

Luun histomorfometriset löydökset epätyypillisiä reisimurtumia sairastaneilla potilailla

Inari S Tamminen, Tero Yli-Kyyny ja Heikki Kröger

Luu- ja rustotutkimusyksikkö, Itä-Suomen yliopisto Ortopedian, traumatologian ja käsikirurgian klinikka, Kuopion yliopistollinen sairaala

Bisphosphonates are widely used for treatment of osteoporosis. It has been suggested that bisphosphonate treatment may be associated with atypical femoral fractures, severely suppressed bone turnover rate and decreased mineralization but the data is still limited. Thus, we studied bone metabolism and remodeling using bone histomorphometry in patients with atypical femoral fracture(s). Patient records in Bone and Cartilage Research Unit, Kuopio, Finland were reviewed from 2007 to 2009 to identify patients who had sustained atypical femoral fracture(s) and undergone successful iliac crest bone biopsies (n=4). All patients (aged 55.5 – 81.1 yrs) were postmenopausal women that had been treated with bisphosphonates for over four years. Histomorphometry revealed osteoporotic trabecular bone volume. The amounts of osteoid and erosion surfaces were within normal limits. No double labels were found for in any of the patients (MAR 0.0 $\mu\text{m}/\text{day}$) but single labels were detected for one patient. Suppression of bone mineralisation was shown by bone histomorphometry and this could explain the low fracture resistance in these patients. More studies are needed to confirm the other changes in bone quality in patients with atypical femoral fractures.

Antiresorptiivisiin luukato lääkkeisiin kuuluvia bisfosfonaatteja käytetään usein osteoporoosin hoidossa (1–4). Viime vuosina bisfosfonaattihoidon aikana on todettu epätyypillisiä reisimurtumia, joille on tyypillistä poikkeava murtuman morfologia (5–7) ja esiintymisen reisiluun diafyysin alueella tai subtrokanteerisesti (7,8). Tutkimme kyseisten murtumien ilmaantuvuuden aiemmin Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin alueella vuosina 2007–2009 saaden ilmaantuvuudeksi 2.33/4379 (= 0.53 promillea) bisfosfonaattien käyttöä kohden (9). Luun histomorfometrisistä löydöksistä epätyypillisiä murtumia sairastaneilla potilailla on vain rajallisesti tietoa (10).

Luun histomorfometriaa käytetään luun aineenvaihdunnan ja remodelaation tutkimiseen (11). Epätyypillisiä reisimurtumia sairastaneilla potilailla on todettu histologisesti kaksoisleimojen puuttaminen eli hidastunut luun aineenvaihdunta sekä suoliluun

harjussa että murtuma-alueella (10). Tämä ei kuitenkaan ole tyypillistä ainoastaan näille potilaille, sillä vastaavanlaisia löydöksiä on havaittu myös lyhyen bisfosfonaatti-hoidon jälkeen (12,13) ja murtumia sairastamattomilta, ei-bisfosfonaattihoidetuilta postmenopausaalisilta naisilta (14,15).

Tutkimme aiemmin epätyypillisten reisimurtumien ilmaantuvuuden Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin alueella (9). Koska luun histologisia löydöksiä epätyypillisiltä reismurtumapotilailta on raportoitu varsin vähän, raportoimme nyt retrospektiivisesti luun histologiset löydökset vuosina 2007–2009 biopsoiduista potilaista Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin alueella.

Menetelmät

Kävimme läpi potilastiedot Kuopion yliopistollisessa sairaalassa 2007–2009 biopsoiduista potilaista, jotka oli hoidettu epätyypillisen reisimurtuman vuoksi

Taulukko 1. Luun histomorfometriset löydökset neljällä epätyypillisiä reisimurtumia sairastaneilla potilailla.

	Potilas 1	Potilas 2	Potilas 3	Potilas 4	Keskiarvo	Viitearvo *
Hohkaluutilavuus (BV/TV, %)	8.3	11.9	11.9	5.1	9.3	16.3-26.1
Osteoidin tilavuus (OV/BV, %)	1.9	1.3	7.2	2.8	3.3	0.8-3.0
Osteoidin pinta-ala (OS/BS, %)	10.8	6.0	39.7	13.5	17.5	8.0-20.6
Resorptiopinta-ala (ES/BS, %)	2.7	2.8	4.2	2.2	3.0	2.0-6.0
Osteoblastipinta-ala (Ob.S/BS, %)	3.9	0.0	7.6	1.0	3.1	1.2-7.6
Osteoklastipinta-ala (Oc.S/BS, %)	0.0	0.0	1.2	0.0	0.3	0.0-1.4
Osteoidin paksuus (O.Th, µm)	6.2	6.8	7.0	5.5	6.4	7.2-11.4
Palkkien paksuus, (Tb.Th, µm)	78.3	71.8	78.2	52.4	70.2	93.0-185.0
Mineraalistumis pinta-ala, (MS/BS, %)	0.0	0.0	1.6	0.0	0.4	4.2-15.2
Mineralisaationopeus (MAR, µm/day)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.45-0.61

* Viitearvot postmenopausaalisille naisille Recker et al. (1988).

