

# LESIONES OSEAS EN EL ENFERMO RENAL

## ENFERMEDAD OSEA DE BAJO RECAMBIO

Dr. Forrester Mariano

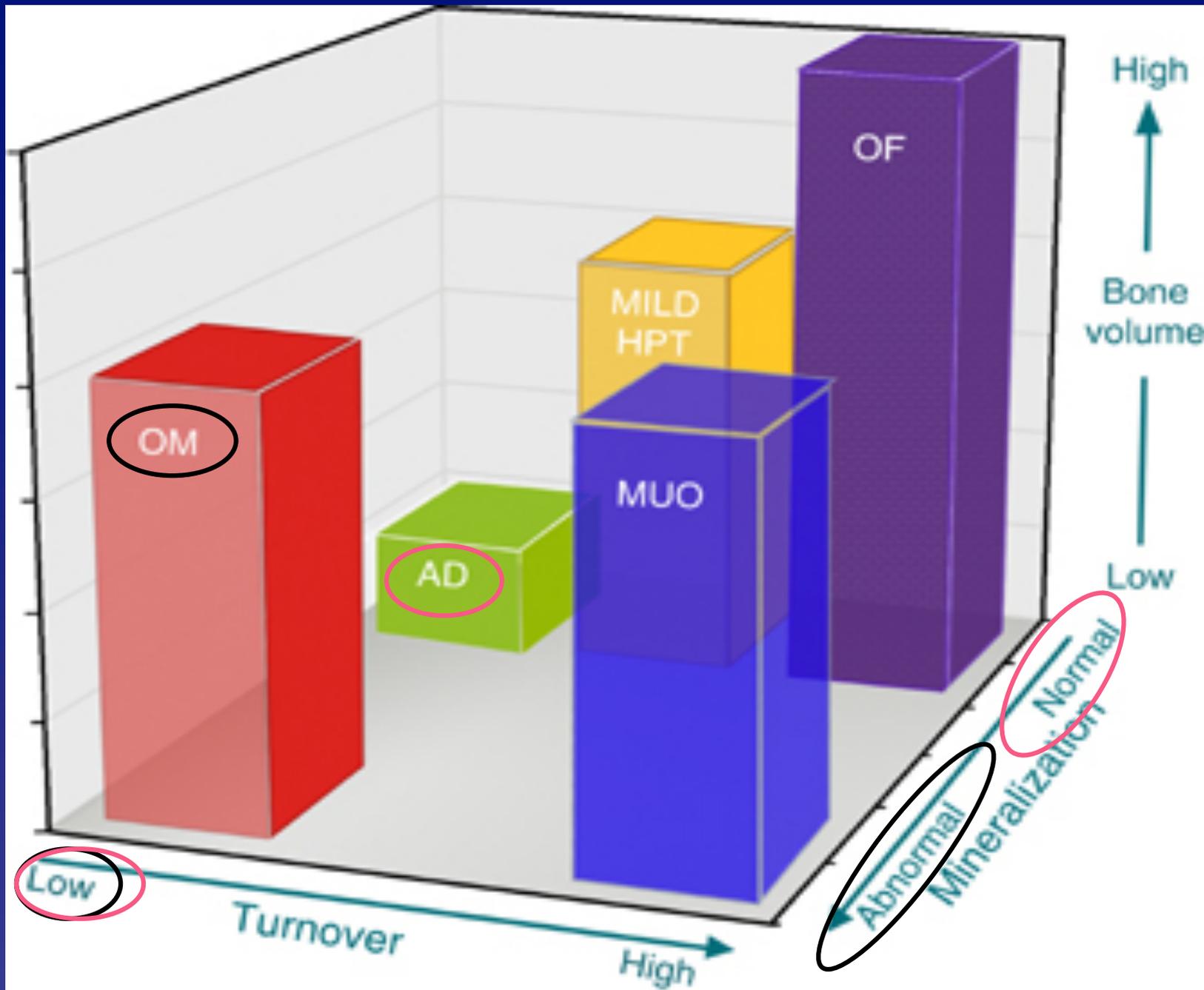
# BAJO RECAMBIO OSEO

Refleja la falta de capacidad para producir y/o mineralizar la matriz ósea

OSTEOMALACIA

ENFERMEDAD ADINAMICA

- ↓ en el N<sup>o</sup> de unidades de remodelación
- Disminución en el N<sup>o</sup> osteoclastos y osteoblastos
- Asociado a ↓ tanto de la formación como mineralización
- Propenso a Fx



Adynamic bone disease—bone and beyond

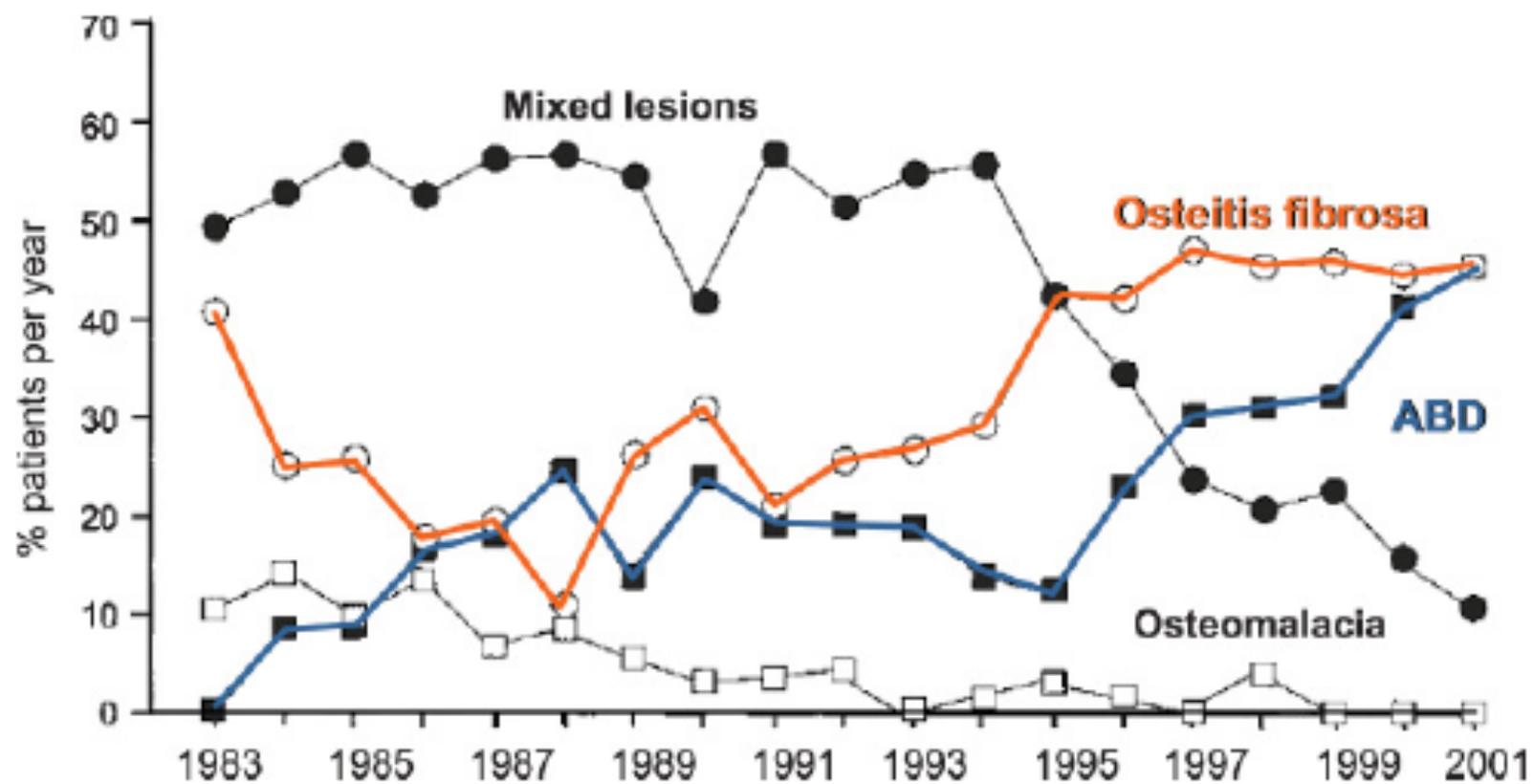


Fig. 4. Evolution of ROD distribution pattern over time (modified after [6]).

## BAJO RECAMBIO OSEO



## ENFERMEDAD OSEA ADINÁMICA

- Disminución en la producción de matriz osteoide por ↓ de la actividad osteoblástica y osteoclastica
- Franco predominio de disminución en la formación ósea  
No hay impedimento específico para mineralizar
- Volumen osteoide  $\perp$  ó ↓

