



Osteomalacia



Bari,
7-10 novembre 2013

Coordinatore:

M. Zini (RE)

Moderatori:

A. Santonati (RM), A. Scillitani (SGR)

1. Malattie del metabolismo osseo: non solo osteoporosi (F. Vescini, UD)
- 2.eziopatogenesi dell'osteomalacia (A. Scillitani, SGR)
3. Inquadramento diagnostico (R. Cesareo, LT)
4. Gestione terapeutica (C. Eller-Vainicher, MI)
5. Dalla teoria alla pratica: discussione interattiva (D. Rendina, NA)
6. Take home messages (M. Zini, RE)



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO



U.O. Endocrinologia e Diabetologia



Cause di Rachitismo e Osteomalacia



Vitamin D-related rickets/osteomalacia

- Nutritional: low sunshine exposure, low dietary intake
- Malabsorption: celiac disease, Crohn's disease, gastrectomy, gastric bypass, bowel resection, pancreatitis
- Impaired hydroxylation in liver: severe chronic liver disease
- Impaired renal function: renal osteodystrophy/osteomalacia
- Increased renal loss: nephrotic syndrome
- Increased catabolism: anti-convulsant therapy
- Inborn errors of metabolism
- Nonfunctioning 25-hydroxylase (OMIM 600081)
- Absent 1 α -hydroxylase: pseudovitamin D deficiency rickets (vitamin D-dependent rickets type 1 OMIM 264700)
- Nonfunctioning VDR: hereditary vitamin D resistant rickets (vitamin D-dependent rickets type 2, OMIM 277440)

Hypophosphatemic rickets/osteomalacia: renal phosphate wasting

- X-linked hypophosphatemic rickets, OMIM 307800*
- Autosomal dominant hypophosphatemic rickets, OMIM 193100*
- Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, OMIM 241530
- Oncogenic osteomalacia*
- Fanconi syndrome, metabolic acidosis

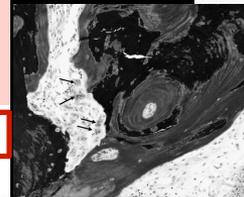
Calcium deficiency: very low calcium intake in children

Miscellaneous:

- Aluminium intoxication
- Cadmium intoxication
- Etidronate overdose (in Paget's disease)
- Hypophosphatasia, OMIM 146300

* Associated with low serum 1,25(OH)₂D.

Se possibile "curare" la causa (i.e. TIO, celiachia, alimentazione)



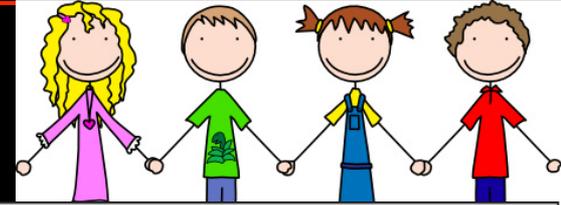
Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 7th Edition.
www.asbmrprimer.org

Quale e quanta vitamina D?



Bari,
7-10 novembre 2013

- **0-1 anno**: colecalciferolo o ergocalciferolo 2000 UI/die o 50.000 UI/sett per 6 settimane e 400-1000 UI/die come dose di mantenimento;



Valore basale di 25(OH)D	Dose terapeutica cumulativa di vitamina D	<i>Adami et al Reumatismo 2011</i> Dose giornaliera di mantenimento
<10 ng/ml o 25 nmol/l	1.000.000	2.000
10-20 ng/ml o 25- 50 nmol/l	600.000	1.000
20-30 ng/ml o 50-75 nmol/l	300.000	800

A. Malassorbimento di grassi
- Fibrosi cistica

Calcio: 1000 mg nei bambini e 1500-2000 mg/die negli adulti (in caso di malassorbimento fino a 4000 mg/die)

tinale
to di grassi

- **Obesi, pazienti con malassorbimento o farmaci che alterano metabolismo vitamina D**: 6.000-10 UI/die e dose di mantenimento 3000-6000 UI/die

- Obesità con sequestro della vitamina D nel tessuto adiposo

Aumentato catabolismo / consumo

- Anticonvulsivi
- Glucocorticoidi
- Farmaci per il trattamento dell'AIDS o anti-rigetto.
- Allattamento e gravidanza



Risposta terapeutica



Bari,
7-10 novembre 2013

Sintomi: regrediscono velocemente a meno che una malattia celiaca non diagnosticata impedisca assorbimento (dieta priva di glutine) *Holick MF N Engl J Med 2007*

Parametri biochimici: calcio e fosforo si normalizzano velocemente, ALP inizialmente può aumentare e successivamente, nell'arco di settimane/mesi si normalizza

