

Brüchige Knochen

Werner Zimmerli

Fallschilderung

Ein 49jähriger allein stehender Kanalarbeiter wurde im November 2002 hospitalisiert wegen Schmerzen im Bereich des rechten Hemithorax. Die Abklärung beim Hausarzt hatte bereits vorgängig im Knochenszintigramm multiple Anreicherungen an den ersten Rippen beidseits und an der 5. bis 8. Rippe rechts dorsolateral sowie am Femur links und an der Tibia links ergeben. Initial ging es im wesentlichen um die Suche eines Tumors mit Metastasierung ins Skelett.

Der Patient hatte eine unauffällige persönliche Anamnese mit Zustand nach Tonsillektomie und Appendektomie sowie sporadischen Gichtarthritiden seit 1984. Er rauchte seit Jahren Pfeife und trank gemäss seinen eigenen Angaben 2 Flaschen Bier pro Tag, was etwa 45 g Äthanol täglich entspricht. Sein aktuelles Problem begann Ende 2000 mit Thoraxschmerzen. Die ambulante klinische und labormässige Abklärung ergab damals keine ursächliche Diagnose. Ein Knochenszintigramm zeigte bereits im Januar 2001 Hinweise für frischere und ältere Rippenfrakturen dorsolateral rechts. Der Patient konnte sich nicht an ein entsprechendes Trauma erinnern, so dass an Knochenmetastasen gedacht werden musste. Die entsprechende Tumorsuche war unergiebig.

Im August 2002, also 20 Monate später, verspürte der Patient starke Schmerzen im Bereich des rechten Mittelbauches. Da sich diese Schmerzen in den folgenden Monaten noch akzentuierten und sich v.a. bei Vibration (z.B. beim Autofahren) verstärkten, wurde der Patient zur weiteren Abklärung hospitalisiert.

Bei Eintritt fanden wir einen 49jährigen Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einem seit Jahren bei 92 kg stabilen Gewicht (BMI 29 kg/m²), einem normalem Blutdruck (125/80 mm Hg) und einer Herzfrequenz von 80/min. Die Wirbelsäule war indolent, es bestand jedoch eine massive Druckdolenz über dem rechtem Hemithorax.

Laboranalytisch waren folgende Werte normal: Hämoglobin (16,6 g%), Leukozyten (4,5 G/l mit normaler Verteilung), Thrombozyten (182 G/l), Quick 100%, CRP <5 mg/l, Na, K, Ca, Mg, Kreatinin, Harnstoff, Blutzucker, LDH, CK, Albumin und Eiweisselektrophorese.

Pathologisch waren: Harnsäure 638 µmol/l (200–415), alkalische Phosphatase 150 U/l (35–110), γGT 87 U/l (8–61), ASAT 97 U/l

(<41), ALAT 210 U/l (<41), Gesamtcholesterin 6,7 mmol/l (<5) und Triglyzeride 8,8 mmol/l (<2).

Die Ganzkörper-Skelettszintigraphie mit 99m-Technetium DPD vom 1.11.2002 zeigte im Vergleich zur Voruntersuchung vom Januar 2001 zunehmende Aktivität an den Rippen (1. Rippen beidseits, 5. bis 8. Rippen rechts dorsolateral), zudem im Sitzbein, unteren Schambeinast rechts sowie an der Tibia links und am Femur links.

Diese Läsionen waren hochgradig verdächtig auf eine ossär metastasierende Neoplasie. Bei einem fast zweijährigen Verlauf seit dem ersten pathologischen Knochenszintigramm, fehlenden systemischen Tumorzeichen (guter Allgemeinzustand, stabiles Gewicht) und fehlenden Organsymptomen eines Primärtumors war ein metastasierendes Tumorleiden allerdings sehr unwahrscheinlich. Bei den pathologischen Frakturen blieb somit die Differentialdiagnose einer Osteopenie unklarer Ursache. Die Osteodensitometrie (DEXA) bestätigte die Osteopenie mit T-Scores von -1,44 und Z-Scores von -1,70 an der Wirbelsäule, -3,0 bzw. -2,72 am Schenkelhals, -3,71 bzw. 3,15 im Ward-Dreieck und -2,51 bzw. -2,59 am Trochanter. Die Diskrepanz zwischen Wirbelsäule und Femur war am ehesten mit einem falsch hohen Wirbelsäulenwert bei degenerativen Veränderungen vereinbar. Im proximalen Femur war das relative Frakturrisiko um das 18fache erhöht.