# ENFERMEDAD OSEA ADINAMICA

Factor patogénico



Deficiencia relativa de PTH para mantener remodelado óseo  $\perp$

## FACTORES DE RIESGO

PTX

TRATAMIENTO EXCESIVO CON

DIALISIS PERITONEAL

CALCIO ALTO EN EL DIALIZADO

SALES DE CALCIO

CALCITRIOL

# ENFERMEDAD OSEA ADINAMICA

## Factores de Riesgo para EOA

- DBT
- EDAD AVANZADA
- MALNUTRICION
- ALUMINIO

## OTRAS CAUSAS

- *Glucocorticoides*
- *Sobrecarga de hierro*

# DP Y ENFERMEDAD OSEA ADINAMICA

Están expuestos

- a altas [Ca] en dializado
- aporte de sales Ca oral



mayor transferencia  
de Ca



Mayor proporción de diabéticos

Tendencia a hipofosfatemia

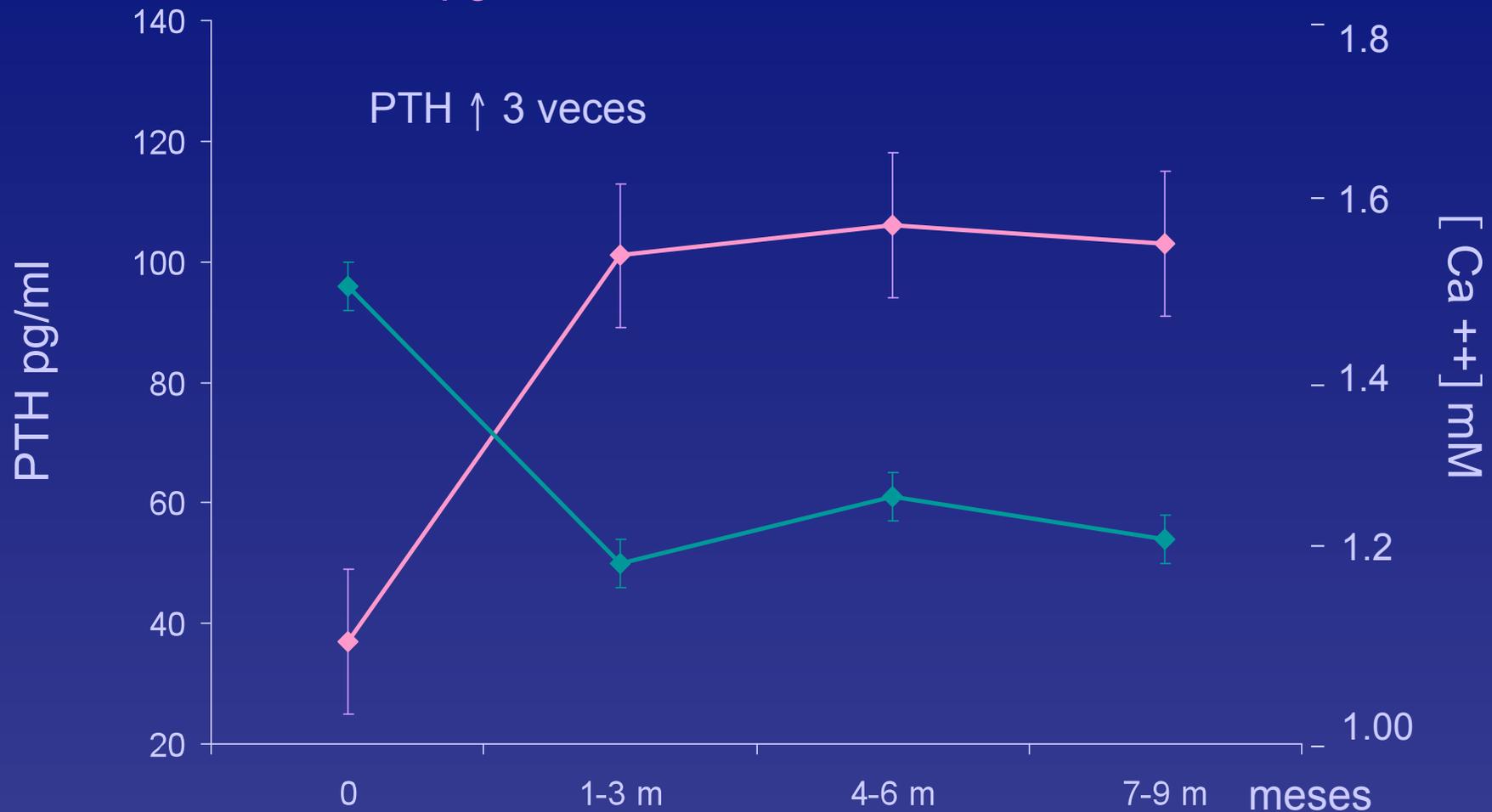
↑ Niveles calcio sérico

◆ ↓ Albúmina correlaciona con ↓ de la Formación Osea

Decreasing dialysate calcium from 1.62 to 1mM in 10 CAPD patients with aplastic lesion resulted in normalization of  $\text{Ca}^{++}$  and PTH

◆  $[\text{Ca}^{++}] \text{ mM} < 0.0001$

◆ PTH pg/ml  $< 0.003$



# DBT Y ENFERMEDAD OSEA DE BAJO RECAMBIO

## Factores probablemente responsables de Hipoparatiroidismo Relativo en DBT

Hiperglucemia

El deficit de insulina  
(cultivo cel PT bovinas)



INHIBEN LA SECRECION DE PTH  
(acción sinérgica)

*Slatopolsky E, Kidney Int. 1990*

Enfermedad vascular de la GPT → Afecta la secreción de PTH

*Pabico R Proc Eur Dial Transplant Assoc, 1992*

# DBT Y ENFERMEDAD OSEA DE BAJO RECAMBIO

Los productos avanzados de glicosilación (AGE) → Se pueden acumular en GPT

*Schinzel R et al Nephron 2001;87:295-303*

El cultivo de OB y Cel PT humanas incubadas por 72hs con AGE

Inhibición Significativa → Síntesis de colagéno tipo I y osteocalcina  
→ Secreción PTH en respuesta a bajo calcio

Estos datos sugieren que AGE podrían estar relacionados en la patogénesis de EOA por inhibir

- actividad osteoblástica (apoptosis)
- secreción PTH en respuesta a hipocalcemia

*Yamamoto Tet al, Am J kidney Dis 2001*

# EDAD AVANZADA Y ENFERMEDAD OSEA ADINÁMICA

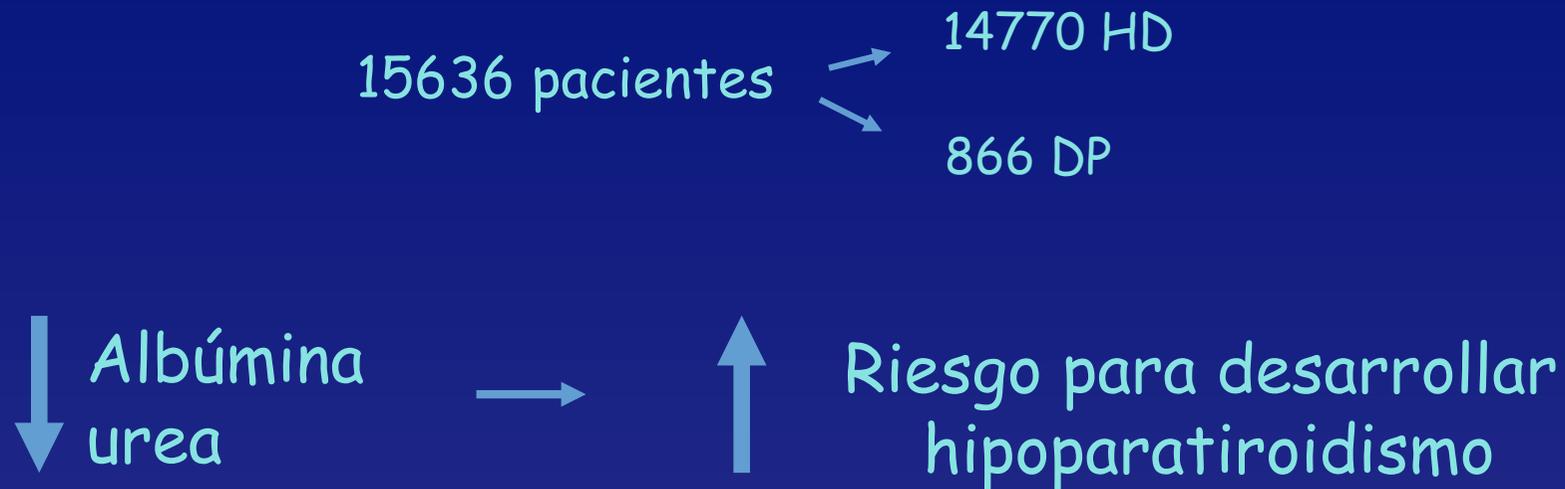
EL RECAMBIO OSEO DISMINUYE CON LA EDAD

ENFERMEDAD OSEA ADINAMICA  
en los añosos es probablemente la respuesta  
fisiológica del envejecimiento del esqueleto



↓ Hormonas sexuales  
↓ actividad HG  
↓ actividad IGFI  
Acumulación AGE  
Stress oxidativo

# Malnutrición e hipoparatiroidismo



El mal estado nutricional del paciente puede ser uno de los factores que contribuye a la deficiencia de PTH

*Akizawa T et al J Am Soc Nephrol 1998  
Japanese Cooperative Study*

# Malnutrición e hipoparatiroidismo

¿Cuál es el mecanismo de hipoparatiroidismo causado por malnutrición ?

Los mecanismos se conocen parcialmente



*Fukagawa M, Kurokawa K, Curr Opin Nephrol Hypertens.2000;9:363-7  
Sanchez M et al Adv Pert Dial,2006,22:198-202*



*Axelsson J et al Eur J Clin Nutr,2006.60:718-726*

# CORTICOIDES Y ENFERMEDAD OSEA ADINAMICA

↓ Los precursores de osteoblastos y osteoclastos



Alteración Osteoblastogénesis y osteoclastogénesis

- ↑ apoptosis de osteoblastos maduros y osteocitos
- ↓ FORMACION OSEA

*Manolagas SC, et al. J Clin Invest. 102, 1998: 274 -282*

La sobrecarga de hierro y enfermedad ósea adinámica

↓ N° y actividad de osteoblastos

*Vernejoul M. Am J Pathol, 1994, 116:377-84,*

# ENFERMEDAD OSEA ADINAMICA

Insuficiente acción de PTH

Alteración Actividad PTH



a nivel del receptor  
por fragmentos de PTH

Disminución función osteoblástica

Disminución función osteoclástica

# ENFERMEDAD OSEA ADINAMICA

## ALTERACION ACCION PTH

↓ Acción PTH a nivel del receptor

- ◆ Regulación (-) de PTH rp receptor1 en OB en IRC

*Ureña P et al, Kidney Int 1994; 45:605-11*

*Kurokawa K, Fukagawa M, et al N D T 2005 20:1904-11*

## Fragmentos PTH

- ◆ El fragmento 7-84 PTH antagoniza la acción de PTH en IRC

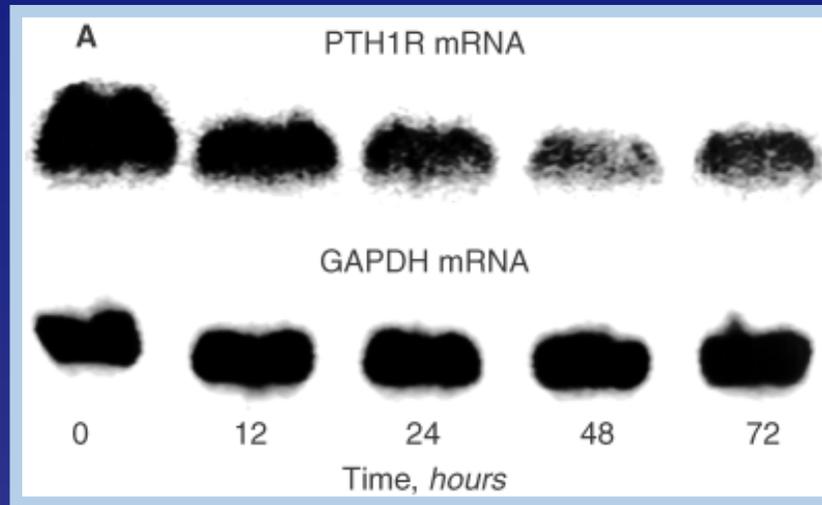
*Slatopolsky E et al Kidney Int 2000, 58:753-61*

