

Martyna Barbara Urban-Mocek, Jadwiga Szymczak

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Wrocław

Osteoporoza związana z ciążą i laktacją

Pregnancy and lactation-associated osteoporosis

STRESZCZENIE

Osteoporoza związana z ciążą i laktacją (PLO, *pregnancy and lactation-associated osteoporosis*) to rzadko występująca forma osteoporozy premenopauzalnej o zwykle ciężkim przebiegu, niejednoznacznej przyczynie i niestabilnym sposobie leczenia. Manifestuje się jako silny ból kręgosłupa, zaburzenia jego statyki i zmniejszenie wzrostu pod koniec ciąży lub w okresie laktacji, co wynika z niskoenergetycznych złamań trzonów kręgow. Zaprzestanie laktacji i wdrożenie farmakoterapii (witamina D, teryparatyd, bisfosfoniany) skutkuje

zwykle ustąpieniem bólu i znaczną poprawą gęstości mineralnej kości. W dalszym przebiegu choroby, kolejne złamania pojawiają się jednak u ponad 20% kobiet. W pracy przedstawiono trudności w diagnostyce i leczeniu osteoporozy powikłanej wieloogniskowymi złamaniami trzonów kręgow piersiowych i lędźwiowych u kobiety z PLO i z przebytą gruźlicą. Leczenie za pomocą teryparatydu i denosumabu przyniosło poprawę, ale nie spowodowało remisji choroby.

Forum Reumatol. 2019, tom 5, nr 2: 97–104

Słowa kluczowe: osteoporoza związana z ciążą i laktacją; denosumab; teryparatyd; gruźlica

WSTĘP

Osteoporoza związana z ciążą i laktacją (PLO, *pregnancy and lactation-associated osteoporosis*) jest rzadką formą osteoporozy o ciężkim przebiegu i niejednoznacznej przyczynie. Objawia się pod koniec ciąży (zwykle w trzecim trymestrze) lub w pierwszych miesiącach po porodzie jako silny ból kręgosłupa utrudniający wykonywanie podstawowych czynności życiowych, pogłębienie kifozy piersiowej, zmniejszenie wzrostu. Najczęściej występuje w pierwszej ciąży, rzadko ujawnia się po raz pierwszy w kolejnych ciążach [1–4]. Do tej pory opisano ponad 300 przypadków tej choroby. Najbardziej liczne opisy serii przypadków dotyczą 107 [4], 52 [1], 34 [5], 32 [6], 24 [2], 13 [7] i 12 [8] kobiet. Dolegliwości są następstwem niskoenergetycznych złamań trzonów kręgowych, których przyczyną jest zmniejszenie mineralnej masy kości i obciążenie mechaniczne w ciąży. U wielu chorych można zauważyć istniejące wcześniej czynniki

ryzyka osteoporozy. Predyspozycje rodzinne pod postacią złamań osteoporotycznych u członków rodziny były obecne u 20 z 52 ocenianych pod tym kątem chorych [1]. Opisywano też wrodzoną łamliwość kości, przebyty jadłowstręt psychiczny, steroidoterapię, celiakię, co mogło sugerować wtórną osteoporozę, ale niewątpliwie złamania kostne pojawiały się dopiero w okresie okołoporodowym [1, 2, 5]. Za czynniki sprzyjające osteoporozie w przebiegu ciąży uznano niepowściągliwe wymioty ciężarnych, leczenie heparyną, długotrwałe unieruchomienie [1].

Fizjologicznie ciąża powoduje niewielkie zmiany gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*), a w czasie karmienia piersią utrata BMD zwłaszcza w kości gąbczastej wynosi przeciętnie 3–10% w okresie 2–10 miesięcy [9]. Resorpcja kości matki wzrasta przejściowo w trzecim trymestrze ciąży i w czasie laktacji, stanowiąc źródło wapnia na potrzeby szkieletu dziecka. Za nasilenie resorpcji odpowiadać ma znacznie zwiększona produk-

Adres do korespondencji:
Lek. Martyna Urban-Mocek
Klinika Endokrynologii,
Diabetologii i Leczenia Izotopami,
Uniwersytecki Szpital Kliniczny,
Wrocław
Wybrzeże Ludwika Pasteura 4
50–367 Wrocław
e-mail: martyna.u@poczta.fm

cja czynnika podobnego do parathormonu (PTHrP, *parathyroid hormone-related protein*), zwiększone stężenie prolaktyny i poporodowe zmniejszenie syntezy estrogenów w jajnikach [10]. Gęstość mineralna kości normalizuje się w okresie 12–18 miesięcy po laktacji, a badania statystyczne nie wskazują na gorszą jakość kości u wieloródek [11]. U kobiet z PLO zmiany w kościach są bardziej nasilone, co być może wynikać z ich mniejszej gęstości przed ciążą i nadmiernej wrażliwości na czynniki demineralizujące w okresie okołoporodowym. Wyniki badań laboratoryjnych oceniających ewentualne zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej w PLO nie odbiegają w sposób jednoznaczny od normy. Kazyistka choroby, niejednoznaczne przyczyny i patomechanizm sprawiają, że do tej pory nie zostały opracowane standardy jej leczenia.

