

lek. Marta Janicka - Szczepaniak

**Ocena czynników ryzyka obniżenia gęstości mineralnej
kości u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem
stawów z uwzględnieniem stężeń markerów obrotu
kostnego**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Smolewska

Klinika Kardiologii i Reumatologii Dziecięcej
II Katedra Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik Kliniki i Katedry: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Smolewska

Łódź 2018

9. Streszczenie

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) zajmuje nadrzędne miejsce w grupie przewlekłych artropatii zapalnych wieku rozwojowego. Schorzenie to obejmuje heterogenną grupę zapaleń stawów o nieznannej etiologii, które rozpoczynają się przed 16. rokiem życia, trwają nieprzerwanie przez co najmniej 6 tygodni. Do rozpoznania niezbędne jest wykluczenie wszystkich znanych czynników etiologicznych zapaleń stawów. Najcięższym przebiegiem i najpoważniejszymi następstwami charakteryzuje się postać układowa. Do leków stosowanych w terapii MIZS należą glikokortykosteroidy (GKS) oraz leki modyfikujące przebieg choroby. W przypadku oporności na powyższe leczenie istnieje możliwość zastosowania terapii biologicznej.

Istotne znaczenie w patogenezie przewlekłego procesu zapalnego w MIZS odgrywa zaburzona równowaga między cytokinami pro- i przeciwzapalnymi, co w efekcie inicjuje procesy prowadzące do destrukcji stawów oraz rozwoju osteoporozy (wynikającej zarówno z dużej aktywności zapalnej samej choroby jak i stosowanego leczenia, w tym GKS).

Główne działanie GKS na tkankę kostną polega na hamowaniu procesu kościotworzenia. Nawet umiarkowane dawki GKS hamują zarówno proliferację, jak i dojrzewanie komórek prekursorowych osteoblastów (osteoblastogenezę), a także wpływają na skrócenie czasu przeżycia osteoblastów. W konsekwencji intensywne glikokortykosteroidoterapia może prowadzić do obniżenia gęstości mineralnej kości, a nawet osteoporozy ze złamaniami.

Osteoporoza jest uogólnioną chorobą szkieletu, charakteryzującą się niską masą kostną i zaburzeniem mikroarchitektury kości, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia odporności mechanicznej kości i zwiększenia podatności na złamania. Obecnie obowiązują uaktualnione kryteria diagnostyczne dla rozpoznania osteoporozy u dzieci i młodzieży opracowane przez grupę ekspertów z dziedziny pediatrii Międzynarodowego Towarzystwa Klinicznej Densytometrii (*ang. International Society for Clinical Densitometry, ISCD*). Powszechnie stosowaną metodą oceny BMD, zarówno w diagnozowaniu osteoporozy i zwiększonego ryzyka złamań, jak i monitorowaniu skuteczności leczenia, jest **dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska (densytometria metodą DXA)**. U dzieci powyżej 5 r.ż. preferuje się badanie odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L1-L4) oraz całego szkieletu (*ang. total body less head, TBLH*). Wynik badania wyrażony jest za pomocą wskaźników porównujących BMD osoby badanej z BMD rówieśników (Z-score).

Wg danych z piśmiennictwa charakter przemian kostnych – nasilenie resorpcji lub kościotworzenia – dobrze odzwierciedlają biochemiczne markery obrotu kostnego, których stężenia we krwi zmieniają się w zależności od procesów przebudowy w obrębie szkieletu. W pracy posługiwano się następującymi markerami, które potencjalnie mogą być przydatne w monitorowaniu obniżania BMD w przebiegu MIZS: bCTx, BAP, OC, OPG oraz RANKL. bCTx jest uwalniany do krwiobiegu podczas resorpcji kości i może służyć jako marker dla degradacji kolagenu typu I. BAP z kolei jest markerem aktywności osteoblastów, syntetyzowanym przez osteoblasty i zlokalizowanym na ich błonach; inicjuje mineralizację kości. Kolejnym markerem jest OC, która należy do podstawowych niekolagenowych białek macierzy kostnej. Jest syntezowana przez osteoblasty, odontoblasty i hipertroficzne chondrocyty. Kolejny marker obrotu kostnego - RANKL - jest białkiem produkowanym przez osteoblasty i komórki zrębu szpiku. RANKL łączy się ze znajdującym się na preosteoklastach błonowym białkiem RANK, co pobudza preosteoklasty do dojrzewania w kierunku osteoklastów oraz promuje osteolizę. OPG jest rozpuszczalnym receptorem-pułapką dla RANKL. Neutralizując RANKL, hamuje osteoklastogenezę i reguluje proces osteolizy. Wzajemne oddziaływanie cząsteczek zapewnia równowagę między tworzeniem i niszczeniem kości.