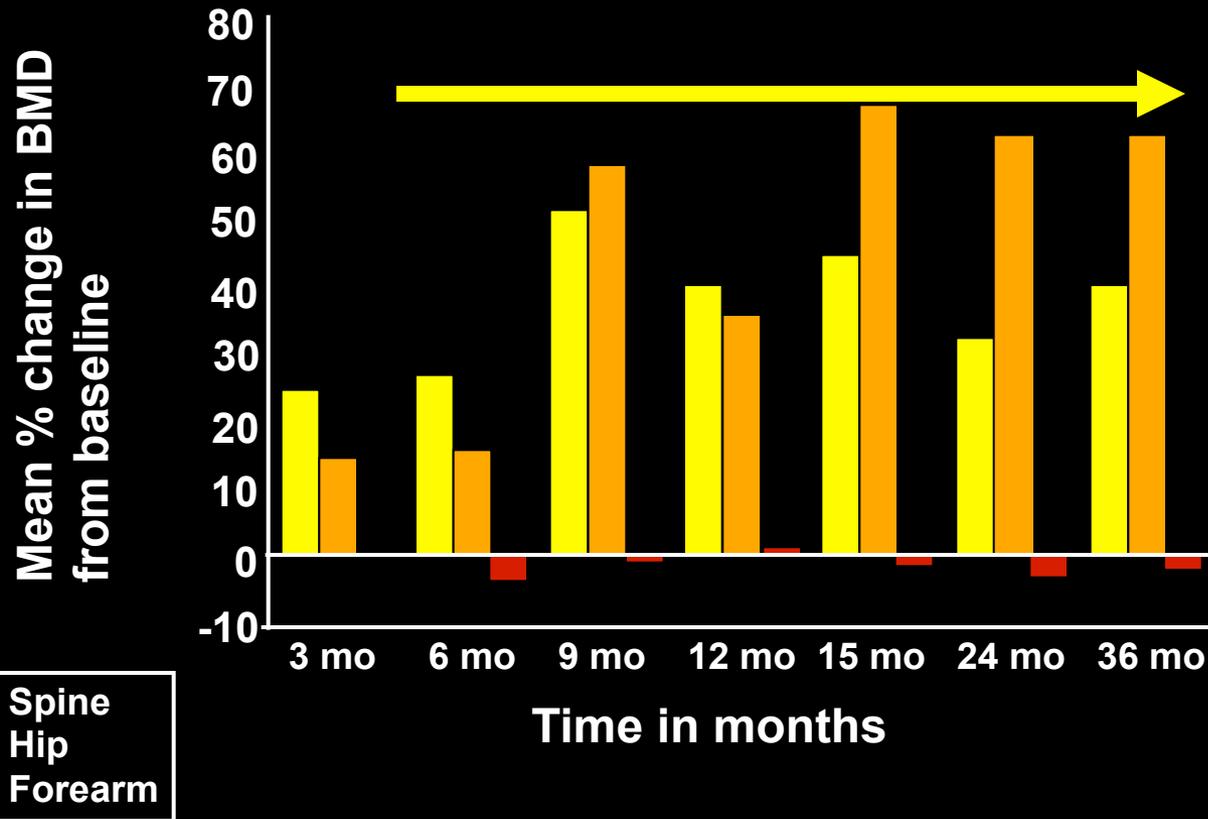
BMD: nell'arco di 6 mesi recupero BMD a livello lombare e femorale (compromesso recupero osso corticale)

Alterazioni radiologiche: nel bambino centri di ossificazione compaiono nell'arco di settimane e nell'arco di alcuni mesi si ha una normalizzazione della mineralizzazione, le pseudofratture richiedono anche più di un anno per la guarigione.

