

Získaná osteomalacie: kazuistika z klinické praxe

Acquired osteomalacia: case report from clinical practice

Judita Klímová

Osteocentrum, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ MUDr. Judita Klímová, Ph.D. | judita.klimova@gmail.com

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 16. 8. 2023

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 4. 9. 2023

Abstrakt

Osteomalacie patří mezi metabolické osteopatie a je charakterizována poruchou mineralizace nově tvořeného osteoidu. Etiologie onemocnění je široká a zahrnuje vrozené a získané příčiny. Tyto příčiny vedou většinou k chybění substrátů mineralizace (vápník, fosfáty) nebo k porušenému procesu mineralizace. V praxi může být klinický obraz osteomalacie neúplný a laboratorní obraz může zahrnovat širokou škálu odchylek. Z těchto důvodů může být diagnóza osteomalacie stanovena opožděně nebo zaměněna za jinou patologii skeletu. Osteomalacie patří rutinně do diferenciální diagnostiky při nálezů nízké kostní denzity, i když se s ní ve srovnání s osteoporózou setkáváme v klinické praxi vzácněji. Léčba onemocnění závisí na vyvolávající příčině a při správné diagnostice může dojít k plnému vyléčení. Presentujeme kazuistiku pacienta ze standardního lůžkového interního oddělení, u kterého nebyla diagnóza osteomalacie jednoznačná. Kazuistika popisuje 75letého kachektického pacienta s malnutriční osteomalacií při nepoznané chronické pankreatitidě.

Klíčová slova: chronická pankreatitida – malabsorpční osteomalacie – malabsorpční syndromy – osteomalacie

Abstract

Osteomalacia belongs to the metabolic osteopathies and is characterized by a mineralization disorder of the newly formed osteoid. The etiology of the disease is broad and includes congenital and acquired causes. These causes usually lead to a lack of mineralization substrates (calcium, phosphates) or to an impaired mineralization process. In practice, the clinical picture of osteomalacia can be incomplete, and the laboratory picture can include a wide range of deviations. For these reasons, the diagnosis of osteomalacia may be delayed or mistaken for another skeletal pathology. Osteomalacia is routinely included in the differential diagnosis when low bone density is found, although it is less common in clinical practice compared to osteoporosis. The treatment of the disease depends on the underlying cause, and with the correct diagnosis, a full cure can occur. We present a case report of a patient from a standard inpatient ward, in whom the diagnosis of osteomalacia was not clear. The case report includes a 75-year-old cachectic patient with malnourished osteomalacia with unrecognized chronic pancreatitis.

Key words: chronic pancreatitis – malabsorption osteomalacia – malabsorption syndromes – osteomalacia

Úvod

Osteomalacie patří mezi metabolické osteopatie, při nichž dochází k poruše mineralizace nově formovaného osteoidu v procesu kostní remodelace. Prevalence osteomalacie není známa, některé studie post mortem udávají výskyt až 25 % v populaci starší 30 let [1]. Etiologie onemocnění je široká a základní patofyziologické me-

chanizmy vedou k hypofosfatemii, hypokalcemii nebo k poruše dějů mineralizačního procesu [2]. Příčiny osteomalacie mohou být vrozené nebo získané [3]. Osteomalacie se může projevit v každém věku [4], do uzávěru růstových plotének dominuje obraz křivice (rachitis). Klinická manifestace osteomalacie je také široká, od asymptomatických jedinců přes nespecifické rentge-

nologické nálezy až k nízkotraumatickým frakturám, difuzním bolestem kostí a svalů, celkové slabosti nebo příznakům plynoucím ze samotné hypokalcemie [2].

Základní diagnostika je histologická, v praxi se však řídíme klinickým obrazem, laboratorními nálezy a výsledky vyšetření zobrazovacími metodami. Stanovení diagnózy v praxi nemusí být jednoduché, zvláště u křehkých polymorbidních seniorů. K diagnóze může dojít opožděně nebo může dojít k záměně za jinou patologii skeletu. Chybně zvolený léčebný postup pak může naopak vést k dalšímu poškození kostí. Presentujeme případ z klinické praxe – pacienta se získanou osteomalácií, u něž nebyl diagnostický proces jednoznačný.

