

Osteoporose

Het ontstaan van zwakke botten bij mensen met neurofibromatose type 1

Aanleiding

Door een van de leden van onze patiëntenvereniging is een vraag gesteld over het risico van osteoporose bij patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1). De aanleiding was de breuk van een wervel na de val van een ladder bij een nog jonge NF1-patient. Tot ongeveer 2005 was er weinig bekend over een verband tussen NF1 en de verminderde stevigheid van botten.

Inleiding

Bij neurofibromatose is er al op jonge leeftijd meer risico op zwakte en misvorming van het skelet: hierbij kunnen een abnormale groei van bot (dysplasie) en kortere lichaamslengte ontstaan.

Bij NF1 is er aanleg voor verminderde botdichtheid (osteopenie), waardoor vroegtijdige osteoporose en verkromming van de wervelkolom met inzakkingen van wervels kunnen worden veroorzaakt. Er is meer kans op botbreuken waarbij er dan een slechte genezing plaats vindt. Er blijft dan kraakbeen aanwezig op de plaats van de breuk. Er is geen botvorming en pseudoarthrosis, ofwel een onecht gewricht, is het gevolg. Het blijkt dat bij NF-patiënten het vitamine D gehalte vaak laag is.

Epidemiologisch onderzoek

Ongeveer 50% van mensen met aanleg voor neurofibromatose type 1 (NF1) hebben afwijkingen aan de botten en het skelet, zoals voortijdige osteoporose en meer kans op botbreuken. Bij NF1 is er door een genetische mutatie een tekort aan neurofibromine. Hierdoor treedt er ontregeling van botvorming op.

Dr. Tucker, van de Universiteit van Brits Columbia in Vancouver, Canada onderzocht in 2009 bij 72 mensen met NF1 de bot-mineraaldichtheid (BMD).

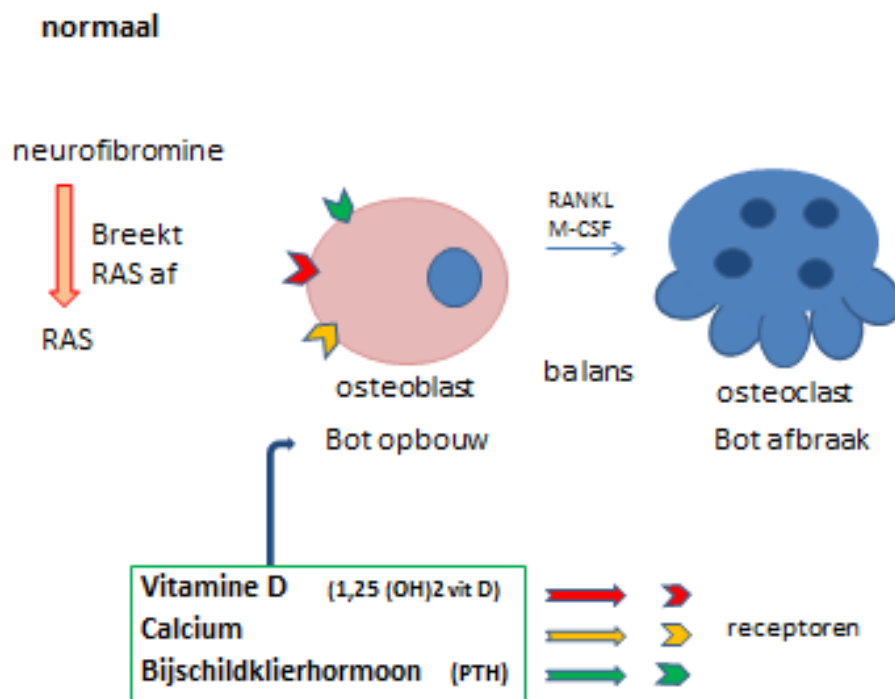
- De 25-hydroxy-vitamin D concentraties waren laag bij 56%
- De parathyreoïd hormoon (PTH) concentraties waren hoog bij 34%
- De urine deoxypyridinoline cross-link concentraties waren hoog bij 50%
- Van de 72 mensen met NF1 hadden 36 een BMD passend bij osteopenie 50%
- 14 van de 72 mensen hadden een BMD passend bij osteoporose 19%

Normaal

Botten zijn levende organen waarin voortdurend afbraak van bot gevolgd door opbouw van nieuw bot plaats vindt. Bot wordt gevormd door osteoblasten. Dit zijn cellen, die voor hun functie van botvorming bijschildklierhormoon, vitamine D en calcium nodig hebben. Deze osteoblasten gaan over in langlevende osteocyten zodra het bot zijn definitieve vorm gekregen heeft. Bot krijgt zijn stevigheid door beenbalkjes ofwel trabekels.

