

Poruchy metabolismu kostní tkáně u některých kožních chorob

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., doc. MUDr. Pavel Živný, CSc., MUDr. Ladislava Pavlíková

Osteocentrum, ÚKBD, LF UK a FN Hradec Králové

Mezi metabolismem kostní tkáně a kožními onemocněními existuje mnoho vazeb, většinou prozatím nedostatečně definovaných. Chronická zánětlivá onemocnění obvykle vedou k poklesu kostní minerální hustoty a zvýšenému riziku fraktur; u pacientů s psoriázou však nejsou dosavadní studie jednoznačné. Za prokázané je možno považovat zvýšené riziko osteoporózy a zlomenin u mužů, trpících psoriázou. Dlouhodobé podávání glukokortikoidů je nepochybně spojeno s rizikem vzniku osteoporózy a u nemocných léčených vyššími dávkami glukokortikoidů je na toto riziko potřeba myslet a včas konsultovat osteologické pracoviště.

Klíčová slova: osteoporóza, psoriáza, RANKL/RANK, glukokortikoidy.

Disorders of bone metabolism in some skin diseases

Strong connections exist between the bone metabolism and skin diseases. Most of the interactions are still not fully described. Any chronic inflammation should be considered as a risk of bone mineral density decline, leading to the increased risk of fractures. Up to now there is no strong consensus about the situation in psoriatic patients and literature is inconsistent. Most of the studies confirm the increased risk of osteoporosis in psoriatic men. Long-term use of glucocorticoids is undoubtedly one of the risk factors for osteoporosis. By giving such kind of therapy the well-timed cooperation of dermatologist and osteologist is very important.

Key words: osteoporosis, psoriasis, RANKL/RANK, glucocorticoids.

Dermatol. praxi 2011; 5(2): 86–88

Metabolická onemocnění kostní tkáně, charakterizovaná především osteoporózou, jsou považována za civilizační chorobu a jejich výskyt v populaci je skutečně velmi vysoký. V civilizovaných zemích je 7–8 procent populace postiženo osteoporózou a „life-time“ riziko dnešních žen pro frakturu proximálního femuru je udáváno jako šestnáctiprocentní a pro osteoporotickou frakturu obrátle asi 30procentní. Osteoporóza je typickou chorobou pokročilejšího věku a se stoupající délkou života stoupá i výskyt této choroby. V laické, ale mnohdy i odborné veřejnosti je osteoporóza považována za projev pokleslé či zcela vyhaslé hormonální aktivity, následující menopauzy, a osteoporóza tedy za chorobu, považovanou za typickou postmenopauzální. Skutečností je, že pacientky s postmenopauzální osteoporózou, někdy označovanou za osteoporózu „primární“, v ordinacích osteologických pracovišť a osteocenter převažují; není to ale proto, že by jiné typy osteoporózy neexistovaly, spíše se na ně málo myslí. V realitě je pravděpodobné, že více než případů osteoporózy primární je pacientů a patientek s osteoporózou sekundární, provázející jiná onemocnění. Pacientům se sekundární osteoporózou je mnohdy věnována menší odborná pozornost, unikají specializované léčbě a porucha metabolismu kostní tkáně je mnohdy dlouhodobě přehlížena a projev se až komplikací, nejčastěji frakturou.

Vztah mezi chorobami kůže a poruchami metabolismu kostní tkáně je přitom nejen oboustranný, ale může se objevovat u mnoha situací, primárních i sekundárních onemocnění, ale může být vyvolán i léčbou a léčebnými postupy.

