

Luu ja luuntiheys; luustomuutokset NF1:ssä

Tommi Kuorilehto

LT

19.8.2006

Sisältöä

- ♦ Luu kudoksena
 - rakenne, solut, muut rakenneosat
 - luun kehitys
 - toimintaa
- ♦ Luuntiheys
 - määrittely, merkitys
 - osteoporoosi
 - D-vitamiini ja kalsium
- ♦ Luustomuutokset NF1:ssä
 - yleisimmät luustomuutokset
 - uusimpia tutkimustuloksia ja mitä näistä voidaan oppia
- ♦ Yhteenvetoa ja keskustelua

TAUKO?

Luu ja luuntiheys

Luusto

- ◆ yli 200 luuta
- ◆ noin 20% elimistön painosta
- ◆ luut liittyvät toisiinsa liitoksin tai nivelin
 - liitoksilla toisiinsa liittyvät luut eivät yleensä liiku toisiinsa nähden, esim kallon saumat
 - nivelet mahdollistavat tarvittaessa suuretkin liikeradat luiden välille, esim lapaluu ja olkaluu

Luuston tehtävät

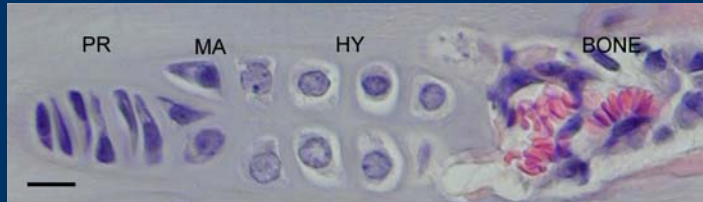
- ◆ Antaa suojan, esimerkiksi kallo
- ◆ Antaa tuen, esimerkiksi kylkiluut
- ◆ Mahdollistaa liikkumisen
- ◆ Mineraalivarasto

Luun kehitys

- ◆ Luu voi muodostua kahdella tavalla
 - joko suoraan sidekudoksesta tiivistymällä ja solujen erilaistumalla luuta muodostaviksi soluiksi, jotka tuottavat mineralisoituvan (luutuvan) aineksen
 - suora luutuminen: kallo suurimmaksi osaksi, kasvojen luut, solisluit
 - tai rustovälitteisesti rustoisen mallin kautta
 - rustovälitteinen luutuminen: pitkät luut, osa kallon pohjaa, mm kitaluu suurimmaksi osaksi

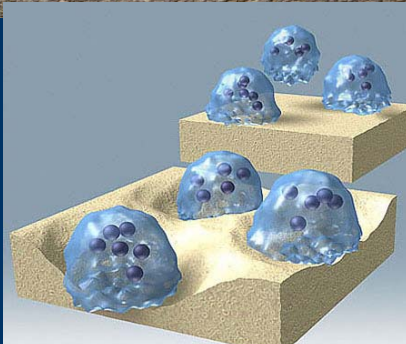
Rustovälitteinen luutuminen

- ◆ ensin muodostuu rustoinen malli, joka on kolmiulotteisesti täysin identtinen lopullisen luun kanssa
- ◆ rustosolut jakaantuvat (PR), kypsyvät (MA), laajenevat (HY), jonka jälkeen kuolevat ja tilalle tulee mineralisoitua luuaines