Zwischenbeurteilung und Differentialdiagnose

Mit den erwähnten normalen Laborwerten konnte eine Niereninsuffizienz und ein Myelom ausgeschlossen werden. Die pathologischen Werte bestätigten die klinische Gichtanamnese. Zudem zeigten sich diskrete Hinweise auf eine Hepatopathie, am ehesten im Rahmen eines regelmässigen Alkoholkonsums. Die erhöhte alkalische Phosphatase war zwar vereinbar mit Metastasen, das tief normale Serumkalzium sprach jedoch eher für das Vorliegen einer Osteomalazie. Bei nachgewiesener erhöhter γGT wäre die erhöhte alkalische Phosphatase jedoch auch vereinbar mit der labormässig nachgewiesenen Hepatopathie.

Zusammenfassend stellte sich somit zu diesem Zeitpunkt die Differentialdiagnose von innerhalb 22 Monaten aufgetretenen progredienten

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. W. Zimmerli
Chefarzt Medizinische
Universitätsklinik
Kantonsspital
Rheinstrasse 26
CH-4410 Liestal

werner.zimmerli@ksli.ch

Spontanfrakturen bei Metastasen, Osteoporose oder einer Osteomalazie. Die Suche eines Primärtumors umfasste die Anamnese und den klinischen Status, eine CT-Untersuchung thorakoabdominal und der Nasennebenhöhlen, sowie eine Weichteilsonographie der Schilddrüse. Keine dieser Abklärungen ergab einen Hinweis auf einen malignen Tumor. Es blieb damit die Differentialdiagnose der Osteopenie, welche endokrine, gastrointestinale, hämatologische, toxische und seltene Ursachen (z.B. Bindegewebskrankheiten) umfasst. Für keine dieser Ursachen hatte der Patient anamnestische oder klinische Hinweise. Der Alkohol und Nikotinkonsum waren nicht exzessiv, so dass diese Toxine kaum als Ursache in Frage kamen. Klinisch fehlten bei fehlendem Durchfall und konstantem Übergewicht Symptome einer Malabsorption (Sprue, M. Whipple), zudem waren die Sprue-Autoantikörper (Anti-Gliadin IgA, IgG, Anti-Endomysium IgA und Anti-Transglutamin IgA) negativ. Labormässig fehlten Hinweise auf ein multiples Myelom, eine chronische hämolytische Anämie oder ein Lymphom. Es wurden somit weitere Laborabklärungen veranlasst.

Weitere Abklärungen

Folgende Laborwerte waren normal: TSH, T3, fT4 (Ausschluss einer Hyperthyreose), Testosteron (Ausschluss eines Hypogonadismus), Kortisol vor und nach Suppression mit Dexamethason (Ausschluss eines Hyperkortisolismus), arterielle Blutgasanalyse (normaler Säure-/Basenhaushalt) und Kalzium im 24-Std.-Urin (Ausschluss eines vermehrten Kalziumverlustes).

Das Serumkalzium war mit 2,18 mmol/l (2,1–

2,6) tief normal. Pathologisch war das anorganische Phosphor mit 0,49 mmol/l (0,81–1,6), die fraktionelle Phosphorexkretion mit 29,8% (<5% bei Hypophosphatämie), die alkalische Phosphatase mit 197 U/l (35–110), die knochenspezifische alkalische Phosphatase mit 56 µg/L (6–20), das intakte Parathormon mit 126,7 pg/ml (10–60) und das 25-Hydroxycholecalciferol mit 42 nmol/l (48–144).

Im Computertomogramm des Thorax konnten die szintigraphisch vermuteten Frakturen bestätigt werden und die Oberschenkelaufnahme zeigt an der Stelle der szintigraphischen Anreicherung eine Pseudofraktur (Looser-Umbauzone, Abb. 1).

