
Botfysiologie en relevante pathways bij botombouw en metastasering

R.N.J. de Nijs

Afdeling Reumatologie

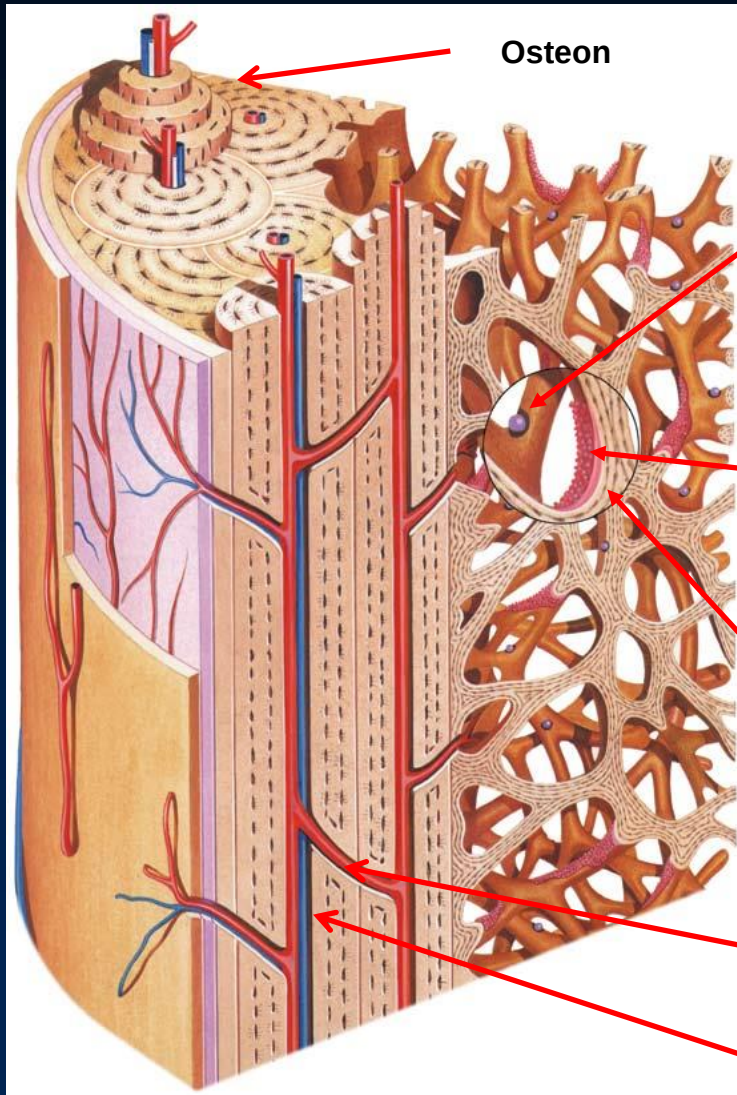
Elkerliek Ziekenhuis Helmond



Introductie

1. Anatomie van het normale botweefsel
2. Het afwijkende botweefsel
3. Vaststellen van osteoporose: botmineraaldichtheidsmeting
4. Typen osteoporose
5. Botmetastasering

