

Ανεπάρκεια βιταμίνης D- Οστεομαλακία - Ραχίτιδα

Εύα Κασσή, MD, PhD

**Ενδοκρινολόγος
Καθηγήτρια Βιοχημείας-Ενδοκρινολογίας
Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ**

Ραχίτιδα – Οστεομαλακία

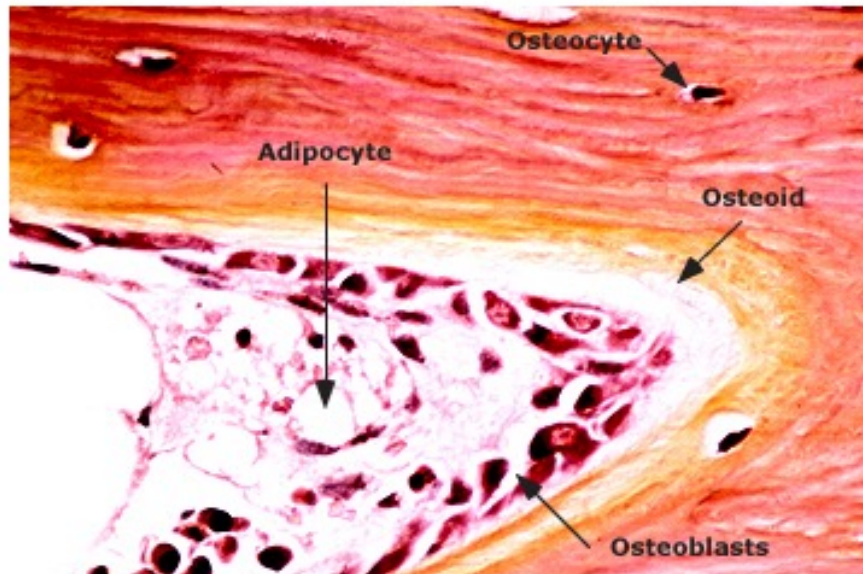
- ❖ Η φυσιολογική ανάπτυξη των οστών και η επιμετάλλωσή τους χρειάζεται αρκετό ασβέστιο και φώσφορο, τα δύο συστατικά για το σχηματισμό των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη (το ανόργανο μέρος του οστού).
- ❖ Ανεπαρκής επιμετάλλωση μπορεί να οδηγήσει σε ραχίτιδα ή/και σε οστεομαλακία.
- ❖ Η ραχίτιδα αναφέρεται στην ανεπαρκή επιμετάλλωση στην αυξητική πλάκα και αρχιτεκτονική αποδιοργάνωση του συζευκτικού χόνδρου.
- ❖ Η οστεομαλακία αναφέρεται σε ανεπαρκή επιμετάλλωση του οστεοειδούς.
- ❖ Η ραχίτιδα και η οστεομαλακία συνήθως συνυπάρχουν όσο οι επιφύσεις είναι ανοιχτές
- ❖ Μόνο οστεομαλακία συμβαίνει μετά τη σύγκληση των επιφύσεων

Οστεομαλακία



Οστεομαλακία

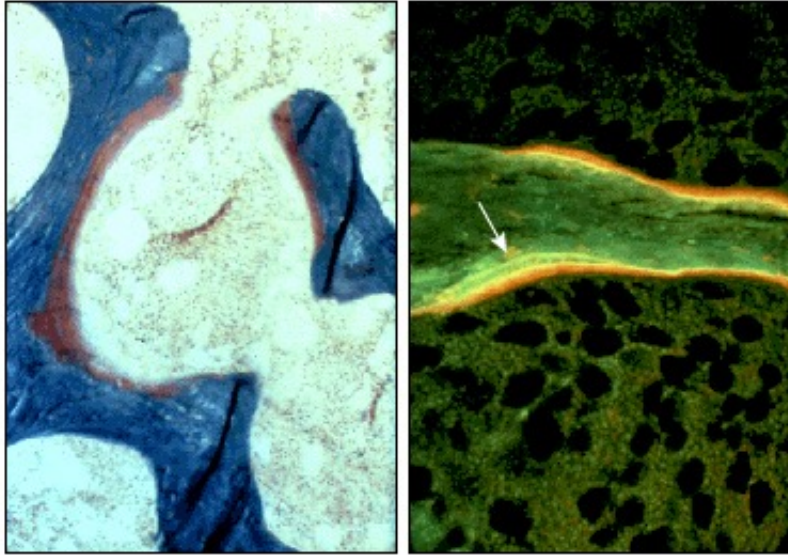
Bone biopsy showing osteoblasts and osteoid formation



Hematoxylin, eosin, and saffron stain (x 100) of a bone biopsy showing the anatomy of the osteoblasts and osteoid.

Courtesy of CJ Menkes, MD.

Micrograph showing normal bone histology



Histologic appearance of normal bone.

(Left panel) Goldner Masson trichrome stain shows mineralized lamellar bone in blue and adjacent nonmineralized osteoid in red-brown. Osteoid usually comprises less than 25% of bone surfaces. The cellular area between the osseous structures is the marrow space.

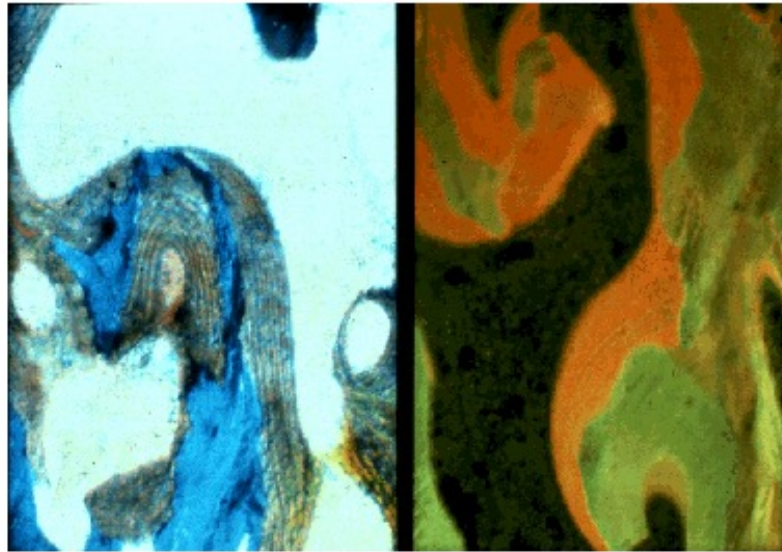
(Right panel) Villanueva-stained section viewed under polarized light following time-spaced tetracycline labeling. Osteoid appears orange, mineralized bone is green, and tetracycline markers appear as luminescent yellow-green bands within bone and beneath osteoid (arrow). The distinct dual bands represent active mineralized bone formation.

Courtesy of L Darryl Quarles, MD.

UpToDate®

In normal adults, this distance is approximately 0.6 micrometers/day.

Micrograph showing low-turnover osteomalacia



Bone biopsy showing low-turnover osteomalacia associated with aluminum accumulation in end-stage kidney disease.

(Left panel) Goldner Masson trichrome stain shows thin mineralized bone in blue surrounded by wide unmineralized osteoid with no cellular activity in orange-brown. There are no osteoblasts or erosive surfaces present.

(Right panel) Villanueva stain following tetracycline labeling and viewed under fluorescent light reveals a marked increase in width of the osteoid seams (orange) with no evidence of mineralization of new bone (which would result in tetracycline deposition, as manifested by a yellow line appearing beneath the osteoid seams).

Courtesy of L Darryl Quarles, MD.

UpToDate®

Οστεομαλακία – Ιστομορφομετρία

- ◆ Παρατηρείται καθυστερημένη ή ελαττωμένη επιμετάλλωση του οστεοειδούς.
- ◆ Οι ιστομορφομετρικές μελέτες οστών μετά από χορήγηση διπλά σεσημασμένης τετρακυκλίνης στην οστεομαλακία δείχνουν :
 - ❖ **το μη επιμεταλλωμένο οστεοειδές να φαίνεται σαν αποπλατυσμένη ταινία >15μm και αυξημένο όγκο >10% καθώς δεν επιτυγχάνεται επαρκής εναπόθεση αλάτων ασβεστίου.**
 - ❖ **την απόσταση μεταξύ των ζωνών εναπόθεσης της τετρακυκλίνης ελαττωμένη καθώς παρατηρείται καθυστερημένη επιμετάλλωση του οστεοειδούς & μειωμένος ρυθμός οστεοποίησης.**

(Για τη διάγνωση της οστεομαλακίας πρέπει να υπάρχουν &τα δύο παραπάνω χαρακτηριστικά ώστε να διακρίνεται από άλλες διαταραχές στις οποίες μπορεί να παρατηρηθεί το ένα από τα δύο π.χ. υπερπαραθυρεοειδισμό, υπερθυρεοειδισμό, v Paget)

Οστεομαλακία – Αίτια

Διαταραχή ή έλλειψη σε έναν ή περισσότερους παράγοντες που απαιτούνται για τη φυσιολογική επιμετάλλωση του οστού μπορεί να οδηγήσει σε οστεομαλακία

➤ Διαταραχές του μεταβολισμού της βιταμίνης D

➤ Διαταραχές της επιμετάλλωσης

❖ μη φυσιολογικό οστεοειδές (ατελής οστεογένεση κλπ.)

❖ ανεπαρκής βιοδραστικότητα της αλκαλικής φωσφατάσης (υποφωσφατασία)

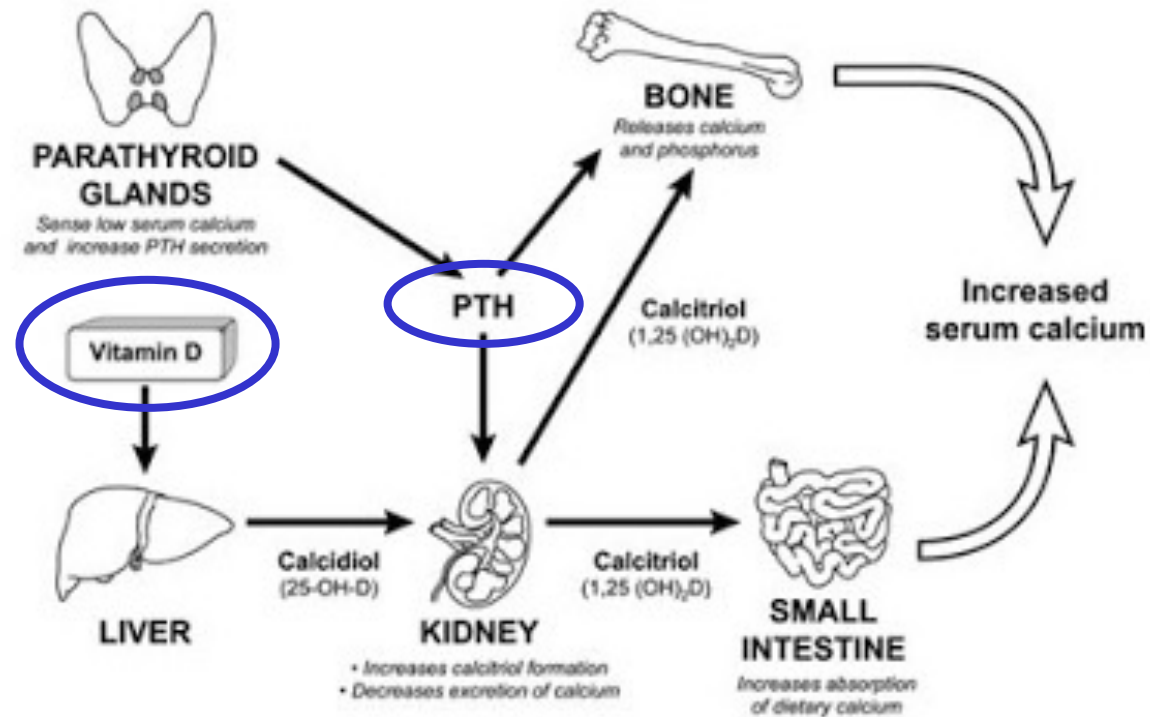
❖ ύπαρξη αναστολέων της επιμετάλλωσης όπως είναι : το αργίλιο, η υψηλή δόση φθορίου, καταστάσεις γρήγορου οστικού σχηματισμού

➤ Έλλειψη φωσφόρου (μειώμενη πρόσληψη, νεφρική απώλεια)

Causes of osteomalacia

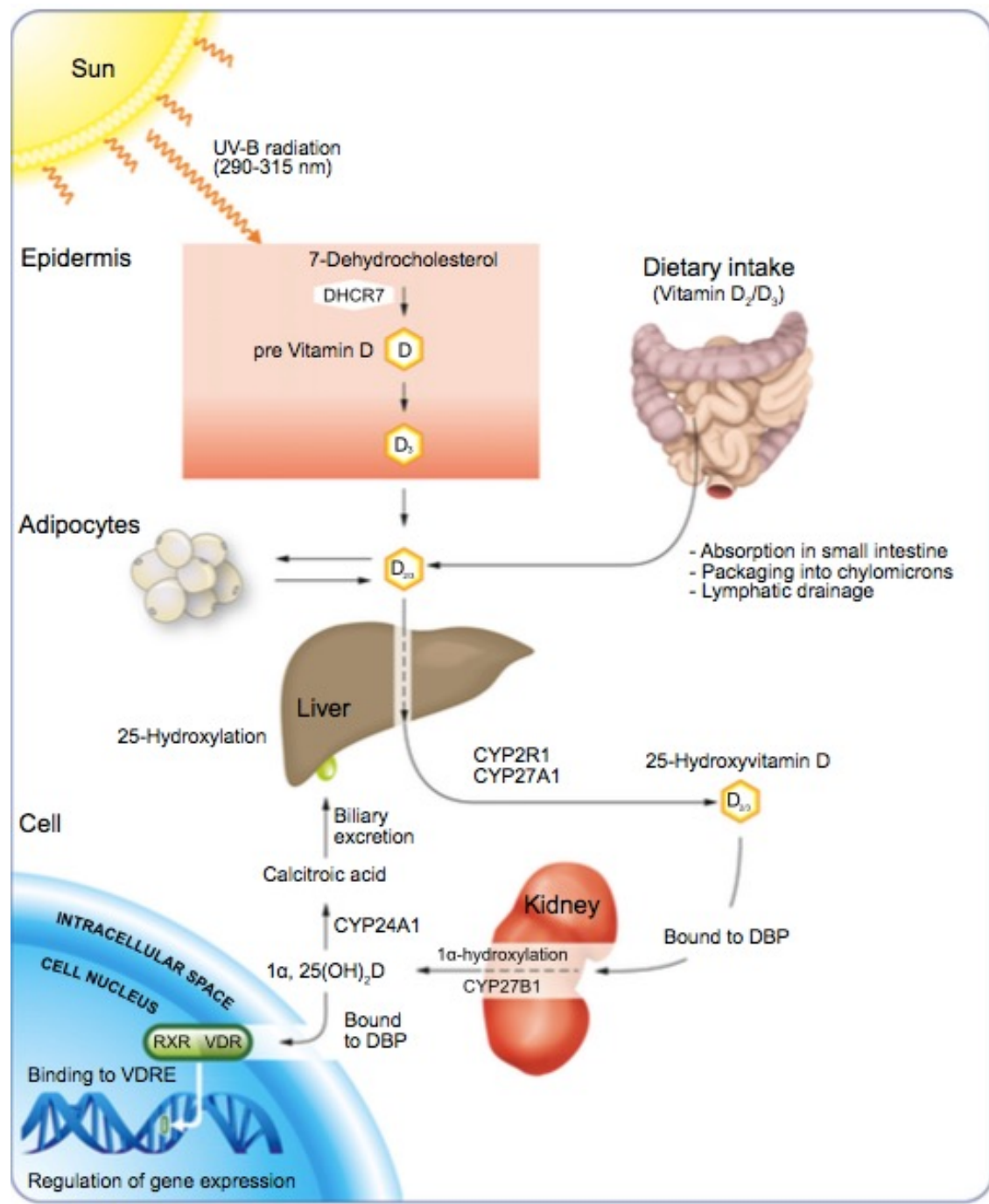
Abnormal vitamin D metabolism	Mineralization defects
(causing secondary hyperparathyroidism and hypophosphatemia)	Abnormal matrix
Deficient intake or absorption	Chronic renal failure
Dietary	Osteogenesis imperfecta
Inadequate sunlight exposure	Fibrogenesis imperfecta
Malabsorption	Axial osteomalacia
Gastrectomy or gastrointestinal bypass	Enzyme deficiency
Small bowel disease	Hypophosphatasia
Pancreatic insufficiency	Inhibitors of mineralization
Defective 25-hydroxylation	Fluoride
Biliary cirrhosis	Aluminium
Alcoholic cirrhosis	Bisphosphonates
Antiseizure medications	Phosphate deficiency
Loss of vitamin D-binding protein	Decreased intake
Nephrotic syndrome	Antacids
Defective 1-alpha 25-hydroxylation	Impaired renal reabsorption
Hypoparathyroidism	Primary defects
Renal failure	X-linked hypophosphatemic rickets (vitamin D-resistant rickets [VDRR])
Vitamin D-dependent rickets, type 1	Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria
Defective target organ response to calcitriol	Sporadic acquired hypophosphatemic rickets
Vitamin D-dependent rickets, type 2 (hereditary vitamin D-resistant rickets [HVDRR])	Fanconi syndrome, Wilson disease, cystinosis, multiple myeloma
	Secondary defects
	Secondary hyperparathyroidism (renal tubular acidosis, type 1 and disorders of vitamin D metabolism)
	Tumor-induced osteomalacia

Βιταμίνη D – Καλσιοτρόπος ορμόνη



Το σώμα ενός φυσιολογικού ανθρώπου περιέχει ~1 kg ασβεστίου, (>99% με τη μορφή κρυστάλλων υδροξυαπατίτη, οστά) και <1% (~20 mmol) στον εξωκυττάριο χώρο.