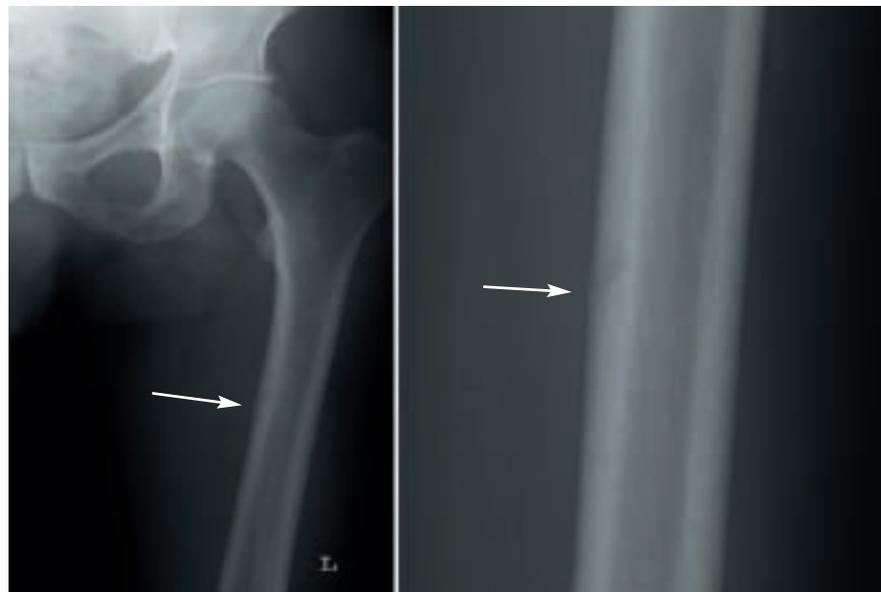
Da die Osteomalazie mit diesen Laborbefunden und den typischen Röntgenbildern zwar stark vermutet, jedoch nicht bewiesen werden konnte, wurde eine Knochenbiopsie mit dem Straumann-Bohrer am Beckenkamm durchgeführt. Die intravitale Tetrazyklinmarkierung wurde mit zweimaliger Gabe von Doxycyclin (2 × 100 mg/d) zwei und eine Woche vor der Biopsie gemacht. Histologisch konnte die Osteomalazie bewiesen werden. Es fehlten die Mineralisationsbanden, die Osteoidsäume waren verbreitert und es zeigte sich keine scharfbegrenzte doppelte Fluoreszenzlinie nach Tetrazyklinmarkierung. Zudem zeigten sich diskrete Zeichen des labormässig nachgewiesenen sekundären Hyperparathyreoidismus in Form einer gesteigerten Knochenresorption.

Neubeurteilung und Follow-up

Mit diesen ergänzenden Untersuchungen konnte somit die Diagnose einer Osteomalazie bei nachgewiesenem Vitamin-D-Mangel dia-

Abbildung 1.

Pseudofraktur am linken Oberschenkel (links: Übersicht, rechts: Detail): Looser-Umbauzone als typische Manifestation einer Osteomalazie. Das Bild wurde freundlicherweise vom Institut für Radiologie des KSL (Chefarzt Dr. Damien Toia) zur Verfügung gestellt.



gnostiziert werden. Da der Patient keinerlei klinische Hinweise auf eine Malabsorption hatte und auch keine Leberzirrhose sonographisch oder labormässig vermutet werden musste, kam am ehesten eine Osteomalazie bei Fehlernährung, mangelhafter UV-Bestrahlung und äthyltoxischer Hepatopathie in Frage.

Nach der definitiven Diagnosestellung mittels Histologie wurde eine Therapie eingeleitet mit 300 000 IE Cholecalciferol i.m. (alle 3 bis 6 Monate) und 1000 mg/d Kalzium. Unter dieser Behandlung verschwanden die Schmerzen innerhalb weniger Wochen und die Kontrolle der Laborwerte ergab nach 3 Monaten ein normales Serumkalzium (2,27 mmol/l, normal 2,1–2,6), ein immer noch zu tiefes Serumphosphat von 0,57 mmol/l (normal 0,81–1,55) und eine normale alkalische Phosphatase (245 U/l, normal <270). Auf die Durchführung einer Dünndarmbiopsie wurde beim ablehnenden Patienten nicht insistiert, da der Patient ausser dem Vitamin D-Mangel weder klinische noch labormässige Zeichen eines Malabsorptionsyndroms zeigte.