Celem pracy było przedstawienie trudności w diagnostyce i leczeniu ciężkiego przypadku tej choroby, zwłaszcza że zastosowano leczenie denosumabem, co według wiedzy autorów zostało wcześniej opisane tylko u jednej pacjentki [12].

OPIS PRZYPADKU

Do kliniki przyjęto 33-letnią kobietę ze złamaniami trzonów kręgow Th7-12 i L1-4. Pacjentka z ciąży donoszonej, w dzieciństwie rozwój prawidłowy. Warunki życiowe ma dobre, nie nadużywa alkoholu, nie pali papierosów, miesiączkuje regularnie. W 14. roku życia przeprowadzono pełne leczenie przeciwprątkowe z powodu gruźlicy naciekowej z rozpadem płuca prawego i rozsiewem prosówkowym do płuca lewego. Przy rozpoznaniu gruźlicy masa ciała 38 kg (< 3 centyla). W 26. roku życia pojawiły się silne dolegliwości bólowe kręgosłupa bez uchwytnej przyczyny. Rezonans magnetyczny kręgosłupa wykazał wtedy jedynie zgrubienie i adhezję blaszek pajęczynówki otaczających korzenie rdzeniowe w tylnej części kanału kręgowego. Obraz kośćca w MRI i w scyntygrafii kości był prawidłowy. Wysunięto jednak podejrzenie gruźlicy kręgosłupa i rozpoczęto kurację przeciwprątkową, zastosowano też gorset ortopedyczny, dzięki któremu zmniejszył się ból. Po około 5 miesiącach w kontrolnym MRI ponownie nie stwierdzono zmian patognomicznych dla gruźlicy i wycofano się z leczenia przeciwprątkowego. Uwidoczniono torbiel okołokorzeniową wielkości 6 × 3 mm na wysokości Th8/9. Zaproponowano leczenie operacyjne tej torbieli, ale

do zabiegu nie doszło, ponieważ pacjentka zaszła w ciążę. W czasie ciąży, a jeszcze bardziej po fizjologicznym porodzie, nasiliły się bóle kręgosłupa, znacznie pogłębiła się kifoza piersiowa. W kolejnym MRI kręgosłupa, wykonanym 3 miesiące po porodzie w 2014 roku, stwierdzono złamania patologiczne trzonów kręgow Th 8-12 i L1-4 oraz torbiele okołokorzeniowe średnicy do 8 mm po stronie prawej w otworach międzykręgowych Th8/9, Th9/10 i obustronnie w otworach międzykręgowych Th10/11. W tym okresie pacjentka przebywała za granicą. Z niepełnej dokumentacji lekarskiej wynika, że masa mineralna kości była zmniejszona (Z-score dla kręgosłupa lędźwiowego wynosił (-)3,1, a dla szyjki kości udowej (-)2,2. Nie stwierdzono wówczas istotnych zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej ani niedoboru witaminy D. W leczeniu zastosowano gorset ortopedyczny (3 mies.), witaminę D w dawce dobowej 20 000 j., jednorazowo denosumab 60 mg, a potem analog parathormonu (teryparatyd) 20 ug/dobę przez 8 miesięcy i kolejno denosumab 60 mg co 6 miesięcy podskórnie przez 2,5 roku do marca 2017 roku. Uzyskano znaczne zmniejszenie bólu i kifozy piersiowej. W sierpniu 2017 roku przeprowadzono diagnostykę reumatologiczną. Nie ustalono przyczyn złamań trzonów kręgowych ani niskiej BMD, która nie zmieniła się istotnie od 2014 roku, mimo leczenia. Utrzymano suplementację witaminy D (5000 j./d.) i wapnia (2000 mg/d.).

Dla pogłębienia diagnostyki chorą przyjęto na oddział endokrynologiczny jesienią 2017 roku po 6 miesiącach od ostatniej iniekcji denosumabu. Pacjentka nie zgłaszała dolegliwości oprócz pobolewania kręgosłupa. Stan ogólny był dobry, masa ciała 57 kg, wzrost 168 cm, BMI 20,4 kg/m². W badaniu fizykalnym, oprócz tkliwości przy palpacji wzdłuż kręgosłupa, nie stwierdzono odchyłań od normy.

Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych, funkcja nadnerczy, gonad i tarczycy były prawidłowe, podobnie jak stężenia hormonu wzrostu, żelaza, ferrytyny i witaminy B₁₂. Wyniki badań w kierunku celiakii były ujemne. Stężenie IGF-1 było obniżone. Oceniając gospodarkę wapniowo-fosforanową, stwierdzono cechy zmniejszonego obrotu kostnego (małe stężenia parathormonu, osteokalcyny i aktywność fosfatazy alkalicznej) oraz obniżone stężenie kalcytriolu przy bardzo dobrym zaopatrzeniu w witaminę D. Odstawiono wszystkie leki i po kolejnych 3 miesiącach stwierdzono niewielki wzrost parametrów kościotworzenia

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych

Parametr, materiał	Normy, jednostki	Październik 2017	Luty 2018	Październik 2018
Kalcemia	8,4–10 mg/dl	9,0	10,1	9,8
Fosfatemia	2,3–4,7 mg/dl	3,3	3,8	3,6
Parathormon	11–67 pg/ml	13,8	27,4	24,5
25(OH)D	> 20 ng/ml	68,5	51,2	52,6
1,25(OH) ₂ D	25–86,5 pg/ml	9,0	28,3	37,8
Fosfataza alkaliczna	40–150 U/l	36 i 39,8	55	57
IGF-1	115–307 pg/ml	105	108	127
ICTP	2,1–5,6 ug/l	4,7		4,3
Osteokalcyna	13–48 ng/ml	9,9	15,9	19,15
Pyrylinks D (m ₂₄) kreatyniny	3,0–7,4 nmol/mmol	7,8	8,82	–
Kalciuria dobową	100–300 mg	246	163	200
Przyjmowane leki		Wapń 2 g/d. WD 5 tys. j./d.	–	Wapń 1 g/d. WD 2 tys. j./d.
Odstęp czasowy od iniekcji denosumabu		6 miesięcy	9 miesięcy	18 miesięcy

25(OH)D — 25-hydroksywitamina D, 1,25(OH)₂D — 1,25 dihydroksywitamina D, IGF-1 — insulinopodobny czynnik wzrostu 1, ICTP — C-telopeptyd kolagenu I, WD — witamina D₃, Pyrylinks D — dezoksyperydynolina, m₂₄ — moczu dobowy

Tabela 2. Densytometria (DXA)

Badany parametr	Miejsce szkieletu	2015	Październik 2017	Październik 2018
BMD (Z-score)	Kręgosłup lędźwiowy	–3,1	–3,1	–3,2
	Szyjka kości udowej	–2,2	–1,7	–2,4
	Przedramię — część dystalna (1/3)		+0,3	0,0
	Przedramię — część ultradystalna		–2,3	–2,6
	Całe ciało		–1,5	–1,5
Współczynnik beztłuszczowej masy kończyn [kg/m ²]			4,96	5,09

(fosfataza alkaliczna, osteokalcyna), natomiast markery resorpcji kości (ICTP, Pyrylinks D) nie zmieniły się. Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1.

Gęstość mineralna kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego nie zmieniła się od 2014 roku, a nieznacznie zwiększyła się w obrębie szyjki kości udowej (Z-score (–)1,7). Pomiar BMD dla całego ciała wskazywał na osteopenię, natomiast BMD w zakresie kości korowej przedramienia była prawidłowa. Analiza składu ciała wykazała niedobór masy mięśniowej (obniżona wartość współczynnika beztłuszczowej masy kończyn/m²) — ALMI (tab. 2).

W scyntygrafii kości uwidoczniło się ogniska zwiększonego gromadzenia znacznika w trzonach kręgów Th6-Th8 (kręgi o obniżonej wysokości — stan po złamaniu), trzonie kręgu L2 oraz wyrostku poprzecznym kręgu L2.

W badaniu MRI kręgosłupa (ryc. 1) nie stwierdzono świeżych złamań. Uwidocz-

niono niewielkie pogłębienie fizjologicznej kifozy piersiowej, pogłębienie blaszek granicznych i obniżenie wysokości trzonów Th7-L4 (mniej zaawansowane, podobne zmiany w trzonach Th4, Th5 i L5) — obraz przebytych złamań trzonów kręgow, wypukliny krążków międzykręgowych w odcinku lędźwiowym, guzki Schmorla blaszek granicznych trzonów Th9-11 z niewielkimi strefami zwyrodnienia tłuszczowego szpiku kostnego w ich sąsiedztwie w trzonach Th10 i Th11, torbiele okołokorzeniowe w otworach międzykręgowych odcinka Th. Radiolog sugerował przebytą chorobę Scheuermanna.