Chronické zánětlivé procesy

Systémová a systematická přestavba kostní tkáně, která je celoživotní, je dominantně ovládána kostními buňkami, především osteoklasty a osteoblasty. Jak osteoklasty, tak osteoblasty vznikají při každém remodelačním cyklu nově, z kmenových buněk. Osteoklasty, buňky se schopností resorpce kostní tkáně a jejího odbourávání, vznikají z buněk monocyto-makrofágové řady. Jejich diferenciaci, aktivaci, fúze do metabolicky aktivních polykaryontů a regulace jejich aktivity je ovlivňována mnoha mezbuněčnými komunikacemi, růstovými faktory, cytokiny a interleukiny. Primární diferenciaci je regulována (pozitivně stimulována) především M-CSF (monocyte-macrophage colony stimulating factor). Většina dalších aktivačních kroků je ovlivněna systémem RANK/RANKL/OPG. Za fyziologických okolností osteoblasty produkují do intracelulárního prostoru interleukin RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand). Jde o cytokin, patřící do „rodiny“ Tumor-Necrosis-Factor (TNF), který je klíčovým faktorem pro diferenciaci a aktivaci

osteoklastů. RANKL se na povrchu osteoklastů a jejich prekurzorů naváže na patřičný receptor (RANK) a po přenosu do jádra buňky spustí genovou transkripci. Tento fyziologický proces komunikace mezi osteoblasty a osteoklasty ale „funguje“ i v patologických situacích, a to nejen uvnitř kostní tkáně. Producentem RANKL jsou i jiné buňky monocyto-makrofágové řady, tedy například aktivované dendritické buňky, aktivované T lymfocyty či aktivované synoviální fibroblasty a další. V podstatě tedy každý chronický zánět může vést k nadměrné produkci RANKL a tím i k nadměrné aktivaci osteoklastů a zvýšenému odbourávání kostních struktur.

Vazba mezi některými kožními chorobami a metabolismem kostí Chronické zánětlivé procesy

Typickým chronickým onemocněním kůže se zánětlivými rysy je psoriáza. Vazba mezi psoriázou a osteoporózou byla hledána mnoha autory, je ale potřeba konstatovat, že výsledky studií nejsou zcela jednotné. Je to mnohdy způsobeno tím, že soubory (ať již pacientů či kontrol) nejsou zcela homogenní a často nedosahují potřebné velikosti. Můžeme proto najít i práce, ve kterých měly pacientky s psoriázou vyšší kostní minerální hustotu než kontroly (8). Při podrobnějším zkoumání práce ale zjistíme, že pacientky byly obéznější než kontroly, měly

vyšší fyzikou aktivitu a vysokou expozicí UVB záření (a tedy pravděpodobně vyšší hladiny vitamínu D) a v průměru pozdější nástup menopauzy. Kontrolní pacientky měly navíc sníženou kostní minerální hustotu na hranici osteopenie až osteoporózy. Mnohé práce nenacházejí žádný rozdíl v kostní minerální hustotě mezi pacienty s psoriázou a kontrolními skupinami (3). V tomto případě šlo o velmi malý soubor osmnácti pacientů, mužů i žen, z nichž někteří měli a někteří neměli psoriatickou artritidu. Délka trvání choroby byla v průměru jen 2,23 ($\pm$ 1,30) roků, vazbu mezi trváním choroby a poklesem kostní minerální hustoty nesledovali. Obdobná studie (11), která sledovala ženy s psoriázou a současně psoriatickou artritidou a muže s psoriázou bez artritidy, rovněž nenašla rozdíl v hodnotách kostní minerální hustoty proti kontrolám, ale výskyt zlomenin byl u pacientů s psoriázou významně častější ($p < 0,01$).

Jedna z největších a velmi zodpovědně připravených studií (4), do které vstoupilo celkem 7 936 pacientů s psoriázou a 148 325 kontrolních osob ovšem již konstatuje, že prevalence osteoporózy u mužů s psoriázou je signifikantně vyšší než u kontrol (3,1 % vs. 1,7 %, $p < 0,001$) a rovněž tak je vyšší u žen s psoriázou než u kontrol (22,3 % vs. 20,2 %, $p < 0,008$). Po korekci na všechny ostatní rizikové faktory a zevní vlivy zůstává výskyt osteoporózy při psoriáze signifikantně vyšší především u mužů. Bohužel nebyl udán vztah mezi délkou trvání psoriázy a výskytem osteoporózy, dá se ale předpokládat, že korelace bude nepřehlédnutelná.

Důvody, pro které jsou pacienti s psoriázou ohroženi poklesem kostní minerální hustoty a případně vznikem osteoporózy jsou evidentní. Jak již bylo zmíněno, psoriáza je nepochybně chronický zánětlivý proces, provázený aktivací imunitního systému, včetně těch imunokompetentních buněk, které jsou schopny produkce růstových faktorů a zánětlivých interleukinů. Tyto cytokiny stimulují dozrávání preosteoklastů a osteoklastů a aktivují osteoklastickou resorpci kosti. Psoriáza aktivuje produkci interferonu- γ , TNF- α , IL-12, IL-6, IL-8, IL-17 a stimuluje produkci RANKL v T a B lymfocytech i fibroblastech (11). Zvláště u pacientů, kteří mají psoriázu komplikovanou současným výskytem psoriatické artritidy, je tento vztah verifikován. Kastelan (5) například popisuje vyšší koncentrace M-CSF v systémové cirkulaci pacientů s psoriatickou artritidou a současně i vyšší hladiny RANKL, které signifikantně korelují se stupněm kostních erozí. Nález zvýšených koncentrací osteoprotegerinu (OPG) (1) je prozatím ojedinělý a bývá vysvětlován korekčními mechanismy.

I samotná léčba psoriázy může do metabolismu kostí významně zasahovat. Jak metotrexát, tak imunosupresiva typu cyklosporinu poškozují metabolismus kostí a vedou k poklesu kostní minerální denzity a riziku osteoporózy. I dlouhodobě podávané deriváty vitamínu A mohou poškozovat metabolismus kostí a zvyšovat riziko vzniku osteoporózy (7). Na druhé straně léčba UV zářením (UVB) výrazně napomáhá syntéze vitamínu D v kůži, což je pro metabolismus kosti příznivé.

Obecně lze shrnout, že pacienti s psoriázou by měli být sledováni i z hlediska rizika vzniku osteoporózy. Patofyziologické mechanismy této vazby jsou prokázány. Zvláště ohroženi jsou ti, kteří jsou dlouhodobě léčeni metotrexátem, cyklosporinem A a deriváty vitamínu A. Rizikový je i nedostatek pohybu či depresivní stav pacientů s psoriázou (9). Do jisté míry „ochranným“ faktorem před vznikem osteoporózy je UV záření a častější obezita psoriatiků. Zvláště při dlouhodobém průběhu onemocnění, navíc provázeném psoriatickou artritidou, je konzultace osteologa více než žádoucí. Popisovaný vyšší výskyt osteoporózy u mužů s psoriázou vyžaduje bližší zkoumání.

Vitamin D

Fytoplankton na této planetě dokáže syntetizovat vitamin D již více než 750 milionů let (2). Klinická manifestace nedostatku vitamínu D je známa již od dob renezanace a ještě před 120 lety mělo 80 % dětí přijatých do nemocnice v Bostonu rachitidu. Naprosto falešné představy o tom, že nedostatek vitamínu D je již historicky překonanou záležitostí vedou k těžkým důsledkům i nyní.

Zdrojem vitamínu D pro lidský organizmus je jednak potrava a jednak vliv UV záření na kůži s následnou tvorbou aktivních forem vitamínu D. Jen dvě formy (ze známých celkem šesti) vitamínu jsou biologicky aktivní – D_2 a D_3 . Zdrojem vitamínu D_2 je především potrava, hlavně zelenina. Vitamin D_3 (cholekalCIFEROL) vzniká ze 7-dehydrocholesterolu v kůži účinkem UV záření; část je přijímána též potravou, především z ryb. Vitamin D je v organismu transformován na aktivní formy – považované za hormon, a to hydroxylací na 25. uhlíku v játrech a následně na prvním uhlíku v ledvinách. Ale mnohé další tkáně mají schopnost hydroxylovat vitamin D a přispívají tak k produkci aktivních forem lokálně. K funkcím vitamínu D v organismu mimo „klasické“ účinky, jimiž jsou regulace homeostázy kalcia a fosforu, patří též regulace diferenciace, růstu a funkce buněk, včetně keratinocytů. Proto jsou aktivní formy (alfakalcidol, eldekalCIFITOL) po-

dávány i v léčbě psoriázy, při které mají antiproliferativní účinek a tlumí diferenciaci buněk (6).

Nedostatek vitamínu D vážně ohrožuje metabolismus kosti. Nedostatek v dětství vede k rachitidě, v dospělosti k osteomalacii. Bez synergického účinku vitamínu D nelze účinně léčit ani osteoporózu a suplementace 800–1 000 IU vitamínu D denně je dnes považována za nezbytnou součást její léčby. Vitamin D mimo přímý účinek na metabolismus kostní tkáně také ovlivňuje regulátory plasticity kmenových buněk (se zvýšením produkce osteoblastů a poklesem diferenciace směrem k adipocytům) a stimulaci genů osteoblastické transformace. Receptory pro vitamin D jsou ale také v makrofázích, kmenových buňkách thymu, v CD-8 lymfocytech a také mnoha typech kožních buněk.

Vztah mezi některými léky a metabolismem kostní tkáně

Ne vzácné podávání glukokortikoidů u kožních onemocnění může zásadním způsobem modifikovat také metabolismus kostní tkáně. Když v padesátých letech zavedli Hench, Kendall a Reichstein glukokortikoidy do léčby revmatoidní artritidy, byli po právu posléze oceněni Nobelovou cenou. Glukokortikoidy patří k nejúspěšnějším lékovým skupinám vůbec a jsou používány u mnoha chorob, kožní nevyjímaje. Mimo mnohé pozitivní (a někdy i život zachraňující efekty), mají ale také obrovské množství potenciálně negativních vlivů na mnoho systémů lidského těla. Mohou vyvolávat arteriální hypertenzi, přispívají k rozvoji aterosklerózy, vedou k hyperglykemii, útlumu osy hypotalamus-hypofýza, přispívají ke vzniku katarakty, glaukomu, gastritidě, vředové chorobě, depresím, poruchám spánku a poklesu imunity. Vyvolávají akné a hirsutismus, ale také osteoporózu, myopatie a někdy i osteonekrózy. V patogenesi glukokortikoidy-indukované osteoporózy se uplatňuje především snížení kostní formace a také zvýšení kostní resorpce. Glukokortikoidy ovlivňují i metabolismus vápníku (snižují mimo jiné resorpci ve střevě) a mají mnohé další negativní efekty. Již v prvních šesti měsících při podání vyšších dávek glukokortikoidů (ekvivalent 5 mg prednisonu nebo více) může dojít k prudkému poklesu kostní hmoty, způsobenému zvýšenou kostní resorpcí a poklesem kostní novotvorby. Efekt je dlouhodobý (i když obvykle v prvních šesti měsících nejprudší). Mechanismus zásahu glukokortikoidů do kostního metabolismu je poměrně podrobně popsán (10); je dán především zásahem do systému RANK-RANKL-OPG, do nitrobuňkových signalizací, ovlivněním růstových

faktorů a buněčné diferenciace. Důsledkem podávání glukokortikoidů je nízká kostní minerální hustota a vysoká prevalence fraktur. Postižena je především trabekulární kost, kde dochází ke ztenčení trabekul. Přerušení trabekul není tak časté jako u jiných kostních onemocnění, což signalizuje možnost obnovy pevnosti kosti po vysazení terapie glukokortikoidy a účinné léčbě. Při dlouhodobém podávání glukokortikoidů jsou však škody na kostní tkáni již mnohdy nevratné. Je potřeba zdůraznit, že „bezpečná dávka“ glukokortikoidů je jen arbitrární pojem a podle mnoha autorů vlastně z hlediska kostního metabolismu neexistuje a i non-perorální formy aplikace kostní tkáni mohou škodit. Pacientům, kteří dlouhodobě užívají glukokortikoidy, je třeba věnovat zvláštní pozornost jak z hlediska včasné diagnostiky, tak i včasného nasazení terapie, která je indikována již při poklesu kostní minerální hustoty pod -1,5 T-skóre a postupovat podle „Doporučených postupů“ (12).

Souhrn

Metabolizmus kostní tkáně má mnoho potenciálních vazeb k onemocnění kožního systému. U dlouhodobější psoriázy, především jejích těžších forem a případné psoriatické artritidy je vazba prakticky prokázána a je velmi potřebná, aby takoví pacienti byli vyšetřeni v osteologických pracovištích. Včasné nasazení případné antiresorpční léčby může výrazně snížit nebezpečí vzniku osteoporotických zlomenin a zlepšit kvalitu života takových pacientů.

Složité vazby existují mezi kožními a kostními chorobami v oblasti vitamínu D. UVB terapie může výrazně zvýšit množství a zásoby vitamínu D v organismu, což je pro prevenci vzniku kostních metabolických onemocnění příznivé. Jiné terapeutické postupy, především cytostatika a imunosupresiva jsou ale pro metabolismus kostní tkáně deteriorující a jejich podávání by mělo být důvodem ke zvýšené pozornosti i z hlediska potenciálního poškození kostního metabolismu.

Glukokortikoidy, zvláště podávané ve vyšších dávkách a dlouhodobě jsou jedním z nejrizikovějších faktorů pro vznik osteoporózy či jiných poškození kostní tkáně. Každý pacient, který je léčen dlouhodobě glukokortikoidy by měl být vyšetřen osteologem a při poklesu T-skóre pod -1,5 by měla být nasazena odpovídající léčba.

Práce byla podpořena

Výzkumným záměrem MZO 00179906.

Literatura

1. Attia EAS, Khafagy A, Abdel-Raheem S, Fathi S, Saad AA. Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with disease severity. *Int. J. Dermatol.* 2011; 50(1): 30–35.
2. Bayer M. Vitamin D ve světle staletí. *Osteol. Bull.* 2007; 12(2): 47–48.
3. Borman P, Babaoglu S, Gur G, Bingol S, Bodur H. Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2008; 27(4): 443–447.
4. Dreier J, Weitzman D, Cohen AD. Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association? *J. Invest. Derm.* 2009; 129(7): 1643–1649.

5. Kastelan D, Kastelan M, Massari LP, Korsic M. Possible association of psoriasis and reduced bone mineral density due to increased TNF. alpha and IL-6 concentrations. *Med. Hypothes.* 2006; 67(6): 1403–1405.

6. Kubodera N. D-hormone derivatives for the treatment of osteoporosis: from alfacalcidol to eldcalcitol. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2009; 9(12): 1416–1422.

7. O'Rielly DD, Rahman P. Pharmacogenetics of psoriasis. *Pharmacogenomics* 2011; 12(1): 87–101.

8. Osmancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larko O, Mellstrom D, Wennberg A-M, Hulthén L, Krogstad A-L. Risk factors for osteoporosis and bone status in postmenopausal women with psoriasis treated with UVB therapy. *Acta Derm. Venereol.* 2008; 88(3): 240–246.

9. Nijsten T, Wakkee M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. *J. Invest. Derm.* 2009; 129(7): 1601–1603.

10. Palička V, Živný P. Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza. *Remedia* 2007; 17(5): 448–450.

11. Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthrit. Res. Ther.* 2011; 13(1): R16(1–7).

12. Růžicková O, Bayer M, Pavelka K, Palička V. Doporučení pro prevenci a léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy u pacientů s revmatickým onemocněním. *Osteol. Bull.* 2004; 9(3): 78–85.

Článek přijat redakcí: 28. 3. 2011

Článek přijat k publikaci: 18. 4. 2011

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

Osteocentrum, ÚKBD, LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
palicka@lfhk.cuni.cz