(Luu- ja rustotutkimusyksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio). Histomorfometrinen tutkimus oli tehty seitsemälle potilaalle, joista kolme jouduimme jättämään analyysin ulkopuolelle (1 maligniteetti, 1 kortikaalinen luunäyte, 1 pitkä aika murtumasta ja bisfosfonaatin lopettamisesta biopsiaan). Näin ollen raportoimme nyt neljän potilaan histologiset löydökset (n=4, ikä 55.5 – 81.1 vuotta). Luubiopsiat oli otettu standardimenetelmän mukaisesti suoliluun harjasta (11). Kaikki potilaat saivat tetrasykliini-leimauksen (1500 mg/vrk) kahdessa jaksossa ennen biopsian ottoa. Leimausväli oli 10 päivää. Tutkimusta varten saatiin hyväksyntä Kuopion yliopistollisen sairaalan tutkimus- eettiseltä toimikunnalta (lupa 57/2007).

Tulokset

Kaikki histomorfometrisesti tutkitut potilaat (n=4) olivat postmenopausaalisia naisia (ikä 55.5 – 81.1 vuotta). Hohkaluun määrä (BV/TV) oli matala kaikilla potilailla (taulukko 1). Vastamuodostetun luun eli osteoidin ja luun resorptiopinnan määrä (OV/BV, OS/BS, ES/BS) olivat normaalirajoissa, mutta osteoidisauumat (O.Th) olivat ohuita. Luuta muodostavien ja hajottavien solujen, osteoblastien ja osteoklastien (Ob.S/BS, Oc.S/BS), määrät olivat matalia, joskin normaalirajoissa. Hohkaluun trabekkelit olivat ohuita (Tb.Th). Potilaiden 1 ja 4 kohdalla tetrasykliini-leimatut biopsiat otettiin 5 ja 2 kuukautta murtumasta. Kaksoisleimoja ei fluoresenssimikroskopiassa ollut yhdel-

lään tutkimistamme potilaista. Kuitenkin potilaalla 3 oli biopsiassa yksöisleimautumista (MS/BS, 1.6%). Tällä potilaalla myös osteoidin määrä oli koholla (OV/BV, 7.19%) ja osteoblastien määrä oli suurempi kuin muilla potilailla vaikkakin normaalivaihtelun rajoissa.

Pohdinta

Tutkimme luun histomorfometriset löydökset neljällä postmenopausaalisella naisella, joilla oli ollut epätyypillinen reisimurtuma. Hohkaluun määrä oli matala kaikilla potilailla ja vain yhdellä potilaalla oli tetrasykliinileimausta biopsiassa. Kaikilla potilailla oli ollut bisfosfonaattihoito käytössä vähintään neljä vuotta ennen murtumaa. Kenelläkään potilaista ei ollut diabetesta tai reumaattista tautia, ei myöskään lääkityksinä glukokortikoidia tai happopumpunsalpaajaa, joiden on myös todettu liittyvän epätyypillisiin reisimurtumiin (10).

Epätyypillisiä murtumia sairastaneiden potilaiden histologisista löydöksistä on vain rajallisesti tietoa. Aiemmissä tutkimuksissa on havaittu selvästi hidastunut luun aineenvaihdunta (10). Kaksoisleimojen puuttuminen on ollut yleistä, mutta vastaavanlaisia löydöksiä on ollut bisfosfonaattihoidetuilla potilailla ilman epätyypillistä murtumaa (16,17) sekä ei-bisfosfonaattihoidetuilla postmenopausaalisilla naisilla (14,15). Histologisesti epätyypillisiä reisimurtumia sairastaneilla potilailla on todettu osteoporoottinen hohkaluutilavuus sekä radiologisesti paksu kortikaalinen luu