Nie ponowiono leczenia denosumabem. Utrzymano suplementację witaminy D (2000 j./d.) i wapnia (1000 mg/d.). Zalecono zwiększenie aktywności fizycznej i rehabilitację, aby poprawić obrót kostny i wzmocnić gorset mięśniowy kręgosłupa. Z punktu widzenia ortopedy i neurochirurga, zaawansowanie



Rycina 1. Rezonans magnetyczny odcinka piersiowego i piersiowo-lędźwiowego kręgosłupa. Strzałkami oznaczono trzony kręgów z przebytymi złamaniami

i lokalizacja zmian nie kwalifikowały chorej do leczenia operacyjnego. Pacjentka odbyła dwa krótkie kursy rehabilitacji, nie zwiększyła jednak codziennej aktywności fizycznej ze względu na nasilający się ból kręgosłupa i obawę przed kolejnymi złamaniami.

Po półtora roku od odstawienia denosumabu chorą ponownie przyjęto na oddział endokrynologiczny (październik 2018 r.). Obserwowano normalizację stężenia IGF-1, dalszy niewielki wzrost stężenia PTH i markerów obrotu kostnego (osteokalcyna, fosfataza alkaliczna, ICTP, pyrilinks D) oraz prawidłowe parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej. Poprawił się współczynnik beztuszczowej masy kończyn, ale jego wartość nadal była mniejsza niż $5,5 \text{ kg/m}^2$, co odpowiada niedoborowi masy mięśniowej. Gęstość mineralna kości zmniejszyła się w zakresie kręgosłupa lędźwiowego o 4,5%, w zakresie szyjki kości udowej o 12,4%. Pomiar BMD całego ciała wskazywał na niską masę kostną i nie wykazał zmiany w ciągu ostatniego roku (tab. 2). Nie stwierdzono nowych złamań kostnych, ale pacjentka skarżyła się na wyraźnie większy ból kręgosłupa niż w czasie leczenia denosumabem. Rozpoznano osteoporozę związaną z ciążą i laktacją. Wobec braku realnej możliwości leczenia teryparatydem i braku akceptacji bisfosfonianów przez chorą, powrócono do leczenia denosumabem, zalecając antykoncepcję hormonalną i ćwiczenia ogólnorozwojowe oraz chodzenie z użyciem podparcia.

OMÓWIENIE

W pracy przedstawiono przypadek młodej kobiety z patologicznymi złamaniami

trzonów kręgowych i niedoborem mineralnej masy kości o niejednoznacznej przyczynie. Nie stwierdzono endokrynopatii ani zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, które mogłyby być podłożem takiego stanu. Nie było przesłanek dla poszukiwania określonej choroby uwarunkowanej genetycznie. Gruźlica płuc przebyta w okresie młodzieńczym i lokalizacja zmian w obrębie kręgosłupa mogły sugerować istnienie gruźlicy kości. Czterokrotne (w okresie 6 lat) badanie za pomocą MRI, który jest uważany za szczególnie czułą metodę obrazowania zmian gruźliczych w obrębie kręgosłupa, okolicznych tkanek miękkich i w kanale kręgowym [13], nie uwidocznili ich u chorej. Nie było też ogólnych cech zapalenia (prawidłowa ciepłota ciała, OB, CRP, leukocytoza). Ostatecznie, wobec braku cech aktywnego procesu zapalnego zarówno w badaniu MRI, jak i w scyntygrafii kości [14], odrzucono to podejście. Uznano, że przyczyna złamań kręgów i niedoboru masy mineralnej kości jest złożona i wynika z kilku niekorzystnych dla chorej okoliczności. Przede wszystkim, pacjentka prawdopodobnie nie uzyskała prawidłowej szczytowej masy kostnej, co w obrębie kręgosłupa ma miejsce około 30. roku życia [15]. W okresie dojrzewania, kiedy chorowała na gruźlicę płuc, doszło do znacznego niedoboru masy ciała (BMI $13,6 \text{ kg/m}^2$), ograniczona była aktywność fizyczna, a wielomiesięczne leczenie przeciwprątkowe mogło zmniejszyć kościotworzenie w związku z przenikaniem tuberkulostatyków do kośćca. Po porodzie BMI pozostawał w dolnej granicy normy, zauważalny był niedobór masy mięśniowej. Ponadto, zgodnie z sugestią