BMD



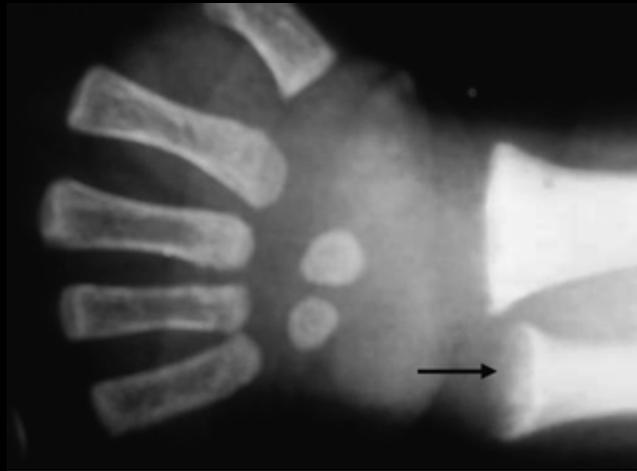
Bari,
7-10 novembre 2013



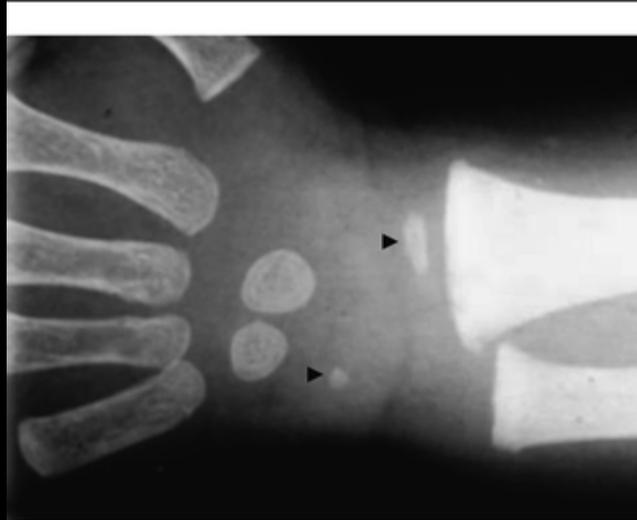
Reperti radiologici



Florid rickets with
typical unsharp
concave margin of
the ulna (arrow).



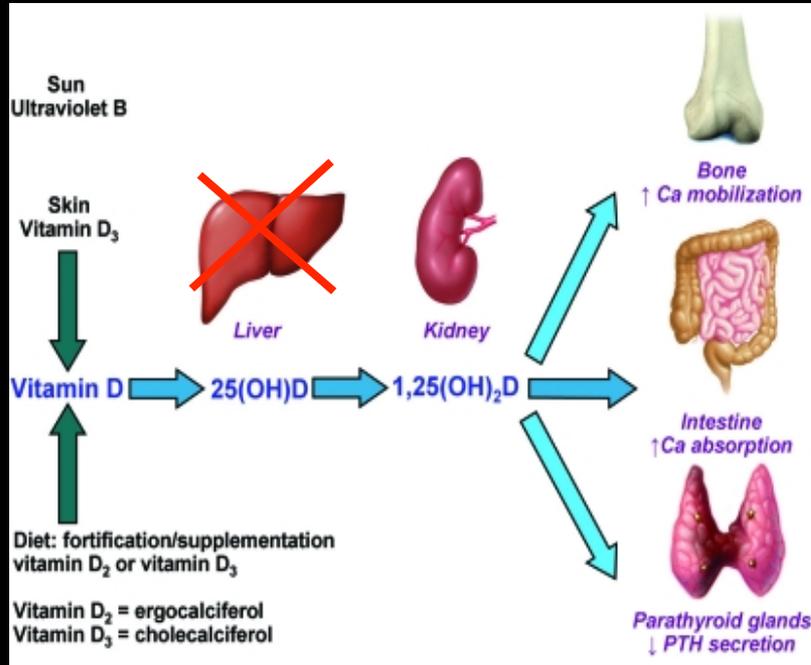
Healing of rickets and
appearance of new
ossification centers
(arrowheads).



Altri tipi di vitamina D Quando ?



Bari,
7-10 novembre 2013



Diminuita sintesi di 25(OH)D (somministrare anche calcidiolo)
- Grave insufficienza epatica

Calcifediolo 1 gt=5mcg

- Dose giornaliera 50-200 mcg= 10-40 gtt/die (compliance)
- Alcuni studi mostrano efficacia colecalciferolo ed ergocalciferolo nel determinare normalizzazione livelli 25OHvitamina D.
- Calcifediolo va riservato a pazienti in cui calciferolo non è sufficiente a garantire normovitaminosi D



Altri tipi di vitamina D

Quando ?



Bari,
7-10 novembre 2013

Diminuita sintesi di 1,25(OH)₂D (somministrare anche calcitriolo)

- Insufficienza renale cronica
- Iperfosforemia
- Deficit congeniti di 1-idrossilasi

Why Dialysis Patients Need Combination Therapy with Both Cholecalciferol and A Calcitriol Analogs

Glennville Jones

Glennville et al Seminars in Dialysis 2010

Rachitismo vitamina D dipendente di tipo I OMIM 264700:

AR, mutazione 1 alfa idrossilasi → mancata sintesi 1,25(OH)₂D: **calcitriolo** (1,25(OH)₂D) 0.5-1.0 mcg/die oppure **alfacalcidiolo** (1αidrossivitaminad) 0.5-1.5 mcg/die

Rachitismo vitamina D dipendente di tipo II OMIM 277440:

AR, mutazione VDR → Resistenza all'azione della 1,25(OH)₂D: **Calcitriolo a dosi sovr fisiologiche**, in caso di residua funzione, oppure **calcio** per via endovenosa o elevate dosi per OS