- ◆ El fragmento 7-84 PTH inhibiría resorción ósea probablemente por afectar osteoclastogénesis

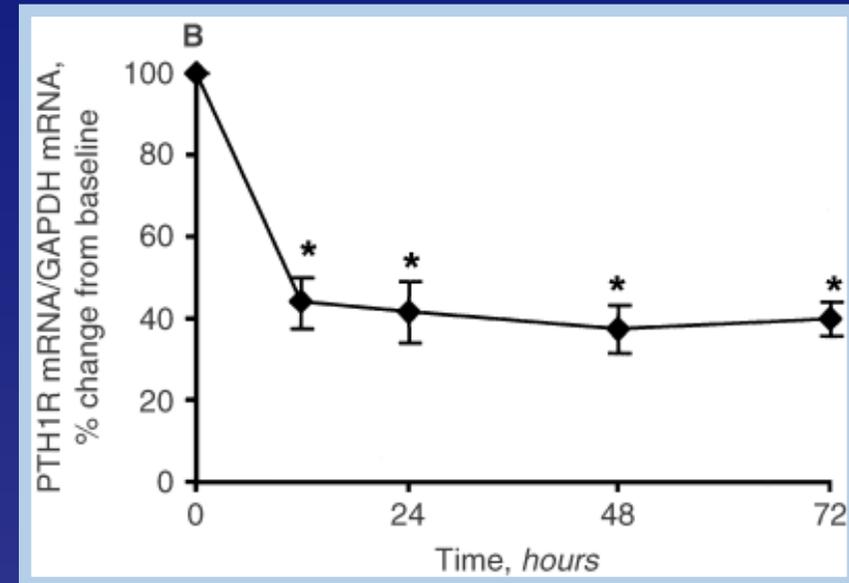
*Diviete P et al Endocrinology 2002, 143:171-6*

# Regulation of PTH1 receptor expression by uremic ultrafiltrate in UMR 106–01 osteoblast-like cells

## Effect of uremic ultrafiltrate (UUF) on parathyroid hormone receptor (PTH1R) mRNA levels



Total RNA was isolated and PTH1R Mrna levels were determined by Northern analysis.



Factores circulantes en el ½ urémico disminuyen la respuesta OB a la PTH

# ENFERMEDAD OSEA ADINAMICA

↓ PROLIFERACION OSTEOBLÁSTICA

Toxinas

IGF binding proteins (IGFBPs)



↓ Actividad IGF I (insulin like growth factor )



↓ Diferenciación osteoblástica



↓ Formación ósea en uremia



# ENFERMEDAD OSEA ADINAMICA

↓ FUNCIÓN OSTEOCLÁSTICA

↑ Nivel sérico OPG en IRC



"In vitro" inhibición 50% osteoclastogénesis

*Kazama J et al Am J Kidney Dis 2002,39:525-32*

*Gonnelli S, et al J Endocrinol Invest 2005 28:534-39*

# Aluminio

Proveniente ppalmente :

Líquido de diálisis , hidróxido de aluminio

- Consecuencias :

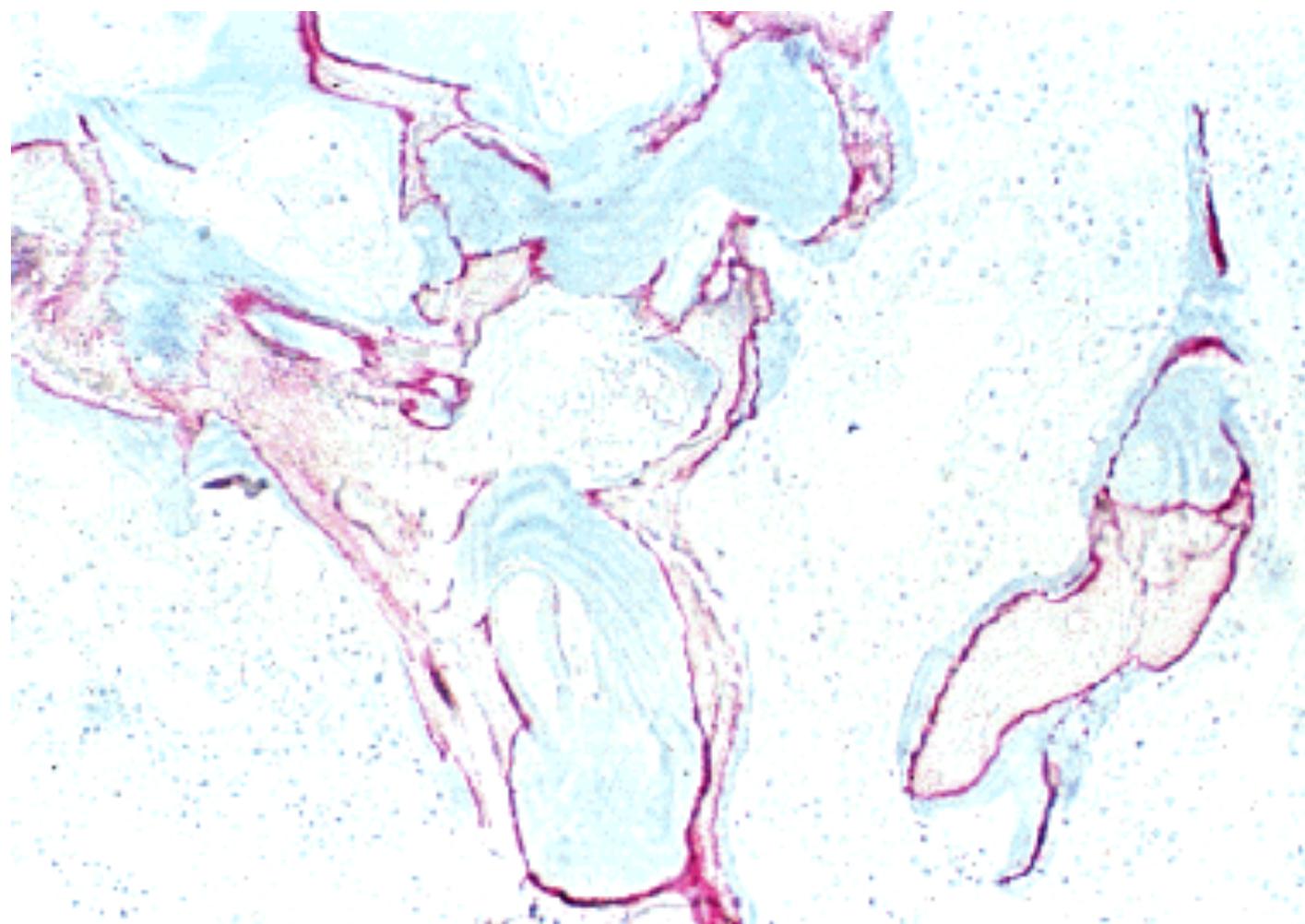
1. Anemia (microcítica)

2. Encefalopatía (apraxia, demencia)

3. Supresión de PTH (EOA)

4. Hueso: Alt Mineralización (osteomalacia)

Alt de la proliferación celular (EOA)



**Aluminum deposition in bone** Bone biopsy with Villanueva and aurintricarboxylic acid stains. Deposited aluminum appears as a red band at the osteoid-bone interface. Courtesy of L Darryl Quarles, MD.