radiologa rozważano istnienie choroby Scheuermanna, za czym przemawiały zmiany opisywane w badaniu MRI kręgosłupa, a zwłaszcza guzki Schmorla, złamania klinowe kręgow i pogłębienie kifozy piersiowej. Choroba Scheuermanna jest częstym schorzeniem z kręgu martwic jałowych kości o nieustalonej przyczynie. Rozpoczyna się w okresie młodzieńczym i zwykle wycofuje się w ciągu kilku lat. Jej istotą jest obumieranie trzonów kręgowych oraz krążków międzykręgowych kilku sąsiadujących ze sobą kręgow piersiowych na skutek niedostatecznego ukrwienia, do którego dochodzi w wyniku przerwania naczyń zaopatrujących kości w krew. W postaci nietypowej choroby, jaką podejrzewano u prezentowanej pacjentki, zmiany lokalizują się też w kręgosłupie lędźwiowym, co zwykle powoduje większe dolegliwości bólowe, które w różnym natężeniu mogą się utrzymywać przez wiele lat [16]. Chociaż u chorej są podstawy do rozpoznania choroby Scheuermanna, za czym przemawiają niektóre cechy radiologiczne i bóle pleców obecne przed ciążą, to znaczne nasilenie bólu kręgosłupa i pojawienie sięiskoenergetycznych złamań trzonów kręgowych w okresie ciąży oraz po porodzie sugeruje istnienie osteoporozy związanej z ciążą i laktacją.

W PLO badania obrazowe, które z reguły wykonuje się dopiero po porodzie, u większości chorych uwidaczniają 4 i więcej złamań kości. Złamania dotyczą odcinka piersiowego i lędźwiowego kręgosłupa (ok. 90% chorych), najczęściej trzonów kręgowych Th11-L4. Złamania szyjki kości udowej, żeber, kości krzyżowej, kości stóp i innych, opisywano u pojedynczych osób [1, 4, 7]. Badania BMD za pomocą DXA, wskazują na znaczny niedobór masy mineralnej, zwłaszcza w częściach szkieletu z dużą zawartością kości bełczkowej, czyli w trzonach kręgowych i w obrębie szyjki kości udowej [1, 2, 7, 8]. Niewiele doniesień podaje wartości BMD dla kości korowej przedramienia, które są prawidłowe [2]. U opisywanej chorej, typowo dla PLO, BMD w obrębie kości bełczkowej (trzony kręgowe, szyjka kości udowej, część dystalna przedramienia) jest znacznie zmniejszona, a w kości korowej przedramienia prawidłowa. Pomiar dla całego ciała wskazuje na niską masę kostną. Cechy przebytych złamań kompresyjnych 10 trzonów kręgowych dotyczą kręgosłupa piersiowego i lędźwiowego.

U większości chorych z PLO, stężenia wapnia, fosforu, PTH w surowicy i kalciuria dobową są prawidłowe [1, 4, 17] lub przekra-

czają nieznacznie dolne albo górne granice normy [1]. Hiperfosfatemia pojawiająca się u kobiet karmiących jest typowa dla tego okresu [1, 10]. U niektórych obserwowano niewielkie zwiększenie stężeń i aktywności markerów obrotu kostnego (CTX, osteokalcyny, fosfatazy alkalicznej) [1, 17]. Wydaje się, że należy to wiązać raczej z obecnością i gojeniem się świeżych złamań kostnych niż z ich przyczyną [4]. Biopsje kości wykonane w pojedynczych przypadkach PLO mówią o nasilonej resorpcji [18] lub zmniejszonej aktywności osteoblastów [2]. U wielu chorych istnieje niedobór witaminy D [17]. Nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach badań diagnostycznych między pacjentkami z wcześniej istniejącymi czynnikami ryzyka osteoporozy a pacjentkami bez takich czynników, obserwowanych w jedynym przeprowadzonym do tej pory badaniu prospektywnym, które obejmuje 107 kobiet z PLO [4]. Nie określono do tej pory typowych, powtarzalnych zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej lub wykładników metabolizmu kostnego u chorych z PLO. Nie było ich również u opisywanej tu chorej. Obrót kostny był u niej mały, co częściowo można wiązać z leczeniem denosumabem, obniżone było też stężenie IGF-1 — czynnika o anabolicznym wpływie na kość.