Bari,
7-10 novembre 2013

Vitamin D-related rickets/osteomalacia

- Nutritional: low sunshine exposure, low dietary intake
- Malabsorption: celiac disease, Crohn's disease, gastrectomy, gastric bypass, bowel resection, pancreatitis
- Impaired hydroxylation in liver: severe chronic liver disease
- Impaired renal function: renal osteodystrophy/osteomalacia
- Increased renal loss: nephrotic syndrome
- Increased catabolism: anti-convulsant therapy
- Inborn errors of metabolism
- Nonfunctioning 25-hydroxylase (OMIM 600081)
- Absent 1 α -hydroxylase: pseudovitamin D deficiency rickets (vitamin D-dependent rickets type 1 OMIM 264700)
- Nonfunctioning VDR: hereditary vitamin D resistant rickets (vitamin D-dependent rickets type 2, OMIM 277440)

Hypophosphatemic rickets/osteomalacia: renal phosphate wasting

- X-linked hypophosphatemic rickets, OMIM 307800*
- Autosomal dominant hypophosphatemic rickets, OMIM 193100*
- Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, OMIM 241530
- Oncogenic osteomalacia*
- Fanconi syndrome, metabolic acidosis

Calcium deficiency: very low calcium intake in children

Miscellaneous:

- Aluminium intoxication
- Cadmium intoxication
- Etidronate overdose (in Paget's disease)
- Hypophosphatasia, OMIM 146300

* Associated with low serum 1,25(OH)₂D

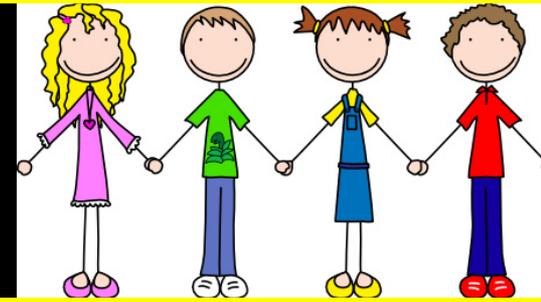
Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 7th Edition.
www.asbmrprimer.org

Terapia Rachitismo Ipofosfatemico congenito nel bambino



Bari,
7-10 novembre 2013

Obiettivo: correggere/minimizzare rachitismo, alterazioni scheletriche e deformità, garantire una crescita normale.



- Terapia standard: Fosfato e calcitriolo
- Altre possibilità: Cinacalcet, diuretici tiazidici, GH, paratiroidectomia
- Futuro: Ab monoclonali FGF-23





Terapia Rachitismo Ipofosfatemico congenito nel bambino



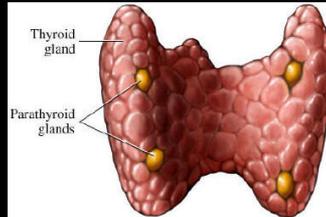
Bari,
7-10 novembre 2013

Phosphate Sandoz (fosfato 500 mg) compresse effervescenti
Reducto Spezial (fosfato 613 mg) compresse
Soluzione Joulie (fosfato 50 mg/ml)

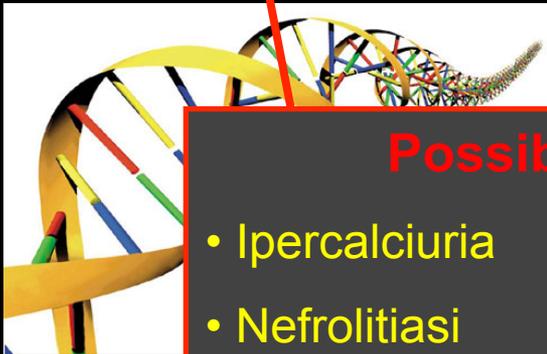
- Dose di partenza 20-40 mg/Kg/die (30-180 mg/Kg/die) in 3-5 dosi da distribuire nell'arco della giornata, durante i pasti, incremento graduale per ridurre disturbi gastrointestinali;
- Se nel primo di anno di terapia, in presenza di una buona compliance, non si osserva un'adeguata crescita e/o regressione deformità scheletriche, incrementare dosaggio
- Calcitriolo 10-80 ng/Kg/die da suddividere in 2 volte al giorno (es.: bambino 20 Kg da 0.25 mcg/die a 1.5 mcg/die);

Rachitismo ipofosfatemico con ipercalciuria HHRH non dare calcitriolo

Metabolismo calcio fosforo e terapia



↓ 1 alfa idrossilasi



Possibili complicanze

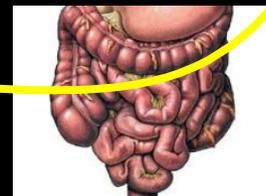
- Ipercalciuria
- Nefrolitiasi
- Nefrocalcinosi
- Iperparatiroidismo secondario
- Iperparatiroidismo terziario

↓ Riassorbimento fosfato



↑ Fosforo

↕ Calcio





Monitoraggio terapia



Bari,
7-10 novembre 2013

Trimestralmente:

- ALP
- Fosforo: normalizzazione può indicare over treatment
- Creatinina
- Calcio e albumina sierici e calciuria e creatininuria (su spot nei bambini piccoli e 24h nei più grandi) : in caso di ipercalcemia e/o ipercalciuria ($\geq 0.3\text{mg/mg}$ o $\geq 4\text{ mg/Kg/die}$) ridurre calcitriolo
- PTH : in caso di elevati livelli PTH ridurre fosfato o aumentare calcitriolo
- parametri auxologici ed esame obiettivo

Ogni 2 anni:

- RX femore distale/tibia prossimale
- Ecografia addome

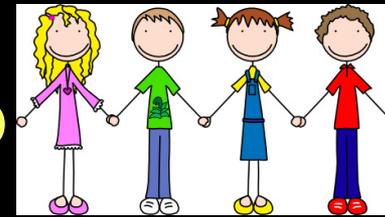


Scintigrafia ossea utile per valutare eventuali fratture da stress

Carpenter TO et al JBMR 2011, UpToDate 2013. Primer 7° edition



Altre terapie nel bambino



Bari,
7-10 novembre 2013

Ormone della Crescita

- GH ed IGF-1 in acuto stimolano in maniera transitoria il riassorbimento di fosfato; *Patel L et al Clin Endocrinol 1996*;
- Alcuni studi hanno evidenziato un aumento della fosforemia e della crescita tuttavia vi erano segnalazioni di un possibile peggioramento deformità arti inferiori (*Makitie O et al Horm Res 2008*), sproporzione tronco/arti inferiori (*Haffner D et al Pediatrics 2004*);
- Altri sembrano suggerire una sicurezza della terapia con GH con effetti positivi sulla crescita *Ziviknjac M et al JCEM 2011*;



considerare la terapia nei pazienti con bassa statura più marcata (Z-score < -2.4) *Carpenter TO et al JBMR 2011*



Terapia Rachitismo Ipofosfatemico congenito nell'adulto



Bari,
7-10 novembre 2013

Non ci sono dati esaustivi sull'efficacia della terapia nell'adulto che quindi non va considerata una terapia per tutti.

Non ci sono evidenze che la terapia migliori complicanze (dentali, artrosi, entesopatie, etc)

Fosfato e calcitriolo: miglioramento osteomalacia, senza risoluzione, mancata correlazione tra parametri biochimici e istomorfometrici, presente unicamente correlazione con sintomatologia

Sullivan et al JCEM 1992:

Obiettivo: ridurre il dolore, ridurre osteomalacia, facilitare guarigione frattura/migliorare outcome intervento ortopedico





Candidati adulti alla terapia



Bari,
7-10 novembre 2013

- Pazienti con fratture da insufficienza spontanee;
- Pazienti che devono sottoporsi a interventi ortopedici (iniziare terapia 3-6 mesi prima);
- Evidenze biochimiche di osteomalacia (elevati livelli ALP ossea)
- Dolore scheletrico invalidante arti inferiori (escludere fratture insufficienza).
- Donne in gravidanza (?)

In caso di mancata risposta clinica in 9-12 mesi sospendere terapia, oppure alla risoluzione dolore/alterazioni biochimiche e o radiologiche.



Terapia standard adulti



Bari,
7-10 novembre 2013

- Calcitriolo 0.50-0.75 mcg/die diviso in due dosi;
- Fosfato: start 250-500 mg, incrementare ogni 4 giorni fino ad arrivare a 1-4 g/die in 3-4 dosi (durante il pasto)

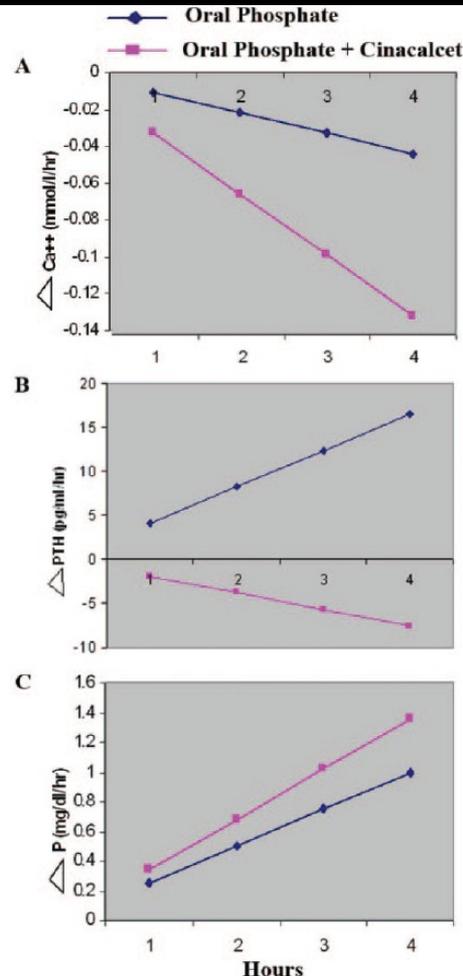
Monitoraggio inizialmente dopo 4-6 settimane e successivamente ogni 3-4 mesi per il primo anno, successivamente ogni 6-9 mesi.