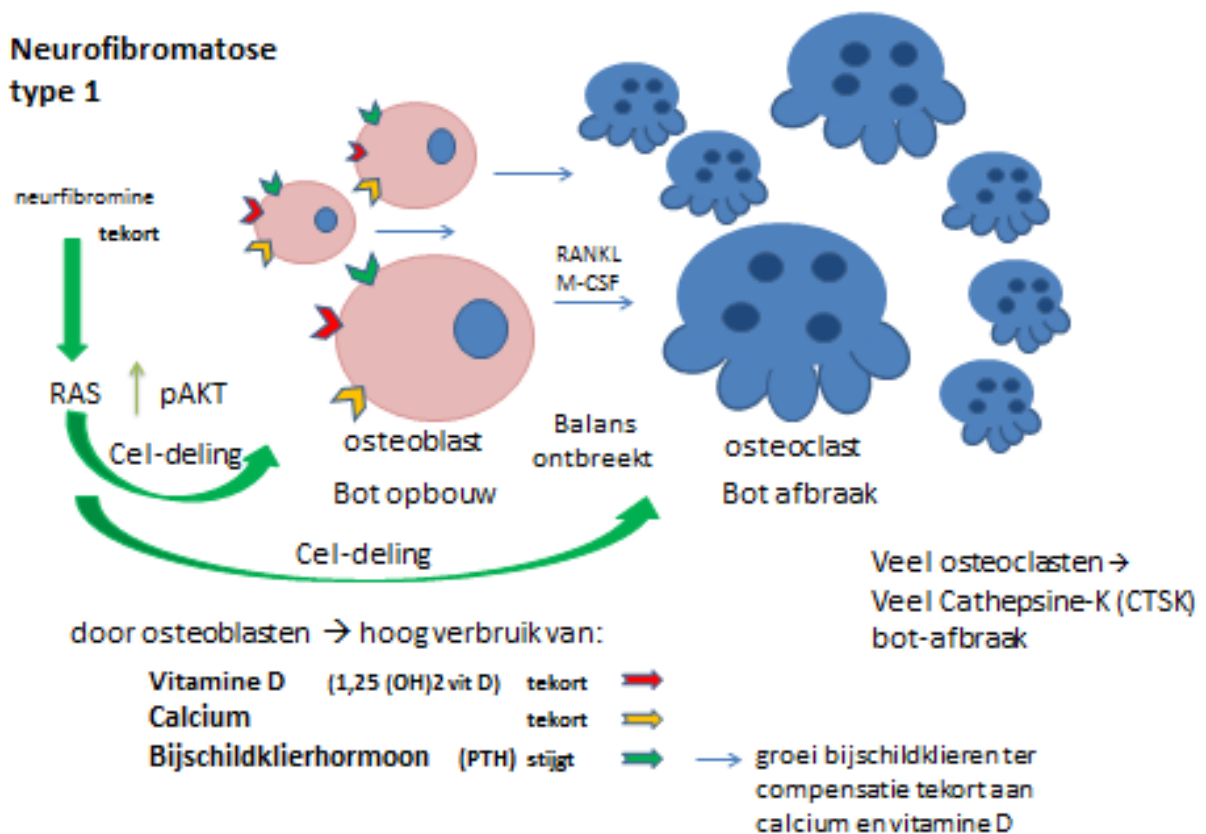
De afbraak van bot geschiedt door osteoclasten. Er mag niet te veel afbraak plaats vinden, want dan zouden er gemakkelijk breuken kunnen ontstaan. Er is dus een evenwicht ofwel balans tussen opbouw en afbraak van bot.

De osteoblast kan stoffen uitscheiden, die de deling van osteoclasten kan bevorderen. Voorbeelden zijn RANKL en CSF. In normale cellen remt neurofibromine de voortgeleiding van het RAS signaal. RAS stimuleert de deling van osteoblasten, maar vooral osteoclasten en dus botaafbraak. In normaal bot is er weinig RAS-activiteit en maar een beperkt aantal osteoclasten aanwezig (zie Figuur 1).



Bij NF1

Door een tekort aan neurofibromine krijgt RAS de kans om de deling van osteoblasten en osteoclasten te stimuleren. Op zijn beurt maakt de osteoblast ook nog stoffen die de deling van osteoclasten nog extra bevorderen: het RANKL en het M-CSF. Het resultaat is dat het evenwicht verstoord is. Door de toename van osteoblasten ontstaat er een tekort aan vitamine D, calcium en bijschildklierhormoon. De bijschildklieren gaan harder werken om dit tekort aan calcium aan te vullen. Het vitamine D blijft echter laag. Door het grote aantal osteoclasten ontstaat er botafbraak (zie figuur 2). Deze botafbraak vindt vooral plaats in de botten, die gewicht moeten dragen, zoals wervels.