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej fakty zrozumiałym jest fakt występowania możliwości zwiększonego ryzyka obniżenia BMD u dzieci z MIZS z konsekwencją w postaci zwiększonego ryzyka złamań, w porównaniu do zdrowej populacji rówieśników. Poznanie czynników wpływających na obniżenie BMD pozwoli prowadzić skuteczniejsze formy prewencji tego powikłania poprzez właściwe monitorowanie oraz suplementację preparatami wapnia, wit. D oraz odpowiednio dobrany program rehabilitacji. W wybranych przypadkach wystąpienia powikłań w postaci złamań, będzie zaś przesłanką do intensywnej interwencji farmakologicznej w postaci podaży bisfosfonianów.

Celem ogólnym pracy była ocena czynników ryzyka obniżenia BMD u pacjentów z MIZS. Cele szczegółowe obejmowały:

1. ocenę klinicznej przydatności oznaczania wybranych markerów obrotu kostnego, ocenę ich zależności od postaci choroby i stopnia jej aktywności;
2. ocenę wpływu GKS na metabolizm kostny i zdefiniowanie grupy podwyższonego ryzyka osteoporozy, a tym samym zwiększonego ryzyka złamań w badanej grupie dzieci;

3. zbadanie zależności między BMD a zwiększoną masą tkanki tłuszczowej oraz podwyższonym BMI;
4. próbę opracowania zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych dotyczących pacjentów z MIZS z obniżoną BMD.

Badanie było również próbą uzyskania odpowiedzi na pytanie, czy zasadne jest, poza oceną densytometryczną, rutynowe oznaczanie stężeń wybranych markerów obrotu kostnego u wszystkich pacjentów z MIZS.

Badanie prowadzono w latach 2014 - 2018 w Klinice Kardiologii i Reumatologii Dziecięcej II Katedry Pediatrii. Do badania włączono 59 pacjentów z rozpoznaniem MIZS w różnym stadium zaawansowania (świeże rozpoznanie, choroba w okresie remisji, utrzymywanie się objawów pomimo dotychczasowego leczenia) w wieku 5-18 lat. Pacjenci zakwalifikowani do badania zostali również poddani ocenie klinicznej, rozwoju fizycznego oraz laboratoryjnej z uwzględnieniem parametrów stanu zapalnego, hematologicznych i biochemicznych. Dodatkowo oznaczono parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz markery obrotu kostnego: bCTx, BAP, OC, OPG i RANKL. BMD badano za pomocą **dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (densytometria metodą DXA) odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L1-L4) oraz całego szkieletu (TBLH)**. W interpretacji badania **densytometrycznego uwzględniono również masę mięśniową i tłuszczową**. Ponadto u każdego pacjenta przeanalizowano dotychczasową farmakoterapię (dawki i czas trwania glikokortykosteroidoterapii, leki modyfikujące przebieg procesu chorobowego oraz leki biologiczne). Aktywność choroby u pacjentów z MIZS została wyrażona za pomocą skali JADAS 27.

Biorąc pod uwagę aktywność choroby, u 74,6% pacjentów wykazano dodatni wynik wskaźnika JADAS27. Analizując wyniki DXA, średnie wartości Z-Score TBLH wynosiły $-0,86 \pm 1,25$ (w tym 16,9% pacjentów z Z-Score poniżej $-2,0$), natomiast średnie wartości Z-Score Spine wynosiły $-0,86 \pm 1,38$ (w tym 20,3% pacjentów z Z-score poniżej $-2,0$).

