Osteoporóza a systémová skleróza**

Autori podávajú prehľad o doterajších poznatkoch v problematike vzťahu systémovej sklerózy a osteoporózy. Na základe doteraz publikovaných prác nemožno potvrdiť systémovú sklerózu ako nezávislý rizikový faktor osteoporózy, keďže sa tu môžu podieľať aj ďalšie faktory: predčasná menopauza, nízka svalová a tuková hmota, nízky BMI, rozsah kožného postihnutia, prítomnosť kalcinózy, orgánové postihnutie a lieky. Závažnosť oplyvnenia kostného metabolizmu je porovnateľná s reumatoidnou artritídou.

Kľúčové slová: systémová skleróza, osteoporóza

SUMMARY

Masaryk P., Lukáč J., Letkovská A., Rovenský J.: **Osteoporosis and systemic sclerosis**

Authors review actual knowledge about problem of relation of systemic sclerosis and osteoporosis. On the basis of published data systemic sclerosis can not be confirmed as an independent risk factor of osteoporosis. Many other factors coincide here: preliminary menopause, low muscle mass, low fat mass, low BMI, extension of cutaneous defects, presence of calcinosis, other organs damage and drugs. Seriousness of bone injury is comparable with that seen in rheumatoid arthritis.

Keywords: systemic sclerosis, osteoporosis

Osteologický bulletin 2008;13(3):102–105

Adresa: MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Nábřeží I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, Slovenská republika, e-mail: masaryk@nurch.sk

Došlo do redakcie: 30. 6. 2008

Prijato k tisku: 25. 8. 2008

Úvod

Systémová skleróza (SSc) patrí medzi systémové choroby spojiva. Je to chronické ochorenie, ktoré postihuje kožu, pohybový aparát a vnútorné orgány. Vyznačuje sa prevažne fibroproduktívnymi zmenami v spojivovom tkanive, nadprodukciou kolagénu, zmenami mikrovaskulatury, ako i poruchami humorálnej a celulárnej imunity. Pre klinický obraz je charakteristické tuhnutie (skleróza) kože [1]. Popri systémovej skleróze sa vyskytuje aj ohraničená sklerodermia (scleroderma circumscripta), pri ktorej sa patologické zmeny vyskytujú predovšetkým na koži (napr. lineárna skleróza, morfea apod.).

SSc sa ďalej delí na limitovanú formu (kožné postihnutie sa obmedzuje na distálne časti končatín, tvár a krk) a difúznú – s postihnutím kože tváre trupu i končatín. Difúzna forma je častejšie spätá s orgánovým postihnutím. Zvláštnym variantom SSc je tzv. CREST syndróm (Calcinosis, Raynaudov fenomén, Ezofageálna hypomotilita, Sklerodaktília, Teleangiektázie). Kalcinóza sa prejavuje podkožnými depozitmi amorfného kalcium hydroxyapatitu vo forme pleomorfných kryštálov. Sú lokalizované najčastejšie na bruškách prstov a iných miestach, ktoré sú vystavené opakovanému tlaku a mikrotraume (burza olecrani, extenzorovaná strana predlaktí, prepatelárna a infrapatelárna burza, gluteálna oblasť) (obr. 1 a 2). Častejšia je u dlhotrvajúcej limitovanej formy [2]. Pacienti s kalcinózou majú normálne sérové koncentrácie kalcia, fosforu, parathormónu aj alkalické fosfatázy. Nie je teda dôsledkom poruchy kalciového metabolizmu, ale lokálnych zmien v postihnutých tkanivách

(dystrofická kalcifikácia). Je však predpoklad, že kalcinóza by mohla znižovať skeletálne depozity kalcia a tým viesť k osteoporóze.

Z hľadiska patogenézy patrí systémová skleróza k autoimúnnym chorobám, ktoré sú vo všeobecnosti často sprevádzané poruchami kostného metabolizmu až vývojom sekundárnej osteoporózy. Najpodrobnejšie je táto problematika rozpracovaná pri reumatoidnej artritíde (RA), systémovej lupus erythematosus (SLE) a ankylozujúcej spondylitíde (AS). Štúdie vzťahu osteoporózy a systémovej sklerózy sú veľmi zriedkavé a s malým počtom probandov, ktoré neumožňujú podrobnejšiu subanalýzu.