Anatomie van het botweefsel



Osteon

Osteoblasten: botaanmaak

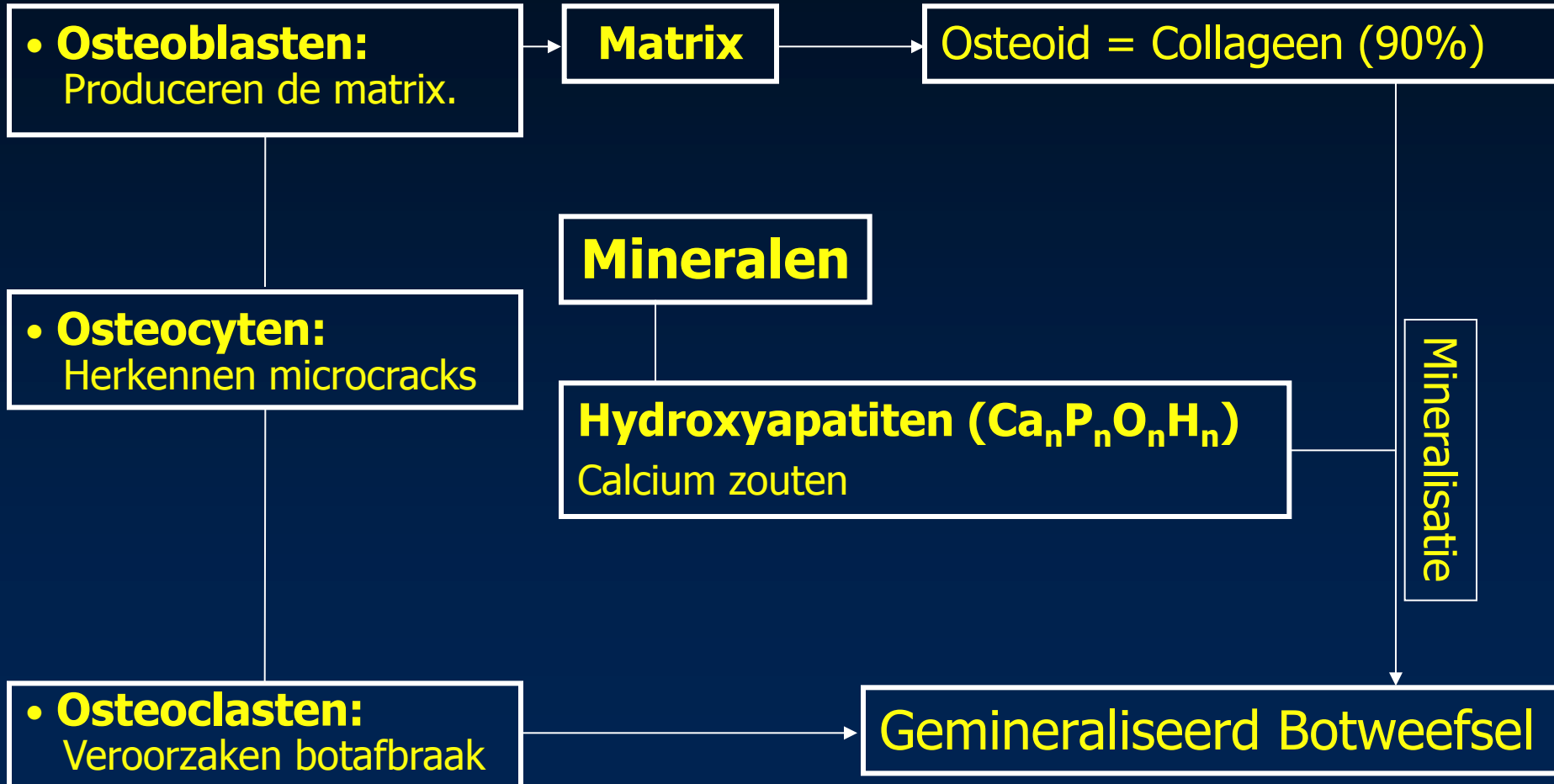
Osteoclasten: botaafbraak

Osteocyten: herkennen microcracks

Kanaal van Volkmann

Kanaal van Havers

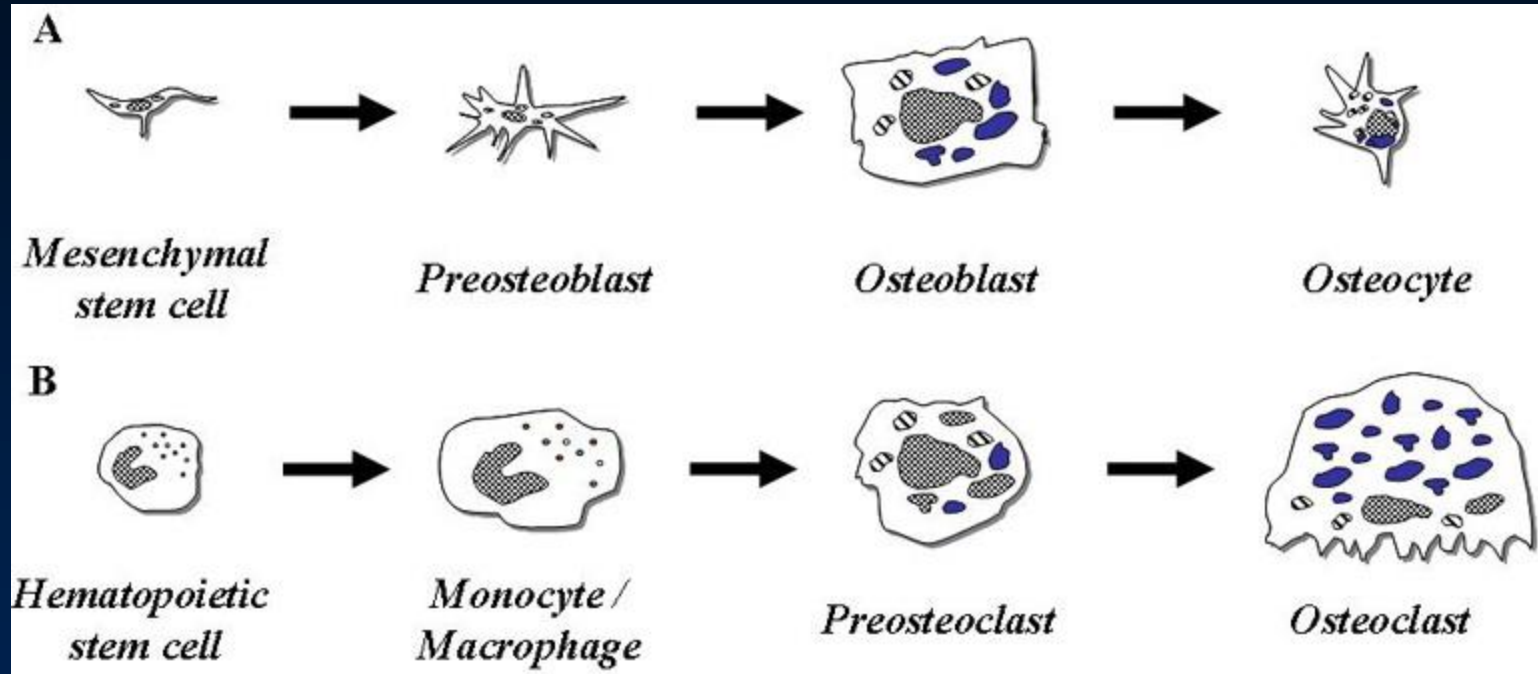
Samenstelling van botweefsel



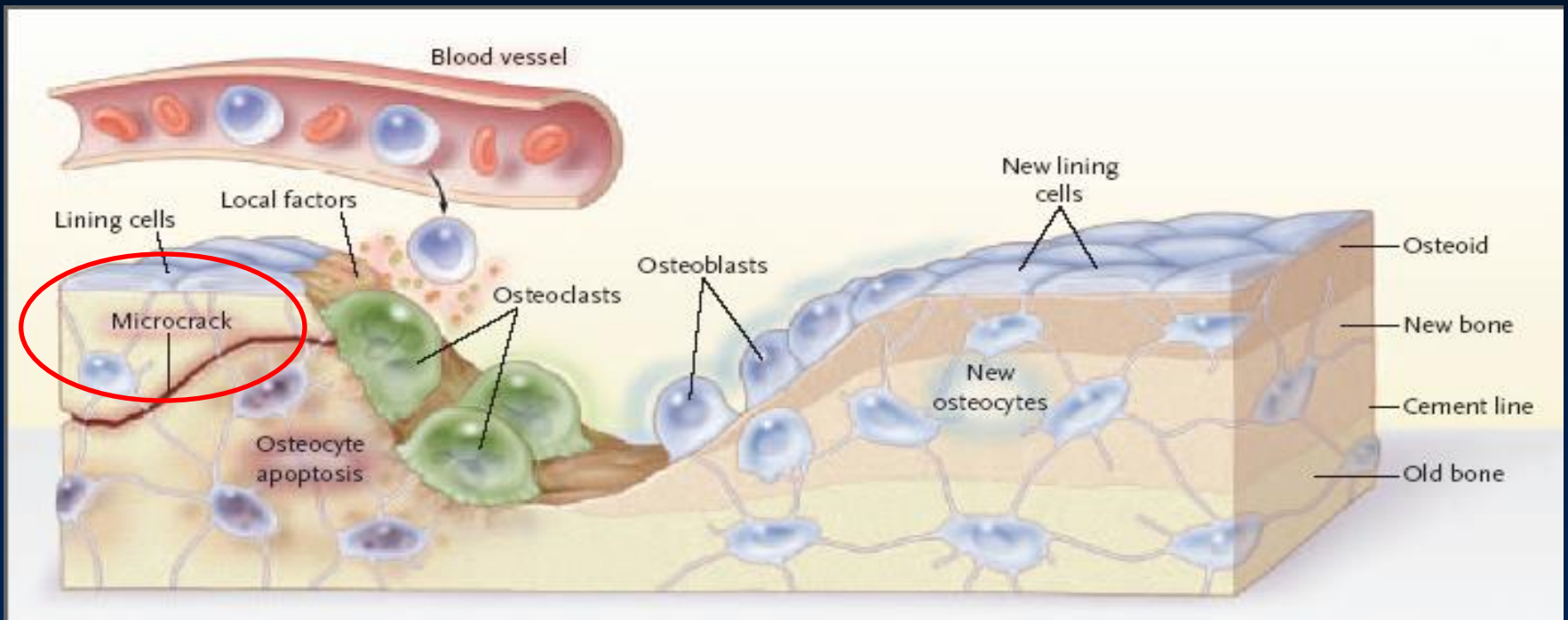
Normaal botweefsel

1. Mineralen: kalk en fosfaat → hard en dicht
2. Belangrijk:
 - a. Hormonen: oestrogenen, testosteron
 - b. Vitamine D
 - c. Kalk (calcium)
3. Botafbraak en aanmaak zijn gekoppeld = botombouw
4. Rond 30e levensjaar maximale dichtheid → hierna afname van botdichtheid

Osteoclasten en osteoblasten



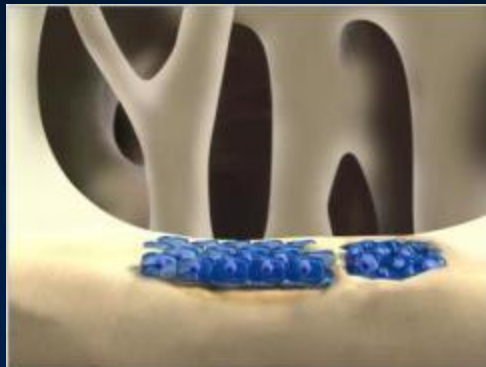
Rol van osteoblasten, osteocyten en osteoclasten



Ego Seeman, M.D., M.B., B.S., and Pierre D. Delmas, M.D., Ph.D.
N Engl J Med 2006; 354:2250-2261