**Table 5.** How to perform a DFO test

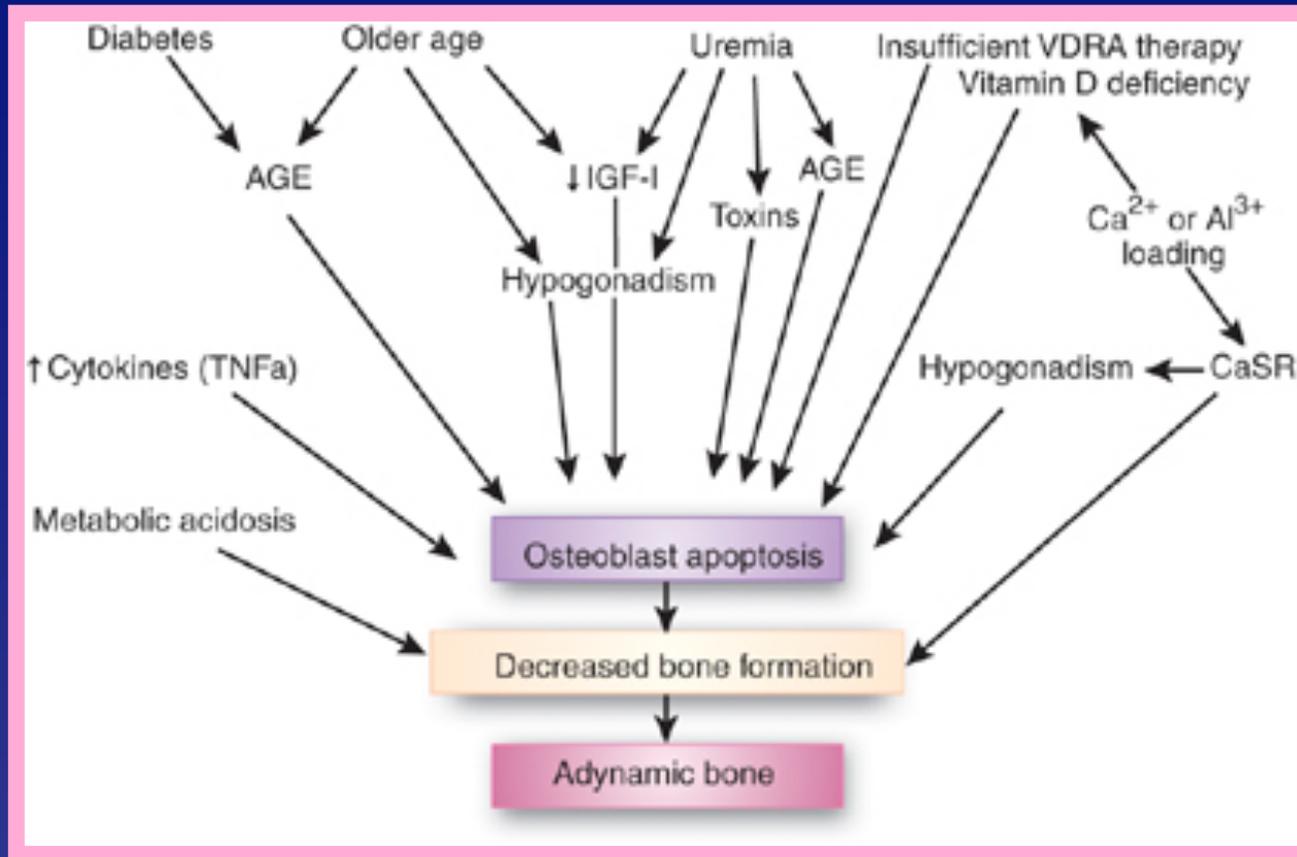
---

Stop iron supplements 5 days before DFO testing  
Serum aluminium measurements need to be performed using an aluminium-free blood collection tube  
Measure aluminium in serum before dialysis session; choose dialysis session before long dialysis interval  
Administer DFO 1 h before end of dialysis session by i.v.. DFO tests may be performed with high-dose (40 mg/kg) [42] or low-dose DFO (5–10 mg/kg) [44,45]  
Measure aluminium again in serum after long interval before next dialysis

---

Candidates for DFO testing are patients with elevated serum aluminium levels (between 60 and 200  $\mu\text{g/L}$ ) and clinical symptoms and/or signs suggestive of aluminium toxicity. Patients exposed to significant amounts of aluminium in the past and who are scheduled for parathyroidectomy should also be tested, since aluminium-related bone disease can worsen after parathyroidectomy

## Mecanismos de disminución de la formación ósea en ERC

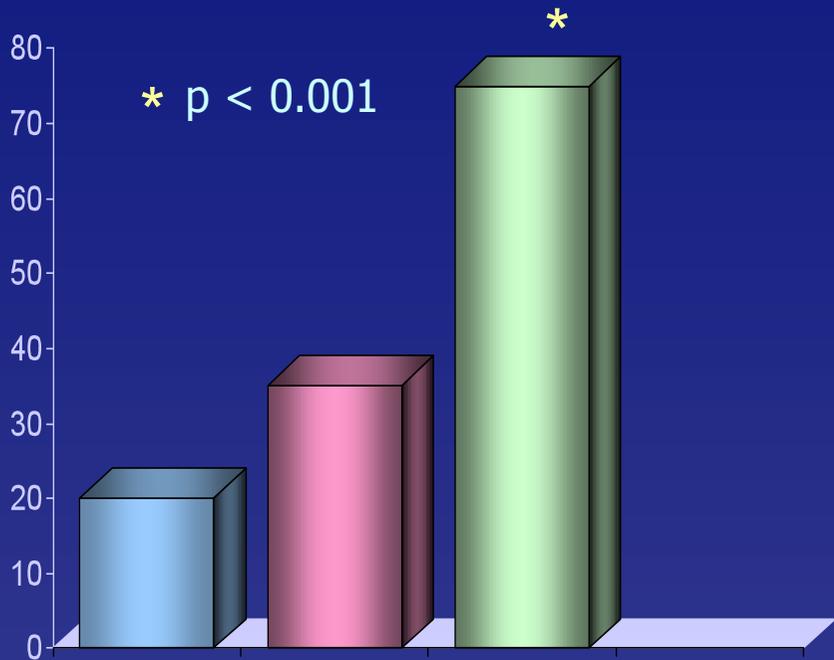


CLINICA

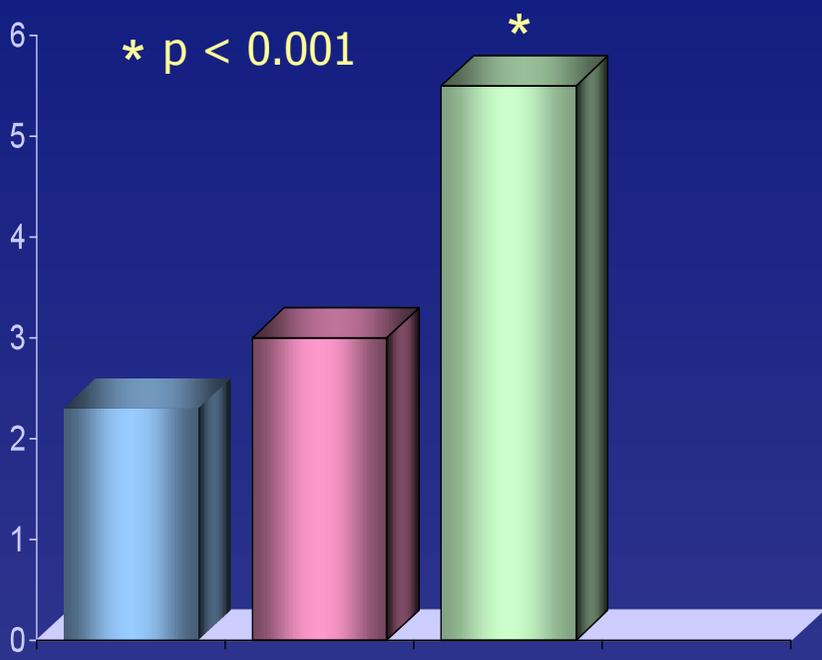
# Evidencia de anormal homeostasis del calcio en pacientes con enfermedad ósea adinámica

- EOA
- Enf Mixta
- HPT2

### Calcium bone Accretion %



### Plasma calcium efflux



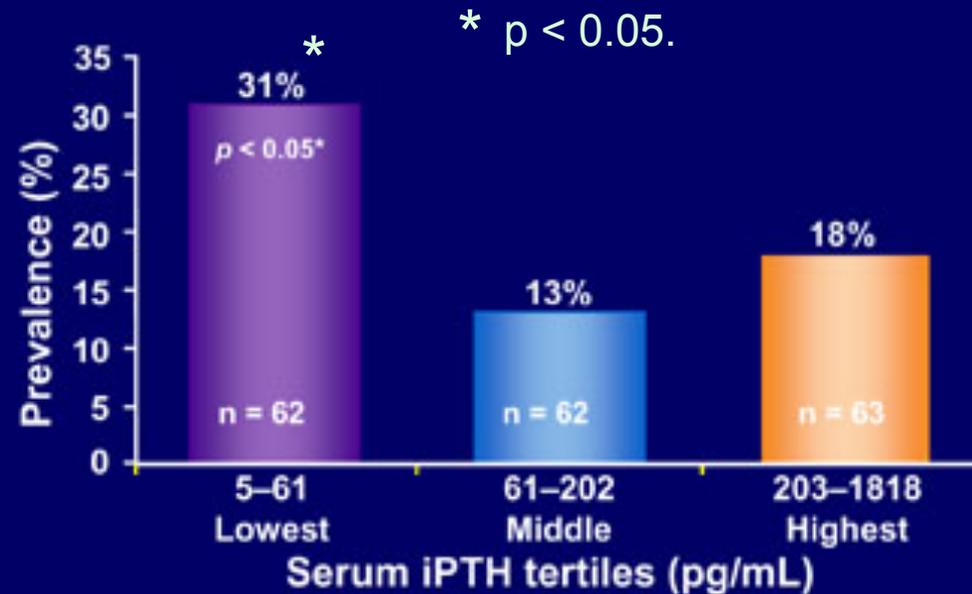
43 ptes en HD: 16 EOA  
20 Mixta  
7 HPP<sup>2</sup>

Kurz P, Malluche H et al kidney Int 1994

# La EOA: ¿Aumenta el riesgo de Fracturas?

## Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy

### Higher prevalence of vertebral fractures in male HD patients with low serum iPTH



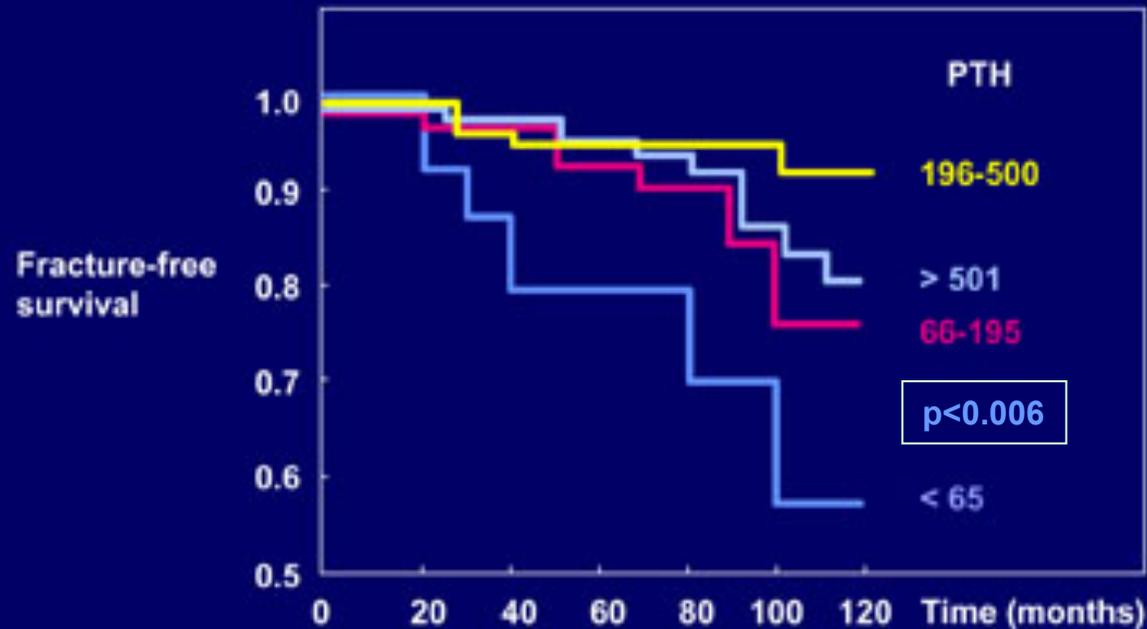
\* When compared to middle & highest individual tertiles