(10). Potilaidemme löydökset tukevat aiempia löydöksiä. Tetrasykliinileimat todettiin vain yhdellä potilaalla (potilas 3) ja hänelläkään kaksoisleimautumista ei ollut, joka sopii hidastuneeseen luun muodostumiseen ja/tai mineraalistumiseen. Kyseisen potilaan murtumasta leimattuun biopsiaan ehti kulua vuosi. Kahdella potilaistamme (potilaat 1 ja 4) tetrasykliini-leimattu biopsia otettiin muutama kuukausi murtuman jälkeen. Bisfosfonaatti oli lopetettu murtuman toteamisen jälkeen. Potilaidemme hohkaluutilavuus oli varsin matala ja yhdessä hidastuneen mineraalistumisen kanssa tämä selittää lisääntyneitä murtumariskiä. Bisfosfonaatti suppressoi luun hajoitusta (18) ja tähän sopien potilaidemme eroosioparametrit olivat viitealueen alarajoilla. Huono leimautuminen yhdessä normaaleiden osteoidiparametrien kanssa viittaa enemmän alentuneeseen luun muodostukseen kuin häiriintyneeseen luun mineralisaatioon. Lisäksi luun muut laadulliset ominaisuudet voivat heikentää luun lujuutta altistaen epätyypillisille reisimurtumille.

Vähäinen potilasmäärä on tutkimuksemme rajoitteena. Joka tapauksessa havaintomme tukevat aiempia löydöksiä epätyypillisiä reisimurtumia sairastaneilla potilailla. Lisää tietoa luun laadullisista muutoksista bisfosfonaattihoidon aikana tarvitaan yhdistettynä kliiniseen tietoon, jotta voisimme paremmin ymmärtää epätyypillisille reisimurtumille altistavia tekijöitä. Bisfosfonaattien käyttö on varsin yleistä, mutta epätyypillisten murtumien ilmaantuvuus on matala. Vaikka vastaavanlaisia histologisia löydöksiä on raportoitu myös ei-bisfosfonaattihoidetuilta ja epätyypillisiä murtumia sairattomattomilta postmenopausaalisilta naisilta, on epätyypillisiä murtumia sairastavilla potilalla todennäköisesti taustalla tekijöitä, jotka altistavat kyseisille murtumille ja joita ei vielä täysin tunneta.

Kirjallisuus

1. Black DM, Cummings SR, Karf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, ym: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996;348:1535-1541.
2. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, ym: Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4118-4124.
3. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, ym: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1437-1443.
4. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, ym: Skeletal benefits of alendronate:

- 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3109-3115.
5. Lenart BA, Lorch DG, Lane JM: Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med*. 2008;358:1304-1306.
6. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE: Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2948-2952.
7. Abrahamson B, Eiken P, Eastell R: Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res*. 2009;24:1095-1102.
8. Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S, Chang CC, Edbor-Osula F, Steele B, ym: Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int*. 2009;20:1353-1362.
9. Yli-Kyyry T, Savolainen O, Tamminen IS: Epätyypilliset reisimurtumat bisfosfonaattihoidon aikana - ilmaantuvuus Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin alueella. *Suom Ortop Traumat*. 2010;33:130-132.
10. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamson B, Adler RA, Brown TD, ym: Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2010;25:2267-2294.
11. Tamminen IS, Kantola H: Luubiopsian histomorfometrinen tutkimus metabolisten luusairauksien diagnostiikassa. *Duodecim*. 2007;123:2561-2569.
12. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE: Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res*. 2009;24:1736-1740.
13. Arlot M, Meunier PJ, Boivin G, Haddock L, Tamayo J, Correa-Rotter R, ym: Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1244-1253.
14. Hauge E, Mosekilde L, Melsen F: Missing observations in bone histomorphometry on osteoporosis: implications and suggestions for an approach. *Bone*. 1999;25:389-395.
15. Whyte MP, Bergfeld MA, Murphy WA, Avioli LV, Teitelbaum SL: Postmenopausal osteoporosis. A heterogeneous disorder as assessed by histomorphometric analysis of iliac crest bone from untreated patients. *Am J Med*. 1982;72:193-202.
16. Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I, Chines A: Effects of long-term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2002;31:620-625.
17. Recker RR, Delmas PD, Halse J, Reid IR, Boonen S, Garcia-Hernandez PA, ym: Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Miner Res*. 2008;23:6-16.
18. Recker RR, Kimmel DB, Parfitt AM, Davies KM, Keshawarz N, Henders S: Static and tetracycline-based bone histomorphometric data from 34 normal postmenopausal females. *J Bone Miner Res*. 1988;3:133-144.