

Marta Janicka-Szczepaniak¹, Elżbieta Smolewska²¹Konopnicka Memorial Teaching Hospital Paediatric Centre Medical University of Lodz²Department of Pediatric Rheumatology Medical University of Lodz

Osteoporosis with pathologic, compression vertebral fractures in nine-year-old girl with systemic form of juvenile idiopathic arthritis

A study was founded by the Medical University of Lodz 502-03/8-000-01/502-64-094

ABSTRACT

In the course of a systemic form of a juvenile idiopathic arthritis (s-JIA), both local and generalized osteoporosis is observed. The intensity of osteoporosis is determined by high clinical activity of the disease and by administration of glucocorticosteroids containing therapy. In this paper we present a case report of nine-year-old girl diagnosed with highly active s-JIA, complicated by

multifocal vertebral fractures of thoraco-lumbar spine. The authors postulate to pay a special attention to the diagnostic process of spine pain in a patient with s-JIA and to the principles of treatment in case of pathologic, compression fractures in the course of osteoporosis.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 4: 249–255

Key words: systemic form of juvenile idiopathic arthritis, osteoporosis, pathologic compression fractures

INTRODUCTION

Osteoporosis is commonly noticed as a disease of elderly people. Whereas its secondary form, which affects more and more people, is often ignored. The etiopathogenesis of a secondary osteoporosis depends on the primary disease or on the inducing factor [1]. Osteopenia or osteoporosis occurs in all of the juvenile idiopathic arthritis (JIA) forms, most typically in systemic (s-JIA) and polyarticular forms of disease. In the course of JIA a local and generalised osteoporosis may develop. The causes of osteoporosis involve: adverse influence of proinflammatory cytokines on the metabolism of bone tissue, low physical activity, nutritional deficiencies (including deficiency of vitamin D) as well as side effects of applied therapy also of glucocorticosteroids (GCS). The diagnostics of osteoporosis remains difficult until its first clinical symptoms occur in the form of fractures, which reflects already an advanced stage of the disease [2, 3].

CASE REPORT

A nine-year-old girl with diagnosed 1,5 year earlier systemic form of a JIA has been admitted to our hospital due to a severe, lancinate pain in the thoraco-lumbar spine part of the backbone which had lasted for several days. A patient has been treated with methotrexate since the diagnosis of sJIA. Despite the intensive therapy the remission of the disease has not been achieved. Furthermore she was treated with tocilizumab due to another exacerbation of the disease. Six month earlier a child had been qualified to a tocilizumab therapy due to another exacerbation of the disease. Overall she received 3 doses of the drug but the therapy with the biologic agent had to be stopped for 2 months due a chronic infection of the urinary tracts. After current admission to the hospital the girl complained of severe back and hip joint pain. A physical exam revealed tenderness of the left hip-joint area

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Elżbieta Smolewska
Head of the Department of Pediatric
Rheumatology Medical University
of Lodz
91–738 Lodz, Sporna Street 36/50
e-mail: e.smolewska@wp.pl

Table 1. Comparison of the calcium-phosphates balance parameters at the diagnosis of the compressive vertebral bodies fracture

Evaluated parameter	
Osteocalcin [ng/L]	15,73
Alkaline phosphatase [U/L]	115,0
Ionised Calcium Wapń [mmol/L]	1,03
Urine pirilinks D [nmol/L]	221,0
Vitamin D [pg/mL]	42,0
Parathormone [pg/mL]	25,1



Figure 1. RTG image of the thoracic and lumbar backbone at the diagnosis of the compressive fracture of the vertebra — declined vertebral bodies Th6-L5

and in the thoraco-lumbar part of the backbone as well as evident cushingoid features. The laboratory tests have shown moderately elevated acute phase reactants. The parameters of the calcium-phosphate balance demonstrated



Figure 2. MRI image of the thoracic and lumbar backbone at the diagnosis of the compressive fracture of the vertebra — declination of the height vertebral bodies Th6, Th7, Th10-L5; all declined vertebral bodies have a biconcave shape

features of intensified bone resorption and impaired osteogenesis (Table 1). The ultrasonography and radiologic exam of the hip-joints visualized no pathology, however the lateral projection of the spine radiogram demonstrated a biconcave decline of the TH6-L5 vertebral bodies heights which reflected the fracture of the vertebra (Fig. 1). The fractures have been confirmed by the magnetic resonance imaging (MRI) (Fig. 2). In the DXA (dual energy X-ray absorptiometry) method exam a decrease of the bone mineral density have been detected (Z-score TBLM-2.0, Z-score spine -2.1) (Fig. 3). A patient has been consulted by a doctor specialized in metabolic bone diseases who qualified her to a therapy with intravenous disodium pamidronate administered every 3 month (an off-label therapy). Restarting a biologic therapy has enabled the reduction of GCS dose. An oral calcium supplementation has been started and the dose of vitamin D has been escalated. Moreover a girl has been advised to use a orthopedic jacket and to start rehabilitation of the locomotor system what has resulted in a significant improvement of her clinical condition. After 6 months of therapy a control DXA exam total body and spine programme showed significant improvement. However the MRI of the thoracic and lumbar spine showed progression of the decline of the of the Th7-L4 vertebral bodies heights (Fig. 5). Moreover a decreased level of vitamin D3, elevated level of parathormone (Table 2) as

