

Multidisciplinární přístup v terapii polymorbidního pacienta se sekundární osteoporózou – klinická kazuistika

J. SVOBODOVÁ^{1,2}, R. FUCHSOVÁ^{2,3}

¹II. interní klinika, FN Plzeň, osteologie, ²Lékařská fakulta UK v Plzni, ³Oddělení nukleární medicíny, laboratoř ID, FN Plzeň

SOUHRN

Svobodová J., Fuchsová R.: **Multidisciplinární přístup v terapii polymorbidního pacienta se sekundární osteoporózou – klinická kazuistika**

Kazuistika popisuje průběh sledování a terapie pacienta se sekundární osteoporózou. Před převzetím do léčby osteologické ambulance FN Plzeň pacient prodělal kompresivní frakturu L2. Při převzetí do péče byla zjištěna Gravesova-Basedowova (G-B) tyreotoxikóza, osteodenzitometricky (DXA) byla prokázána osteoporóza, laboratorně elevace markerů kostního obrátu. Byla zahájena terapie tyreotoxikózy i osteoporózy. Stav byl komplikován vředovou chorobou gastroduodena, proto byla terapie perorálními bisfosfonáty změněna na terapii stroncium ranelátem. Při této terapii se nejdříve zvýšila denzita kostního minerálu (bone mineral density, BMD), ale po 3 letech terapie stroncium ranelátem došlo k nízkotraumatickému prolomení horní krycí desky obratlového těla L4 a k poklesu BMD. Stav byl hodnocen jako selhání terapie a pacient byl převeden na terapii i. v. bisfosfonáty. Při další DXA kontrole v r. 2015 došlo opět k výraznému poklesu BMD, na jehož vzniku se podílel metastatický proces ve skeletu urologické etiologie, proto byl pacient předán k další ambulantní terapii na Onkologickou a radioterapeutickou kliniku fakultní nemocnice (terapie denosumabem).

Klíčová slova: sekundární osteoporóza, hypertyreóza, karcinom prostaty, bisfosfonáty, stroncium ranelát, denosumab

SUMMARY

Svobodová J., Fuchsová R.: **Multidisciplinary approach in the treatment of a comorbid patient with secondary osteoporosis – a clinical case report**

The case report describes the course of monitoring and treatment of a patient with secondary osteoporosis. Prior to his referral to an outpatient center for bone diseases of the University Hospital Pilsen, the patient had sustained an L2 compression fracture. Upon admission, he was diagnosed with Graves-Basedow thyrotoxicosis; bone densitometry (DXA) revealed osteoporosis and laboratory analyses showed elevated bone turnover markers. Treatment for both thyrotoxicosis and osteoporosis was initiated. As the condition was complicated by gastroduodenal ulcer disease, treatment with oral bisphosphonates was changed to therapy with strontium ranelate. Initially, bone mineral density (BMD) increased but after 3 years of strontium ranelate therapy, low-trauma fracture of the upper surface of the L4 body occurred and BMD decreased. The condition was characterized as therapy failure and i.v. bisphosphonates were initiated. In 2015, another DXA scan showed a further decrease in BMD, contributed to by the metastatic process of urological origin in the skeleton. Therefore, the patient was referred to outpatient care at an oncology and radiotherapy department of the University Hospital (denosumab therapy).

Keywords: secondary osteoporosis, hyperthyroidism, prostate cancer, bisphosphonates, strontium ranelate, denosumab

Osteologický bulletin 2016; 21(3):96–100

Adresa: MUDr. Jana Svobodová, II. interní klinika, FN Plzeň, osteologie, Edvarda Beneše 1128/13, 305 99 Plzeň-Bory, e-mail: svobodovaj@fnplzen.cz

