

Osteomalacja u 41-letniej chorej w przebiegu ciężkiego niedoboru witaminy D z wtórną nadczynnością przytarczyc

Osteomalacia in 41-year-old female patient in the course of severe vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism

Adela Zwolakiewicz¹, Anna Sulencka-Kaatz¹, Maja Orłowicz¹, Sławomir Jeka²

¹Oddział Reumatologiczny Regionalnego Szpitala Specjalistycznego im. dr. Biegańskiego w Grudziądzu

²Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej i Rehabilitacji Klinicznej, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Bizieła w Bydgoszczy, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Słowa kluczowe: osteomalacja, niedobór witaminy D, wtórna nadczynność przytarczyc.

Key words: osteomalacia, vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism.

Streszczenie

Osteomalacja jest metaboliczną chorobą kości, która polega na niedostatecznej mineralizacji organicznej macierzy kostnej u osób dorosłych. Najczęstszą przyczyną osteomalacji jest niedobór witaminy D. Zgłaszanymi objawami choroby są: rozlane bóle kości, męczliwość i osłabienie mięśni. W wynikach badań laboratoryjnych stwierdza się zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów nieorganicznych w surowicy, wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej, zmniejszenie wydalania wapnia z moczem, zmniejszenie stężenia witaminy D w surowicy. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek osteomalacji u 41-letniej chorej w przebiegu ciężkiego niedoboru witaminy D, z charakterystycznymi objawami klinicznymi i wskaźnikami laboratoryjnymi. Nasilenie dolegliwości i niejednoznaczne opisy badań obrazowych układu kostnego ukierunkowały diagnostykę różnicową uwzględniającą choroby nowotworowe. W artykule wskazano, jak ważne w diagnostyce i wyleczeniu pacjentki okazało się oznaczenie poziomu witaminy D oraz jej suplementacja razem z preparatami wapnia.

Wstęp

Osteomalacja jest metaboliczną chorobą kości, która polega na niedostatecznej mineralizacji (odkładaniu soli wapnia) w nowo tworzonej organicznej macierzy kostnej. Osteomalację rozpoznaje się u osób dorosłych po zakończonym procesie wzrostu, a zatem po zrosnięciu nasad kości długich z trzonami [1, 2]. Zaburzenia mineralizacji kości u dzieci, czyli krzywica, obejmują zarówno kość, jak i płytkę wzrostową, prowadząc do dezorganizacji szczeliny wzrostowej

Summary

Osteomalacia is a metabolic bone disease, in which there is insufficient mineralization of the organic bone matrix in adults. The most common cause of osteomalacia is vitamin D deficiency. Reported symptoms are diffuse bone pain, fatigue and muscle weakness. Laboratory tests show lower levels of calcium and inorganic phosphate in the serum, an increase in alkaline phosphatase, urinary calcium excretion reduction, and lower level of vitamin D in serum. A case of osteomalacia in a 41-year-old woman in the course of severe vitamin D deficiency, with characteristic clinical and laboratory symptoms was presented. The severity of symptoms and ambiguous descriptions of imaging tests of skeletal system have led to the differential diagnosis taking into account neoplastic diseases. In the article it is shown, how important, in the diagnosis and cure of the patient, determining the level of vitamin D and its supplementation with calcium preparations turned out to be.

i hamowania wzrostu kości. Częstość występowania osteomalacji zwiększa się wraz z wiekiem. Największe zagrożenie dotyczy populacji po 80. roku życia (29%) [2].

