



# ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

**Γαρόφλος Ευστάθιος**

Εργαστηριακό Διδακτικό Προσωπικό (Ε.ΔΙ.Π.)

Μονάδα Μεταβολικών Παθήσεων των Οστών

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική

ΠΓΝΑ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

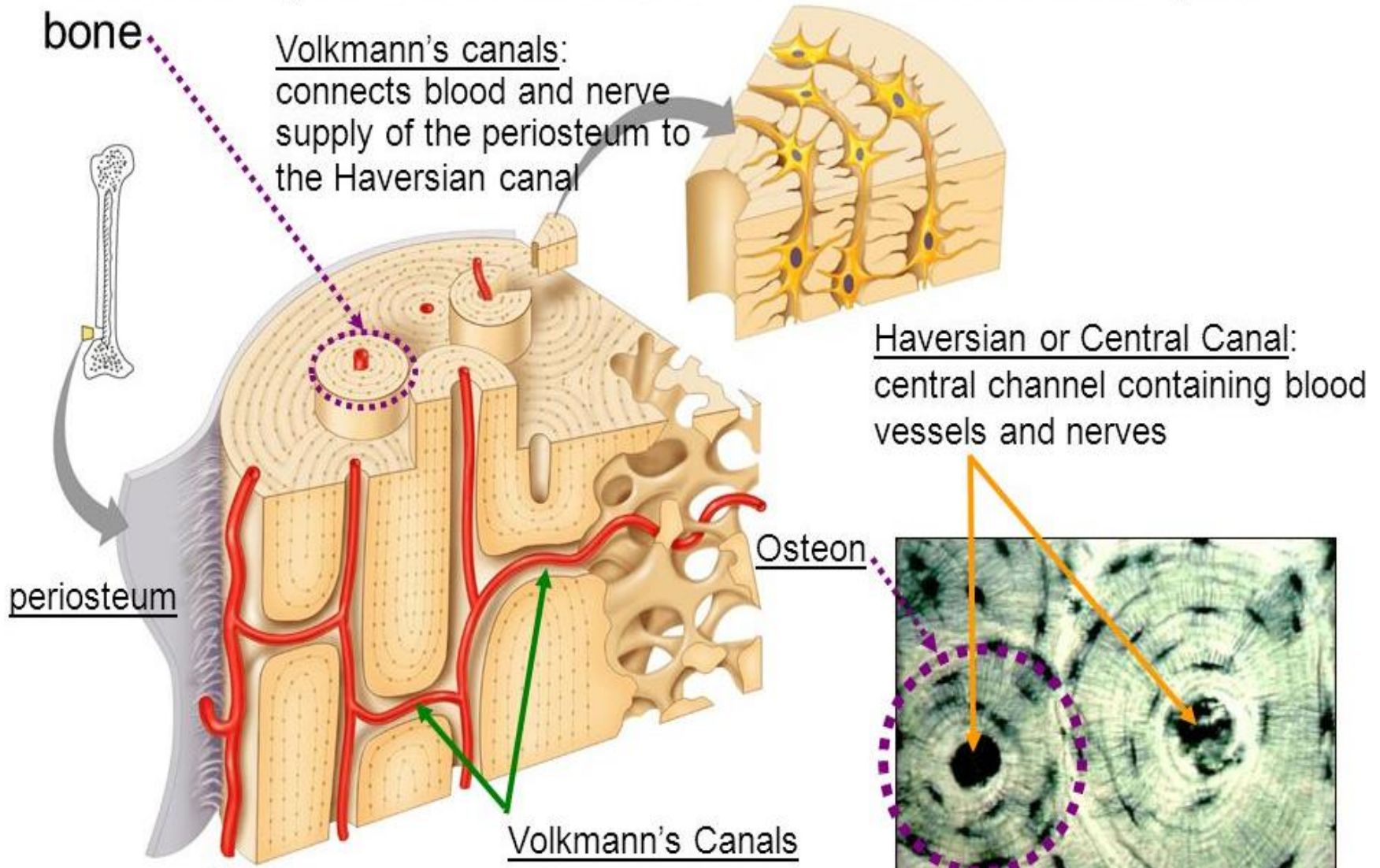
# Οστίτης Ιστός

- Εξειδικευμένος συνδετικός ιστός με σημαντικές λειτουργίες:
  - Κινητικές λειτουργίες
  - Προστασία οργάνων και μυελού
  - Υποστήριξη μυϊκών μαζών
  - Παρακαταθήκη ιόντων

- Η εξειδικευμένη θεμέλια ουσία παρέχει την ιδεώδη **σκληρότητα** και **ελαστικότητα**, έτσι ώστε τα οστά να ανταπεξέρχονται στις συνεχείς μικροκαταπονήσεις.
- Κατά την περίοδο της σκελετικής ανάπτυξης αλλά και στην ενήλικη ζωή, τα οστά **μεταβάλλουν τη γεωμετρία τους**, προσαρμοσμένα σε νέα δεδομένα, όπως είναι η αύξηση του σώματος, η μεταβολή του όγκου του μυϊκού ιστού, η οστική απώλεια κ.α.
- Έχουν τη δυνατότητα **συνεχούς επιδιόρθωσης των μικροφθορών**, με τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής αλλά και αποκατάστασης έκτατων αναγκών, όπως πχ η πόρωση καταγμάτων

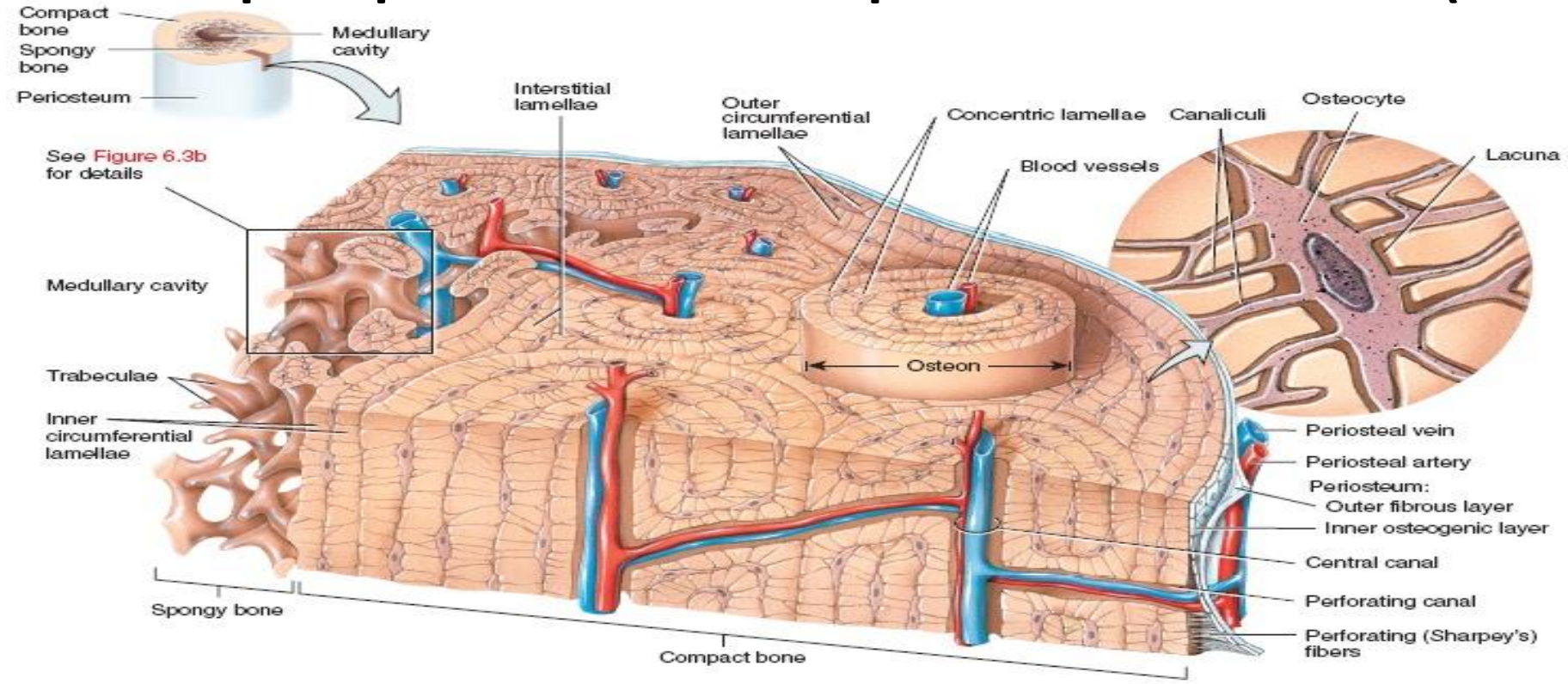
# Βασική Μικροκατασκευαστική Μονάδα του Οστού (BSU)

Haversian system or Osteons: the structural unit of compact bone

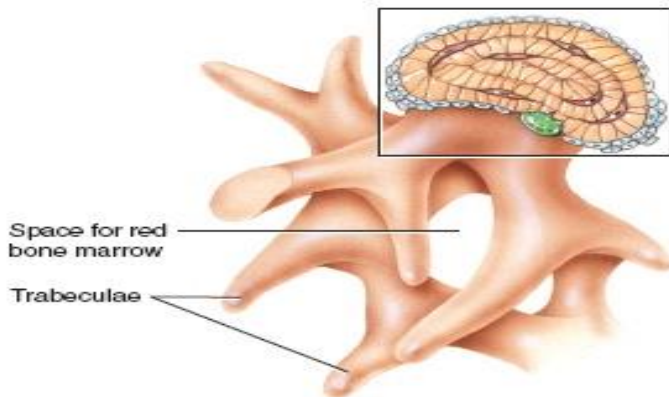




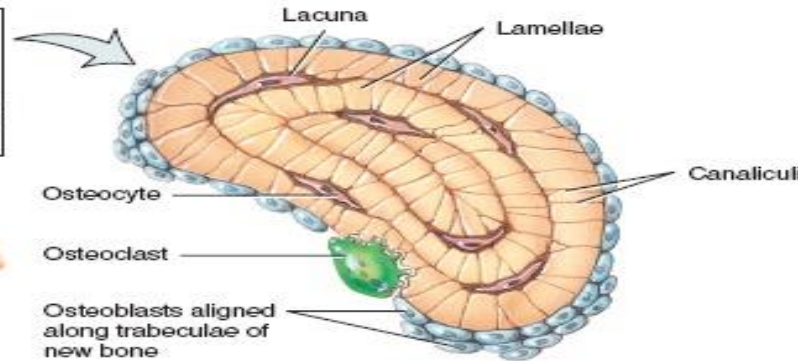
# Βασική Μικροκατασκευαστική Μονάδα του Οστού (BSU)



(a) Osteons (haversian systems) in compact bone and trabeculae in spongy bone



(b) Enlarged aspect of spongy bone trabeculae

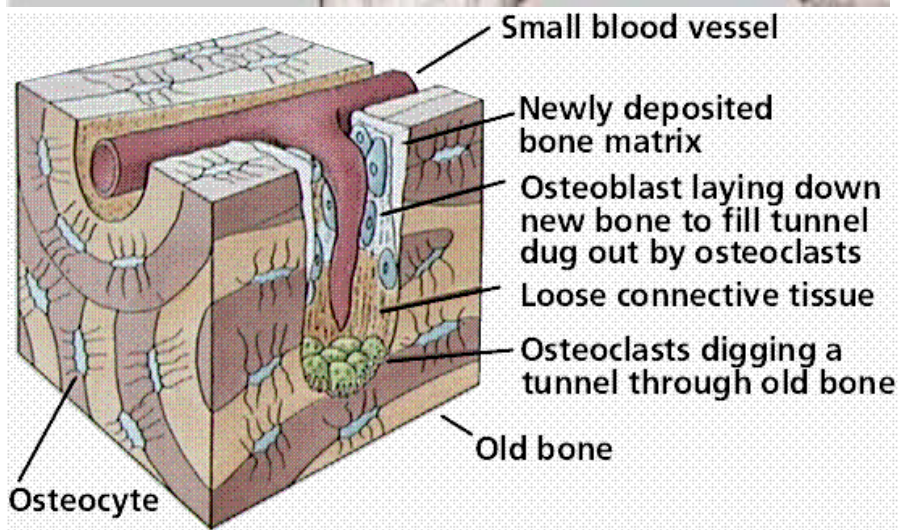
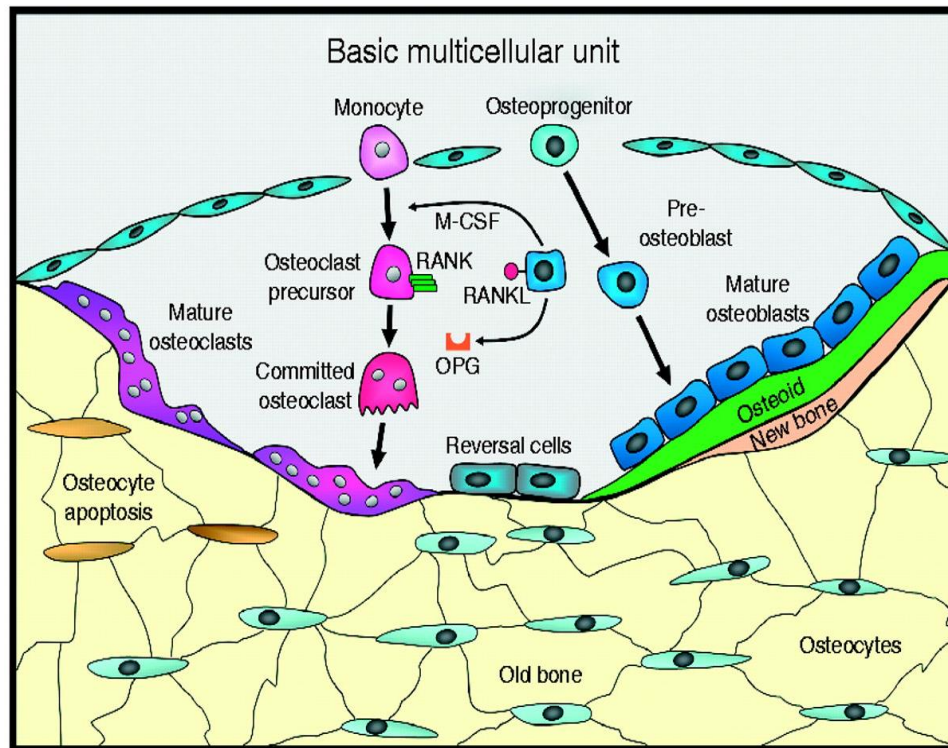
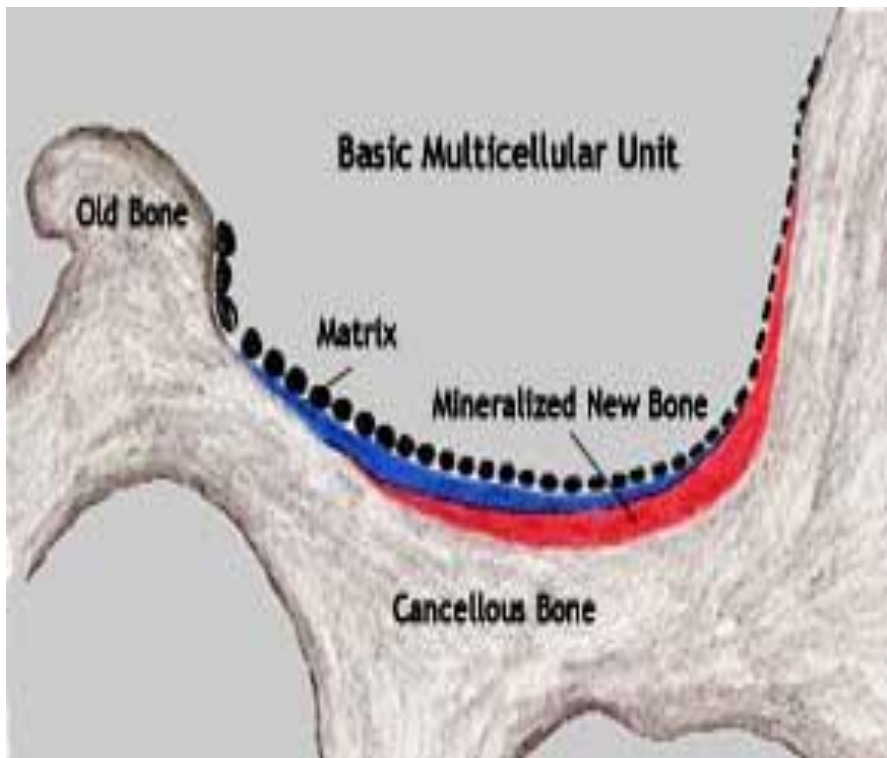