Μεταβολισμός της βιταμίνης D

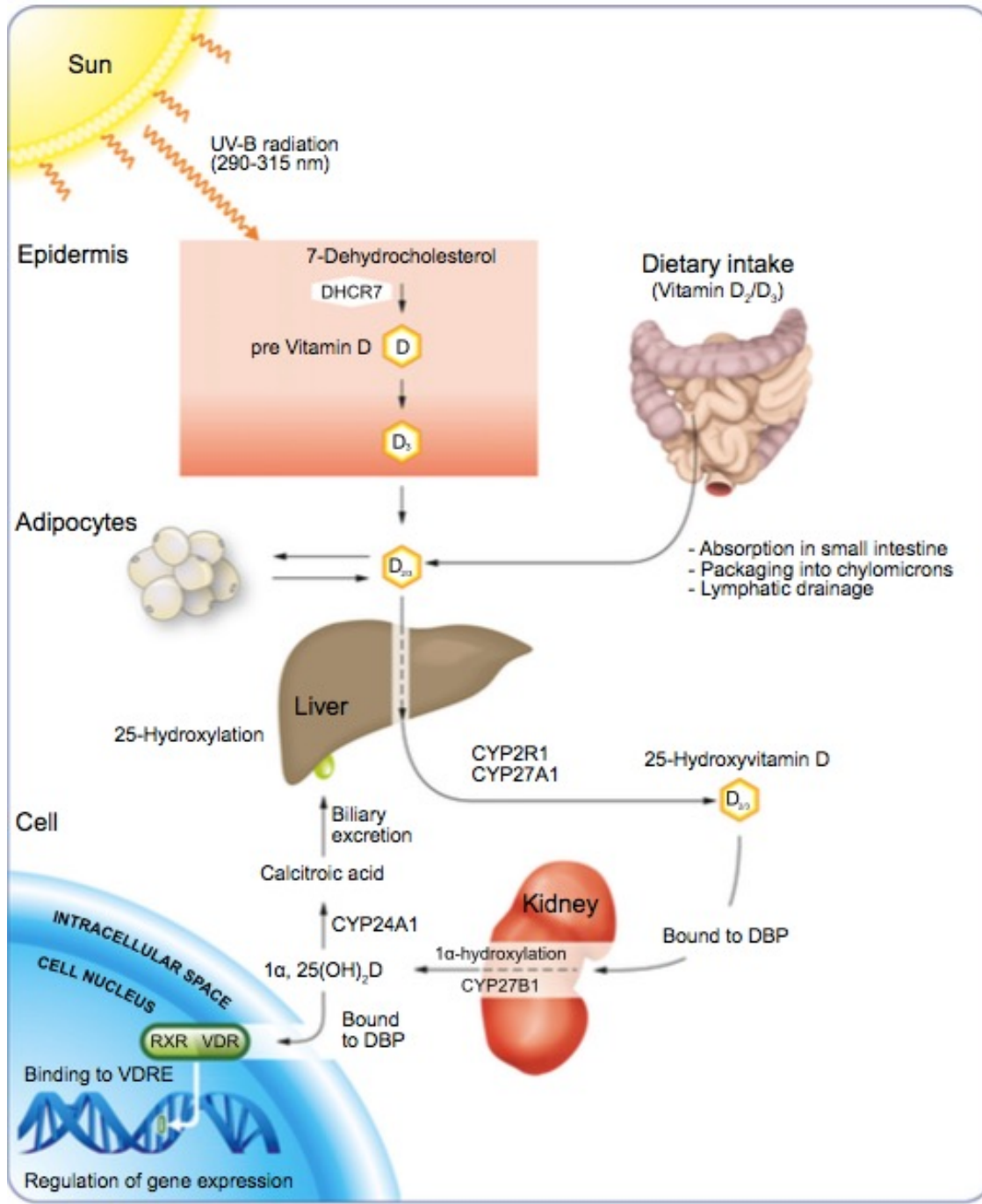


25(OH)D είναι η κύρια κυκλοφορούσα μορφή της vitamin D, με χρόνο ημίσειας ζωής 2–3 εβδ., και είναι καλύτερος δείκτης παρακολούθησης της επάρκειας σε VitD.

Η 1,25(OH)₂D δεν αντιπροσωπεύει τις αποθήκες της VitD, και η μέτρησή της είναι χρήσιμη σε συγκεκριμένες καταστάσεις : *επίκτητες ή κληρονομούμενες διαταραχές του μεταβολισμού της βιταμίνης 25(OH)D και του φωσφόρου :*

- ❖ Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια,
- ❖ Κληρονομούμενες διαταραχές απώλειας φωσφόρου,
- ❖ Ουρογενής οστεομαλακία,
- ❖ Ραχίτιδα ανθεκτική στη βιταμίνη-D,
- ❖ Σαρκοείδωση και λεμφώματα (χρόνιες κοκκιωματώδεις νόσοι)

Μεταβολισμός της βιταμίνης D

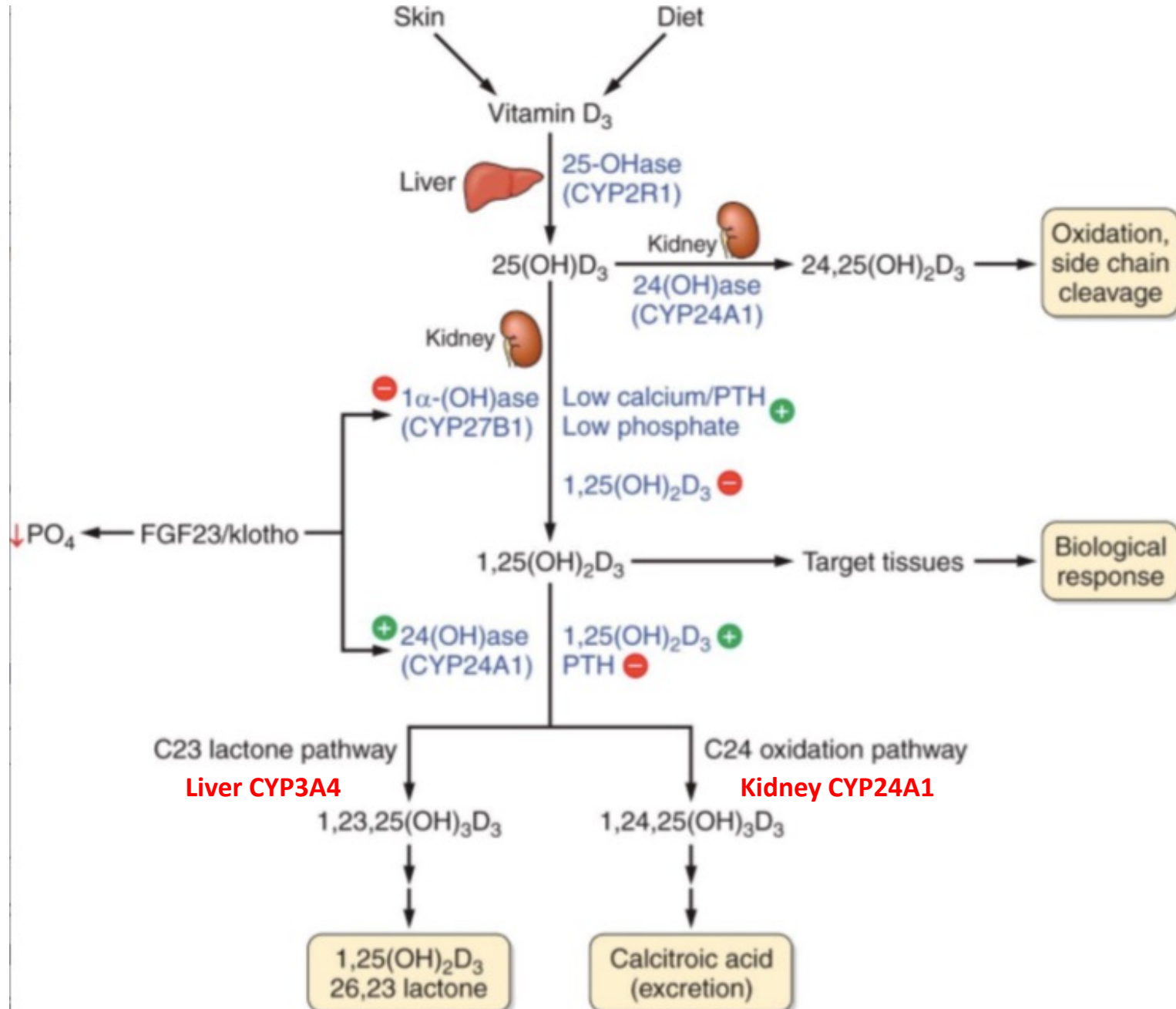


25(OH)D είναι η κύρια κυκλοφορούσα μορφή της vitamin D, με χρόνο ημίσειας ζωής 3 εβδ., και είναι καλύτερος δείκτης παρακολούθησης της επάρκειας σε VitD.

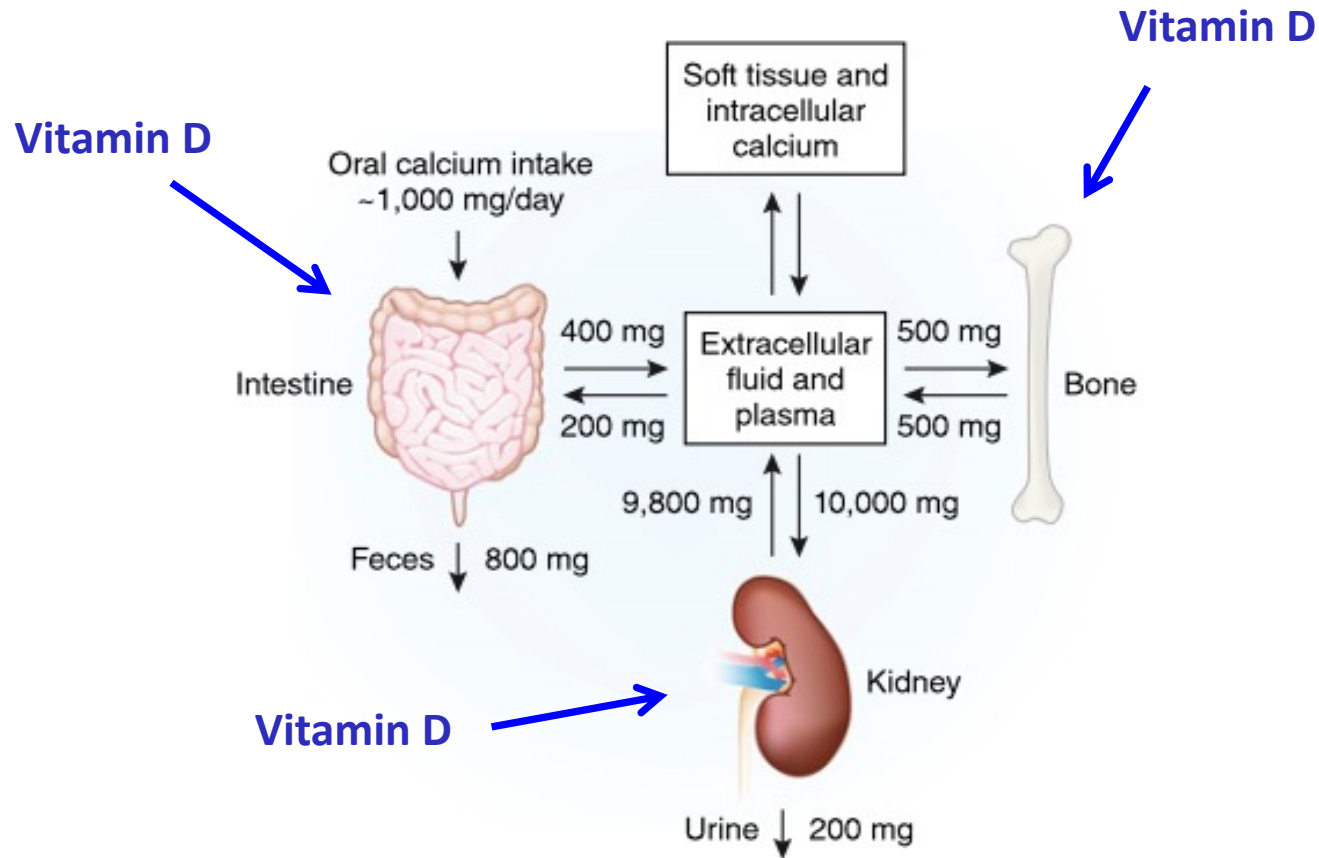
Η 1,25(OH)₂D δεν αντιπροσωπεύει τις αποθήκες της VitD, και η μέτρησή της είναι χρήσιμη σε συγκεκριμένες καταστάσεις : **επίκτητες ή κληρονομούμενες διαταραχές του μεταβολισμού της βιταμίνης 25(OH)D και του φωσφόρου :**

- ❖ Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια,
- ❖ Κληρονομούμενες διαταραχές απώλειας φωσφόρου,
- ❖ Ουγκογενής οστεομαλακία,
- ❖ Ραχίτιδα ανθεκτική στη βιταμίνη-D,
- ❖ Σαρκοείδωση και λεμφώματα (χρόνιες κοκκιωματώδεις νόσοι)