Najczęstszą przyczyną osteomalacji jest niedobór witaminy D w organizmie bądź zaburzenia jej przemiany albo brak dostatecznych ilości fosforanów potrzebnych do prawidłowej mineralizacji tkanki kostnej [3–5]. Przyczyną niedoboru witaminy D są m.in.: niedostateczna podaż w pokarmach (10% zapotrzebowania), niedostateczna synteza w skórze (90% zapotrzebowania), niedostateczne wchła-

Adres do korespondencji:

Adela Zwolakiewicz, Oddział Reumatologiczny, Regionalny Szpital Specjalistyczny im. dr. Biegańskiego, ul. Szpitalna 1, 86-300 Grudziądz, e-mail: adelaz50@vp.pl

Praca wpłynęła: 10.07.2013 r.

nianie z przewodu pokarmowego (choroba Leśniowskiego-Crohna, stan po resekcji jelita, przewlekłe zapalenie trzustki, cholestaza, poalkoholowa marskość wątroby). Przyczyną zaburzenia metabolizmu witaminy D są m.in.: zaburzenia hydroksylacji w wątrobie i nerkach (genetycznie uwarunkowane niedobory aktywności hydroksylaz 1 lub 25), choroby mięśniowe wątroby, przewlekłe choroby nerek, stosowane leki przeciwdrgawkowe, niedoczynność przytarczyc, genetyczna wada receptora witaminy D [1, 3, 6].

Obraz kliniczny osteomalacji nie jest charakterystyczny. Najczęściej zgłaszanymi przez chorych objawami są rozlane bóle kości, męczliwość i osłabienie mięśni, przede wszystkim proksymalnych części kończyn dolnych, objawiające się kołyszącym (tzw. kaczkowatym) chodem. W zaawansowanym okresie choroby można stwierdzić deformacje kości, najlepiej widoczne w kończynach dolnych, które przybierają kształt litery O [1, 2, 7]. Objawy widoczne w badaniu radiologicznym polegają na zmniejszeniu gęstości kości stwierdzanej również densytometrycznie, typowe dla osteopenii lub osteoporozy. Charakterystyczne na zdjęciu rentgenowskim (RTG) są tzw. strefy Loosera i Milkmana (złamania rzekome), prostopadłe do powierzchni kości pasemka o długości do kilkunastu milimetrów, najczęściej w kościach udowych, biodrowych, łonowych, żebrach, łopatkach [1, 2, 8]. W chorobie o długotrwałym przebiegu może dochodzić do patologicznych złamań oraz rozwoju objawów tężyczki hipokalcemicznej. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zmniejszenie stężenia wapnia (Ca) i fosforanów nieorganicznych (P) w surowicy, wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej (FA), zmniejszenie wydalania Ca z moczem, zmniejszenie stężenia witaminy D w surowicy [3, 9]. Wtórnie obserwowane jest zwiększenie stężenia parathormonu (PTH), przy obniżeniu 25(OH)D poniżej 10 ng/ml [1, 10].

Opis przypadku

Pacjentka, 41 lat, została przyjęta na oddział reumatologiczny w lutym 2012 r. w celu diagnostyki uogólnionych bólów kostnych utrzymujących się od ok. 2 lat, najbardziej nasilonych w obrębie kręgosłupa piersiowego i lędźwiowo-krzyżowego, z towarzyszącym osłabieniem siły mięśniowej kończyn dolnych, narastającym od pół roku. Dolegliwości ze strony innych układów i narządów pacjentka nie zgłaszała. Chora miesiączkowała regularnie. W styczniu 2012 r. z powodu ww. dolegliwości kobieta była hospitalizowana na oddziale neurologicznym. W badaniu neurologicznym z odchył od stanu prawidłowego stwierdzono wówczas: ograniczoną bólowo ruchomość kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym, obustronnie osłabioną siłę mięśniową kończyn dolnych, odruchy głębokie wygórowane, objaw Babińskiego obecny obustronnie, chód paraparetyczny. Napięcie mięśniowe było prawidłowe.