Verklaring van de figuren en de afkortingen

- RAS = familie van genen waarvan de eiwitten in de cel een deling veroorzaken
- Osteoblast: dit is een cel die nieuw bot vormt
- Osteoclast: dit is een cel die oud bot afbreekt
- Neurofibromine: eiwit dat te weinig aanwezig is bij NF1 en dat RAS remt

Osteoblasten:

- RANKL = **R**eceptor **A**ctivator van **N**ucleaire factor **K**B (NFkB) **L**igand; het wordt gemaakt door osteoblast; het veroorzaakt deling en groei van osteoclasten
- CSF = **C**olony **S**timulating **F**actor; het wordt gemaakt door osteoblasten en stimuleert deling en groei van osteoclasten
- OPG = osteoprotegerine wordt door osteoblasten gemaakt en kan RANKL neutraliseren, zodat er minder groei-stimulatie effect van RANKL op osteoclasten is
- Osteopontine wordt gemaakt door osteoblasten en verankert osteoclasten aan mineralen uit de bot-matrix; brugfunctie
- Osteocalcine wordt door osteoblasten gemaakt en is van belang voor de mineralisatie van bot
- Osteonectine wordt door osteoblasten gemaakt en bevordert mineralisatie, vorming mineraalkristallen

Osteoclasten:

- Cathepsine-K (CTSK) wordt door osteoclasten gemaakt en lost mineralen en type 1 collageen uit het bot op
- TRAP = tartraat-resistente zure fosfatase door osteoclasten gemaakt; het lost botmineraal op
- FPP = farnesyl pyrophosphaat-synthase stimuleert osteoclasten en botaafbraak
- BP bisfosfonaten remmen FPP- synthase, dus minder FPP en GGPP en dus minder activatie van osteoclasten; ze beschermen osteoblasten en verhogen OPG-productie
- odanacatib = antilichaam tegen CTSK

Advies voor mensen met NF1 aanleg

Diagnostiek

- **Altijd regelmatig vitamine D en calcium meten, ook op jongere leeftijd**
- **Bij een laag vitamine D: botdichtheid meten (densitometrie)**
- **Densitometrie: altijd eenmalig bij leeftijd ouder dan 50 jaar:**
 - **T > - 1,0 laag risico; leeftijdsadviezen betreffen dieet**
 - **T < - 1,0 en > - 2,5 VFA > 60 jaar; Röntgen onderzoek (RX) bij twijfel**

Veel gebruikte afkortingen in de medische literatuur:

VFA = vertebral fracture assessment

Fracture Risk Assessment (FRAX)

dual X-ray absorptiometry (DXA)

bone mineral density (BMD)

Therapie

- Leefregels t.a.v. voedsel en beweging
- Vitamine D en calcium suppleren bij lage concentratie van vitamine D
- Bij fractuur in wervel: remming van botafbraak met een bisfosfonaat

Bisfosfonaten verminderen het aantal osteoclasten, maar hebben onvoldoende resultaat bij NF1-patiënten. Dit komt waarschijnlijk door te veel RAS. Als RAS wordt afgeremd door Farnesylthiosalicylzuur (salirasib, ofwel FTS), hebben bisfosfonaten meer effect.

Denosumab is een antilichaam tegen RANKL

Odanacatib is een antilichaam tegen cathepsine K

Samenvatting

Bij mensen met aanleg voor Neurofibromatose type 1 is er onvoldoende neurofibromine. Hierdoor is er o.a. in botweefsel te veel RAS-eiwit. Te veel osteoblasten en nog meer osteoclasten zijn het gevolg. Het resultaat is onvoldoende vitamine D en neiging tot een lager calciumgehalte in het bloed, terwijl de botten worden afgebroken. Regelmatige controle van de vitamine-D-concentratie in het bloed is gewenst.

Vit D is nodig voor allerlei functies in het lichaam en ook voor de calcium-opname in de darm.

Een bijdrage van Prof. Dr. K. Lips (internist endocrinoloog) en Prof. Dr. P. Lips (hoogleraar endocrinologie en in het bijzonder stoornissen in de bot en calciumstofwisseling) uit de Nieuwsflits van 2012 nummer 1

Risico factoren voor ontstaan van osteoporose

- BMI < 20 / anorexia
- Leeftijd hoger dan 60 jaar
- Eerdere fractuur in geschiedenis
- Verminderde mobiliteit / Weinig lichaamsbeweging
- Meer dan eenmaal vallen in het laatste jaar
- Calcium intake laag
- Vitamine D tekort
- Roken
- Eerstegraads familielid met fractuur
- Postmenopausaal
- Alcohol
- Slechte visus → vallen
- Lage BMD
- Dementie
- Aandoeningen met secundaire osteoporose (zie volgende tabel)