Kazuistika

75letý kachektický pacient diabetik 2. typu s dyslipidemií se známou makrocytární anémií multifaktoriální etiologie (především perniciózní) s chronickou gastritidou, po transuretrální resekci prostaty (TURP) v roce 2016 a cévní mozkové příhodě v roce 2012 bez hybného deficitu byl přijat na jaře roku 2023 na lůžkové interní oddělení standardního typu po pádu v domácím prostředí s progredující ztrátou soběstačnosti. Pacient dlouhodobě užíval pouze fixní kombinaci metforminu s linagliptinem a malou dávkou perindoprilu, pravidelně docházel na aplikace vitamínu B₁₂. Anamnesticky se jednalo o pacienta bez abúzu alkoholu s 3 roky progredující kachexií. Laboratorně při příjmu na oddě-

lení dominovala elevace zánětlivých parametrů: CRP 75,2 mg/l [norma do 5 mg/l], leukocytóza $16,38 \times 10^9/l$ [WBC norma $4,0-10,0 \times 10^9/l$], prokalcitonin 2,6 µg/l [norma 0,0–0,05 µg/l], hypokalcemie 2,8 mmol/l [norma 3,8–5,0 mmol/l], hypokalcemie korigovaná hodnota 1,93 mmol/l [norma 2,0–2,75 mmol/l], hypofosfatemie 0,60 mmol/l [norma 0,65–1,6 mmol/l], hypoalbuminemie 26,3 g/l [norma 35,0–53,0 g/l], hypomagnezemie 0,56 mmol/l [norma 0,7–1,0 mmol/l], hypoglykemie 2,2 mmol/l, makrocytární anémie Hb 84 g/l [norma 135–175 g/l] a trombocytóza. V močovém nálezu dominoval nález leukocytů, erytrocytů a bakterií, kulturačně byla prokázána v moči *Klebsiella variicola*. Pro diagnózu uroinfekce byla zahájena u pacienta cílená ATB-terapie, rehydratace, korekce mineralogramu, symptomatická terapie a enterální výživa formou sippingu. Vzhledem k postupnému chřadnutí pacienta bylo doplněno CT-vyšetření trupu, při němž byla mimo jiné popsána difuzně nehomogenní struktura skeletu s několika klínovitými obratli (obr. 1). Další nálezy zahrnovaly dystelektatické a kompresivní změny dolního plicního laloku, drobné pleurální výpotky, výrazně atrofický pankreas s kalcifikacemi a cysty ledvin. Břišní nález byl nepřehledný.

Obr. 1 | CT-nález mnohočetného postižení skeletu u pacienta s malabsorpční osteomalácií při chronické pankreatitidě.

Snímek z archivu Radiodiagnostické kliniky 1. LF UK a VFN použit se souhlasem pracoviště



Obr. 2 | Nález na scintigrafii skeletu mnohočetného postižení skeletu u pacienta s malabsorpční osteomalácií při chronické pankreatitidě. Snímek z archivu Ústavu nukleární medicíny 1. LF UK a VFN použit se souhlasem pracoviště



V důsledku toho bylo vysloveno podezření na mnohočetný metastatický proces skeletu u kachektizujícího pacienta po prostatektomii. Následující scintigrafie skeletu také prokázala mnohočetný ložiskový proces ve skeletu s širší škálou diferenciální diagnostiky. Zvýšená akumulace radiofarmaka byla popsána mnohočetně v páteři, v žebrech, v obou pubických kostech a v krčku levého femuru (**obr. 2**). Byla provedena denzitometrie (DXA), jejíž výsledek dokumentoval pokles kostní denzity (BMD) ve všech měřených lokalizacích do pásma osteoporózy (bederní páteř BMD 0,696 g/cm², T-skóre: -5,4; celkový proximální femur BMD 0,292 g/cm², T-skóre: -4,9; krček femuru BMD 0,294 g/cm², T-skóre: -5,3; celotělová denzita BMD 0,695 g/cm², T-skóre: -6,4). V rámci diferenciální diagnostiky byla doplněna laboratorní vyšetření. Během hospitalizace byla zaznamenána těžká D-hypovitaminóza (25-OHD 5,7 ng/ml = 14,2 nmol/l [norma laboratoře > 30 ng/ml]), vysoké hodnoty beta-CTx (2 135 ng/l) a P1NP (368,50 µg/l), zvýšená hladina parathormonu (24,21 pmol/l [PTH (1–84) bioaktivní, norma 1,58–6,03 pmol/l]) a alkalické fosfatázy (ALP 4,32 µkat/l [norma 0,67–2,15 µkat/l]) při normální hladině GGT. Hladina PSA byla měřena ve fyziologickém rozmezí a dohledání histologického nálezu po TURP ukázalo benigní nálezy. Další laboratorní vyšetření cílila na funkci pankreatu, vyloučení celiakální sprue, idiopatických střevních zánětů a mnohočetného myelomu. Bylo také provedeno gastroscopické vyšetření (s nálezem nespecifických susp. pozánětlivých změn středního jícnu, dále popsána drobná afta žaludku a lehká antrumgastritida) a koloskopie (bohužel pro špatnou přípravu nekompletní výkon).