W badaniach laboratoryjnych: OB – 19 mm/h, CRP – 0,2 mg/l (norma: 0–1 mg/l), Hb – 9,8 g/dl, Ht – 33,1%, E – $4,46 \times 10^6/\mu\text{l}$, L – $4,58 \times 10^3/\mu\text{l}$, MCV – 74,2 fl, MCH – 22 pg, MCHC – 29,6 g/dl, PLT – $285 \times 10^3/\mu\text{l}$, żelazo – 23 $\mu\text{g/dl}$ (norma: 60–180 $\mu\text{g/dl}$), TIBC – 337 $\mu\text{g/dl}$, ferrytyna – 8 ng/ml (norma: 10–291 ng/ml), Ca całkowity – 8,57 mg/dl (norma: 8,8–10,6 mg/dl), Ca zjonizowany – 4,52 mg/dl (norma: 4,75–5,3 mg/dl), P – 1,63 mg/dl (norma: 2,5–4,5 mg/dl), FA – 537 j./l (norma: 30–120 j./l), białko całkowite – 6,2 g/dl (norma: 6,6–8,3 g/dl), albuminy – 3,6 g/dl (norma: 3,5–5,2 g/dl).

W wykonanym rezonansie magnetycznym (*magnetic resonance imaging* – MRI) kręgosłupa piersiowego stwierdzono pogłębioną kifozę piersiową, nieprawidłowy podwyższony sygnał trzonu Th1 sugerujący zmiany obrzękowe, również w dolnej części trzonu mostka występowało niewielkie ognisko o średnicy 6 mm o podwyższonym sygnale. W badaniu MRI kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego nie stwierdzono zmian patologicznych. W badaniu scyntygraficznym kości z użyciem technetu ($^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$) opisano zwiększone gromadzenie radioznacznika w niektórych żebrach po stronie prawej i lewej – w obrazie tomograficznym (TK, warstwy 5 mm) przerwanie ciągłości żeber. Obraz był niejednoznaczny, nie pozwalał na wykluczenie złamań patologicznych. Ponadto stwierdzono wzmożone gromadzenie radioznacznika w kośćcu sklepienia czaszki, typowe dla osteopatii metabolicznej. W wykonanym badaniu TK głowy uwidoczniło się w lewym płacie potylicznym skupisko zwapnień o średnicy 9 mm, poza tym obraz był prawidłowy. Badanie radiologiczne klatki piersiowej nie wykazało zmian patologicznych. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej uwidoczniło się 26-milimetrową torbiel nerki prawej i torbiel nerki lewej o średnicy 40 mm. Pacjentkę wypisano z rozpoznaniem: parapareza spastyczna, osteopatia, niedokrwistość z niedoboru żelaza. Zalecono: siarczan żelaza 2 tabletki/dobę, diklofenak 100 mg/dobę, pantoprazol 20 mg/dobę, tramadol z paracetamolem – doraźnie 1 tabletka.

Na oddziale reumatologicznym stwierdzono: BMI – 19, chód paraparetyczny, osłabioną siłę mięśniową kończyn dolnych, ograniczoną bólowo ruchomość kręgosłupa Th i L-S, bolesne ruchy, bez ograniczenia ruchomości w stawach biodrowych. W badaniach laboratoryjnych wykazano: OB – 11 mm/h, CRP – 0,3 mg/l, wzrost stężenia Hb – 11,7 g/dl i żelaza – 117 $\mu\text{g/dl}$, utrzymywało się zmniejszone stężenie ferrytyny – 12 ng/ml. Stężenie całkowite Ca – 8,58 mg/dl, P – 1,89 mg/dl, FA – 584 j./l, PTH – 450,3 pg/ml (norma: 15–65 pg/ml), witamina D – stężenie poniżej 3 ng/ml (norma: powyżej 30 ng/ml), dobowe wydalanie Ca w moczu – 6,21 mg (norma: 100–200 mg), dobowe wydalanie P w moczu – 45,2 mg/dl (norma: 420–2200 mg). Proteinogram był prawidłowy, w immunofiksacji nie stwierdzono obecności białek monoklonalnych. Nie wykazano nieprawidłowości w mielogramie.