Μεταβολισμός της βιταμίνης D



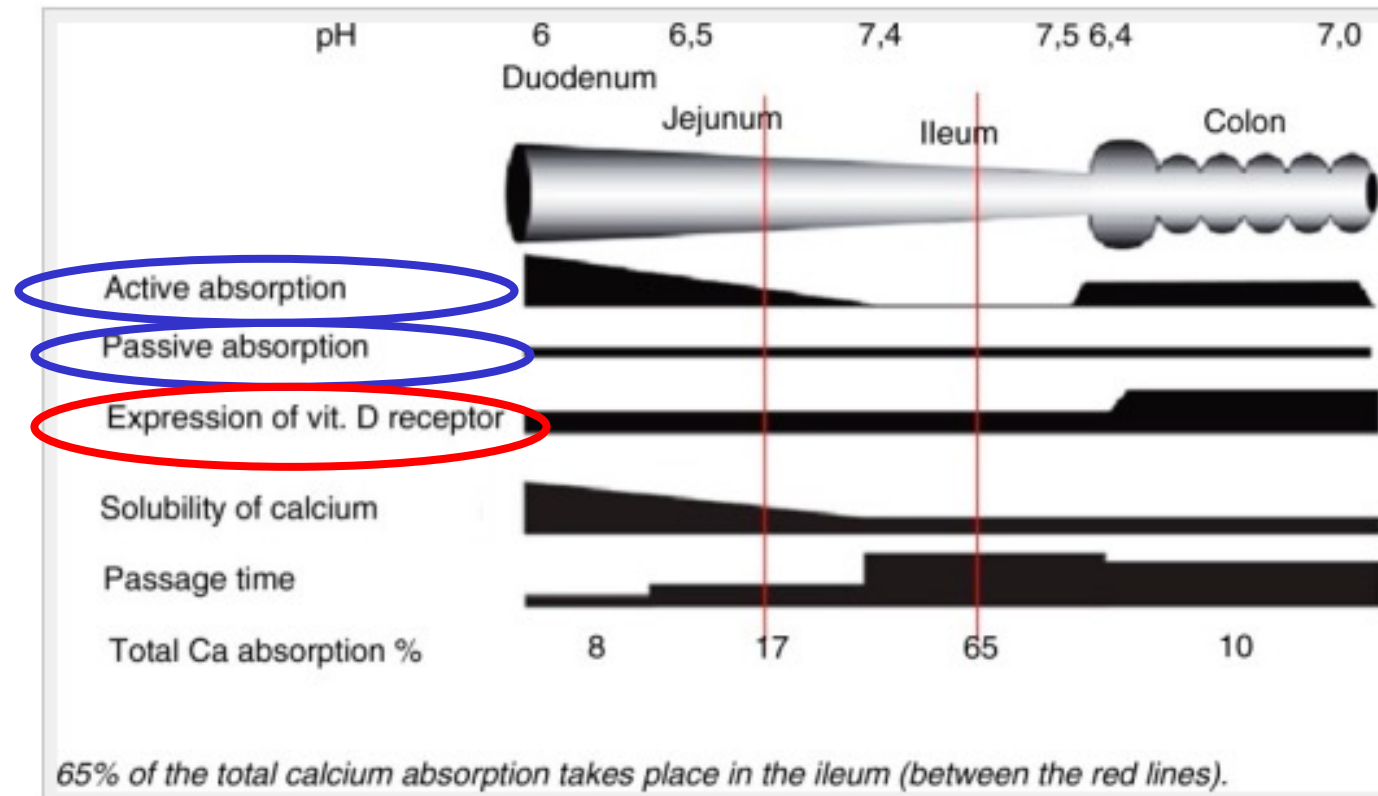
Βιταμίνη D – Καλσιοτρόπος ορμόνη



❖ Σε κατάσταση νηστείας τα κύρια όργανα που καθορίζουν τα επίπεδα ασβεστίου είναι τα οστά και οι νεφροί

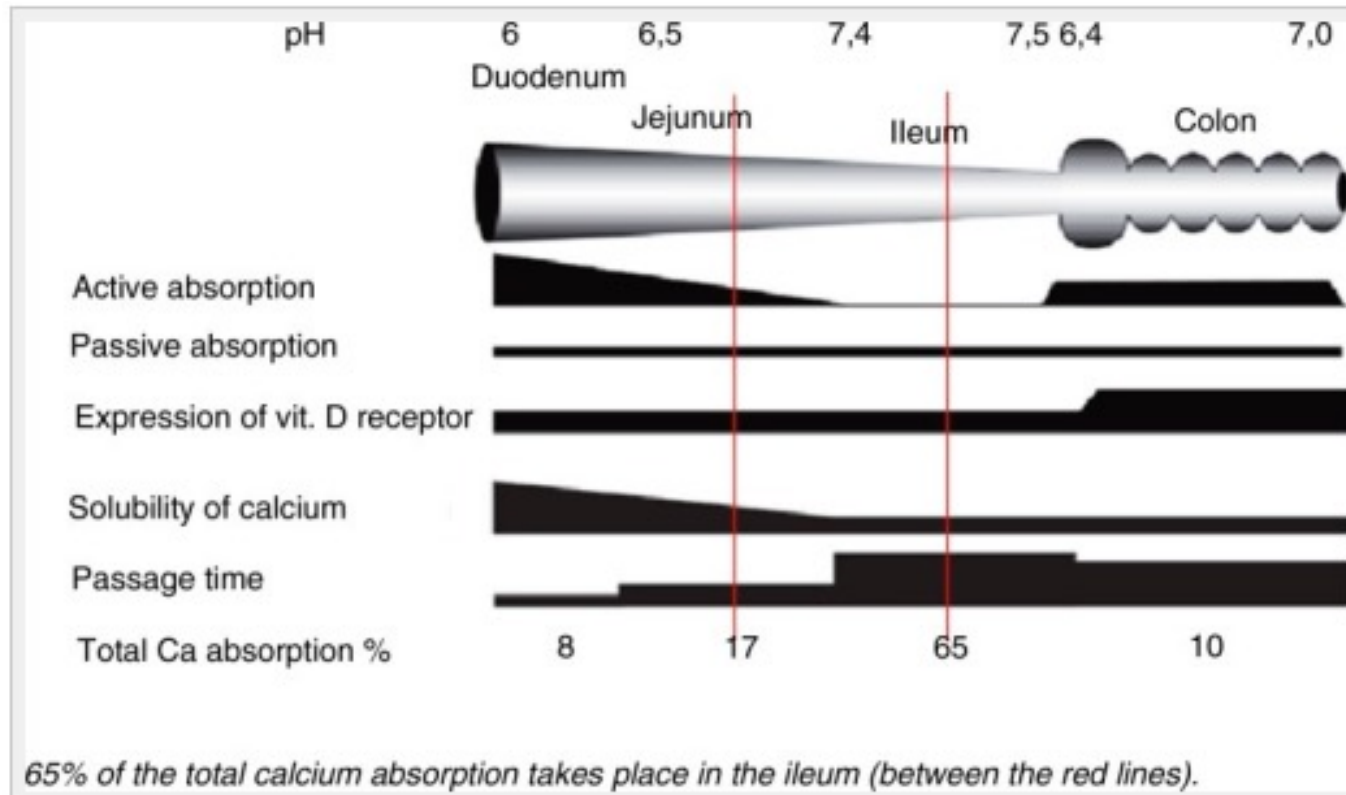
❖ Η εντερική απορρόφηση του Ca^{2+} είναι ο κύριος ρυθμιστής της ομοιστασίας και της διατήρησης του επιμεταλλωμένου οστού

Εντερική απορρόφηση ασβεστίου



➤ Το ποσοστό του προσλαμβανόμενου ασβεστίου που απορροφάται εξαρτάται από την ηλικία, το συνολικό ποσό του ασβεστίου που προσλαμβάνουμε και άλλες παραμέτρους, και μπορεί να κυμαίνεται από 20%-60%

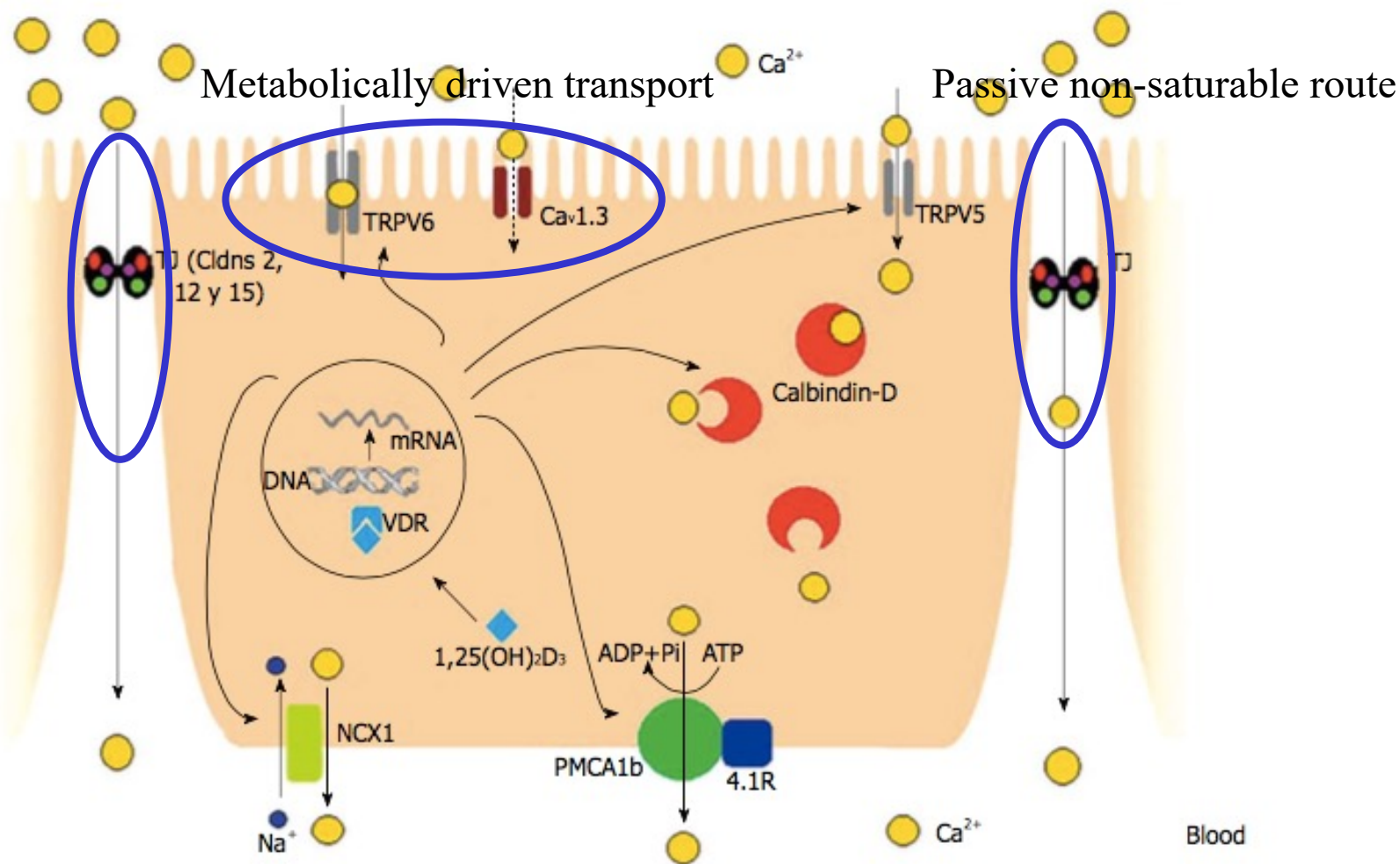
Εντερική απορρόφηση ασβεστίου



Κατά τη χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου η απορρόφηση είναι κυρίως ενεργητική

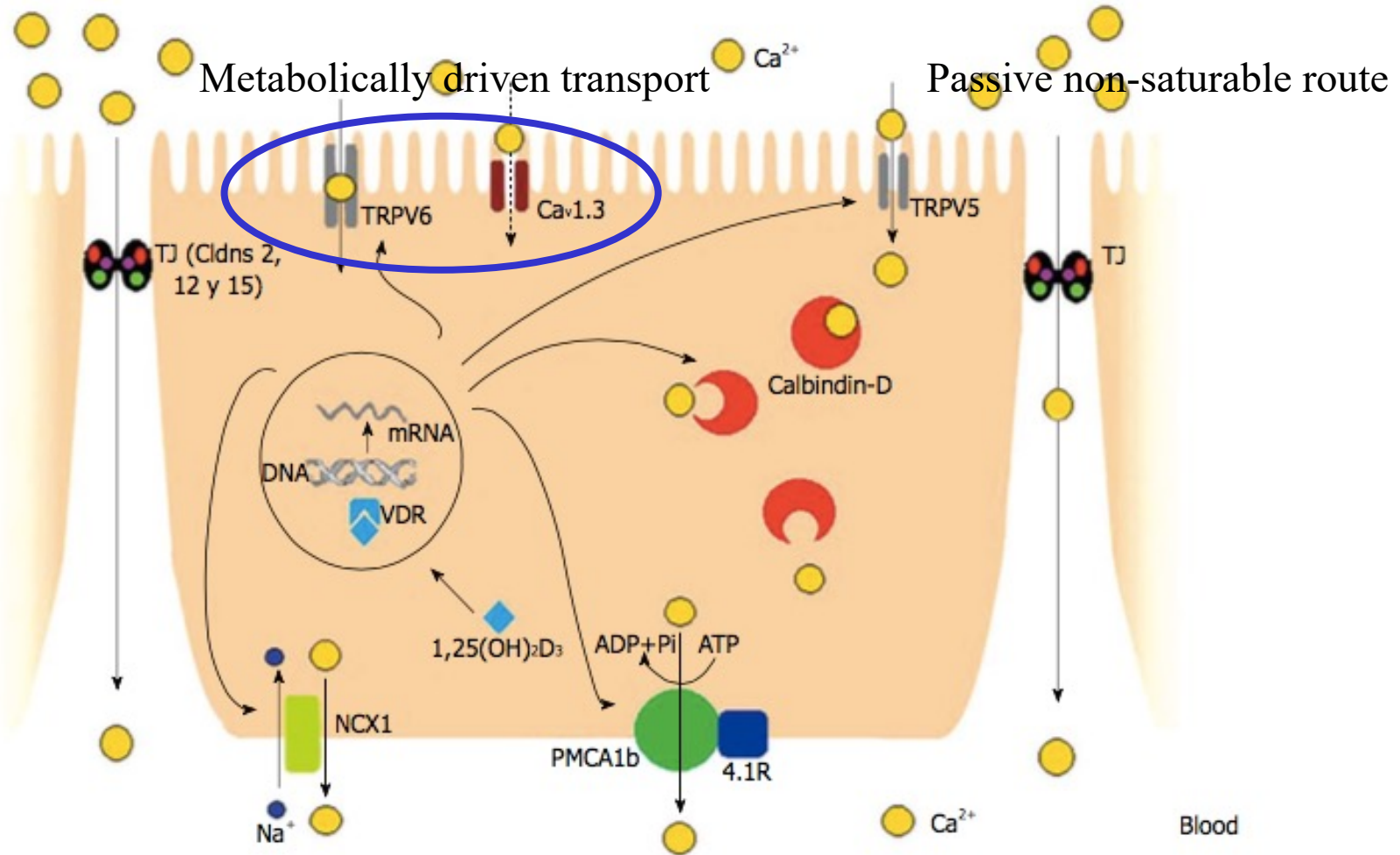
Κατά την υψηλή πρόσληψη ασβεστίου η απορρόφηση γίνεται παρακυτταρικά

Εντερική απορρόφηση ασβεστίου και βιταμίνη D



- ◆ Δύο μηχανισμοί: **διακυτταρικά** (transcellular) μεταβολικά ενεργή μεταφορά, και παθητικά - **παρακυτταρικά** (δεν υφίσταται κορεσμό)
- ◆ Και οι δύο μηχανισμοί υφίστανται ρύθμιση από ιχνοστοιχεία, ορμόνες και άλλους παράγοντες