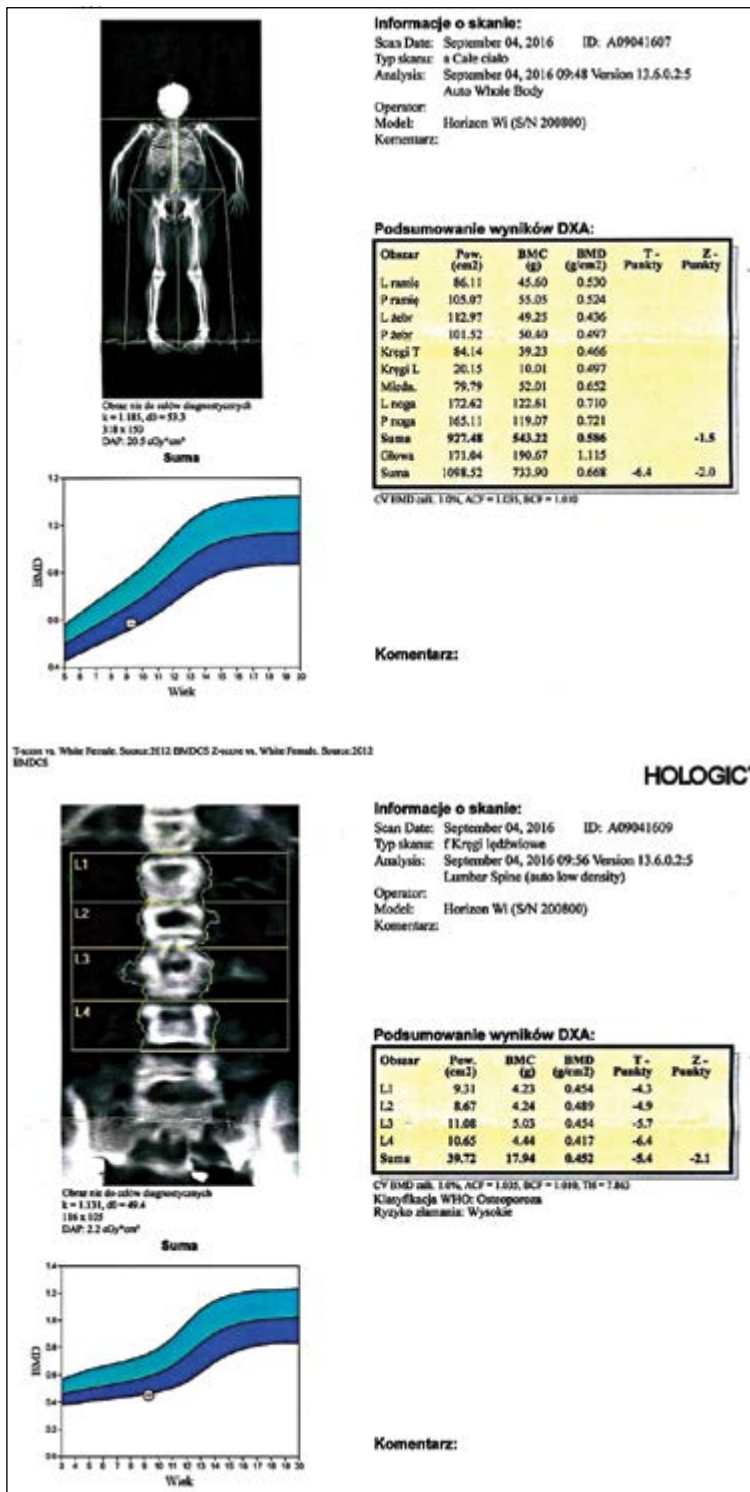


Figure 3. The radiographic densitometry image during the diagnosis of the compressive fracture of the vertebra — decreased mineral bone density

well as significantly decreased renal clearance of magnesium in the 24-hour urine collection, have been detected (Table 3). The GCS have been stopped, the dose of vitamin D3 has been escalated and supplementation of magnesium has been started.

DISCUSSION

JIA is the most common chronic inflammatory arthropathy of the developmental age. A long-standing inflammatory process induces destruction of the joint structure. In case

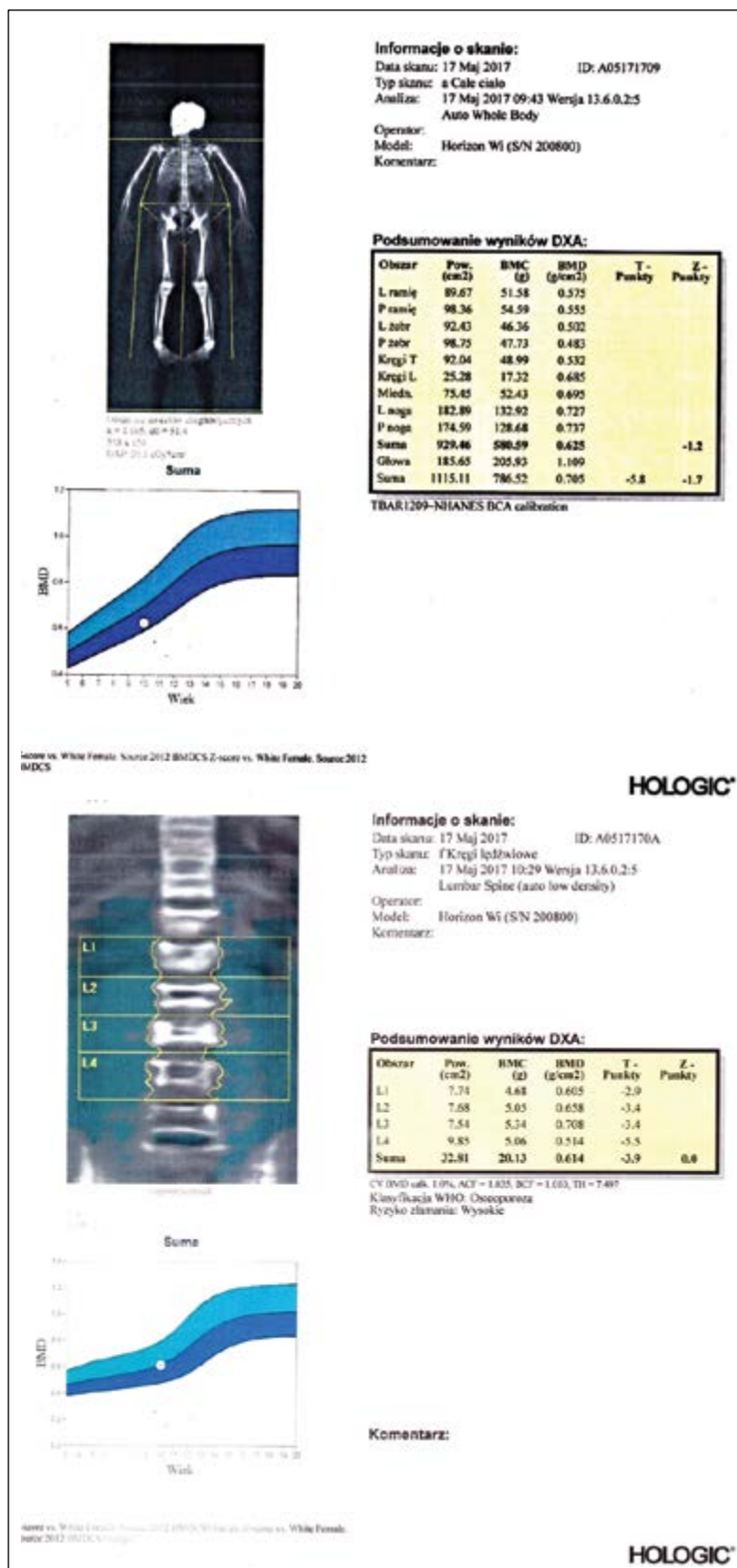


Figure 4. A radiographic densitometry image of the total body and of the lumbar backbone after 6 months of therapy — a normal mineral bone density

of an aggressive course of the disease we may observe a growth inhibition or involvement of internal organs. Patients with s-JIA require

a long-lasting therapy with GCS and with drugs which modify the disease course. Despite the intensive therapy some patients do not achie-

ve remission of the disease. These patients are qualified to a biological therapy.

The imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines plays an important role in the pathogenesis of a chronic inflammatory process in JIA. In the result of this imbalance, macrophages, dendritic cells and lymphocytes are activated what initiates degenerative processes within the joints. A key role of the proinflammatory cytokines in the development and maintenance of the pathologic process in the s-JIA tumour necrosis factor alpha (TNF-alfa), interleukin (IL) IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 and of the granulo-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) has been pro-

ofed by many clinical studies [4–8]. TNF-alfa is placed at the top of the triggered cascade of the proinflammatory factors [6, 9, 10]. The elevated proinflammatory cytokines levels have been detected in blood serum, joint fluid and in the synovial membrane in children with s-JIA. TNF-alfa stimulates the synthesis of collagenases in the synovial membrane and in the chondrocytes of the articular cartilage as well as it activates osteoclasts. All these processes lead to the impairment of the articular cartilage, synovial hypertrophy, bone resorption and formation of ulcerations within the bones as well as to the intensified angiogenesis. Moreover it activates monocytes and macrophages by potentiation of their cytotoxicity and by stimulation of their synthesis of cytokines, chemokines and growth factors. TNF-alfa is also responsible for the stimulation of lymphocyte T and B proliferation, lymphocytes B proliferation, differentiation and secretion of proinflammatory cytokines. In the hypothalamus TNF-alfa stimulates the synthesis of prostaglandin E and of IL-1 what causes febrile states. Also the katabolic processes are intensified incl. in the muscle and adipose tissue, what results in the deficit of gain or even decrease of the body mass [11–13]. Except for TNF-alfa, also IL-1beta which have the ability to activate and to potentiate the chemotaxis of macrophages, neutrophils and dendritic cells, to stimulate the proliferation of fibroblasts and synovial cells as well as to make them secrete cytokines and collagenases and finally to activate osteoblasts. Moreover IL-1beta facilitates the development of the inflammatory reaction by stimulating basophils to secrete histamine, eosinophils to degranulate and to produce prostaglandins as well as by increasing the permeability of the endothelium [13]. IL-1beta is a cytokine which have a homeostatic effect on the bone tissue. In the physiological conditions it may prevent the destruction of the bone tissue by inhibition of the early stages of the osteoclastogenesis [14]. However during the persistent inflammation it increases the production and activity of osteoclasts. IL-6 is another cytokine that participates in the chronic rheumatoid process. The proinflammatory activity of this cytokine is based on stimulation of he-

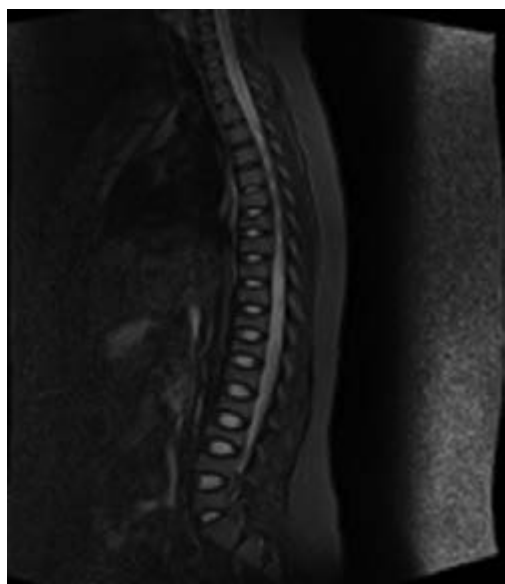


Figure 5. The MRI image of the thoracic and lumbar backbone after 6 months of therapy — progression of the declination of the height of the vertebral bodies Th7-Th9 and Th12-L4; all declined vertebral bodies have a biconcave shape

Table 2. The results of the laboratory tests in the patient after 6 months of therapy

Evaluated parameter	
Osteocalcin [ng/L]	15,28
Alkaline phosphatase [U/L]	61,0
Ionised Calcium Wapń [mmol/L]	1,19
Urine pirilinks D [nmol/L]	20,9
Vitamin D [pg/mL]	82,5
Parathormone [pg/mL]	

Table 3. Parameters of the calcium-phosphates balance in the 24-hour urine collection (24-h UC) after 6 months of therapy

Creatinine 24-h UC [g/24 h]	Magnesium 24-h UC DZM [g/24 h]	Calcium 24-h UC [g/24 h]	Phosphorus 24-h UC [g/24 h]
0,79	23,9	86,0	780,0

patocytes to produce acute phase proteins and on intensification of the chemotaxis of leukocytes. IL-6 also activates endothelial cells, potentiates the production of metalloproteinases and stimulates osteoclasts [12, 13, 15].

In the JIA the destruction of the articular structures is progressive and irreversible. The inflammatory process within the joint leads to the infiltration of the synovial membrane by the lymphocytes, macrophages, plasmatic cells and to the proliferation of fibroblasts. Then occurs the hypertrophy of the synovial membrane, the fibrinoid necrosis with formation of the rheumatoid pannus which covers the articular cartilage. Finally the articular cartilage is totally damaged. The implication of these processes is the narrowing of the articular cavities, occurrence of the ulcerations of the bone structures, inhibition of the growth of the bones and periarticular osteoporosis [16].