Došlo do redakce: 28. 7. 2016

Přijato k tisku: 4. 11. 2016

Úvod

Hypertyreóza je rizikovým faktorem osteoporózy, ovlivňuje osteoblasty i osteoklasty. Při hypertyreóze se zvyšuje kostní obrát, zkracuje se remodelační cyklus kosti. Dochází k urychlení kostní resorpce, což vede ke zvýšení sérové koncentrace kalcia. Vyšší hodnoty kalcémie inhibují produkci PTH, jehož nižší koncentrace vede k hyperkalciurii a snižuje

né konverzi vitamínu D na aktivní formy. Nižší hladina 1,25 (OH) vitamínu D vede k nižší absorpci vápníku a fosforu ze střeva. Výsledkem těchto pochodů je osteopenie, resp. osteoporóza [1,2]. Hypertyreóza je velmi silným rizikovým faktorem zlomenin obratlů i periferních zlomenin [3].

Nejčastější příčinou tyreotoxikózy je Gravesova-Basedowova (G-B) nemoc (60–80 % případů), toxická polynodóza

ní struma (10–20 %) a toxický adenom (3–5 %). G-B choro-
roba je nejčastější u žen mezi 20. a 40. rokem, může se ale
manifestovat v kterémkoli věku, její etiologie je autoimun-
ní, tyreotoxikózu způsobují imunoglobuliny stimulující
TSH receptor. Při G-B toxikóze je suprimovaná hodnota
TSH, vysoké hodnoty fT3 a fT4, je prokazována přítomnost
protilátek proti TSH receptoru (aTSH), v sonografickém
obraze je žláza zvětšená, se zvýšeným průtokem. Terapie
G-B toxikózy spočívá v první fázi ve zklidnění onemocnění
tyreostatiky (thiamazol, ev. propylthiouracil), po zklidnění
hypertyreózy rozhodneme o definitivní terapii (dosažení re-
mise farmakologicky, operace štítné žlázy, terapie radiojod-
dem) [4].

Další etiologickou jednotkou, která často vede ke kostní
ztrátě, a je diskutována v této práci, je karcinom prostaty.
Karcinom prostaty je třetí nejčastější příčinou úmrtí u mužů
na zhoubné nádory v ČR a celosvětově představuje každý
desátý nádor u mužů [5]. U mužů s karcinomem prostaty
dochází ke kostním změnám v důsledku hormonální léčby –
využívá se androgen deprivace, která blokuje tvorbu
testosteronu. Testosteron se konvertuje na estradiol, kte-
rý snižuje kostní resorpci a zvyšuje kostní novotvorbu buď
přímo působením na osteoklasty a osteoblasty, nebo nepří-
mo, prostřednictvím RANK – RANKL a osteoprotegerinu,
TNF α a IL1. Estrogeny pozitivně ovlivňují metabolismus
kosti, při jejich poklesu klesá kostní denzita a zvyšuje se ri-
ziko osteoporózy a patologických fraktur. Karcinom prosta-
ty metastaticky postihuje kosti v 75–85 %. Ačkoliv kostní
metastázy karcinomu prostaty vykazují na zobrazovacích
metodách osteoblastickou aktivitu, je zvýšená aktivita nejen
osteoblastů, ale i osteoklastů. Dochází k nadměrné novo-
tvorbě kosti, která je ale méněcenná [6,7,8,9,10].

Pro terapii mužské osteoporózy máme k dispozici andro-
genní substituční terapii, bisfosfonáty, stroncium ranelát,
denosumab a teriparatid, základem léčby osteoporózy je
vždy dostatečná saturace vápníkem a vitamínem D [10].

K prevenci kostních komplikací u pacientů s karcinomem
prostaty a kostními metastázami mohou být užity kyselina
zoledronová a denosumab [8]. Denosumab je plně humánní
monoklonální protilátka, která se váže na ligand RANKL
(receptor activator of nuclear factor NF – kappaB – ligand),
RANKL je polypeptid, který působí jako aktivátor RANK.
RANK je receptor lokalizovaný jak na prekurzorech osteo-
klastů, tak na již zralých osteoklastech. Vazbou RANK/
/RANKL dochází k diferenciaci nových a aktivaci zralých
osteoklastů a k následnému zvýšení osteoklastické kostní
resorpce. Zvýšená aktivita osteoklastů, kterou stimuluje
RANKL, je klíčovým prostředkem destrukce kosti při jejím
metastatickém poškození. Denosumab vazbou na RANKL
zabraňuje interakci RANKL/RANK, a tak inhibuje tvorbu,
funkci a životnost osteoklastů [12].