Atsumi K et al, *AJKD* 1999;33:287-93

187 ptes en HD

Estudio retrospectivo: 1270 pacientes durante una década

## Higher prevalence of hip fractures in dialysis patients with low serum intact PTH



Coco & Rush, *AJKD* 2000;36:1115

Los pacientes con menor PTH tuvieron significativamente mayor riesgo de Fx de cadera

## La EOA: ¿ Aumenta el riesgo de Fracturas?

### Factores de Riesgo para Fx de cadera en pacientes con IRC

*Sherrard D et al Kidney Int 2000, 58:2200*

4952 ptes → 103 Fx cadera (1993-96)

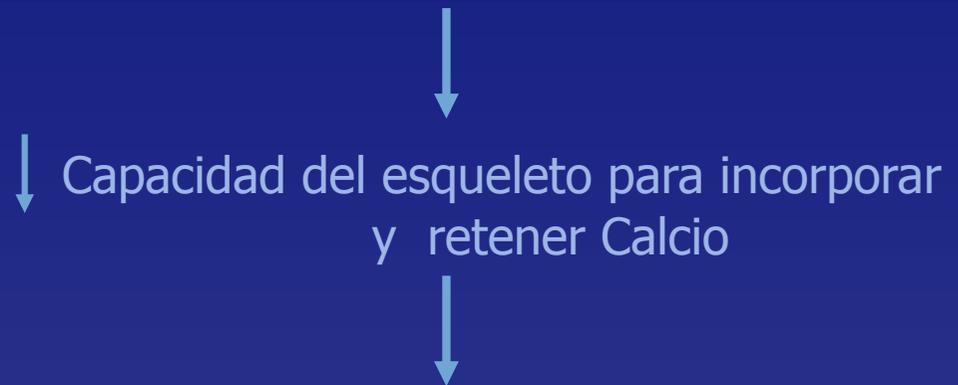
- > Edad
- Sexo femenino
- Raza Caucásica
- < IMC
- Enf vasc periférica

No pudieron identificar características de IRC o su tratamiento que estuvieran independientemente relacionadas a la incidencia de Fx de cadera

# ENFERMEDAD OSEA ADINÁMICA

## HIPOPARATIROIDISMO

La ↓ de las unidades de remodelación → ↓ el pool de Ca intercambiable

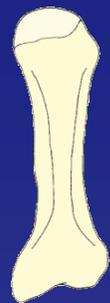


HIPERCALCEMIA

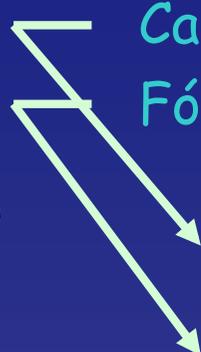
# EFFECTOS DEL RECAMBIO OSEO SOBRE CALCIFICACIONES EXTRAESQUELETICAS

Bajo recambio óseo

↓ PTH



Calcio  
Fósforo



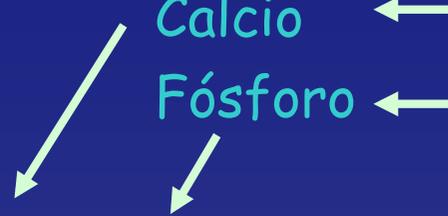
CALCIFICACIONES  
EXTRAESQUELETICAS

Alto Recambio óseo

↑ PTH



Calcio  
Fósforo



CALCIFICACIONES  
EXTRAESQUELETICAS

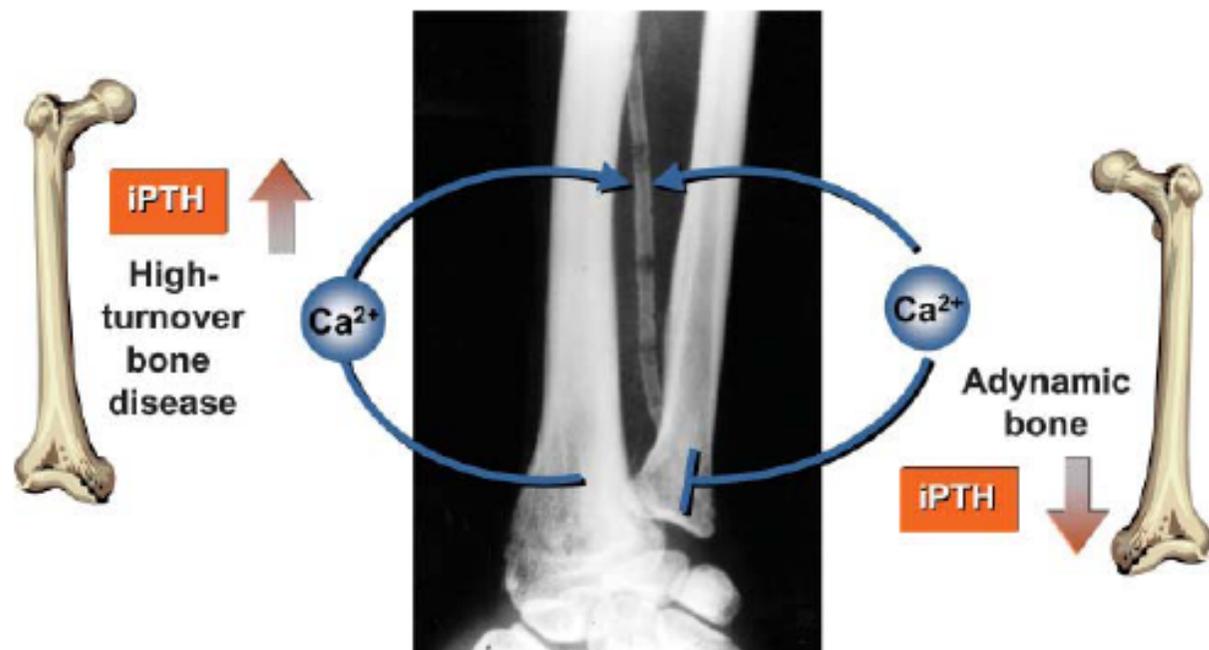


Fig. 6. Impaired bone buffering capacity in both high-turnover osteopathy and adynamic bone turnover.

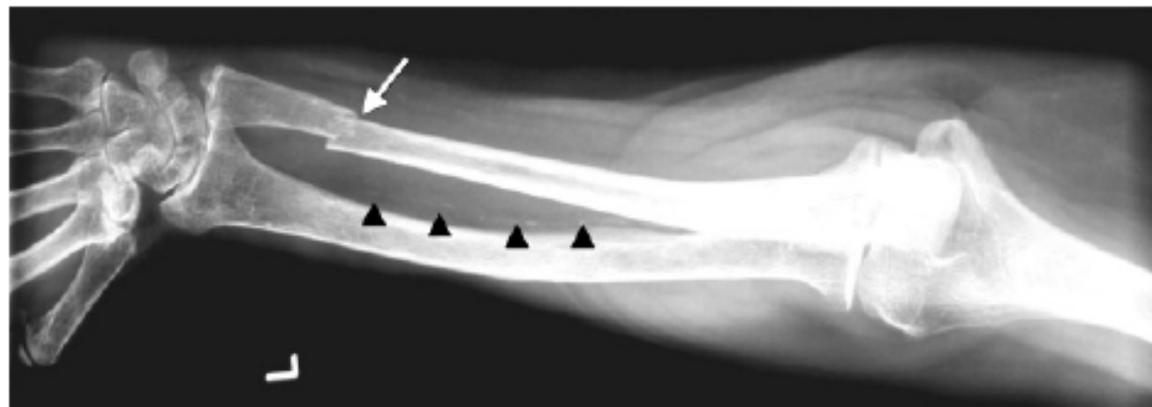
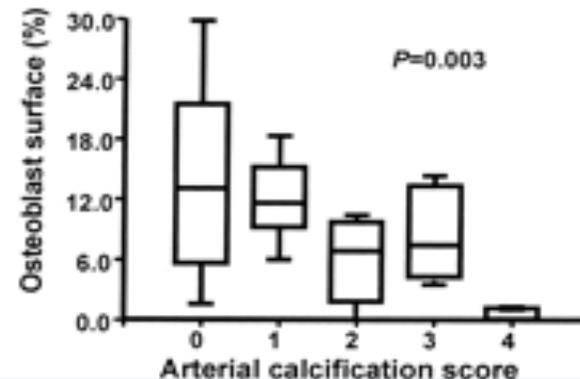
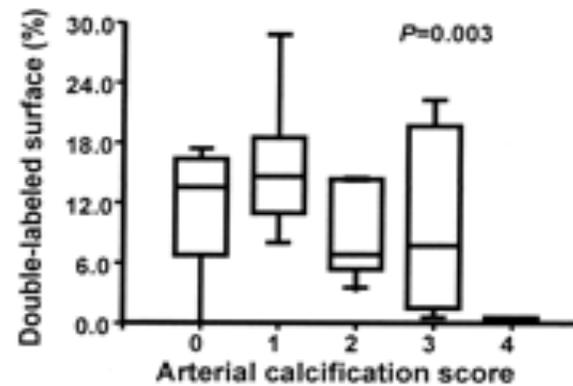
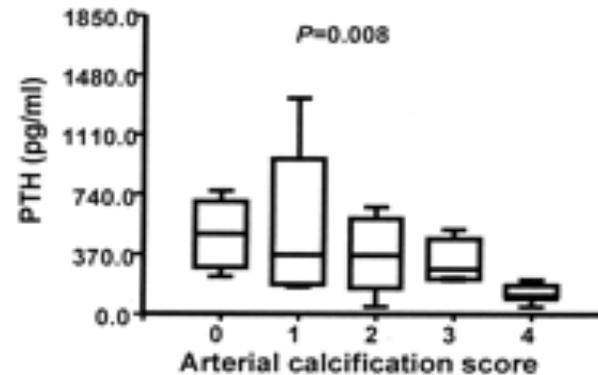


Fig. 7. Coexistence of bone (arrow) and vascular (arrowheads) disease in uraemia.