Monitorare rischio di ipercalcemia, ipercalciuria, nefrolitiasi, nefrocalcinosi.

Cinacalcet 30-60 mg/die

Uri S et al Clin J Am Soc Nephrol 2008

Yavropoulou Mp et al Hormones 2010

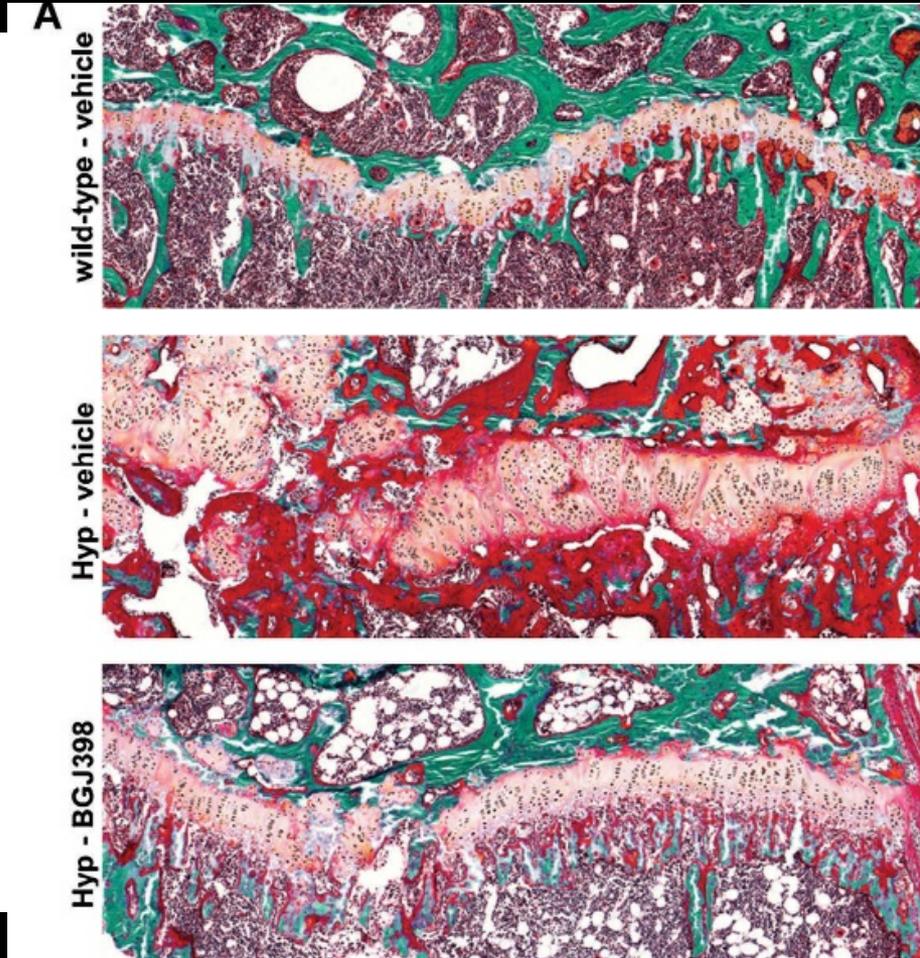
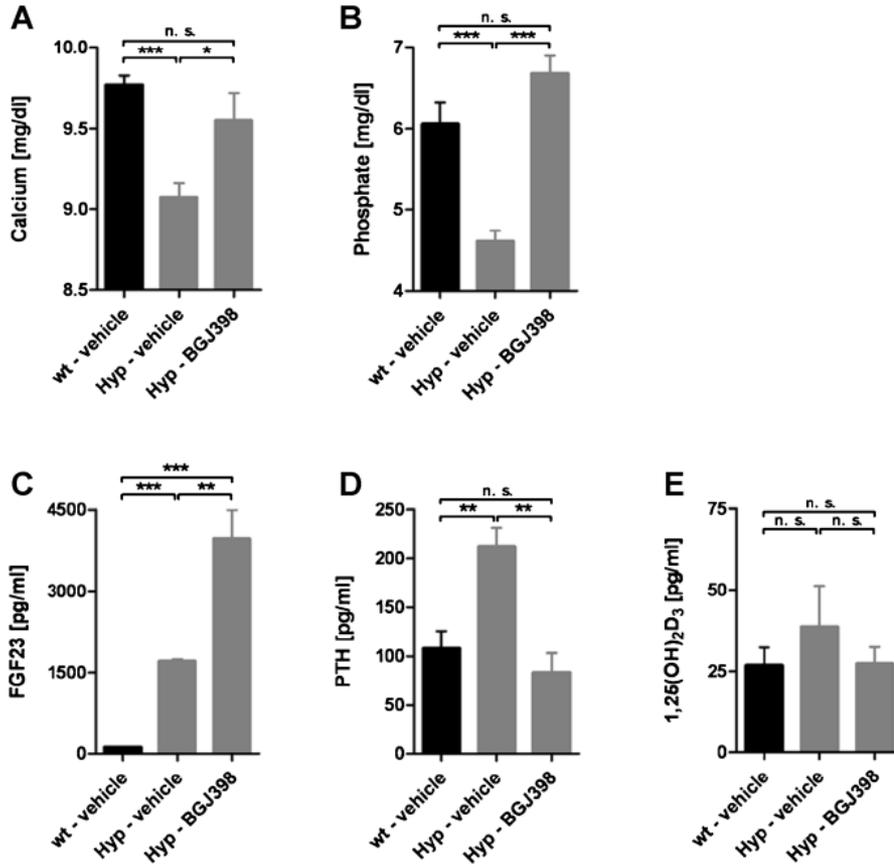