(c) Details of a section of a trabecula



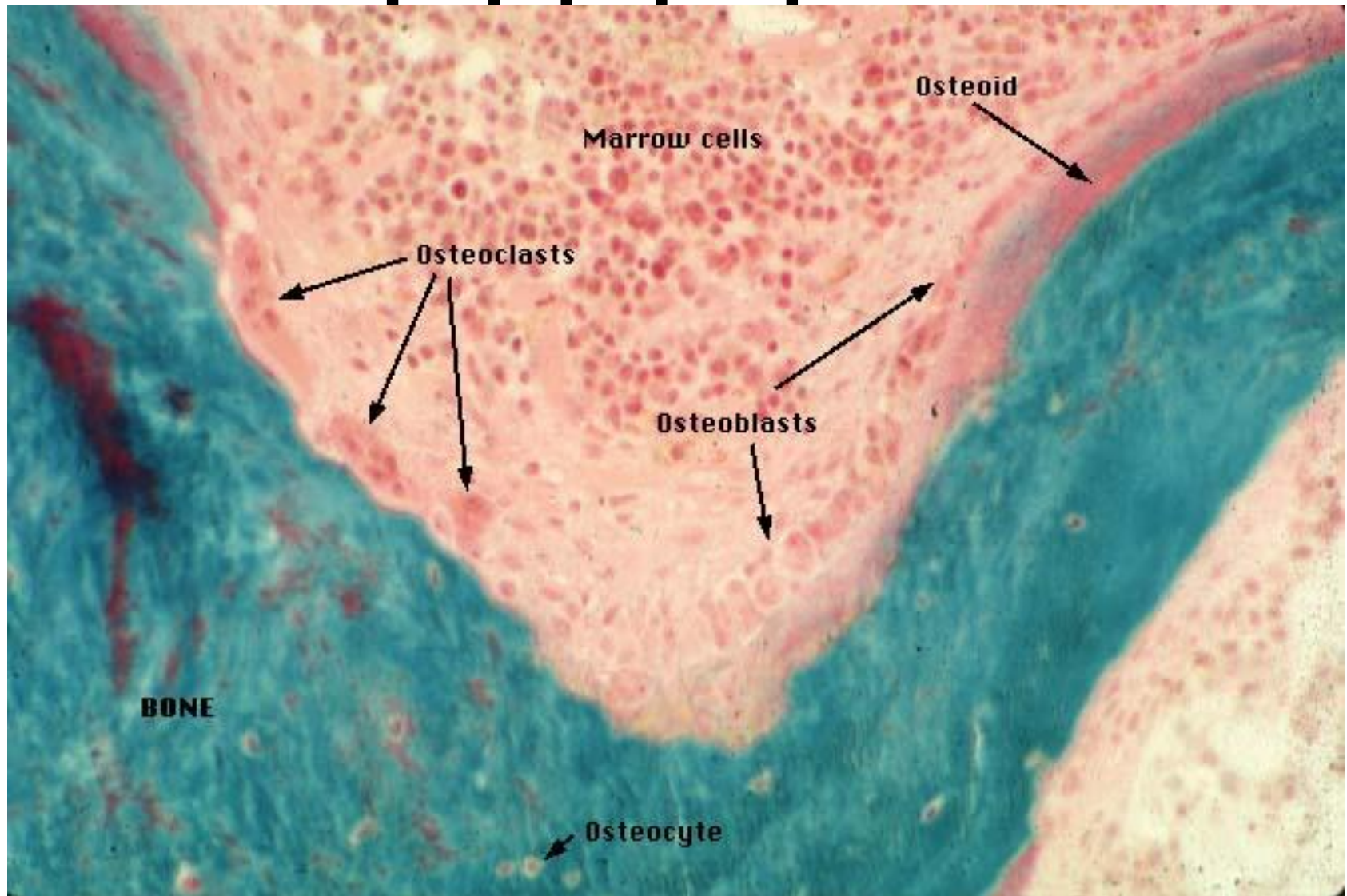


# Βασική Πολυκυτταρική ή Μεταβολική Μονάδα του οστού (BMU)



→ Η BMU αποτελεί τη  
μετάπτωση της μονάδας  
BSU κατά τη φάση της  
οστικής ανακατασκευής

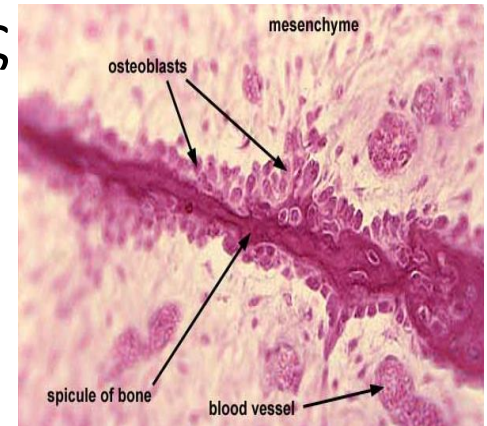
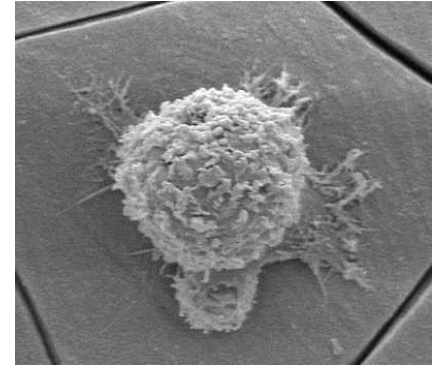
# Ιστομορφομετρία οστού





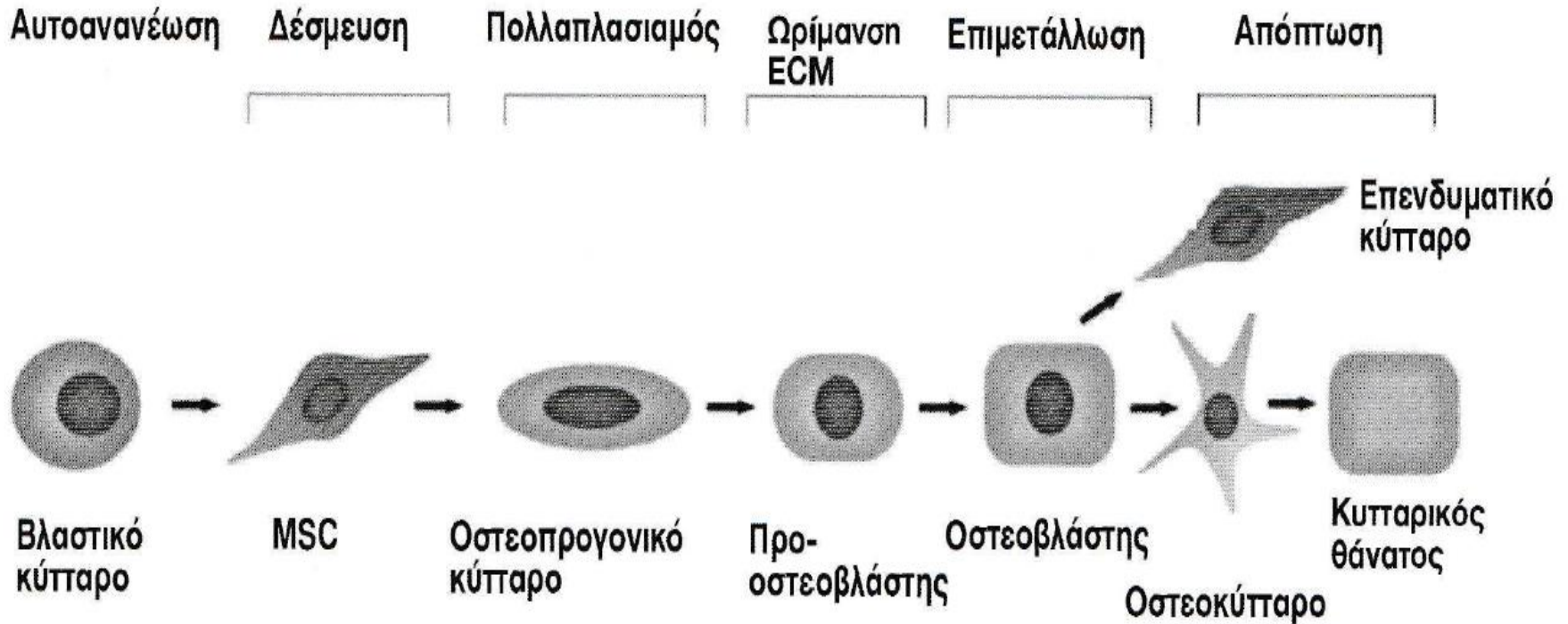
# Οστεοβλάστες (OBs)

- Παράγουν κολλαγόνο
- Ενεργοποιούν την επιμετάλλωση του υδροξυαπατίτη εντός της θεμέλιας ουσίας σχηματίζοντας καινούργιο οστό
- Καθώς παγιδεύονται εντός της θεμέλιας ουσίας μετατρέπονται σε οστεοκύτταρα
- Ενεργοποιούν την απορρόφηση του οστού από τους οστεοκλάστες





# Δείκτες διαφοροποίησης οστεοβλαστών



## ΔΕΙΚΤΕΣ

Runx2  
β-κατενίνη  
Osx

Col I  
Οστεοποντίνη  
Ιστόνες  
Φιπρονεκτίνη

ALP  
BSP  
Col I

OCN  
OPN  
Κολλαγενάσες  
ALP

Σκηροστίνη

BAX  
p53  
C-Fos

# Κλειδοκρανιακή δυσπλασία (CCD)

- Ετερόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου για τον μεταγραφικό παράγοντα Runx2
- Κληρονομούμενη με μη αυτοσωμικό επικρατή τρόπο



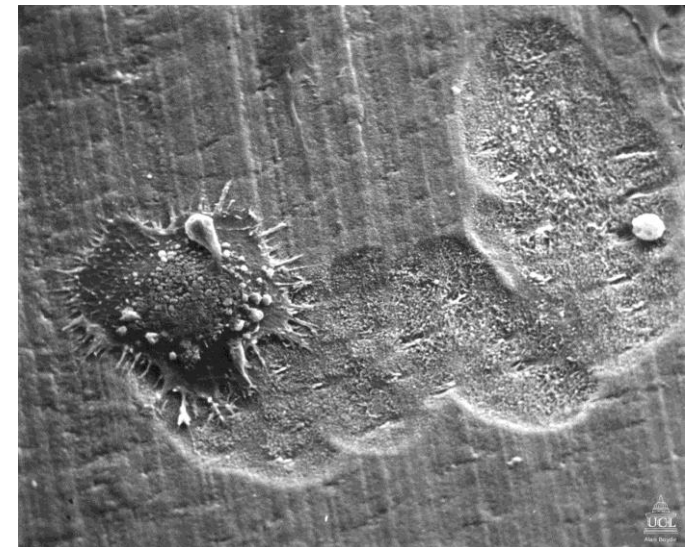
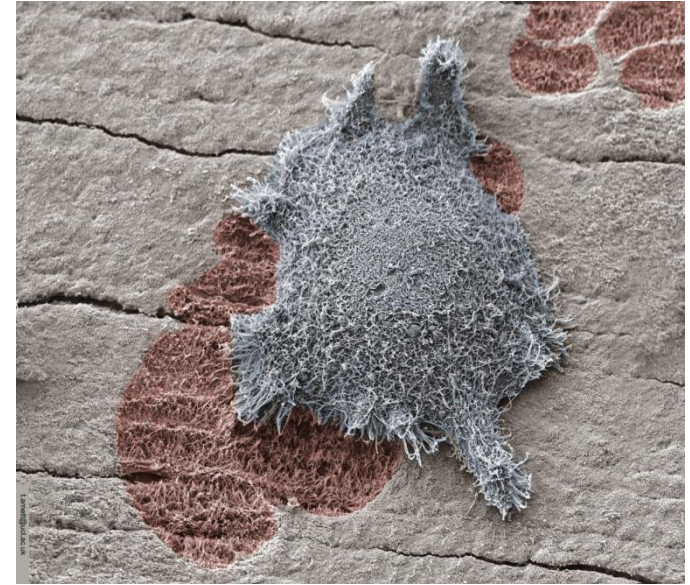
# Κλειδοκρανιακή δυσπλασία (CCD)