Ponieważ najbardziej typową cechą PLO jest pojawienie się dolegliwości pod koniec ciąży lub krótko po porodzie, logiczne wydaje się, że u jej podłoża leżą zmiany metabolizmu kostnego związane z ciążą i karmieniem. Można by się spodziewać, że po porodzie i laktacji dojdzie do samoistnego wyleczenia, a co najmniej znacznej poprawy. Rzeczywiście, u niektórych pacjentek, u których stosowano jedynie witaminę D i preparaty wapnia, doszło do stopniowego wycofania się dolegliwości i zmian kostnych [2, 4]. W czasie kilkuletniej (mediana 6 ± 4 lat) obserwacji 107 kobiet z PLO stwierdzono jednak kolejne złamania w 24% przypadków, a w następnych ciążach pojawiły się one u 20% chorych bez istotnej zmiany BMD [4]. Złamania wystąpiły, chociaż większość z tych chorych (75,7%), oprócz wapnia i witaminy D, przyjmowała bisfosfoniary (średnio $5,2 \pm 4,5$ lat) i/lub teryparatyd ($1,7 \pm 1,5$ roku).

Przyczyny PLO nie są jednoznacznie określone, nie ma więc również wytycznych co do sposobu jej leczenia. Najwięcej doniesień mówi o stosowaniu preparatów wapnia i witaminy D, a po porodzie również leków hamujących resorpcję kości. Nie u wszystkich (podobnie jak u opisywanej chorej) stwierdza-

no jednak wyraźne nasilenie resorpcji i być może dlatego skuteczność takiego leczenia jest różna. Spośród bisfosfonianów podawano alendronian, risedronian i sporadycznie zoledronian, uzyskując zwykle poprawę kliniczną, przyrost BMD do kilkunastu procent rocznie i zmniejszenie liczby złamań [1, 3, 8, 18, 19]. Stosowanie bisfosfonianów u kobiet w okresie rozrodczym ma jednak istotne ograniczenia, ponieważ kumulują się w kościach, mogą się z nich uwalniać przez kilka lat i nieznane są ich odległe efekty niepożądane. Przechodzą przez łożysko i do mleka matki, mogą powodować zaburzenia rozwoju szkieletu dziecka w przypadku kolejnej ciąży. W ostatnich latach u wielu kobiet z PLO stosowano terapię teryparatydem (rekombinowany ludzki 1–34 parathormon), wykorzystując jego anaboliczny wpływ na kości [4, 20]. Wydaje się, że efekt jest lepszy niż w przypadku bisfosfonianów, poprawa kliniczna następuje dość szybko, a przyrost BMD sięga u niektórych chorych nawet 14–35% [20–23]. Kojarzono też teryparatyd z bisfosfonianem z dobrym efektem [1, 4]. Maksymalny okres leczenia teryparatydem z jakichkolwiek wskazań nie powinien jednak przekraczać 2 lat, terapia jest kosztowna i w Polsce nierefundowana. Wydaje się, że leczenie antyresorpcyjne denosumabem z powodzeniem stosowane w osteoporozie u kobiet pomenopauzalnych może być korzystne dla kobiet z PLO, zwłaszcza że denosumab ma krótki okres półtrwania i nie kumuluje się w kościach. Roczne, sekwencyjne leczenie teryparatydem i denosumabem u chorej z PLO i wieloma złamaniami kręgosłupa, spowodowało ustanie bólu i wzrost BMD o 16,6% [12]. U prezentowanej w niniejszej pracy chorej z mnogimi złamaniami kręgow i znacznym bólem, uzyskano za pomocą leczenia teryparatydem (8 miesięcy), denosumabem (łącznie 3 lata), wapniem, witaminą D istotne zmniejszenie bólu i spłyce nie kifozy piersiowej, niewielką poprawę BMD, nie pojawiły się nowe złamania w ciągu 5 lat

od porodu. Odstawienie leków antyresorpcyjnych na okres 1,5 roku skutkowało jednak nawrotem bólu (o mniejszym niż poprzednio nasileniu) i niewielkim zmniejszeniem BMD w zakresie kości gąbczastej. Wobec braku realnej możliwości leczenia teryparatydem i braku akceptacji bisfosfonianów przez chorą, powrócono do leczenia denosumabem, zalecając dalsze monitorowanie choroby.