Kazuistika

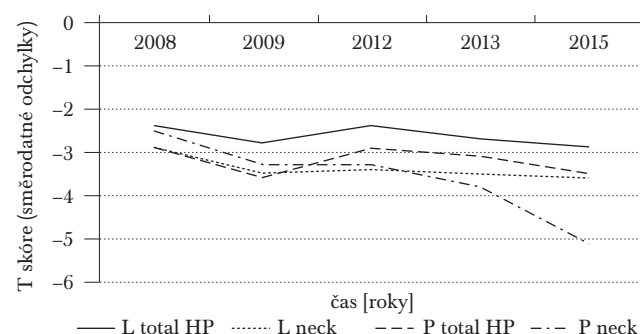
Pacient byl (nar. 1938) na našem pracovišti denzitome-
tricky vyšetřen 06/2008 s nálezem osteoporózy na DXA
(L kyčel total HIP: BMD 0,774 g/cm², T skóre –2,4 SD,
neck: BMD 0,696 g/cm², T skóre –2,9 SD, P kyčel total
HIP: BMD 0,710 g/cm², T skóre –2,9 SD, neck: BMD
0,742 g/cm², T skóre –2,5 SD, L1-4: BMD 0,899 g/cm²,

T skóre –2,7 SD, L3 – 4: T skóre –3,0 SD), byl objednan ke
kontrolě a k laboratornímu vyšetření, na které se nedostavil.

Kontrolní denzitometrické vyšetření proběhlo 09/2009
s nálezem výrazného poklesu BMD ve srovnání s předcho-
zí DXA [L kyčel total HIP: BMD 0,724 g/cm², T skóre –2,8
SD (změna – 5,1 %), neck: BMD 0,618 g/cm², T skóre –3,5
SD, P kyčel total HIP: BMD 0,616 g/cm², T skóre –3,6 SD
(změna –10,5 %), neck: BMD 0,642 g/cm², T skóre –3,3
SD, L3 – 4: T skóre –2,0 SD]. Toto vyšetření bylo doporu-
čeno při hospitalizaci na Neurologické klinice, FN Plzeň,
kde byl hospitalizován 05/2009 pro stav po kompresivní
fraktuře těla L2 s prolomením horní krycí desky (obr. 1),
s centrálním snížením asi o 1/3 původní výše. Zlomenina
vznikla nízkotraumaticky – při jízdě trolejbusem, při prudší
změně rychlosti trolejbusu měl pocit „píchnutí“ v kříži, dá-
le bolesti, které progredovaly a vyžádaly si vyšetření a ná-
slednou hospitalizaci.

V osteologické ambulanci byl vyšetřen 09/2009. V osob-
ní anamnéze udával léčenou arteriální hypertenzi, hyper-
urikémii, psoriasis vulgaris, nikotinismus, stav po fotoselek-
tivní vaporizaci prostaty v roce 2007 a již výše zmíněnou

Graf změn BMD v oblasti proximálních femurů během
sledování pacienta v letech 2008–2015



17. 6. 2008: L kyčel total HIP: T skóre –2,4 SD, neck: T skóre –2,9 SD, P kyčel total HIP: T skóre –2,9 SD, neck: T skóre –2,5 SD, L1-4: T skóre –2,7 SD, L3-4: T skóre –3 SD.

22. 9. 2009: L kyčel total HIP: T skóre –2,8 SD (změna –5,1%), neck: T skóre –3,5SD, P kyčel total HIP: T skóre –3,6 SD (změna –10,5 %), neck: T skóre –3,3 SD, L3-4: T skóre –2 SD.