GCS are used in many inflammatory and autoimmune diseases. These medical entities often require a long-lasting therapy which results in the occurrence of many adverse events. The major influence of GCS on the bone tissue consists of the inhibition of osteogenesis. Even moderate doses of GCS inhibit both the proliferation and maturation of the osteoblasts precursor cells (osteoblastogenesis) as well as limits the lifetime of osteoblasts (induction of apoptosis) [17]. A number of mature osteogenic cells is consequently significantly lower. GCS have also a crucial influence on the synthesis and activity of many cytokines -of the local growth factors and of such proteins like: IL-6 and IL-11 [17], of the insulin-like growth factor (IGF-I and II) [19] and of the insulin-like growth factors binding proteins (IGFBP-3,-4,-5) [20], which modulate the function of osteoblasts. One of the direct effects of GCS on the osteoblasts is the inhibition of the synthesis of collagen I and of the osteocalcin what leads to decreased synthesis of the osteoid. At

the same time GCS increased expression of the collagenase III, an enzyme which degrades type I and II collagen and induce a further decrease of the osteoid synthesis [21]. GCS induce a suppression of the osteoprotectine gene within the osteoblasts what potentiates the osteoclastogenesis and intensifies the destruction of the bone tissue [22]. There are some additional factors that induce the bone tissue resorption during the GCS therapy. These are oestrogens, testosterone and adrenal androgens deficit induced by the inhibitory influence of GCS on the secretory function of the gonadotropic and adrenocorticotrophic pituitary cells [23, 24]. GCS intensify also the apoptosis of the osteocytes what has a crucial impact on the pathogenesis of the aseptic bone necrosis [25].

The risk of osteoporotic fractures depends on the drug dose, administration route, time of therapy and properties of GCS.

The presented case of this nine-year-old girl with s-JIA reminds us about the fact that the pathologic fractures may also occur in children. In our patient osteoporosis resulted from both high activity of primary disease and of the intensive GCS therapy. In this girl suffered with chronic altered by a chronic inflammation, functioning of the cytokines network and inhibition of the osteogenesis by the GCS resulted in the formation of the compressive vertebral bodies fractures despite of the supplementation with vitamin D3 and tocilizumab therapy. Densitometry is a crucial exam in diagnostics of the osteoporosis. In case of patients receiving GCS therapy, the evaluation of the bone mineral density (BMD) should be done every 6–12 months. The results of further, control densitometric exam may be crucial in identifying an asymptomatic patient to the pharmacotherapy. Moreover evaluation of BMD constitutes a good method of monitoring of side effects of GCS treated s-JIA children.

References

1. Zimmermann-Górska I. Postępy reumatologii klinicznej. In: Gluszek P. ed. Osteoporoza. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014: 383.
2. Hogson S. Co radzi lekarz. Osteoporoza. Świat Książki, Warszawa 2007.
3. Tkaczuk-Włach J, Sobstyl M, Jakiel G. Osteoporoza – obraz kliniczny, czynniki ryzyka i diagnostyka. *Prz Menopauz*. 2010; 2: 113–117.
4. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, et al. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009; 5(11): 616–626, doi: [10.1038/nrrheum.2009.209](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.209), indexed in Pubmed: [19806151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19806151/).
5. Kontny E, Maśliński W. Zaburzenia immunologiczne w patogenezie chorób reumatycznych. In: Zimmermann-Górska I. ed. Reumatologia Kliniczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008: 101–132.
6. de Jager W, Hoppenreijis EP, Wulfraat NM, et al. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(5): 589–598, doi: [10.1136/ard.2006.061853](https://doi.org/10.1136/ard.2006.061853), indexed in Pubmed: [17170049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17170049/).

7. Kim EY, Moudgil KD. Regulation of autoimmune inflammation by pro-inflammatory cytokines. *Immunol Lett.* 2008; 120(1-2): 1–5, doi: [10.1016/j.imlet.2008.07.008](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2008.07.008), indexed in Pubmed: [18694783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18694783/).
8. Jelusić M, Lukić IK, Tambić-Bukovac L, et al. Interleukin-18 as a mediator of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(8): 1332–1334, doi: [10.1007/s10067-006-0474-0](https://doi.org/10.1007/s10067-006-0474-0), indexed in Pubmed: [17597334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17597334/).
9. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008; 117(2): 244–279, doi: [10.1016/j.pharmthera.2007.10.001](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.10.001), indexed in Pubmed: [18155297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18155297/).
10. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol.* 2001; 19: 163–196, doi: [10.1146/annurev.immunol.19.1.163](https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.163), indexed in Pubmed: [11244034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11244034/).
11. Quarta L, Corrado A, Melillo N, et al. Juvenile idiopathic arthritis: an update on clinical and therapeutic approaches. *Ann Ital Med Int.* 2005; 20(4): 211–217, indexed in Pubmed: [16610252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16610252/).
12. Möller B, Villiger PM. Inhibition of IL-1, IL-6, and TNF-alpha in immune-mediated inflammatory diseases. *Springer Semin Immunopathol.* 2006; 27(4): 391–408, doi: [10.1007/s00281-006-0012-9](https://doi.org/10.1007/s00281-006-0012-9), indexed in Pubmed: [16738952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16738952/).
13. Gołąb J, Jakóbsiak M, Zagożdżon R, Obłąkowski P. Cytokiny. In: Jakóbsiak M, Lasek W, Gołąb J. ed. *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002: 198–248.
14. Kontny E. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. Część III - cytokiny i procesy destrukcyjne. *Reumatologia.* 2011; 49: 180–186.
15. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Inflammatory cytokines and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Modern Rheumatology.* 2014; 14(1): 12–17, doi: [10.3109/s10165-003-0259-0](https://doi.org/10.3109/s10165-003-0259-0).
16. Romicka AM. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Przew Lek.* 2001; 4: 35–38.
17. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 1998; 102(2): 274–282, doi: [10.1172/JCI2799](https://doi.org/10.1172/JCI2799), indexed in Pubmed: [9664068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9664068/).
18. Angeli A, Dovic A, Sartori ML, et al. Interactions between glucocorticoids and cytokines in the bone microenvironment. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 966: 97–107, indexed in Pubmed: [12114264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12114264/).
19. Delany AM, Durant D, Canalis E. Glucocorticoid suppression of IGF I transcription in osteoblasts. *Mol Endocrinol.* 2001; 15(10): 1781–1789, doi: [10.1210/mend.15.10.0704](https://doi.org/10.1210/mend.15.10.0704), indexed in Pubmed: [11579210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11579210/).
20. Okazaki R, Riggs BL, Conover CA. Glucocorticoid regulation of insulin-like growth factor-binding protein expression in normal human osteoblast-like cells. *Endocrinology.* 1994; 134(1): 126–132, doi: [10.1210/endo.134.1.7506203](https://doi.org/10.1210/endo.134.1.7506203), indexed in Pubmed: [7506203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7506203/).
21. Canalis E. Clinical review 83: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(10): 3441–3447, doi: [10.1210/jcem.81.10.8855781](https://doi.org/10.1210/jcem.81.10.8855781), indexed in Pubmed: [8855781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8855781/).
22. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology.* 1999; 140(10): 4382–4389, doi: [10.1210/endo.140.10.7034](https://doi.org/10.1210/endo.140.10.7034), indexed in Pubmed: [10499489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10499489/).
23. Hampson G, Bhargava N, Cheung J, et al. Low circulating estradiol and adrenal androgens concentrations in men on glucocorticoids: a potential contributory factor in steroid-induced osteoporosis. *Metabolism.* 2002; 51(11): 1458–1462, indexed in Pubmed: [12404198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12404198/).
24. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994; 20: 629–650.
25. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(8): 2907–2912, doi: [10.1210/jcem.85.8.6714](https://doi.org/10.1210/jcem.85.8.6714), indexed in Pubmed: [10946902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10946902/).
26. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000; 15(6): 993–1000, doi: [10.1359/jbmr.2000.15.6.993](https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.6.993), indexed in Pubmed: [10841167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10841167/).