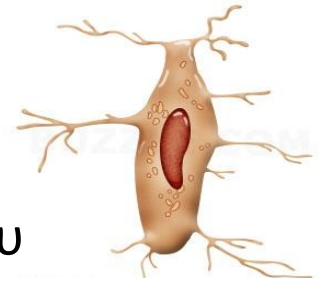


# Οστεοκλάστες (OCs)

- Απορροφούν οστική ουσία εκεί που δε χρειάζεται
- Πέπτουν συστατικά της θεμέλιας ουσίας
- Τοπική απασβέστωση και εξωκυτταρική διάλυση με όξινες υδρολάσες
- Εξαφανίζονται μετά την απορρόφηση
- Βοηθούν την ομοιόσταση των μετάλλων

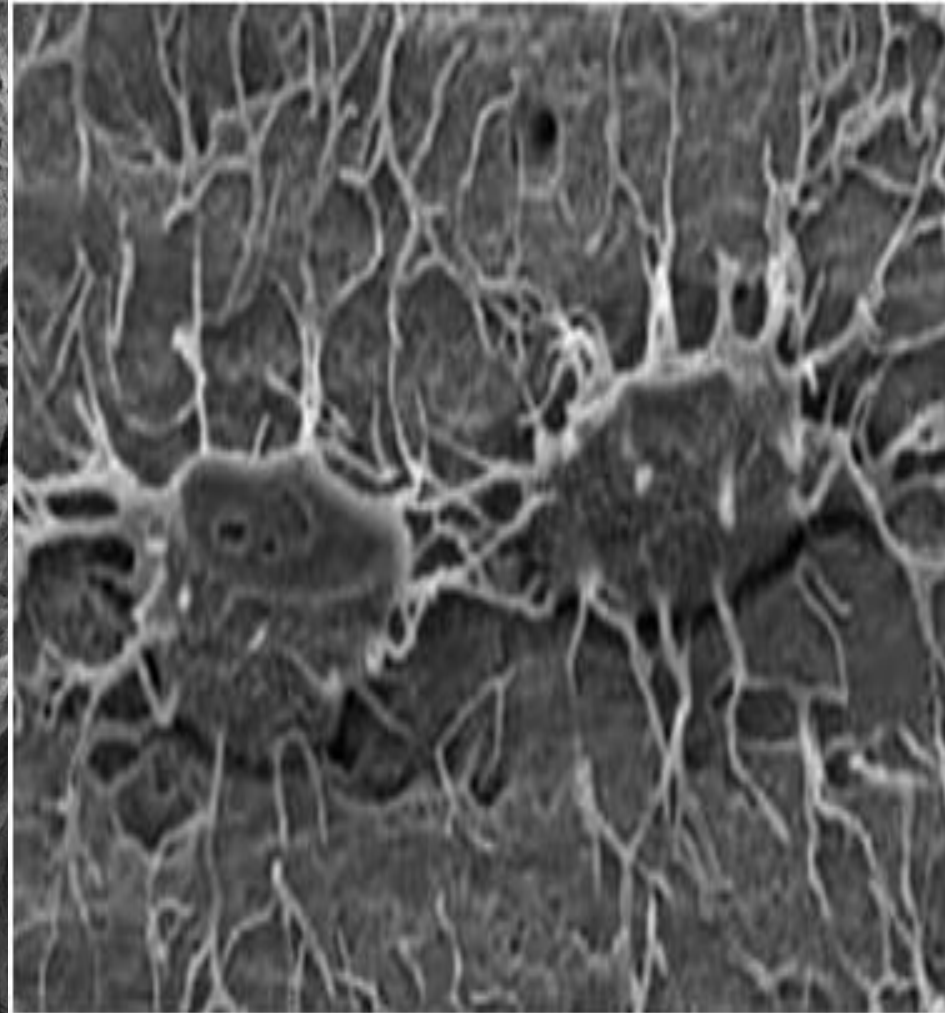
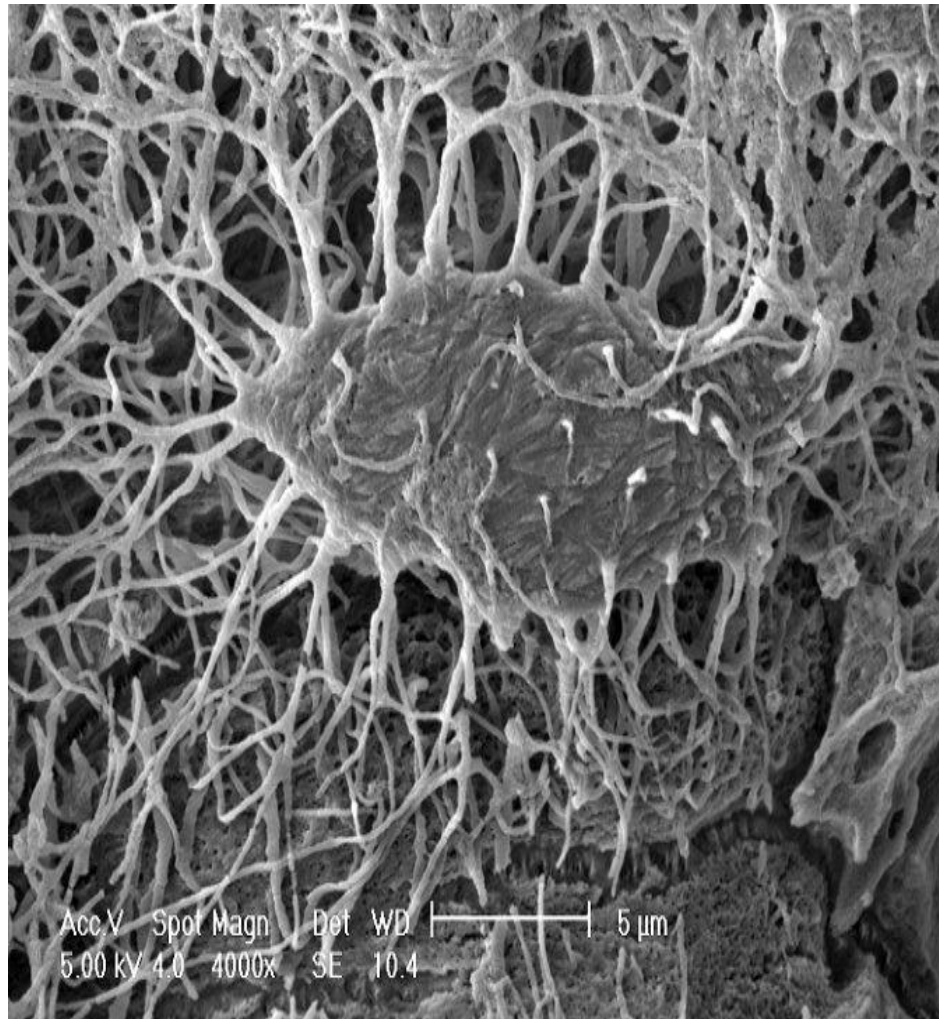


# Οστεοκύτταρα (OCTs)



- Αστεροειδές ή δενδριτικό σχήμα (εκτεταμένο δίκτυο που παρομοιάζεται ως νευρωνικό)
- Βρίσκονται εντός του βοθριοσωληνωδούς οστικού δικτύου που καλύπτει όλη την έκταση του οστίτη ιστού
- Παίζουν τον ρόλο του «οστικού μηχανοστάτη» (αντίληψη των εξωτερικών πιέσεων που ασκούνται στο σκελετό, επεξεργασία των μηχανικών ερεθισμάτων σε χημικά σήματα και η περαιτέρω μετάδοση τους στις υπόλοιπες κυτταρικές δομές).
- Συμμετοχή σε διαδικασίες της οστικής ανακατασκευής (συμμετοχή στην παραγωγή του οστεοειδούς με παράλληλη επιμετάλλωση του).

# Οστεοκύτταρα







Osteoblasts and Osteoclasts.mp4

# Δραστικές ουσίες

- ✓ Ασβέστιο & Φωσφόρος
- ✓ Παραθυροειδής ορμόνη (PTH)
- ✓ Χολοκαλσιφερόλη & Καλσιτριόλη (Vit. D3)
- ✓ Καλσιτονίνη
- ✓ Οιστρογόνα και ανδρογόνα

# Υπερασβεστιαμία

## Αίτια

### Αύξηση της γαστρεντερικής απορρόφησης Ca

Υπερβιταμίνωση D  
Σύνδρομο γάλακτος-αλάλεος  
Σαρκοείδωση  
Υπερπαραθυροειδισμός

### Απελευθέρωση Ca από τα οστά

Υπερπαραθυροειδισμός-  
υπερθυροειδισμός  
Κακοήθεις νεοπλασίες  
Όγκοι οστών  
Πολλαπλό μύελωμα  
Λευχαιμία  
Παρατεταμένη ακινητοποίηση

### Αύξηση των διαθέσιμων ιόντων Ca του πλάσματος

Οξέωση

### Ελαττωμένη απομάκρυνση από το πλάσμα

Θειαζιδικά διουρητικά  
Έλλειψη φωσφόρου

## Σημεία-συμπτώματα

Εναπόθεση ασβεστίου στη νεφρική πύελο-  
αδυναμία συμπύκνωσης ούρων

Νεφρολιθίαση, απασβέστωση

Οσφυαλγία, οστικά άλγη, παθολογικά  
κατάγματα

Συμπτωματολογία έλκους

Πολυουρία, πολυδιψία

Δυσκοιλιότητα, Κοιλιακοί πόνοι

Ανορεξία, ναυτία

Κεφαλαλγία, διανοητική σύγχυση

Καταβολή, μυϊκή χαλάρωση

Ψυχωσικές εκδηλώσεις, κώμα

Αυξημένη αποτελεσματικότητα δακτυλίτιδας

Μειωμένη αποτελεσματικότητα καρδιακής  
συσταλτικότητας

Καρδιακή ανακοπή



# Υποασβεστιαμία

## Αίτια

### Μειωμένη πρόσληψη ή μειωμένη γαστρεντερική απορρόφηση Ca

Στεατόρροια  
Διάρροια  
Κατάχρηση αντιόξινων φαρμάκων  
Χρόνια χρήση καθαρτικών  
Παγκρεατίτιδα  
Διαιτητική έλλειψη γάλακτος και βιταμίνης D

### Μείωση των φυσιολογική διαθέσιμων $Ca^{2+}$ του πλάσματος

Αλκάλωση  
Μαζική μετάγγιση αίματος με κιτρικά  
Υποπαραθυρεοειδισμός  
Παραθυρεοειδεκτομή  
Υπομαγνησισαιμία

### Αύξηση νεφρικής απέκκρισης $Ca^{2+}$

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

### Απώλεια $Ca^{2+}$ σε εξίδρωμα

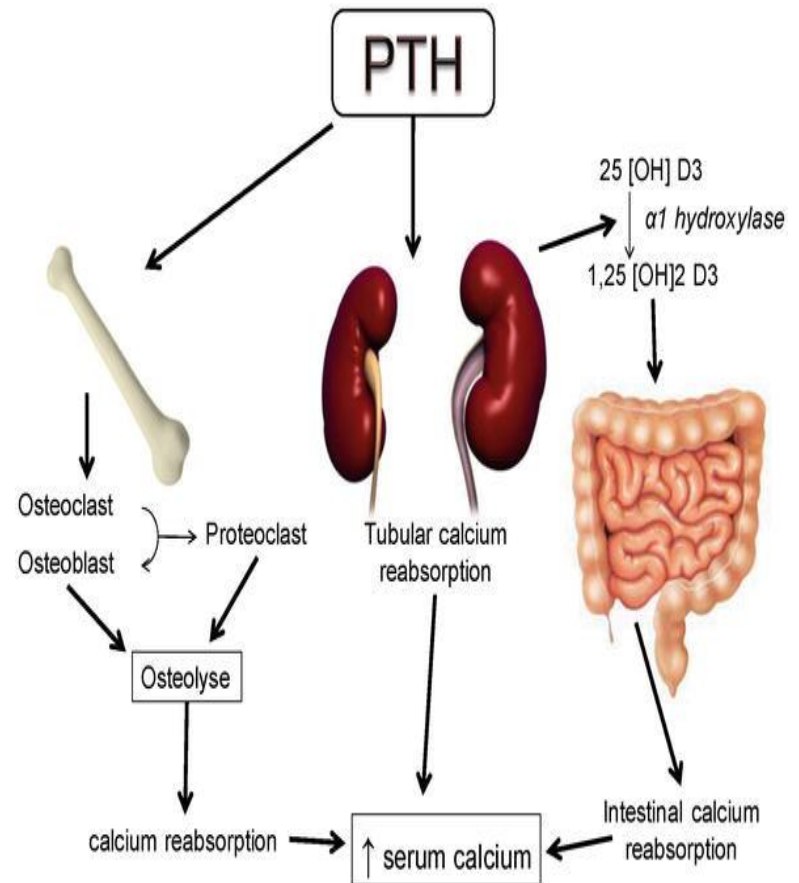
Μαζική υποδόρια λοίμωξη  
Εγκαύματα  
Περιτονίτιδα

## Σημεία- Συμπτώματα

Μικροί μυϊκοί σπασμοί  
Κράμπες, μορφασμοί  
Δακτυλικές παραισθησίες  
Τετανία  
Λαρυγγόσπασμος, σπασμοί  
Αρρυθμίες  
Καρδιακή ανακοπή

# Παραθορμόνη (PTH)

- Επιταχύνει την απώλεια Ca από τα οστά για να αυξηθούν τα επίπεδα ασβεστίου του αίματος
- Υποδοχείς PTH υπάρχουν και στους οστεοβλάστες και στους οστεοκλάστες
- Οι οστεοβλάστες αντιδρούν στην PTH με:
  - Μεταβολή του σχήματος
  - Αναστολή της σύνθεσης κολλαγόνου
  - Ενεργοποίηση της IL-6 και του παράγοντα ενεργοποίησης των μακροφάγων
- Χρόνια δράση της PTH προκαλεί υπασβεστιαιμία και οδηγεί σε απορροφητική δράση της PTH στο οστό

