RAHITISM/OSTEOMALACIE

1. CALCIU/VITAMINA D DEPENDENTE – hipoCa; hipoPO4; PTH+; calciurie -; fosf alc crescuta
2. FOSFOR DEPENDENTE – calciu normal; calciurie scazuta/crescuta; hipoPO4; PTH normal; fosf alc crescuta
3. HIPOFOSFATASEMIE – cu homeostazie minerala normala – Ca, Cau – normale; PO4 – normal; PTH normal; fosf alc scazuta

RAHITISM/OSTEOMALACIE VITAMINA D DEPENDENTE

|  |
| --- |
| Efect vitamina D |
| * Absorbie de calciu intestinal prin stimulare de TRPV6; calbindina; CaATPaza * Reabsorbie renala de Ca (+/- PO4) prin stimulare TRPV5; calbindina; CaATPaza |
| * Absorbie fosfor intestinal prin stimulare NaPi II * Reabsorbie renala +/- PO4 prin stimulare |
| * Scadere secr PTH (direct + prin cresterea expresiei CaSR) |
| * Determina diferentierea condrocitelor hipertrofice in osteoblaste * stimularea sistemului RANKL stimuleaza osteoclastele * in caz de deficit avem scaderea apoptozei condrocitelor hipertrofice care se acumuleaza; cu o zona hipertrofica extinsa |
| * creste sinteza de FGF23; la randul lui FGF 23 scade 1 alpha hidroxilaza renala |
| * creste secretia de insulina |
| * stimuleaza raspunsul imun nespecific, necesar de ex antiTBC * scade raspunsul imun dobandit, prin stimulare leucocite Th2 in defavoare Th1, TH17; * inhiba activitatea cel dendritice care se ocupa cu prezentarea de antigene --> efect favorabil in autoimunitate |
| * determina sinteza de inibitori ai ciclului celular si a moleculelor de adezivitate -> rol preventiv antineoplazic [san, colon, ? prostata], dar fara rezultate spectaculoase pe vindecare |
| * determina maturarea keratocitelor. Acestea prezinta toate enzimele necesare sintezei vitaminei D. trt in psoriazis |

Endoped Timisoara 2017

Vitamina D scade anxietatea, insomniile, episoadele de depresie

Are 3 transportori, din fam AFP. In functie de izoforma - sensibilitatea la deficit.

Rol in cresterea IL4 -> scade autoimunitatea.

Deficit de vitamina D la gravida - riscc crescut de DZ1 la copil. DEficit de vitamina D la copil - risc de DZ1. in plus deficitul de vit D la oc cu dz determina risc mai mare de complicatii.

Este implicata in aparitia de DZ2 prin rez la insulina. HiperPTH SEC det modificari pe metab calciu cu rez la insulina si scaderea secr de insulina.

Deficitul determina inflamatie cronica prin scaderea (??) TNFa, IL6.

Posibil legata in mod invers de dermatita atopica - suplimetarea excesiva determina agravarea bolii

Boala inflamatorie intestinala, LES sunt mai frecvente la pc cu deficit de vitamina D.

Creste riscul de bolii CV prin implicarea in sistemul renina-angiotensinogen.

Hipocalcemie --> HPTH secundar --> hiperfosfaturie --> hipofosfatemie --> mineralizare defectuasa a matricei osoase, mai ales la nivelul osului nou format (cartilaj de crestere = rahitism; unitatea de remodelare = osteomalacie). Afectate mai ales oasele cu crestere rapida

Clinic – slabiciune; - miopatie proximala; letargie dureri musculare; deformari osoase; fx

In formele congenitale – debuteaza in primii 2 ani de viata (normali la nastere)

In primul an de viata – afectate mai ales

* Craniu -> bose frontale; craniotabes (craniu plat posteror); suturi largi; fontanele mari; eruptii dentare intarziate
* Coaste -> matanii rahitice; santul Harrison
* Maini – bratari rahitice
* Slabiciune musculara – intarziere in achizitii motorii

Dupa 1 an – afectare oase de suport – deformari mb inferioare – genu valgum [X]; genu varum [()]; afectarea taliei finale

Adult- dureri osoase; miopatie; fracturi

Radiologic

Esecul cartilajului de crestere sa se osifice --> metafize latite, neregulate; concave, disparute in cazuri grave.

In cazuri grave subtierea corticalei; deformari osoase; fracturi in lemn verde

La adulti - scaderea BMD; pseudofracturi

hiperPTH determina resobtie subperiostala si chiste osoase

histopatologic – exces de coloid neosificat; front de mineralizare neregulat; nu capteaza bine tetraciclina [normal – 2 fronturi de osificare; in rahitism – 1 front lat sau fara captare]

paraclinic: calciu <; calciurie <; fosfatemie <; fosfaturie +; PTH +; fosfataza alcalina +; osteocalcina +; 25 OHD --, 1,25OHD N.

Deficienta de vit D

* deficit de aport
* deficit de metabolizare

# innascut

Simplu

Complex Fanconi; Acidoza tubulara renala; exces de FGF23 prin mutatii FGF23/klotho

# dobandit

Simplu

Complex Ex – insuficienta renala; Fanconi dobandit; osteomalacie tumorala

* exces de catabolizare/pierdere – trt cu fenobarbiturice; antiepileptice

# innascut # dobandit

# simplu # complex – nefropatie cu pierdere de proteine;

* Rezistenta de vit D

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Vitamina D alimentara  Sinteza cutanata de D (UV) | * Deficit nutritional * Malabosbtie * Lipsa de expunere la soare * Pierderi intestinale sau renale | 25 OH D scazut  Trt: D3/D2 pana 4000U/zi apoi doza de intretinere; zilnic/saptamanal; lunar |
| *1 hidroxilaza hepatica (CYP 27A1 mitocondrial + CYP2R1 microzomal)* |  |  |
| 25 OH D |  |  |
| *25 hidroxilaza renala (+ cutanata + leucocite/Mfage)- CYP27B1 mitocondrial* | **Deficit de 1,25 OHD**   * Deficit inascut de 25 hidroxilaza -> ar; * Deficit dobandit, de obicei complex – insuficienta renala; Fanconi; hipoPTH | 25 OH D normal/crescut  1,25OHD scazut  Trt: doze suprafiziologice (100-300\*)de vitamina D sau doza fiziologice de 1,25OHD.  Se presupune ca dozele f mari de 25 OHD stimuleaza direct VDR sau se formeaza 1,25 OHD paracrin |
| 1, 25 (OH)2 D |  |  |
| *VDR -> dimerizare/heterodimerizare cu RXR -> legare de VDRE si transcriptie de gene* | **Rezistenta la 1,25OHD**   * Autozomal recesiva * Rara; debut in copilarie; rare cazuri cu debut la adult. Frecvent cosangvinitate * Asociaza alopecie totala sau sparse hair si tulb de dentitie * Fie defecte de diferite grade de legare a 1,25 OH2D fie defecte de legare de ADN * Dg dif – alimentatie ff sraca in Ca; * Rahitismului prin deficit de vitamina D la initierea tratamentului cu vitamina D | 1, 25OHD crescut (prezinta si scaderea feed back negativ la nivelul 1 alpha hidroxilazei renale)  25OHD normal sau crescut  Trt: unii raspund la doze f mari de vitamina D ai sa mentina productia de 1,25 OHD; altii necesita calcitiol (pana la 6mcg/kgc/zi) + Ca (pana la 30-60mcg/kgc/zi)  Unii merg cu 1000 mg Calciu inj intracav pe zi  Raspunsul e variabil intre pc si uneori recad sau se amelioreaza dupa pubertate |

HIPOFOSFATEMIE

Absorbtie intestinala a PO4 pasiva sau activa, prin NaPi IIb (gradientul de Na este mentinut activ de Na/K ATPaza. Reglata de vitamina D;

Nivelele sangvine reglate de eliminarile/reabsorbtia renala – la nivelul tub contort proximal, tub distal; tot prin NaPi II a; Napi II c

Reabsorbtia inhibata de PTh, PTHrp; calcitonina; FGF 23; glucocorticoizi

Reabsorbtia stimulata de IGF1; GH; insulina; 1,25OHD;

**FGF23** – sintetizat de osteocite/osteoblaste/cel plate de tapetare; anormal de tumori beninge sau maligne. Necesita activare de GALNT3. Apoi se leaga de FGFR (receptor transmembranar)si Klotho (coactivator) si scade expresia de NaPi II a si II c -> hiperfosfaturie . In plus determina scaderea expresiei de 1 alpha hidroxilaza. Necesita si heparina pt legarea de receptor FGFR

! creste in insuficienta renala

Clinic – copilul evita sa puna greutate pe mb inferioare; viteza de crestere diminuata din primul an; rahitism, osteomalacie; deficit statural(mai ales la nivelul mb inferioare cu deformari). Eruptii dentare intarziate; abcese dentare pe o camera pulpara mai mare. Cranionostoza; tulburari de auz; Severitate variabila

La adulti – asimptomatic --> dureri osoase, fx; dupa 20-30 de ani incep sa prezinte exostoze, oteofite si artroze

Paraclinic: **FGF 23 crescut**; hipoPO4 secundara hiperPO4uremiei; malabsorbtie usoara de PO4; 1,25OHD insuficient crescuta pt nivelul sangvin al PO4 [anomalie de sinteza]. Prezinta cresteri de PTH dar nu atat de importante ca in deficitul de vitamina D [secr de PTH e inhibata de hipoPO4]; cresterei de fosf alcalina dar nu atat de mari

Interesant ca femeile au acelasi reducere de PO4 dar maifestari osoase mult mai usoare

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Hipofosfatemie X linkata AD  Mutatiia este pe crz X, o singura mutatie este suficienta ca femeile sa faca boala; tatii nu transmit boala  1:20.000-60.000 | Mutatii loss of function PHEX [metaloproteaza 1,25OHD (20-50 ng/kgc/zi)+ PO4 (20-75  legata de membrana din osteocite/ osteoblaste/ dinti/ SNC, Plaman, gonade, piele  **ph**osphate-regulating gene homologous to **e**ndopeptidases on the **X** chromosome – nu se inactiveaza FGF23 si se elibereaza si alti factori care determina inhibitia mineralizarii | mg/kgc/zi, maxim 2g/zi, in 3-5 doze)  Reactii adverse la trt – hiperca; hiperCaurie, nefrocalcinoza, HPTH -> monitorizare frecventa si agresiva.  La adult tratez dc are dureri osoase/fx;  Amiloride and hydrochlorothiazide are administered to enhance calcium reabsorption and to reduce the risk of nephrocalcinosis |
| Hipofosfatemie AD | Gain of function FGF23  Clinic ~ cu hipofosfatemie X linkata dar cu risc mai mare de fx la adult; ocazional remisiunea hiperPO4uriei dupa pubertate |  |
| Hipofosfatemie AR | Loss of funtion dentin matrix protein 1 (DMP1)  Clinic ~ cu hipoPO4 X linkata dar in plus scleroza corpi vetebrali; hipoplazie de smalt |  |
| Osteomalacia indusa tumoral | Secretie de FGF23 de catre tumori [de obicei mezenchimale – osteoblastoame fibroame, dar si san; prostata, pulmonar cu celule mici; MM, hematologice]  Frecvent tumori mici, localizate ectopic -> PET; octeoscan  !!incl benigne – displazia fibroasa a osului  !! nefropatia indusa de proteinuria cu lanturi usoare poate determina hiperPO4urie. | Rezectie tumorala  1,25OHD pana la 3mcg/zi  Fosfor pana la4g/zi |
| Hipofosfatemie X linkata recesiva | Mutatii de canal de clor -> hiperPO4 urie; hiperCaurie; proteinurie; 1,25OHD crescut  Au insuficienta renala cu debut la varsta tanara; nefrocalcinoza; uneori rahitism/osteomalacie |  |
| Rahitism hipofosfatemic hipercalciuric ereditar | Autozomal recesiva – mutatii NaPi II c; -> pierde PO4 dar creste compensator 1,25OHD  Rahitism cu Slabiciune musculara | Fosfor 1-2.5 g/zi in 5 prize |