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

Marta Janicka-Szczepaniak¹, Elżbieta Smolewska²

¹ Ośrodek Pediatriczny im. Marii Konopnickiej, Centralny Szpital Kliniczny SP ZOZ UM w Łodzi

² Zakład Reumatologii Dziecięcej UM w Łodzi

Osteoporoza ze złamaniami patologicznymi kręgów w przebiegu układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u 9-letniej dziewczynki

Praca finansowana w ramach funduszu pracy własnej UM w Łodzi nr 502-03/8-000-01/502-64-094

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Marty Janickiej-Szczepaniak, Elżbiety Smolewskiej. Osteoporosis with pathologic, compression vertebral fractures in nine-year-old girl with systemic form of juvenile idiopathic arthritis. Forum Reumatol. 2017 tom 3, nr 4: 249–255.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo znajduje się na stronie 254–255.

STRESZCZENIE

W przebiegu układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (u-MIZS) dochodzi do rozwoju osteoporozy miejscowej i uogólnionej. Stopień jej nasilenia jest uwarunkowany zarówno wysoką aktywnością choroby, jak i stosowaniem glikokortykosteroidów. W pracy przedstawiono opis przypadku 9-letniej dziewczynki z rozpoznaniem u-MIZS o wybitnie aktywnym przebiegu, powikłanej

wielomiejscowymi złamaniami kompresyjnymi kręgów w odcinku piersiowo-lędźwiowym. Autorzy zwracają uwagę na przebieg diagnostyki bólu kręgosłupa u pacjenta z u-MIZS oraz zasady postępowania w przypadku rozpoznania złamań patologicznych w przebiegu osteoporozy.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 4: 256–261

Słowa kluczowe: układowa postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów; osteoporoza; złamanie kompresyjne

WSTĘP

Osteoporoza postrzegana jest jako choroba dotycząca ludzi starzejących się, często bowiem zapomina się o jej wtórnej postaci, na którą cierpi coraz więcej osób. Etiopatogeneza osteoporozy wtórnej zależy od choroby podstawowej lub czynnika, który ją wywołuje [1].

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest chorobą układową, w przebiegu której dochodzi do rozwoju osteoporozy miejscowej i uogólnionej. Do przyczyn jej powstania należy niekorzystny wpływ cytokin prozapalnych na metabolizm tkanki kostnej, mała aktywność fizyczna, niedobory pokarmowe (w tym witaminy D) oraz działania niepożądane stosowanej terapii, w tym glikokortykosteroidów (GKS). Osteoporoza może wystąpić w każdym podtypie MIZS, ale najczęściej dotyczy postaci układowej.

Diagnostyka osteoporozy pozostaje trudna do momentu pojawienia się jej pierwszych objawów w postaci złamań, a te świadczą już o zaawansowanym stadium choroby [2, 3].

OPIS PRZYPADKU

Dziewięcioletnią dziewczynkę, z rozpoznaniem przed 1,5 roku układową postacią MIZS, przyjęto do szpitala autorem pracy z powodu utrzymującego się od kilku dni silnego, kłującego bólu odcinka piersiowo-lędźwiowego kręgosłupa. Pacjentka od momentu rozpoznania choroby była leczona metotrexatem i GKS. Mimo intensywnej terapii, nie udało się osiągnąć remisji procesu chorobowego. Z powodu zaostrzenia choroby 6 miesięcy wcześniej dziecko zostało zakwalifikowane do leczenia tocilizumabem. Podano trzy dawki leku, jednak z uwagi na przewlekłą infekcję

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med.
Elżbieta Smolewska, prof. UM
Zakładu Reumatologii Dziecięcej
UM w Łodzi
ul. Sporna 36/50, 91–738 Łódź
e-mail: e.smolewska@wp.pl

Tabela 1. Zestawienie parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej pacjentki w trakcie rozpoznania kompresyjnego złamania kręgow

Badany parametr	
Osteokalcyna [ng/l]	15,73
Fosfataza zasadowa [U/l]	115,0
Wapń zjonizowany [mmol/l]	1,03
Pyrylinks D w moczu [nmol/l]	221,0
Witamina D [pg/ml]	42,0
Parathormon [pg/ml]	25,1



Rycina 1. Obraz RTG kręgosłupa piersiowego i lędźwiowo-krzyżowego w trakcie rozpoznania kompresyjnego złamania kręgow — obniżone trzony kręgow Th6-L5