# Calcificación arterial, Histomorfometría Ósea en IRC

London G, JASN, 15:1943-1951, 2004



58 ptes en HD  
Se comparó las características Histomorfométricas óseas con Score de CA (0 a 4) determinados de acuerdo con el N° de sitios Arteriales con calcificación

Alto Score CA se asoció con  $P<0.001$

- Hallazgos histomorfométricos de Bajo recambio óseo( EOA)
- > Edad
- Dosis  $\text{CaCO}_3$
- Superficie teñida Al

# Son los niveles séricos de PTH predictivos de calcificaciones coronarias en pacientes en hemodialisis?

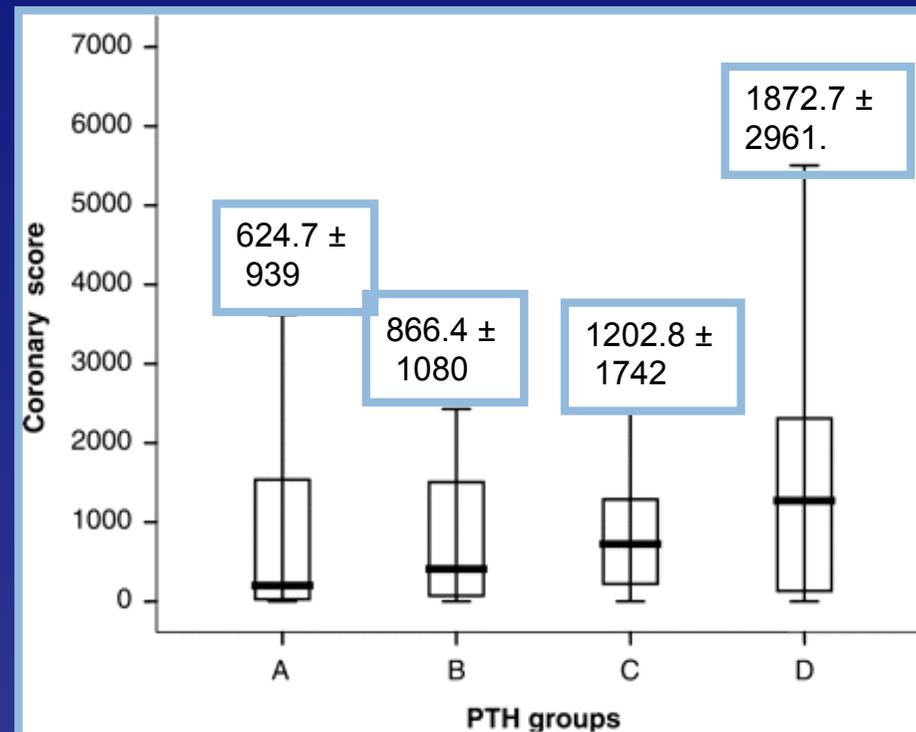
Giorgio Coen et al *N D T* 2007 22(11):3262-3267

Estudiaron 197 pacientes. 133 H y 64 M- Edad  $58.6 \pm 12.9$ - DBT:22

Los pts se ÷ de acuerdo al nivel de PTH

A: 0–150, B:150–300, C: 300–600, D: >600 pg/ml

Objetivo: evaluar asociación entre niveles de PTH y Calcificaciones Coronarias



Aumento progresivo en los Scores CC del grupo A al D  
La diferencia en términos de Scores CC entre los grupos de PTH fue significativo ( $P < 0.01$ )

# HUESO ADINAMICO - DIAGNÓSTICO

- ◆ Clínica es inespecífica – Generalmente asintomáticos
  - Calcificaciones extraesqueléticas – Fx discutido
- ◆ Bioquímico - PTH < 100 pg/ml → < 65 pg/ml
  - Tendencia a hipercalcemia
  - ↓ FAL
  - ↓ FAIO -
- ◆ Biopsia ósea → diagnóstico de certeza

# ENFERMEDAD OSEA ADINAMICA PREVENCION/TRATAMIENTO



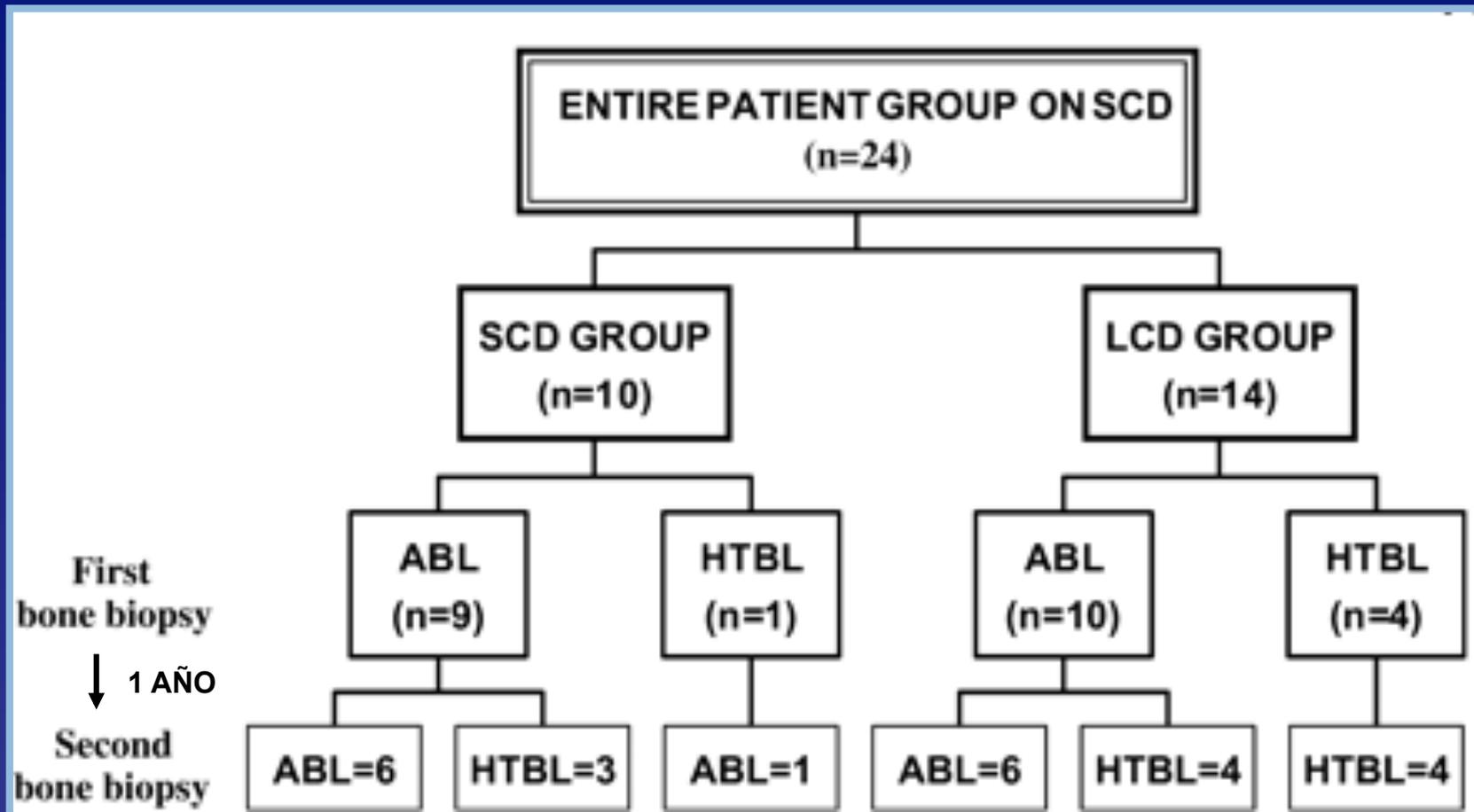
**Table 7. Therapeutic strategies in ABD**

---

- Stop calcium-containing phosphate binders and replace with non-calcium-, non-aluminium-containing phosphate binders
  - Assess oral dietary calcium intake and reduce to <2000 mg/day
  - Reduce or stop active vitamin D compounds
  - Lower dialysate calcium to 1.25 mmol/L or below
  - In selected cases consider a biopsy to confirm diagnosis and to assess bone aluminium content and distribution
  - Stop aluminium exposition; consider aluminium mobilisation and removal (DFO treatment)
  - Consider PTH(1–34) in ABD plus severe fracturing osteoporosis
  - Calcimimetics and calcilytics currently of unknown value
  - Avoid bisphosphonates, strontium and fluoride administration
-

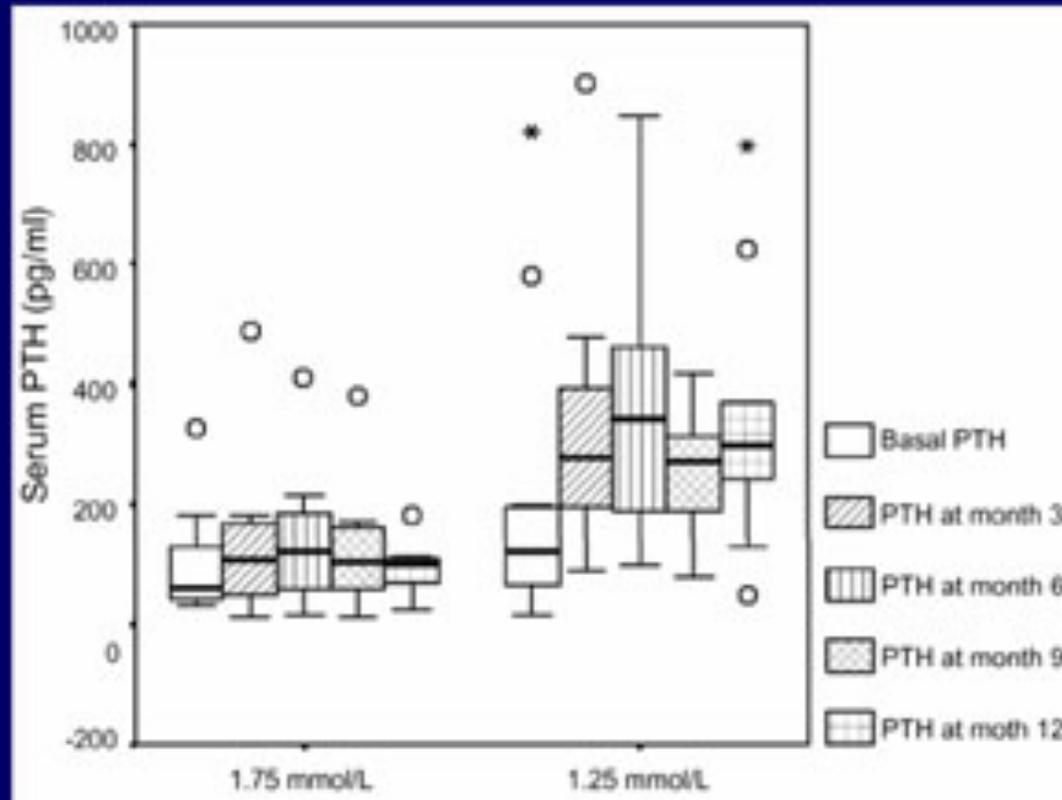
Low vs standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry.  
A randomized multicentre study