Ziektebeelden die osteoporose bevorderen

- Endocriene aandoeningen
 - Thyreotoxicose
 - Hyperprolactinaemie
 - Primaire hyperparathyreoidie
 - Acromegalie
 - Hypogonadisme
 - Glucocorticoiden hoog (m. Cushing/syndroom van Cushing)
 - Maag/darm aandoeningen
- Vitamine D tekort
- Chronische leveraandoeningen
- Coeliakie
- Malabsorptie
- Neurofibromatose type 1
- Osteogenesis imperfecta
- Reumatoïde artritis
- Multipel myeloom
- COPD
- Idiopathische hypercalciurie
- Alcoholisme
- Veel stress

Medicatie die osteoporose kan bevorderen

- Glucocorticoïden
- Aromatase remmers en androgeen-antagonisten
- Anticonvulsiva (sommige)
- Te veel schildklierhormoon (LT4) suppletie

Werking vitamine D

Belangrijkste bewezen effecten

- Bevordert Calcium-opname in de darm
- Handhaaft Calcium- en fosfaat-balans in samenwerking met bijschildklierhormoon
- Bevordert de lengtegroei van bot door stimulering van osteoblasten en osteoclasten
- Remt productie en afgifte van bijschildklierhormoon door bijschildkliertjes

Mogelijke effecten

- Bevordert goede hartfunctie en samentrekking van het hart
- Stimuleert de eilandjes van de alvleesklier voor insuline-secretie
- Remt ontstaan diabetes mellitus type 1 en 2
- Stimuleert de bijnieren tot afgifte van hormonen in de schors en het merg
- Remt secretie van renine door de nier en verlaagt de bloeddruk
- Remt ontstekingsreacties in de darm (ziekte van Crohn)
- Remt ontstaan van multipale sclerose
- Remt celdeling bij kanker

Literatuur

- [Mol Genet Metab.](#) 2008 May;94(1):105-11. Baylor College of Medicine, Houston, Generalized metabolic bone disease in Neurofibromatosis type I. [Brunetti-Pierri N](#), [Doty SB](#), [Hicks J](#), [Phan K](#), [Mendoza-Londono R](#), [Blazo M](#), [Tran A](#), [Carter S](#), [Lewis RA](#), [Plon SE](#), [Phillips WA](#), [O'Brian Smith E](#), [Ellis KJ](#), [Lee B](#).
- [J Med Genet.](#) 2009 Apr;46(4):259-65. University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada. Bone health and fracture rate in individuals with neurofibromatosis 1 (NF1). [Tucker T](#), [Schnabel C](#), [Hartmann M](#), [Friedrich RE](#), [Frieling I](#), [Kruse HP](#), [Mautner VF](#), [Friedman JM](#).
- [Pediatr Res.](#) 2009 Jun;65(6):613-8. Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA. Ras dependent paracrine secretion of osteopontin by Nf1+/- osteoblasts promote osteoclast activation in a neurofibromatosis type I murine model. [Li H](#), [Liu Y](#), [Zhang Q](#), [Jing Y](#), [Chen S](#), [Song Z](#), [Yan J](#), [Li Y](#), [Wu X](#), [Zhang X](#), [Zhang Y](#), [Case J](#), [Yu M](#), [Ingram DA](#), [Yang FC](#).
- [Arch Dermatol Res.](#) 2011 Nov 27. La Sapienza University, talie, Rome Bone mineral metabolism in patients with neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen disease). [Petramala L](#), [Giustini S](#), [Zinamosca L](#), [Marinelli C](#), [Colangelo L](#), [Cilenti G](#), [Formicuccia MC](#), [D'Erasmus E](#), [Calvieri S](#), [Letizia C](#).
- [PLoS One.](#) 2011;6(9):e24917. Sep 29. Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, United States of America. The haploinsufficient hematopoietic microenvironment is critical to the pathological fracture repair in murine models of neurofibromatosis type 1. [Wu X](#), [Chen S](#), [He Y](#), [Rhodes SD](#), [Mohammad KS](#), [Li X](#), [Yang X](#), [Jiang L](#), [Nalepa G](#), [Snider P](#), [Robling AG](#), [Clapp DW](#), [Conway SJ](#), [Guise TA](#), [Yang FC](#).
- [Hum Mol Genet.](#) 2011 Oct 15;20(20):3910-24. Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN 37232, USA. **Mice lacking Nf1 in osteochondroprogenitor cells display skeletal dysplasia similar to patients with neurofibromatosis type I.** [Wang W](#), [Nyman JS](#), [Ono K](#), [Stevenson DA](#), [Yang X](#), [Eleftheriou F](#).