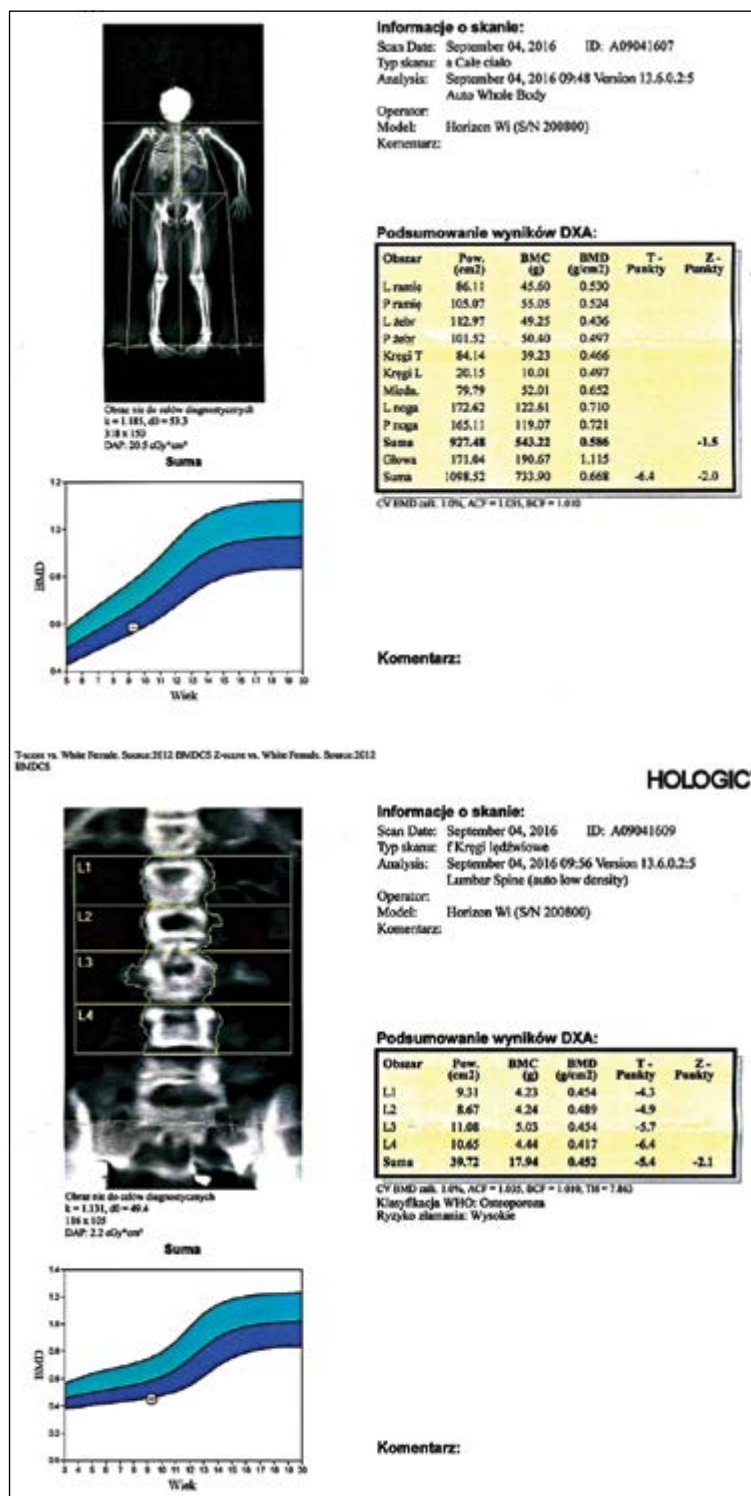
dróg moczowych wstrzymano terapię lekiem biologicznym na 2 miesiące.

Przy przyjęciu dziewczynka była w stanie ogólnym dość dobrym, ale zgłaszała silne do-



Rycina 2. Obraz NMR odcinka piersiowego i lędźwiowego kręgosłupa w trakcie rozpoznania złamania kompresyjnego kręgow — obniżenie wysokości trzonów kręgow Th6, Th7, Th10-L5; wszystkie obniżone trzony o kształcie dwuwklęstym

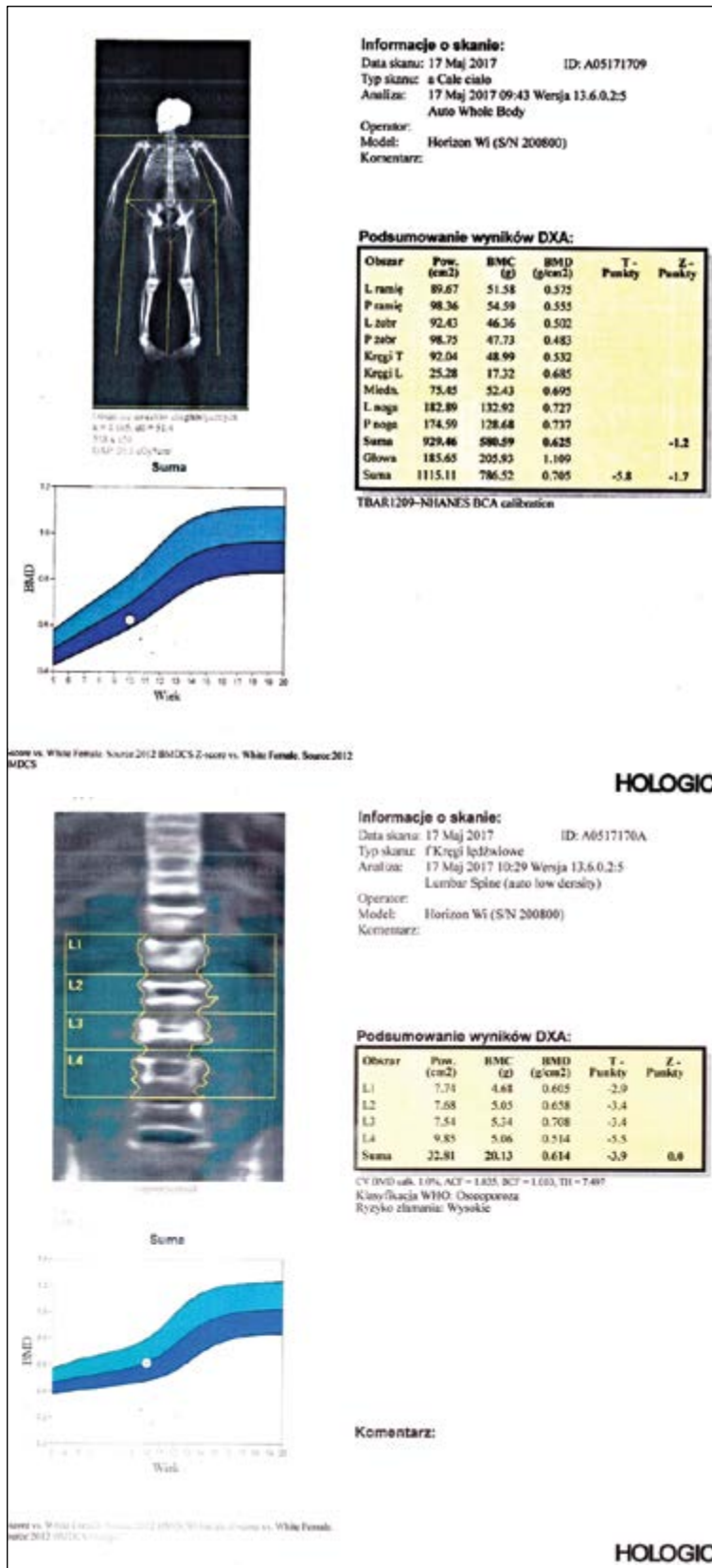
legliwości bólowe pleców oraz stawów biodrowych. W badaniu przedmiotowym stwierdzono bolesność przy palpacji w okolicy lewego stawu biodrowego oraz odcinka piersiowo-lędźwiowego kręgosłupa, wyraźnie zaznaczone cechy cushingoidalne. W wykonanych badaniach laboratoryjnych obserwowano miernie podwyższone wskaźniki stanu zapalnego. Parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej wykazały cechy nasilonej resorpcji oraz upośledzonego kościotworzenia (tab. 1). W badaniu USG i RTG stawów biodrowych nie zobrazowano patologii, natomiast w RTG kręgosłupa, w projekcji bocznej, uwidoczniono dwuwklęste obniżenie wysokości trzonów kręgow Th6-L5 odpowiadające kompresyjnemu złamaniu kręgow (ryc. 1), potwierdzone również badaniem rezonansu magnetycznego (ryc. 2). W badaniu metodą DXA stwierdzono obniżoną gęstość mineralną kości (Z-score TBLM -2,0, Z-score spine -2,1) (ryc. 3). Pacjentka była konsultowana przez specjalistę chorób metabolicznych kości, który zakwalifikował dziecko do terapii pamidronianem disodowym dożylnie w odstępach 3-miesięcznych (terapia „off-label”). Powrót do leczenia biologicznego pozwolił na zmniejszenie dziennej dawki GKS, włączono suplementację preparatem wapnia i zwiększono dawkę witaminy D. Ponadto zalecono stosowanie gorsetu ortopedycznego oraz zastosowano rehabilitację narządu ruchu, uzyskując znaczną poprawę stanu klinicznego pacjentki. Po 6 miesiącach terapii w kontrolnym



Rycina 3. Obraz densytometrii radiograficznej w trakcie rozpoznania kompresyjnego złamania kręgow — obniżona gęstość mineralna kości

badaniu metodą DXA zarówno całego ciała, jak i odcinka lędźwiowego kręgosłupa uwidoczniono prawidłową gęstość mineralną kości (Z-score TBLM -1,2, Z-score spine 0,0) (ryc. 4), natomiast w badaniu rezonansu magnetycznego kręgosłupa piersiowego i lędźwiowego zobrazowano progresję obniżenia wysokości

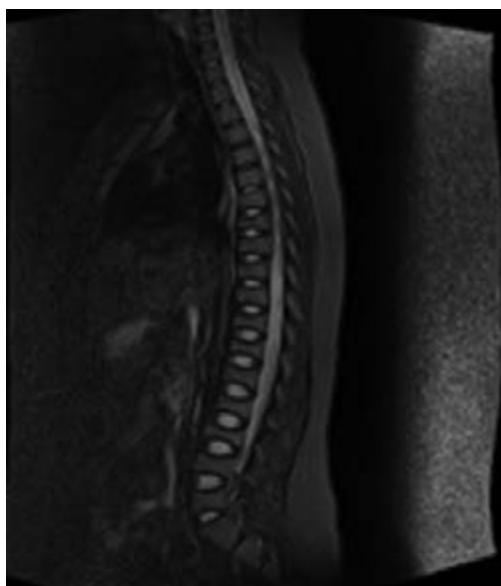
w trzonach Th7-L4 (ryc. 5). Ponadto stwierdzono obniżone stężenie witaminy D3, podwyższone stężenie parathormonu (tab. 2) oraz znacznie obniżone wydalanie magnezu w dobowej zbiórce moczu (tab. 3). Odstawiono GKS, zwiększono dawkę witaminy D3 oraz zastosowano suplementację preparatem magnezu.



Rycina 4. Obraz densytometrii radiograficznej całego ciała i odcinka lędźwiowego kręgosłupa po 6 miesiącach terapii — prawidłowa gęstość mineralna kości

OMÓWIENIE

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów to najczęstsza przewlekła artropatia zapalna występująca w wieku rozwojowym. Na skutek trwającego procesu zapalnego dochodzi do zniszczenia struktur stawowych, a w przypadkach agresywnego przebiegu choroby może dojść do zahamowania wzrostu czy zajęcia narządów wewnętrznych. Pacjenci chorujący na MIZS wymagają długotrwałego leczenia GKS i lekami modyfikującymi przebieg choroby. Pomimo intensywnej terapii, u niektórych chorych nie udaje się uzyskać remisji procesu chorobowego. Pacjenci są wówczas kwalifikowani do leczenia biologicznego.



Rycina 5. Obraz NMR kręgosłupa piersiowego i lędźwiowego po 6 miesiącach terapii — progresja obniżenia wysokości w trzonach Th7-Th9, Th12-L4; wszystkie obniżone trzony o kształcie dwuwklęsłym

Tabela 2. Wyniki badań laboratoryjnych pacjentki po 6 miesiącach terapii

BADANY PARAMETR	
Osteokalcyna [ng/l]	15,28
Fosfataza zasadowa [U/l]	61,0
Wapń zjonizowany [mmol/l]	1,19
Witamina D [pg/ml]	20,9
Parathormon [pg/ml]	82,5

Tabela 3. Parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej w dobowej zbiórce moczu (DZM) pacjentki po 6 miesiącach terapii

Kreatynina w DZM [g/24h]	Magnez w DZM [g/24h]	Wapń w DZM [g/24h]	Fosfor w DZM [g/24h]
0,79	23,9	86,0	780,0