Systémová skleróza a riziko zlomenín

Výskytu zlomenín u pacientov sa venuje zatiaľ jediná štúdia kanadských autorov, ktorí porovnávali riziko osteoporózy u pacientov so sklerózou, s reumatoidnou artritídou a inými nezápalovými reumatickými chorobami (NRC). Dotazníkovou metódou vyšetrili celkovo 517 probandov (129 s SSc, 158 s NRC a 230 s RA), pričom zloženie z hľadiska veku a pohlavia v jednotlivých podskupinách bolo podobné. Výskyt všetkých manifestných zlomenín bol nasledovný: SSc: 35 %, NRC: 43 %, RA: 37 %, výskyt osteoporotických zlomenín: SSc: 4 %, NRC: 11 %, RA: 11 %, pričom rozdiely bol nesignifikantné [3].

Systémová skleróza a kostná denzita

Tejto problematike je venované najviac štúdií, ktoré sa však líšia použitými detekčnými metódami, definíciou osteo-

oporózy, počtom probandov a zložením študovanej populácie. Ich výsledky sú preto veľmi ťažko porovnateľné.

Zvýšenú rtg transparentiu pacientov s SSc popísali už v roku 1981 Blocka a kol [4]. Práce s dvojfotónovou absorpciometriou (DPA) (1983 Serup a kol, 1991 La Montagna a kol) tiež poukázali na zníženie obsahu kostného minerálu u pacientov so SSc. Vzhľadom k tomu, že táto metodika bola obmedzená len na meranie oblasti rádia, nemohla odrážať pomery ostatného skeletu [5,6].

Výsledky merania dvojfotónovou rtg absorpciometriou (DEXA) u pacientov s SSc prvý krát publikovali v roku 1995 talianski autori Di Munno a kol [7]. 43 žien s SSc porovnali s 50 zdravými kontrolami. Zistili nižšie hodnoty BMD vo všetkých meraných lokalitách (rádius, chrbtica, celé telo). Výskyt osteoporózy (definovanej ako Z skóre pod -2) bol nasledovný: rádius - 34, 9 % (kontroly - 8 %), chrbtica - 32,6 % (kontroly - 8 %), celé telo - 23,6 % (kontroly 4 %). Difúzna forma mala nižšiu BMD ako limitovaná. Autori našli negatívnu koreláciu s trvaním ochorenia, ale prítomnosť kalcinozy nekorelovala s BMD. Zníženie BMD v oblasti femuru (ale nie chrbtice) našiel aj Carbone a kol, ale len na súbore 15 pacientov [8].

Opačné výsledky publikovali v roku 1997 brazílski autori, ktorí nenašli zníženú kostnú densitu v žiadnej meranej lokalite u 25 pacientiek so SSc, ani rozdiel medzi difúznou a limitovanou formou. Pacientky s kalcinozou mali však zníženú BMD v oblasti femuru [9].

Neumanová v roku 2000 prezentovala naopak zvýšenú kostnú densitu v súbore 30 pacientov: 20 % v oblasti chrbtice a 43,3 % v oblasti femuru. Osteoporózu našla len u jedného (3 %) pacienta a osteopéniu u 11 (36,7 %). Tiež nenašla rozdiel medzi difúznou a limitovanou formou [10].

V roku 2004 Frediani a kol použili pri vyšetrení popri denzitometrii aj kvantitatívnu ultrasonometriu. V súbore 57 pacientiek s SSc zistili zníženú BMD aj SI oproti 50 zdravým kontrolám v oblasti chrbtice a päty. V týchto miestach je prevaha trabekulárnej kosti, z čoho usúdili, že osteoporóza pri SSc sa môže podobáť postmenopauzálnnej. Našli aj rozdiely medzi difúznou a limitovanou formou a prítomnosť orgánového postihnutia korelovala so znížením BMD [11,12].

K opačným výsledkom dospeli v roku 2005 brazílski autori v súbore 61 pacientiek. Zníženie BMD našli len na krčku femuru bez korelácie s formou sklerodermie [13].

Vysokú frekvenciu osteoporózy u 43 postmenopauzálnych pacientiek s SSc oproti kontrolám (chrbtica: 32,5 %, vs. 14,8 %, femur: 51,1 %, vs. 19,2 %)

našli iní brazílski autori [14]. Títo autori súčasne merali denzitometricky aj zloženie tela a zistili nižšiu svalovú hmotu a obsah tuku u pacientiek s SSc. Štatisticky potvrdili SSc ako nezávislý rizikový faktor pre zníženú BMD!

Prehľad štúdií kostnej denzity u SSc zobrazuje *tabuľka 1*.