U chorej rozpoznano ciężki niedobór witaminy D, paraparezę spastyczną, niedokrwistość z niedoboru żelaza. Zalecono witaminę D w dawce 5000 j./dobę oraz siarczan żelaza 2 tabl./dobę. Z powodu nasilonych dolegliwości bólowych zalecono ketoprofen 200 mg/dobę, tramadol z paracetamolem 4 tabl./dobę, tolperizon 100 mg/dobę, pantoprazol 20 mg/dobę.

Pacjentkę skierowano na oddział chorób wewnętrznych w celu uzupełnienia diagnostyki o badania endoskopowe przewodu pokarmowego. W wykonanej gastrokopii wykryto nieznaczne zaczerwienie okolicy przedodźwierznikowej żołądka. W pobranych wycinkach z dwunastnicy w badaniu histopatologicznym stwierdzono: *duodenitis chronica gradu mediocris cum atrophia completa villorum*. W trakcie kolonoskopii usunięto uszypułowany polip esicy opisany histopatologicznie jako *adenoma tubulare cum dysplasia gradu minoris sigmae*. Na podstawie wyników badania histopatologicznego pobranych wycinków dwunastnicy, w którym stwierdzono zanik kosmków, oraz po oznaczeniu przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej w klasie IgA powyżej 200 RU/ml (norma < 20), a w klasie IgG – 0,15 (norma < 1) rozpoznano chorobę trzewną. Wobec niejednoznacznego obrazu USG tarczycy, w którym uwidoczono w dolnym biegunie prawego płata i dogrzebietowo owalną zmianę 0,6 × 0,4 cm z otoczką „halo” wykonano biopsję cienkoigłową (BAC) zmiany ogniskowej. Badanie histopatologiczne wykazało normotypowe komórki przerośniętych przytarczyc. Wykonano TK jamy brzusznej, potwierdzając obecność torbieli obu nerek. W obrębie kości miednicy zobrazowano liczne ogniska osteolityczne o długości do 14 mm, głównie okolic kości korowej (guzy brunatne?). Ponadto w USG piersi wykryto zmiany mastopatyczne. W wykonanym badaniu ginekologicznym nie stwierdzono zmian patologicznych.

Do stosowanej terapii dodano preparaty węgla wapnia w dawce 2 g/dobę, nadal podawano witaminę D (cholekalcyferol) w stopniowo zmniejszanej dawce, po roku terapii osiągnięto dawkę dobową 2000 j. Uzupełniono diagnostykę o badanie densytometryczne: densytometria całego ciała (*total body*) T-score = -2,5, Z-score = -1,9, odcinek lędźwiowy kręgosłupa (L2-L4) T-score = -0,8, Z-score = -0,4, szyjka kości udowej lewej T-score = -1,3, Z-score = -0,4, szyjka kości udowej prawej T-score = -1,3, Z-score = -0,4. Wyniki kontrolnych badań laboratoryjnych gospodarki wapniowo-fosforanowej ulegały stopniowej normalizacji: stężenie całkowite Ca – 9,6 mg/dl, P – 3,68 mg/dl, FA – 252 j./l, witamina D – 33,12 ng/ml, PTH – 148,9 pg/ml. Uzyskano wzrost i normalizację Hb – 14,2 g/dl. Ustąpiły dolegliwości bólowe kości i stawów oraz objawy niedowładu kończyn dolnych.

Podsumowanie

Przedstawiony przypadek osteomalacji ma na celu zwrócenie uwagi na możliwość występowania tego schorzenia

u osób dorosłych w różnych grupach wiekowych. Zgłaszane przez chorą nasilające się dolegliwości bólowe mięśniowe i kostno-stawowe (wymagające stałej terapii lekami przeciwbólowymi), osłabiona siła mięśniowa kończyn dolnych oraz niedokrwistość sugerowały proces rozrostowy. Wykonywane u chorej badania obrazowe układu kostnego: TK, MRI i scyntygrafia wykazywały zmiany niespecyficzne, niejednoznaczne. Uzupełniono diagnostykę o mielogram, USG i TK jamy brzusznej, USG gruczołów sutkowych, tarczycy oraz badania endoskopowe przewodu pokarmowego i badanie ginekologiczne. W toku diagnostyki wykluczono chorobę nowotworową.