Na základě provedených laboratorních a zobrazovacích vyšetření a klinického stavu jsme stanovili diagnózu malnutriční osteomalacie při malabsorpčním syndromu při chronické pankreatitidě. Pacient byl propuštěn s doporučením užívání enterální výživy formou sippingu, užívání bílkovinných přísad do stravy, suplementace minerálů (vápník, magnézium), a užíváním pankreatických enzymů a suplementace vitamínem D v dávce 40 000 IU týdně (cholecalciferolu). Během hospitalizace došlo ke zlepšení klinického stavu pacienta, nabytí na váze o 5 kg a k částečnému zlepšení nutričních parametrů. Návrat do domácího prostředí stále však není možný. Pacient je proto přeložen do léčebny dlouhodobě nemocných, v níž se pokračuje v zavedené terapii a je naplánována ambulantní kontrola.

Diskuse

Osteomalacie má své histologické, laboratorní a rentgenologické rysy. RTG-nálezy však u lehčích forem nemusí být specifické a diferenciální diagnostika může být široká [5].

U našeho pacienta byl popsán na CT-snímku nehomogenní skelet s několika klínovitými obratli a vzhle-

dem k anamnéze TURP byla radiologem vyjádřena suspekce na mnohočetný metastatický proces u současně chřadnoucího pacienta. Scintigrafie skeletu ukázala akumulaci radiofarmaka mnohočetně v páteři, v žebrech, v obou pubických kostech a v krčku levého femuru. Na žádných RTG-snímcích zachycujících skelet nebylo překvapivě podezření na osteomalacii vyjádřeno. Na začátku hospitalizace se proto diagnóza metastatického postižení skeletu karcinomem prostaty jevila jako možná. Vzhledem k laboratorním nálezům (hypokalcemie, hypofosfatemie, D-hypovitaminóza, elevace PTH a ALP), nálezům na DXA (velmi hluboký pokles BMD v oblasti trámčité i kortikální kosti) a CT-vyšetřeních (atrofický pankreas s kalcifikacemi) pak byla stanovena diagnóza malabsorpční osteomalacie při chronické pankreatitidě.

Etiologicky patří malabsorpce k častým příčinám získané osteomalacie u pacientů napříč věkovým spektrem. K malabsorpci může docházet po střevních operacích spojených s resekci střev, u pacientů po bariatrických operacích, u pacientů s neléčenou celiakální sprue anebo s idiopatickými střevními záněty nebo chronickou pankreatitidou.

Kumar et al sledovali v Indii 85 mužů a 17 žen mladší 50 let s diagnózou chronické pankreatitidy a známky metabolické osteopatie popsali u 1/3 pacientů [6]. Sikens et al zdokumentovali u 53 % ze svých 40 pacientů s chronickou pankreatitidou D-hypovitaminózu a pokles BMD u 55 % pacientů [7]. Dujsíková et al také popsala výskyt osteopatií u 39 % pacientů s chronickou pankreatitidou [8].

Po bariatrických operacích byly popsány případy osteomalacie různé závažnosti [9–11]. Pokles BMD byl také popsán po gastrektomiích prováděných z důvodu malignity žaludku [12].

Celiakie a idiopatické střevní záněty jsou diagnózy spojené s metabolickými osteopatiemi. Celiakální sprue je chronické autoimunitní onemocnění postihující zažívací trakt. Má své střevní a mimostřevní příznaky. Zlomeniny, kostní deformity a svalová slabost jsou vzácným příznakem, avšak můžeme se setkat i s touto manifestací onemocnění, která by nás měla dovést k správné diagnóze a dietním opatřením.

V literatuře byly popsány kazuistiky pacientů, u nichž byla osteomalacie jediným příznakem celiakie [13–15].

Idiopatické střevní záněty (IBD) jsou autoimunitní chronická zánětlivá onemocnění postihující zažívací trakt. IBD jsou spojené s metabolickými osteopatiemi, především s osteoporózou [16], můžeme se však setkat také s obrazem osteomalacie [17].

Nevýhodou zmíněných studií zůstává, že provedená vyšetření byla laboratorní a denzitometrická, histomorfometrie chyběla.