Carmen Sánchez et al, *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19: 1587-1593



Objetivo: comparar los efectos de LCD vs SCD sobre el metabolismo mineral  
24 pts en DP → 14 LCD (1.25 mmol/l) – edad 54±12 years, T en DP 13.8±5 m  
10 SCD (1.75 mmol/l) edad 58±8 , T en DP 14±4 m **La edad fue un importante factor para la presencia de ABD (63 ±8 vs 48 ±12 años, p<0.01)**

## Effect of low vs standard dialysate Ca on serum PTH in PD patients with predominant ABD (12-mo. prospective study)



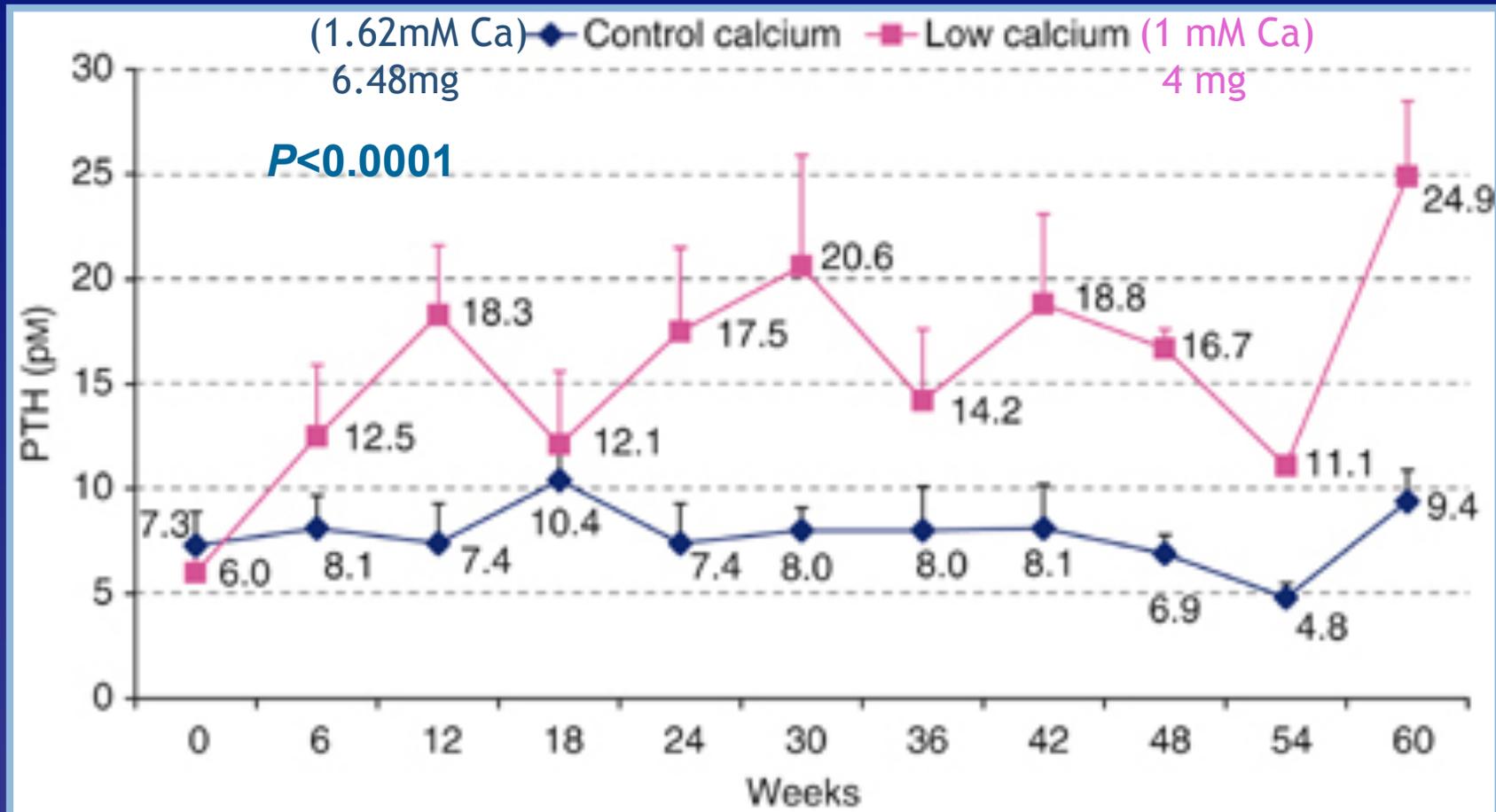
Sanchez C et al, NDT 2004;19;1587-93

LCD mostró una tendencia a  $\uparrow$  PTH, sin embargo ambas  $[Ca^{++}]$  parecen inducir una proporción similar de HPT luego de 1 año de seguimiento.  $\Delta$ PTH  $174 \pm 254$  vs  $21 \pm 88$   $p < 0.05$   
LCD permitió administrar mayores dosis de calcio y vitamina D, sin desarrollo de hipercalcemia, con control satisfactorio del producto P-Ca

## Reversión de Enfermedad Osea Adinamica descendiendo el calcio del dializado en DP

*A Haris, Kidney International, 2006, 931–937*

Prospectivo, parcialmente randomizado. n: 51 pacientes DPCA, biopsia → ABD. Todos usaban pre estudio Ca 1.62 mM (6.48 mg) en el dializado. Edad: 57 y 56 años



PTH se controló cada 6 semanas durante el período de estudio en los 2 grupos de tratamiento. PTH ↑ significativamente en el grupo Bajo Ca

## Reversión de Enfermedad ósea adinamica descendiendo el calcio del dializado

*A Haris, Kidney International, 2006, 931–937*

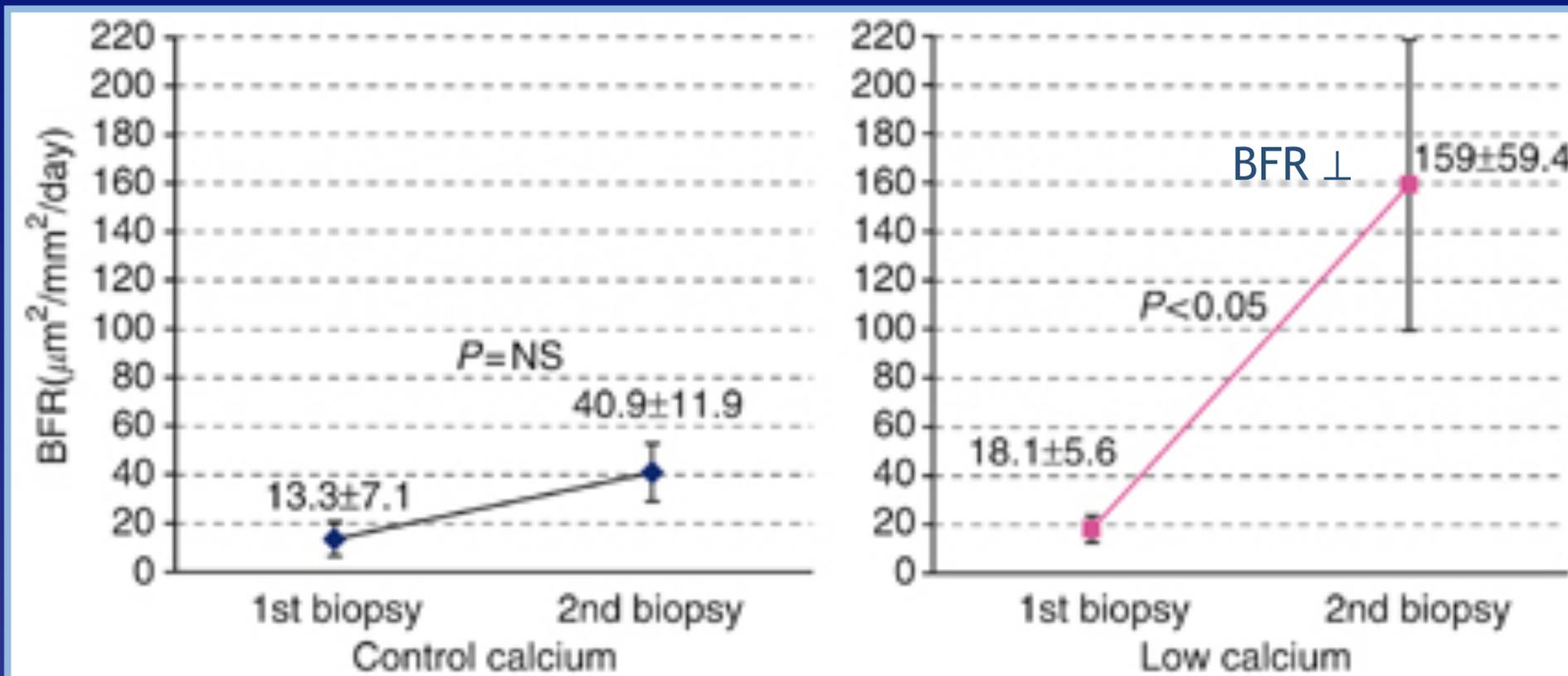
	Antes Ca 1.62mM	Después	p	Antes Ca 1 mM	Después	p
<b>tCa (m<sub>n</sub>)</b>	<b>2.19 ± 0.08</b>	<b>2.18 ± 0.03</b>	<b>NS</b>	<b>2.43 ± 0.06</b>	<b>2.13± 0.03</b>	<b>P&lt;0.001</b>
<b>iCa (m<sub>n</sub>)</b>	<b>1.18 ± 0.01</b>	<b>1.15± 0.02</b>	<b>NS</b>	<b>1.25 ± 0.02</b>	<b>1.09± 0.02</b>	<b>P&lt;0.0001</b>
<b>PO<sub>4</sub> (m<sub>n</sub>)</b>	<b>1.70 ± 0.12</b>	<b>1.72± 0.13</b>	<b>NS</b>	<b>1.89 ± 0.13</b>	<b>1.92± 0.14</b>	<b>NS</b>
<b>PTH (p<sub>n</sub>)</b>	<b>7.3 ± 1.6</b>	<b>9.4 ± 1.5</b>	<b>NS</b>	<b>6.0 ± 1.6</b>	<b>24.9 ± 3.6</b>	<b>P&lt;0.0001</b>

El grupo con Bajo Ca redujo en un 89% los episodios de hipercalcemia, resultando en un 300% de aumento de PTH (de 6.0 ± 1.6 a 24.9 ± 3.6 pM )(P<0.0001).