5. 1. 2012: L kyčel total HIP: T skóre –2,4 SD (změna 4,7 %), neck: T skóre –3,4 SD, P kyčel total HIP: T skóre –2,9 SD (změna 9,9 %), neck: T skóre –3,3 SD, L3-4: T skóre –0,8 SD (změna 14,9 %).

6. 11. 2013: L kyčel total HIP: T skóre –2,7 SD (změna –5,4 %), neck: T skóre –3,5 SD, P kyčel total HIP: T skóre –3,1 SD (změna –4,1 %), neck: T skóre –3,8SD.

14. 8. 2015: [L kyčel total HIP: T skóre –2,9 SD (změna –10,6 %), neck: T skóre –3,6 SD, P kyčel total HIP: T skóre –3,5 SD (změna –11,4 %), neck: T skóre –5,1 SD].

kompresivní frakturu těla L2 v květnu 2009. Aktuálně užívané léky byly tramadol + paracetamol, perindopril, losartan, indapamid a allopurinol. Při vyšetření byla zahájena terapie osteoporózy – acidum alendronicum 70 mg + cholecalciferolum 2 800 IU v dávkování 1× v týdnu a kalcium 500 mg + cholecalciferol 200 IU v dávkování 2× denně. Pro bolesti byla změněna terapie tramadolem a paracetamolem za terapii NSAID. Vzhledem laboratornímu nálezu hypertyreózy byl pacient předán do ambulantní péče osteologa – endokrinologa.

Vyšetření 10/2009 – fyzikální vyšetření: teplejší kůže, akra s jemným tremorem, bez endokrinní orbitopatie, na krku bez rezistence, jinak bez pozoruhodností. Z laboratorního vyšetření: TSH 0,01 mIU/l (0,3–4,0), fT4 30,9 pmol/l (8,0–21,1), fT3 7,7 pmol/l (2,5–5,8), aTSH 2,6 U/l (0–1,5), elevace ALP, osteokalcinu, CTx a P1NP, ostatní laboratorní vyšetření v normě. USG štítné žlázy prokázalo lehké zvětšení celkového objemu a degenerativní změny. Byla za-

hájena terapie thiamazolem 10 mg 1× denně, ostatní terapie ponechána beze změny.

Pro dyspeptické potíže byla provedena 12/2009 EGDF s nálezem vředové choroby duodena s floridní ulcerací, chronická aktivní antrumgastritis středně těžkého stupně, *Helicobacter pylori* pozitivní. Gastroenterologem byla zavedena terapie inhibitory protonové pumpy, provedena eradikace *H. pylori*, vysazeny NSAID. Terapie alendronátem byla ukončena ihned po diagnostikování vředové choroby gastroduodena a 04/2010 byla zahájena terapie stroncium ranelátem v dávce 2 g denně, pokračováno v terapii kalcie 500 mg denně, cholecalciferolem 800 IU denně a thiamazolem 10 mg denně. Laboratorně při tyreostatické terapii eutyreóza navozena a udržována od prosince 2009, dávka thiamazolu byla řízena dle aktuálních hodnot TSH a fT4. V tyreostatické terapii bylo pokračováno do března 2011, kdy došlo k vyhasnutí protilátek aTSH, trvala eutyreóza.

Kontrolní denzitometrické vyšetření bylo provedeno 01/2012, kdy došlo k nárůstu BMD [L kyčel total HIP: BMD 0,758 g/cm², T skóre –2,4 SD (změna 4,7 %), neck: BMD 0,628 g/cm², T skóre –3,4 SD, P kyčel total HIP: BMD 0,677 g/cm², T skóre –2,9 SD (změna 9,9 %), neck: BMD 0,638 g/cm², T skóre –3,3 SD, L3-4: BMD 1,147 g/cm², T skóre –0,8 SD (změna 14,9 %)]. Terapeuticky bylo pokračováno v terapii stroncium ranelátem, substituci vápníku a vitamínu D. Markery kostního obratu byly v normě, trvala eutyreóza, hladina 25(OH) vitamínu D byla optimální, pacient byl bez potíží, bez nových zlomenin.