K dalším získaným formám osteomalacie řadíme stavy spojené s těžkou hepatopatií nebo renální insuficiencí. K vzácnějším, ale zase často pozdě diagnostikovaným onemocněním patří v dospělosti onkogenní osteomalacie způsobená fosfatoniny – především fibroblastovým růstovým faktorem 23 (FGF-23), který je produkován často malými benigními a pomalu rostoucími mezenchymálními nádory. V dospělém věku můžeme diagnostikovat poprvé i hereditární onemocnění, např. lehčí formy hypofosfatazie. Další příčiny získané osteomalacie jsou vzácné a v klinické praxi se s nimi setkáváme raritně.

Závěr

Osteomalacie je metabolická osteopatie svým výskytem vzácnější než osteoporóza. Má široké spektrum příčin, rozsah klinických příznaků i diferenciální diagnostiku. Měli bychom na ní však myslet vždy v případech pacientů přicházejících s frakturami, nízkou kostní denzitou nebo mnohočetným postižením skeletu popsáním zobrazovacími metodami.

Příloha | Referenční meze laboratoře pro kalcium-fosfátový metabolismus

Ca celkový	2,0–2,75 mmol/l
iCa	1,13–1,32 mmol/l
P	0,65–1,6 mmol/l
Mg	0,7–1,0 mmol/l
cALP	0,67–2,15 ukat/l (σ)
PTH(1–84) biointaktní	1,58–6,03 pmol/l
25-OH-D	30–80 ng/ml
beta-CTx (Roche)	118–776 ng/l (muži nad 70 let)
P1NP (Roche)	16,3–73,9 μ g/l (ženy po menopauze)
osteokalcin	14–46 μ g/l (muži 40–70 let)

Literatura

1. Priemel M, von Dörmann C, Klatte TO et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25(2): 305–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090728>>.

- Cianferotti L. Osteomalacia Is Not a Single Disease. *Int J Mol Sci* 2022; 23(23): 14896. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms232314896>>.
- Collins MT, Marcucci G, Anders HJ et al. Skeletal and extraskeletal disorders of biomineralization. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18(8): 473–489. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41574-022-00682-7>>.
- Uday S, Hogler W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15(4): 293–302. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11914-017-0383-y>>. Erratum in *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15(5): 507. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11914-017-0395-7>>.
- Haugeberg G. Imaging of metabolic bone diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22(6): 1127–1139. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2008.09.016>>.
- Kumar KH, Sood AK, Manrai M. Occult metabolic bone disease in chronic pancreatitis. *Niger J Clin Pract* 2017; 20(9): 1122–1126. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/njcp.njcp_42_17>.
- Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13(3): 238–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2013.02.008>>.
- Dujsikova H, Dite P, Tomandl J et al. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2008; 8(6): 583–586. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000159845>>.
- Ghazi AA, Amirbaigloo A. Hypocalcemia and osteomalacia after bariatric surgery. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2017; 14(2): 227–229. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.11138/ccmbm/2017.14.1.227>>.
- Alarfaj HM, Alrasheed WY, Alsulaiman SA et al. A Case Report of Severe Osteomalacia in a Young Patient After Bariatric Surgery. *Cureus* 2021; 13(12): e20198. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7759/cureus.20198>>.
- De Prisco C, Levine SN. Metabolic bone disease after gastric bypass surgery for obesity. *Am J Med Sci* 2005; 329(2): 57–61. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00000441-200502000-00001>>.
- Rino Y, Aoyama T, Atsumi Y et al. Metabolic bone disorders after gastrectomy: inevitable or preventable? *Surg Today* 2022; 52(2): 182–188. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00595-021-02253-1>>.
- Albany C, Servetnyk Z. Disabling osteomalacia and myopathy as the only presenting features of celiac disease: a case report. *Cases J* 2009; 2(1): 20. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1757-1626-2-20>>.
- Tahiri L, Azzouzi H, Squalli G et al. Celiac disease causing severe osteomalacia: an association still present in Morocco! *Pan Afr Med J* 2014; 19: 43. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2014.19.43.2757>>.
- Sahebari M, Sigari SY, Heidari H et al. Osteomalacia can still be a point of attention to celiac disease. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2011; 8(3): 14–15.
- Allan PJ, Lal S. Metabolic bone diseases in intestinal failure. *J Hum Nutr Diet* 2020; 33(3): 423–430. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jhn.12726>>.
- Dedeoglu M, Garip Y, Bodur H. Osteomalacia in Crohn's disease. *Arch Osteoporos* 2014; 9: 177. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11657-014-0177-0>>.