

Niska masa kostna u 17-letniej dziewczynki w przebiegu leczenia guza pęcherzyka żółtkowego – opis przypadku

Low bone mass in a 17-year-old girl in the course of yolk sac tumor treatment – case report

Jakubowska-Pietkiewicz Elżbieta, Prochowska Alicja, Chlebna-Sokół Danuta

Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości, I Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Streszczenie

Przedstawiono dane z wywiadu, analizy dokumentacji lekarskiej oraz wyniki badań (biochemicznych i densytometrycznych) u 17 dziewczynki, u której po leczeniu z powodu guza pęcherzyka żółtkowego doszło do odległego powikłania – osteoporozy wtórnej.

Słowa kluczowe: **guz pęcherzyka żółtkowego / osteoporoza / masa kostna /**

Abstract

The aim of the paper was to present symptoms and results of biochemical and densitometric examination in a 17-year-old girl. The girl had yolk sac tumor at the age of 12, in course of which she developed secondary osteoporosis.

Key words: **yolk sac tumor / osteoporosis / bone mass /**

Adres do korespondencji:

Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz
Klinika Propedeutyki i Chorób Metabolicznych Kości,
I Katedra Pediatrii UM w Łodzi
Polska, 91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50
tel/fax 42 61 77 715
e-mail: propedeutyka@usk4.umed.lodz.pl

Otrzymano: **20.08.2011**
Zaakceptowano do druku: **20.10.2011**

Wstęp

Zaburzenia hormonalne, w tym niedobór estrogenów czy hormonów tarczycy, a także nadmiar glikokortykosteroidów mogą prowadzić, niezależnie od wieku, do zaburzeń mineralizacji kości. Osteoporoza lub osteopenia u kobiet w okresie menopauzy i po menopauzie lub niska masa kostna u dziewcząt, to możliwe formy tych zaburzeń [1, 2, 3].

U dojrzałych kobiet wyróżnia się dwie fazy utraty gęstości mineralnej szkieletu. Pierwsza z nich związana jest z przekwitaniem, druga z kolei z procesem starzenia się organizmu. Badania Ahlberg i wsp. wskazują, iż utrata masy kostnej jest największa w ciągu pierwszych pięciu lat po menopauzie [4]. W piśmiennictwie jest natomiast niewiele doniesień na temat związku pomiędzy niedoborem estrogenów w okresie przed i okołopokwitaniowym a niską gęstością mineralną kości [5, 6].

Najczęstszą przyczyną wcześniej wykrywanych zaburzeń mineralizacji kości w przebiegu złożonych zaburzeń hormonalnych jest jadłowstręt psychiczny [6, 7]. Może do nich prowadzić także leczenie (chirurgiczne i/lub chemioterapia, radioterapia) złośliwych nowotworów jajnika, które są rozpoznawane u dziewcząt przed lub na początku okresu pokwitania.

Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie 17-letniej dziewczynki, u której rozwinęła się osteoporoza wtórna wynikająca z leczenia chirurgicznego guza germinального jajnika (*yolk sac tumor*) w okresie przedpokwitaniowym.

Dane z wywiadu

Do Poradni Zaburzeń Metabolizmu Kostnego została skierowana 17-letnia dziewczynka z powodu dolegliwości bólowych kręgosłupa, szczególnie w odcinku lędźwiowym, trwających od około roku. Dotychczas nie przeżyła złamań kości. Pacjentka urodziła się z CII PII, w 40 hbd, z masą urodzeniową 3650g, z punktacją w skali Apgar 10. Wywiad rodzinny w kierunku nowotworów narządów rozrodczych był nieobciążony.

Z dokumentacji lekarskiej wynikało, iż dziecko w wieku 12 lat przeżyło operację ginekologiczną z powodu guza jajnika w I Klinice Ginekologii w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. M. Madurowicza w Łodzi.