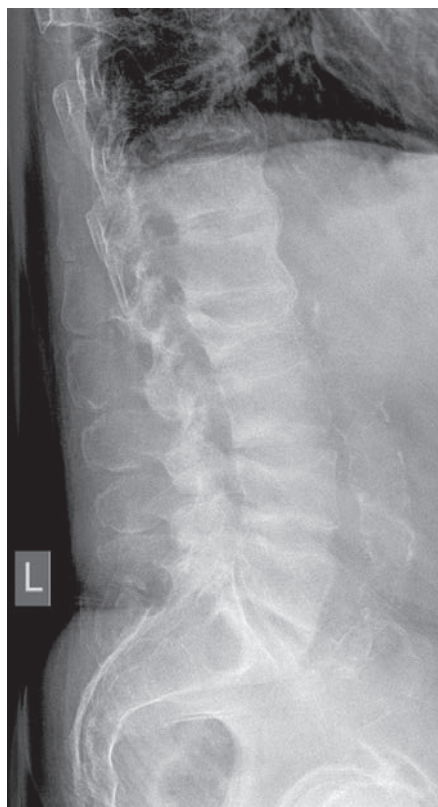
Pro bolesti zad bylo provedeno 07/2013 RTG páteře, bylo nově zjištěno prolomení horní krycí desky L4 (obr. 2), dle provedené DXA 11/2013 došlo k poklesu BMD [L kyčel total HIP: BMD 0,717 g/cm², T skóre –2,7 SD (změna –5,4 %), neck: BMD 0,611 g/cm², T skóre –3,5 SD, P kyčel total HIP: BMD 0,649 g/cm², T skóre –3,1 SD (změna –4,1 %), neck: BMD 0,578 g/cm², T skóre –3,8 SD], laboratorně osteokalcin a P1NP lehce nad horní hranici normy, T-hormony v normě. Stav byl hodnocen jako selhání terapie stroncium ranelátem a pacientovi byla změněna terapie na i.v. ibandronát v dávce 3 mg 1× za 3 měsíce. V terapii bylo pokračováno, pacient byl pravidelně sledován, trvala eutyreóza, bez nových zlomenin, laboratorní nález bez pozoruhodností. Další kontrolní denzitometrické vyšetření bylo provedeno 08/2015, nečekaný výrazný pokles BMD [L kyčel total HIP: BMD 0,678 g/cm², T skóre –2,9 SD (změna –10,6 %), neck: BMD

Obr. 1 (vlevo)

RTG páteře 05/2009 – popis: Stav po kompresivní fraktuře obratlového těla L2 s prolomením horní krycí desky a centrálním snížením asi o 1/3 původní výše. Při horní dorzální hraně L2 osteofyt velikosti 9 × 7 mm, který mírně zasahuje do kanálu páteřního. Přemostující spondylóza na přechodu Th/L páteře. Mírná spondylóza ventrálního a laterálního typu v rozsahu L2–L5.

Obr. 2 (vpravo)

RTG páteře 07/2013 – popis: Kompresivní fraktura L2 má charakter až platyspondylie. Prolomená horní krycí plocha L4.



0,604 g/cm², T skóre -3,6 SD, P kyčel total HIP: BMD 0,600 g/cm², T skóre -3,5 SD (změna -11,4 %), neck: BMD 0,408 g/cm², T skóre -5,1 SD].