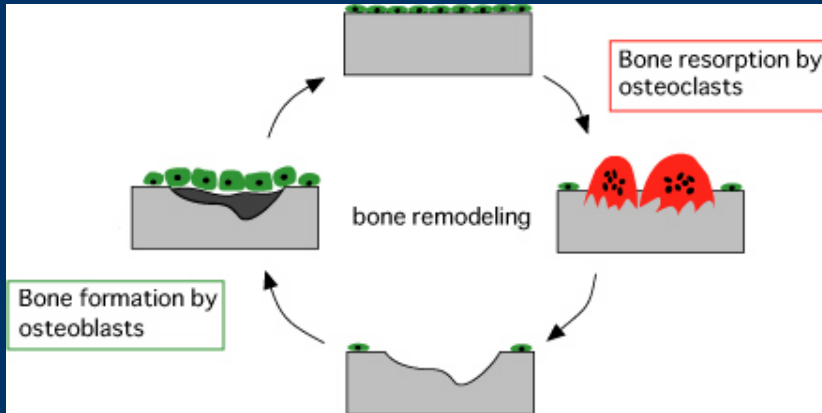


Luun solut

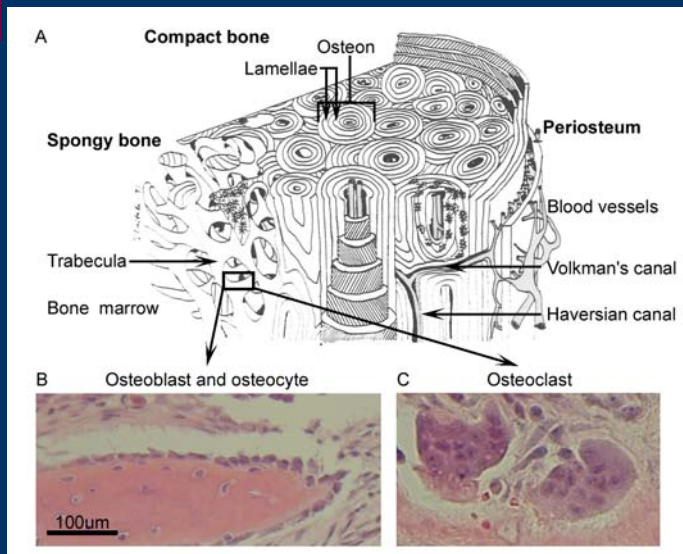
- ◆ Osteoblasti
 - Luuta muodostava solu, joista osa jää luukudokseen Osteosyyteiksi
- ◆ Osteoklasti
 - Luuta hajottava solu
- ◆ Luun muodostus ja hajottaminen toimivat koko ajan tasapainossa ja tätä kutsutaan remodellaatioksi eli uudismuodostukseksi



Luun uudismuodostus



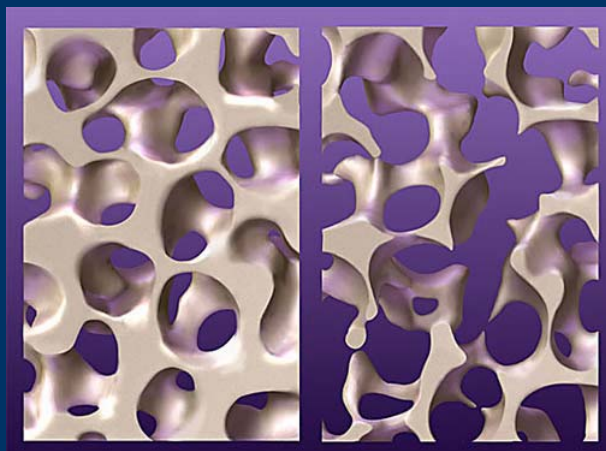
Luu



Luuntiheys

- ◆ Luuntiheyttä voidaan tutkia kaksiuulotteisesti analysoivalla röntgen laitteella (DXA-laitteella) ja arvoja verrataan nuorten aikuisten keskiarvoon (T-score) tai saman ikäisten arvoihin (Z-score)
- ◆ Osteoporoosi, $T\text{-score} \leq -2.5SD$
- ◆ Osteopenia, $-2.5SD < T\text{-score} \leq -1SD$

Osteoporoosi



Osteoporoosi

- ◆ Metabolinen sairaus, jossa luuntiheys alentunut niin, että murtumariski on kohonnut
- ◆ Pienienergisten vammojen jälkeen murtumia, tyypillisimmin selkärankaan, ranteeseen ja reisiluun kaulan ja sarvennoisten alueelle (lonkkamurtuma).
- ◆ Tunnusomaista luun vähyys, mikrorakenteen häiriöt
- ◆ Yli 7000 lonkkamurtumaa vuosittain Suomessa

Kalsium ja luu

- ◆ Kalsiumin riittävä saanti lisää luumassaa lapsilla ja murrosiässä
- ◆ hidastaa luumassan vähenemistä, etenkin naisilla
- ◆ Kalsiumin riittävä saanti vähentää luunmurtumia vaihdevuodet ohittaneilla naisilla

D-vitamiini

- ◆ D-vitamiini lisää kalsiumin ja fosfaatin imeytymistä suolistossa ja turvaa näin luuston tärkeiden rakennusaineiden saannin
- ◆ D-vitamiinin puutos vähentää luun mineraalia, mikä pahimmillaan lapsuus- ja nuoruusiässä ilmenee riisitautina
- ◆ D-vitamiinia syntyy ihossa auringonvalon vaikutuksesta, ja sitä saadaan myös ravinnosta (tärkein lähde talvella)
- ◆ D-vitamiinilisä saattaa vähentää myös kaatumisriskiä iäkkäillä

D-vitamiini ja kalsium

- ◆ Tärkeää on kalsiumin ja D-vitamiinin yhteiskäyttö!
- ◆ D-vitamiini ehkäisee luuntiheyden pienenemistä ja yhdessä vähentää murtumia

D-vitamiiniin ja kalsiumin tarve

- ◆ Kalsiumin tarve vähintään 1 g/vrk
- ◆ Murtumien ehkäisemiseksi D-vitamiiniannoksen tulee olla 700 – 800 IU/vrk
- ◆ Seerumin 25(OH)D-vitamiinipitoisuuden suurentuminen arvoon 70 – 80 nmol/l näyttää estävän murtumia
- ◆ 37,5 nmol/l kuvaa riittämätöntä D-vitamiinin saantia
- ◆ 20 nmol/l on vaikean D-vitamiinipuutoksen raja

...ja miten se onnistuu. Ensin kalsium

Ruoka-aine	Kalsiumia	
	mg/100 g	mg/annos
<i>Maitovalmisteet</i>		
Maidot (rasvaton, ykkös-, kevyt- ja täysmaito), piimät, jogurtit	120	240/2 dl
Edam 20 -juusto	1 050	105 (viipale/10 g ¹)
Emmentaljuusto	1 000	100 (viipale/10 g ¹)
Raejuusto	80	80/dl
Rahka	120	120/dl
Jäätelo	150	75/dl
<i>Kala</i>		
Silakkafilée	70	85/120 g
Kirjolohi	130	155/120 g
Sardiinisäilyke	430	300/85 g:n rasia

¹ 10 g: yksi paksu höyläviipale, joka peittää puolet isosta (10 x 10 cm) paahtoleipäviipaleesta, tai kaksi ohutta vastaavan-kokoista viipaletta.

...ja sitten D-vitamiini

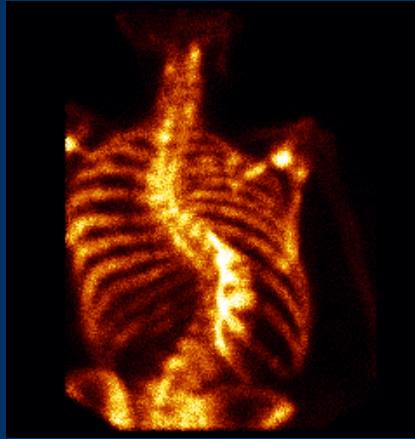
Lähde	D-vitamiinia, IU
<i>Kala: esim.</i>	
annos kirjolohta tai lohta (120 g)	400-800
silakka (1 kpl = 20 g)	150
muikku (1 kpl = 20 g)	15-200
sillifilee (1 kpl)	120
sardiini (rasiallinen, 85 g kalaa)	120-400
tonnikala (rasiallinen, 150 g kalaa)	320
muut kotimaiset kalat (100 g) (esim. ahven, kuha, hauki; merestä ja isoista järvistä pyydyetyt kalat sisältävät yleensä huomattavasti enemmän kuin pienistä järvistä pyydyetyt)	20-1 000
Broilerin neljännes	110
Kananmuna (60 g)	90
Kanttarelli (100 g)	80-520
Suppilovahvero (100 g)	800-1 200
Margariini ja kevytlevitteet (100 g)	280