Bot is een dynamisch weefsel: balans tussen botresorptie en -vorming

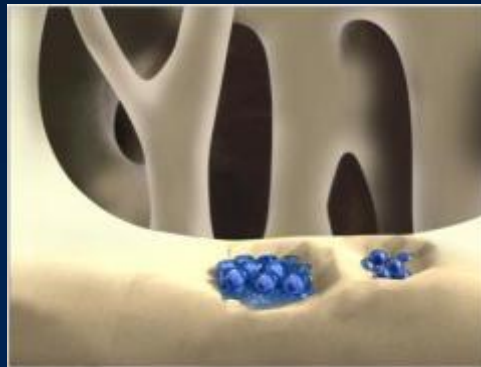
Activatie



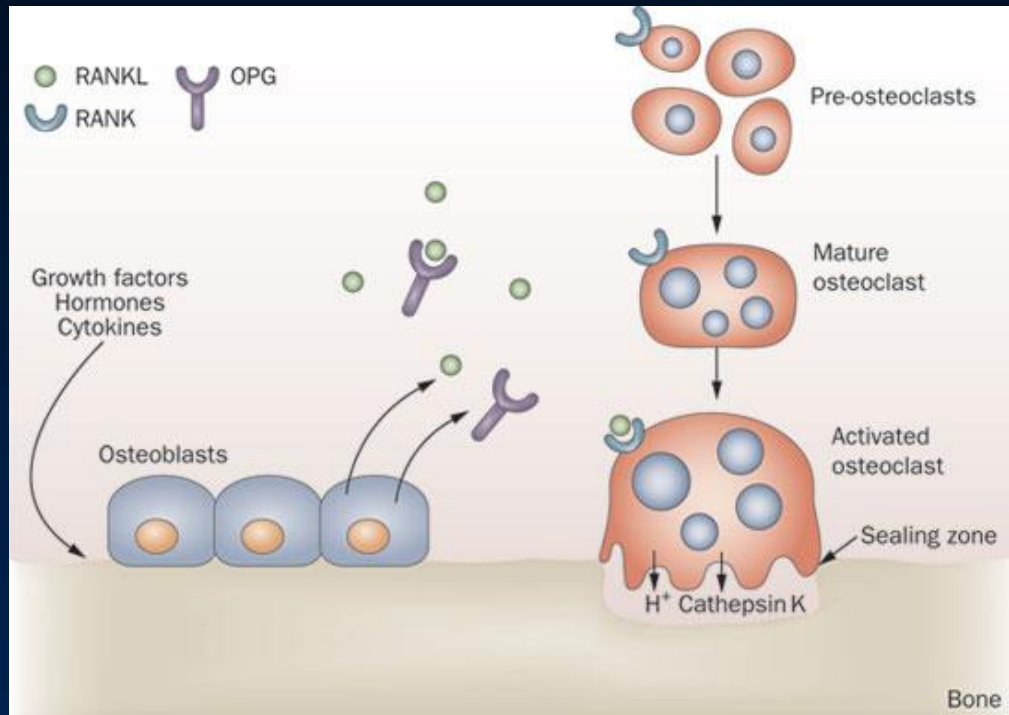
botresorptie: 10 dagen

Wanneer botremodelling
toeneemt, dan domineert
bot verlies

botvorming: 3 maanden



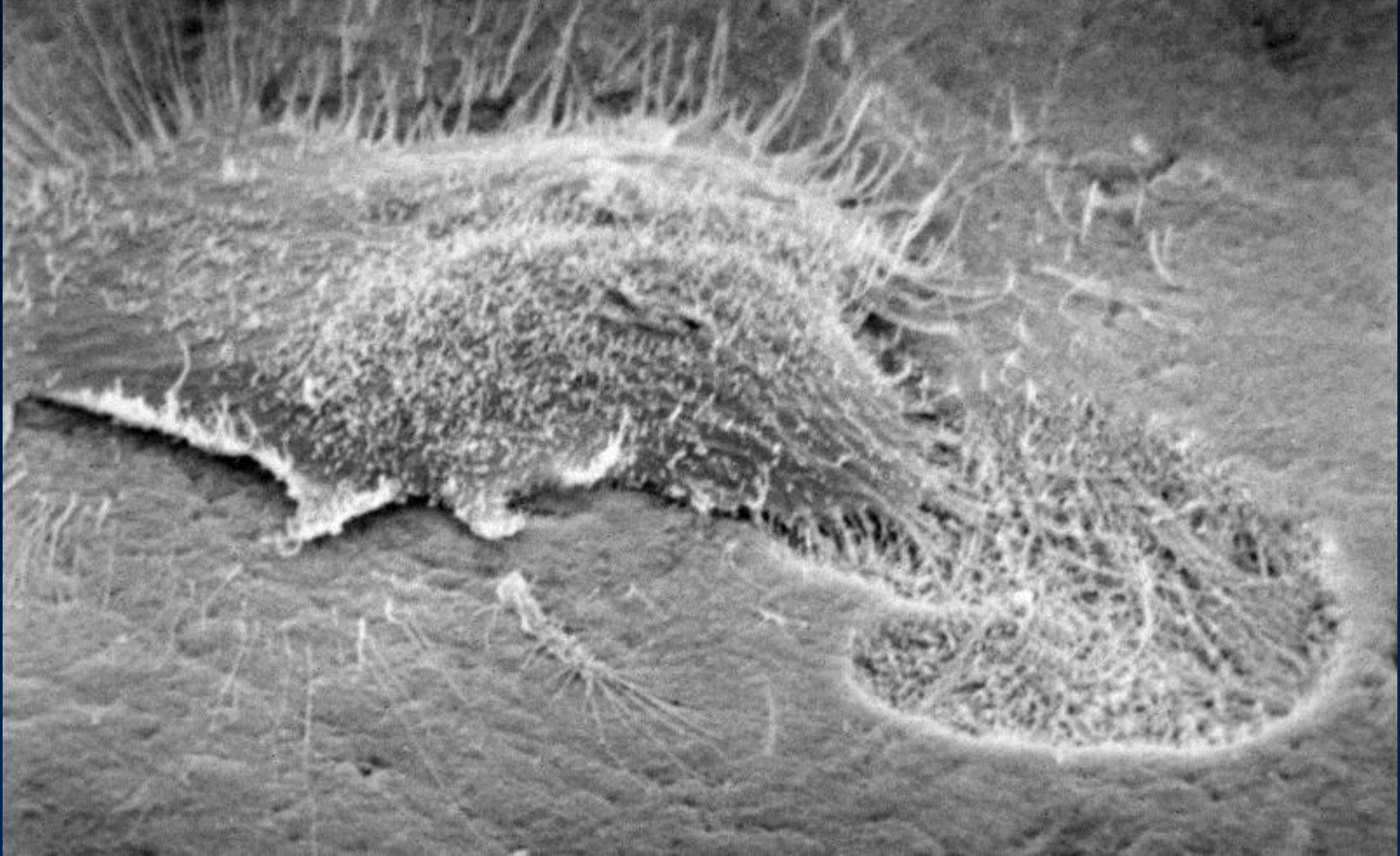
RANK-L/OPG en osteoclast



OPG = osteoprotegerin

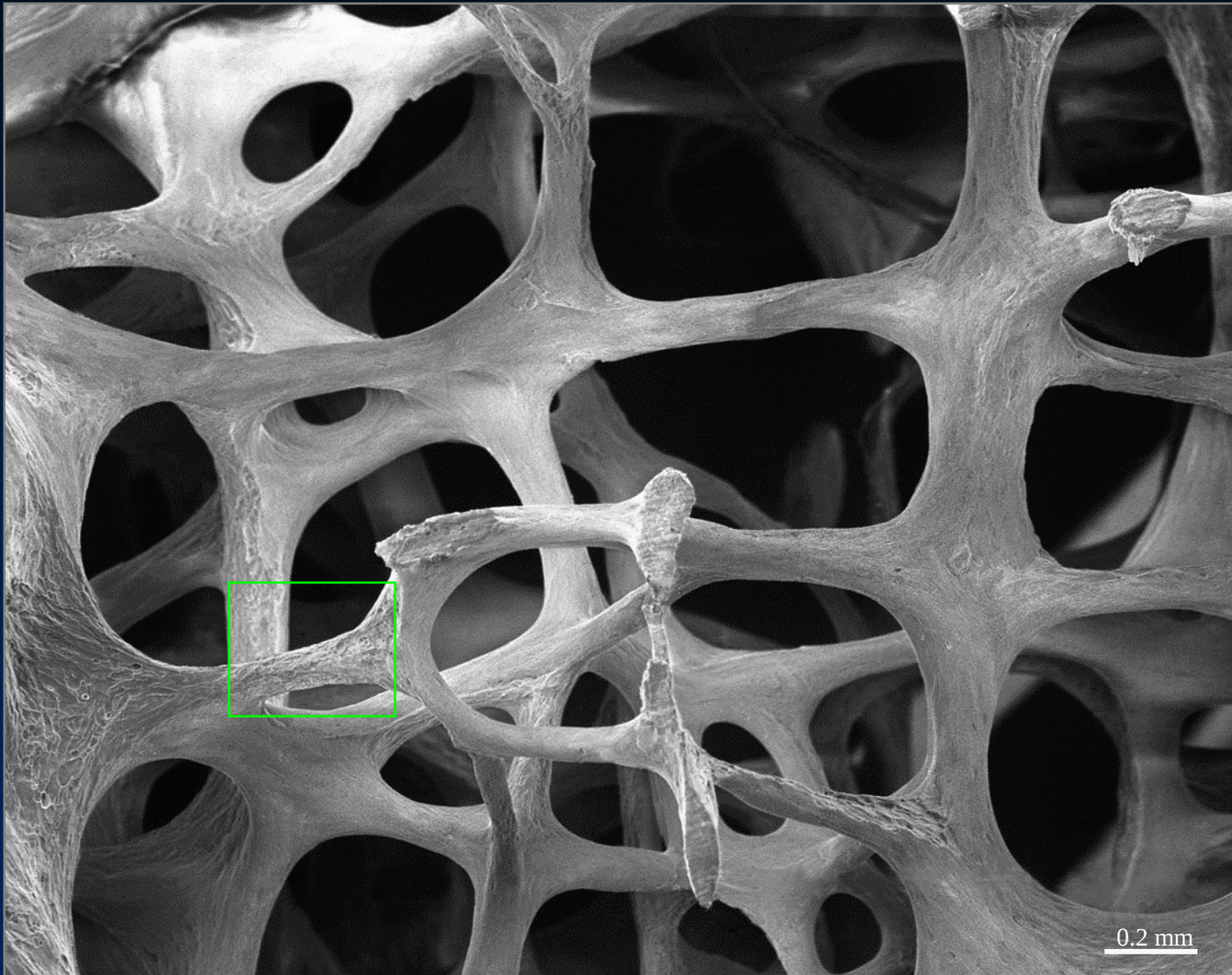
RANK-L = **R**eceptor **A**ctivator of
Nuclear factor **K**appa-**B** **L**igand