Laboratory findings (normal range)	Before treatment	Treatment with cinacalcet	
		1 month	6 months
Total serum calcium (2.1-2.6 mmol/L)	2.35	2.195	2.16
[Ca ²⁺] (1.1-1.4 mmol/L)	1.112	1.25	1.2395
Serum Phosphate (1.0-1.4 mmol/L)	0.646	0.9367	1.0013
iPTH (1.6-6.9 pmol/L)	16	9.3	5.9
25(OH)-Vitamin D (100-250 nmol/L)	62.4	72.9	71.3
FGF23 RU/ml (6.8-71.4)	108	46	45
Urine Calcium (2.5-8.0 mmol/L)	8.7	7.7	7.0
Calcium/creatinine clearance ratio	0.8	0.3	0.35
Phosphate clearance (11 ± 2.5 ml/min)	28.6	Not measured	16.63

In caso di iperparatiroidismo secondario non persistente dopo ottimizzazione terapia e/o terziario (considerare paratiroidectomia), possibile riduzione dose fosfato

Efficace anche in TIO Geller JL et al JBMR 2007

Inibitori FGFR (su modello animale)





Tumor Induced Osteomalacia



Bari,
7-10 novembre 2013

Terapia chirurgica

In caso di impossibilità ad eseguire intervento chirurgico (mancata localizzazione, controindicazioni intervento):

Fosfato e calcitriolo

Cinacalcet *Geller JL JBMR 2007*

Octreotide *Seufert J N Engl J Med 2001*

Paratiroidectomia totale (calcitriolo si, calcio e fosfato no) *Bhadada SK JCEM 2013*

Ipofosfatasia



Bari,
7-10 novembre 2013

- L'ipofosfatasia è una malattia rara (AR e AD), caratterizzata da un difetto di mineralizzazione delle ossa e dei denti e da deficit dell'attività della fosfatasi alcalina sierica e ossea;
- L'espressione clinica è molto variabile (perinatale (letale), benigna perinatale, neonatale, infantile, dell'età adulta e l'odonto-ipofosfatasia);
- La forma adulta presenta contratture da stress, dolori alle cosce, condrocalcinosi e grave osteoartropatia;
- La malattia è dovuta alle mutazioni del gene della fosfatasi alcalina ossea/epatica/renale (ALPL), che codifica per la fosfatasi alcalina tessuto-non specifica (TNAP);
- La diagnosi si basa sulle analisi di laboratorio (ridotti livelli di ALP ed elevate le fosfoetanolamine nelle urine) e sul sequenziamento del DNA del gene ALPL.



Ipofosfatasia



Bari,
7-10 novembre 2013

CASE REPORT

JBMR

“Atypical Femoral Fractures” During Bisphosphonate Exposure in Adult Hypophosphatasia

Perhaps, such *TNSALP* mutations will be more prevalent among patients sustaining ASFFs after relatively short periods of BP exposure than the reported median of seven years.^(3,4) In 2012, rare coding variants in *TNSALP* were associated by Nielson and colleagues⁽³⁴⁾ with low serum ALP activity, higher blood phosphate levels, and low BMD. The authors concluded “it is intriguing to consider the possibility that a mild genetic form of HPP. . . might explain some proportion of adult-onset OP.”