Na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano guz pochodzenia zarodkowego o typie *yolk sac tumor (endodermal sinus tumor necroticans et chorionepithelioma focalis)*. Po niepełnej resekcji zmiany skierowano dziewczynkę do Kliniki Onkologii Dziecięcej celem dalszego leczenia. W badaniu ultrasonograficznym miednicy wykonanym w pediatrycznym oddziale onkohematologicznym opisano wówczas lity guz po częściowej centralnej resekcji o wymiarach 110x92x86mm. Jednocześnie oznaczono w surowicy krwi stężenie alfa-fetoproteiny, wynosiło ono 377ng/ml (N: 0–15ng/ml).

Dziewczynkę zakwalifikowano do chemioterapii wg aktualnego schematu terapeutycznego TGM 95. Otrzymała ona cztery cykle –VBP (vinblastyna, belomycyna, cisplastyna). Po trzech miesiącach leczenia w badaniu usg opisano prawy jajnik o wymiarach 24x19x11mm, natomiast w rzucie lewego jajnika – masę guza o wymiarach 30x26x22mm, dość dobrze odgranicozoną, związaną z lewym rogiem macicy.

Zdecydowano o zmianie schematu leczenia na VIP (vinblastyna, izofosfamid, cisplatyna) i przeprowadzono zabieg chirurgiczny – panhisterektomię z częściową resekcją esicy. Kontynuowano chemioterapię, dziewczynka otrzymała łącznie 4 cykle VIP. Po sześciu miesiącach uzyskano normalizację stężenia alfa-fetoproteiny (3,26ng/ml) i zakończono leczenie cytostatykami. Do chwili zgłoszenia się do Poradni pacjentka pozostawała pod stałą opieką onkohematologiczną.

W 15 r.ż. dziecko było hospitalizowane w Klinice Endokrynologicznej i Chorób Metabolicznych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi z powodu pierwotnego braku miesiączki i bólów kości. Wykonano wówczas badanie densytometryczne (metodą DXA) odcinka lędźwiowego kręgosłupa w programie Spine. Otrzymany wynik *Z-score* – 4,71 łącznie z danymi z wywiadu i zgłaszanymi dolegliwościami bólowymi odcinka lędźwiowego kręgosłupa pozwolił na rozpoznanie ciężkiej postaci osteoporozy [2, 3].

Tabela I. Wyniki badań biochemicznych surowicy i dobowe wydalanie jonów oraz podstawowe wskaźniki metabolizmu kostnego u dziewczynki.

Surowica krwi					
Wapń (mg/dl) (N: 8,8-10,2)	Magnez (mg/dl) (N: 1,8-2,5)	Fosfor (mg/dl) (N: 2,95-5,43)	25OHD (ng/dl) (N: 11-54)	ALP (U/l) (N: 50-162)	OC ng/ml (N: 23-77)
9,51	2,11	4,35	54,8	158	65,5
Dobowe wydalanie jonów (mg/kg/24 godz)					
Wapń (N: 1-4)	Magnez (N: 2-2,5)	Fosfor (N: 16-20)	Kreatynina (N: 16-30)	NTx pmol/μmol Kr (N: 127-204)	
3,49	1,51	7,83	14,54	535,1	

25OHD – wątrobowy metabolit witaminy D
ALP – fosfataza zasadowa
OC – osteokalcyne
NTX- N – końcowy fragment teleptydu kolagenu typu I

Niska masa kostna u 17-letniej dziewczynki w przebiegu leczenia yolk sac tumor – opis przypadku.

Rozszerzona diagnostyka wskazywała ponadto na subkliniczną niedoczynność tarczycy i niedokrwistość. Dziewczynkę zakwalifikowano do suplementacji estrogenami, hormonami tarczycy, wapniem, witaminami krwiotwórczymi i żelazem. Następnie pacjentkę skierowano do Kliniki Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości celem szczegółowej oceny gospodarki wapniowo-fosforowej kości i ustalenia dalszego postępowania leczniczego.

Badanie przedmiotowe

W czasie pobytu w Klinice stwierdzono wadliwą postawę ciała: boczne skrzywienie kręgosłupa w lewo, przykurcz mięśni piersiowych, pogłębioną lordozę lędźwiową oraz stopy płasko-koślawe, masa ciała wynosiła 55kg (50-75c), wysokość 165cm (50-75c), dojrzałość płciową oceniono na V wg skali Tunnera.

Wyniki badań dodatkowych

Na zdjęciu radiologicznym kręgosłupa, które było wykonane w warunkach ambulatoryjnych z powodu dolegliwości bólowych, nie opisano obniżenia kręgów, ale cechy osteoporozy. Wyniki wykonanych badań biochemicznych gospodarki wapniowo-fosforowej surowicy krwi i moczu wykonanych zgodnie z przyjętymi metodami mieściły się w zakresie wartości referencyjnych. Stwierdzono jednak znacznie zwiększone wydalanie N-końcowego fragmentu teleptydu kolagenu typu I, który był oceniany metodą chemiluminescencji (zestawem V. ECI NTX, Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson Company)[8]. (Tabela I).

Wykonano również badanie ultradźwiękowe kości piętowej aparatem Achilles plus firmy Lunar, którego dwa parametry mieściły się poniżej wartości referencyjnych dla płci i wieku [9]. (Tabela II).

Tabela II. Wyniki badania ultradźwiękowego kości piętowej aparatem Achilles plus firmy Lunar.

Parametry	SOS	Z-score	BUA	Z-score	Stiffness	Z-score
Wyniki	1507	-3,27	104	-1,32	72	-2,49

SOS – prędkość rozchodzenia się ultradźwięków

BUA – szerokopasmowe tłumienie ultradźwięków

Stiffness – wskaźnik wytrzymałości wyliczany z SOS i BUA

Po upływie 6 miesięcy od pierwszej densytometrii wykonano kolejne badanie, celem weryfikacji dotychczasowego leczenia. Zaobserwowano niewielką poprawę wskaźnika Z-score, który w programie Spine wyniósł -4,33. Pacjentce zintensyfikowano leczenie preparatami wapnia i witaminy D (1200mg Ca i 800jm witaminy D₃). Podczas kolejnej wizyty w Poradni Chorób Metabolicznych Kości dziewczynka nie skarżyła się już na dolegliwości bólowe kręgosłupa, dlatego też utrzymano dotychczasowe leczenie.

Dyskusja

Guzy jajnika pochodzenia zarodkowego stanowią 2-5% wszystkich zmian złośliwych jajników, najczęściej dotyczą dzieci i młodych kobiet [10, 11]. Należy do nich między innymi guz zatoki endodermalnej (*endodermal sinus tumor*, zwany również *yolk sac tumor*) [10]. Częstość występowania yolk sac tumor jest rzadka i wynosi 1% spośród wszystkich nowotworów złośliwych jajnika, natomiast częstość tego nowotworu w grupie złośliwych guzów jajnika pochodzenia zarodkowego szacowana jest na 60%. Zapadalność na złośliwe guzy zarodkowe wśród polskich dzieci jest podobna [12]. Po raz pierwszy *yolk sac tumor* został opisany w 1939 przez Schillera, a następnie przez Duvala stąd też ich nazwa ciała Schillera i Duvala [13, 14]. Z punktu widzenia klinicznego istotne jest to czy ten guz wytwarza alfa-fetoproteinę (AFP) – marker stosowany w diagnostyce i monitorowaniu późniejszej terapii. Leczenie nowotworu obejmuje bowiem chemioterapię i resekcję guza, co było zastosowane u prezentowanej dziewczynki [10, 11, 12].

Podczas zabiegu ginekologicznego ma ogromne znaczenie zachowanie wewnętrznych organów rozrodczych kobiety w takim stanie, by nie pozbawić pacjentki możliwości posiadania potomstwa w okresie dojrzałości płciowej. Efektem przebytej choroby jest niedobór estrogenów, przede wszystkim u dziewczynki, u których rozpoznanie guza zarodkowego jajnika miało miejsce w okresie przedpokwitaniowym. Może to prowadzić do zaburzeń dojrzewania płciowego oraz znacznej demineralizacji układu kostnego, która w swej naturze przypomina osteoporozę pomenopauzalną [15, 16, 17]. Związane jest to z rolą estrogenów w regulacji gospodarki wapniowo-fosforowej i bezpośrednim wpływem na komórki kości. Estrogeny, w tym przede wszystkim 17-beta estradiol, stymulują różnicowanie i aktywność biologiczną osteoblastów tworzących macierz organiczną kości, a także zwiększają ilość receptorów dla witaminy D na osteoblastach. Z drugiej strony hormony płciowe działają supresyjnie na osteoklasty. Wspólny wpływ na komórki kości prowadzi w okresie rozwojowym do przyspieszenia wzrostu, kostnienia chrząstek przynasadowych oraz zwiększania masy kostnej [16, 17, 18].

Niedobór estrogenów u dziewcząt i młodych kobiet naraża je na pojawienie się objawów osteoporozy znacznie przed okresem menopauzalnym, na co wskazuje między innymi prezentowany opis 17-latkki. U dziewczynki proces pokwitania rozpoczął się już na samym początku ze znacznym niedoborem kobiecych hormonów płciowych, który objawił się poprzez pierwotny brak miesiączki, a następnie bóle okolicy lędźwiowej kręgosłupa i niską masę kostną [2, 3, 19].

W osteoporozie związanej z deficytem estrogenów (osteoporozie pomenopauzalnej) dochodzi do zmniejszenia masy kostnej, przede wszystkim kości beleczkowej. Kość beleczkowa podlega bardzo aktywnemu metabolizmowi i jest wrażliwa na niedobór estrogenów [20, 21].

Podstawą rozpoznania osteoporozy u dorosłych kobiet jest wynik badania densytometrycznego wykonanego w projekcji szyjki kości udowej, natomiast u dzieci *Spine i/lub Total body*. Niską masę kostną rozpoznaje się przy wartościach *Z-score* poniżej -2,0 [2, 3, 19].

Badanie Nygur i wsp., przeprowadzone na 45 pacjentkach ze złośliwym nowotworem zarodkowym jajnika wskazuje na znaczące obniżenie wartości BMD w densytometrii kręgosłupa i proksymalnym odcinku kości udowej w odniesieniu do grupy

kontrolnej obejmującej 61 zdrowych kobiet w podobnym przedziale wiekowym, gdyż w tych odcinkach przeważa kość bełczątkowa [22].

U naszej pacjentki również nastąpiło obniżenie mineralizacji w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, co manifestowało się silnymi bólami w tej okolicy. Niską masę kostną potwierdzono badaniem ultradźwiękowym kości piętowej. Parametry porównano z normami opracowanymi przez Jaworskiego [9]. Niska masa kostna (osteoporoza lub osteopenia) w okresie rozwojowym ma przede wszystkim charakter wtórny a jedną z jej przyczyn może być leczenie guzów zarodkowych u dziewczynek w okresie przedpokwitaniowym.

Wnioski

1. Terapia guzów zarodkowych jajnika w okresie przedpokwitaniowym może prowadzić do rozwoju niskiej masy kostnej, dlatego u tych pacjentek konieczne są badania gospodarki wapniowo-fosforanowej i ocena mineralizacji kości.
2. Wtórna niska masa kostna w przebiegu zabiegów ginekologicznych (panhisterektomia) wymaga suplementacji estrogenami oraz preparatami wapnia i witaminy D.

Podziękowania

Autorzy dziękują prof. Wojciechowi Młynarskiemu – kierownikowi Kliniki Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii i dr Małgorzacie Stolarskiej za udostępnienie danych z onkologicznej części historii choroby pacjentki.

Piśmiennictwo:

1. Warenik-Szymankiewicz A, Słopień R, Męczekalski B. Menopauza i jej wpływ na osteoporozę. *Twój Magazyn Medyczny*. 2005, 8, 16-21.
2. Baim S, Leonard M, Bianchi M, [et al.]. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008, 11, 6-21.
3. Baroncelli G, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. Osteoporosis in children and adolescents: etiology and management. *Paediatr Drugs*. 2005, 7, 295-323.
4. Ahlborg H, Johnell O, Nilsson B, [et al.]. Bone loss in relation to menopause: a prospective study during 16 years. *Bone*. 2001, 28, 327-331.
5. Csermely T, Halvax M, Vizer M, [et al.]. Relationship between adolescent amenorrhea and climacteric osteoporosis. *Maturitas*. 2007, 56, 368-374.
6. Wiksten-Almströmer M, Hirschberg A, Hagenfeldt K. Reduced bone mineral density in adult women diagnosed with menstrual disorders during adolescence. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009, 88, 543-549.
7. Cohen A, Fleischer J, Freeby M, [et al.]. Clinical characteristics and medication use among premenopausal women with osteoporosis and low BMD: the experience of an osteoporosis referral center *J Womens Health (Larchmt)*. 2009, 18, 79-84.
8. Bollen A, Eyre D. Bone resorption rate in children monitored by urinary assay of collagen type I cross-linked peptides. *Bone*. 1994, 15, 31-33.
9. Jaworski M, Horoszowski K, Lebedowski M, Lorenc R. Measurements of bone mineral density of the calcaneus in children with ultrasonic methods. *Pol Tyg Lek*. 1993, 48, 24-27.
10. Dallenbach P, Bonnefoi H, Pelte M, [et al.]. Yolk sac tumors of the ovary: an update. *Eur J Surg Oncol*. 2006, 32, 1063-1075.
11. Guillem V, Poveda A. Germ cell tumors of the ovary. *Clin Transl Oncol*. 2007, 9, 237-243.
12. Popadiuk S, Korzon M, Szumera M, [et al.]. Malignant germ cell tumors. Multicenter prospective trial In Polish Pediatric Group for Solid Tumours (years 1998-2000). *Przeegl Lek*. 2004, 61, suppl 2, 29-32.
13. Schiller W. Mesonephroma ovarii. *Am J Cancer*. 1939, 35, 1-21.
14. Teilum G. Endodermal sinus tumors of the ovary and testis. Comparative morphogenesis of the so-called mesonephroma ovarii (Schiller) and extraembryonic (yolk sac tumor) structures of the rat's placenta. *Cancer*. 1959, 12, 1092-1105.
15. Warenik-Szymankiewicz A, Męczekalski B. Pierwotny i wtórny hipostrogenizm a ryzyko osteoporozy u młodych kobiet. *Terapia*. 2005, 2, 7-9.
16. Warenik-Szymankiewicz A, Męczekalski B. Wpływ estrogenów na metabolizm tkanki kostnej w warunkach fizjologii i patologii. *Standardy Medyczne*. 2007, 2, 143-145.
17. Męczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Genazzani A. Hypoestrogenism in young women and its influence on bone mass density. *Gynecol Endocrinol*. 2010, 26, 652-657.
18. Syed F, Khosla S. Mechanism of sex steroid effects on bone. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005, 328, 688-696.
19. Bhalla A. Management of osteoporosis in pre-menopausal woman. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010, 24, 313-327.
20. Riggs B, Khosla S, Melton L. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev*. 2002, 23, 279-302.
21. Khosla S, Melton L, Riggs B. Clinical review 144: Estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, 87, 1443-1450.
22. Uygunur D, Sengul O, Bayar D, [et al.]. Bone loss in young women with premature ovarian failure. *Arch Gynecol Obstet*. 2005, 273, 17-19.