Nie wykazano zależności pomiędzy stężeniami markerów obrotu kostnego i wynikami DXA oraz uwzględnionymi parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej. Stężenie OPG i BAP ujemnie korelowało z wiekiem w chwili włączenia do badania i wiekiem rozpoznania. Korelacja między OC i wiekiem w chwili włączenia do badania była na granicy istotności statystycznej. Stężenia bCTx były niezależne od wieku. RANKL wyłączono z dalszej analizy ze względu na brak zależności z innymi markerami obrotu kostnego.

Stężenie bCTX było wyższe u pacjentów z dodatnim wynikiem skali JADAS27. Stężenie OPG było wyższe u pacjentów leczonych biologicznie w porównaniu z grupą chorych leczonych konwencjonalnie. Wyniki pomiaru gęstości mineralnej kości (Z-score Spine) były wyższe w nielicznej grupie pacjentów bez GKS.

Nie wykazano zależności pomiędzy masą tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej a BMD w zależności od podtypu MIZS, stosowanego leczenia oraz aktywności choroby. Po skorelowaniu masy tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej z markerami obrotu kostnego stwierdzono, iż masa mięśniowa ujemnie koreluje z osteoprotegeryną, natomiast BAP ujemnie koreluje zarówno z masą mięśniową jak i z masą tłuszczową.

Biorąc pod uwagę kryterium zaawansowania radiologicznego choroby wg Steinbrockera w grupie pacjentów z niezerowym okresem Steinbrockera (obecne zmiany radiologiczne I-III st) wykazano niższą wartość Total Body Z-Score ($p=0,010$).

Uzyskane wyniki mogą dostarczyć nowych danych przydatnych do monitorowania aktywności procesu chorobowego oraz indywidualnego dostosowania farmakoterapii, a tym samym mogą być pomocne w zapobieganiu rozwojowi i leczeniu osteoporozy u pacjentów z MIZS.

Wnioski:

- 1) Pacjenci z MIZS z dużą aktywnością choroby, wymagający intensywnej glikokortykosteroidoterapii stanowią szczególną grupę ryzyka obniżenia gęstości mineralnej kości.
- 2) W MIZS GKS nasilają w szczególności procesy resorpcji kości, najbardziej wyrażone w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. W związku z tym, pacjenci wymagający intensywnej steroidoterapii (w szczególności chorzy z postacią układową MIZS) należą do grupy podwyższonego ryzyka osteoporozy, a tym samym zwiększonego ryzyka złamań kompresyjnych kręgow.
- 3) Z uwzględnionych w pracy markerów obrotu kostnego oznaczenie stężenia bCTX (jako markera resorpcji kości) oraz OPG (jako markera kościotworzenia) może być wykorzystywane w codziennej opiece nad pacjentem z MIZS.
- 4) Dodatkowo oznaczenie stężenia bCTX mogłoby być wykonywane u pacjentów z MIZS z dużą aktywnością choroby jako markera „prewencji” osteoporozy.

- 5) Uwzględnione w pracy stężenia markerów obrotu kostnego nie zależą od postaci MIZS.
- 6) Nie wykazano zależności pomiędzy BMD a zwiększoną masą tkanki tłuszczowej oraz podwyższonym BMI.
- 7) Pacjenci z MIZS z obniżoną BMD wymagają suplementacji witaminą D (dawka dostosowana indywidualnie, w zależności od jej stężenia w surowicy) oraz preparatami wapnia, a także zbilansowanej diety i odpowiedniego doboru rehabilitacji. W przypadku złamań osteoporotycznych zasadne wydaje się zastosowanie w leczeniu bisfosfonianów.
- 8) W grupie pacjentów z dużą aktywnością choroby (wyrażonej zarówno za pomocą skali JADAS27 jak i zaawansowania radiologicznego wg Steinbrockera), wymagających intensywnej glikokortykosteroidoterapii badania densytometryczne metodą DXA należy wykonywać co 6 miesięcy.