PODSUMOWANIE

W pracy przedstawiono przypadek ciężkiej osteoporozy związanej z ciążą i laktacją powikłanej wieloogniskowymi złamaniami trzonów kręgowych. Trudności diagnostyczne wynikały z konieczności rozważenia gruźlicy i choroby Scheuermanna o nietypowym przebiegu jako przyczyny złamań oraz rzadkości występowania PLO. Prawdopodobnie PLO występuje częściej niż do niedawna sądzono. W przypadkach mniej zaawansowanych, wiele „bólów krzyża” u kobiet ciężarnych, które są następstwem złamań kręgow może być bagatelizowanych, a choroba pozostaje nierozpoznana. Świadomość istnienia PLO i diagnostyka w tym kierunku pomagają podjąć decyzję o przerwaniu laktacji i unikaniu kolejnej ciąży, co może ograniczyć powstanie nowych złamań kostnych i ich powikłań. Zdarzają się remisje samoistne, jednak w ciężkich przypadkach nie należy zwlekać z leczeniem mimo braku standardów leczenia. Trzeba zaznaczyć, że zarówno preparaty parathormonu, jak i leki antyresorpcyjne nie powinny być przyjmowane podczas ciąży i laktacji ze względu na ryzyko wad płodu, a w czasie takiego leczenia kobiety powinny stosować skuteczną antykoncepcję. Prawdopodobnie stosowanie denosumabu, który hamuje osteoklastyczną resorpcję kości, ale nie kumuluje się w nich, może stanowić alternatywę dla bisfosfonianów w leczeniu PLO, zwłaszcza jako leczenie uzupełniające po teryparatydzie.

ABSTRACT

Pregnancy and lactation-associated osteoporosis (PLO) is a rare form of premenopausal osteoporosis characterized by severe course, uncertain pathogenesis, and poorly defined management. The usual presentation is severe back pain, static instability of the spine and decrease in height at the end of pregnancy or during lactation due to low energy vertebral fractures. Cessation of breastfeeding and beginning of pharmacological treatment (vitamin D, teriparatide, bisphosphonates) usually lead to pain resolution

and significant improvement of bone mineral density. However, in the course of the disease subsequent fractures occur in over 20% of cases. We reported the difficulties in diagnosis and treatment of osteoporosis in a woman presenting with PLO complicated with multiple vertebral fractures of the thoracic and lumbar spine and history of tuberculosis. Treatment with teriparatide and denosumab resulted in improvement but not remission of the disease.

Forum Reumatol. 2019, tom 5, nr 2: 97–104

Key words: pregnancy and lactation-associated osteoporosis; denosumab; teriparatide; tuberculosis