Elektronenmicroscopische opname osteoclast

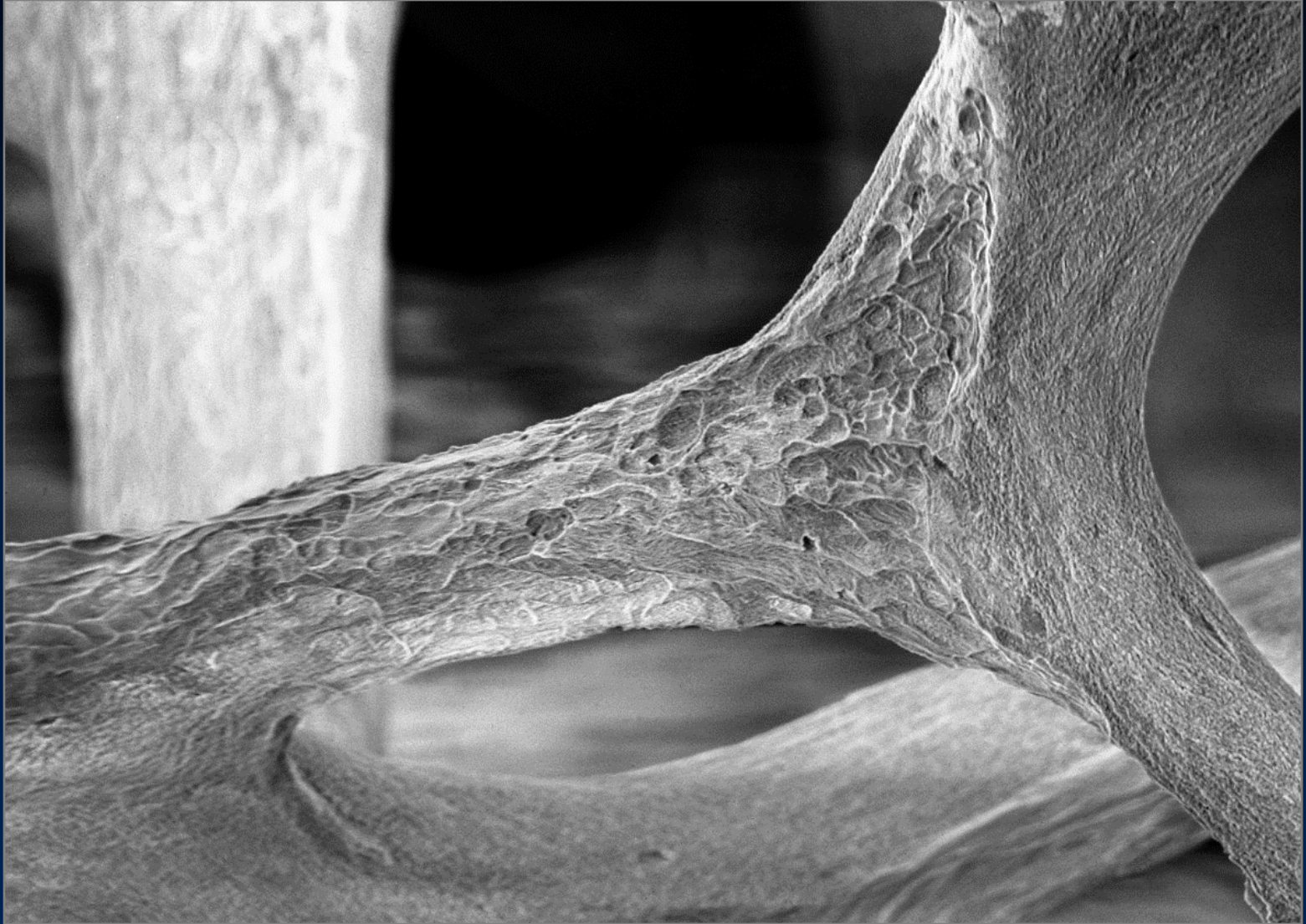


Electron micrograph reproduced with the permission of The Bone Research Society;
http://www.brsoc.org.uk/gallery/arnett_osteoclast.jpg Accessed 2/19/2009.

Bot elektronenmicroscopie I/II



Bot elektronenmicroscopie II/II

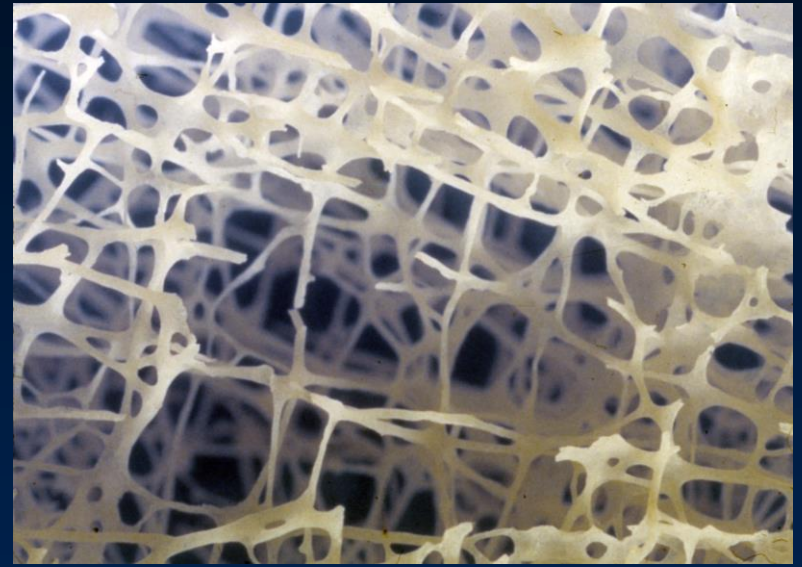


Osteoporose = botontkalking

Ziekte met volgende kenmerken:

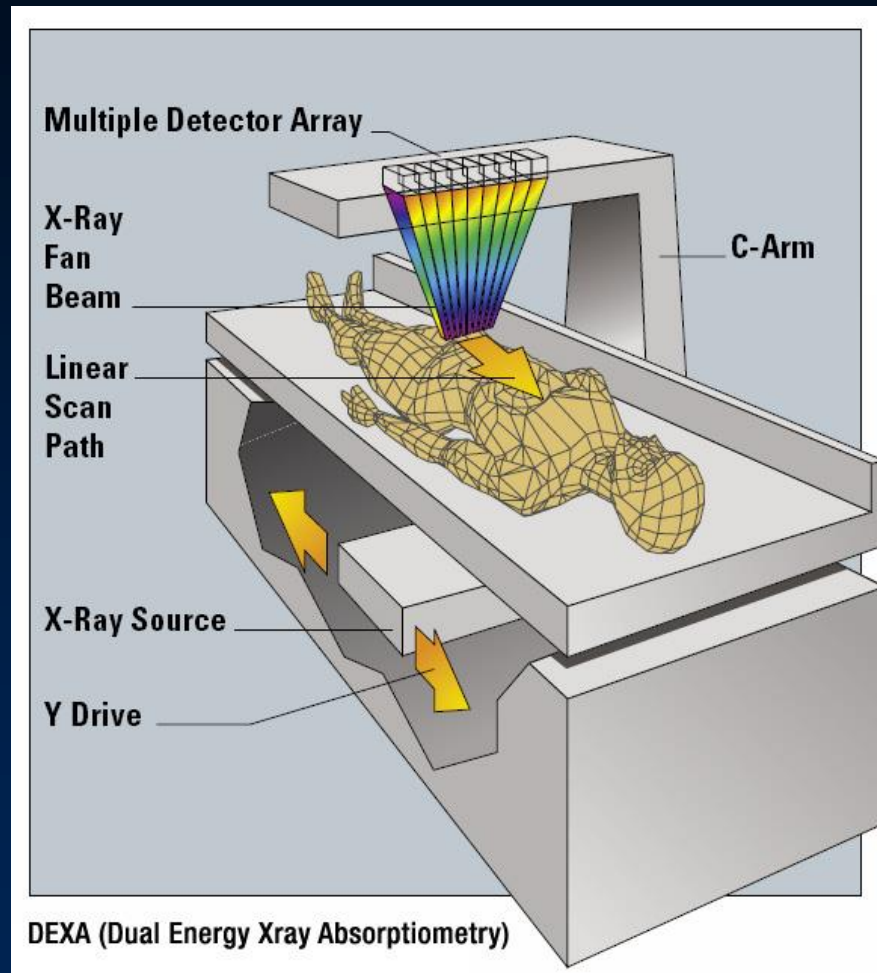
- Lage botmassa
- Verlies van botstructuur/architectuur
- Gepaard gaande met verhoogde kwetsbaarheid van bot en hiermee een verhoogde kans op botbreuken

Osteoporose



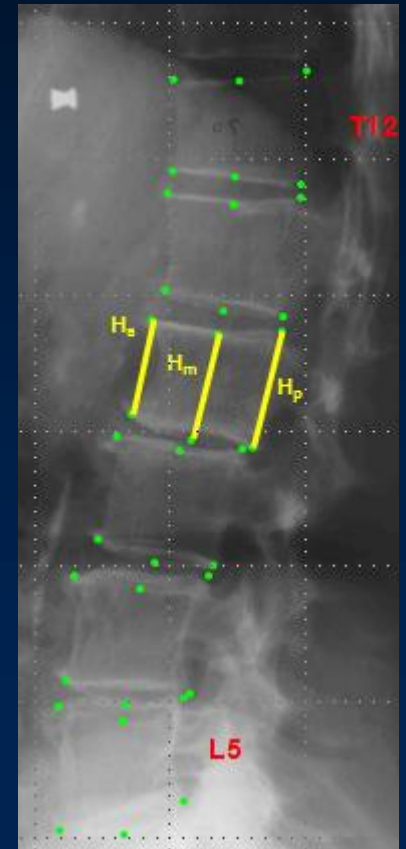
Botmineraaldichtheidsmeting (BMD)

DEXA



Dual Energy X-ray Absorptiometry

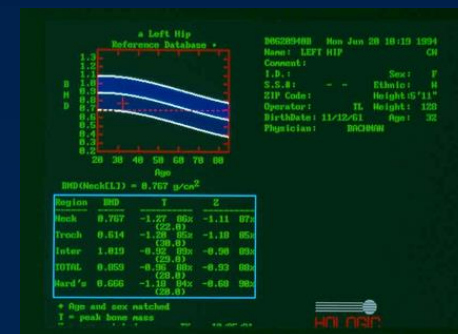
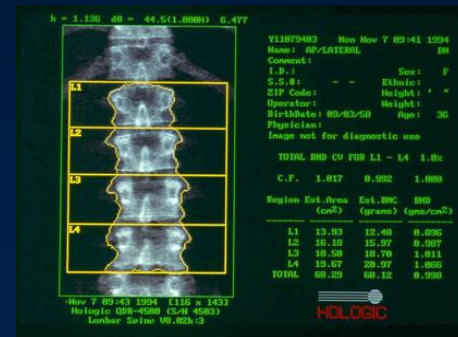
- Meet de absorptie van röntgenstraling in bot
- Omrekenen naar Bot Mineraal Dichtheid (BMD)
- Uitgedrukt in g/cm^2
- 2-D beeld
- Tegenwoordig vaak met VFA



(vertebral fracture assessment)

Definitie Osteoporose

De definitie van osteoporose volgens de World Health Organisation (WHO) is een BMD met een standaard deviatie van 2,5 of meer onder de gemiddelde piek botmassa van gezonde jonge mannen of vrouwen. Indien er sprake is van een fractuur spreekt men van symptomatische of klinisch manifeste osteoporose.



Klinische definitie van osteoporose

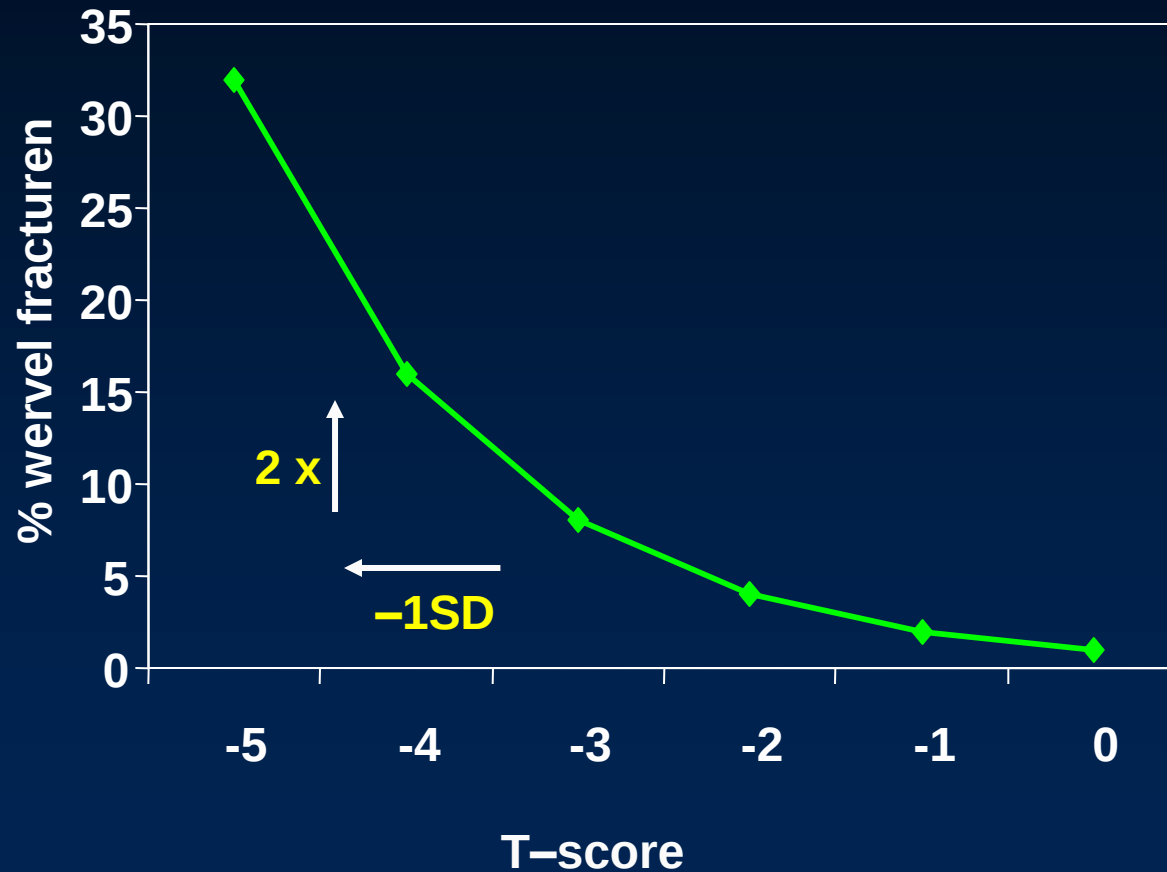
Criteria Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)

Botdichtheid uitgedrukt in “T-score”:

De T-score van een patiënt is de afwijking van de gemeten botmassa ten opzichte van de piekbotmassa (van een gezonde referentie populatie met hetzelfde geslacht in de leeftijd tussen 20 en 30 jaar) uitgedrukt in standaarddeviaties (SD)

	SD
Normaal	$> -1,0$
Osteopenie	$-1,0$ tot $-2,5$
Osteoporose	$\leq -2,5$
Ernstige osteoporose	$\leq -2,5$ met fractuur

BMD als voorspeller van botbreuken



Dual Energy X-ray Absorptiometry

Nadeel:

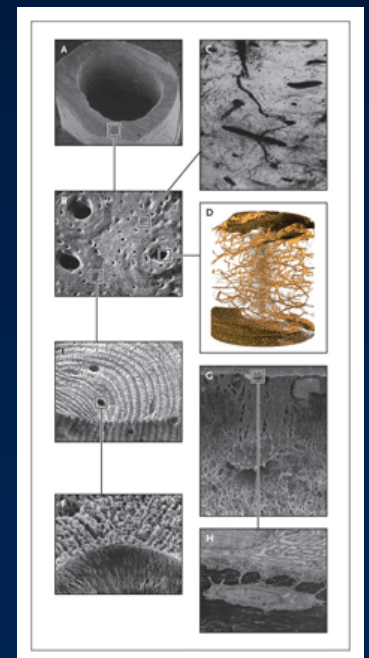
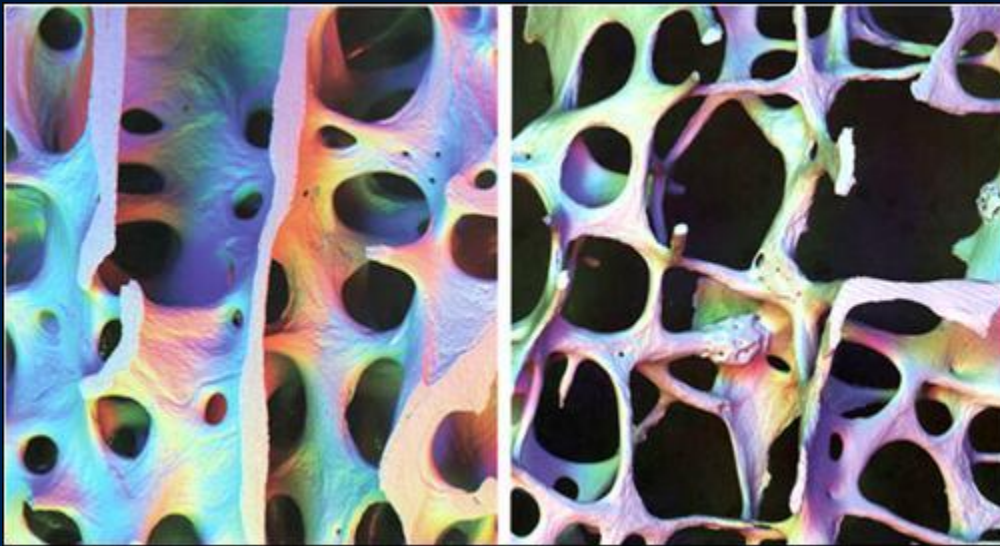
- Geen informatie over de architectuur van het bot
- Geen informatie over materiaal eigenschappen

Kwaliteit van bot

1. Botmassa en volume
2. Structuur/architectuur van bot
 - a. Vorm van bot
 - b. Dwarsverbindingen, aantal en dikte van kleine botbalkjes
3. Eigenschappen van botmateriaal
 - a. Mineralen
 - b. Collageen: type I

Nieuwe definitie Osteoporose

Osteoporose is een systemische aandoening van het skelet, gekarakteriseerd door een lage botmassa en een verslechtering van de microarchitectuur, met als gevolg een toegenomen risico op fractures



Typen osteoporose

1. Primaire vorm

- a. Na de overgang
- b. Ouderdoms osteoporose

2. Secundaire vorm

Diverse oorzaken:

- i. Reumatoïde artritis
- ii. Prednison gebruik
- iii. Maligniteiten

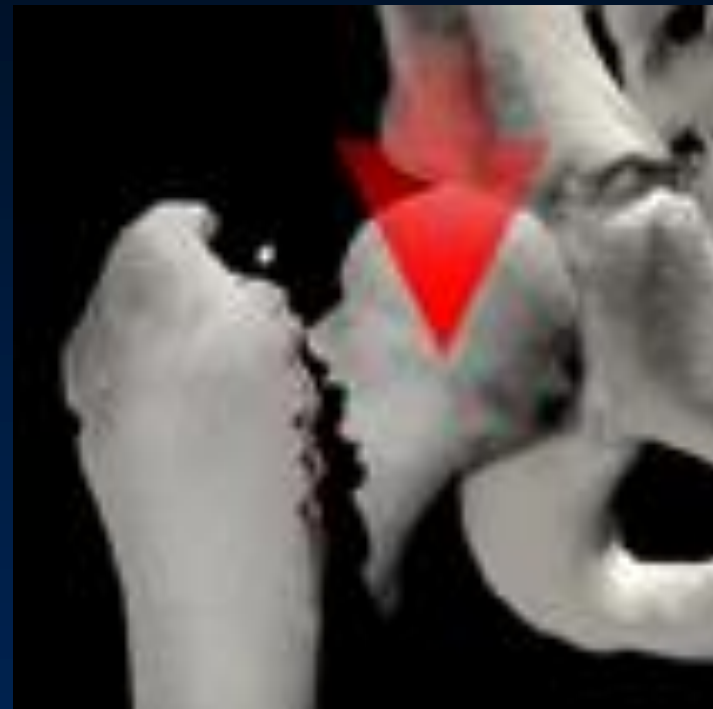
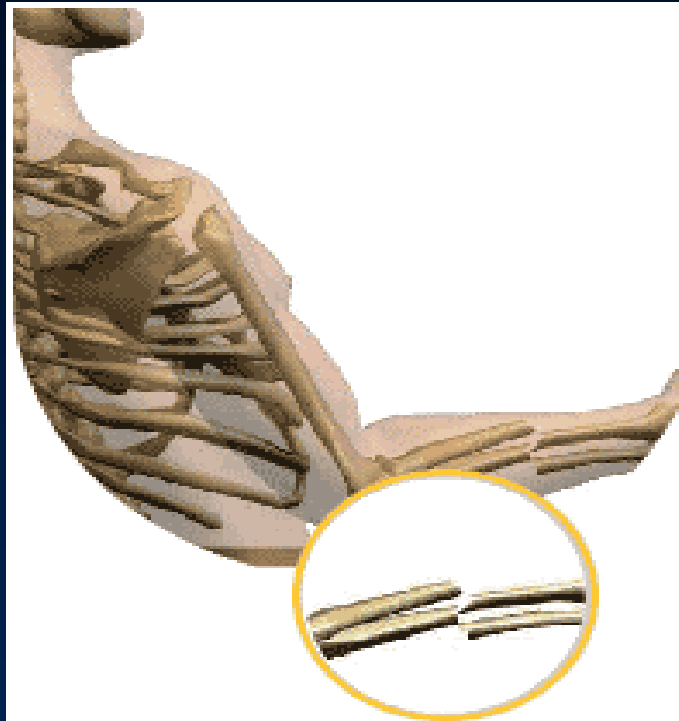
Klachten van osteoporose

- Meestal zonder klachten
- Wervelinzakking zonder klachten (tot 30% van de mensen)
- Symptomatische wervelinzakking
- Overige botbreuken:
 - Pols
 - Heup

Wervelinzakking

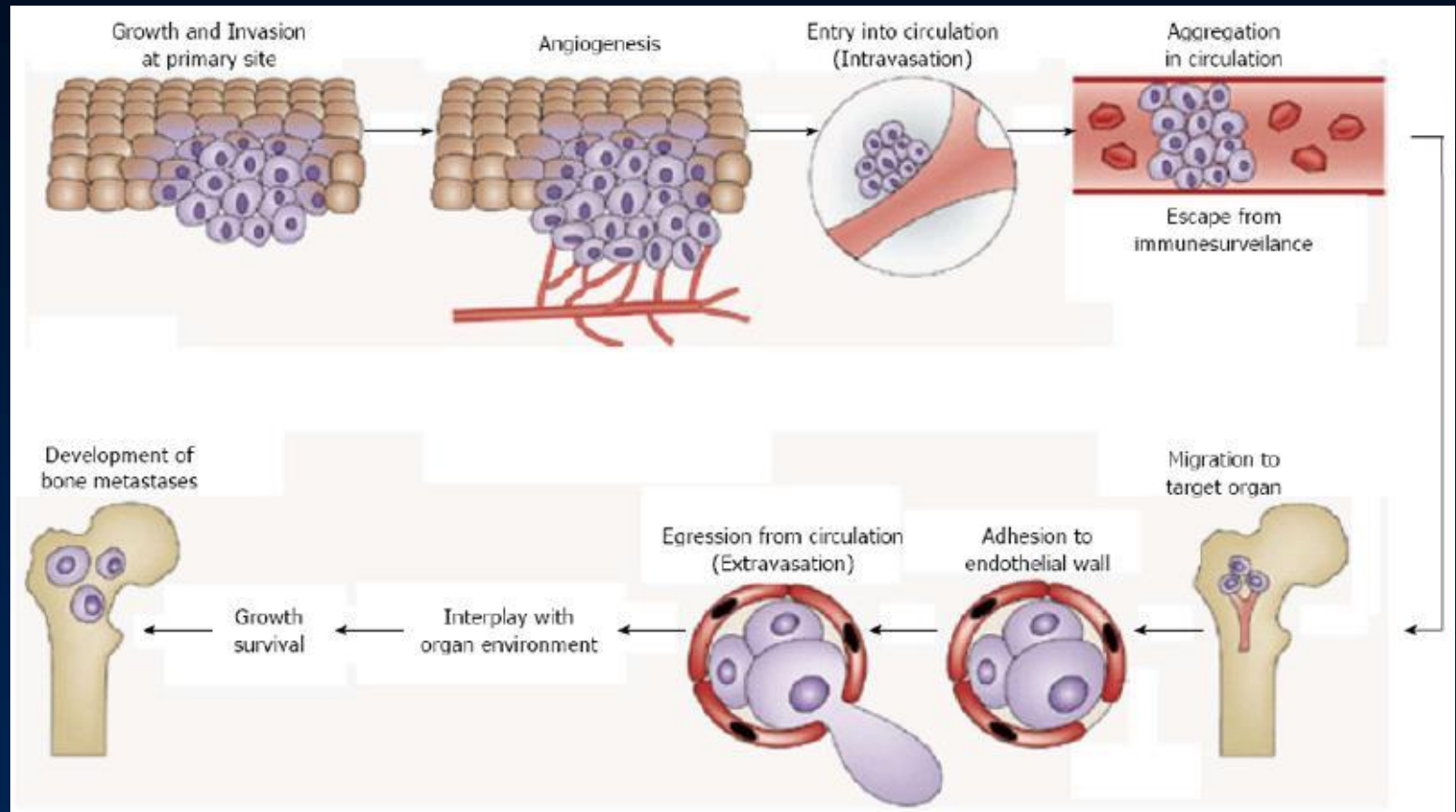


Vallen: verhoogde kans op botbreuk



Botmetastasen

Ontstaan van botmestastasen



RANK-L/OPG

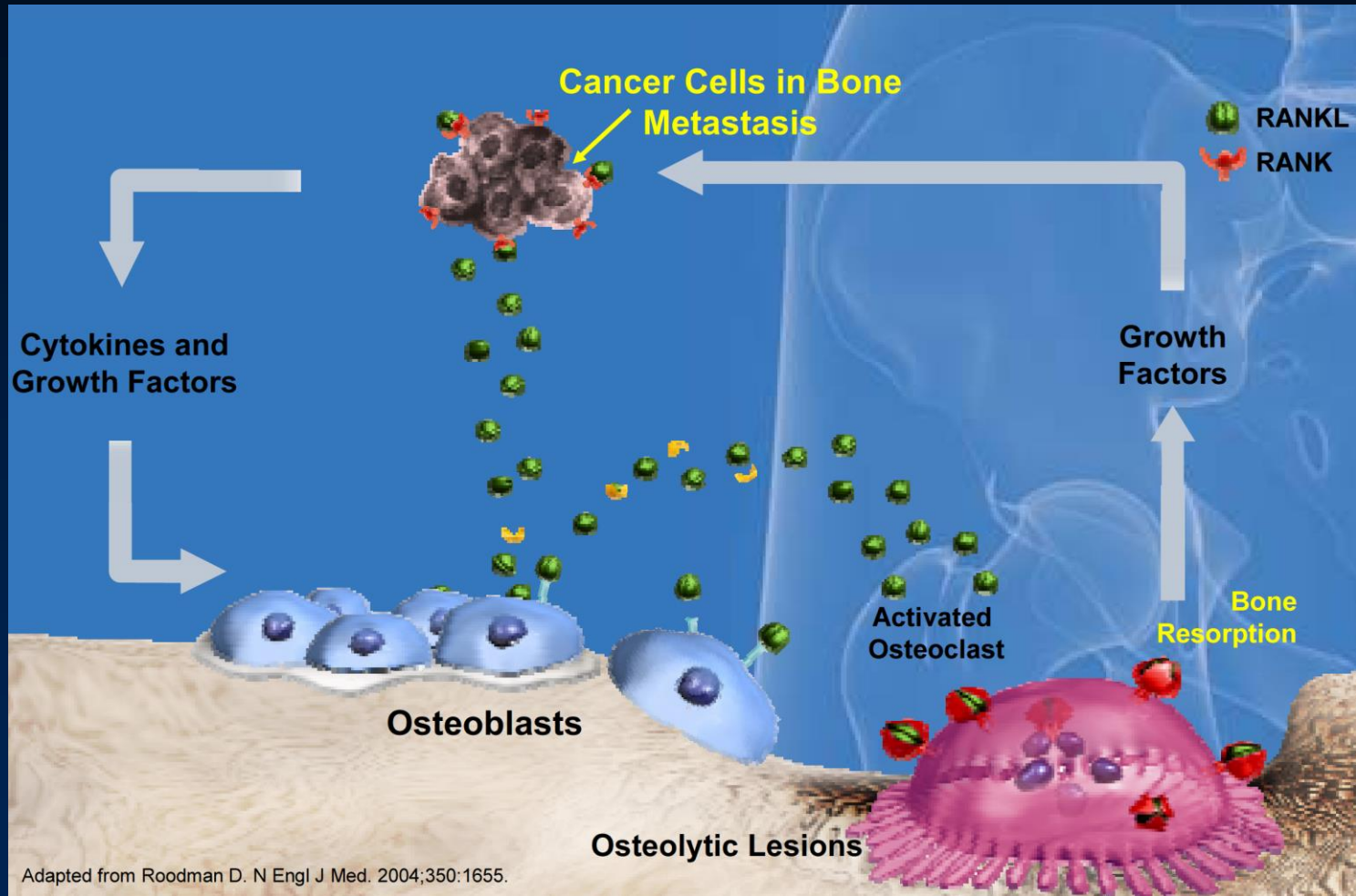
Gezond bot hangt af van een goede balans tussen RANK Ligand en OPG

- Toegenomen botresorptie leidt tot een verlies van botmineraaldichtheid

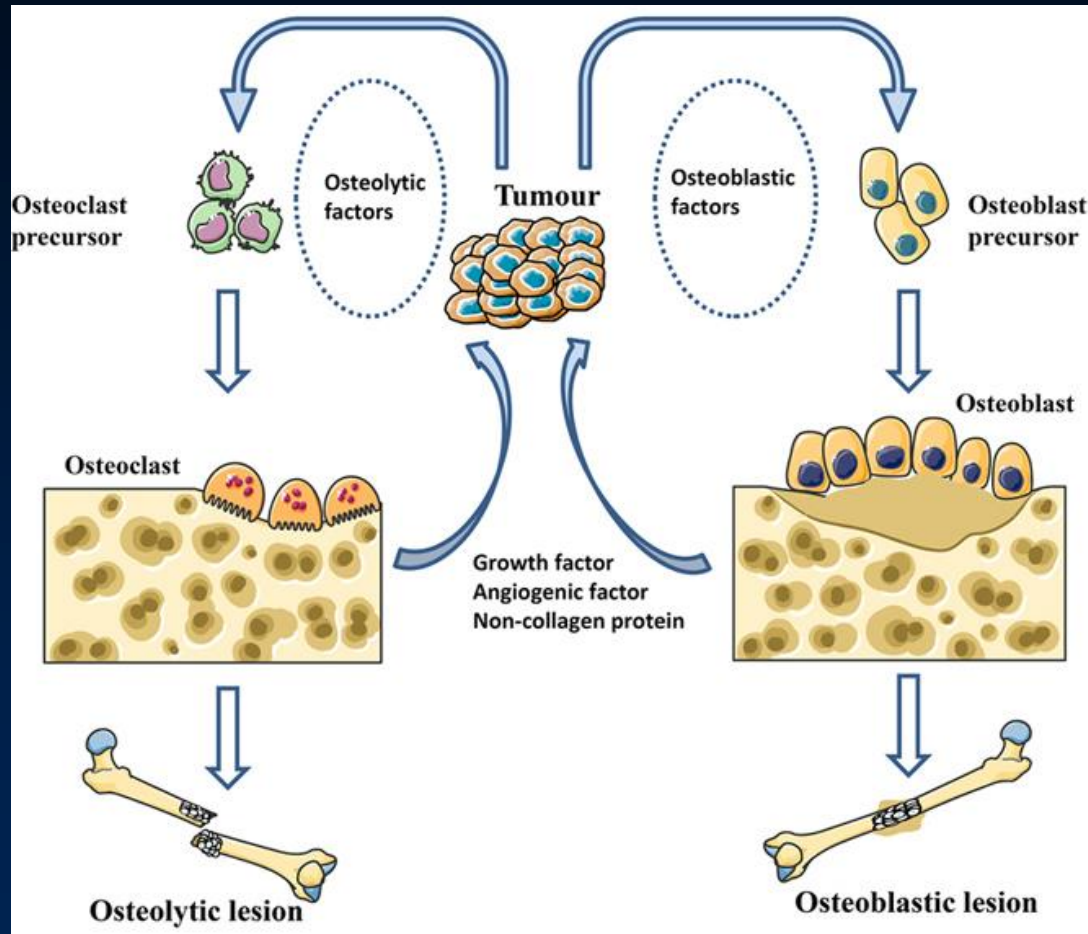


 RANK Ligand
 OPG

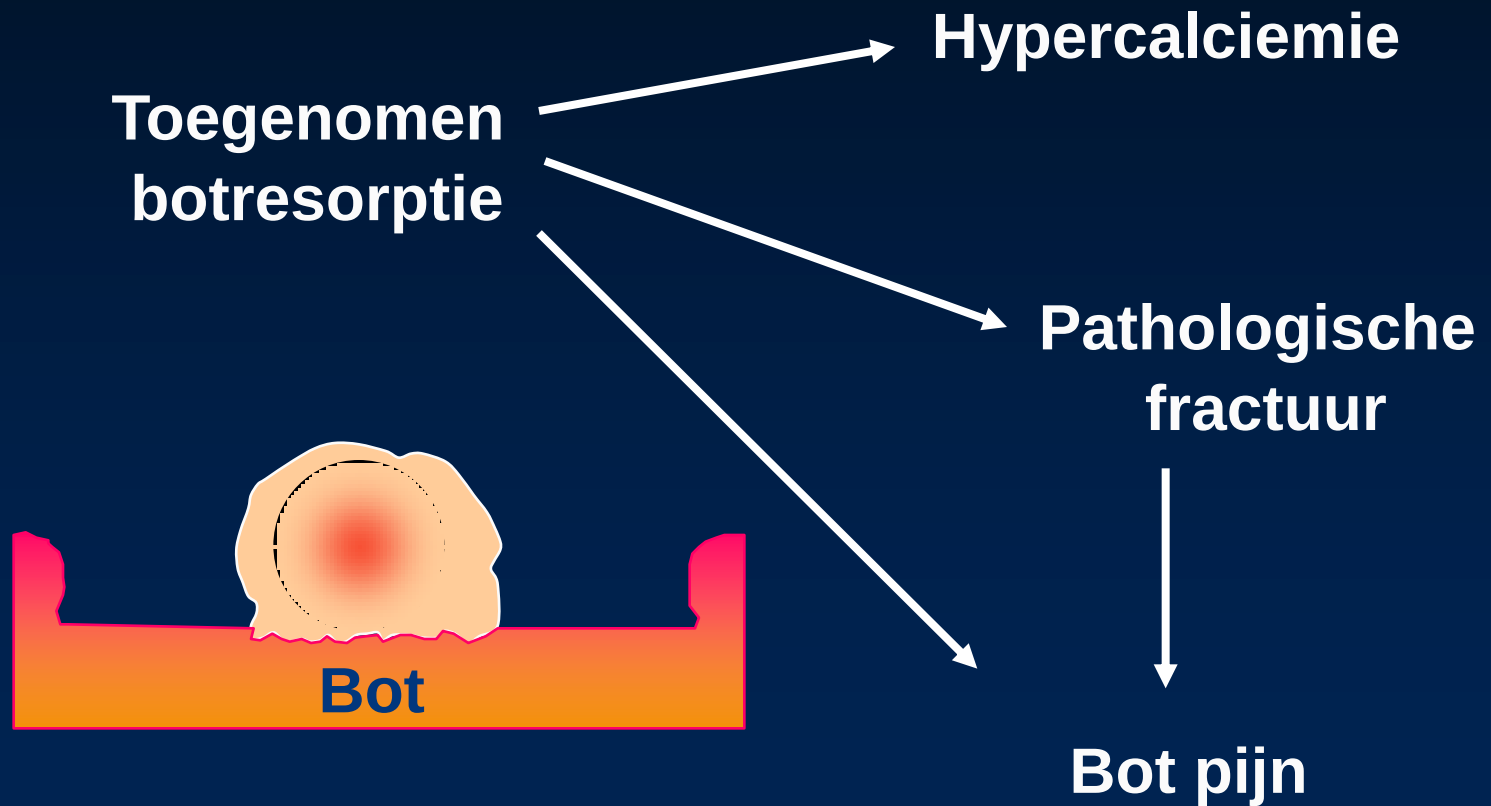
RANK-L/OPG systeem in botmetastasen



Osteolytische versus osteoblastische metastasen



Effecten van botmetastasen



Meest voorkomende tumoren bij een (dreigende) Pathologische fractuur bij patiënten boven van 40 jaar of ouder

Metastasen

Longcarcinoom
Mammacarcinoom
Niercelcarcinoom (Grawitz)
Schildkliercarcinoom
Melanoom
Weke delen sarcoom

Primaire maligne bottumor

Plasmocytoom(M. Kahler)
Chondrosarcoom
Osteosarcoom
Maligne Fibreus Histiocytoom
Lymfoom

Primair benigne bottumor

Reusceltumor
Aneurysmatische Bot Cyste
Fibreuze dysplasie
Solitaire botcyste
Non Ossifying Fibroma
Enchondroom

Voorkeurs lokalisatie naar type carcinoom

Cancer type	Main sites of metastasis*
Bladder	Bone, liver, lung
Breast	Bone, brain, liver, lung
Colorectal	Liver, lung, peritoneum
Kidney	Adrenal gland, bone, brain, liver, lung
Lung	Adrenal gland, bone, brain, liver, other lung
Melanoma	Bone, brain, liver, lung, skin/muscle
Ovary	Liver, lung, peritoneum
Pancreas	Liver, lung, peritoneum
Prostate	Adrenal gland, bone, liver, lung
Stomach	Liver, lung, peritoneum
Thyroid	Bone, liver, lung
Uterus	Bone, liver, lung, peritoneum, vagina

Osteolytische versus osteoblastische metastasen

Primary bone response to some tumors

Predominantly osteoblastic

Prostate

Carcinoid

Gastrinoma

Small cell lung cancer

Hodgkin's disease

Medulloblastoma

Predominantly osteolytic

Renal cell cancer

Melanoma

Squamous cell cancers of the aerodigestive tract

Multiple myeloma

Non-small cell lung cancer

Thyroid cancer

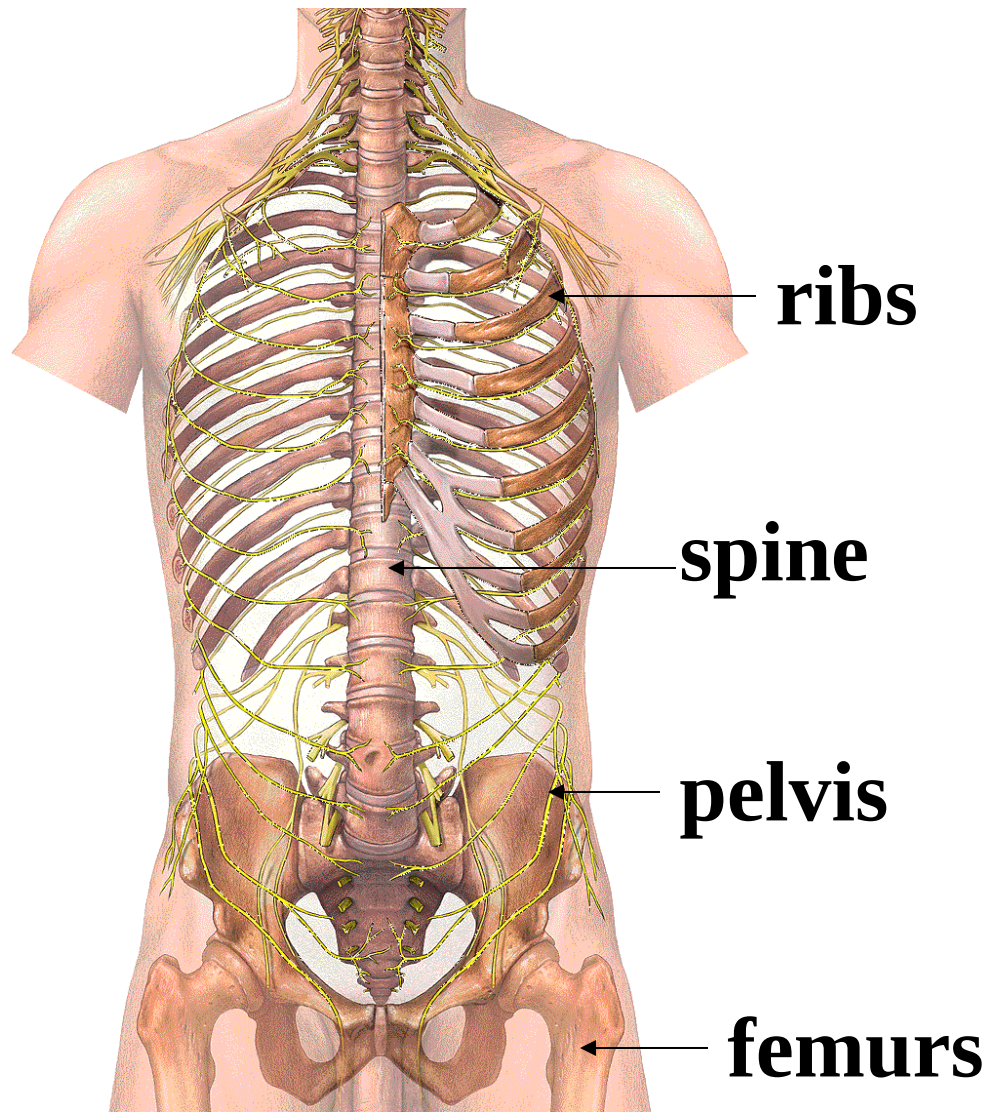
Non Hodgkins lymphoma

Mixed osteoblastic and osteolytic

Breast cancer

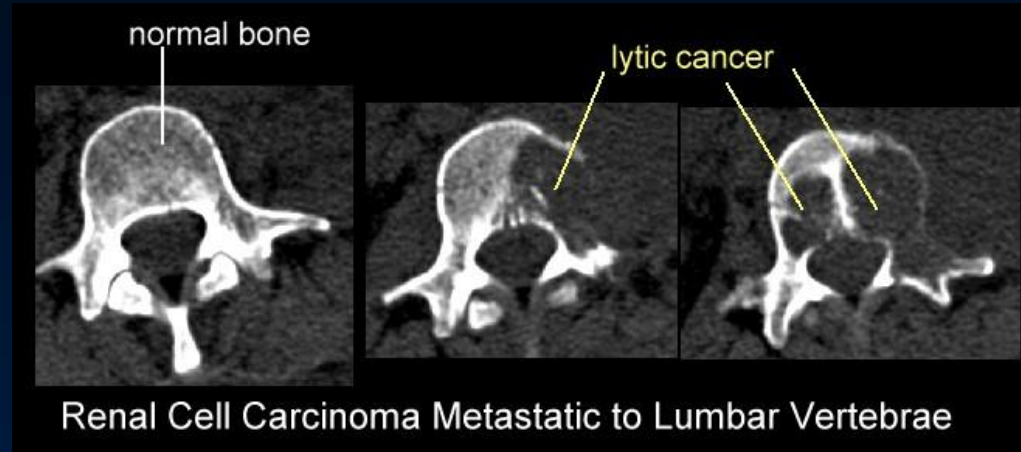
Gastrointestinal cancers

Squamous cancers at most primary sites



**Most common
sites for bone
metastases**

Osteolytische versus osteoblastische metastasen

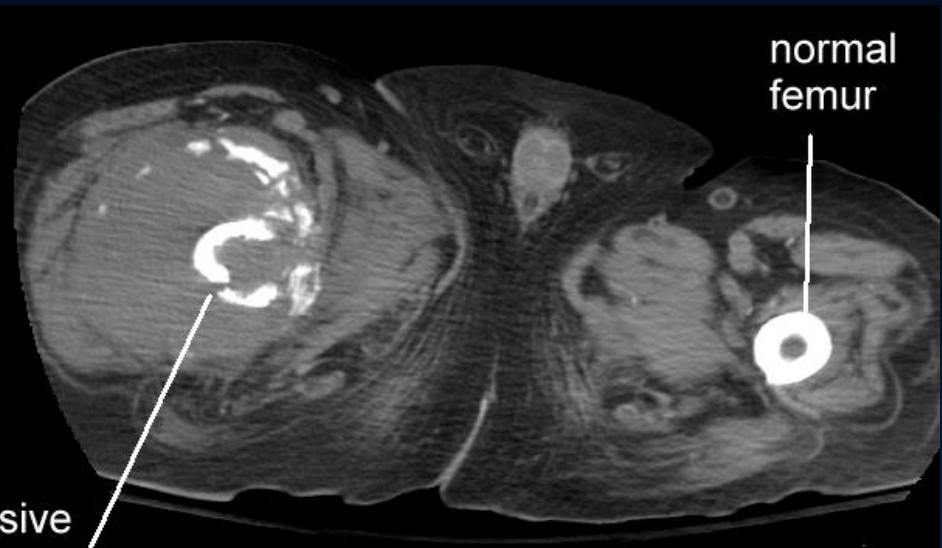
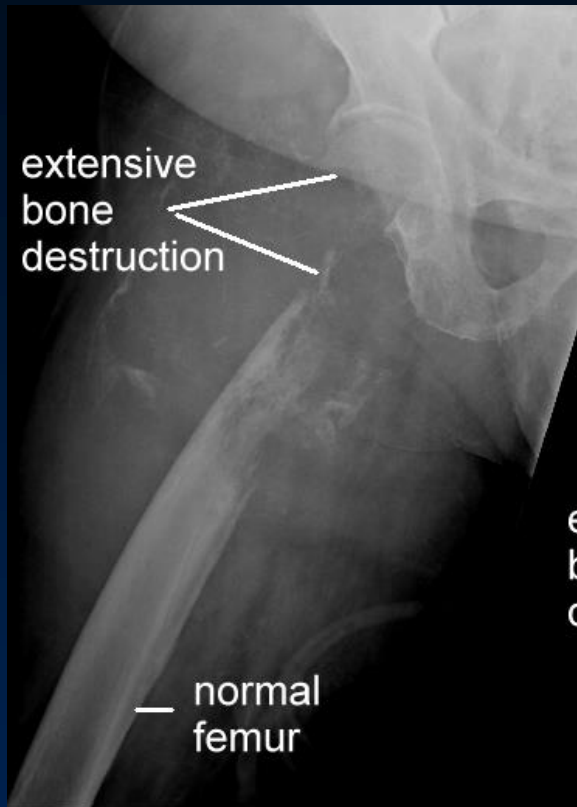


Lytisch = zwarte
aankleuring in
bot



Blastisch = witte
aankleuring

Osteolytische haarden: destructie van bot



large soft
tissue mass
destroying
the femur



Conclusies

1. RANKL/OPG speelt belangrijke rol in botmetastasering
2. Osteolytische, osteoblastische en mixed botmetastasen
3. Verschil in oorsprong
4. Onder invloed van o.a. groeifactoren
5. Osteolytische metastasen: ernstige destructie
 - a. Pathologische fracturen
 - b. Botpijn

**DANK
VOOR UW
AANDACHT**