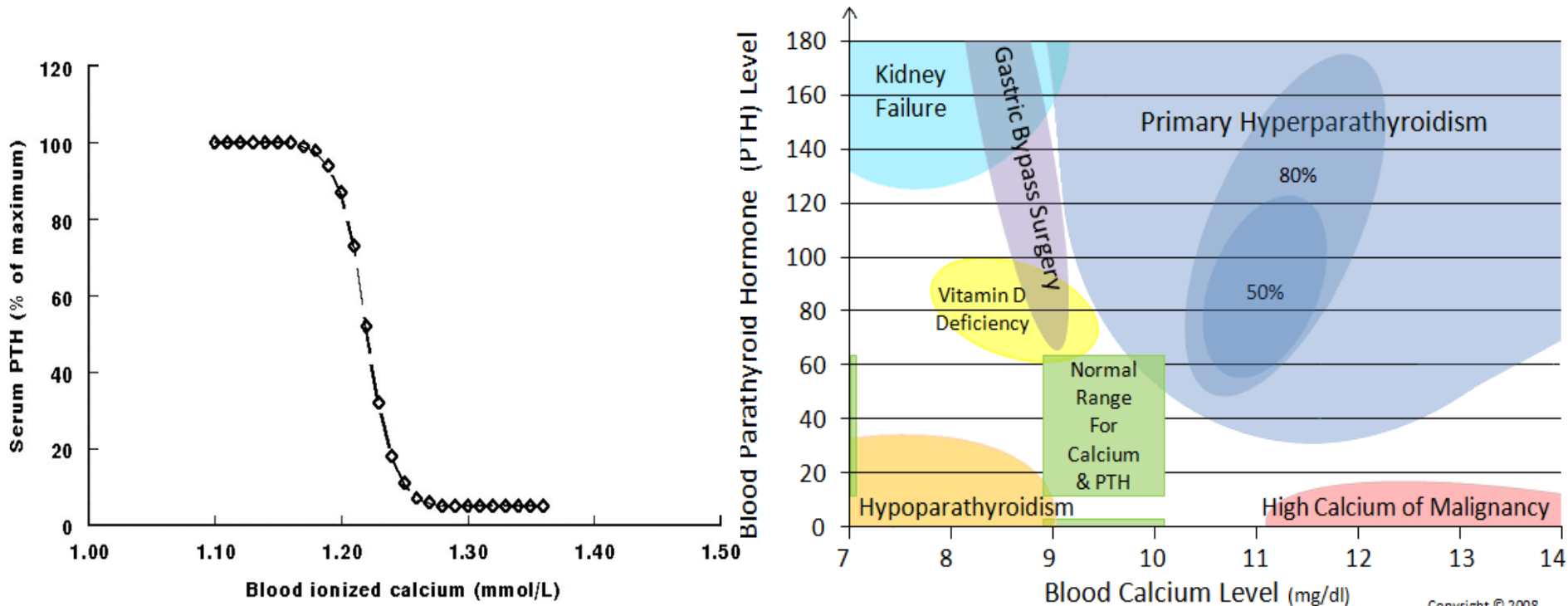


# Βιολογικές Δράσεις Παραθορμόνης

- Η κύρια δράση της PTH είναι η ρύθμιση των επιπέδων του εξωκυττάριου ασβεστίου μέσω της συντονισμένης δράσης της σε τρία κύρια όργανα-στόχους:
  1. τα οστά
  2. τους νεφρούς
  3. τον εντερικό βλεννογόνο
- Η PTH αυξάνει τη ροή ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο μην επιτρέποντας έτσι την εμφάνιση υπασβεστιαϊμίας. Δευτερευόντως, η PTH μειώνει τα επίπεδα φώσφορου στο πλάσμα αυξάνοντας τη νεφρική απέκκρισή του
- **Στους νεφρούς, η PTH προάγει τη μετατροπή της ανενεργού βιταμίνης 25(OH)D3 στον ενεργό μεταβολίτη της, την 1,25(OH)<sub>2</sub>D3, μέσω επαγωγής του ενζύμου 1α-υδροξυλάση. Η 1,25(OH)<sub>2</sub>D3, με τη σειρά της, αυξάνει την απορρόφηση ασβεστίου από το λεπτό έντερο ασκώντας με τον τρόπο αυτό την έμμεση δράση της PTH στο έντερο.**
- Στους νεφρούς, επίσης, η PTH έχει άμεση δράση **στη σωληναριακή επαναρρόφηση του ασβεστίου, του φωσφόρου και των διττανθρακικών.**

# Σχέση επιπέδων εξωκυττάριου ασβεστίου και έκκρισης παραθορμόνης

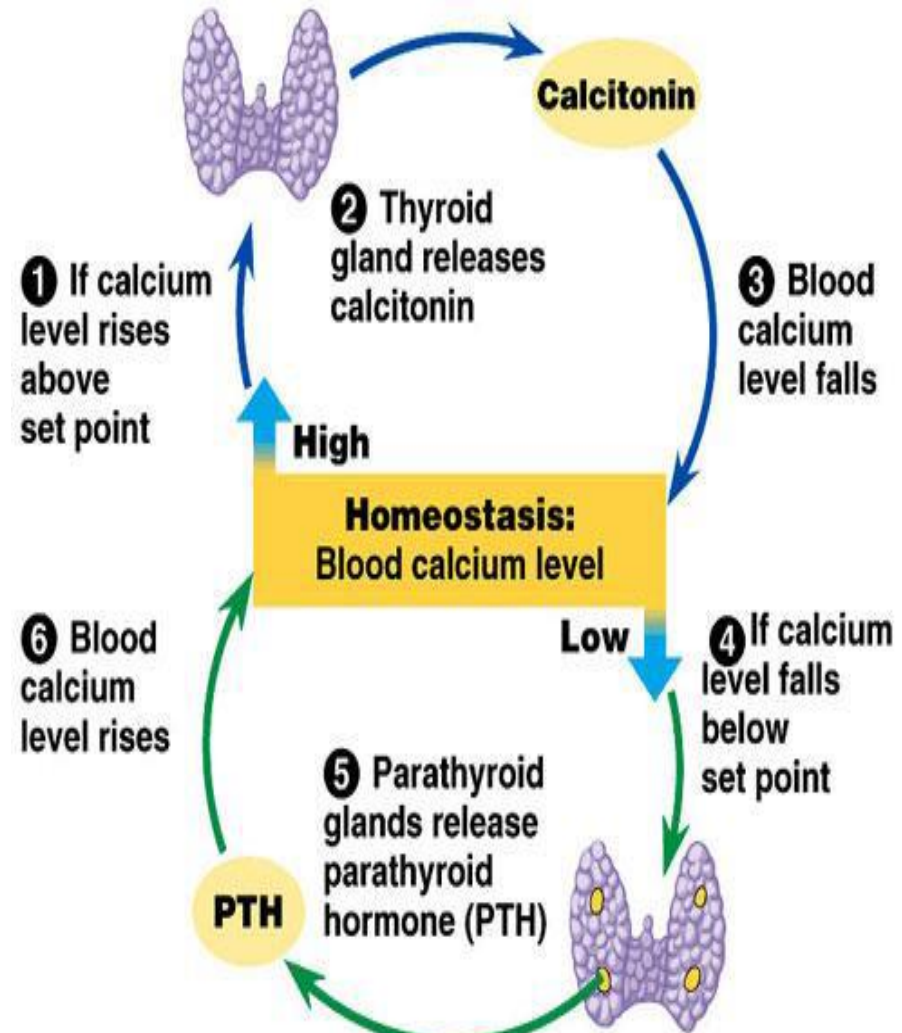
Η σχέση ασβεστίου-PTH περιγράφεται ως μια οξεία σιγμοειδής καμπύλη που καταδεικνύει ένα εξαιρετικά ευαίσθητο μηχανισμό ελέγχου, κατά τον οποίο απειροελάχιστες (μόνο 0.1 mg/dl) αλλαγές στις συγκεντρώσεις του ασβεστίου προκαλούν μεγάλες αλλαγές στην έκκριση της PTH.



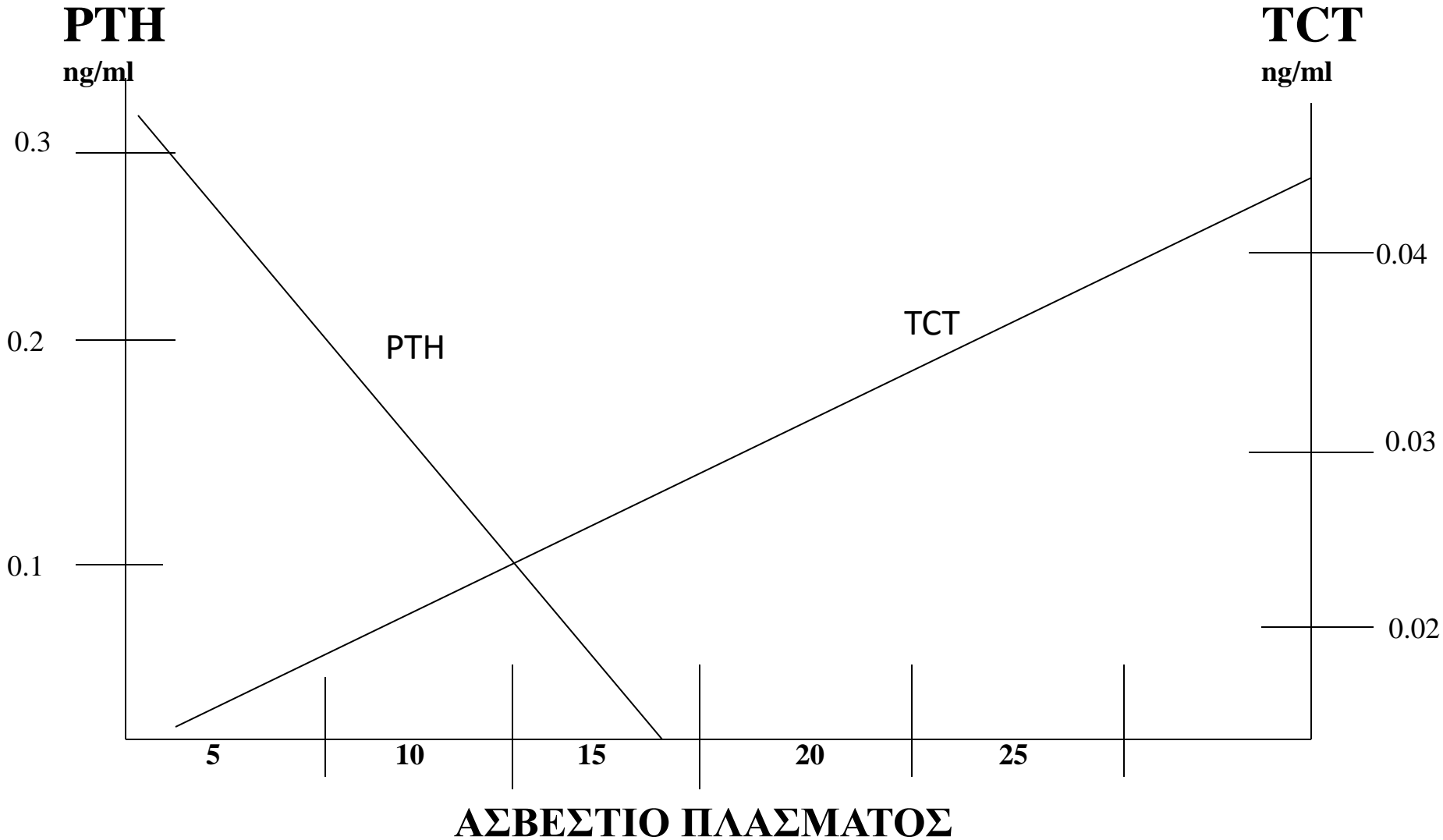


# Καλσιτονίνη (CT)

- Εκκρίνεται από τα C κύτταρα τα θυροειδούς
- Συντίθεται από μια μεγάλη προορμόνη
- Κύριο ερέθισμα για την έκκριση της η αύξηση του Ca στο πλάσμα
- Οι οστεοκλάστες είναι τα κύτταρα στόχος της καλσιτονίνης
- Κύρια δράση της είναι η ταχεία πτώση της συγκέντρωσης Ca στο πλάσμα λόγω αναστολής της οστικής απορρόφησης
- Επίσης, δρα στους νεφρούς όπου αναστέλλει την επαναρρόφηση του φωσφόρου αυξάνοντας την απέκκρισή του. Παράλληλα, προκαλεί ήπια νατριούρηση και αποβολή ασβεστίου
- Η κλινική της σημασία είναι ως καρκινικός δείκτης σε ενδοκρινικές κακοήθειες, κυρίως στο μυελοειδές καρκίνωμα του θυροειδούς. Μπορεί, επίσης, να εκκρίνεται έκτοπα από όγκους όπως τα ινσουλινώματα ή ο καρκίνος πνεύμονα.