Terapia anabolica ipofosfatasia



Bari,
7-10 novembre 2013

Parathyroid Hormone Treatment Improves Pain and Fracture Healing in Adult Hypophosphatasia

Camilla Schalin-Jäntti, Etienne Mornet, Antti Lamminen, and Matti J. Välimäki

Conclusion: PTH 1-84 improves pain, mobility, and fracture repair in adult HPP, even after repeat treatment. Residual activity of the p.E191K *ALPL* gene mutation could explain why PTH can stimulate S-ALP. P-Pi concentrations may modulate the response. (*J Clin Endocrinol Metab* 95: 5174–5179, 2010)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

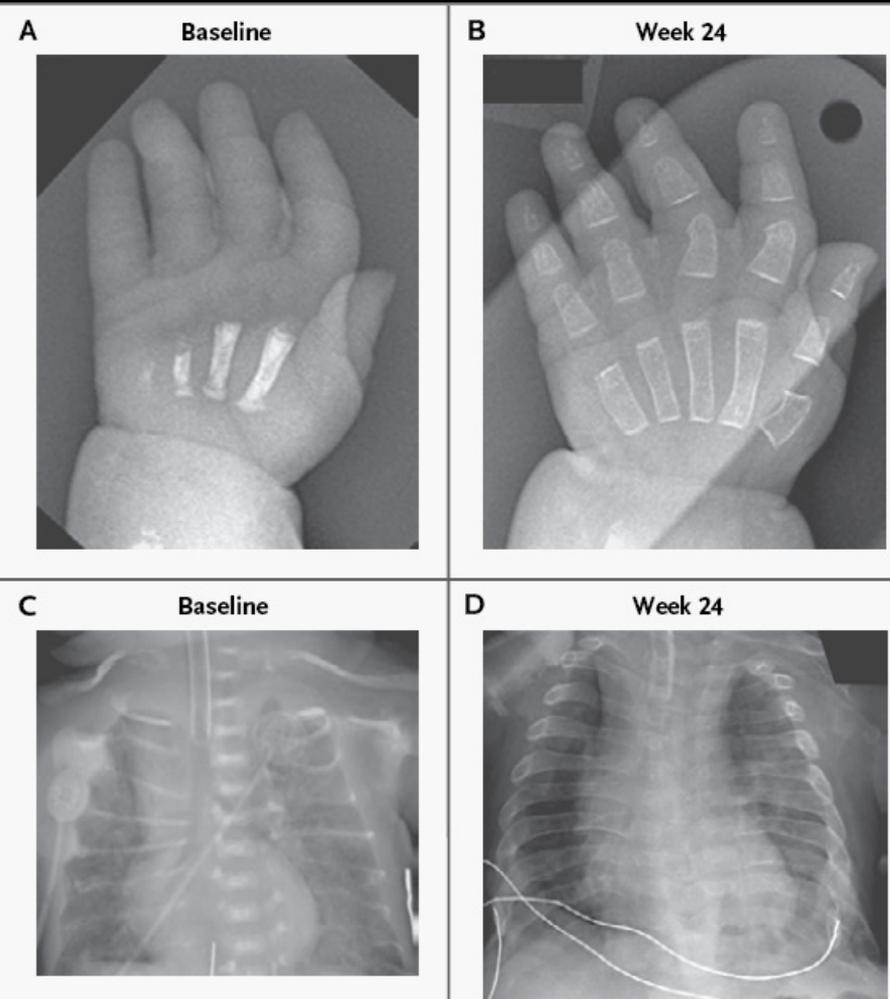
Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia

Michael P. Whyte, M.D., Cheryl R. Greenberg, M.D., Nada J. Salman, M.D.,
Michael B. Bober, M.D., Ph.D., William H. McAlister, M.D., Deborah Wenkert, M.D.,
Bradley J. Van Sickle, M.D., Ph.D., Jill H. Simmons, M.D., Terence S. Edgar, M.D.,
Martin L. Bauer, M.D., Mohamed A. Hamdan, M.D., Nick Bishop, M.D.,
Richard E. Lutz, M.D., Mairead McGinn, M.D., Stanley Craig, M.D.,
Jean N. Moore, M.D., John W. Taylor, D.O., Robert H. Cleveland, M.D.,
William R. Cranley, M.D., Ruth Lim, M.D., Tom D. Thacher, M.D.,
Jill E. Mayhew, P.T., Matthew Downs, M.P.H., José Luis Millán, Ph.D.,
Alison M. Skrinar, M.P.H., Philippe Crine, Ph.D., and Hal Landy, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Hypophosphatasia results from mutations in the gene for the tissue-nonspecific isozyme of alkaline phosphatase (TNSALP). Inorganic pyrophosphate accumulates extracellularly, leading to rickets or osteomalacia. Severely affected babies often die from respiratory insufficiency due to progressive chest deformity or have persistent bone disease. There is no approved medical therapy. ENB-0040 is a bone-targeted, recombinant human TNSALP that prevents the manifestations of hypophosphatasia in *Tnslp* knockout mice.





Grazie per l'attenzione



Bari,
7-10 novembre 2013



Olga Zhukouskaya

Iacopo Chiodini

Elisa Cairoli

Cristina Eller-Vainicher

Serena Palmieri

Valentina Morelli



FONDAZIONE IRCCS
CÀ GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE
POLICLINICO



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO