

znalost už umožňuje logickou a přehlednou etiopatogenetickou klasifikaci (Tab. 1).

U hereditárních forem existuje terminologický překryv pojmů rachitis a osteomalacie. S ohledem na dětský věk manifestace onemocnění se převážně užívá pojmu „hereditární rachitis“, ale protože vysoký podíl dětských nemocných se dožívá dospělosti, u dospělých nemocných se setkáváme i s označením „hereditární osteomalacie“. U hypofosfatemických hereditárních forem se tento terminologický problém někdy obchází používáním diagnózy zdůrazňující prominentní patogenetický laboratorní rys – hypofosfatemii (např. X-vázaná hypofosfatemie).

V principu lze rozlišit 4 patogenetické mechanismy rozvoje osteomalacie: deficit vitamínu D či rezistence vůči jeho účinkům, deficit vápníku, deplece fosfátů a inhibice mineralizace jako toxické působení různých agens (24).

Nejčastější a nejjednodušší na diagnostiku a léčbu jsou varianty způsobené nedostatkem nebo nedostatečnou dostupností vápníku a/nebo vitamínu D (kalcipenické a vitamin D-penické). Jejich příčinou může být nutriční deficit uvedených živin (často kombinovaný). V našich podmínkách přichází nejčastěji u špatně živěných seniorů. Ti většinou mívají i nedostatečnou expozici slunečnímu záření, takže nutriční deficit vitamínu D nemůže být ani částečně kompenzován fotochemickou syntézou vitamínu D₃ z kožního 7-dehydrocholesterolu.

Jak je zmíněno výše, v západním světě je vysoký výskyt osteomalacie u imigrantů z blízkovýchodních oblastí, především u žen, v důsledku zahalování výrazně pigmentované kůže a nižší intenzity slunečního záření.

Dalším okruhem příčin jsou malasimilační syndromy podmíněné chorobami trávicího traktu, v současnosti nejčastěji jako důsledek celiakální sprue či bariatrických a jiných resekčních operací, případně těžkých forem idiopatických střevních zánětů postihujících tenké střevo. Osteomalacie v důsledku malabsorpce vitamínu D může dominovat klinickému obrazu u dospělých pacientů s cystickou fibrózou (25). Osteomalacie může být následkem těžké hepatopatie, v důsledku narušení hydroxylace kalciferolu na 25. uhlíku, tj. prvního metabolického kroku nezbytného ke konverzi vitamínu D (kalciferolu) na aktivnější metabolit (25-hydroxykalciferol) v kombinaci s malasimilací živin. Snížená aktivita 1 α -hydroxylázy, enzymu proximálního tubulu katalyzujícího finální metabolický krok konverze 25-hydroxykalciferolu na plně účinný 1,25-dihydroxykalciferol, může být zodpovědná za složku osteomalacie v rámci renální kostní choroby u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD-MBD).

Další skupinou jsou vitamin-D dependentní nebo rezistentní formy podložené hereditárními enzymatickými defekty či mutacemi klíčových prvků signální cesty vitamínu D, které se zpravidla manifestují v dětském věku.

Zcela jinou etiologii mají hypofosfatemické formy, které se rozvíjejí v důsledku nedostatku fosfátů jako substrátu mineralizace. V rámci této skupiny se etiologie jednotlivých typů zásadně liší. Velmi vzácnou příčinou je nedostatečný dietní příjem fosfátů nebo patologie trávicího traktu narušující jejich absorpci. Heterogenní skupinu představují osteomalacie podmíněné zvýšenými renálními ztrátami fosforu, způsobené primárním či sekundárním nárůstem hladin fibroblastového růstového

faktoru 23 (FGF-23) či dalších fosfatoninů (FGF-23 snižuje reabsorpci fosfátů v proximálním renálním tubulu, což při jeho nadbytku způsobuje hypofosfatemii). Řadí se mezi ně spektrum geneticky podmíněných poruch. V případě těchto i dříve zmíněných hereditárních forem platí, že jde o choroby zpravidla diagnostikované v dětském věku. Za 80 % familiálních hypofosfatemii (hypofosfatemických rachitid resp. hypofosfatemických osteomalacií) odpovídá X-vázaná hypofosfatemie (XLH), gonozomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené mutací PHEX genu vedoucí ke zvýšené expresi FGF-23 (26). Tumorem indukovaná osteomalacie (TIO) je velmi vzácný, ale pravděpodobně také často nediagnostikovaný paraneoplastický syndrom způsobený tumorózní nadprodukcí FGF-23. Tumory způsobující TIO jsou zpravidla drobné, velmi pomalu rostoucí meenchymální útvary lokalizované v měkkých tkáních, sinusech a kosti (27, 28). S rozvojem osteomalacie může být spojen renální Fanconioho syndrom, který se může rozvíjet u pacientů se Sjögrenovým syndromem, renální tubulární acidózou, gamapatiemi, při léčbě HIV antiretrovirovými preparáty (zvl. tenofoviem) a při dlouhodobé terapii chronické hepatitidy B virostatiky (adefovir dipivoxil). Příčinou osteomalacie u Fanconioho syndromu je vedle hypofosfatemie i relativní nedostatek kalcitriolu. Samostatnou kapitolou jsou osteomalacie vznikající uplatněním inhibitorů mineralizace, zpravidla iatrogenního původu. Do této skupiny lze ovšem řadit i hypofosfatázii, geneticky podmíněnou poruchu, při níž deficit alkalické fosfatázy vede k lokálnímu nadbytku pyrofosfátu, který působí jako inhibitor mineralizace (29).

Symptomatologie

Věk manifestace, klinické symptomy i laboratorní odchylky jsou, stejně jako příčiny osteomalacie, extrémně heterogenní.

Klinickému nálezu může dominovat základní onemocnění trávicí trubice, jater nebo ledvin, případně známky cystické fibrózy. V popředí klinického obrazu může být patologie gastrointestinálního traktu (symptomatologie celiakie vč. kožních změn, st.p. bariatrických zákrocích, idiopatické střevní záněty) vedoucí k malasimilaci živin nezbytných pro normální průběh mineralizace. Na narušené schéma mineralizace může upozornit přítomnost chondrokalcinózy. Metastazující karcinom prostaty, malobuněčný karcinom či mnohočetný myelom z lehkých řetězců jako možné příčiny narušené mineralizace osteoidu v důsledku hypofosfatemie zpravidla diagnostické problémy nečiní. Vyvinutý klinický obraz osteomalacie zahrnuje bolesti dlouhých kostí, patologické zlomeniny typu „insufficiency“ zlomenin (často nesprávně označovaných jako stresové fraktury). Bolesti a hypotonie pletencového svalstva může být příčinou kolébové chůze. Hereditární formy, často u jedinců s pozitivní rodinnou anamnézou, jsou charakterizovány poruchami růstu a dentinogeneze i více či méně charakteristickými deformitami skeletu.

Na narušení procesu kostní mineralizace upozorní odchylky v laboratorním obrazu (viz Tab. 2). Ty mohou zahrnovat snížení hladin sérového kalcia, odchylky v hladině fosfátů i aktivitě alkalické fosfatázy oběma směry. Hypokalcemie se vyskytuje u vitamin D-deficitních a kalcipenických forem, nepravidelně u hypofosfatemických a onkogenních forem. Kalcemie je normální u hypofosfatázie a toxicit těžkých kovů. Hypofosfatemie je pochopitelně patognomonická u hypofosfatic-