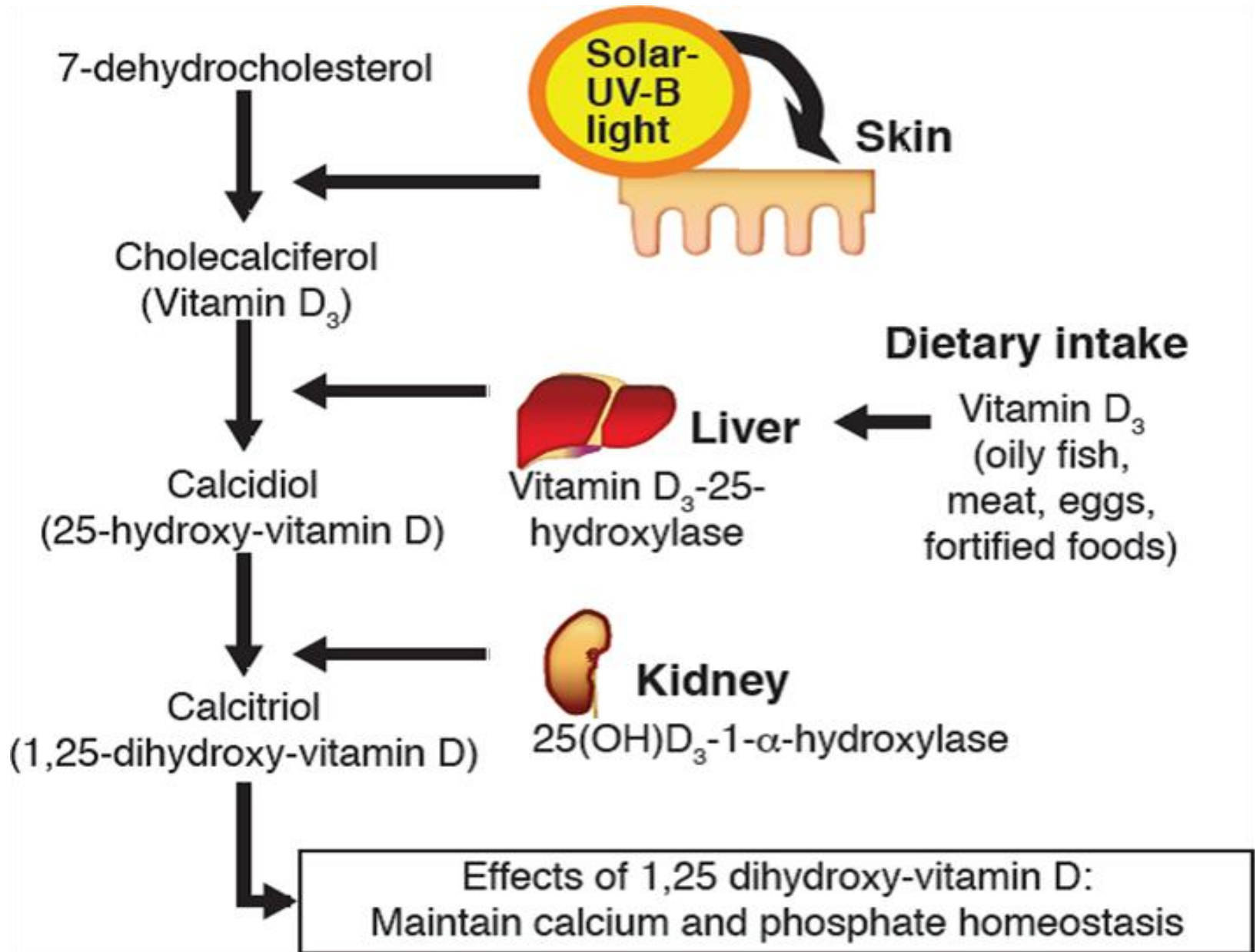


# Παραθορμόνη – Καλσιτονίνη - Ca

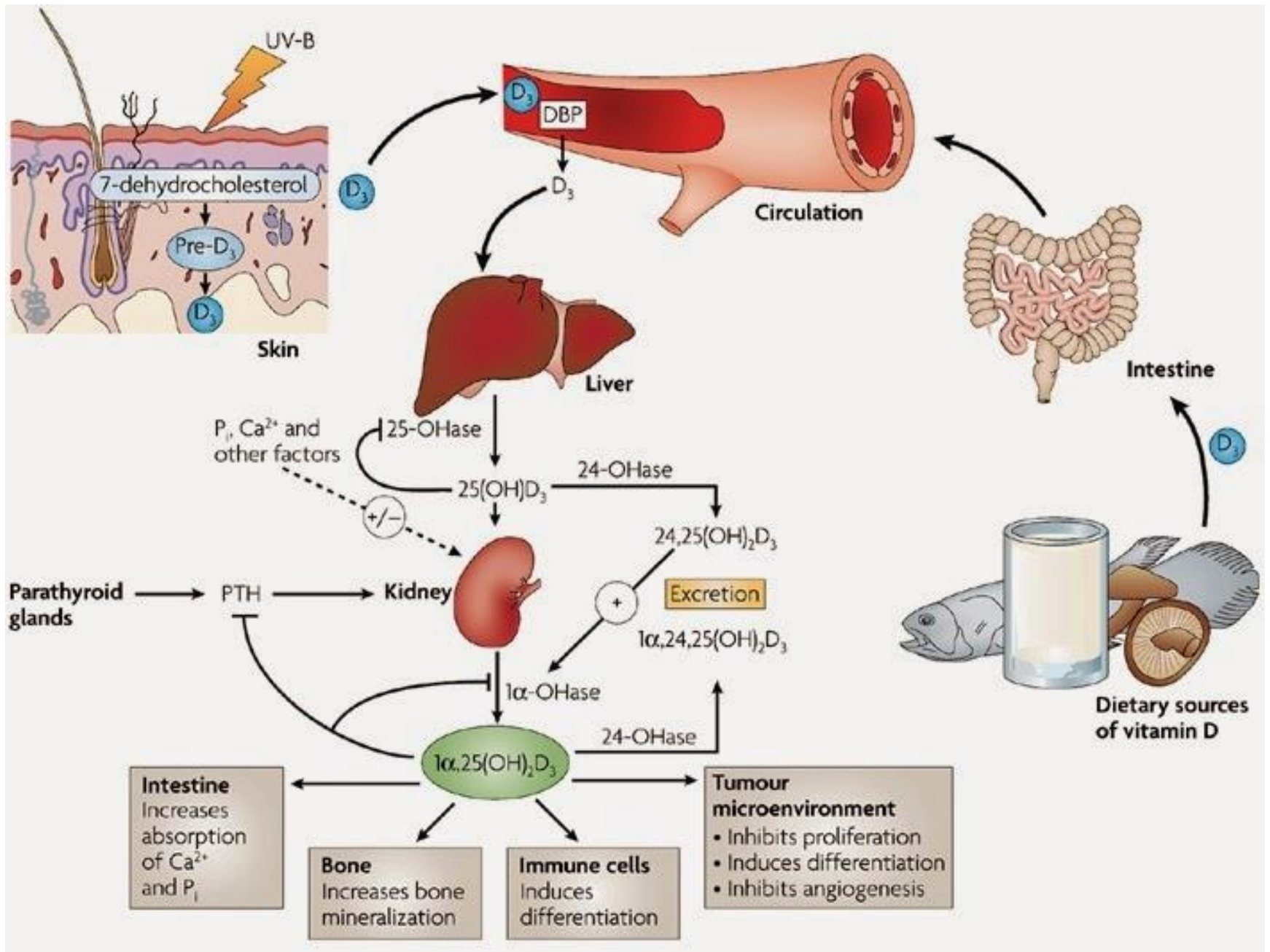


# Βιταμίνη D

- Η βιταμίνη D ανήκει στην κατηγορία των λιποδιαλυτών βιταμινών. Αρχικά όταν απομονώθηκε ονομάστηκε βιταμίνη **D1** ή **καλσιφερόλη**. Αποτελείται από μίγμα αντιραχητικών ουσιών (**σύμπλεγμα D2 & D3**), οι οποίες μοιάζουν χημικά με τη χοληστερόλη (στεροειδική προ-ορμόνη).
- Διακρίνονται δύο μορφές :
- Η **εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D2)** η οποία προέρχεται από τη ζωική και φυτική εργοστερόλη (δεν παράγεται από τον οργανισμό)
- Η **χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3 ή καλσιτριόλη)** η οποία προέρχεται από τη μετατροπή της πρόδρομης ουσίας 7-δεϋδροχοληκαλσιφερόλη από τις υπεριώδεις ακτίνες του ήλιου στο δέρμα .
- Μετά την είσοδό της στην κυκλοφορία, η βιταμίνη D συνδέεται με μια ασφαιρίνη που παράγεται στο ήπαρ, τη **δεσμευτική πρωτεΐνη της βιταμίνης D (VDBP)**.







# Κύριες δράσεις της καλσιτριόλης [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]

## Λεπτό Έντερο

Αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου

Επάγει τη δημιουργία πρωτεϊνών που διευκολύνουν τη διακίνηση του ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα και τη μεταφορά του στην κυκλοφορία

Αυξάνει την απορρόφηση του φωσφόρου

## Οστά

Επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων των οστών

Αυξάνει την έκφραση του RANKL με αποτέλεσμα την ωρίμαση των οστεοκλαστών και τελικά την απελευθέρωση στην κυκλοφορία ασβεστίου και φωσφόρου

## Νεφροί

Διεγείρει την καλμπιντίνη και την ATPase του ασβεστίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο

Διεγείρει την παραγωγή 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο

# 7- Dehydrocholesterol



Diet

Vitamin D<sub>3</sub>

Solar UVB radiation



25-OHase

25(OH)D<sub>3</sub>

Vascular cells



1-OHase

Increases smooth muscle cell proliferation  
Reduces Inflammation

Parathyroid gland



1-OHase

Decreases PTH synthesis and release



1-OHase

Decreases renin expression

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

Breast, colon, prostate cells



1-OHase

Inhibits clonal proliferation

Macrophages  
Monocytes



1-OHase

Increases microbicidal activity  
Induces differentiation in immune cells

Red Blood Cells



Improves hemotopoiesis

Heart



Decreases LVH

Bone



Increases bone mineralization  
Increases osteoclastic differentiation

Intestine



Increases absorption of calcium and phosphate

Pancreas



Increases insulin secretion

# Διαταραχές βιταμίνης D

## **Ανεπάρκεια βιτ. D λόγω αναστολής σύνθεσής της στο δέρμα**

Ανεπαρκής έκθεση στο ηλιακό φως

Χρήση αντηλιακού με υψηλό δείκτη προστασίας

## **Ανεπάρκεια βιτ. D λόγω αναστολής της εντερικής απορρόφησης**

Σύνδρομο πλημμελούς απορρόφησης

Χολεστυραμίνη

## **Αυξημένος καταβολισμός της βιτ. D ή των μεταβολιτών της**

Αντιεπιληπτική αγωγή

## **Ατελής σύνθεση 25(OH)D στο ήπαρ**

Πρωτοπαθής χολική κίρρωση

Ατρησία χοληφόρων

## **Ατελής νεφρική 1α-υδροξυλίωση της 25(OH)D**

Υποπαραθυρεοειδισμός

Ψευδουποπαραθυρεοειδισμός

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Ραχίτιτα τύπου I εξαρτώμενη από τη βιτ D

X-φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμική ραχίτιδα/οστεομαλακία

## **Διαταραχή του οργάνου στόχου στην 1,25(OH)D3**

Ραχίτιδα τύπου II εξαρτώμενη από βιτ. D

## **Νεφρική απώλεια της δεσμευτικής πρωτεΐνης της βιτ. D**

Νεφρωσικό σύνδρομο



# ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤ. D

Δυσασπορρόφηση Ca

Διαταραχή της νευρο-  
μυϊκής λειτουργίας

Διαταραχή της επιμετάλλωσης

αντιρροπιστικός Β' παθής  
υπερπαραθυρεοειδισμός

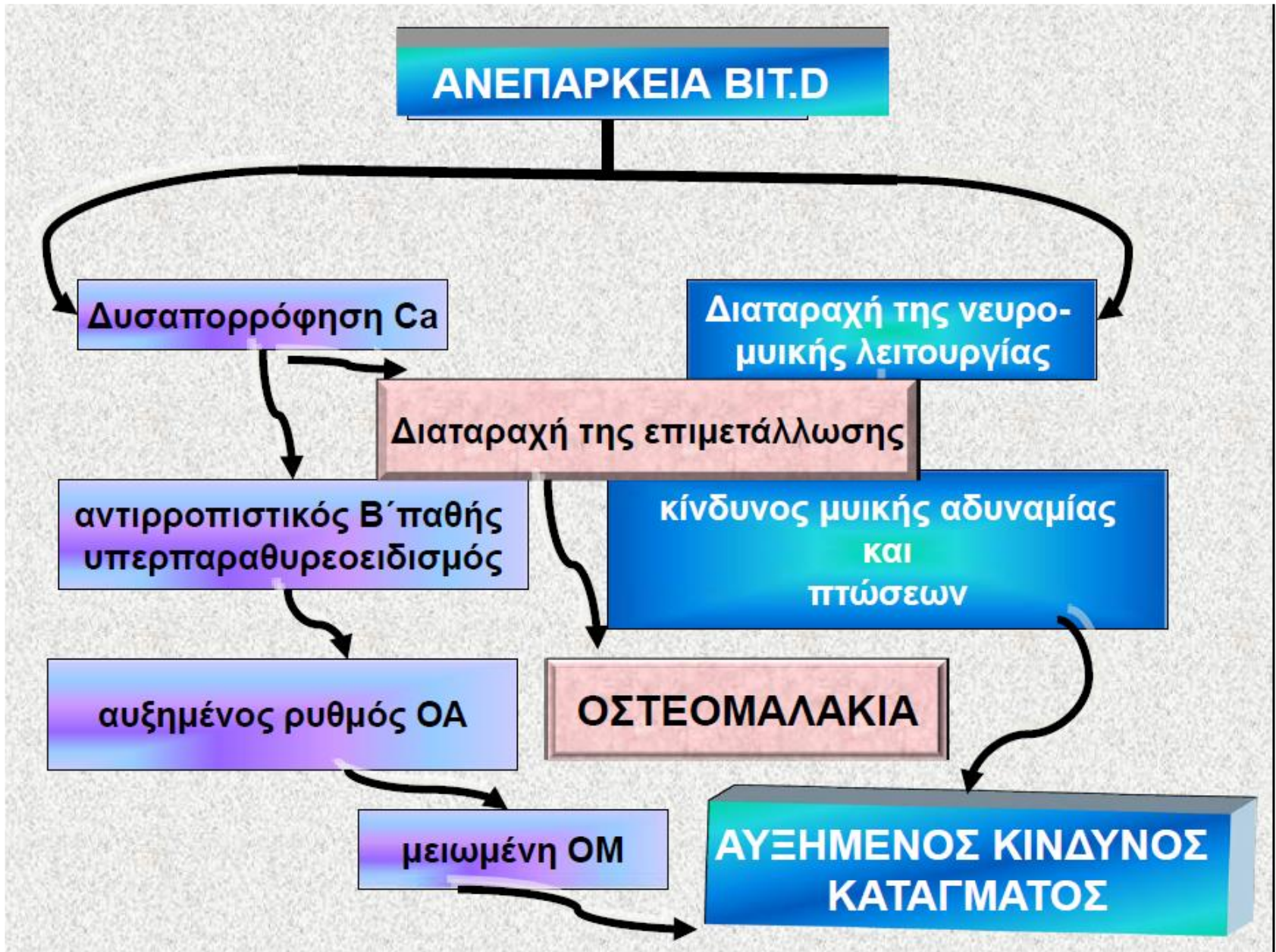
κίνδυνος μυϊκής αδυναμίας  
και  
πτώσεων