Při pátrání po příčině poklesu BMD bylo zjištěno, že pacient je v péči urologa pro karcinom prostaty s metastatickým postižením mediálních partií pravé klíční kosti, 1. žebra vpravo a manubria sterni (obr. 3) (diagnóza 02/2015 – scintigrafie skeletu), 02/2015 byla zahájena terapie antiandrogenem (bikalutamid). Po nálezů poklesu BMD byl kontaktován ošetřující urolog a dále Onkologická a radioterapeutická klinika, FN Plzeň s cílem zvážit terapii denosumabem. Byla ukončena terapie ibandronátem a od ledna 2016 je pacientovi aplikován denosumab v dávce 120 mg s.c. 1× měsíčně.

Po celou dobu antiresorpční terapie i terapie denosumabem byla a je podávána substituce vápníku a vitamínu D. Po počáteční nespokojenosti pacienta se jeho chování změnilo v souvislosti s vznikem nízkotraumatické kompresivní fraktury těla obratle L2 (2009). Od té doby lze hovořit o dobré compliance při užívání ordinovaných léků i respektování termínu jednotlivých kontrol.

K další zlomenině u pacienta nedošlo, je mobilní, s dobrou kvalitou života, kontrolní DXA je v plánu na listopad 2016.

Diskuze

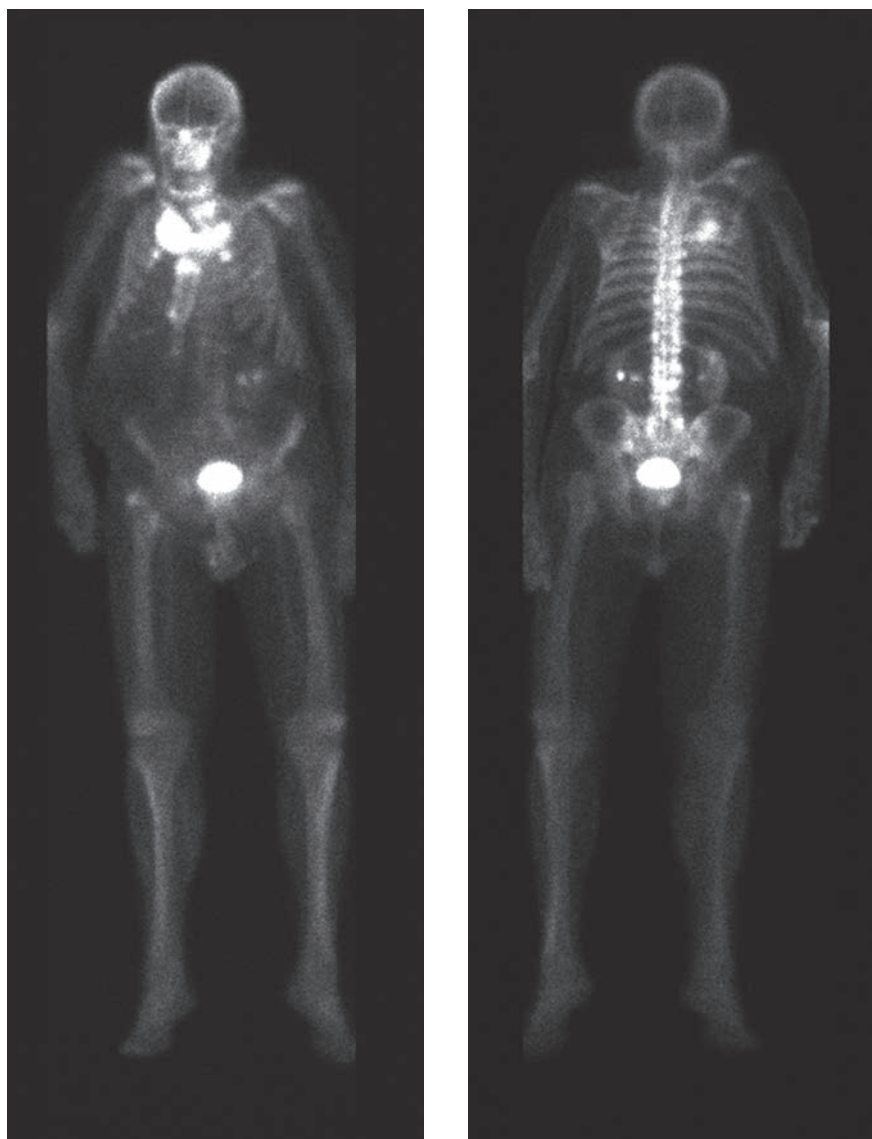
U referovaného pacienta s původně nepochybně involuční osteoporózou, která nebyla sledována ani léčena, byl stav zpočátku modifikován tyreotoxi-kózou. Na výrazném úbytku kostní hmoty mezi DXA měřeními mezi lety 2008 a 2009 se dále také podílel stav po kompresivní fraktuře obratlového těla [11]. Po přechodném zlepšení denzitometrického nálezu při komplexní terapii došlo k další kompresivní fraktuře a poklesu BMD, proto byla terapie změněna na intravenózní bisfosfonát. Při této terapii byl pacient sice bez nových zlomenin, došlo však k dalšímu poklesu BMD, jehož příčinou byla androgen deprivací terapie a generalizace tumoru prostaty do skeletu.