- ◆ Nestemäisissä maitotuotteissa on nykyään 0,5µg/100ml ja levitettävissä ravintorasvoissa 10µg/100g
- ◆ 10 µg = 400 IU
- ◆ 5 - 10 minuuttia aurinkoa kolmesti viikossa raajoihin ja kasvoihin riittää ylläpitämään D-vitamiinin tuotannon riittävänä.
- ◆ Huhtikuusta elokuulle riittävästi auringonvaloa

(Kalsium ja)D-vitamiinilisä

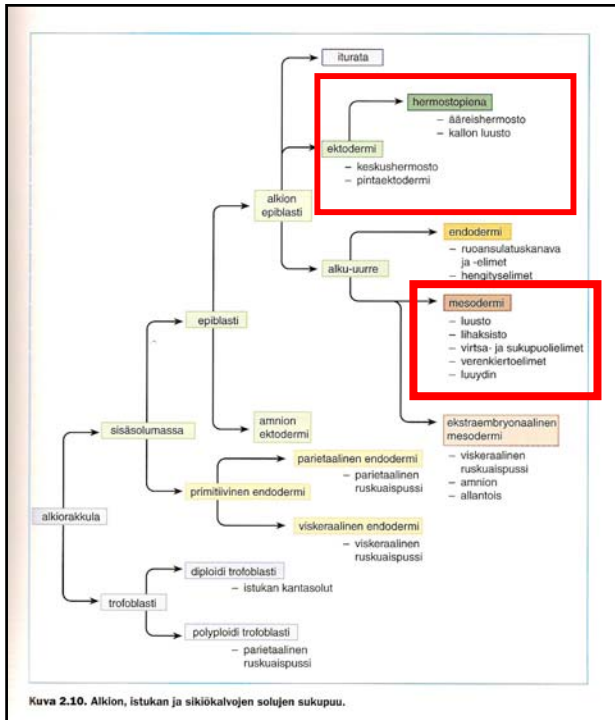
- ◆ Yhdistelmätabletit
 - Kalsium 500mg + D-vitamiini 200 IU
 - Kalsium 500mg + D-vitamiini 400 IU (resepti)
- ◆ Aiheellinen lapsille, raskaana oleville, osteoporoosipotilaille, kaikille niille joiden kalsiumin ja D-vitamiinin saanti ei ole riittävä tai on osoitettu puutos
- ◆ Lapsilla D-vitamiinimäärää 1000 IU/vrk ei tulisi ylittää, aikuiset sietävät hyvin jopa 4000 IU/vrk annoksia

tyypin 1 neurofibromatoosin luustomuutokset



- ◆ Uusimpia tutkimustuloksia mukaan lukien oma väitöskirja
- ◆ Lähinnä tutkimukset lääketieteellistä perustutkimusta käsitteleviä ja pitkiin klinisiin ja asiakaslähtöisiin päätelmiin ei päästä

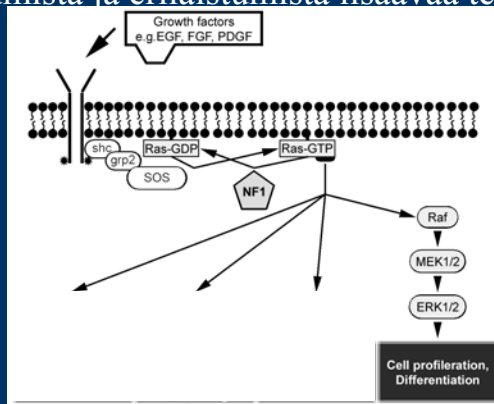
Sikiönkehitys ja NF1



- ◆ ektodermista
 - neurofibroomat
 - maitokahviläiskät
 - gliomat
 - oppimisvaikeudet
- ◆ mesodermista
 - luustomuutokset
 - leukemiat
 - verisuonimuutokset

NF1 geeni ja proteiini

- ◆ NF1-proteiinin tehtävä on inaktivoida solujen jakautumista ja erilaistumista lisäävää tekijää (Ras)



NF1-taudin luustomuutokset

- ◆ Yli puolella tautia sairastavista on luustomuutoksia
- ◆ lyhyt aikuispituus (~30%)
- ◆ skolioosi (yleisin luustomuutos, ~30%)
- ◆ sääriluun taipuminen ja valenivel (3,5% ; 2%)
- ◆ kitaluun siiven kasvuhäiriöt (5-10%)



NF1-taudin luustomuutokset

- ◆ Syytä muutoksille ei ole tiedossa
- ◆ Vaikeahoitoisia
- ◆ Neurofibroomia ei ole löydetty luustomuutosten lähettäviltä
 - Poikkeuksena: kitaluun epämuodostumat, joissa suuressa osassa nähdään neurofibrooma luustomuutoksen yhteydessä
- ◆ Luustomuutokset näyttävät keskittyvän rustovälitteisesti luutuneisiin luihin

Alentunut luuntiheys

- Illes et al 2001 Osteoporos Int
 - n=12, 19.1v (7.6-42.7)
 - skolioosipotilaita, Selkärangan alaosan tutkimus.
 - Z-score 11 alle -1 ja 8 alle -2.5
- Kuorilehto et al 2005 Osteoporos Int
 - n=26, 43.4 ±14.7 vs 46.5 ± 12.1
 - koko vartalon käsittävä tutkimus
 - 7 osteoporosia, 13 osteopeniaa, 6 normaali BMD ; kontrolleilla 1 osteoporosi, 13 osteopenia, 12 normaalia BMD:tä
- Lammert et al 2005 Osteopor Int
 - n=104, 20-80v
 - ultraääntä hyödyntävällä laitteella tutkimus kantaluusta
 - 20 osteoporosia, 38 osteopeniaa, 46 normaalia luuntiheys

Kuorilehto et al 2005 Osteopor Int

Table 3 Osteoporosis and osteopenia in NF1 patients and in controls over 20 years of age. All stands for all over 20 years of age patients and controls respectively (n=26). Female stands for all females (n=12). Female¹ stands for females excluding postmenopausal females (n=7). Male stands for all males (n=14).

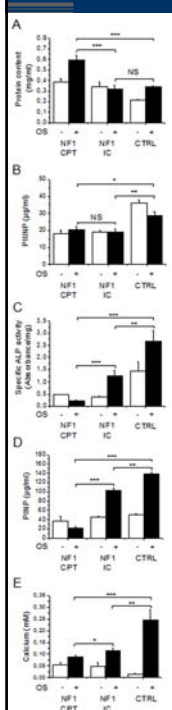
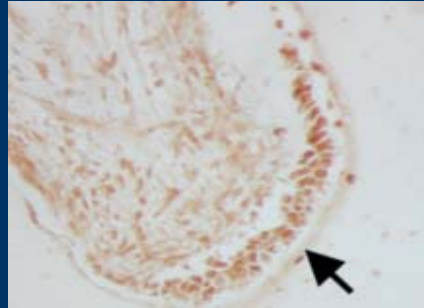
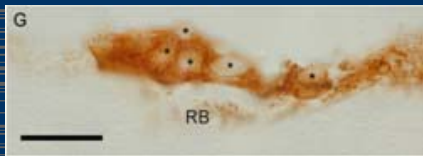
	NF1				Control			
	all	female	female ¹	male	all	female	female ¹	male
Osteoporosis	7	4	0	3	1	0	0	1
Osteopenia	13	6	5	7	13	6	3	7
Normal BMD	6	2	2	4	12	6	4	6

Table 5 Distribution of the lowest and the highest BMD T-score of the NF1 patients and controls over 20 years of age. N stands for the amount the patients of which the T-scores were measured at the site of the body in question (in the left column). The lowest and the highest BMD T-scores were determined from every patient's lowest and highest local BMD T-scores in the major regions. If two sites of the body in the same patient had the same T-scores they are marked in the three bottom rows.

	n	NF1				Control			
		Lowest BMD	%	Highest BMD	%	Lowest BMD	%	Highest BMD	%
Arms	26	2	7.7	22	84.6	7	26.9	9	34.6
Legs	26	12	42.3	3	11.5	12	46.2	4	15.4
Trunk	26	11	46.2	-	0	7	26.9	12	46.2
Arms and trunk	-	0	0	1	3.8	-	0	-	0
Legs and trunk	1	3.8	-	0	0	-	0	-	0
Arms and legs	-	0	-	0	0	-	0	1	3.8
total	26	26	100	26	99.9	26	100	26	100

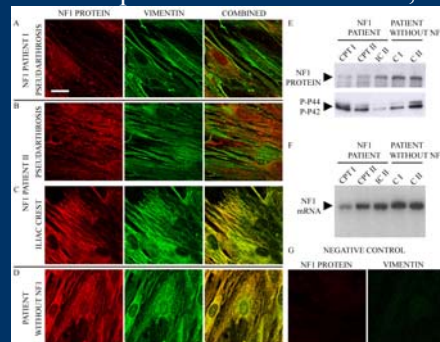
NF1 proteiini luussa

- ◆ Ilmenee osteoblasteissa, osteosyyteissä, osteoklasteissa, nivelrustossa, kasvulevyssä
- ◆ Luun kehityksen aikana ja murtuman paranemisen aikana

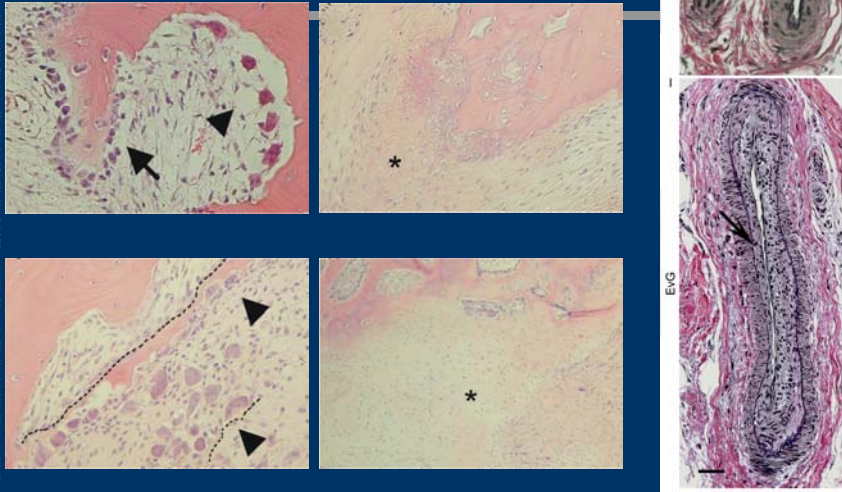


Osteoblastien kantasolujen toiminta

- ◆ Potilaiden ja hiiren kantasoluilla huonompi erilaistuminen luuta muodostava jos NF1+/-
- ◆ Lisäksi solujen erilaistumiskyky palautuu normaaliksi, jos NF1+/- soluille annetaan NF1 proteiinin aktiivista osaa, eli toiminta paranee



Valenivelen histologiaa



Valenivelen genetiikka

- ◆ Omassa tutkimuksessa kolmen NF1 potilaan luuytimen kantasoluista, joita erilaistettiin luuta muodostaviksi soluiksi, ei havaittu geneettisiä muutoksia. Tämä siitä huolimatta, että solujen toiminta ja NF1-proteiinin määrä oli selkeästi muuttunut
- ◆ Amerikkalaisessa tutkimuksessa kahdesta potilaasta valenivelen keskellä olevasta sidekudossolukossa havaittiin toisenkin NF1-geenin muodon muuttuneen geneettisesti

Solujen viestintäaineiden muutokset

- ◆ Rustossa hiirillä ja luuta muodostavissa soluissa ja verisuonissa havaittiin lisääntyneet pitoisuudet NF1-geenin suhteen vioittuneissa kudoksissa.
- ◆ Lisääntynyt viestintäaineen pitoisuus voi johtaa rustosolujen muodostumisen vähenemiseen ja ohjatun solukuoleman vähenemiseen ⇒ huono luutumisen
- ◆ Osteoblastissa varhaisten osteoblastigeenien vähenemiseen ja edelleen vähäiseen luuaineksen tuottoon solujen erilaistumiseen kypsiksi luuta muodostaviksi soluiksi
- ◆ Osteoklasteissa osteoblastien kautta tulevien välittäjäaineiden määrän lisääntymiseen, joka lisää osteoklastien tuottoa ja aktivoitumista

NF1-potilailla alentuneet D-vitamiinipitoisuudet

- ◆ 1 = 39,18 nmol/l ; 2 = 88,59nmol/l
(70-80 = hyvä ja murtumilta suojaava, <37,5 = puutteellinen saanti, <20 = vaikea puutos)

Table 1. Comparison of findings among NF1 patients and controls.

	NF1 Patients	Controls	Statistical Test of Difference
Number studied	55	58	
Age in years (mean ! s.d.)	40.3 ± 10.4	36.0 ± 8.8	t ₁₁ =2.38, p=0.019
Female:male ratio	33:22	38:20	n.s.
Serum 25-hydroxyvitamin D concentration (ng/mL)			
Mean ! s.d.	1 15.7 ± 7.5	2 35.5 ± 17.1	t ₁₁ =7.91, p<<0.0001
Geometric mean ! s.d.	14.0 ± 1.6	31.4 ± 1.7	t ₁₁ =8.66, p<<0.0001
Proportion <20 ng/mL	72%	21%	χ ² =30.8, p<<0.0001

s.d. = standard deviation

n.s. = not significant

Pohdintaa

1. Miksi luustomuutokset painottuvat rustovälitteisesti luutuneisiin luihin?
2. Miksi valenivel tulee nimenomaan sääreen?
3. Miksi NF1:ssä on kattavia luustomuutoksia (alentunut luuntiheys, lyhyt aikuispituus) ja toisaalta hyvin vakavia paikallisia muutoksia
4. Mikä/Mitkä voisi/-vat aiheuttaa nämä hyvin moninaiset luustomuutokset?

Ehdotelmia

1. Ilmentyminen rustovälitteisen luutumisen aikana voi viitata siihen, että NF1-proteiinia tarvitaan luutumisen aikana ; toisaalta suoraan luutuvat luut ja rustovälitteisesti luutuvat luut tulevat eri sikiöaikaisista kudoksista
2. Miksi lähes puolet rasisuonitumat ovat samalle alueella kuin NF1:ssä valenivel?
3. Hyvin moninainen ilmentyminen luun kehityksen ja ylipäättään luun osasissa voi selittää hyvin moninaiset luustomuutokset
 - rustosolut, osteoblastit, verisuonitus, liiallinen sidekudosmuodostus, (osteoklastit)
 - Toisenkin geenialleelin paikallinen mutaatio?

Yhteenveto

- ◆ Yli puolella NF1-potilailla luustomuutoksia.
- ◆ Viime vuosina tautiin on liitetty hyvin suurella osalla alentunut luuntiheys
- ◆ NF1 proteiini ilmenee hyvin laajasti luukudoksessa
- ◆ Osteoblastikantasolut vaikuttaisivat toimivan huonommin NF1:ssä, etenkin luustomuutoksessa vs affisioitumattomassa luussa samalla genomilla.
- ◆ Potilailla on lisäksi alentuneet D-vitamiinipitoisuudet
- ◆ Entä luumuutokset:
 - graavit muutokset 1-2%
 - luuntiheys
 - D-vitamiinisubstituutio

Mitä NF1-potilaan pitäisi ottaa huomioon omien luiden terveyden kannalta?

- ◆ Tarkastaa oma ruokavalio Kalsiumin ja D-vitamiinin suhteen
- ◆ Liikunnan määrä? Voima ja tasapainoharjoittelu
 - luut kestävämmäksi ja kaatumisriski vähenee
- ◆ **Tupakointi**, alkoholi, kahvi?
- ◆ Neuvottelu hoitavan lääkärin kanssa
 - D-vitamiinipitoisuus
 - aiemmat murtumat ja onko lähisukulaisilla esim lonkkamurtumia
 - kortisonilääkitys
 - D-vitamiinilisä, luuntiheysmittaus, osteoporoosilääkitys?