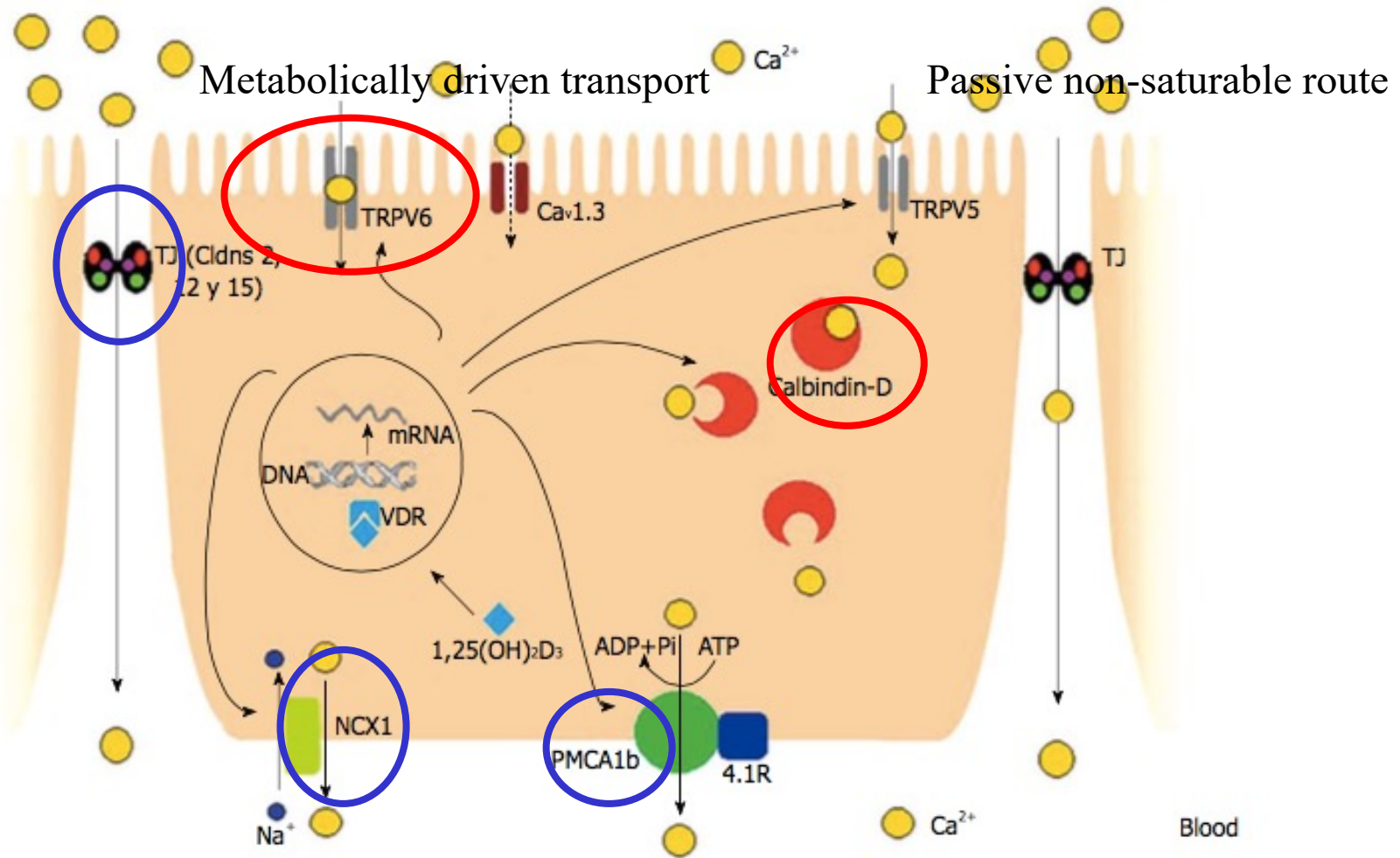
Εντερική απορρόφηση ασβεστίου



Ο διακυτταρικός τρόπος απορρόφησης του Ca²⁺ έχει τρία στάδια:

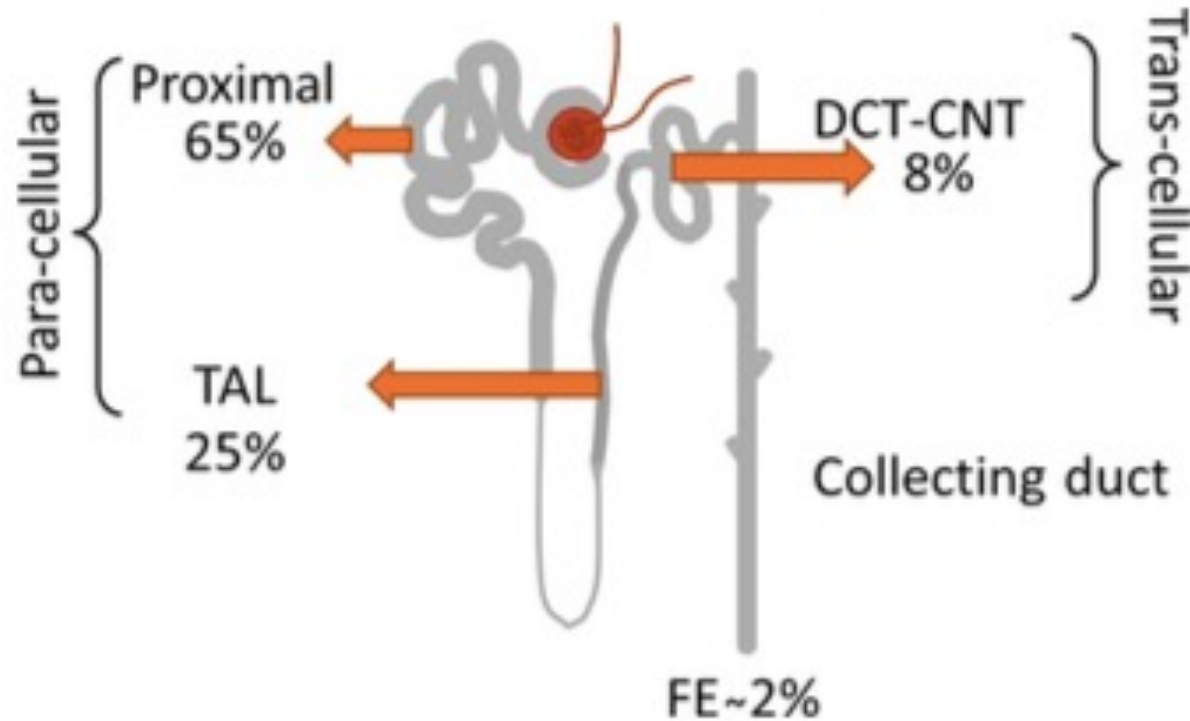
- ♦ την είσοδο του Ca²⁺ - επιθηλιακοί διάλυλοι ασβεστίου
- ♦ τη μετακίνηση του Ca²⁺ από την ψηκτροειδή παρυφή στην βασική μεμβράνη μέσω καλβιδινών 9k
- ♦ και την έξοδο προς την αιματική κυκλοφορία μέσω μεμβρανικής Ca²⁺-ATPase (PMCA1b/Ca²⁺ pump) και του αντι-μεταφορέα Na⁺/Ca²⁺ exchanger (NCX1).

Εντερική απορρόφηση ασβεστίου



- ◆ Η **καλσιτριόλη** διεγείρει την έκφραση των μορίων που συμμετέχουν στην ενεργητική απορρόφηση του ασβεστίου (αλλά ρυθμίζει και την παθητική)
- ◆ Στα πρόωρα νεογνά, η εντερική απορρόφηση ασβεστίου γίνεται παθητικά – δε μπορούν να ρυθμίσουν τη διακυτταρική ρύθμιση
- ◆ Στην παιδική ηλικία, εφηβεία, κύηση και γαλουχία αυξάνει η απορροφητική ικανότητα λόγω αύξησης της ενεργητικής μεταφοράς

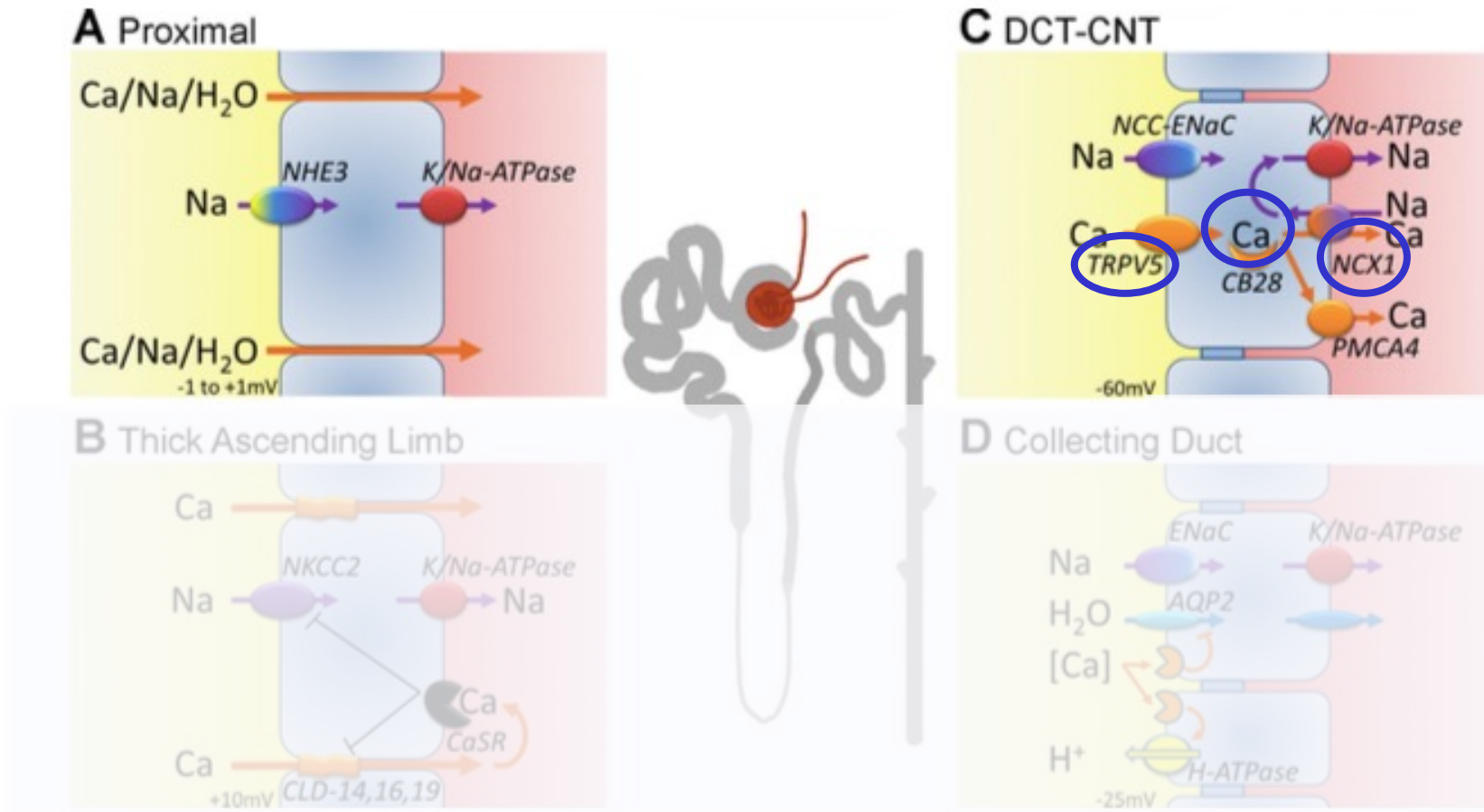
Νεφρική επαναρρόφηση ασβεστίου και Βιταμίνη D



◆ Περίπου το 98% του διηθούμενου ασβεστίου επαναρροφάται **παρακυτταρικά** (90%) και **διακυτταρικά** (8%)

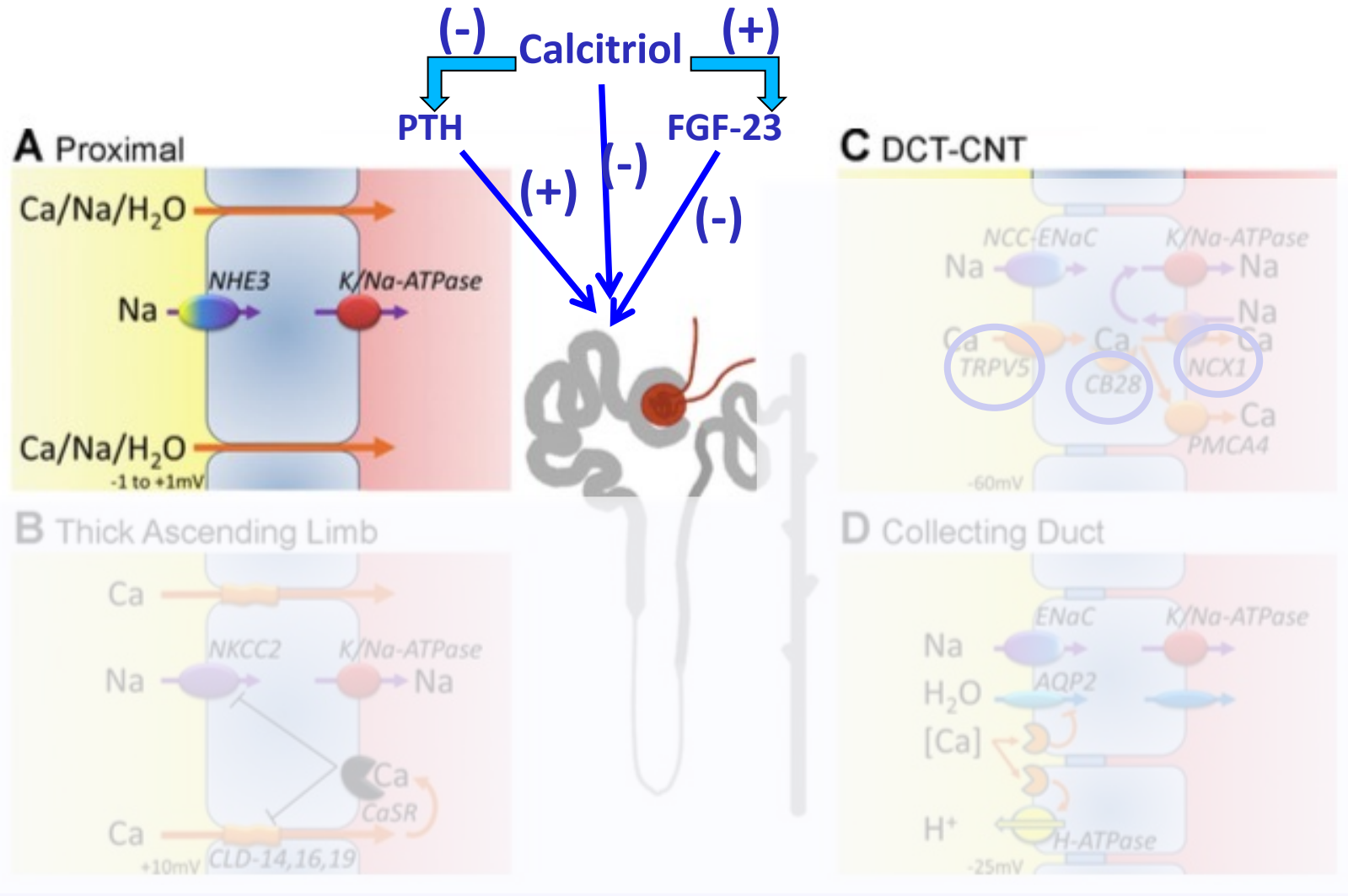
◆ Τα αθροιστικά σωληνάκια εξαρτώνται από το φορτίο ασβεστίου που φτάνει εκεί και στην ικανότητα τους να ανθίστανται στην κατακρήμνιση του ασβεστίου, με μηχανισμούς αραίωσης και οξινοποίησης των ούρων

Νεφρική επαναρρόφηση ασβεστίου και Βιταμίνη D



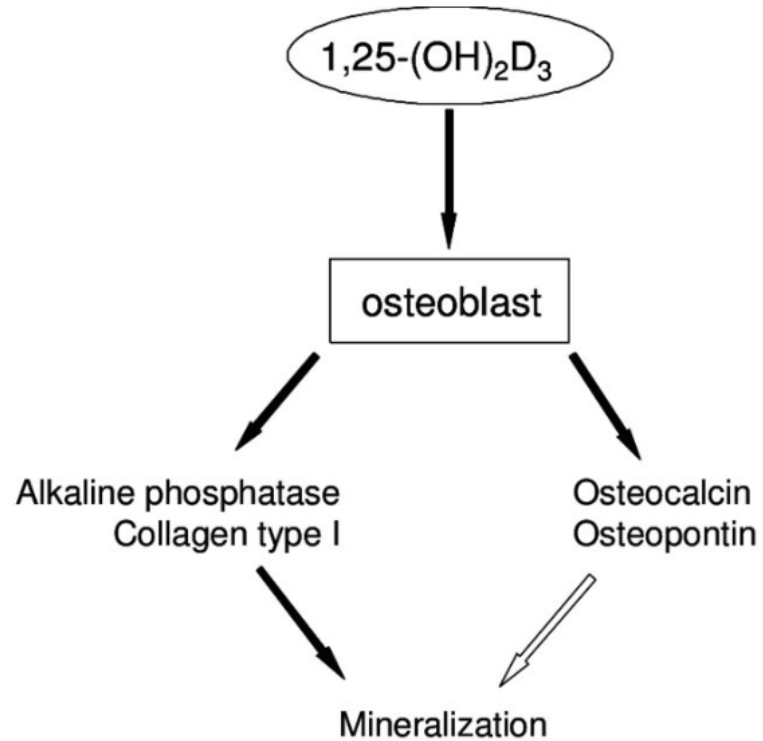
Η $1,25(\text{OH})_2$ -vitamin D, επάγει την έκφραση των TRPV5, CaBP-D28K, και NCX1 ευνοώντας την επαναρρόφηση του ασβεστίου.

Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο: παράγοντες που ρυθμίζουν την 1^α-υδροξυλίωση της βιταμίνης D



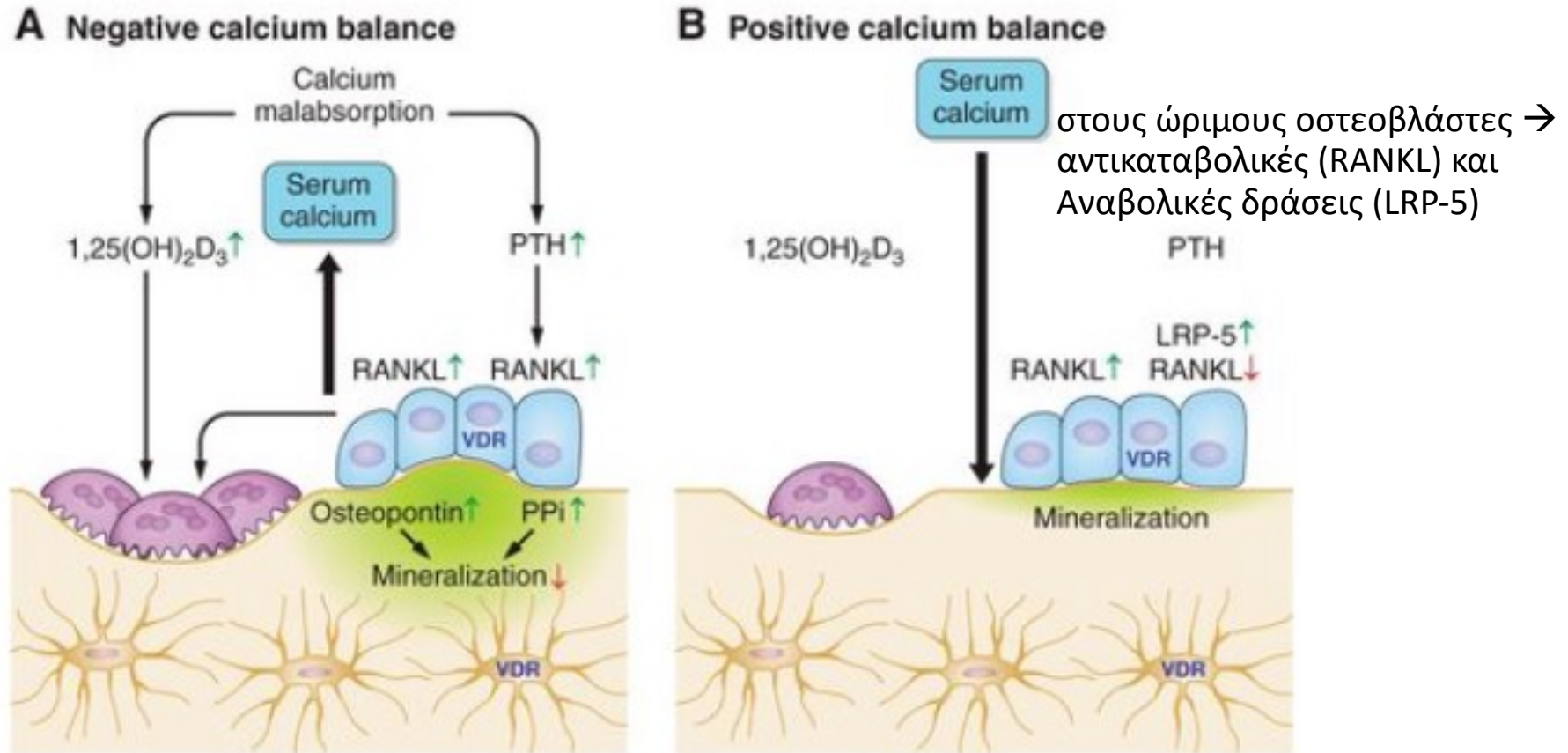
Στα μιτοχόνδρια των κυττάρων του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου γίνεται η 1^α υδροξυλίωση (CYP27B1)

Οστικός μεταβολισμός και Βιταμίνη D



Οι απ' ευθείας δράσεις της 1α,25(OH)2D3 στους οστεοβλάστες

Οστικός μεταβολισμός και Βιταμίνη D



- Οι δράσεις της $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στους οστεοβλάστες και στους οστεοκλάστες
- Δράση στους οστεοκλάστες μέσω του συστήματος OPG-RANKL-RANK

Οστεομαλακία – Αίτια

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Σιτιογενής έλλειψη της βιταμίνης D εμφανίζεται σπάνια στις Δυτικές χώρες παρατηρείται όμως σε:

- ηλικιωμένα και ιδρυματοποιημένα άτομα που δεν εκτίθενται στον ήλιο ή υπερκαλύπτουν το δέρμα τους με ενδύματα (γυναίκες που φορούν τσαντόρ σε μουσουλμανικές χώρες)
- Άτομα σε φτωχές χώρες με ανεπαρκή τροφή ή άτομα που διαβιούν σε περιοχές με αυξημένη αιθαλομίχλη.

Οστεομαλακία – Αίτια

ΔΥΣΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Εμφανίζεται σε γαστρεντερικές κυρίως παθήσεις :

- ❖ γαστρεκτομή
- ❖ ΙΦΝΕ
- ❖ κοιλιόκακη (sprue)
- ❖ κυστική ίνωση
- ❖ χρόνια παγκρεατίτιδα
- ❖ εκτεταμένη εντερεκτομή
- ❖ βαριατρικές επεμβάσεις (δυσασπορροφητικού τύπου)
- ❖ εντερικό λέμφωμα
- ❖ σκληρόδερμα
- ❖ μετακτινική εντερίτιδα

Οστεομαλακία – Αίτια

Ανεπάρκεια της βιταμίνης D λόγω ανεπαρκούς σύνθεσης της 25(OH)D στο ήπαρ :

- ❖ πρωτοπαθή χολική κίρρωση
- ❖ ατρησία χοληφόρων
- ❖ χρόνιες ηπατοκυτταρικές διαταραχές

Ανεπάρκεια της βιταμίνης D λόγω ανεπαρκούς σύνθεσης της 1,25(OH)₂ D στους νεφρούς σε:

- ❖ χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- ❖ υποπαραθυρεοειδισμό
- ❖ ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό

Οστεομαλακία – Αίτια

ΦΑΡΜΑΚΑ που παρεμβαίνουν στον μεταβολισμό της βιταμίνης D

- ❖ γλυκοκορτικοειδή
- ❖ αντιρετροικά
- ❖ αντιεπιληπτικά
- ❖ χολεστυραμίνη
- ❖ ριφαμπικίνη
- ❖ αντιμυκητιασικά

Οστεομαλακία – Αίτια

ΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΟΥ ΔΡΟΥΝ ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΕΠΙΜΕΤΑΛΛΩΣΗ

Διφωσφονικά μη αζωτούχα (ετιδρονάτη, παμιδρονάτη)

Τα ευρέως χρησιμοποιούμενα κατά της οστεοπόρωσης τα τελευταία χρόνια δεν προκαλούν διαταραχή στη μετάλλωση των οστών.

Αλουμίνιο προκαλεί οστεομαλακία σε δύο κυρίως καταστάσεις :

- στην αιμοδιύλιση
- στην ολική παρεντερική σίτιση

Φθόριο

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΑΧΕΩΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ

Μετεγχειρητικά σε πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό

Οστεομαλακία – Αίτια

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΦΩΣΦΟΡΟΥ

□ Διαιτητική μειωμένη πρόσληψη λόγω :

- ❖ κακής εντερικής απορρόφησης
- ❖ αποκλειστικής χορτοφαγίας
- ❖ κατάχρησης αντιόξινων φαρμάκων που δεσμεύουν τα φωσφορικά (υδροξείδιο του αργιλίου)

Αυξημένη απέκκριση φωσφόρου στα ούρα σε :

- ❖ Κληρονομικές νόσους που χαρακτηρίζονται από διαταραχές της νεφρικής σωληναριακής επαναρρόφησης του φωσφόρου (XLHR, ARHR, ADHR)
- ❖ διαταραχές τύπου συνδρόμου Fanconi (τοξική επίδραση στο νεφρόνα βαρέων μετάλλων (κάδμιο, υδράργυρος, μόλυβδος, cis Platinum) ή τετρακυκλίνης στρεπτοζοτοκίνης, γεσταμίνης, 6-μερκαπτοπουρίνης, βαλπροϊκού οξέος
- ❖ ογκογενή οστεομαλακία : σε μεσεγχυματικούς όγκους που παράγουν FGF-23

Οστεομαλακία – Αίτια

ΕΛΑΤΤΩΜΑΤΙΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΟΣΤΕΟΕΙΔΟΥΣ

ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗ ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ

Γενικευμένη σκελετική διαταραχή με παθολογική εναπόθεση αλάτων ασβεστίου που :

- ❖ προκαλεί χρόνια σκελετικά άλγη
- ❖ προσβάλλει συχνότερα τους άνδρες
- ❖ είναι συχνά οικογενής
- ❖ οι ιστομορφομετρικές μελέτες αποκαλύπτουν οστεοειδές και μη εναπόθεση τετρακυκλίνης
- ❖ δεν υπάρχει φαρμακευτική αγωγή

ΑΤΕΛΗΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗ

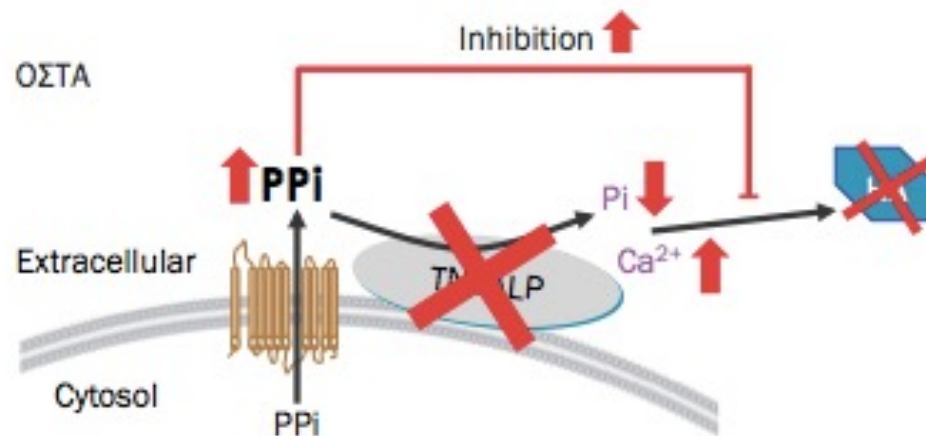
Κληρονομούμενη πάθηση (1:15.000-20.000) που χαρακτηρίζεται από ελαττωματικό σχηματισμό οστεοειδούς (απουσία φυσιολογικών ινών κολλαγόνου)

Οστεομαλακία – Αίτια

ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΣΙΑ

HPP είναι μια κληρονομούμενη μεταβολική διαταραχή που οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της TNSALP που οδηγούν σε απώλεια της λειτουργίας της

Πρόκειται για ετερογενή νόσο με μεγάλο εύρος συμπτωμάτων και εκδηλώσεων από διάφορα συστήματα



↓ Αλκαλική φωσφατάση

↑ 5' φωσφορική πυριδοξάλη (PLP) ορού (B6) (αποχή από βιταμίνες τουλάχιστον μια εβδομάδα)

Laboratory findings in the different causes of osteomalacia and osteoporosis

Disorder	Serum phosphate	Serum calcium	Serum alkaline phosphatase	Parathyroid hormone	25-hydroxyvitamin D	1,25-dihydroxyvitamin D
Vitamin D deficiency	↓ or N	↓ or N	↑	↑	↓↓	N or ↑ or ↓
Conditions associated with urinary phosphate wasting	↓↓	N	N or ↑	N	N	N
Proximal renal tubular acidosis	↓	N	N	N	N	N
Hypophosphatasia	N	N	↓	N	N	N
Osteogenesis imperfecta and axial osteomalacia	N	N	N or ↑	N	N	N
Osteoporosis	N	N	N	N	N or ↓	N

N: normal; ↓: reduced; ↓↓: very reduced; ↑: elevated.

Απρόσφορα φυσιολογική
(θα έπρεπε να είναι υψηλή
λόγω φωσφατουρίας)

Laboratory findings in the different causes of osteomalacia and osteoporosis

Disorder	Serum phosphate	Serum calcium	Serum alkaline phosphatase	Parathyroid hormone	25-hydroxyvitamin D	1,25-dihydroxyvitamin D
Vitamin D deficiency	↓ or N	↓ or N	↑	↑	↓↓	N or ↑ or ↓
Conditions associated with urinary phosphate wasting	↓↓	N	N or ↑	N	N	N
Proximal renal tubular acidosis	↓	N	N	N	N	N
Hypophosphatasia	N	N	↓	N	N	N
Osteogenesis imperfecta and axial osteomalacia	N	N	N or ↑	N	N	N
Osteoporosis	N	N	N	N	N or ↓	N

N: normal; ↓: reduced; ↓↓: very reduced; ↑: elevated.

Β' παθής υπερπαραθυρεοειδισμός
λόγω υπερασβεστιουρίας επαγόμενης από
οξέωση

Οστεομαλακία – Κλινική εικόνα

Η οστεομαλακία μπορεί να είναι ασυμπτωματική και να εμφανίζεται ακτινολογικά σαν οστεοπενία.

Μπορεί επίσης να έχει χαρακτηριστικά συμπτώματα όπως διάχυτα οστικά άλγη και άλγη στις αρθρώσεις, μυική αδυναμία και δυσκολία στο περπάτημα.

- Οστικά άλγη και μυική αδυναμία – κυρίως των εγγύς μυών (94%)
- Ευαισθησία στην πίεση των οστών (88%) (βύθια άλγη, επιδεινώνονται με την κίνηση)
- Κατάγματα (76%) – ατραυματικά : πλευρές, σπόνδυλοι, μακρά οστά
- Δυσκολία στην βάρδιση και χαρακτηριστικό χήναιο βάδισμα (24%)
- Μυικούς σπασμούς, κράμπες, μουδιάσματα μυρμιγκιάσματα, αδυναμία βάρδισης (6-12%)

Πιθανόν η υψηλή PTH, η χαμηλή καλσιτριόλη και τα χαμηλά επίπεδα φωσφόρου να ευθύνονται για τη συμπτωματολογία

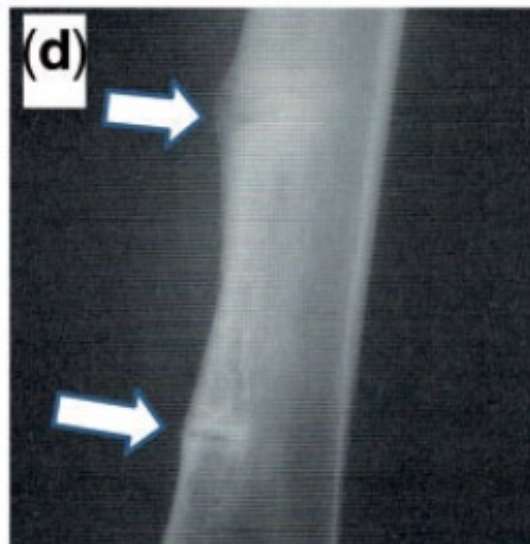
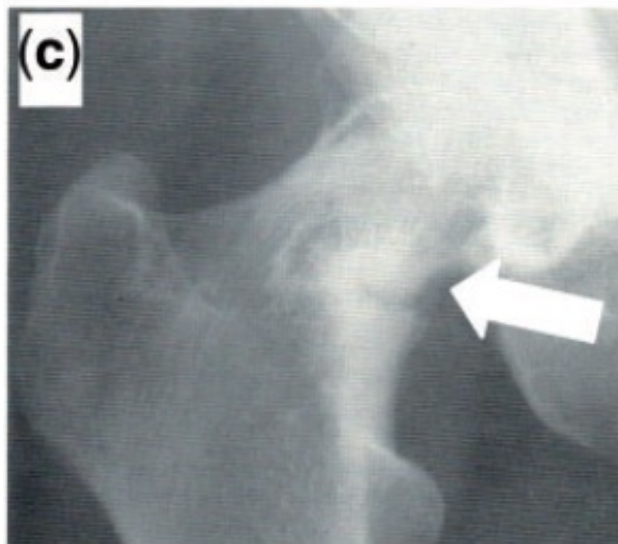
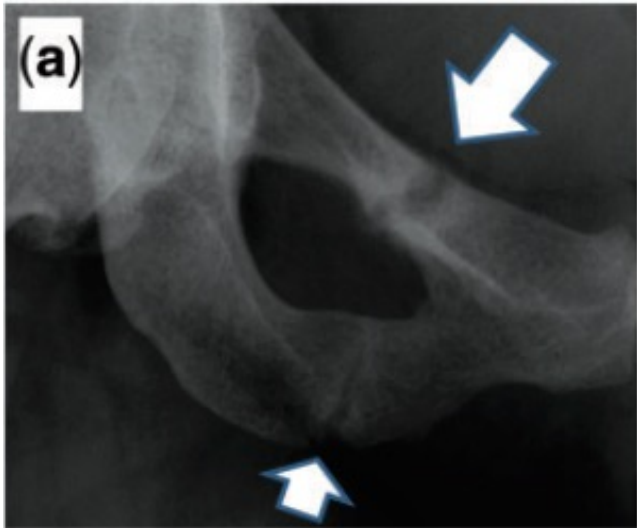
Οστεομαλακία – Εργαστηριακά ευρήματα

- Υψηλή αλκαλική φωσφατάση ορού (95-100%)
- Μειωμένα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου (27-38%)
- Χαμηλό ασβέστιο ούρων 24 ώρου (87%)
- 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D <15 ng/mL) (100%)
- Υψηλή PTH (100%)

(γαστρεντερικά νοσήματα – ελλειπής λήψη με τη διατροφή και μη έκθεση στον ήλιο
→ 25[OH]D <10 ng/mL ΔΔ από άλλες αιτίες οστεομαλακίας (πχ. νεφρική απώλεια φωσφόρου)

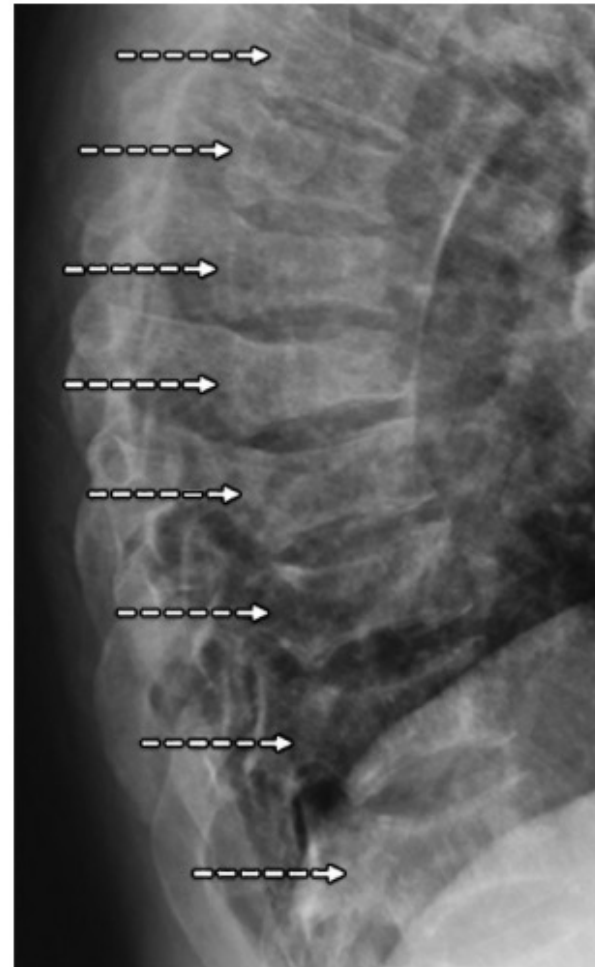
Οστεομαλακία – Ακτινολογικά ευρήματα

- ♦ γραμμές Looser (ψευδοκατάγματα)



Οστεομαλακία – Ακτινολογικά ευρήματα

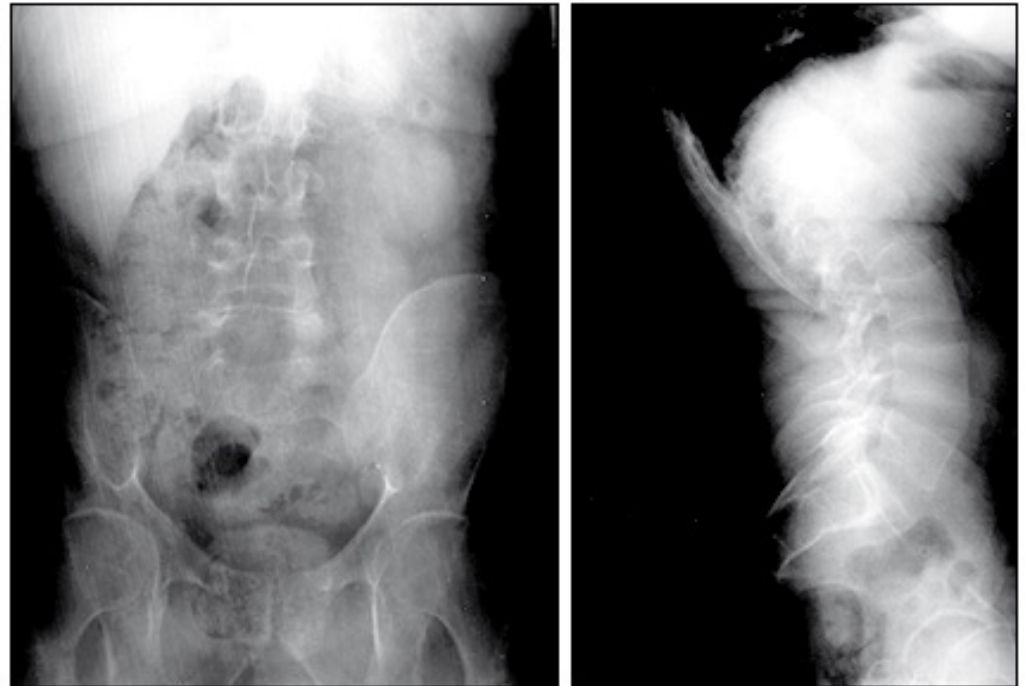
απώλεια της ακτινολογικής ευκρίνειας των δοκίδων του σπονδυλικού σώματος και της κοιλότητας των σπονδυλικών σωμάτων (codfish vertebrae)



Οστεομαλακία – Ακτινολογικά ευρήματα

Hypophosphatemic osteomalacia: Radiographic findings

απώλεια της ακτινολογικής
ευκρίνειας των δοκίδων του
σπονδυλικού σώματος και της
κοιλότητας των σπονδυλικών
σωμάτων



Spine films in a 37-year-old male with osteomalacia. The main findings are decreased bone density, with blurring and deformity of the spine. The blurring makes the films appear of low quality.

Courtesy of CJ Menkes, MD.

Οστεομαλακία – BMD

- ◆ Η BMD (Bone mineral density) δεν χρειάζεται για τη διάγνωση της οστεομαλακίας
- ◆ Η μειωμένη BMD δεν ξεχωρίζει την οστεοπορωση από την
- ◆ Εχουμε μειωμένη BMD στο ισχιο, στην ΣΣ και στο απω αντιβράχιο σε ασθενείς με οστεομαλακία λόγω έλλειψης βιταμίνης D

Οστεομαλακία - Θεραπεία

- ◆ Σοβαρή έλλειψη βιταμίνης D (25[OH]D <12 ng/mL [30 nmol/L]) → 25-60.000 IU χολεκαλφιφερόλη (625-1500μg) / εβδομάδα για 8-12 εβδομάδες
- ◆ Μετά δίνουμε δόση συντήρησης 800-1000IU/ μέρα
- ◆ Ημερήσια/ εβδομαδιαία/ μηνιαία δόση ???
- ◆ Σε καταστάσεις δυσαπορρόφησης (βαριατρικά χειρουργεία/ κυστική ίνωση) η δόση και η διάρκεια χορήγησης τροποποιούνται : μπορεί να χρειάζονται 10.000-50.000 IU την ημέρα. Αν δεν υπάρχει ανταπόκριση σε τέτοιες δόσεις μπορεί να χρειαστεί χορήγηση υδροξυλιωμένων παραγώγων (αλφακαλσιδόλη).
- ◆ Σε βαριά ηπατικά νοσήματα προτείνεται η καλσιδιόλη (20-40μg/ μέρα που μπορεί να γίνει 50-200μg) – Εναλλακτικά καλσιτριόλη (δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα)
- ◆ Σε Χρόνια Νεφρική Νόσο δίνουμε αλφακαλσιδόλη (0.25- 0.5- 1μg) (ταχεία έναρξη- μικρός χρόνος ημίσειας ζωής – περίπου 6 ώρες) – close monitoring για υπερασβεστιαμία/υπερασβεστιουρία.

Οστεομαλακία - Θεραπεία

- ◆ Η αναπλήρωση της βιτ. D σε όσους έχουν οστεομαλακία βελτιώνει την κλινική εικόνα (μυική αδυναμία, οστική άλγη) μέσα σε εβδομάδες.
- ◆ Με την έναρξη της υποκατάστασης καλό θα ήταν να ελέγχουμε ασβέστιο ορού και ασβέστιο ούρων 24 ώρου σε 1-3 μήνες (προσοχή στην υπερασβεστιουρία που μπορεί να προκαλέσει η βιταμίνη D). Ακολουθώντας επανελέγχουμε κάθε 6-12 μήνες.
- ◆ Η 25[OH]D δεν χρειάζεται να επανελέγχεται νωρίτερα από 3-4 μήνες μετά την έναρξη της αναπλήρωσης.
- ◆ Η αλκαλική φωσφατάση και η PTH μπορεί να χρειαστεί μήνες για να αποκατασταθεί σε φυσιολογικά επίπεδα.
- ◆ Η BMD μπορεί να αρχίσει να βελτιώνεται μέσα σε 3-6 μήνες αλλά συνήθως στην σιτιογενή/ μειωμένη έκθεση σε ήλιο μπορεί να χρειαστεί ένα χρόνο ή και περισσότερο (ανάλογα με το βαθμό και τη διάρκεια)
- ◆ Δεν ξεχνούμε να εξασφαλίζουμε και επαρκή λήψη ασβεστίου (τουλάχιστον 1 γρ/μέρα). Σε γαστρεντερικές δυσαπορροφήσεις μπορεί να χρειαστεί να χορηγούμε και 4γρ/μέρα.

Οστικός μεταβολισμός και Βιταμίνη D



➤ Σιτιογενής έλλειψη βιταμίνης D – ραχίτιδα

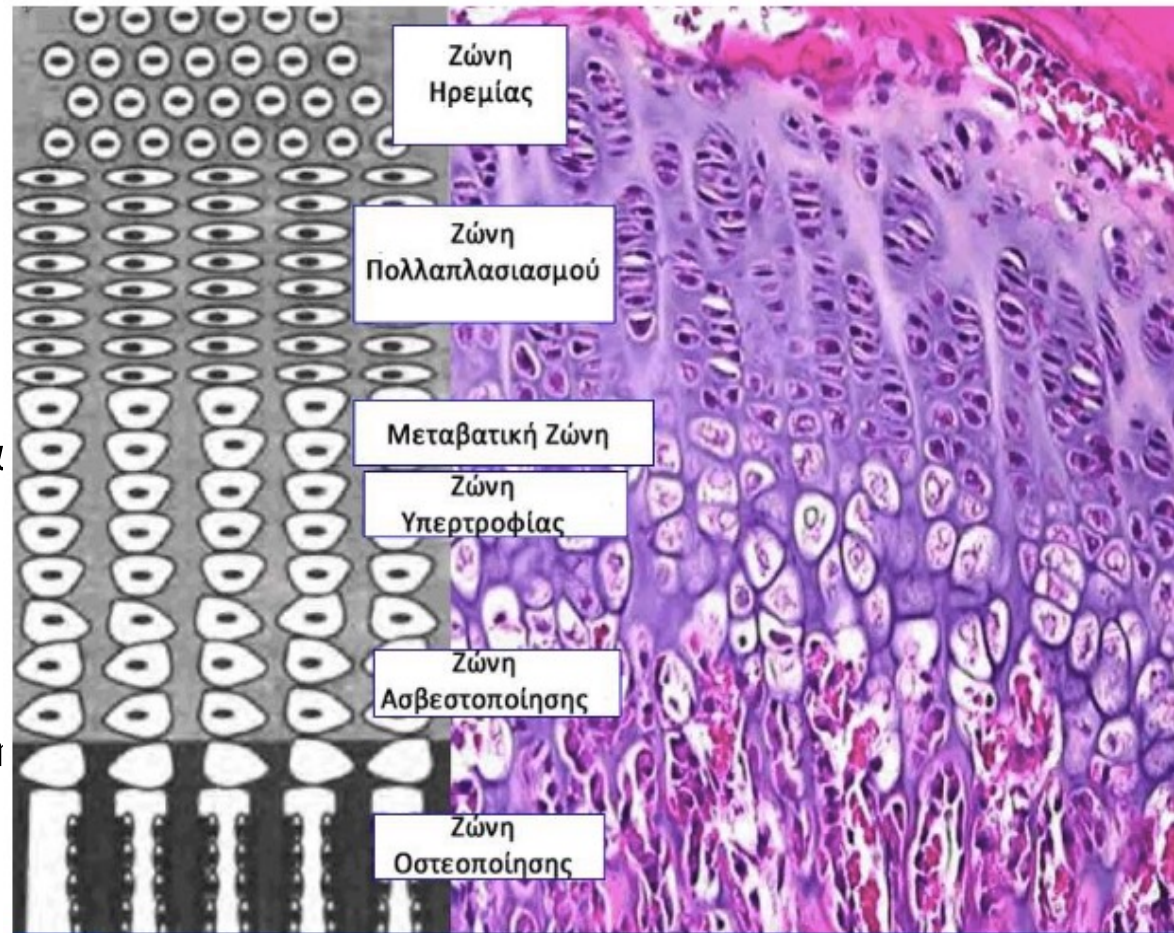
Ραχίτιδα

Το πάχος του συζευκτικού χόνδρου καθορίζεται από δύο διαδικασίες:

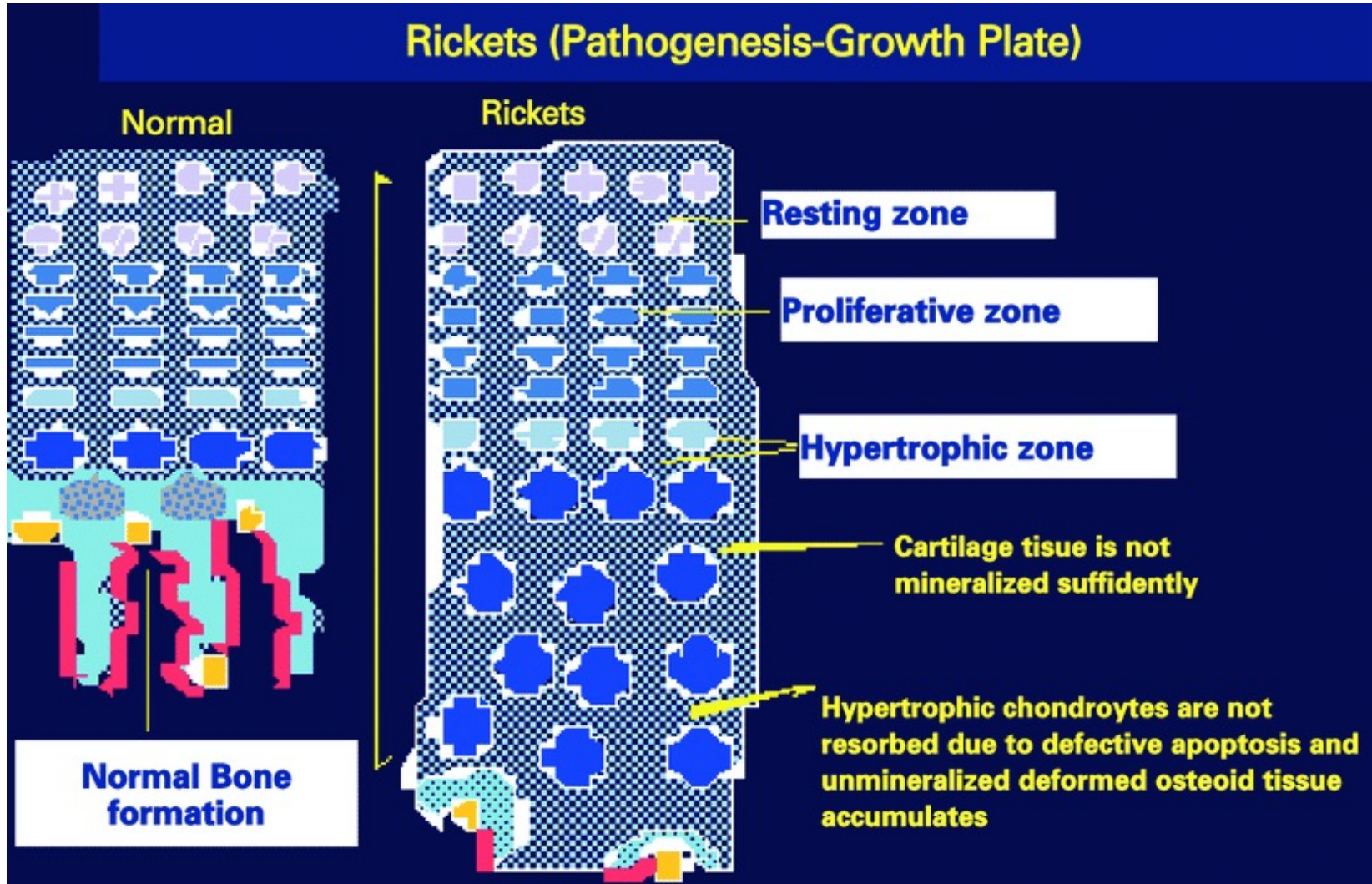
- Πολλαπλασιασμός και υπερτροφία των χονδροκυττάρων
- Ασβεστοποίηση του χόνδρου αυξητικής πλάκας με ακόλουθη αγγειακή διήθηση και μετατροπή σε πρωτογενές δοκιδώδες οστό

Οι αγγειακές προεκβολές απαιτούν επιμετάλλωση του συζευκτικού χόνδρου που μπορεί να καθυστερήσει λόγω έλλειψης ασβεστίου ή φωσφόρου.

Ο συζευκτικός χόνδρος της αυξητικής πλάκας συσσωρεύεται αυξάνει η πλάκα. Αποδιοργανώνονται τα χονδροκύτταρα και χάνουν τη διάταξή τους και αυξάνει η υπερτροφική ζώνη χωρίς να επιμεταλλώνεται. Ο οστίτης ιστός στη μετάφυση και αυτός δεν επιμεταλλώνεται και οδηγεί σε συσώρευση του οστεοειδούς.



Ραχίτιδα



Ασβεστιοπενική (κυρίως λόγω έλλειψης βιταμίνης D) και φωσφοροπενική ραχίτιδα (σπάνια λόγω διατροφικής έλλειψης φωσφόρου)

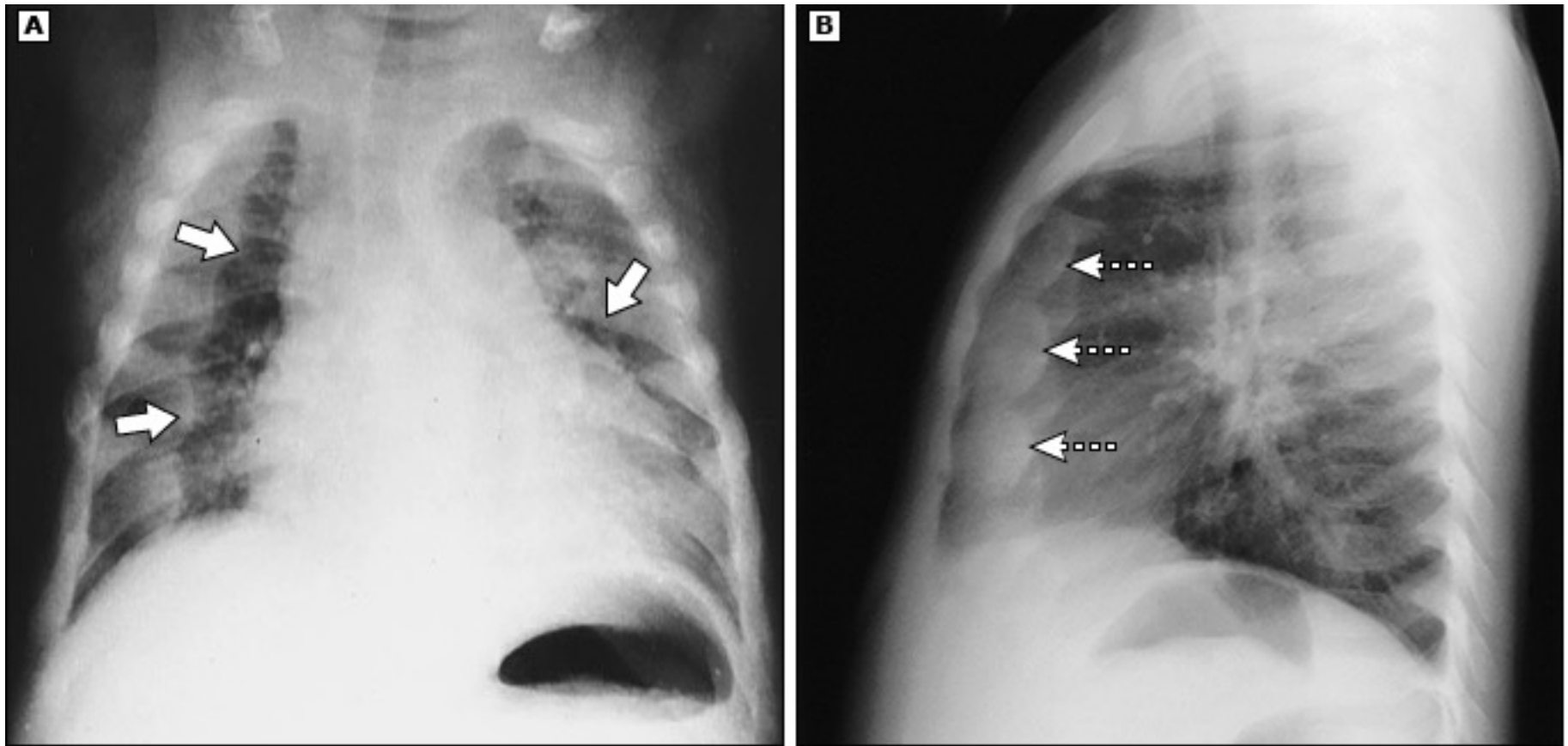
Ραχίτιδα – Ακτινολογική εικόνα



Calcipenic and phosphopenic rickets initially manifest at the distal forearm, knee, and costochondral junctions.

These are the sites of rapid bone growth, where the demand for calcium and phosphorus accrual is greatest

Ραχίτιδα – Ακτινολογική εικόνα



Ραχιτικό κομβολόι

Ραχίτιδα – Ακτινολογική εικόνα



Here is an xray showing a pseudofracture (red arrow) from an adult who has x-linked hypophosphatemic rickets. This is a classic pseudofracture and is pathognomonic for osteomalacia.



This is an xray of a child with bowed legs due to rickets (thanks to Dr. Mike Richardson)

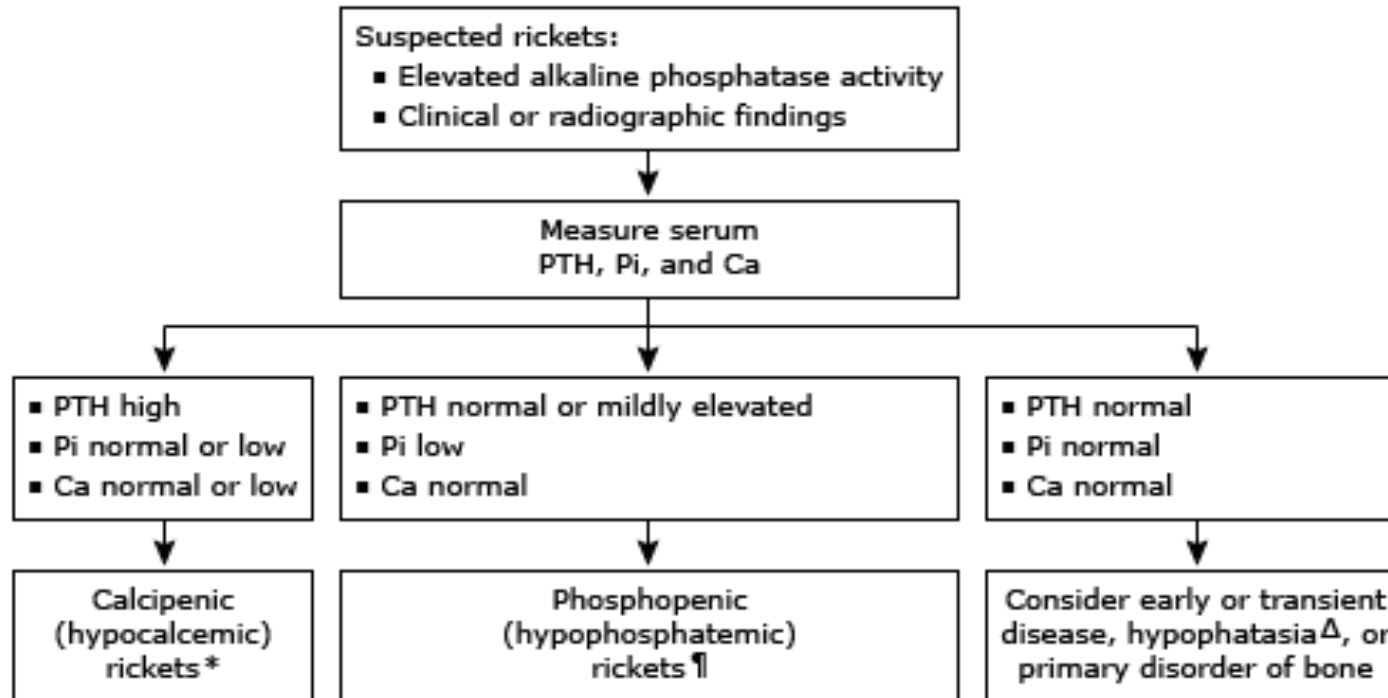


Closer view of a knee showing thick growth plates that appear fuzzy, and widened knee joints

Ψευδοκατάγματα - Κυρτωμένα κάτω άκρα – ραιβά γόνατα – μεταφύσεις δίκην φλόγας- παχύς συζευκτικός χόνδρος

Ραχίτιδα – ΔΔ

Diagnostic approach in suspected rickets



Πολύ υψηλή τιμή
αλκαλ. φωσφατάσης

Rickets is suggested by typical clinical signs and elevated alkaline phosphatase activity in a child who has normal kidney and liver function. Calcipenic rickets is sometimes termed "hypocalcemic rickets," but this term is not completely accurate, because serum Ca is not always low in this disorder.

Εξαρτώμενες από τη βιταμίνη D ραχίτιδες

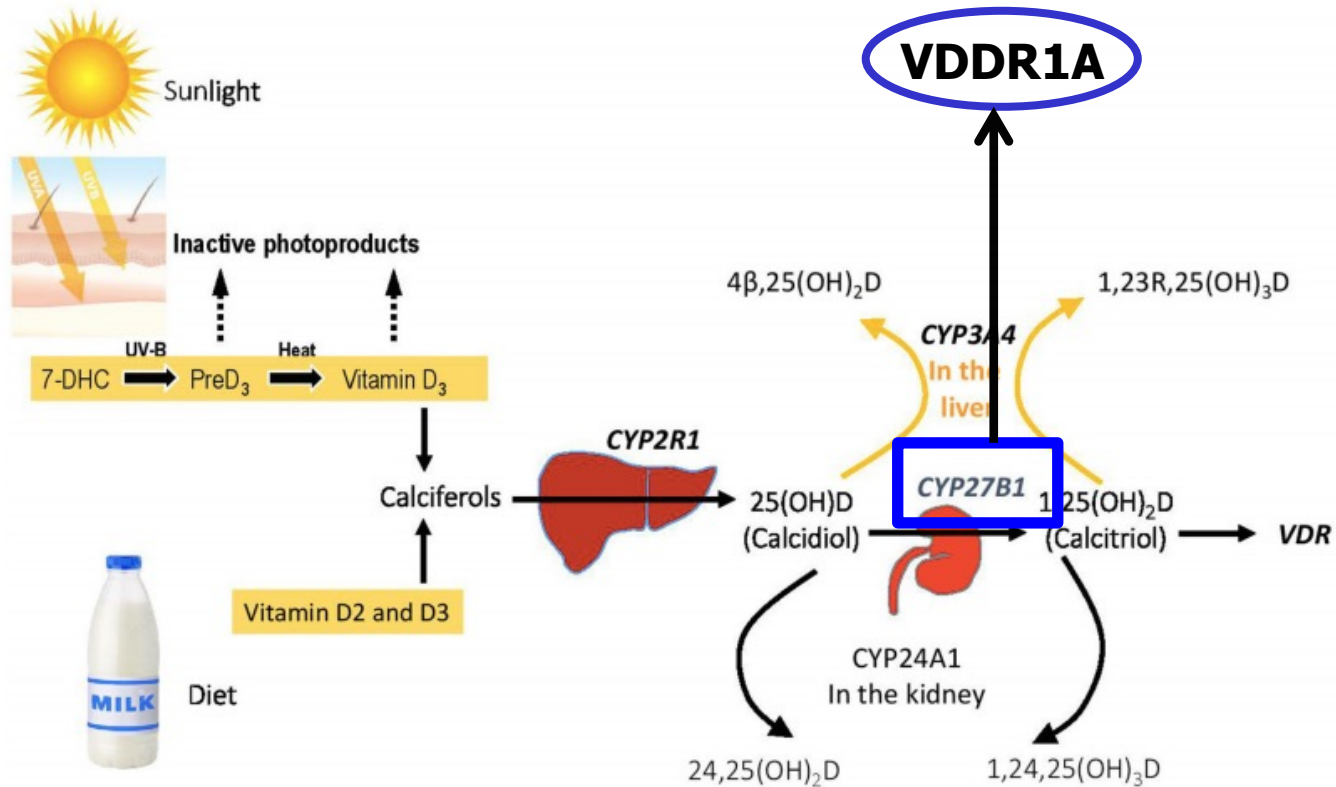
TABLE 1 | Vitamin D-dependent rickets.

Type	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	PTH	Inheritance	Gene defect (OMIM)
VDDR1A	N/I	D	I	A.R.	CYP27B1 (264700)
VDDR1B	D	D	I	A.R.	CYP2R1 (600081)
VDDR2A	N/I	N/I	I	A.R.	VDR (277440)
VDDR2B	N/I	N/I	I	A.R.	Unknown (600785)
VDDR3	D	D	I	A.D.	CYP3A4 (124010)

VDDR, vitamin D-dependent rickets, N, normal; I, increased, D, decreased; PTH, parathyroid hormone.