Závěr

U pacientů s osteoporózou je vhodné pomýšlet na možnost sekundární etiologie osteoporózy, protože neléčené základní onemocnění se může podílet na zhoršení nálezu a výsledcích léčby i přes osteologickou terapii. Terapie našeho

Obr. 3

Změny metabolického obratu, zejména výrazné ložisko v mediálních partiích pravé klíční kosti, 1. žebra vpravo a v manubriu sterni jsou vysoce suspektní z metastatické etiologie



pacienta byla upravována dle aktuálního klinického i laboratorního stavu. Když došlo k nečekanému poklesu BMD při DXA vyšetření při zavedené terapii, pátrali jsme po příčině tohoto poklesu, za účelem optimalizace terapie. Cílem léčby pacienta s primární i sekundární osteoporózou je snížení rizika zlomenin, zlepšení funkčních schopností a léčba bolesti.

Literatura

1. Sahin SB, Ayaz T, Sumer F, Ilkilic K, Algun E. Bone mineral density in geriatric patients with toxic nodular goiter. *Aging Clinical and Experimental Research* 2015;27:221–226.
2. Biswas D, Dutta D, Maisnam I, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Occurrence of osteoporosis and factors determining bone mineral loss in young adults with Graves' disease. *Indian Journal of Medical Research* 2015;141:321–328.

3. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk – a metaanalysis. *Thyroid* 2003;13:585–593.
4. Hána V. Endokrinologie pro praxi. Maxdorf 2014; pp 82–94.
5. Štern P, Vranovský K, Šafářčík K. Karcinom prostaty – molekulární podstata, diagnostika a ekonomika prevence. *Klin biochem metab* 2008;16(37):19–26.
6. Lipton A, Uzzo R, Amato RJ et al. The science and practice of bone health in oncology: managing bone loss and metastasis in patients with solid tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 7:S1–29; quiz S30.
7. Špáníková B, Payer J. Sekundární osteoporóza – negatívne ovplyvnenie kvality života pacientov s karcinómom prostaty (kazuistiky). *Osteologický bulletin* 2014; 19(1):10–15.
8. Gartrell BA et al. Metastatic prostate cancer and the bone: significance and therapeutic options. *Eur Urol* 2015;68(5):850–858.
9. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813–822.
10. Skácelová M, Horák P. Mužská osteoporóza. *Osteologický bulletin* 2013; 18(4):137–142.
11. Bliuc D, Nguyen ND, Alarkawi D, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Accelerated bone loss and increased post-fracture mortality in elderly women and men. *Osteoporosis International* 2015;26:1331–1339.
12. Paller ChJ, Carducci MA, Philips GK. Management of bone metastases in refractory prostate cancer – role of denosumab. *Clin Interv Aging* 2012;7:363–372.