Systémová skleróza a markery kostného obratu

U pacientov so SSc neboli pozorované patologické odchýlky v základných ukazovateľoch fosfokalciového metabolismu (Ca, P, ALP, PTH). V prípade markerov kostného obratu nastávajú určité metodologické problémy v interpretácii výsledkov. Pri SSc dochádza k nadprodukcii kolagénu a následnej fibróze mäkkých tkanív. Degradčný produkt kolagénu – pyridinolin v moči (Pyr) sledovali u pacientov so SSc La Montagna a kol. [15]. U 22 pacientov našli signifikantnú koreláciu s BMD ultradistálneho aj proximálneho rádia, z čoho usúdili, že pri SSc je zvýšená kostná resorpcia. Hladiny Pyr však nekorelovali s vekom, menopauzálnym statusom, rozsahom kožného postihnutia, ani inými markermi (Ca, P, ALP, osteokalcin, PTH, kalcitonin). Autori vychádzali z úvahy, že pyridinolinové spojky sú lokalizované

Obr. 1
Kalcinóza v oblasti ruky



Obr. 2
Kalcinóza – RTG prejavy



v kolagénach I, II, III, V a XI hlavne v kosti a chrupavke, ale nie v koži. Stone a kol. však našli zvýšené hodnoty hydroxylsylypyridinolinu (HP) a lysylpyridinolinu (LP) v moči pacientov s SSc (bez ohľadu na prítomnosť osteoporózy). Keďže podiel HP: LP v kosti je 3,5 : 1, autori navrhli stanovenie pyridinolinu z mäkkých tkanív jednoduchou rovnicou $stHP = HP - 3,5 * LP$, pričom tiež prezentovali jeho zvýšené hodnoty v moči [16].

Kolektív slovenských a maďarských autorov zistil zvýše-

né parametre Pyr aj Dpyr u pacientov so SSc, Raynaudovho femonénu a osteoporózou [17]. Hodnoty pyridinolinu z mäkkých tkanív (stPyr) boli pritom najvyššie práve u sklerodermie. Autori následne publikovali prácu, kde zistili 2x vyšší obsah pyridinolinu vo viacerých tkanivách (koža, fascia, endokard, mechúr) u pacientov s difúznou formou systémovej sklerozy [18]. Hladiny pyridinolinu v moči u pacientov so SSc nemusia teda odrážať metabolické procesy v kosti a špecifickým parametrom sa javí Dpyr.

Tabulka 1
Prehľad štúdií kostnej denzity pri sklerodermii

Autor	Metóda merania	Pacienti	Oblasť merania	Výskyt osteoporózy	Kožná forma	Kalcinóza postihnutie	Orgánové
Serup, 1983	DPA	37 muži + ženy	R↓	0	0	+	0
La Montagna, 1991	DPA	90 žien	R↓	0	–	0	0
Di Munno, 1995	DEXA	43 žien	R↓, L↓, CT↓	R:34 % L:32 % CT:23 %	+	–	0
Da Silva, 1997	DEXA	25 žien	L-, F-, CT-	0	0	+	0
Carbone, 1999	DEXA	15 žien	F↓, L-	0	0	0	0
Neumanová, 2000	DEXA	30 žien	F↑, L↑	3 %	–	0	0
Frediani, 2004	DEXA	47 žien	F↓, L↓, CT↓ Päta (SI) ↓	12 %	+	0	+
Sampaio, 2005	DEXA	61 žien	F↓, L↓	23 %	–	0	0
Souza, 2006	DEXA	43 PM žien	F, L (	L: 32 % F: 51 %	0	0	0
Alexandersson, 2007	DEXA	24 muži + ženy	O	12,5 %	0	0	0
Yuen, 2008	DEXA	129 muži+ ženy	F↓, L↓	19 %	–	0	0

Legenda:

0 – údaj neznámy, – neprítomná korelácia, + prítomná korelácia, R – radius, F – femur, L – lumb. Chrbtica, CT – celé telo

Tabulka 2
Hodnoty Z skóre a výskyt osteoporózy a zlomenín u reumatických chorôb

Diagnóza	Počet	L1–L4 (Z skóre)	Femur (Z skóre)	Osteoporóza (%)	Zlomeniny (%)
Ankylozujúca spondylitída	80	–1,26	–1,02	50 %	41 %
Juvenilná idiopat.artrit.	79	–1,54	–0,66	40 %	24 %
Psoriatická artritída	112	–0,51	–0,15	20 %	39 %
Polymyozitída	33	–0,56	–0,53	20 %	33 %
Systémová skleróza	98	–0,64	–0,61	37 %	29 %
Reumatoidná artritída	652	–0,65	–0,55	45 %	33 %
Systémový lupus eryth.	199	–0,86	–0,74	37 %	29 %
Sjogrenov sy.	55	–0,39	–0,03	23 %	41 %
Osteoartróza	76	+0,63	+0,34	23 %	46 %
Kontroly	3 289	–0,04	–0,10	31 %	38 %

Alexanderson a kol stanovovali aj iné parametre kostného metabolizmu (CTx, PINP, osteokalcin na vzorke 24 pacientov so SSc z islandskej databázy a nenašli žiadne patologické odchýlky s výnimkou nízkeho U-Ca [19].