Istotne znaczenie w patogenezie przewlekłego procesu zapalnego w MIZS odgrywa zaburzona równowaga między cytokinami pro- i przeciwzapalnymi. Dochodzi wówczas do aktywacji makrofagów, komórek dendrytycznych i limfocytów T, co inicjuje procesy niszczące w stawach. Kluczową rolę cytokin prozapalnych w rozwoju i podtrzymywaniu procesu chorobowego w MIZS (czynnik martwicy nowotworu α [TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*], interleukina (IL, *interleukin*) IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 oraz czynnika stymulującego kolonie granulocytów i makrofagów [GM-CSF, *granulo-macrophage colony stimulating factor*]) potwierdzono w wielu badaniach [4–8]. W pierwszej kolejności uruchamianej kaskady czynników prozapalnych znajduje się TNF- α [6, 9–10]. Podwyższone stężenia cytokin prozapalnych wykryto zarówno w surowicy krwi, w płynie stawowym, jak i błonie maziowej dzieci z MIZS. Czynnik martwicy nowotworu α pobudza syntezę kolagenaz w fibroblastach błony maziowej i chondrocytach chrząstki stawowej oraz aktywuje osteoklasty, prowadząc do uszkodzenia chrząstki stawowej, przerostu maziówki, resorpcji kości i powstawania w nich nadżerek oraz nasila angiogenezę. Ponadto aktywuje monocyty i makrofagi, wzmagając ich cytotoksyczność i pobudzając do produkcji cytokin, chemokin i czynników wzrostu. Jest odpowiedzialny za stymulowanie proliferacji limfocytów T, proliferacji i różnicowania limfocytów B oraz uwalnianie przez nie cytokin pozapalnych. W podwzgórzu TNF- α pobudza syntezę prostaglandyny E i IL-1, co jest przyczyną występowania stanów gorączkowych. Ponadto nasilają się procesy kataboliczne, między innymi w tkance mięśniowej i tłuszczowej, co skutkuje brakiem przyrostu lub spadkiem masy ciała [11–13]. Obok TNF- α istotną rolę odgrywa również IL-1 β , która posiada zdolność do aktywacji i nasilania chemotaksji makrofagów, neutrofilów i komórek dendrytycznych, stymulowania proliferacji fibroblastów i synowocytów oraz wydzielania przez nie cytokin i kolagenaz, a także aktywowania osteoblastów. Ponadto ułatwia rozwój reakcji zapalnej poprzez wzmaganie uwalniania histaminy przez bazyofile, degranulację eozynofiliów oraz wytwarzanie prostaglandyn, a także zwiększenie przepuszczalności śródbłonna [13]. Inter-

leukina 1β jest cytokiną działającą homeostycznie na tkankę kostną podczas przetrwałego zapalenia działa pro-destrukcyjnie, zwiększając wytwarzanie i aktywność osteoklastów, ale w warunkach fizjologicznych może zapobiegać niszczeniu tkanki kostnej, hamując wczesne etapy osteoklastogenezy [14]. Kolejną cytokiną biorącą udział w przewlekłym procesie reumatoidalnym jest IL-6. Aktywność prozapalna tej cytokiny polega na pobudzaniu hepatocytów do produkcji białek ostrej fazy i nasilaniu chemotaksji leukocytów, ponadto powoduje ona wzrost ciepłoty ciała i występowanie stanów gorączkowych. Dodatkowo IL-6 aktywuje komórki śródbłonna, wzmacnia produkcję metaloproteinaz i aktywuje osteoklasty [12, 13, 15].

W MIZS destrukcja struktur stawowych ma charakter postępujący i nieodwracalny. Toczący się w obrębie stawu proces zapalny prowadzi do infiltracji błony maziowej przez limfocyty, makrofagi, komórki plazmatyczne oraz do proliferacji fibroblastów. Następnie dochodzi do przerostu błony maziowej, martwicy włóknikowej z wytworzeniem łuszczyki pokrywającej chrząstkę stawową i do jej zniszczenia. Konsekwencją tych zmian jest zwężenie szpar stawowych, pojawienie się nadżerek na strukturach kostnych, zahamowanie wzrostu kości oraz osteoporoza okołostawowa [16].

Glikokortykosteroidy znajdują zastosowanie w leczeniu wielu chorób o etiologii zapalnej i autoimmunizacyjnej. Schorzenia te często wymagają długotrwałego leczenia, co prowadzi do licznych działań niepożądanych. Główne działanie GKS na tkankę kostną polega na hamowaniu procesu kościotworzenia. Nawet umiarkowane dawki GKS hamują zarówno proliferację i dojrzewanie komórek prekursorowych osteoblastów (osteoblastogenezę), jak i wpływają na skrócenie czasu przeżycia osteoblastów (indukcja apoptozy) [17]. W konsekwencji liczba dojrzałych komórek kościotwórczych ulega znacznemu zmniejszeniu. Istotne znaczenie ma również wpływ GKS na produkcję i aktywność wielu cytokin — lokalnych czynników wzrostu i białek, takich jak IL-6 i IL-11 [17], insulinopodobne czynniki wzrostu (IGF-I, -II, *insulin-like growth factor I, II*) [19] i białka wiążące insulinopodobne czynniki wzrostu (IGFBP-3, -4, -5, *insulin-like*

growth factor binding proteins 3, 4, 5) [20], które modulują czynność osteoblastów. Efektem bezpośredniego działania GKS na osteoblasty jest między innymi zahamowanie syntezy kolagenu typu I i osteokalcyny, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia produkcji osteoidu. Jednocześnie GKS zwiększają ekspresję kolagenazy-3, enzymu powodującego degradację kolagenu typu I i II, co dodatkowo zmniejsza ilość osteoidu [21]. Glikokortykosteroidy w osteoblastach powodują supresję genu dla osteoprotegeryny, co w efekcie potęguje osteoklastogenezę i nasila proces kościoniszczenia [22]. Dodatkową przyczyną nadmiernej resorpcji kości w trakcie długotrwałej steroidoterapii jest niedobór estrogenów, testosteronu i androgenów nadnerczowych, będący następstwem hamującego wpływu GKS na czynność wydzielniczą komórek gonadotropowych i adrenokortykotropowych przysadki [23, 24]. Glikokortykosteroidy nasilają także apoptozę osteocytów, co ma istotne znaczenie w patogenezie martwicy aseptycznej kości [25].

Ryzyko złamań osteoporotycznych zależy od dawki leku, drogi podania, czasu leczenia i właściwości GKS [26].

Przedstawiony w pracy przypadek 9-letniej dziewczynki z układową postacią MIZS przypomina, że złamania patologiczne dotyczą także dzieci. U naszej pacjentki osteoporoza była wynikiem zarówno wysokiej aktywności choroby podstawowej, jak i efektem intensywnej glikokortykosteroidoterapii. W wyniku zaburzonej przez przewlekły proces zapalny pracy sieci cytokinowej i hamowaniu procesu kościotworzenia przez GKS u dziewczynki doszło do kompresyjnego złamania kręgow, pomimo stosowanej suplementacji witaminą D3 oraz wdrożonego leczenia tocilizumabem. W diagnostyce osteoporozy kluczową rolę odgrywa densytometria. W przypadku pacjentów w trakcie terapii GKS, badania oceniające gęstość mineralną kości (BMD, *bone mineral density*) powinny być wykonywane co 6–12 miesięcy. Wykonywanie kolejnych (kontrolnych) badań densytometrycznych może być celowe dla podjęcia decyzji o rozpoczęciu farmakoterapii pacjenta wcześniej nieleczonego. Ponadto oznaczenie BMD stanowi dobrą metodę monitorowania skuteczności terapii.