

LECZENIE DENOSUMABEM OSTEOPOROZY ZWIĄZANEJ Z CIAŻĄ I LAKTACJĄ

Przemysław Borowy^{1,A,E-F}

ORCID: 0000-0002-6578-0699

Mateusz Heba^{1,B-D}

ORCID: 0009-0008-7674-7924

Julia Płonczyńska^{1,B-D}

ORCID: 0009-0008-5188-5677

Olga Wcisłek^{1,B-D}

ORCID: 0009-0001-6048-249X

Bogdan Batko^{1,2,A,E-F}

ORCID: 0000-0003-3999-8093

Alicja Kamińska^{1,B-D}

ORCID: 0009-0007-6393-3405

Patrycja Major^{1,B-D}

ORCID: 0009-0002-2754-4510

Jakub Smyk^{1,B-D}

ORCID: 0009-0002-7585-656X

Katarzyna Gołojuch^{1,B-D}

ORCID: 0009-0009-8567-0591

¹ Uniwersytet Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie, Collegium Medicum – Wydział Lekarski,
Katedra i Klinika Reumatologii i Immunologii

² Szpital Specjalistyczny im. J. Dietla w Krakowie, Klinika Reumatologii i Immunologii

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych,
D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Autor do korespondencji

Mateusz Heba, Uniwersytet Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie, Collegium Medicum – Wydział Lekarski, Katedra i Klinika Reumatologii i Immunologii, ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
email: hebamateusz.w@gmail.com

Streszczenie

Osteoporoza związana z ciążą i laktacją to rzadka, wtórna odmiana osteoporozy. W jej przebiegu dochodzi do zmniejszenia gęstości mineralnej kości i zaburzeń ich mikroarchitektury, co prowadzi do złamań. Praca prezentuje rzadki przypadek leczenia denosumabem 34-letniej pacjentki z ciężką osteoporozą związaną z ciążą i laktacją. Rozpoznanie postawiono po przeprowadzeniu szerokiej diagnostyki różnicowej. Po roku leczenia denosumabem uzyskano wzrost gęstości mineralnej kości, ustąpienie bólu i poprawę sprawności funkcjonalnej. Obecnie nie ma wytycznych leczenia takiej osteoporozy, ale denosumab wydaje się bezpieczną i skuteczną alternatywą dla bisfosfonianów.

Słowa kluczowe: osteoporoza, ciąża i laktacja, denosumab, densytometria

Wprowadzenie

Osteoporoza związana z ciążą i laktacją (*pregnancy- and lactation-associated osteoporosis*, PLO) to rzadka odmiana osteoporozy [1]. Jej patofizjologia pozostaje nieznaną, a czynniki ryzyka nie zostały określone. Choroba objawia się zazwyczaj w pierwszej ciąży [2], zwykle w trzecim trymestrze lub po porodzie. Dominują w niej bóle kręgosłupa, pogłębienie kifozy piersiowej oraz obniżenie wzrostu będącego skutkiem niskoenergetycznych złamań trzonów kręgowych [3: s. 97–98].

Zarówno w trakcie trzeciego trymestru ciąży, jak i podczas laktacji dochodzi do wzmożonej resorpcji i zmniejszenia się gęstości mineralnej kości (*bone mineral density*, BMD), co może prowadzić do złamań [4]. U części chorych obecne są czynniki ryzyka osteoporozy, takie jak BMI <18 (nawet 65% pacjentek), niski poziom witaminy D, palenie tytoniu, złamania u rodziców, jadłowstręt psychiczny, wcześniejsza steroidoterapia, leczenie heparyną oraz brak aktywności fizycznej czy długotrwałe unieruchomienie w ciąży [2,5,6]. PLO ma jednak głównie podłoże idiopatyczne [7]. W trakcie ciąży może się również ujawnić inna, wcześniej niezdiagnozowana choroba metaboliczna kości, np. wrodzona łamliwość kości czy mutacje powodujące utratę funkcji białka związanego z receptorem lipoproteiny 5 (*low density lipoprotein receptor-related protein 5*, LRP5) [1,2,8]. Diagnostyka polega na badaniu densytometrycznym kręgosłupa i kości udowej [9]. Wskaźnik Z-score niższy niż -2,0 w trzonach kręgów lub kości udowej jest kryterium densytometrycznym. Badania obrazowe ujawniają złamania, głównie trzonów kręgów Th11-L4 (*thoracic vertebrae, lumbar vertebrae*) [3,6].

Standardy leczenia PLO nie są ustalone. U wszystkich pacjentów leczenie polega jednak na przyjmowaniu witaminy D, wapnia oraz eliminacji modyfikowalnych czynników ryzyka (odpowiednia dieta, aktywność ruchowa, unikanie upadków). Konieczna jest regularna kontrola gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz stężenia 25(OH)D w surowicy [9]. Zaleca się również przerwanie karmienia piersią [10]. Rekomendowane jest włączenie bisfosfonianów (*bisphosphonates*, BP) z uwagi na pobudzoną resorpcję kości. Optymalny czas leczenia nie jest ustalony. Zalecana jest 5-letnia terapia, gdyż taki czas pozwala na odpowiedni wzrost BMD [4]. Jednak BP utrzymują się w tkankach kostnych przez wiele lat i mogą przenikać przez łożysko. Korzystne jest także sekwencyjne leczenie teryparatydem i denosumabem. Leczenie denosumabem może być skuteczne u kobiet z PLO i stanowić alternatywę dla BP [3]. Po odstąpieniu denosumabu konieczne może być czasowe wprowadzenie innego leku antyresorpcyjnego z uwagi na ryzyko gwałtownego spadku BMD, choć te obserwacje odnoszą się do osteoporozy pomenopauzalnej. Leczenie powinno być planowane zawsze indywidualnie. Trzeba uwzględnić wiek pacjentki, ciężkość choroby i plany prokreacyjne [9].

Opis przypadku

U 34-letniej pacjentki rozpoznano osteoporozę związaną z ciążą i laktacją. Doszło u niej do licznych niskoenergetycznych, wielopoziomowych złamań kręgosłupa w odcinku piersiowym w dwa miesiące po urodzeniu drugiego dziecka. Badanie rezonansem magnetycznym (*magnetic resonance imaging*, MRI) ujawniło złamania kompresyjne TH 4,5,6,7,8,9,10,11. Badanie densytometryczne wykazało spadek BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (Z-score-3,3) oraz w lewej kości udowej (Z-score-1,6). Przeprowadzono diagnostykę różnicową w kierunku innych przyczyn niskiej gęstości mineralnej kości: USG tarczycy, piersi i jamy brzusznej, gastro- i kolonoskopię, badanie gospodarki wapniowo-fosforanowej, immunoglobulin A, G, M, test hamowania deksametazonem. Wykluczono inne endokrynopatie. Markery nowotworowe takie jak CA 125 (*cancer antygen*), CA 19-9 oraz antygen karcynoembrionalny (*carcinoembryonic antigen*, CEA) dały wynik negatywny. Podwyższony poziom CRP (białko C-reaktywne) oraz OB (odczyn Biernackiego) był skutkiem złamań i w trakcie leczenia uległ normalizacji. Konsultacje ginekologiczna, endokrynologiczna, ortopedyczna i hematologiczna nie ujawniły innych odchyłeń. Do leczenia włączono węglan wapnia 1g/dziennie, witaminę D 4000IU, denosumab 60 mg co sześć miesięcy oraz gorset stabilizujący. Po dwóch dawkach denosumabu uzyskano poprawę BMD (tabela 1).

Tabela 1. Wyniki badań densytometrycznych przed i po leczeniu (pomiar za pomocą aparatu Hologic Horizon W)

Rok badania	Wiek pacjenta	Kręgi L1–L4			Neck – szyjka głowy kości udowej		
		BMD [g/cm ²]	Z-score	Zmiana BMD w stosunku do poprzedniego badania (%)	BMD [g/cm ²]	Z-score	Zmiana BMD w stosunku do poprzedniego badania (%)
2023	34,6	0,889	-2,0	1,9	0,797	-1,5	2,0
2022	33,8	0,872	-2,2	-	0,781	-1,6	-

BMD – *bone mineral density*

Źródło: badania własne autorów.

Częstość występowania PLO szacuje się na 4–8 przypadków na milion kobiet w ciąży [6]. Jest ona jednak prawdopodobnie wyższa ze względu na niezdiagnozowane przypadki [1]. Jednym z najczęstszych objawów PLO jest ból pleców spowodowany złamaniami kręgow – są one uważane za cechę charakterystyczną tego zaburzenia. Złamania kompresyjne prowadzą do utraty wzrostu [2,6]. Cięża i laktacja mają istotny wpływ na metabolizm wapnia i fizjologię szkieletu matki. Szkielet płodu zawiera ok. 25–30 g wapnia w momencie porodu, co odpowiada ok. 3% zawartości wapnia w szkielecie matki [11]. W czasie ciąży dochodzi do dwukrotnie szybszego wchłaniania wapnia w jelitach ciężarnej, które jest zależne od poziomu 1,25-OH D [12,13]. Ten proces rozpoczyna się już w pierwszym trymestrze ciąży. Ponieważ płód na tym etapie rozwoju nie ma tak wysokiego zapotrzebowania na wapń, dochodzi do jego zwiększonego wydalania z moczem. Poziom parathormonu (*parathormone*, PTH) spada, za to wzrasta poziom peptydu strukturalnie zbliżonego do parathormonu (*parathormone related peptide*, PTHrp) wytwarzanego przez łożysko i piersi [12]. Rola tej cząsteczki polega na regulacji przezłożyskowego transportu wapnia do płodu i wzroście hydroksylacji witaminy D. U ciężarnej odpowiada on za resorpcję tkanki kostnej kości i wzrost markerów resorpcji [13,14]. Do 9. miesiąca życia niemowlę gromadzi średnio 30 g wapnia. Oznacza to, że utrata wapnia u karmiącej matki w tym czasie jest ok. dwukrotnie większa niż w czasie ciąży. Jest to konieczne, by zapewnić wystarczającą podaż wapnia w mleku. Proces ten jest realizowany przez osteoklasty, osteocyty a stymulowany przez PTHrp i zaburzona proporcje prolaktyny do estrogenów [13].

Diagnostyka osteoporozy polega na wykazaniu niskiej gęstości mineralnej kości w badaniu dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (*dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA) w zakresie kręgosłupa lub kości udowej. Wartość Z-score ≤ -2.0 wskazuje na osteoporozę [1]. W PLO dochodzi do spadku BMD o 3–10% po 2–6 miesiącach laktacji [4,13]. Największy spadek dotyczy trzonów kręgow z racji bełeczkowej budowy. Istnieją jednak różnice osobnicze w zakresie spadku

BMD – niektóre kobiety tracą do 20% BMD kręgosłupa lędźwiowego [1]. Obserwowany spadek BMD jest proporcjonalny do czasu karmienia piersią [15]. Jednakże wykazano, że u części kobiet BMD zaczyna rosnać po powrocie miesiączki, nawet jeśli nadal trwa karmienie piersią [16]. Zwykle w normie są: poziom PTH, stężenie wapnia i fosforu, calciuria dobowa. Może wystąpić niedobór witaminy D [3]. U pacjentki wszystkie te parametry były prawidłowe. Tempo wzrostu BMD różni się w zależności od lokalizacji w obrębie szkieletu [1,15]. Jednak zmiany mikroarchitektury: zwiększona porowatość kości korowej, zmniejszona liczba i separacja beleczek kostnych, mogą utrzymywać się ponad dwa lata po zaprzestaniu karmienia piersią [17].

Leczenie farmakologiczne PLO i jego długość pozostaje kwestią kontrowersyjną. W czasie ciąży i laktacji dochodzi do naturalnej utraty BMD, jednak u części pacjentek następuje samoistna poprawa w czasie 6–12 miesięcy [18]. Leki wykorzystywane do leczenia PLO: BP, denosumab czy teryparatyd nie są zalecane do stosowania w czasie ciąży i karmienia piersią [1].

Pacjentom chorującym na PLO rekomenduje się przyjmowanie preparatów wapnia, witaminy D oraz przerwanie karmienia piersią. Zmniejsza to stężenie markerów resorpcji kości [19]. Zastosowanie BP powoduje wzrost BMD do 35%, wymaga jednak zawsze kompleksowej oceny [4,10]. Bisfosfoniany odkładają się w tkance kostnej przez wiele lat, mogą przenikać przez łożysko, ale ich potencjalnie szkodliwy wpływ na płód nie został ostatecznie oceniony. Pojedyncze publikacje dotyczące denosumabu wskazują na jego skuteczność. Są to jednak wskazania pozarejestacyjne (*off-label*) oparte na analizie przypadków i badaniach retrospektywnych. Działa on szybciej w porównaniu z BP, dając wyższe przyrosty BMD, a poprawa BMD następuje po sześciu miesiącach leczenia [20]. Jednakże po odstawieniu leku następuje zwiększenie obrotu kostnego, co zwiększa ryzyko wielomiejscowych złamań kręgosłupa u kobiet po menopauzie, które przebyły już takie złamania. Długoterminowe leczenie denosumabem może wiązać się z ryzykiem działań niepożądanych: martwicy kości szczęki czy złamań atypowych kości udowej [1]. Skuteczne jest także sekwencyjne roczne leczenie teryparatydem, a następnie denosumabem dające wzrost BMD kręgosłupa o 16,6% [3].

Podsumowanie

Kobiety, które zgłaszają długotrwały, oporny na leczenie ból pleców, obniżenie wzrostu w zaawansowanej ciąży lub w okresie laktacji, powinny być diagnozowane w kierunku PLO. Wymagają one szczegółowej diagnostyki różnicowej oraz wykluczenia innych przyczyn wtórnej osteoporozy. Rozpoznanie powinno obejmować zebranie dokładnego wywiadu pod kątem czynników ryzyka, rodzinnej historii osteoporozy, przebiegu ciąż i dolegliwości bólowych. Badanie poziomu

wapnia, MRI oraz densytometrii (po porodzie) pełni kluczową rolę w postawieniu rozpoznania choroby i monitorowaniu leczenia. Obecnie nie ma wytycznych leczenia PLO. Terapia denosumabem jest potencjalną alternatywą do bisfosfonianów z uwagi na szybki efekt, niskie ryzyko działań niepożądanych oraz brak kumulacji leku w tkance kostnej.

Bibliografia

1. Hardcastle SA. "Pregnancy and Lactation Associated Osteoporosis". *Calcif Tissue Int.* 2022; 110(5): 531–545, <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00815-6>.
2. Smith R, Athanasou NA, Ostlere SJ, Vipond SE. *Pregnancy – associated osteoporosis*. *QJM: An International Journal of Medicine.* 1995; 88(12): 865–878.
3. Urban-Moczek MB, Szymczak J. *Osteoporoza związana z ciążą i laktacją*. *Forum Reumatol.* 2019; 5(2): 97–104.
4. Misiorowski W. *Pregnancy- and lactation-related osteoporosis: an important topic also for rheumatologists*. *Rheumatologia.* 2023; 61(4): 223–224.
5. Laroche M, Talibart M, Cormier C, Roux C, Guggenbuhl P, Degboe Y. *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, <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4165-2>.
6. Hadji P, Boekhoff J, Hahn M, Hellmeyer L, Hars O, Kyvernitakis I. *Pregnancy-associated osteoporosis: a case-control study*. *Osteoporos Int.* 2017; 28(4): 1393–1399, <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3897-8>.
7. Dunne F, Walters B, Marshall T, Heath DA. *Pregnancy associated osteoporosis*. *Clin Endocrinol.* 1993; 39(4): 487–490, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb02398.x>.
8. Cook FJ, Mumm S, Whyte MP, Wenkert D. *Pregnancy-associated osteoporosis with a heterozygous deactivating LDL receptor-related protein 5 (LRP5) mutation and a homozygous methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism*. *J Bone Miner Res.* 2014; 29(4): 922–928, <https://doi.org/10.1002/jbmr.2095>.
9. Cerit ET, Cerit M. *A case of pregnancy and lactation associated osteoporosis in the third pregnancy; robust response to teriparatide despite delayed administration*. *Bone Rep.* 2020; 13: 100706.
10. Nagai T, Kuroda T, Ishikawa K, Sakamoto K, Shirato N, Kudo Y. *Pregnancy- and lactation-associated osteoporosis in the mother after the first and second children: A case report*. *Int J Surg Case Rep.* 2023; 109: 108464, <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2023.108464>.
11. Kalkwarf HJ. *Calcium in pregnancy and lactation* [w:] Weaver CM, Heaney RP (eds.). *Calcium in human health*. Humana Press: Totowa 2006: 297–309.
12. Kovacs CS, Kronenberg HM. *Pregnancy and lactation* [w:] Rosen CJ (ed.). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 8th ed. Wiley-Blackwell, Ames 2013: 156–164.
13. Kovacs CS. *Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery*. *Physiol Rev.* 2016; 96(2): 449–547, <https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2015>.

14. Naylor KE, Iqbal P, Fledelius C, Fraser RB, Eastell R. *The effect of pregnancy on bone density and bone turnover*. J Bone Miner Res. 2000; 15(1): 129137, <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.1.129>.
15. Sowers M, Corton G, Shapiro B, Jannausch ML, Crutchfield M, Smith ML, Randolph JF, Hollis B. *Changes in bone density with lactation*. JAMA. 1993; 269(24): 3130–3135.
16. Holmberg-Marttila D, Sievänen H, Laippala P, Tuimala R. *Factors underlying changes in bone mineral during postpartum amenorrhea and lactation*. Osteoporos Int. 2000; 11(7): 570–576, <https://doi.org/10.1007/s001980070077>.
17. Bjørnerem Å, Ghasem-Zadeh A, Wang X, Bui M, Walker SP, Zebaze R, Seeman E. *Irreversible Deterioration of Cortical and Trabecular Microstructure Associated With Breastfeeding*. J Bone Miner Res. 2017; 32(4): 681–687, <https://doi.org/10.1002/jbmr.3018>.
18. Kovacs CS, Ralston SH. *Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation*. Osteoporos Int. 2015; 26(9): 2223–2244, <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3149-3>.
19. Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, Mercado-García A, Kordas K, Wood RJ, Peterson KE, Hu H, Hernández-Avila M, Téllez-Rojo MM. *Effect of calcium supplementation on bone resorption in pregnancy and the early postpartum: a randomized controlled trial in Mexican women*. Nutr J. 2014; 13(1): 116, <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-116>.
20. Stumpf U, Kraus M, Hadji P. *Influence of denosumab on bone mineral density in a severe case of pregnancy-associated osteoporosis*. Osteoporos Int. 2021; 32(11): 2383–2387, <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06008-z>.

Treating pregnancy and lactation-associated osteoporosis with denosumab

Abstract

Osteoporosis related to pregnancy and lactation is a rare, secondary form of osteoporosis. It involves a decrease in bone mineral density and disturbances in microarchitecture, leading to fractures. This paper presents a rare case where a 34-year-old patient was treated with denosumab for severe osteoporosis related to pregnancy and lactation. The diagnosis was made after extensive differential diagnosis had been conducted. After a year of denosumab treatment, an increase in mineral density, relief from pain, and functional improvement were achieved. Currently, there are no guidelines for treating such osteoporosis, but denosumab appears to be a safe and effective alternative to bisphosphonates.

Key words: osteoporosis, pregnancy, denosumab, densitometry

