

# OSTEOMALACIA

Ranuccio Nuti, Luigi Gennari, Giuseppe Martini

Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrinologiche e Biochimica dell' Università di Siena

*Indirizzo per corrispondenza:* Prof. Ranuccio Nuti

Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrinologiche e Biochimica dell' Università di Siena  
Viale Bracci - 53100 Siena - tel: +39 0577 233425; fax: +39 0577 233446; e-mail: nutir@unisiena.it

## ABSTRACT

Osteomalacia is a metabolic bone disorder characterized by reduced mineralization and increase in osteoid thickness. This disorder typically occurs in adults due to different conditions impairing matrix mineralization. Its major symptoms are diffuse bone pain, muscle weakness and bone fractures with minimal trauma. When occurs in children, the disorder is called rickets. Many cases of osteomalacia are related to vitamin D deficiency. This condition, also named nutritional osteomalacia, can be due to either extrinsic or intrinsic vitamin D deficiency. The former is mainly related to low dietary intake or reduced sunlight exposure, while intrinsic vitamin D deficiency is caused by an impaired intestinal absorption of vitamin D. Osteomalacia may also occur due to impaired vitamin D metabolism. In rare circumstances, rickets may be due to hereditary disorders of vitamin D metabolism (1 $\alpha$ -hydroxylase deficiency, causing type I vitamin D dependent rickets) or vitamin D resistance due to impaired vitamin D receptors (causing type II vitamin D dependent rickets). Finally, different conditions, such as phosphate depletion, renal tubular acidosis, or treatment with fluorides and etidronate, may cause vitamin D independent syndromes leading to osteomalacia.

**Key words:** *Osteomalacia; rickets; vitamin D; calcium; bone remodeling*

## RIASSUNTO

La osteomalacia è una osteopatia metabolica demineralizzante caratterizzata dalla presenza di tessuto osteoide non calcificato in misura superiore alla norma. Si realizza tipicamente nel soggetto adulto ed è espressione di una alterazione dei meccanismi di mineralizzazione. Quando il difetto di calcificazione insorge nello scheletro in accrescimento si usa il termine di rachitismo. I suoi sintomi principali sono il dolore osseo, la debolezza muscolare, e aumentata suscettibilità alle fratture.

Questa osteopatia, che può essere presente in varie condizioni patologiche, è di solito causata da deficit di vitamina D. Tale forma, detta anche osteomalacia nutrizionale può essere dovuta ad un carente apporto alimentare o ad un deficit di sintesi della vitamina D spesso legato ad una ridotta esposizione alla luce solare (deficienza estrinseca) oppure da un difettoso assorbimento intestinale della vitamina D (deficienza intrinseca). Vi sono poi forme legate ad alterato metabolismo della vitamina D e, più raramente, cause geneticamente determinate come nel caso del rachitismo vitamina D dipendente di tipo I e di tipo II, legati rispettivamente ad alterata sintesi di (deficit di 1 $\alpha$ -idrossilasi renale) o insensibilità recettoriale all'azione del metabolita attivo della vitamina D. Esistono infine quadri di osteomalacia vitamina D indipendenti legati a cronica indisponibilità di fosfato, ad acidosi renale, e a terapia con fluoruri od etidronato.

**Parole chiave:** *Osteomalacia; rachitismo; vitamina D; calcio; rimodellamento osseo*

## INTRODUZIONE

La osteomalacia è una osteopatia metabolica demineralizzante caratterizzata dalla presenza di tessuto osteoide non calcificato in misura superiore alla norma (1, 2). Si realizza tipicamente nel soggetto adulto ed è espressione di una alterazione dei meccanismi di mineralizzazione; quando il difetto di calcificazione insorge nello scheletro in accrescimento si usa il termine di rachitismo. Il difetto di mineralizzazione del rachitismo interessa, oltre che la matrice osteoide dell'osso, anche la matrice cartilaginea delle cartilagini di accrescimento prima che si realizzi la loro fusione.

Il meccanismo patogenetico responsabile della difettosa mineralizzazione della matrice organica neodeposta tipico dell'osteomalacia non è del tutto chiaro: la teoria chimico-fisica del ridotto prodotto calcio-fosforo nei liquidi organici resta tuttora una ipotesi sostanzialmente valida. E' noto infatti come nella matrice ossea non ancora calcificata siano presenti specifiche vescicole all'interno delle quali si realizza, per un fenomeno di reazione fra gli ioni calcio e fosfato, la formazione di cristalli di idrossiapatite. Condizione indispensabile perchè questo processo si verifichi è la presenza dei due ioni in concentrazioni adeguate nel sangue e all'interno dell'osso: quando il prodotto della concentrazione pla-

smatica in mg% del calcio e del fosforo è inferiore a 25 la matrice organica non va incontro al fisiologico processo di mineralizzazione, da cui la formazione di tessuto osteoide.

Esistono sostanzialmente tre categorie etiologiche di osteomalacia: le forme vitamina D dipendenti, quelle correlate ad alterazioni del metabolismo del fosfato e quelle dove non sono presenti disturbi del metabolismo della vitamina D e del fosfato (2). Le forme vitamina D-dipendenti sono legate essenzialmente a ridotta disponibilità o alterato metabolismo della vitamina D. La vitamina D esiste in natura in due forme, l'ergocalciferolo o vitamina D<sub>2</sub>, presente in molti vegetali, ed il colecalciferolo o vitamina D<sub>3</sub>, che viene sintetizzato nella pelle per azione dei raggi solari. La sintesi cutanea rappresenta la più importante fonte di vitamina D ed almeno alle nostre latitudini è sufficiente a garantire il fabbisogno fisiologico. La vitamina D, per essere efficace, deve sottostare a due tappe metaboliche, la prima nel fegato, dove è idrossilata in posizione 25 con formazione del 25-idrossicolecalciferolo [25(OH)D<sub>3</sub>]; la seconda tappa avviene a livello renale con idrossilazione dello steroide in posizione 1 e formazione dell'1,25-diidrossicolecalciferolo [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] che rappresenta il metabolita attivo. L'osteomalacia si realizza quando i livelli di 25(OH)D<sub>3</sub> risultano inferiori a 5 ng/ml, condizione che viene definita come deficienza di vitamina D. Esiste anche uno stato intermedio, fra i 5 ng/ml e i 12 ng/ml, che può essere definito come insufficienza di vitamina D in cui si viene a determinare una perdita ossea prevalentemente corticale, in ragione dell'iperparatiroidismo secondario, che può arrivare a dei veri e propri quadri di osteoporosi. Se il deficit vitaminico persiste e progredisce si arriverà all'impossibilità di sintesi di 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> per la mancanza di un adeguato substrato e quindi si realizzerà il difetto di mineralizzazione della matrice tipico della osteomalacia (3, 4). Uno schema della classificazione dei rachitismi/osteomalacie è riportato nella Tabella 1.

**Tabella I. Cause di Osteomalacia e Rachitismo**

<b>Osteomalacie da deficit di vitamina D</b>	
	Deficit estrinseco
	Scarsa esposizione alla luce solare
	Insufficiente apporto alimentare
	Deficit intrinseco (malassorbimento intestinale)
	Gastrectomia
	Morbo celiaco
	Insufficienza pancreatica cronica
	Patologie epato-biliari
	By-pass intestinali
<b>Osteomalacie da alterazioni del metabolismo della vitamina D</b>	
	Indisponibilità di 25-OHD
	Farmaci anticonvulsivanti
	Epatopatie croniche
	Indisponibilità di 1,25-(OH) <sub>2</sub> D
	Insufficienza renale cronica
	Rachitismo ipofosfatemico vitamina D dipendente
<b>Osteomalacie da deplezione di fosfato</b>	
	Insufficiente apporto alimentare
	Assunzione di antiacidi
	Difettoso riassorbimento tubulare di fosfato
	Rachitismo ipofosfatemico vitamina D resistente
	Osteomalacia oncogenica
<b>Osteomalacie con metabolismo della vitamina D e del fosfato nella norma</b>	
	Inibitori della mineralizzazione
	Farmaci
	Acidosi
	Incapacità di mineralizzazione della matrice
	Fibrogenesi imperfecta ossium
	Disordini della fosfatasi alcalina
	Ipfosfatasia

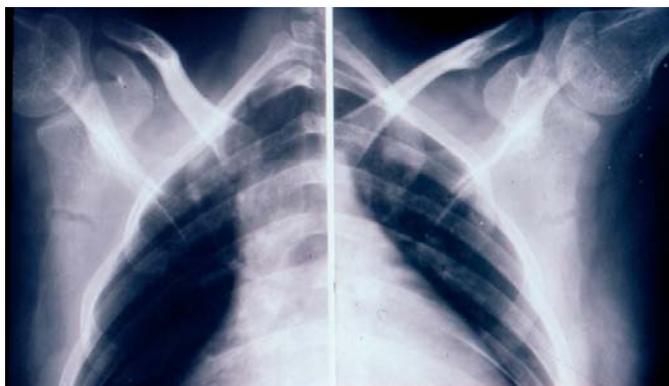
## MANIFESTAZIONI CLINICHE E DIAGNOSI DELLE OSTEOMALACIE

Le caratteristiche cliniche essenziali del rachitismo-osteomalacia sono rappresentate dal dolore osseo, dalle fratture patologiche con relative deformità scheletriche, e dalla debolezza muscolare (2). Quando le alterazioni della mineralizzazione si realizzano nello scheletro in accrescimento, il rachitismo si manifesta con un ingrossamento delle metafisi, una esuberanza di tessuto cartilagineo non calcificato a livello delle articolazioni condro-costali, a formare il cosiddetto "rosario rachitico", ed un rallentamento dello sviluppo scheletrico. In casi particolarmente gravi si possono verificare anche crisi ipocalcemiche con tetania fino allo spasmo laringeo e alle convulsioni. Nei lattanti e nei bambini piccoli la sintomatologia è dominata dalla irritabilità, mancanza di vitalità e spesso marcata ipotonia. Nei bambini più grandi la sintomatologia è dominata dalle deformazioni scheletriche, in rapporto all'influenza del carico su ossa poco mineralizzate, e dall'ipotonia muscolare. Le deformazioni scheletriche possono colpire il cranio con un anormale appiattimento delle ossa parietali ed una protuberanza dell'osso frontale (cranio natiforme e fronte olimpica) associati ad una perdita di consistenza della volta cranica (craniotabe) e ad un allargamento delle suture; la gabbia toracica che presenta, oltre al "rosario rachitico", l'infossamento delle ultime coste a livello dell'inserzione del diaframma (solco di Harrison); le ossa lunghe degli arti inferiori con varismo o valgismo. Le fratture sono frequenti e la dentizione spesso ritardata con difetti nello smalto. La miopatia, tipica del rachitismo, può interessare anche il cuore con la comparsa di una cardiomiopatia dilatativa (5). Un'altra caratteristica del rachitismo tipica nei paesi in via di sviluppo è l'aumento dell'incidenza di infezioni polmonari che possono portare ad un aumento della mortalità (6). L'osteomalacia che si istituisce nell'età adulta è spesso asintomatica, almeno nelle fasi iniziali, e possono essere necessari molti anni prima che raggiunga la espressività clinica. In alcuni casi possono essere presenti deformità residue di un rachitismo, soprattutto nelle forme genetiche e in quelle secondarie ad un morbo celiaco, associate ad una ridotta statura (2, 7). Esempi di alterazioni scheletriche espressione di un pregresso rachitismo sono la presenza di cifosi, la coxa vara, il petto "a piccione", la protrusione acetabolica e le deformità degli arti inferiori. Le deformità dell'osteomalacia ad insorgenza nell'età adulta sono di minore entità dato che lo scheletro, pur sottoposto a continui processi di rimodellamento, ha terminato la sua fase di accrescimento. Si possono comunque realizzare cedimenti vertebrali tali da provocare una cifosi con diminuzione staturale, incurvamenti dei segmenti diafisari delle ossa degli arti inferiori e deformazione triangolare del bacino. I dolori ossei sono solitamente diffusi e possono interessare anche gli arti inferiori. La comparsa del dolore è presumibilmente legata a fenomeni di deformazione cui il segmento osseo malacico va incontro sotto la pressione del peso corporeo e della tensione muscolare, dato che nel periostio sono presenti in abbondanza terminazioni nervose sensitive. Il dolore è un dolore cupo, non ben localizzato ma riferito sicuramente alle ossa piuttosto che alle articolazioni; è persistente, peggiora con il carico e la contrazione muscolare, non migliora con il riposo a letto, ma solo con l'adozione di particolari posture (8, 9). La compressione laterale delle coste e dello sterno è in grado di evocare dolore e rappresenta un utile indagine semeiologica. Altro aspetto clinico caratteristico dell'osteomalacia è la miopatia prossimale. Un tempo interpretata come conseguenza dell'osteopatia, è in realtà

una vera e propria miopatia che coinvolge prevalentemente il cingolo scapolare e pelvico ed è causa, oltre che di dolori muscolari, anche di una grave incapacità funzionale: tipica a questo proposito l'andatura anserina e la difficoltà nel passaggio dal clino all'ortostatismo come alzarsi dalla sedia e dal letto oppure salire e scendere le scale senza l'ausilio delle braccia. La contrazione isometrica dei quadricipiti è ridotta raggiungendo al massimo il 70% del previsto (10), mentre l'atrofia muscolare è inferiore a quella attesa in considerazione del grado di debolezza presentato dai pazienti. Il tono muscolare è ridotto, ma i riflessi osteotendinei sono presenti e vivaci e le fascicolazioni assenti (2). L'esame elettromiografico mostra dei potenziali delle unità motorie ridotti in durata e ampiezza e a volte polifasici sebbene la biopsia muscolare non metta in evidenza segni inequivocabili di una malattia muscolare primitiva (11).

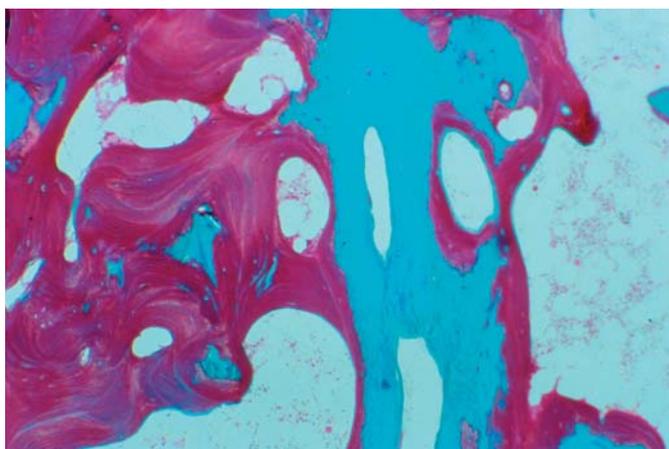
Nell'approccio diagnostico all'osteomalacia un posto di primo piano deve essere attribuito alle indagini di laboratorio. Una condizione di ipocalcemia e ipofosforemia associata ad uno stato di iperattività osteoblastica, documentata da un aumento dei livelli di fosfatemia alcalina e osteocalcina, deve far sospettare la presenza di una osteomalacia. Nelle forme legate a deficit di vitamina D sono generalmente presenti ipocalcemia ed iperparatiroidismo secondario con moderato ipofosforemia mentre nelle forme fosfato-dipendenti la normocalcemia è la regola, l'iperparatiroidismo secondario è lieve o assente, ma l'ipofosforemia è più severa. Anche dal dosaggio dei metaboliti della vitamina D possono essere tratte utili indicazioni diagnostiche. Nelle osteomalacie nutrizionali i livelli del 25(OH)D<sub>3</sub>, che esprime lo stato vitaminico D dell'organismo, sono solitamente molto bassi. Per altro anche nell'osteomalacia da indisponibilità di 25(OH)D<sub>3</sub> sono presenti ridotti livelli di 25(OH)D<sub>3</sub>, così come in quelle da indisponibilità di 1,25(OH)2D<sub>3</sub>, i livelli di questo metabolita risultano diminuiti. Per quanto riguarda il dosaggio dell'ormone paratiroideo, il suo dosaggio può risultare utile solo nel sospetto di un iperparatiroidismo secondario. Le alterazioni radiologiche presenti nell'osteomalacia possono derivare sia dalla difettosa mineralizzazione sia dall'iperparatiroidismo secondario. Sono tipiche del quadro radiologico una riduzione del tono calcico con radiotrasparenza diffusa dello scheletro ed un disegno sfumato delle trabecole per la scarsa calcificazione che la presenza di fratture patologiche e di pseudofratture di Looser-Milkman (8, 9). Queste ultime si presentano come linee di frattura parziale o completa senza spostamento dei margini, simmetriche e perpendicolari all'asse maggiore del segmento osseo. Le pseudofratture di Looser-Milkman sono patologiche dell'osteomalacia: sono fratture da durata ad andamento cronico, non eccessivamente dolenti. Spesso sono bilaterali e simmetriche e si localizzano preferibilmente nel terzo prossimale dei femori, nei bordi laterali delle scapole, alle coste, alle clavicole, alle branche ischio e iliopubiche (Figura 1). Non è infrequente anche il rilievo radiologico di aree di sclerosi ossea osservabili soprattutto a carico delle mani. Le fratture patologiche, specie quelle costali e quelle delle ossa appendicolari, si possono avere per traumi minimi. A livello delle vertebre si possono realizzare delle deformazioni a lente biconcava con la concavità simmetrica all'asse orizzontale di ciascuna vertebra e di grado simile alla vertebra adiacente (12). Questo aspetto contrasta con la distribuzione irregolare delle deformità vertebrali che si riscontra nella osteoporosi. Da segnalare come la frattura dello sterno sia una caratteristica che l'osteomalacia divide solamente con il mieloma multiplo. Le aree osteomalaciche delle pseudofratture captano avidamente i trac-

**Figura 1. Fratture di Looser-Milkman delle scapole**



cianti ossei, per cui la scintigrafia ossea può risultare utile per evidenziare tali lesioni in sedi più difficilmente esplorabili radiologicamente come le arcate costali. Il ridotto contenuto minerale dello scheletro potrà essere quantizzato per mezzo della densitometria ossea computerizzata a raggi X. Così come nell'osteoporosi, anche nell'osteomalacia i valori di densità ossea sono compromessi: la riduzione del contenuto minerale risulterà proporzionale alla gravità della malattia. L'aspetto istopatologico caratteristico dell'osteomalacia è rappresentato dalla presenza di tessuto osteoide non calcificato (1, 2). Nei preparati istologici non decalcificati colorati con le tecniche di Goldner e von Kossa il tessuto osteoide si presenta di color rosso, ben distinto dal rimanente tessuto osseo normalmente mineralizzato che appare rispettivamente verde oppure nero (Figura 2). Il tessuto osteoide si accumula per un difetto nel processo di mineralizzazione della matrice organica neodeposta.

**Figura 2. Agobiopsia ossea con prelievo dalla cresta iliaca. La colorazione di Goldner mostra la presenza di ampi bordi osteoidi colorati in rosso, mentre l'osso normalmente calcificato appare di colore verde**



Mentre in condizioni di normalità l'osteoid è presente in una percentuale di circa 0-4%, ed in forme modeste di osteomalacia può limitarsi a tappezzare per lunghi tratti le superfici trabecolari e haversiane, in varietà della malattia particolarmente severa può addirittura interessare anche il 70% di tutto l'apparato scheletrico. La diagnosi istologica di osteomalacia si fonda, oltre che sul riscontro di un aumento di spessore dei bordi osteoidi, sulla valutazione dei dati istomorfometrici ottenuti con la doppia mercatura con tetraciline. Un ruolo chiave nella comprensione dei mec-

canismi patogenetici alla base della osteomalacia è quello svolto dal ritardo del tempo di mineralizzazione, cioè del tempo necessario perchè la matrice neodeposta si mineralizzi (13): dai 10-15 giorni che occorrono normalmente, questo intervallo può oltrepassare anche i 100 giorni. Altro dato caratteristico della osteomalacia è l'aumento dello spessore dell'osteotide che supera i 12.2  $\mu$ m (14). Partendo da questi due parametri istomorfometrici, la osteomalacia può essere divisa in tre forme (2): una lieve dominata dall'iperparatiroidismo secondario e caratterizzata da un accumulo di osteotide di normale spessore ed aumento del turnover osseo con elevata attività osteoclastica; una intermedia in cui sono presenti aree con bordi osteoidi aumentati di spessore frammiste ad aree con numerose lacune di riassorbimento, osteoblasti ed osteoclasti in numero elevato, osso a fibre intrecciate e fibrosi midollare; infine la forma avanzata di osteomalacia ("end stage osteomalacia") caratterizzata da una riduzione del turnover osseo con osteoblasti appiattiti che tappezzano i grossi bordi osteoidi. La differenza fondamentale fra le ultime due forme è che nella seconda solamente la matrice deposta in una fase tardiva non viene mineralizzata mentre nella forma avanzata la matrice osteotide non subisce alcun processo di mineralizzazione.

## OSTEOMALACIA DA DEFICIT DI VITAMINA D

Queste osteomalacie, dette anche nutrizionali, sono dovute ad un carente apporto o ad un deficit di sintesi della vitamina D sostenuto o da una ridotta esposizione alla luce solare e/o da un deficitario apporto alimentare (deficienza estrinseca) oppure da un difettoso assorbimento intestinale della vitamina D (deficienza intrinseca).

La ridotta esposizione alla luce solare può essere dovuta ad abbigliamento inidoneo legato a motivi razziali, religiosi o personali (ad es. monache di clausura, immigrati indiani, pakistani o nordafricani emigrati a latitudini più elevate) oppure all'abitudine delle persone anziane di trascorrere gran parte del tempo in ambienti scarsamente soleggiati (15, 16). Inoltre gli anziani sono soggetti ad un declino età-correlato dell'efficienza dell'assorbimento digestivo della vitamina D e dell'abilità del rene di produrre 1,25-(OH)2D3 (17). Un apporto di vitamina D inferiore alle aumentate necessità si può inoltre verificare nella gravidanza e nell'allattamento. L'assorbimento intestinale della vitamina D e del calcio può essere ostacolato dall'elevato contenuto di fitati e fibre nella dieta tipico dei soggetti che usano cereali e pane integrale come fonte calorica principale. A questo riguardo una interessante ipotesi sulla genesi dell'osteomalacia è stata formulata osservando le popolazioni di Indiani trasferiti in Scozia: la prevalenza e la severità del rachitismo e dell'osteomalacia sono correlati alla dieta vegetariana mentre una dieta onnivora esercita un effetto protettivo che non può essere dovuto all'aumentato apporto di vitamina D vista la scarsa quantità presente nella carne (18). Quindi si può supporre che a parità di esposizione solare la dieta vegetariana presenti un fattore di rischio per lo sviluppo di una osteomalacia.

Alterazioni del metabolismo del calcio e della vitamina D che possono portare ad una deficienza o insufficienza con iperparatiroidismo secondario, si possono realizzare nelle malattie croniche dell'apparato digerente, del fegato e del pancreas (19). In queste condizioni è difficile riscontrare il quadro classico della osteomalacia perchè spesso la sintomatologia è complicata dagli effetti della deficienza di altre vitamine e micronutrienti, dalla malnutrizione proteica e calorica così come dagli effetti dei farmaci usati per trat-

tare le patologie di base, come i glucocorticoidi e/o gli immunosoppressori. L'osteomalacia è comunque sempre dovuta al deficit di vitamina D, mentre l'osteopenia e l'osteoporosi, che risultano addirittura più frequenti, sono solo parzialmente spiegate dall'iperparatiroidismo secondario. La gastrectomia è da lungo tempo associata a malattie osteometaboliche come l'osteoporosi o l'osteomalacia. Il malassorbimento può essere alla base della osteomalacia, ma non sempre è presente steatorrea e, quando è stato studiato, l'assorbimento della vitamina D è risultato normale (20). D'altra parte è frequente un malassorbimento calcico ed una osteopenia con ridotti livelli di 25(OH)D3 e alti di 1,25(OH)2D3 nell'ambito di un iperparatiroidismo secondario che potrebbe essere quindi responsabile dell'aumentato catabolismo del calcifediolo (21). La malattia celiaca è una causa comune di malassorbimento intestinale e, poichè interessa le prime porzioni del piccolo intestino, frequentemente si accompagna a malassorbimento calcico. La osteomalacia è stata considerata a lungo la malattia ossea principale associata alla celiachia, ma ormai è accertato come sia molto più frequente la osteoporosi che può essere presente anche nelle forme asintomatiche o paucisintomatiche della malattia (22, 23). Ridotti livelli di 25(OH)D3 con valori di massa ossea compatibili sia con osteoporosi che con osteomalacia sono relativamente frequenti nelle malattie infiammatorie intestinali, soprattutto nel morbo di Chron, e nei by-pass intestinali eseguiti per la cura dell'obesità, mentre l'insufficienza pancreatica raramente è responsabile di osteopatie a meno che non sia secondaria ad una fibrosi cistica o rappresenti un epifenomeno dell'alcolismo.

La prevenzione delle osteomalacie nutrizionali si basa sulla rimozione delle cause etiologiche di malattia e sulla fortificazione del cibo (latte e derivati). Se la dieta non contiene supplementi di vitamina D può essere utile la somministrazione di ergocalciferolo o colecalciferolo alla dose di 400 U.I. die anche ai prematuri ed ai neonati allattati al seno nonchè ai pazienti sottoposti a nutrizione parenterale totale. Negli adulti la dose per la prevenzione è di 100 U.I. al di. E' necessario inoltre che la dieta contenga adeguate quantità di calcio e fosforo. Quando la malattia è conclamata sono necessarie dosi molto elevate: 1.500-5000 U.I./die di ergocalciferolo o colecalciferolo per os oppure, soprattutto nelle forme secondarie a malassorbimento intestinale, 10.000-50.000 U.I. al mese per via im. I primi effetti della terapia si hanno dopo pochi giorni dall'inizio del trattamento: dopo 10 giorni si normalizzano i livelli di calcemia e fosforemia ed entro 3 settimane si evidenziano i primi segni radiologici di guarigione delle lesioni. Nelle fasi precoci del trattamento, poichè la mineralizzazione scheletrica può essere molto rapida, si può osservare una ulteriore riduzione della calcemia e della calciuria: è quindi utile associare calcio per os alla dose di 1-3 g di calcio elemento in dosi refratte. Anche la fosfatasi alcalina può inizialmente aumentare, per poi normalizzarsi nel corso dei mesi. Ottenuta la guarigione, di solito entro 6 mesi, è sufficiente instaurare una dieta con normale contenuto di vitamina D (100-400 U.I./die) e di calcio (800-1000 mg/die).

## OSTEOMALACIA DA INDISPONIBILITÀ DI 25(OH)D3

La forma tipica di osteomalacia da indisponibilità di 25(OH)D3 è rappresentata da quella secondaria a trattamenti cronici con farmaci anticonvulsivanti: fenobarbitale, idantoina e carbamezapina. Queste sostanze diminuiscono gli effetti della vitamina D sull'assorbimento intestinale del calcio e sul rimodellamento osseo.

Spesso le terapie prolungate si accompagnano a ridotti valori di 25(OH)D3 ed è stato quindi ipotizzato che questi farmaci accelerino il catabolismo della vitamina D per induzione del citocromo P450 epatico e conseguente formazione di prodotti inattivi (24). D'altra parte la idantoina sembra agire direttamente anche sull'assorbimento intestinale del calcio producendo quindi ipocalcemia e conseguente iperparatiroidismo secondario (25). Un tempo si riteneva che anche le epatopatie croniche, come la cirrosi epatica o l'epatite cronica, potessero causare un'osteomalacia per una presunta impossibilità da parte del fegato di convertire la vitamina D in 25(OH)D: in realtà numerosi studi hanno dimostrato che anche nel corso di gravi malattie del fegato la vitamina D viene comunque idrossilata in posizione 25 e che quando una osteopatia si realizza, essa ha i caratteri dell'osteoporosi (26). L'eccezione è rappresentata dalla cirrosi biliare e dall'atresia delle vie biliari nei bambini: l'osteomalacia si sviluppa, oltre che per il difetto di idrossilazione della vitamina D, per il ridotto apporto alimentare della vitamina secondario all'anoressia e per il ridotto assorbimento.

La terapia di queste forme di osteomalacia si basa sulla somministrazione del metabolita 25-idrossilato della vitamina D, il calcifediolo alla dose di 20-50 mcg al di per os aggiustando le dosi in modo da mantenere dei valori di 25(OH)D3 circolanti fra 30 e 50 ng/ml. La terapia va proseguita indefinitivamente, se non è possibile la rimozione della causa responsabile della osteopatia, e quindi sarà opportuno un periodico monitoraggio anche della calcemia e della funzionalità renale per il rilievo di eventuali condizioni ipercalcemiche che andranno adeguatamente trattate.

### OSTEOMALACIA DA INDISPONIBILITÀ DI 1,25-(OH)2D3

Si realizza nel corso della insufficienza renale cronica quando la massa renale si riduce a meno del 20%: il 25(OH)D3 non viene più convertito in 1,25(OH)2D3 da cui il difetto nell'assorbimento intestinale del calcio con ipocalcemia che, associata all'ipofosforemia secondaria alla ridotta escrezione, condiziona l'instaurarsi di un iperparatiroidismo secondario. Le manifestazioni scheletriche nella insufficienza renale cronica si possono dividere in una forma di osteopatia ad alto turnover (legata all'iperparatiroidismo secondario) ed in una a basso turnover. Quest'ultima può decorre come una osteomalacia, legata ad un effetto inibitorio diretto sulla mineralizzazione operato dall'alluminio (somministrato per os per ridurre l'assorbimento intestinale dei fosfati o presente nel liquido di dialisi), o come una osteopenia cosiddetta adinamica in cui non è presente una responsabilità dell'alluminio, ma è probabilmente legata alla soppressione dell'attività paratiroidea ottenuta con la somministrazione di calcio carbonato, calcitriolo o alfacalcidolo (27). In questo gruppo di osteomalacie rientra anche il rachitismo vitamina D-dipendente di tipo I, detto anche pseudo-deficienza di vitamina D o rachitismo tipo Prader. Questa malattia è legata ad un difetto genetico autosomico recessivo del gene dell'1 $\alpha$ -idrossilasi localizzato nel cromosoma 12q13-q14, che determina una riduzione nell'attività enzimatica renale (28-29). Conseguente a tale deficit è il riscontro di elevati livelli circolanti di 25(OH)D3, mentre le concentrazioni di 1,25(OH)2D3 saranno particolarmente ridotte. La malattia si manifesta entro i primi due anni di età, spesso nei primi 6 mesi di vita, con debolezza muscolare e rachitismo (28). La terapia si basa sulla somministrazione di calcitriolo in dosi fisiologiche: 0.25-1 mcg per os per tutta la vita. Il rachitismo vitamina D-dipendente di tipo II, detto

anche resistenza ereditaria alla 1,25(OH)2D3, è invece una condizione autosomica recessiva caratterizzata dall'insensibilità dei recettori cellulari all'azione del metabolita attivo della vitamina D (28, 30). Il rachitismo insorge di solito entro i primi due anni di vita, ma sono stati descritti anche casi ad esordio più tardivo. Alle alterazioni ossee si possono associare alopecia, cisti epidermiche e oligodonzia. I pazienti con la malattia presentano dei livelli altissimi di 1,25(OH)2D3 con ipocalcemia, ipofosforemia ed iperparatiroidismo secondario. La terapia prevede la somministrazione di dosi elevate di calcitriolo o di alfacalcidolo (6 mcg/Kg/die per os per un totale di 30-60 mcg) associata a supplementazione calcica fino a 3g di calcio elemento al di. La terapia va proseguita per 3-6 mesi onde permettere la mineralizzazione dell'osteoides e il superamento della ipocalcemia secondaria alla sindrome dell'"hungry bone".

### OSTEOMALACIE DA INDISPONIBILITÀ DI FOSFATO

Il fosfato, componente essenziale dell'organismo umano, è molto diffuso in natura ed abbondantemente presente negli alimenti sia di origine vegetale che animale. L'assorbimento intestinale del fosfato è un processo attivo, condizionato dalla vitamina D, che si verifica a livello del tenue mesenteriale. In condizioni normali l'assorbimento del fosfato è altissimo: solo quote modeste sono eliminate con le feci. Con le urine vengono escreti 400-800 mg/24 ore di fosfato che subisce anche un processo di riassorbimento tubulare.

Il deficit dietetico di fosfato è molto raro, ma una osteomalacia è stata osservata in soggetti che assumevano farmaci antiacidi (idrossido di alluminio e/o idrossido di magnesio) in grandi quantità e per periodi di tempo superiori ai due anni. Il fosfato, chelato dagli antiacidi, non era più disponibile per l'assorbimento da cui la ipofosforemia e la ipofosfaturia con ipercalcemia e nefrolitiasi. Tutte le manifestazioni, sia biochimiche che scheletriche, sono rapidamente reversibili con la sospensione della assunzione degli antiacidi ed, eventualmente, con la somministrazione di fosfato per os (31, 32).

Le malattie del metabolismo del fosfato possono quindi essere ricondotte alle seguenti condizioni: ipofosfemia correlata a difetto di assorbimento intestinale del fosfato ed ipofosfemia secondaria a difettoso riassorbimento tubulo-renale del fosfato (2). La compromissione dei recettori intestinali per la vitamina D, da cui il malassorbimento di fosfato, si realizza nei by-pass digiuno-ileali realizzati per la cura dell'obesità oppure nell'enteropatia da glutine dove al difetto nutrizionale (deficienza intrinseca di vitamina D) si associa, per l'appiattimento dei villi e l'interessamento infiammatorio della mucosa e della sottomucosa, una distruzione più o meno estesa dei recettori per la 1,25(OH)2D3. La somministrazione di vitamina D o dei suoi metaboliti, sia per via orale che parenterale, ha scarso effetto sino a quando il glutine non viene completamente escluso dalla dieta. Altre cause che possono portare ad una alterazione dei recettori intestinali per la 1,25(OH)2D3 sono la sindrome dell'ansa cieca oppure l'abuso di lassativi. La ipofosforemia può essere secondaria ad un difetto nel riassorbimento tubulo-renale del fosfato: è il caso del rachitismo ipofosfatemico vitamino D resistente (XLH: *X-Linked Hypophosphatemia*). È una malattia ereditaria X-legata con una prevalenza di 1:20.000 individui, in cui la calcemia tende ad essere normale mentre la fosforemia è particolarmente ridotta (0.9-1.5 mg%) (33). Alcuni soggetti con la malattia presentano solamente una ipofosforemia senza

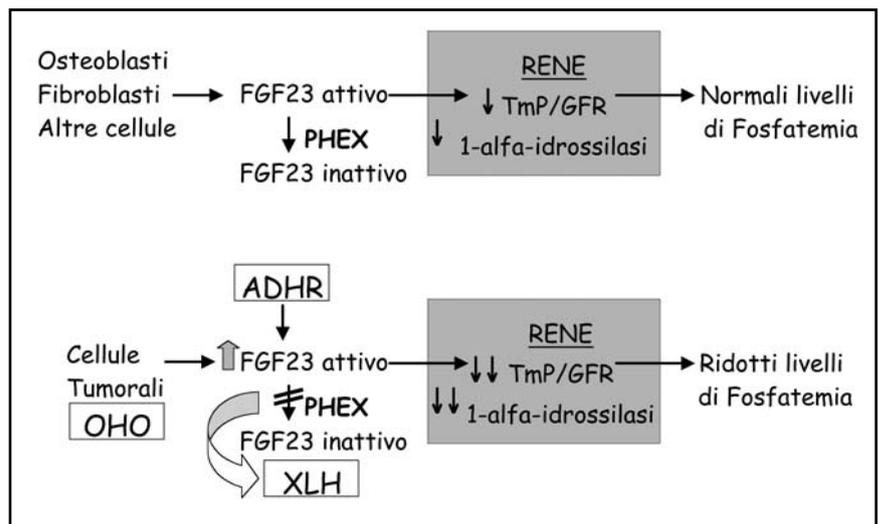
interessamento osseo che quando è evidente clinicamente si manifesta con difetto staturale, rachitismo con deformità delle ossa lunghe delle gambe, dolore osseo, entesopatie (calcificazioni di tendini, legamenti e capsule articolari), e ascessi dentari (34). Nei casi più gravi sono presenti anche deformità craniche e stenosi midollare (35). Il gene responsabile è stato denominato PHEX (*phosphate regulating gene with homologies to endopeptidase on the X chromosome*) e codifica per una proteina che fa parte delle metalloproteasi di membrana (36, 37). Un'altra forma di rachitismo ipofosfatemico, più raro del precedente, viene ereditato come carattere autosomico dominante (ADHR: *Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets*). Le caratteristiche cliniche e di laboratorio sono simili al precedente ed il gene interessato è localizzato a livello del cromosoma 12p13 che codifica per il fibroblast growth factor (FGF)-23 (38). Nel 1986 è stata descritta una forma di rachitismo ipofosfatemico associato ad ipercalcemia (HHRH: *Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalcemia*) caratterizzato da perdita renale di fosfato, ipercalcemia con normocalcemia, livelli elevati di calcitriolo e soppressione della secrezione di paratormone (39). Il gene responsabile non è stato ancora identificato e la trasmissione può essere sia dominante che recessiva. I sintomi iniziano generalmente da 6 mesi a 7 anni e sono rappresentati da debolezza muscolare, dolori ossei e deformità scheletriche con bassa statura. La terapia di queste forme di rachitismo/osteomalacia si basa essenzialmente sulla somministrazione di fosfato inorganico per os ad alte dosi: il fosfato può essere somministrato sia come sale sodico o, preferibilmente, come sale di potassio perché l'espansione del volume extracellulare legata al sodio può deprimere il riassorbimento tubulare del fosfato e quindi ostacolare l'aumento nel plasma. Il dosaggio del supplemento va progressivamente aumentato da 1 a 3 g, fino alla comparsa di diarrea che è l'effetto collaterale più fastidioso. Ad eccezione che nel HHRH, è utile l'aggiunta di calcitriolo (1-3 mcg/die) per evitare l'insorgenza di iperparatiroidismo secondario dovuto all'ipocalcemia fosfato-indotta. Sono opportuni periodici controlli della calciuria onde evitare l'ipercalcemia farmaco-indotta.

Una variante acquisita di osteomalacia vitamina D resistente è l'osteomalacia oncogenica (OHO: *Oncogenic Hypophosphatemic Osteomalacia*): anche in questo caso la ipofosforemia viene generalmente attribuita ad una diminuzione del riassorbimento tubulo-renale del fosfato secondaria all'immissione in circolo da parte del tumore di sostanze ad azione fosfaturica. Le neoplasie più frequenti sono di origine mesenchimale con sede variabile nei tessuti molli o nel tessuto osseo. Variabili sono anche le caratteristiche istologiche che spesso comunque corrispondono agli emangiopericitomi. Sono state descritte forme secondarie a carcinomi, neurofibromatosi e displasia fibrosa dello scheletro (40). La terapia con fosfati e calcitriolo è solo parzialmente efficace mentre l'asportazione del tumore è risolutiva.

Recentemente è stato rilevato come colture di cellule ottenute da tumori mesenchimali responsabili della osteomalacia oncogenica presentano una sovraespressione di FGF-23, lo stesso fattore di crescita il cui gene è alterato nell'ADHR. Inoltre i livelli plasmatici

di FGF-23 sono risultati elevati sia nei pazienti con osteomalacia oncogenica che in molti con XLH. Questi dati hanno fatto formulare una ipotesi unificante per spiegare la eziologia della ipofosforemia nel XLH, ADHR e OHO (41, 42). Nel XLH la mutazione inattivante il PHEX determina una incapacità a degradare il FGF-23, mentre nel ADHR la proteina mutata FGF-23 non subisce la clearance da parte del PHEX perché la mutazione ha abolito il sito di clivaggio: il risultato sarà un aumento dei livelli circolanti di FGF-23. Al contrario, nella OHO l'eccessiva produzione di FGF-23 eccede la capacità disattivante del PHEX. In conclusione nelle tre sindromi meccanismi differenti portano ad un aumento delle concentrazioni del FGF-23 a supporto che questo fattore è il substrato per l'attività del PHEX ed è il più importante fattore fosfaturico (Figura 3).

**Figura 3. Sistema del FGF23 ed eziopatogenesi dell'osteomalacia oncogenica (OHO), rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante (ADHR) e rachitismo ipofosfatemico vitamina D resistente legato al cromosoma X (XLH).**



Quando l'alterazione tubulare renale riguarda, oltre che al fosfato, altre sostanze come il glucosio, gli aminoacidi, l'acido urico e i citrati, si rientra nel quadro della sindrome di Fanconi (43, 44). I difetti tubulari possono essere sia congeniti che acquisiti come le malattie da deposito lisosomiale e la cistinosi nei bambini, e il mieloma multiplo negli adulti. La diagnosi si basa oltre al riscontro delle anomalie biochimiche tipiche, sulla normalità della calcemia, del paratormone, del 25(OH)D3 e della 1,25(OH)2D3. La presenza di bicarbonaturia con acidosi metabolica può essere dovuta all'associazione con una acidosi renale tubulare di tipo II. D'altra parte la presenza di una acidosi metabolica cronica può essere sufficiente, da sola, a condizionare la insorgenza di una osteomalacia per una compromissione dei processi di mineralizzazione (45, 46). La terapia è basata sulla correzione dell'acidosi mediante somministrazione di bicarbonato di sodio per os a dosi variabili da 1-2 mg/Kg/die. Nei bambini le dosi devono essere maggiori mentre vanno ridotte in caso di simultanea assunzione di diuretici tiazidici (ad es. idroclorotiazide) che determinano una riduzione del volume plasmatico e quindi un aumento del riassorbimento tubulare del bicarbonato. La correzione dell'acidosi sistemica porterà alla regressione della ipercalcemia e del riassorbimento osseo.

## OSTEOMALACIA CON METABOLISMO DELLA VITAMINA D E DEL FOSFATO NELLA NORMA

I processi di mineralizzazione possono essere inibiti direttamente anche da alcuni farmaci quali l'etidronato sodico, i fluoruri e l'alluminio (2). L'etidronato, un bisfosfonato utilizzato nella terapia del morbo di Paget e dell'osteoporosi postmenopausale, si lega alla superficie dei cristalli di idrossiapatite deprimendo l'attività di rimodellamento osseo in maniera dose-dipendente (47). Un altro farmaco impiegato nella terapia dell'osteoporosi, il fluoruro di sodio, se impiegato a dosi elevate (>75 mg/die) determina in alcuni pazienti una inibizione della mineralizzazione: il difetto non è prevenuto dalla presenza di fisiologici livelli di vitamina D, non è correlato ad un alterato metabolismo della vitamina D stessa, non è causato dalla mancanza di substrati per la mineralizzazione e non è associato ad un iperparatiroidismo primitivo. Probabilmente rappresenta un effetto tossico diretto del farmaco sugli osteoblasti (48). Dei sali di alluminio abbiamo già accennato trattando della osteopatia dell'insufficienza renale cronica.

Un quadro di osteomalacia per incapacità di mineralizzazione della matrice in assenza di alterazioni della vitamina D si riscontra nella fibrogenesi imperfecta ossium (49), malattia rara in cui è presente un ridotto contenuto proteico della matrice. Si presenta nella quinta o sesta decade di vita con fratture multiple e dolore intrattabile e il dato radiologico può essere confuso con quello del morbo di Paget.

Il ruolo della fosfatasi alcalina nei processi di mineralizzazione non è stato ancora completamente chiarito, ma il deficit ereditario della sintesi di questo enzima è responsabile di una malattia definita ipofosfatasi caratterizzata dalla presenza di un rachitismo/osteomalacia (50). La malattia ha una trasmissione di tipo autosomico recessivo ed è caratterizzata da una deficienza variabile, dal 10% al 30%, degli isoenzimi osseo, epatico e renale della fosfatasi alcalina, mentre risultano nella norma gli isoenzimi di provenienza intestinale e placentare (105-106). Sono state descritte quattro forme di ipofosfatasi in funzione dell'età di presentazione delle alterazioni scheletriche. Nella forma perinatale la sopravvivenza è rara e, durante la gravidanza, la gestante può sviluppare un polidramnios. Nella forma infantile l'ipofosfatasi si manifesta nei primi sei mesi di vita con rachitismo, ipertensione endocranica e ipercalcemia. Nei mesi successivi alla diagnosi possiamo assistere ad un miglioramento spontaneo o ad un progressivo deterioramento scheletrico. Circa il 50% dei pazienti muoiono entro un anno dalla diagnosi, ma la prognosi migliora con il passare del tempo (50). Se l'ipofosfatasi si manifesta nei bambini, la gravità della malattia può essere variabile. Quasi sempre è presente la perdita precoce dei denti decidui con ipo-aplasia del cemento dentale: le alterazioni dentarie possono far porre la diagnosi di odontoipofosfatasi in assenza di interessamento scheletrico. Quando è presente il rachitismo saranno evidenti ritardo nella deambulazione con andatura anserina, bassa statura e deformità craniche. La malattia può migliorare spontaneamente durante la pubertà, ma i sintomi si possono ripresentare nell'età adulta. L'ipofosfatasi del soggetto adulto è molto più comune di quello comunemente ritenuto fino a poco tempo fa. L'esordio è di solito sui 30-40 anni e il primo sintomo è spesso rappresentato da fratture metatarsali da stress, particolarmente dolorose e con scarsa tendenza alla guarigione, mentre la comparsa di coxalgia può essere espressione di pseudofratture femorali. Nel 50% circa dei pazienti sono presenti le manifestazioni scheletriche di un progres-

so rachitismo (51). Frequente anche la precoce caduta dei denti permanenti e la condrocalcinosi con periartrosi calcifiche. La diagnosi di ipofosfatasi si basa sui rilievi anamnestici, clinici, radiografici e istologici di un rachitismo o osteomalacia a cui si associano dei bassi livelli di fosfatasi alcalina. I livelli di fosforo sono normali e può essere presente ipercalcemia e ipercalcemia soprattutto nelle forme perinatali e infantili perché l'assorbimento intestinale dello ione è normale, ma non viene depositato nello scheletro. Nell'adulto è addirittura frequente il riscontro di una iperfosforemia legata all'aumentato riassorbimento tubulare dello ione; lo stato vitaminico D è normale e l'attività paratiroidea può essere soppressa. Tipico, sebbene non specifico, l'aumento plasmatico e urinario della fosforiletanolamina, che può comunque essere secondario ad un sofferenza epatica (50), e l'incremento dei livelli di pirofosfato inorganico. Comunque, in assenza di supplementazione con vitamina B6, il test più sensibile per la diagnosi di ipofosfatasi è il dosaggio del piridossal 5-fosfato (50). Ad oggi non è stata stabilita una terapia per l'ipofosfatasi. Potrebbe essere utile una restrizione dei fosfati nella dieta per correggere l'iperfosforemia e quindi ridurre l'inibizione esercitata dal fosfato stesso sull'attività della TNSALP (52), mentre non trovano indicazione gli usuali trattamenti del rachitismo/osteomalacia (vitamina D o suoi metaboliti, supplementazione calcica) che possono peggiorare la ipercalcemia e la ipercalcemia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Stanbury SW, Mawer EB: *Metabolic Disturbances in Acquired Osteomalacia*. In: Cohen RD, Lewis B, Alberti KGMM, Denman AM (eds): *The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease*. Bailliere Tindall, London, 1990; pp 1717-1782
2. Parfitt AM: *Osteomalacia and related disorders*. In Avioli LV, Krane SM (eds): *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*. Academic Press, London, 1998; pp 327-386
3. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MR. *Redefining vitamin D insufficiency*. *Lancet* 1998; 351:805-6
4. Sabota O, Masud T, San P, et al. *Vitamin D insufficiency increases bone turnover markers and enhances bone loss at the hip in patients with established vertebral osteoporosis*. *Clin Endocrinol* 1999; 51:217-21
5. Mustafa A, Bigras JL, McCrindle BW. *Dilated cardiomyopathy as a first sign of nutritional vitamin D deficiency rickets in infancy*. *Can J Cardiol* 1999; 16:699-701
6. Banajeh SM, al-Sunbali NN, al-Sanabani SH. *Clinical characteristics and outcome of children aged under 5 years hospitalized with severe pneumonia in Yemen*. *Ann Trop Paediatr* 1997; 17:321-6
7. Aaron J: *Histological aspects of the relationship between vitamin D and bone*. In Lawson DEM (ed): *Vitamin D*. Academic Press, London, 1978
8. Stamp TCB, Walker PP, Peiry W, et al. *Nutritional osteomalacia and late rickets in greater London 1974-1979: Clinical and metabolic studies in 45 patients*. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 9:81-105
9. Parfitt AM, Duncan H. *Metabolic bone disease affecting the spine*. In Rothman R, Simeone F (eds): *The Spine*. WB Saunders Co, Philadelphia, 1982; pp 775-905
10. Young A, Edwards RHT, Jones DA, Brenton DP. *Quadriceps, muscle strength and fibre size during the treatment of osteomalacia*. In: Stokes IAF (ed): *Mechanical Factors and Skeleton*. John Libbey, London, 1981; pp 137-45
11. Skaria J, Katiyar BC, Srivastava TP, et al. *Myopathy and neuropathy associated with osteomalacia*. *Acta Neurol Scand* 1975; 51:37-58
12. Parfitt AM: *Hypophosphatemic vitamin D refractory rickets and osteomalacia*. *Orthop Clin North Am* 1972; 3:653-80
13. Baylink D, Stauffer M, Wergedal J, et al. *Formation, mineralization and resorption of bone in vitamin D-deficient rats*. *J Clin Invest* 1970; 49:1122-34
14. Eriksen EF, Steiniche T, Mosekilde Le, et al. *Histomorphometric analysis of bone in metabolic bone disease*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18:919-54
15. Need AG, Morris HA, Horowitz M, et al. *Effects of skin thickness, age, body fat and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D*. *Am J Clin Nutr* 1993; 58:882-5
16. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. *Age, vitamin D and solar irradiation*. *Lancet* 1989; ii: 1104-5
17. Heaney RP, Recker RR, Stegman MR, et al. *Calcium absorption in women. Relationships to calcium intake, estrogen status and age*. *J Bone Miner Res* 1989; 4:460-75
18. Dunnigan MG, Henderson JB. *An epidemiological model of privational rickets and osteomalacia*. *Proc Nutr Soc* 1997; 56:939-56
19. Mawer EB, Davies M. *Bone Disorders Associated with Gastrointestinal and Hepatobiliary Disease*. *Vitamin D*. Academic Press, San Diego, 1997, pp. 831-47
20. Davies M, Mawer EB, Krawitt EL. *Comparative absorption of vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 in intestinal disease*. *Gut* 1980; 21:287-92
21. Davies M, Heys SE, Selby PS, et al. *Increased catabolism of 25-hydroxyvitamin D in patients with partial gastrectomy and elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels. Implications for metabolic bone disease*. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:209-12
22. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, et al. *Bone mass and metabolism in patients with celiac disease*. *Gastroenterology* 1995; 109:122-8
23. Nuti R, Martini G, Valenti R, et al. *Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women*. *J Intern Med* 2001; 250:361-6
24. Hahn TJ, Birge SJ, Scharp CR, et al. *Phenobarbital induced alterations in vitamin D metabolism*. *J Clin Invest* 1972; 51:741-8
25. Clements MR, Davies M, Fraser DR, et al. *Metabolic inactivation of vitamin D is enhanced in primary hyperparathyroidism*. *Clin Sci* 1987; 73:659-64
26. Krawitt EL, Grundman MJ, Mawer EB. *Absorption, hydroxylation and excretion of vitamin D3 in primary biliary cirrhosis*. *Lancet* 1977; ii:1246-9
27. Goodman WG, Coburn JW, Slatoposky E, et al. *Renal osteodystrophy in adults and children*. In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Favus MJ (Ed). American Society of Bone and Mineral Research, Washington D.C., 2003, pp. 430-47
28. Miller WL, Portale AA. *Genetic causes of rickets*. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11:333-9
29. St-Arnaud R, Messerlian S, Moir JM, et al. *The 25-hydroxyvitamin D 1-alpha-hydroxylase gene maps to the pseudovitamin D-deficiency rickets (PDDR) disease locus*. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1552-9
30. Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, et al. *The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states*. *J Endocrinol* 1997; 154:S57-573
31. Dominguez JH, Gray RW, Lemann J. *Dietary phosphate deprivation in women and men. Effects on mineral and acid balance, parathyroid hormone and the metabolism of 25-OH-vitamin D*. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43:1056-68

32. Lotz M, Zisman E, Bartter FC. Evidence for a phosphorus-depletion syndrome in man. *N Engl J Med* 1968; 278:409-52
33. Winters R, Graham J, Williams T, et al. A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D resistant rickets with a review of the literature. *Medicine* 1958; 37:97-142
34. Econs M, Drezner M. Bone disease resulting from inherited disorders of renal tubule transport and vitamin D metabolism. In: Favus M, Coe F (eds). *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Raven Press Lld, New York, 1992; pp. 935-50
35. Coleman E, Foole J. Craniostenosis with familial vitamin-D-resistant rickets. *Brit Med J* 1954; 1:561-2
36. HYP consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995; 11:130-6
37. Francis F, Strom TM, Hennig S, et al. Genomic organization of the human PEX gene mutated in X-linked dominant hypophosphatemic rickets. *Genome Res* 1997; 7:573-85
38. White K, Speer M, Biber J, et al. Refining the autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) interval on chromosome 12p13 and localization of two candidate ADHR genes. *Bone* 1998; 23:S379
39. Tieder M, Modai D, Samuel R, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *N Engl J Med* 1985; 312:611-7
40. Weidner N, Santa CD. Phosphaturic mesenchymal tumors. A polymorphous group causing osteomalacia or rickets. *Cancer* 1987; 59:1442-54
41. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003; 348:1656-63
42. Kumar R. Tumor-induced osteomalacia and the regulation of phosphate homeostasis. *Bone* 2000; 27:333-8
43. Sebastian A, McSherry E, Morris RC Jr. On the mechanism of renal potassium wasting in renal tubular acidosis associated with the Fanconi syndrome (type 2 RTA). *J Clin Invest* 1971; 50:231-43
44. Rodriguez Soriano J, Houston IB, Boichis H, et al. Calcium and phosphorus metabolism in the Fanconi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28:1555-63
45. Bushinsky DA, Frick KK. The effects of acid on bone. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9:369-79
46. Eiamong S, Kurtzman NA. Metabolic acidosis and bone disease. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20:72-80
47. Boyce BF, Smith L, Fogelman I, et al. Focal osteomalacia due to low-dose diphosphonate therapy in Paget's disease. *Lancet* 1984; 1:821-4
48. Compston JE, Chadha S, Merrett AL. Osteomalacia developing during treatment of osteoporosis with sodium fluoride and vitamin D. *Br Med J* 1980; 281:910-1
49. Baker SL, Dent CE, Friedman N, Watson L. Fibrogenesis imperfecta ossium. *J Bone Joint Surg* 1966; 48B:804-25
50. Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Vogelstein B (eds.) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, McGraw-Hill, New York, 2001; pp.5313-29
51. Weinstein RS, Whyte MP. Heterogeneity of adult hypophosphatasia: Report of severe and mild cases. *Arch Intern Med* 1981; 141:727-31
52. Wenkert D, Podgornik MN, Coburn SP, et al. Dietary phosphate restriction therapy for hypophosphatasia: Preliminary observations. *J Bone Miner Res* 2002; 17:S384