Kommentar

Bei diesem Patienten lagen initial als Leitsymptom Thoraxschmerzen vor [1]. Klinisch imponierten diese als muskuloskelettal. Beim Nachweis von frischen und älteren Rippenfrakturen wurde v.a. an Traumata bei regelmässigem Alkoholkonsum und an Knochenmetastasen gedacht. Eine weitergehende Abklärung wurde erst 20 Monate nach Beginn der Symptome veranlasst, als der Patient wegen erneuter starker abdomineller und thorakaler Schmerzen hospitalisiert wurde. Der Patient zeigte in 7 von 8 Gruppen von Symptomen und Befunden der Osteomalazie pathologische Befunde (Tab. 1), nämlich Knochenschmerzen, einen Thoraxkompressionsschmerz, eine deutliche Hypophosphatämie, eine erhöhte knochenspezifische alkalische Phosphatase, ein erniedrigtes

25-Hydroxycholecalciferol, ein erhöhtes Parathormon sowie typische szintigraphische und radiologische Zeichen (Abb. 1). Gemäss einer Studie an 17 Patienten mit bioptisch bewiesener Osteomalazie sind in der Regel nur einzelne dieser Symptome und Befunde pathologisch [2]. Alle 17 Patienten zeigten jedoch mindestens 2 von 4 der folgenden pathologischen Befunde: tiefes Serumkalzium, tiefes Serumphosphat, erhöhte alkalische Phosphatase oder für Osteomalazie typische radiologische Befunde. Angesichts der Vielzahl von pathologischen Befunden bei unserem Patienten hätte im klinischen Alltag auf eine Knochenbiopsie verzichtet werden können. Die Knochenbiopsie ist für die Diagnose der Osteomalazie v.a. notwendig bei Patienten, bei welchen die oben erwähnten klinischen und labormässigen Pathologien nicht konklusiv sind.

Bei unserem Patienten sprach die Laborkonstellation entweder für einen Vitamin-D-Mangel (nutritiv oder Malabsorption) oder für eine ungenügende 25-Hydroxylierung in der Leber [3]. Bei fehlenden weiteren Zeichen einer Malabsorption (keine Diarrhoe, keine Fettstühle, keine Gewichtsabnahme, kein klinischer Vitamin-A-Mangel, normales rotes Blutbild, normale Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren, hohes Cholesterin, Hypertriglyceridämie, normales Albumin, negative Sprue-Autoantikörper) war eine Malabsorption sehr unwahrscheinlich. Bei klinisch und labormässig fehlenden Zeichen einer Leberzirrhose war der 25-Hydroxylierungsdefekt als alleinige Ursache unwahrscheinlich. Es musste somit v.a. ein nutritiver Vitamin-D-Mangel kombiniert mit mangelhafter Sonnenexposition angenommen werden. Für einen wesentlich erhöhten Abbau von 25-Hydroxycholecalciferol in inaktive Metaboliten fanden wir anamnestisch keine Hinweise, da der Patient keine entsprechenden enzyminduzierenden Medikamente (Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin) eingenommen hatte. Ein mässig beschleunigter Abbau ist allerdings beim angegebenen regelmässigen Alkoholkonsum denkbar.

Ein wichtiges Leitsymptom des Patienten war die ausgeprägte Hypophosphatämie [4], welche sich bei der Follow-up-Untersuchung 3 Monate nach Vitamin-D-Gabe nur geringgradig erhöht hatte. Es stellte sich somit die Frage, ob der Patient eine primäre Hypophosphatämie als Ursache der Osteomalazie oder eine Hypophosphatämie als Folge des sekundären Hyperparathyreoidismus hatte. Da der Patient keine Phosphatbinder (Antazida) eingenommen hat, musste eher an einen erhöhten renalen Phosphatverlust gedacht werden. In der Tat hatte der Patient eine stark erhöhte Phosphatexkretion. Beim Ausschluss einer renaltubulären Azidose (normaler pH und Base-Excess) dachten wir an die Möglichkeit einer onkogenen Osteomalazie

Tabelle 1. Symptome und Befunde bei Osteomalazie.

Symptome: Knochenschmerzen, Schwäche der unteren Extremitäten.

Klinische Befunde: Knochenschmerzen, Muskelschwäche, Watschelgang, deformierte Knochen.

Tiefes Serumkalzium.

Tiefes Serumphosphat.

Erhöhte alkalische Phosphatase.

Tiefes 25-Hydroxycholecalciferol oder 1,25-Dihydroxycholecalciferol.

Erhöhtes Parathormon.

Abnorme radiologische Befunde (Pseudofrakturen, Ermüdungsfrakturen, Osteopenie).

[5, 6]. Diese wird in erster Linie verursacht durch mesenchymale Tumoren, welche klinisch schwierig zu erfassen sind, da sie unter

Umständen keine lokalen Symptome verursachen. Die genaue körperliche Untersuchung und die fachärztliche HNO-Untersuchung ergaben keine Hinweise auf einen solchen Tumor. Zudem wäre bei einer primären Hypophosphatämie infolge eines phosphaturischen Tumors ein normales oder tiefes Parathormon und ein normales 25-Hydroxycholecalciferol zu erwarten. Somit konnte mit dem Nachweis eines erhöhten intakten Parathormons zusammen mit den anderen erwähnten Laborbefunden die Hypophosphatämie als Folge des sekundären Hyperparathyreoidismus und des Vitamin-D-Mangels interpretiert werden.

Quintessenz

- Bei Spontanfrakturen und nachgewiesener Osteopenie muss differentialdiagnostisch an eine Osteomalazie gedacht werden.
- Die Differentialdiagnose der Osteomalazie umfasst den Vitamin-D-Mangel, die gestörte Hydroxylierung von Vitamin D₃ (Leberzirrhose, terminale Niereninsuffizienz), den verstärkten Verlust von Vitamin D (Enzyminduktion), eine Zielorganresistenz, eine Hypophosphatämie (onkogene Osteomalazie, Antazida etc.), renale Tubulopathien oder primäre Mineralisationsdefekte.
- Mit Anamnese, Laboruntersuchungen (Serumkalzium, Serumphosphat, alkalische Phosphatase, 25-Hydroxycholecalciferol, Parathormon) und Röntgenuntersuchungen (Looser-Umbauzone) kann die Osteomalazie und deren Ursache diagnostiziert werden. In unklaren Fällen muss der Verdacht mit einer Knochenbiopsie bestätigt werden.

Verdankung

Für diagnostische Abklärungsvorschläge und die Diskussion des Falles bin ich Dr. Denes Kiss (Leiter Nephrologie, KSL) dankbar. Für die Zuweisung des Patienten und die Nachkontrollen möchte ich mich bei Dr. Stefan Lehmann (Gemeinschaftspraxis Reigoldswil) bedanken.

Literatur

- 1 Schiltknecht M, Furrer J. Thoraxschmerzen bei 37jährigem Sikh. Praxis 2002;91:99–102.
- 2 Bingham CT, Fitzpatrick LA. Non-invasive testing in the diagnosis of osteomalacia. Am J Med 1993;95:519–23.
- 3 Kraenzlin M. Osteomalazie. Schweiz Med Forum 2003;32/33:754–63.
- 4 Murer H, Lotscher M, Kaissling B, Levi M, Kempson SA, Biber J. Renal brush border membrane Na/Pi-co-transport: Molecular aspects in PTH-dependent and dietary regulation. Kidney Int 1996;49:1769–73.
- 5 Wilkins GE, Granleese S, Hegele RG, Holden J, Anderson DW, Bondy GP. Oncogenic osteomalacia: evidence for a humoral phosphaturic factor. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1628–34.
- 6 Sandhu FA, Martuza RL. Craniofacial hemangiopericytoma associated with oncogenic osteomalacia: case report. J Neurooncol 2000;46:241–7.