Dg The TRP in X-linked hypophosphatemia is 60%; normal TRP exceeds 90% at the same reduced plasma phosphate concentration

TRP (tubular reabsobtion of phosphate) = 1 - [Phosphate Clearance (CPi) / Creatinine Clearance (Ccr)] X 100

The following formula calculates CPi:

[Urine Phosphate (mg/dL) X Volume (mL/min)] / Plasma Phosphate (mg/dL)

Dg dif:  Renal tubular acidosis

 Hereditary hypophosphatemic rickets with hypocalciuria

 Fanconi syndrome (types I and II)

 Vitamin D ̶ dependent rickets (types I and II)

 Vitamin D ̶ deficient rickets

 Pseudohypoparathyroidism

Calcinoza tumorala hiperfosfatemica este determinata de reabsobtia crescuta de PO4 renal cu cresterea produsului fosfocalcic si calcificari ectopice. Asociaza si exces de 1,25OHD.

Determinata de mutatii inactivatoare FGF 23; mutatii inactivatoare Klotho; mutatii inactivatoare in GALNT3 [care are rolul de a activa FGF23]

HIPOFOSFATASEMIE

Mutatii in fosfataza alcalina nespecifica tisular. 6 tipuri de boala: perinatal (lethal), infantile, childhood, and adult. Two other forms include odontohypophosphatasia (no clinical changes in long bones are present, only biochemical and dental manifestations) and pseudohypophosphatasia [= infantila dar cu fosf alk normala -> efect in vitro, fara efect in vivo]

1:100.000 [1:2500 in anumite populatii]

4 izoenzime: placentara; intestinala; fetala; nespecifica [os, ficat, rinichi]

Se dimerizeaza si cliveaza diferite substraturi care contin fosfat. Daca nu e activa creste Ppi care inhiba osificarea matricei osoase

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Forma perinatala | Mort la nastere sau in cateva zile prin complicatii respiratorii cu plamani hipoplazici  Deformari osoase; vertebre tasate; calcificari osoase foarte redusa  Skin-covered spurs that extend from the medial and lateral aspects of the knee and elbow joints | Ar |
| Forma infantila | Debut in primele 6 luni de viata  Esecul cresterii; hipotonie musculara; deformari de torace -> complicatii respiratorii  Craniostozis in ciuda fontanelei deschise !! hipertensiune intracraniana; deformari osoase; convulsii; fracturi; mineralizare osoasa deficitara  HIPERCALCEMIE  Fatala 50% cazuri | Ar |
| Forma juvenila | Deformari schelet; mers intarziat si dificil; fx; deficit statural  Craniostozis – hipertensiune intracerebrala  pierderea rapida a dintilor  proiectii radiotransparente ale cartiliajului de crestere in metafiza | Ar/AD |
| Forma adultului | Fx; dureri osoase [dureri mb inf prin fx metatarsiene]  Pseudofracturi, frecvent la femur | Ar/AD |
| odontohipofosfatasemie | Pierdere rapida a dintilor; | Ar/AD |
| pseudohipofosfatasemie | Asematoare cu cea infantila dar cu fosf alc normala |  |
|  |  |  |

Dg dif – osteodisplazia tanatogena; rahitisme congenitale; osteogeneza imperfecta; acondrodisplazii

Histopatologic – crestere osteoid cu mineralizare redusa; la osteoblaste nu prez fosf alk in membrana la IHC.

Tratament

Asfotaza alpha – pt formele neonatala/infantila/juvenila. Glicoproteina care contine portiunea activa din fosf alc

La adulti s-a incercat teriparatid