αυξημένος ρυθμός ΟΑ

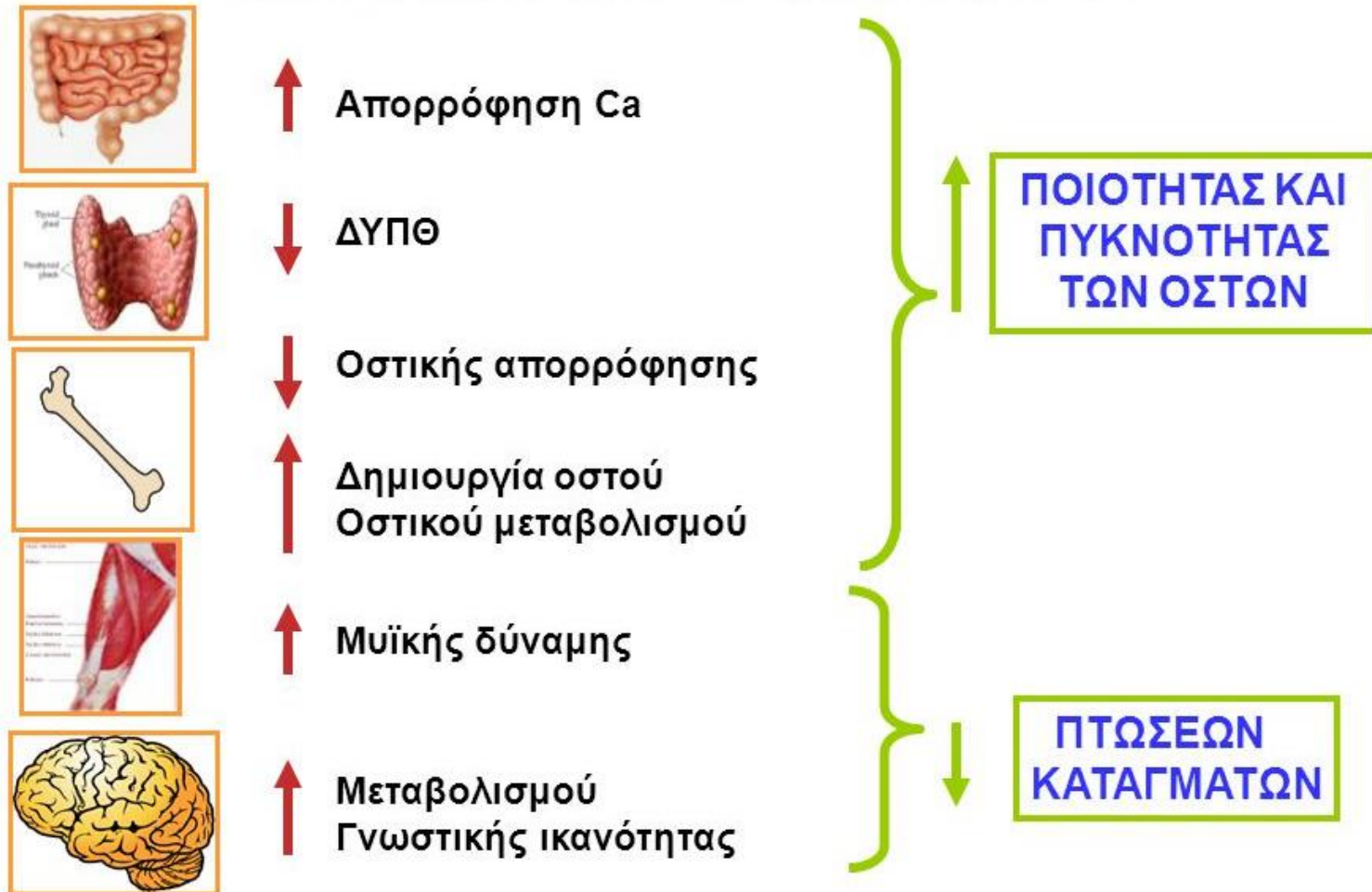
ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ

μειωμένη ΟΜ

ΑΥΞΗΜΕΝΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ  
ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ



# Πλειοτροπικές δράσεις της βιταμίνης D σε μεταβολική οστική νόσο



# Αλληλεπίδραση των παραγόντων που ρυθμίζουν το ασβέστιο

	PTH	1.25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	Καλσιτονίνη	Ασβέστιο	Φωσφόρος
PTH	-	▲ +	+	▲ +	▼ ▲ +
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	▼ -	▼ -	+	▲	▲
Καλσιτονίνη	+	+	-	▼	▼
Ασβέστιο	▼	▼	▲	-	▼
Φωσφόρος	▲ +	▼	-	▼	

▲ ▼ : ΑΜΕΣΗ ΔΡΑΣΗ.

+ - : ΕΜΜΕΣΗ ΔΡΑΣΗ.

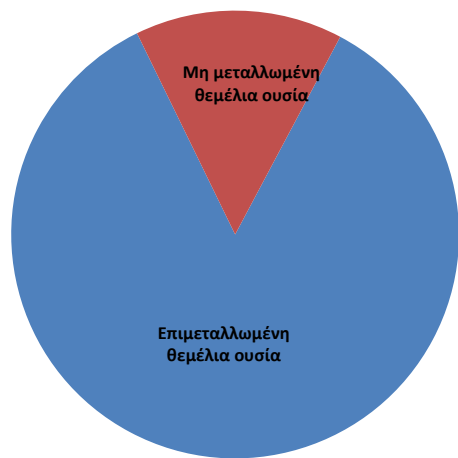
# Μεταβολικά νοσήματα των οστών

Τρεις κατηγορίες:

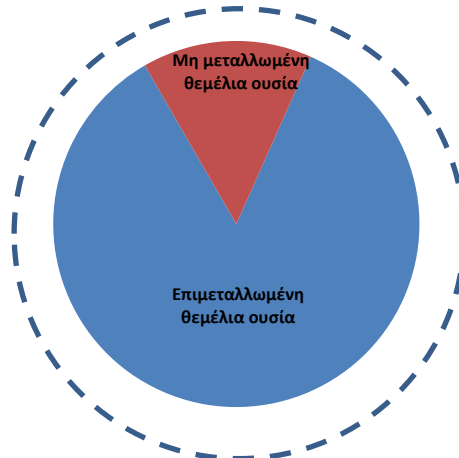
- **Οστεοπόρωση** στην οποία η οστική ποσότητα (οστική μάζα) είναι παθολογικά μειωμένη.
- **Ραχίτιδα (στα παιδιά) –Οστεομαλακία (στους ενήλικες)** στην οποία ο οστικός συνδετικός ιστός είναι παρών αλλά ελλιπής επασβεστωμένος Η πάθηση οφείλεται συνήθως σε ανεπάρκεια της Vit D, και των μεταβολιτών της, μπορεί να οφείλεται και σε ανεπάρκεια του φωσφόρου (υποφωσφαταιμία) ή σοβαρή έλλειψη ασβεστίου.
- Την **ινώδη οστεΐτιδα** στην οποία η υπερπαραγωγή παραθορμόνης οδηγεί σε οστική απορρόφηση και αντικατάσταση με ινώδη ιστό.
- Κλινικός έλεγχος: η μεταβολική οστική νόσος συνήθως παρουσιάζεται με στοιχεία σκελετικών διαταραχών (οστικό πόνο, κατάγματα), υπερασβεστιαμία (ανορεξία, κοιλιακό άλγος, ουρολιθίαση), υπερ- ή υποπαραθυρεοειδισμό, σύνδρομο Cushing.
- Ακτινολογικός έλεγχος: απώλεια ακτινολογικής πυκνότητας (οστεοπενία) και συμπιεστικά κατάγματα των σπονδύλων.
- Μέτρηση οστικής πυκνότητας: η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική είναι αυτή της διπλής απορροφησιομέτρησης (DEXA μέθοδος).
- Βιοχημικός έλεγχος: ασβέστιο, φώσφορος, αλκαλική φωσφατάση, παραθορμόνη ορού, vit D3, καλσιτριόλη στον ορό. Στα ούρα 24 hr μέτρηση ασβεστίου, φώσφορου.



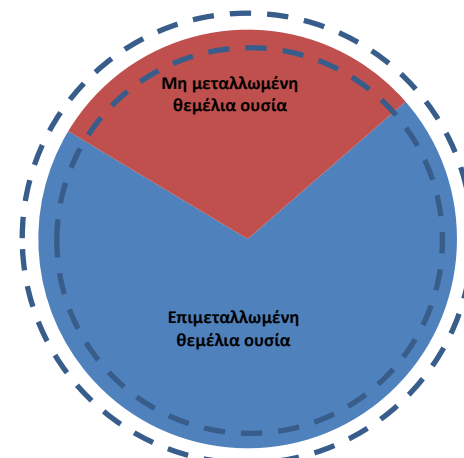
## ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΟΣΤΟ



## ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ



## ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ



Φυσιολογική οστική μάζα πλήρως επιμεταλλωμένη	Μειωμένη οστική μάζα πλήρως επιμεταλλωμένη	Ποικίλη οστική μάζα ατελώς επιμεταλλωμένη
Συνήθης ηλικία κατά την εισβολή	Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ηλικιωμένα άτομα αμφότερων των φύλλων	Ενήλικες κάθε ηλικίας και παιδιά με ραχίτιδα
Μηχανισμός	Οστική απώλεια	Ατελής επιμετάλλωση
Συνήθεις αιτίες	Έλλειψη ορμονών φύλλου, μεγάλη ηλικία, ακινητοποίηση, θεραπεία με στεροειδή	Έλλειψη βιταμίνης D ή/και Ca
Κύρια συμπτώματα	Απουσιάζουν, έως την εμφάνιση κατάγματος (όψιμα)	Γενικευμένα οστικά άλγη και παραμορφώσεις (πρώιμα)

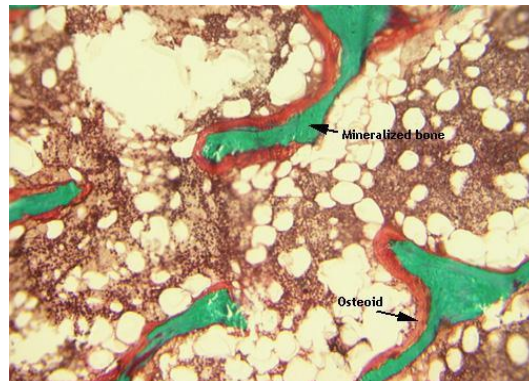
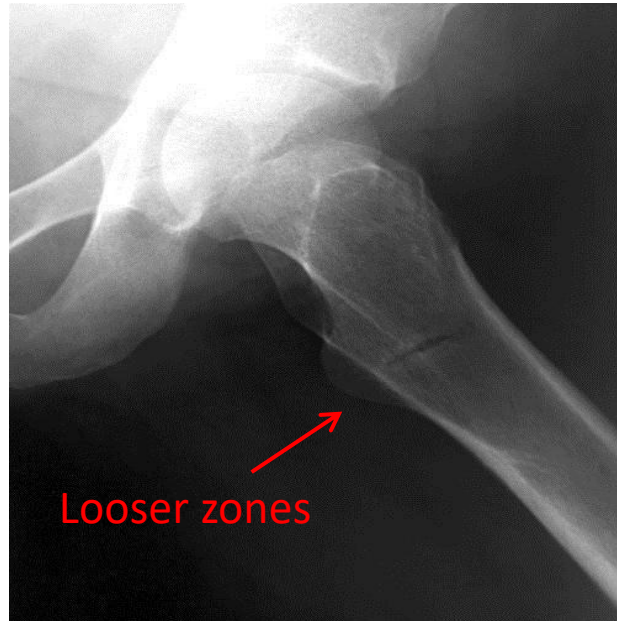
# Επάρκεια βιταμίνης D και οστική νόσος

Στάδια	25(OH)D <sub>3</sub> nmol/L	Οστικός κύκλος εναλλαγής	PTH	Οστική νόσος
Έλλειψη	<12.5	Αυξημένος	Αυξημένη	Ραχίτιδα/οστεομαλακία
Ανεπάρκεια	12.5-50	Αυξημένος	Αυξημένη	Ραχίτιδα/οστεομαλακία/οστεοπόρωση
Υποβιταμίνωση	50-100	κ.φ.	Ανώτερα φυσιολογικά όρια	Όχι
Επάρκεια	100-250	κ.φ.	Φυσιολογική	Όχι
Τοξικότητα	>250		Φυσιολογική	Όχι

\*12.5 nmol/L 25(OH)D<sub>3</sub>=5 ng/mL, 50 nmol/L 25(OH)D<sub>3</sub>=20 ng/mL, 100 nmol/L 25(OH)D<sub>3</sub>=40 ng/mL [συντελεστής μετατροπής από nmol/L σε ng/mL 0.4].

# Οστεομαλακία – κλινικές εκδηλώσεις

- Καταβολή
- Οστικά άλγη
- Μυϊκή αδυναμία
- **ALP** ↑
- $[Ca^{2+}]$  low or normal
- $[PO_4^{2-}]$  low or normal
- **Ατελή κατάγματα (ζώνες Looser στις Α/ες)**
- **PTH** ↑



Φυσιολογικό



Οστεομαλακία



# Οστεομαλακία-Θεραπεία

- Χορήγηση βιταμίνης D pos
- Μεγάλες δόσεις από το στόμα
- Αν τα επίπεδα **<20 ng/mL** απαιτούνται **50,000 μονάδες βιτ. D3 pos άπαξ εβδομαδιαίως για 6-8 εβδομάδες και εν συνεχεία 800-1000 μονάδες D3 ημερησίως**
- Αν τα επίπεδα είναι 20-30 ng/mL απαιτούνται 800-1000 μονάδες βιτ. D3 pos ημερησίως συνήθως για περίοδο 3 μηνών.
- Ημερήσιες απαιτήσεις ενηλίκων ~ 400IU/day
- Ημερήσιες απαιτήσεις ηλικιωμένων ~ 800IU/day



# Ραχίτιδα

## Ταξινόμηση:

### ➤ **Ασβεστιοπενική ραχίτιδα:**

Ανεπάρκεια και διαταραχές του μεταβολισμού της βιταμίνης D και διαιτητική ανεπάρκεια ασβεστίου

### ➤ **Φωσφοροπενική ραχίτιδα :**

Μειωμένη διαιτητική πρόσληψη ή εντερική απορρόφηση του φωσφόρου, ή ελαττωμένης νεφρικής επαναρρόφησης λόγω ανωμαλίας των εγγύς και άπω νεφρικών σωληναρίων