W badaniach laboratoryjnych wykazano odchylenia charakterystyczne dla osteomalacji, takie jak: zmniejszone stężenia Ca i P w surowicy, obniżone dobowe wydalanie Ca i P z moczem, podwyższone stężenie FA. Oznaczone stężenie witaminy D (poniżej 3 ng/ml) wskazywało na jej niedobór, z towarzyszącą wtórną nadczynnością przytarczyc (wzrost PTH i obraz przerostu przytarczyc w badaniu USG i histopatologicznym). Dodatkowo występująca niedokrwistość z niedoboru żelaza zasugerowała powiązanie niedoboru witaminy D z zespołem złego wchłaniania, mimo że pacjentka nie zgłaszała dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego.

W piśmiennictwie opisano wiele przypadków osteomalacji w przebiegu choroby trzewnej, ale podkreśla się istnienie niewielu doniesień, w których osteomalacja jest jedynym dominującym objawem choroby trzewnej [11, 12]. W każdym opisanym w literaturze przypadku po zastosowaniu diety bezglutenowej i suplementacji wapniem oraz witaminą D uzyskiwano wyleczenie [13, 14]. Opisana chora również wymagała rozpoczęcia diety bezglutenowej. Dodatkowa suplementacja wapniem, witaminą D i żelazem pozwoliła na uzyskanie całkowitego ustąpienia dolegliwości i normalizację wyników badań laboratoryjnych.

Piśmiennictwo

1. Horst-Sikorska W. Osteomalacja. W: Reumatologia. Puszczewicz M (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2011; 433-435.
2. Tlustochowicz W. Osteoporoza i osteomalacja. W: Reumatologia kliniczna. Zimmermann-Górska I (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 917-918.
3. Marciniowska-Suchowierska E, Tałataj M. Osteomalacja. W: Choroby metaboliczne kości. Badurski J (red.). Borgis, Warszawa 2005; 144-158.
4. Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, et al. Vitamin D metabolism and action. *Osteoporosis Int* 1998; Suppl. 8: S13-S19.
5. Brown AJ. Regulation of vitamin D action. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 11-16.
6. Lorentzon M, Lorentzon R, Nordstrom P. Vitamin D receptor gene polymorphism is related to bone density, circulating osteocalcin and parathyroid hormone in healthy adolescent girls. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 302-307.
7. Galus K, Jaworski Z, Krzywica i osteomalacja. Choroby metaboliczne kości. PZWL, Warszawa 1982.

8. Marciniowska-Suchowierska E. Zaburzenia gospodarki Ca–P–Mg i metabolizmu witaminy D oraz zmiany kostne w przewlekłych chorobach przewodu pokarmowego i wątroby. W: Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowo-magnezowej i witaminy D. CMKP, Warszawa 1998.
9. Tłustochowicz W, Korkosz M. Choroby metaboliczne kości. Osteomalacja. W: Choroby wewnętrzne. Szczeklik A (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; 1748-1749.
10. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 419-424.
11. Albany C, Servetnyk Z. Disabling osteomalacia and myopathy as the only presenting features of celiac disease: a case report. *Cases J* 2009; 2: 20.
12. Sahebari M, Sigari SY, Heidari H, Biglarian O. Osteomalacia can still be a point of attention to celiac disease. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2011; 8: 14-15.
13. Rabelink NM, Westgeest HM, Bravenboer N, et al. Bone pain and extremely low bone mineral density due to severe vitamin D deficiency in celiac disease. *Arch Osteoporos* 2011; 6: 209-213.
14. Rastoqi A, Bhadada SK, Bhansali A, et al. Celiac disease: A missed cause of metabolic bone disease. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 780-785.