Εξαρτώμενες από τη βιταμίνη D ραχίτιδες

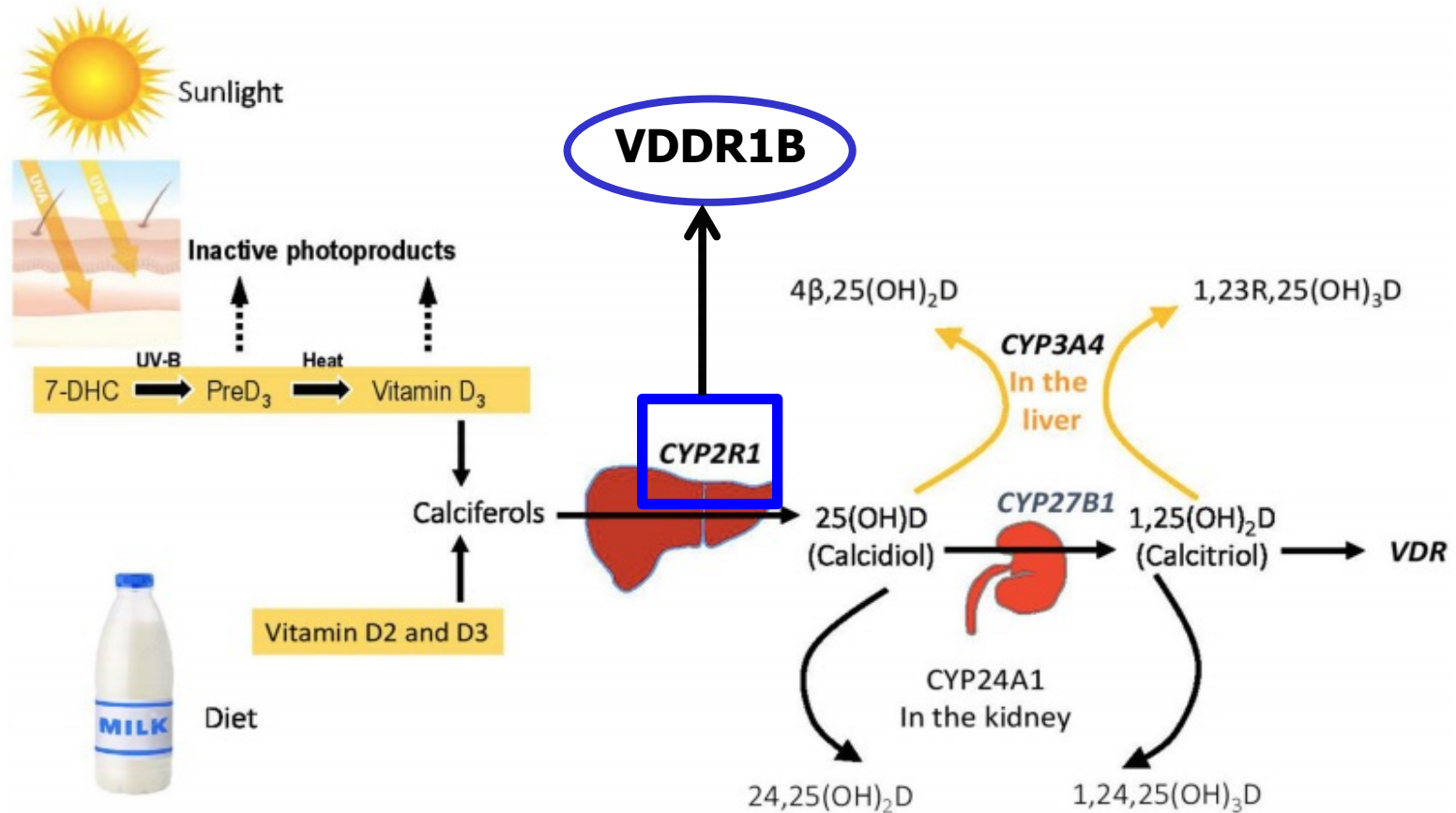
Type	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	PTH	Inheritance	Gene defect (OMIM)
VDDR1A	N/I	D	I	A.R.	CYP27B1 (264700)



- ◆ Affected subjects appear normal at birth but problems related to impaired vitamin D activity become obvious at 2–24 months. Hypotonia, irritability, tetany or seizures, and failure to thrive, are typical in the first few months of life.

Εξαρτώμενες από τη βιταμίνη D ραχίτιδες

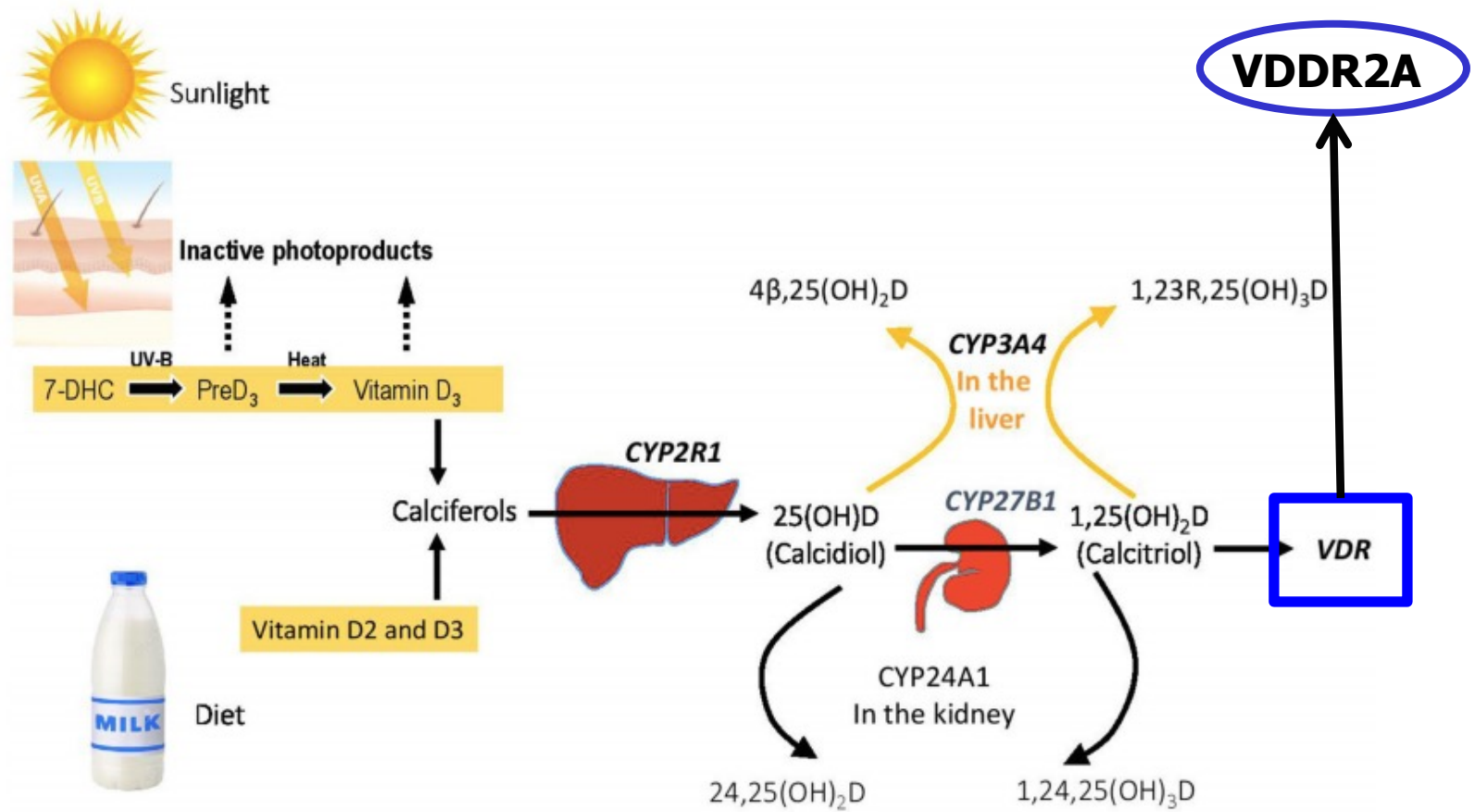
Type	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	PTH	Inheritance	Gene defect (OMIM)
VDDR1B	D	D	I	A.R.	CYP2R1 (600081)



- ◆ Relatives who were heterozygous for the p.L99P mutation also showed some evidence of CYP2R1 deficiency, but with less severe childhood bone disease and only modest reductions in circulating concentrations 25(OH)D concentrations.

Εξαρτώμενες από τη βιταμίνη D ραχίτιδες

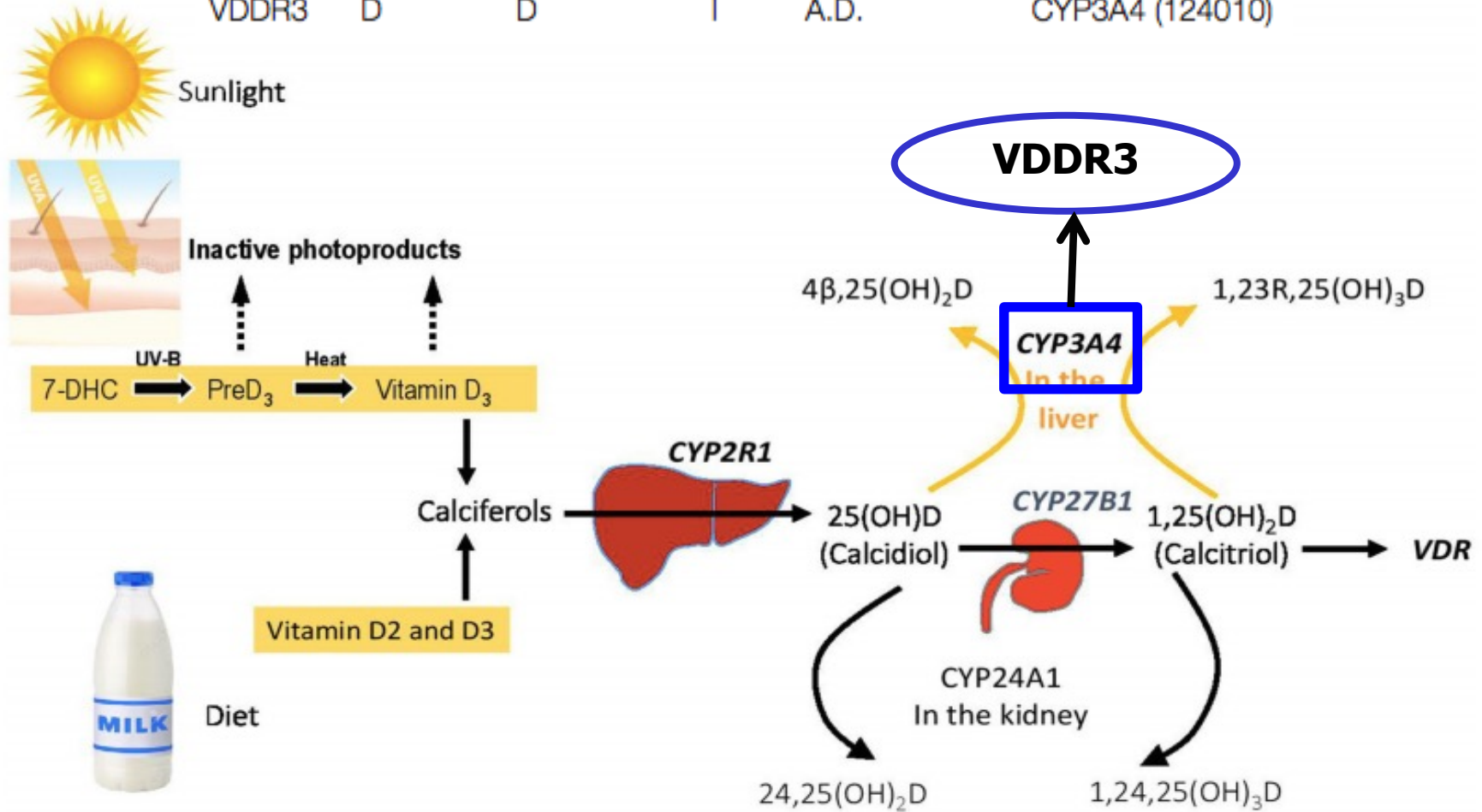
Type	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	PTH	Inheritance	Gene defect (OMIM)
VDDR2A	N/I	N/I	I	A.R.	VDR (277440)



- ◆ Due to loss-of-function mutations in the gene encoding the vitamin D receptor
- ◆ 50% of patients with VDDR2a have alopecia
- ◆ Normal at birth and later develop features of vitamin D deficiency (over the first 2–8 months)

Εξαρτώμενες από τη βιταμίνη D ραχίτιδες

Type	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	PTH	Inheritance	Gene defect (OMIM)
VDDR3	D	D	I	A.D.	CYP3A4 (124010)



- ◆ VDDR3 is due to increased inactivation of vitamin D metabolites and is caused by a recurrent gain-of-function missense mutation in the gene encoding CYP3A4, the most abundant hepatic CYP450 enzyme

Εξαρτώμενες από τη βιταμίνη D ραχίτιδες

TABLE 2 | Suggested calciferol doses for maintenance treatment of patients with VDDR.

	VDDR1A (μg per day)	VDDR1B (μg per day)	VDDR2 (μg per day)	VDDR3 (μg per day)
Vitamin D3 or D2	NI	100–200	125–1,000?*	1,000 to?
Calcifediol	NI	20–50	20–200*	50 to?
Calcitriol	0.3–2	0.3–2	5–60[†]	1 to?
1α (OH)D	0.5–3	0.5–3	5–60[†]	2 to?

Ορισμοί της ανεπάρκειας - έλλειψης Vitamin D

Συγκέντρωση Βιταμίνης D	IOM, WHO, EFSA	The Endocrine Society (USA)
Μεγάλη έλλειψη		< 10
Έλλειψη	< 10	< 20
Ανεπάρκεια	10-20	20-30
Επάρκεια	20-40	30-50
Τοξικότητα	≥100	>100

IOM: Institute of Medicine (USA), WHO: World Health Organization, EFSA: European Food Safety Authority

Η Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία ορίζει ως έλλειψη βιταμίνης D συγκέντρωση της 25(OH)D < 10 ng/ml και ως ανεπάρκεια συγκέντρωση της 25(OH)D μεταξύ 10 και 20 ng/mL

Στο γενικό πληθυσμό συγκεντρώσεις βιταμίνης D > 20 ng/ml (> 50 nmol/L) θεωρούνται φυσιολογικές. Σε ασθενείς με οστεοπόρωση και άλλες ειδικές περιπτώσεις επιδιώκονται συγκεντρώσεις > 30 ng/ml (> 75 nmol/L)

Συστάσεις για χορήγηση Βιταμίνης D

TABLE 3. Vitamin D intakes recommended by the IOM and the Endocrine Practice Guidelines Committee

Life stage group	IOM recommendations				Committee recommendations for patients at risk for vitamin D deficiency	
	AI	EAR	RDA	UL	Daily requirement	UL
Infants						
0 to 6 months	400 IU (10 μg)			1,000 IU (25 μg)	400–1,000 IU	2,000 IU
6 to 12 months	400 IU (10 μg)			1,500 IU (38 μg)	400–1,000 IU	2,000 IU
Children						
1–3 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	2,500 IU (63 μg)	600–1,000 IU	4,000 IU
4–8 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	3,000 IU (75 μg)	600–1,000 IU	4,000 IU
Males						
9–13 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	600–1,000 IU	4,000 IU
14–18 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
51–70 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
>70 yr		400 IU (10 μg)	800 IU (20 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
Females						
9–13 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	600–1,000 IU	4,000 IU
14–18 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
51–70 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
>70 yr		400 IU (10 μg)	800 IU (20 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
Pregnancy						
14–18 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
Lactation ^a						
14–18 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4,000 IU (100 μg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU

AI, Adequate intake; EAR, estimated average requirement; UL, tolerable upper intake level.

^a Mother's requirement, 4,000–6,000 IU/d (mother's intake for infant's requirement if infant is not receiving 400 IU/d).

Περιεκτικότητα τροφών σε Βιταμίνη D

Μοσχαρίσιο συκώτι	15-50/100gr	Ψωμί ολικής αλέσεως	3 μεγάλες φέτες	55
Τόνος, σαρδέλα, σολωμός, σκουμπρί	224-332/100gr	Φασόλια	253 gr (1 φλιτζάνι)	142
Κονσερβοποιημένος σολωμός με οστό σε λάδι	624/100gr	Σπανάκι	180-190 gr (1 φλιτζάνι)	245-266
Σολωμός μαγειρεμένος	345-360/100gr	Μπρόκολο	130-156 gr (1 φλιτζάνι)	62-94
Σκουμπρί Ατλαντικού	360/100gr	Αμύγδαλα	1/3 φλιτζάνι	126
Ρέγγα Ατλαντικού	1628/100gr			
Ρέγγα καπνιστή	120/100gr			
Ρέγγα μαρινάτη	680/100gr			
Βακαλάος	44/100gr			
Μουρουνέλαιο	175/gr, 1360/κουταλιά σούπας			



Ευχαριστώ για την προσοχή σας