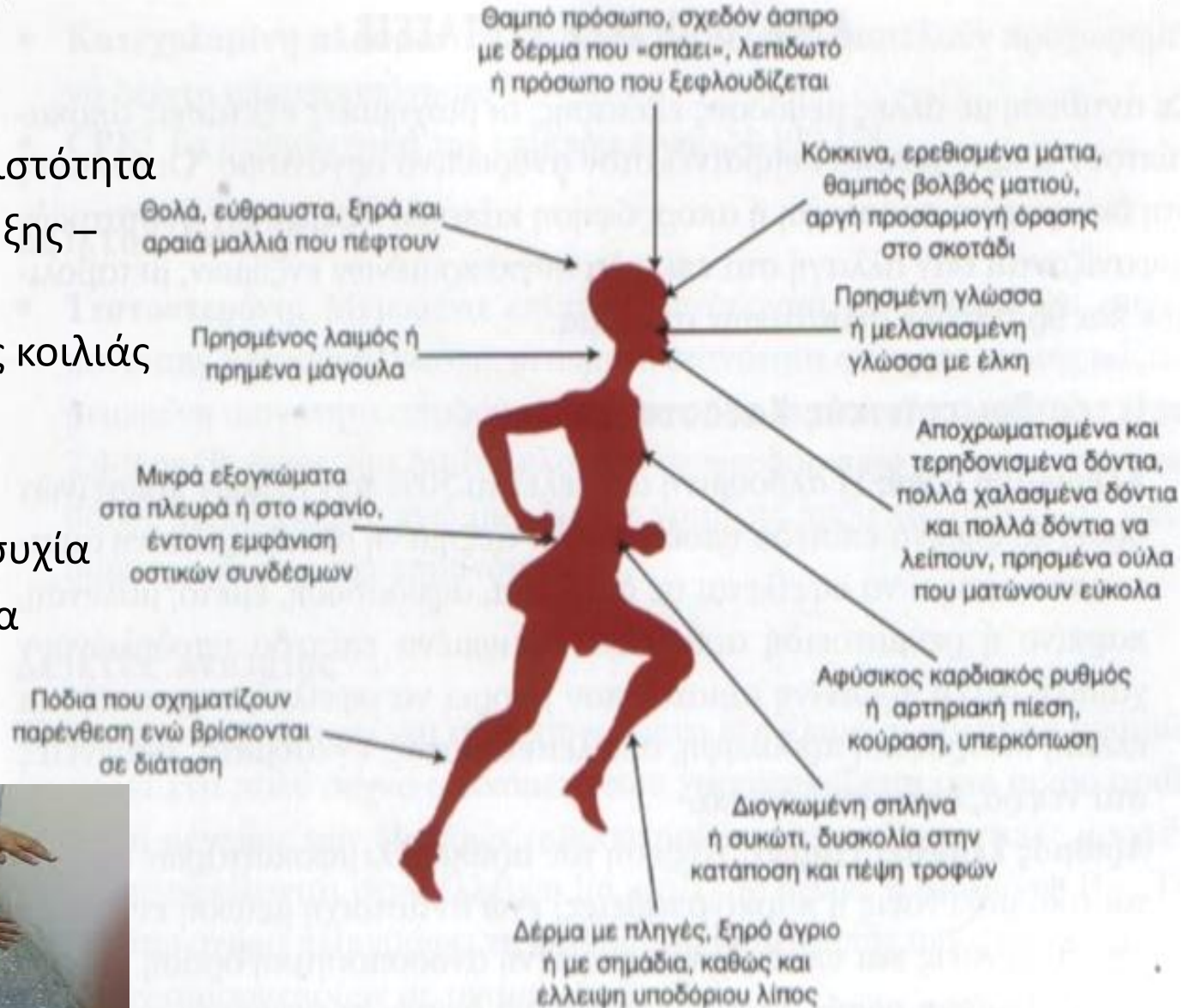
### ➤ Μία τρίτη και λιγότερο συχνή κατηγορία περιλαμβάνει αίτια όπως η τοξικότητα από **αλουμίνιο και φθόριο τα οποία αναστέλλουν άμεσα την μετάλλωση του συζευκτικού χόνδρου και του οστεοειδούς**

# Ραχίτιδα-Αιτιολογία

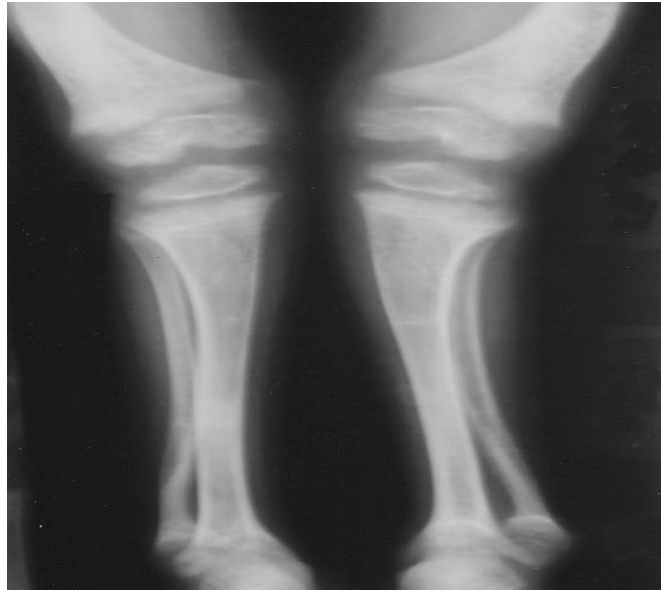
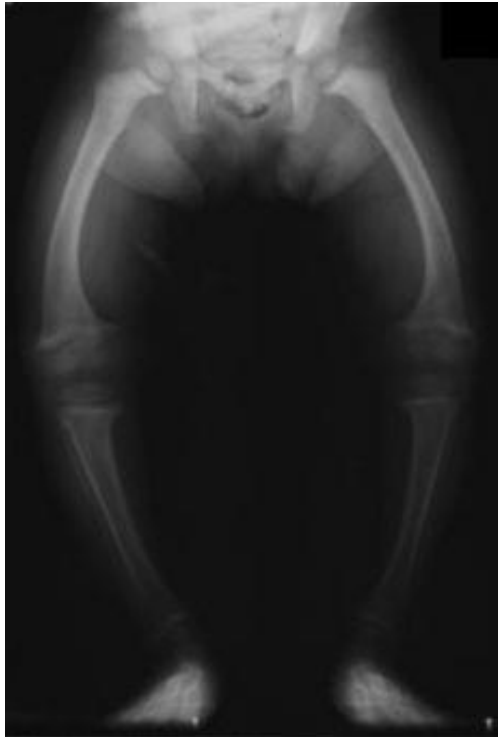
- **Διαιτητική ραχίτιδα (ανεπάρκεια βιταμίνης D)**
  - Διαιτολόγιο ανεπαρκές σε βιταμίνη D, ασβέστιο και φωσφόρο
  - Ανεπαρκής έκθεση στο ηλιακό φως ή σκουρόχρωμη επιδερμίδα
  - Δυσαπορρόφηση
- **Ραχίτιδα εξαρτώμενη από την βιταμίνη D**
  - τύπος I (VDDR I)
  - τύπος II (VDDR II)
- **Ραχίτιδα ανθεκτική στη βιταμίνη D**
  - Οικογενής υποφωσφαταιμική ραχίτιδα
  - Κληρονομική υποφωσφαταιμική ραχίτιδα και υπασβεστιουρία
- **Δευτεροπαθής ραχίτιδα**
  - Νεφρικά νοσήματα (*νεφρική οστεοδυστροφία*)
  - Δυσαπορρόφηση (*κοιλιοκάκη, κυστική ίνωση, φλεγμονώδεις εντεροπάθειες*)
  - Ραχίτιδα συνδεόμενη με προωρότητα
  - Κακοήθη νοσήματα

# Ραχίτιδα-Κλινική εικόνα

- Απάθεια, ευερεθιστότητα
- Αποτυχία ανάπτυξης – βραχυσωμία
- Μετεωρισμός της κοιλιάς
- Μυϊκές κράμπες
- Οστικοί πόνοι
- Πυρετός και ανησυχία
- Σπασμοί ή τετανία



# Ραχίτιδα – Κλινική εικόνα



Ραχιτικό ροζάριο (διόγκωση στερνοχονδρικών συνδέσεων )



# Ραχίτιδα – Κλινική εικόνα



**Craniotabes**



**Rachitic rosary**



**Swelling wrists**



**Genu varum**



**Frontal bossing**



**Windswept knees**



# Εργαστηριακά ευρήματα διαιτητικής ραχίτιδας

- Υπασβεστιαμία
- Υπασβεστιουρία
- Υποφωσφαταιμία
- ↑ καλσιτριόλης
- ↑ αλκαλικής φωσφατάσης
- ↑ παραθορμόνης ορού
- ↑ Αύξηση αποβολής P ούρων

## Θεραπεία ραχίτιδας

- **Ήπια έως μέτρια ραχίτιδα**
- Βιταμίνη D 300.000-600.000 IU (10.000-15.000 mcg) ενδομυϊκά εφάπαξ ή
- Βιταμίνη D 2.000-6.000 IU/24ωρο (50-150 mcg/24ωρο) *per os* επί 30 συνολικά ημέρες.
- Η ίαση αρχίζει μετά από 2-4 εβδομάδες και ολοκληρώνεται τυπικά μετά από 45-60 ημέρες
- **Σοβαρή ραχίτιδα με υπασβεστιαμία**
- 10 mL γλυκονικού ασβεστίου 10% (100 mg/mL) ενδοφλεβίως
- Η θεραπεία μπορεί να συνεχισθεί με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου 50-125 mg/kg/δόση κάθε 6 ώρες (200-500 mg/kg/24ωρο), ώστε να αυξηθεί το ασβέστιο του ορού σε επίπεδα 6.5-7.0 mg/dL.

# Νόσος Paget (Παραμορφωτική οστεΐτιδα)

- Η νόσος Paget είναι μια εστιακή διαταραχή της οστικής ανακατασκευής, όπου εστιακές βλάβες αυξημένης οστικής απορρόφησης αντικαθίστανται με νέο, αγγειοβριθές, ανώριμο και αποδιοργανωμένο οστό με αυξημένη τάση παραμόρφωσης και ελαττωμένη μηχανική αντοχή. (Δλδ υπερβολική αύξηση της οστεοκλαστικής και οστεοβλαστικής δραστηριότητας με αποτέλεσμα την παραγωγή κακής ποιότητας οστού ευάλωτο σε παραμορφώσεις και κατάγματα).
- **Η νόσος του Paget είναι ουσιαστικά νόσος των οστεοκλαστών. Λόγω του φαινομένου της σύζευξης αυξάνει και η δραστηριότητα των οστεοβλαστών.**
- Η ν. Paget είναι η δεύτερη σε συχνότητα μεταβολική οστική νόσος μετά την οστεοπόρωση.
- Προσβάλλει τα δυο φύλα σε ίση περίπου αναλογία αλλά με ελαφρά υπεροχή των ανδρών. Σπάνια παρατηρείται σε άτομα <25 ετών και συνήθως διαγιγνώσκεται σε ηλικία >50 ετών, ενώ η επίπτωσή της αυξάνει με την ηλικία.

# Νόσος Paget – Κλινική εικόνα (1)

- ✓ Περίπου τα 2/3 των ασθενών που πάσχουν είναι **ασυμπτωματικοί** και η νόσος αποκαλύπτεται τυχαία είτε λόγω εύρεσης αυξημένης αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό είτε λόγω ακτινολογικού ευρήματος, χαρακτηριστικού της νόσου.
- ✓ Η νόσος Paget μπορεί να είναι **μονοοστική ή πολυοστική** επηρεάζοντας 2 ή περισσότερα οστά. Τα πιο συνηθισμένα σημεία προσβολής είναι η λεκάνη, το μηριαίο οστό, οι σπόνδυλοι, το κρανίο και η κνήμη. Τα χέρια και η περόνη δεν επηρεάζονται σχεδόν ποτέ.
- ✓ Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει **οστικά άλγη, κατάγματα, παραμορφώσεις και νευρολογικές, ρευματολογικές ή νεοπλασματικές επιπλοκές.** Εξαρτάται κυρίως από τη θέση και τον αριθμό των οστών που προσβάλλονται. Δερματικό ερύθημα και θερμότητα όπως και οστική ευαισθησία μπορεί να εμφανιστούν άνωθεν των προσβεβλημένων οστών, γεγονός που αντανακλά την αυξημένη αιματική ροή στο πάσχον οστό. Τα ατελή κατάγματα του φλοιού των οστών, κυρίως στην κυρτή επιφάνειά τους, είναι συνηθισμένα. Σε περίπτωση πλήρους κατάγματος, αυτά επουλώνονται ταχέως και ολοκληρωτικά.

# Νόσος Paget – Κλινική εικόνα (2)

- Η συμμετοχή των μακρών οστών των κάτω άκρων (μηριαίο, κνήμη) οδηγούν σε **κύρτωσή** τους προσθίως και πλαγίως, με αποτέλεσμα την εμφάνιση διαταραχών βάδισης που προκαλούν μηχανική επιβάρυνση στις αρθρώσεις. Κλινικά σοβαρή **οστεοαρθρίτιδα** παρατηρείται σε αρθρώσεις που βρίσκονται κοντά σε προσβεβλημένα οστά (ισχίο, γόνατο, αστράγαλος).
- Η νόσος, επιπλέον, χαρακτηρίζεται και από **οσφυαλγία**, η οποία οφείλεται σε μεγέθυνση των σπονδύλων ή σε κατάγματα τους. Η σπονδυλική στήλη αποτελεί την πιο συχνή θέση εμφάνισης καταγμάτων στους ασθενείς με νόσο Paget. Ως συνέπεια των βλαβών αυτών μπορεί να παρατηρηθεί στένωση, με αποτέλεσμα πίεση των σπονδυλικών νεύρων (**πόνος, παραπάρεση, τετραπάρεση, σύνδρομο ιππουρίδας**).
- Όσον αφορά τη συμμετοχή του κρανίου, μπορεί να προκληθεί αύξηση του μεγέθους του, μετωπιαία προεξοχή και **κεφαλαλγίες**. **Κώφωση**, κυρίως νευροαισθητηριακού τύπου, παρατηρείται στο 50% των ασθενών με συμμετοχή του κρανίου, ενώ σπάνια μπορεί να εμφανιστεί συμπίεση και **παράλυση των κρανιακών νευρών** (I, II, V, VII, VIII). Σε εκτεταμένη νόσο του κρανίου η νόσος μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα πίεσης του εγκεφαλικού στελέχους, αποφρακτικό υδροκέφαλο ή σπονδυλοβασική ανεπάρκεια.
- Η πιο σοβαρή επιπλοκή της νόσου Paget είναι το **σάρκωμα**. Ο όγκος παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς με πολυοστική συμμετοχή και αρχίζει από μια αλλοίωση, η οποία χαρακτηρίζεται από οίδημα μαλακών μορίων, πόνο και αυξανόμενη αλκαλική φωσφατάση. Οστεοσάρκωμα, χονδροσάρκωμα και όγκοι γιγαντοκυττάρων μπορούν επίσης να εμφανιστούν σε ποσοστό <1%. Το 30% των ασθενών μεγάλης ηλικίας με οστεοσάρκωμα έχουν υποκείμενη νόσο Paget.
- Σπάνια μπορεί να παρουσιαστεί **συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια** με υψηλό όγκο παλμού σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο και με >50% συμμετοχή του σκελετού. Οφείλεται σε αυξημένη αιματική ροή στα οστά.

## ➤ Εργαστηριακά ευρήματα

- Η αλκαλική φωσφατάση του ορού είναι πολύ αυξημένη.
- Οι βιοχημικοί δείκτες οστικής ανακατασκευής (οστεοκαλσίνη) είναι αυξημένοι, χωρίς όμως να προσφέρουν κάποιο πλεονέκτημα έναντι της αλκαλικής φωσφατάσης για τη διάγνωση της νόσου.
- Το ασβέστιο, ο φώσφορος και η απέκκριση του ασβεστίου ούρων είναι φυσιολογικά, εκτός από την περίπτωση κατάγματος, όπου μπορεί να είναι αυξημένα, ή την περίπτωση πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, ο οποίος εμφανίζεται πιο συχνά σε ασθενείς με νόσο Paget.

## ➤ Απεικονιστικά ευρήματα

- Στα αρχικά στάδια της νόσου διακρίνονται **οστεολυτικές βλάβες**. Παραδείγματα αποτελούν η διάβρωση του κροταφικού οστού, η περιγεγραμμένη οστεοπόρωση και οι αλλοιώσεις των άκρων που ξεκινούν από τις μεταφύσεις και επεκτείνονται σε σχήμα V προς τα κάτω. Αργότερα εμφανίζεται η μεικτή εικόνα της όψιμης νόσου με πάχυνση του φλοιού, κύρτωση των μακρών οστών και συνύπαρξη λυτικών και σκληρυντικών στοιχείων.
- Χαρακτηριστικά ευρήματα της νόσου είναι η πάχυνση της λαγονοκτενιαίας γραμμής, η διόγκωση του φλοιού και η έντονη δοκίδωση των σπονδύλων. Το σπινθηρογράφημα των οστών είναι θετικό στην ενεργή νόσο και χρήσιμο για τη διάγνωση.



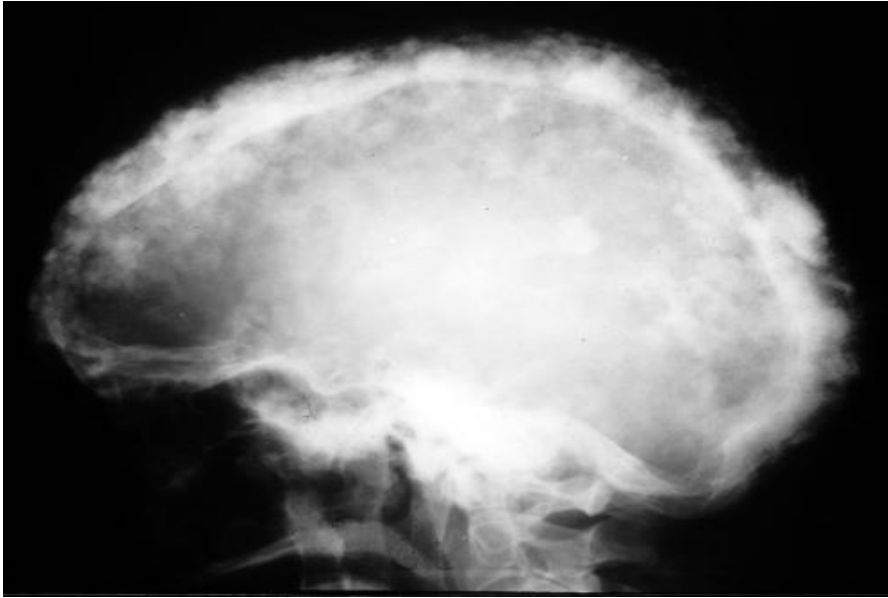
# Νόσος Paget – Απεικονιστικά ευρήματα (1)



# Νόσος Paget – Απεικονιστικά ευρήματα (2)

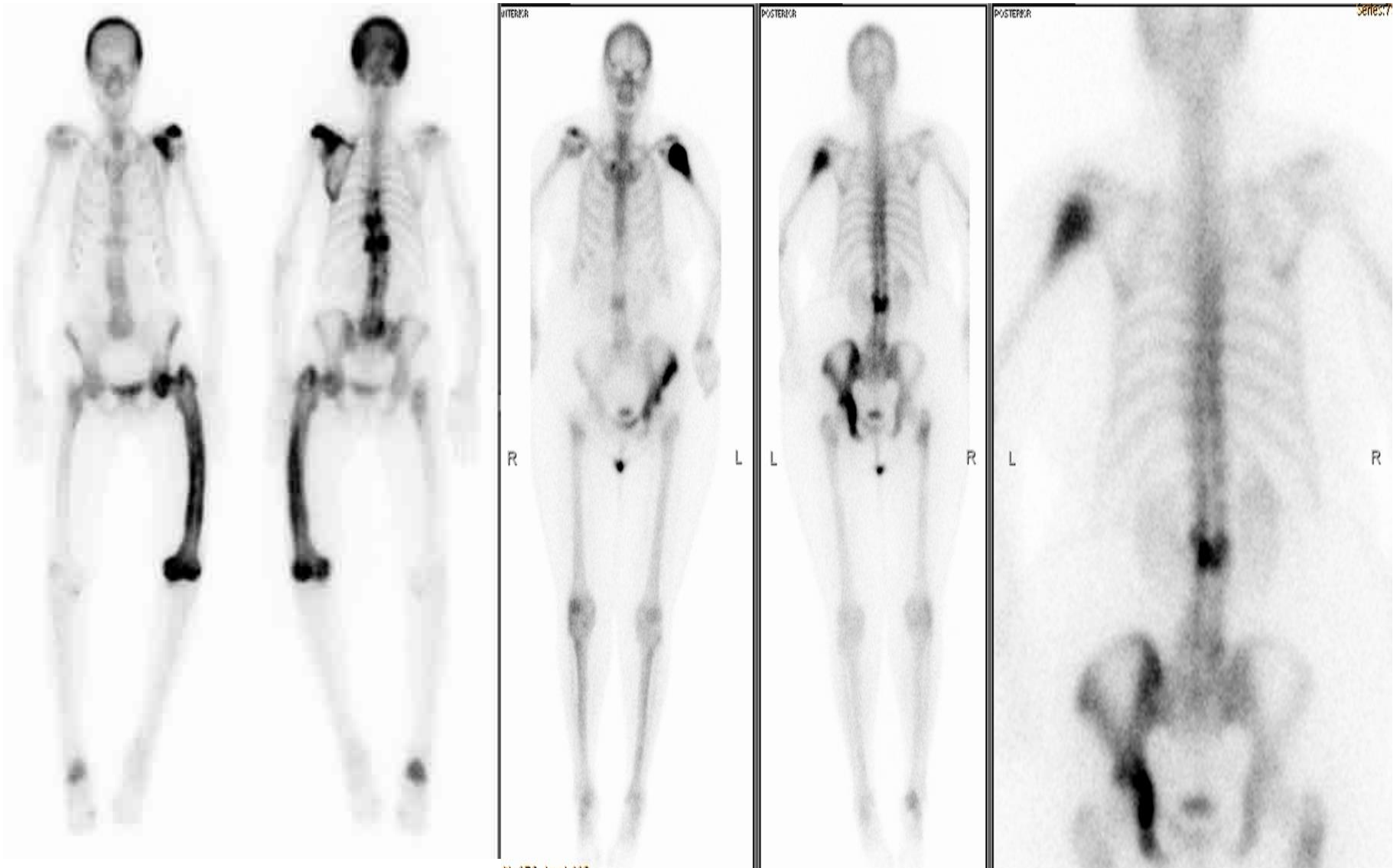


# Νόσος Paget – Απεικονιστικά ευρήματα (3)





# Νόσος Paget – Απεικονιστικά ευρήματα



# Νόσος Paget – Θεραπεία

➤ Δύο κατηγορίες φαρμακευτικών παραγόντων έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της νόσου Paget, τα **διφωσφονικά** και η **καλσιτονίνη**. Και τα δυο αναστέλλουν τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών και την οστική απορρόφηση. Ενδείξεις για την έναρξη της θεραπείας είναι η ύπαρξη συμπτωμάτων ή η πρόληψη μελλοντικών επιπλοκών σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο.

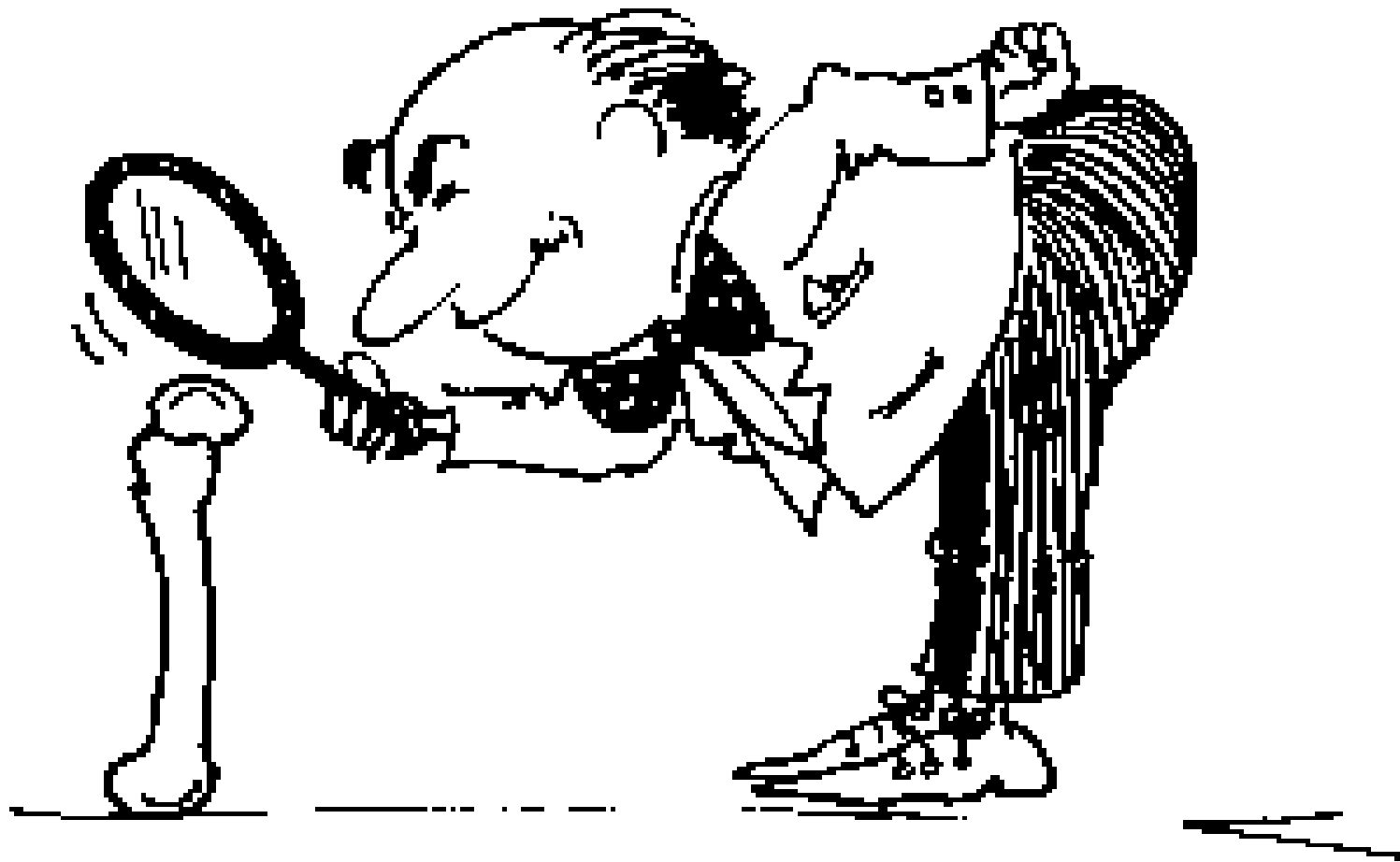
## ✓ **Διφωσφονικά**

- Φάρμακα εκλογής αποτελούν η per os χορήγηση **ρισεδρονάτης**, σε δόση 30 mg ημερησίως για 2 μήνες, ή η IV χορήγηση **ζολενδρονικού** οξέος σε μια μόνο έγχυση. Η χορήγηση **αλενδρονάτης** σε δόση 40 mg ημερησίως για 6 μήνες είναι μια εναλλακτική επιλογή.
- Δύο μήνες μετά τη χορήγηση της ριζεδρονάτης προσδιορίζεται η αλκαλική φωσφατάση. Αν είναι παθολογική, μπορεί να παραταθεί ο χρόνος θεραπείας για 1-2 μήνες ακόμη. Συνήθως, η βιοχημική ύφεση διατηρείται για περισσότερο από ένα έτος μετά τη διακοπή της θεραπείας. Περιοδική μέτρηση της αλκαλικής φωσφατάσης πραγματοποιείται κάθε 6-12 μήνες και σε περίπτωση υποτροπής επαναχορηγείται θεραπεία.

## ✓ **Καλσιτονίνη**

- Η συνθετική **καλσιτονίνη** σολομού αποτελεί άλλη μία θεραπευτική επιλογή και χορηγείται ημερησίως ως υποδόρια ένεση. Είναι λιγότερο αποτελεσματική από τα διφωσφονικά, αλλά είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις που τα τελευταία δεν είναι ανεκτά από τον ασθενή ή έχουν αντένδειξη. Η ρινική καλσιτονίνη δεν ενδείκνυται στη νόσο Paget.
- Η αρχική δόση της καλσιτονίνης είναι 100 IU καθημερινά και μετά από λίγες εβδομάδες παρατηρείται ύφεση των συμπτωμάτων. Βιοχημική βελτίωση εμφανίζεται 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, με πτώση των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης κατά περίπου 50%. Μετά από αυτή την περίοδο η δόση μειώνεται σε 50-100 IU κάθε δεύτερη μέρα.





**Σας ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας!!!!**