Rizikové faktory osteoporózy pri systémovej skleróze

Kostná hmota pri systémovej skleróze môže byť negatívne ovplyvnená celým radom faktorov ako redukovaná fyzická aktivita v dôsledku základnej choroby, znížená slnečná expozícia, porucha kalciového metabolizmu v dôsledku postihnutia GIT a obličiek, liečba kortikoidmi a cytostatikami [7,11].

V doteraz publikovaných štúdiách boli ako signifikantné rizikové faktory osteoporózy autormi potvrdené nasledovné: predčasná menopauza [5], stav výživy – BMI [13], nízka svalová hmota a nízky obsah tuku [14], trvanie ochorenia [7], prítomnosť difúznej formy kožného postihnutia [7,11], kalcinoza [6,9], orgánové postihnutie [12]. Tieto údaje sú však len sporadické a väčšina štúdií rizikové faktory neštudovala komplexne. Pozoruhodný je fakt, že podiel kortikoidov a cytostatík vo výskyte osteoporózy pri SSc v práci brazílskych autorov nebol potvrdený [13]. Autori to vysvetľujú malými dávkami a zriedkavým podávaním týchto liekov u SSc.

Porovnanie SSc s inými reumatickými chorobami

Yuen a kol. porovnali systémovú sklerozu s reumatoidnou artritídou (RA) a inými nezápalovými reumatickými chorobami. (NRC) z hľadiska rizika osteoporózy [3].

Dotazníkovou metódou vyšetrili 129 pacientov s SSc, 230 pacientov s RA a 158 pacientov s NRC. Prevalencia osteoporózy (19,4 %, 16,7 %, 12,2 %,) u SSc bola podobná ako pri RA, ale vyššia ako u NRC. Medzi chorobami neboli rozdiely z hľadiska výskytu akýchkoľvek zlomenín (35 %, 37 %, 43 %) a ani osteoporotických zlomenín (4 %, 11 %, 11 %). Priemerné T skóre nasledovné: L-chrbtica (SSc: -1,01, RA: -0,97), krčok femuru (SSc: -2,07, RA: -1,46, $p = 0,01$), celkový femur (SSc: -1,52, RA: -1,25). Výskyt osteoporózy a zníženie BMD pri SSc bolo teda porovnateľné s RA, ktorá predstavuje modelovú nozologickú jednotku a výrazný rizikový faktor sekundárnej osteoporózy.

V našej práci sme tiež porovnávali výskyt osteoporózy u vybraných reumatických chorôb [20]. Aby sme sa vyhlížali skresleniu z hľadiska veku a pohlavia, na porovnanie BMD sme použili Z skóre. Toto bolo u pacientov s SSc tiež podobné RA, ale podstatne nižšie ako u pacientov s OA, čomu zodpovedal aj vyšší výskyt osteoporózy. Paradoxne vyššiu prevalenciu akýchkoľvek zlomenín sme našli u pacientov s OA nielen oproti SSc a RA, ale aj iným zápalovým reumatickým chorobám. Predpokladáme tu iné, extraskeletálne mechanizmy zlomenín (častejšie pády v dôsledku porúch stability a mechaniky chôdze, či iné senzomotorické poruchy); *tabuľka 2*.

Záver

Systémová skleróza vo vzťahu k osteoporóze je zatiaľ málo známy a málo študovaný problém. Hlavným dôvodom je

malý počet pacientov a množstvo skresľujúcich faktorov, ktoré ovplyvňujú analýzu údajov. Na základe doteraz publikovaných prác nemožno SSc potvrdiť ako nezávislý rizikový faktor osteoporózy, úlohu tu môžu hrať aj ďalšie faktory: predčasná menopauza, nízka svalová a tuková hmota, nízky BMI, rozsah kožného postihnutia, prítomnosť kalcinózy, orgánové postihnutie a podávanie kortikoidov a cytostatík. Závažnosť ovplyvnenia kostného metabolizmu je porovnateľná s reumatoidnou artritídou. Významné metodologické problémy sa týkajú monitorovania kostného obratu, keďže stanovovanie degračných produktov kolagénu nemusí odrážať stav kostného metabolizmu pre vysoký obsah kolagénu v mäkkých tkanivách pacientov s SSc.