1. Laroche M, Talibart M, Cormier C, et al. Pregnancy-related fractures: a retrospective study of a French cohort of 52 patients and review of the literature. *Osteoporos Int.* 2017; 28(11): 3135–3142, doi: [10.1007/s00198-017-4165-2](https://doi.org/10.1007/s00198-017-4165-2), indexed in Pubmed: [28879474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28879474/).
2. Smith R, Athanasou N, Ostlere S. Pregnancy associated osteoporosis. *QJM.* 1995; 88: 865–878.
3. O'Sullivan SM, Grey AB, Singh R, et al. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006; 17(7): 1008–1012, doi: [10.1007/s00198-006-0112-3](https://doi.org/10.1007/s00198-006-0112-3), indexed in Pubmed: [16758139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16758139/).
4. Kyvernitakis I, Reuter TC, Hellmeyer L, et al. Subsequent fracture risk of women with pregnancy and lactation-associated osteoporosis after a median of 6 years of follow-up. *Osteoporos Int.* 2018; 29(1): 135–142, doi: [10.1007/s00198-017-4239-1](https://doi.org/10.1007/s00198-017-4239-1), indexed in Pubmed: [28965212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28965212/).
5. Dunne F, Walters B, Marshall T, et al. Pregnancy associated osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993; 39(4): 487–490, indexed in Pubmed: [8287577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8287577/).
6. Namki H, Jo Eu, Su Ji, et al. Changes in bone mineral density and bone turnover markers during treatment with teriparatide in pregnancy and lactation associated osteoporosis. *Clinical Endocrinology.* 2018; 88(5): 652–658.
7. Phillips AJ, Ostlere SJ, Smith R. Pregnancy-associated osteoporosis: does the skeleton recover? *Osteoporos Int.* 2000; 11(5): 449–454, doi: [10.1007/s001980070113](https://doi.org/10.1007/s001980070113), indexed in Pubmed: [10912848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10912848/).
8. Li LJ, Zhang J, Gao P, et al. Clinical characteristics and bisphosphonates treatment of rare pregnancy- and lactation-associated osteoporosis. *Clin Rheumatol.* 2018; 37(11): 3141–3150, doi: [10.1007/s10067-018-4185-0](https://doi.org/10.1007/s10067-018-4185-0), indexed in Pubmed: [29946989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29946989/).
9. Kovacs CS. Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiol Rev.* 2016; 96(2): 449–547, doi: [10.1152/physrev.00027.2015](https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2015), indexed in Pubmed: [26887676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26887676/).
10. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011; 40(4): 795–826, doi: [10.1016/j.ecl.2011.08.002](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2011.08.002), indexed in Pubmed: [22108281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22108281/).
11. Murphy S, Khaw KT, May H, et al. Parity and bone mineral density in middle-aged women. *Osteoporos Int.* 1994; 4(3): 162–166, indexed in Pubmed: [8069056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8069056/).
12. Ijuin A, Yoshikata H, Asano R, et al. Teriparatide and denosumab treatment for pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures: A case study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017; 56(6): 863–866, doi: [10.1016/j.tjog.2017.10.028](https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.10.028), indexed in Pubmed: [29241936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29241936/).
13. Currie S, Galea-Soler S, Barron D, et al. MRI characteristics of tuberculous spondylitis. *Clin Radiol.* 2011; 66(8): 778–787, doi: [10.1016/j.crad.2011.02.016](https://doi.org/10.1016/j.crad.2011.02.016), indexed in Pubmed: [21570065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21570065/).
14. Pandit HG, Sonsale PD, Shikare SS, et al. Bone scintigraphy in tuberculous spondylodiscitis. *Eur Spine J.* 1999; 8(3): 205–209, doi: [10.1007/s005860050159](https://doi.org/10.1007/s005860050159), indexed in Pubmed: [10413346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10413346/).
15. Löfman O, Larsson L, Toss G. Bone mineral density in diagnosis of osteoporosis: reference population, definition of peak bone mass, and measured site determine prevalence. *J Clin Densitom.* 2000; 3(2): 177–186, indexed in Pubmed: [10871911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10871911/).
16. Ristolainen L, Kettunen JA, Heliövaara M, et al. Untreated Scheuermann's disease: a 37-year follow-up study. *Eur Spine J.* 2012; 21(5): 819–824, doi: [10.1007/s00586-011-2075-0](https://doi.org/10.1007/s00586-011-2075-0), indexed in Pubmed: [22101868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22101868/).
17. Li LJ, Zhang J, Gao P, et al. Clinical characteristics and bisphosphonates treatment of rare pregnancy- and lactation-associated osteoporosis. *Clin Rheumatol.* 2018; 37(11): 3141–3150, doi: [10.1007/s10067-018-4185-0](https://doi.org/10.1007/s10067-018-4185-0), indexed in Pubmed: [29946989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29946989/).
18. Grizzo FM, da Silva Martins J, Pinheiro MM, et al. Pregnancy and Lactation-Associated Osteoporosis: Bone Histomorphometric Analysis and Response to Treatment with Zoledronic Acid. *Calcif Tissue Int.* 2015; 97(4): 421–425, doi: [10.1007/s00223-015-0028-z](https://doi.org/10.1007/s00223-015-0028-z), indexed in Pubmed: [26108650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26108650/).
19. Nakamura Y, Kamimura M, Ikegami S, et al. A case series of pregnancy- and lactation-associated osteoporosis and a review of the literature. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 1361–1365, doi: [10.2147/TCRM.S87274](https://doi.org/10.2147/TCRM.S87274), indexed in Pubmed: [26379439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26379439/).
20. Hong N, Kim JoE, Lee SuJ, et al. Changes in bone mineral density and bone turnover markers during treatment with teriparatide in pregnancy- and lactation-associated osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 88(5):

- 652–658, doi: [10.1111/cen.13557](https://doi.org/10.1111/cen.13557), indexed in Pubmed: [29389010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29389010/).
21. Winarno AS, Kyvernitis I, Hadji P. Successful treatment of 1-34 parathyroid hormone (PTH) after failure of bisphosphonate therapy in a complex case of pregnancy associated osteoporosis and multiple fractures. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2014; 218(4): 171–173, doi: [10.1055/s-0034-1382069](https://doi.org/10.1055/s-0034-1382069), indexed in Pubmed: [25127351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25127351/).
 22. Choe EY, Song JeE, Park KH, et al. Effect of teriparatide on pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures. *J Bone Miner Metab.* 2012; 30(5): 596–601, doi: [10.1007/s00774-011-0334-0](https://doi.org/10.1007/s00774-011-0334-0), indexed in Pubmed: [22105654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22105654/).
 23. Hellmeyer L, Boekhoff J, Hadji P. Treatment with teriparatide in a patient with pregnancy-associated osteoporosis. *Gynecol Endocrinol.* 2010; 26(10): 725–728, doi: [10.3109/09513591003649831](https://doi.org/10.3109/09513591003649831), indexed in Pubmed: [20230328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230328/).