Publikácia je súčasťou grantu MZ SR 2005/19-NURCH-03.

Literatura:

- Lukáč J: Systémová skleróza – skleroderma, Šeba, Puchov, 1998, 368s.
- Louks J, Pope JE: Osteoporosis in scleroderma, Semin Arthritis Rheum 2004;34:678–682.
- Yuen SY, Rochweg B, Ouimet J, Pope JE: Patients with scleroderma may have increased risk of osteoporosis. A comparison to rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal conditions, J Rheumatol, 2008 Apr 15 (Epub).
- Blocka KLN, Basset LW, Furst DE: The arthropathy of advanced progressive systemic sclerosis: a radiographic survey. Arthritis Rheum 1981;24:874–884.
- La Montagna G, Vatti M, Valentini G, Tirri G: Osteopenia in systemic sclerosis. Evidence of a participating role of earlier menopause. Clin Rheumatol 1991;10:18–22.
- Serup J, Hagdrup HK, Tvedegaard E: Bone mineral content in systemic sclerosis measured by photon absorptiometry, Acta Dermatoven 1983;63:235–237.
- Di Munno O, Mazzantini M, Massei P, Ferdeghini M, Pitaro O, Latorraca A, Ferri C: Reduced bone mass and normal calcium metabolism in systemic sclerosis with and without calcinosis, Clin Rheumatol 1995;14(4):407–412.
- Carbone L, Tylavsky F, Wan J, McKown K, Cheng S: Bone mineral density in scleroderma, Rheumatology 1999;38:371–372.
- Da Silva HC, Szejnfeld VL, Assis LS, Sato EI: Study of bone density in systemic scleroderma, Rev Assoc Med Bras 1997;43(1):40–46.
- Neumann K, Wallace DJ, Metzger AL: Osteoporosis – less than expected in patients with scleroderma? J Rheumatol 2000;27:1822–23.
- Frediani B, Baldi F, Falsetti P, Acciai C, Filippou G, Spreafico A, Chellini F, Capperucci C, Filippini P, Galeazzi M, Marcolongo R: Bone mineral density in patients with systemic sclerosis, Ann Rheum Dis 2004;63:326–327.
- Frediani B, Baldi F, Falsetti P, Acciai C, Filippou G, Spreafico A, Chellini F, Capperucci C, Filippini P, Galeazzi M, Marcolongo R: Bone mineral density in patients with systemic sclerosis, Ann Rheum Dis 2004;63:326–327.
- Sampaio-Barros PD, Costa-Paiva L, Filardi S, Sachetto Z, Samara AM, Marques-Neto JF: Prognostic factors of low bone mineral density in systemic sclerosis, Clin Exp Rheumatol 2005;23:180–184.
- Souza RB, Borges CT, Takayama L, Aldrich JM, Pereira RM: Systemic sclerosis and bone loss: the role of the disease and body composition, Scand J Rheumatol 2006;35(5):384–387.
- La Montagna G, Baruffo A, Abbadesa S, Maja L, Tirri R: Evidence for bone resorption in systemic sclerosis, J Rheumatol 1995;22:797–799.
- Stone PJ, Korn JH, North H: Cross-linked elastin and collagen degradation products in the urine of patients with scleroderma, Arthritis Rheum 1995;38:517–524.
- Ištók R, Czirkaj I, Lukáč J, Stančíková M, Rovenský J: Increased urinary pyridinoline cross-link compounds of collagen in patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon, Rheumatology (Oxford) 2001;40:140–146.
- Ištók R, Czirkaj I, Lukáč J, Stančíková M, Rovenský J: Increased urinary pyridinoline cross-link compounds of collagen in patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon, Rheumatology (Oxford) 2001;40:140–146.
- Alexandersson BT, Geirsson AJ, Olafsson I, Franzson L, Sigurdsson G, Gudbjornsson B: Bone mineral density and bone turnover in systemic sclerosis, Laeknabladid 2007;93(7–8):535–541.
- Masaryk P, Letkovská A, Lukáč J, Žlínay D, Raffayová H, Rovenský J: Kostná denzita u vybraných zápalových reumatických chorôb, Osteol Bull 2007;12(3):132–132.