# Reversión de Enfermedad ósea adinámica descendiendo el calcio del dializado

A Haris, *Kidney International*, 2006, 931–937

Luego de 16 meses se repitió una 2<sup>o</sup> biopsia ósea



**BFR aumentó significativamente en el grupo de bajo Ca , alcanzando ⊥ BFR, no mejoró el grupo control**

# Aluminio

La DFO moviliza el aluminio del hueso y disminuye la proporción de aluminio ligado a las proteínas en plasma ,facilitando su remoción por la diálisis.

Los niveles de aluminio sérico no se correlaciona con la toxicidad aluminica

.El test de Desferoxamina aumenta la sensibilidad del diagnostico .

Dependiente de la dosis administrada de DFO , el aluminio aumenta entre valores de 50 a 200  $\mu\text{g/L}$

.Los candidatos para realizar un test de DFO son aquellos pactes con aumento de Al sérico y con signos y síntomas de intoxicación aluminica.

**Table 5.** How to perform a DFO test

---

Stop iron supplements 5 days before DFO testing

Serum aluminium measurements need to be performed using an aluminium-free blood collection tube

Measure aluminium in serum before dialysis session; choose dialysis session before long dialysis interval

Administer DFO 1 h before end of dialysis session by i.v.. DFO tests may be performed with high-dose (40 mg/kg) [42] or low-dose DFO (5–10 mg/kg) [44,45]

Measure aluminium again in serum after long interval before next dialysis

---

# Teriparatide

La aplicación diaria subcutánea de PTH (1-34), teriparatida, es un tratamiento potente contra la osteoporosis.

En teoría, la teriparatida ofrece la posibilidad de restaurar el metabolismo en pacientes con EOA.

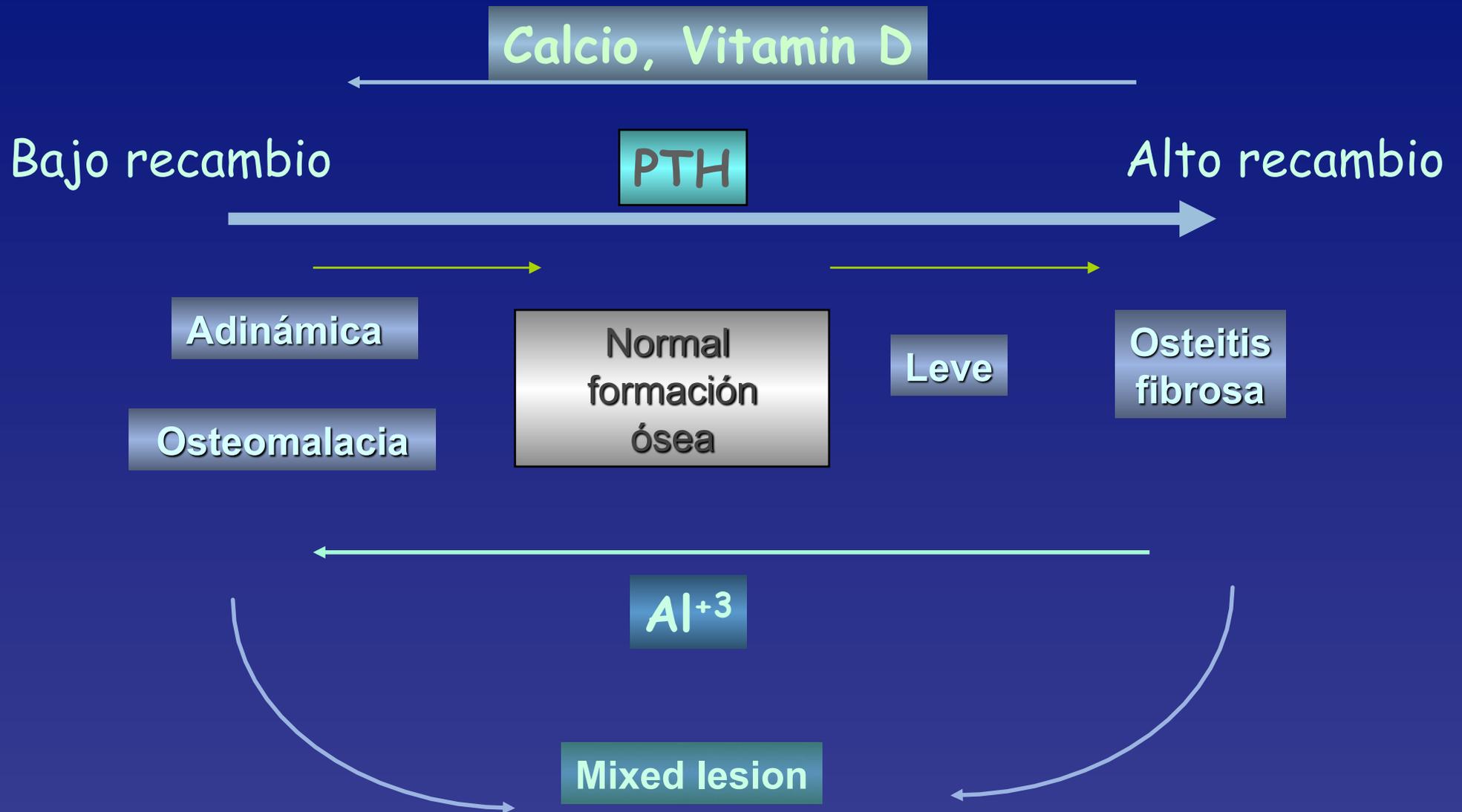
La administración de la PTH (1-34) en pacientes "no-renal" con hipoparatiroidismo (sobre todo post-quirúrgica) por tres años llevó a elevaciones significativas de los marcadores de recambio óseo

. Sin embargo, estudios controlados en humanos ERC no se han realizado hasta ahora.

En informes anecdóticos, la teriparatida (por ejemplo, 20 mg sc tres veces por semana después de la hemodiálisis) se ha utilizado en pacientes con EOA confirmado con biopsia ósea y con fractura severa .

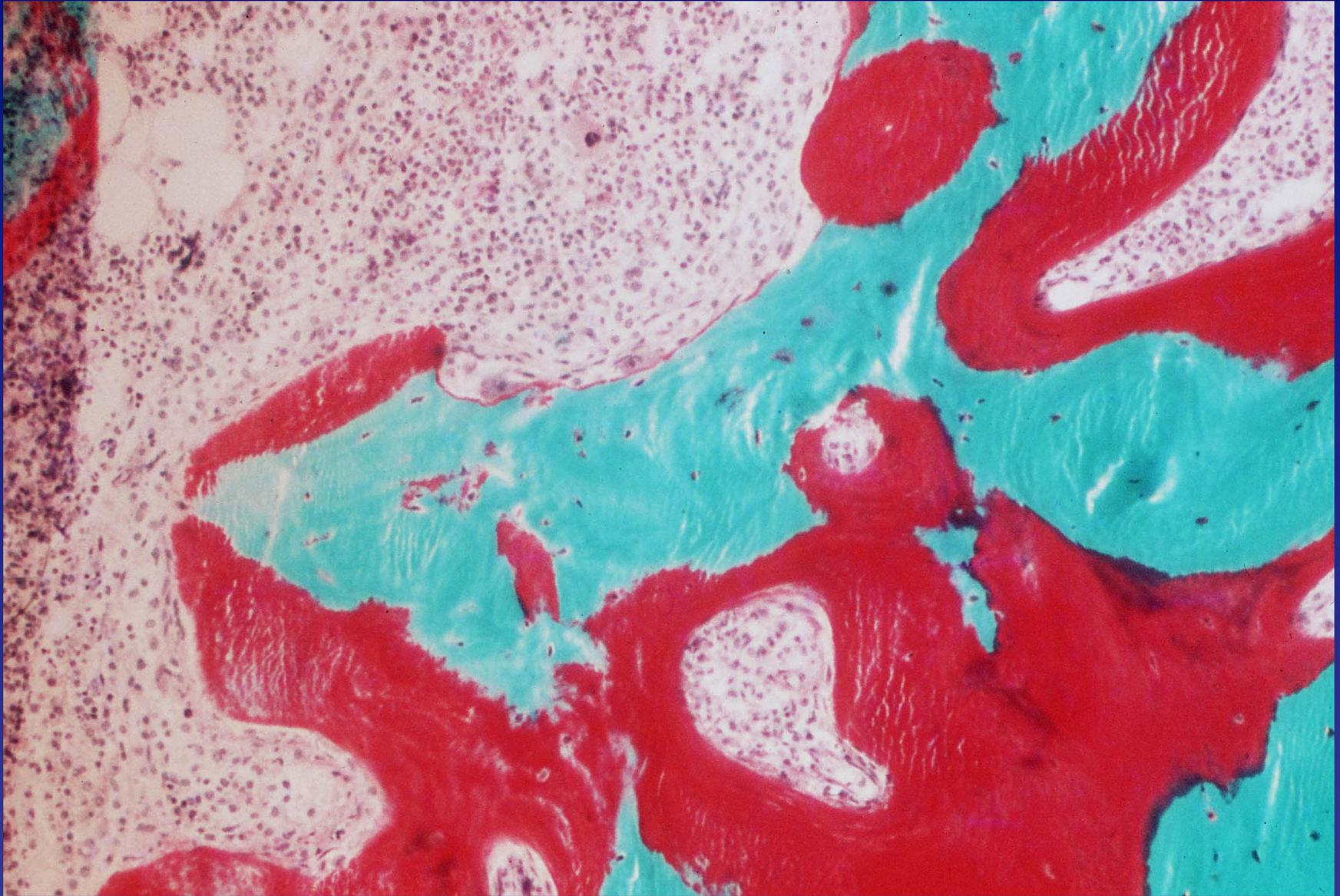
Se ha informado reducciones de dolor óseo y aumento transitorio de la fosfatasa alcalina

# ALTERACIONES EN EL METABOLISMO MINERAL

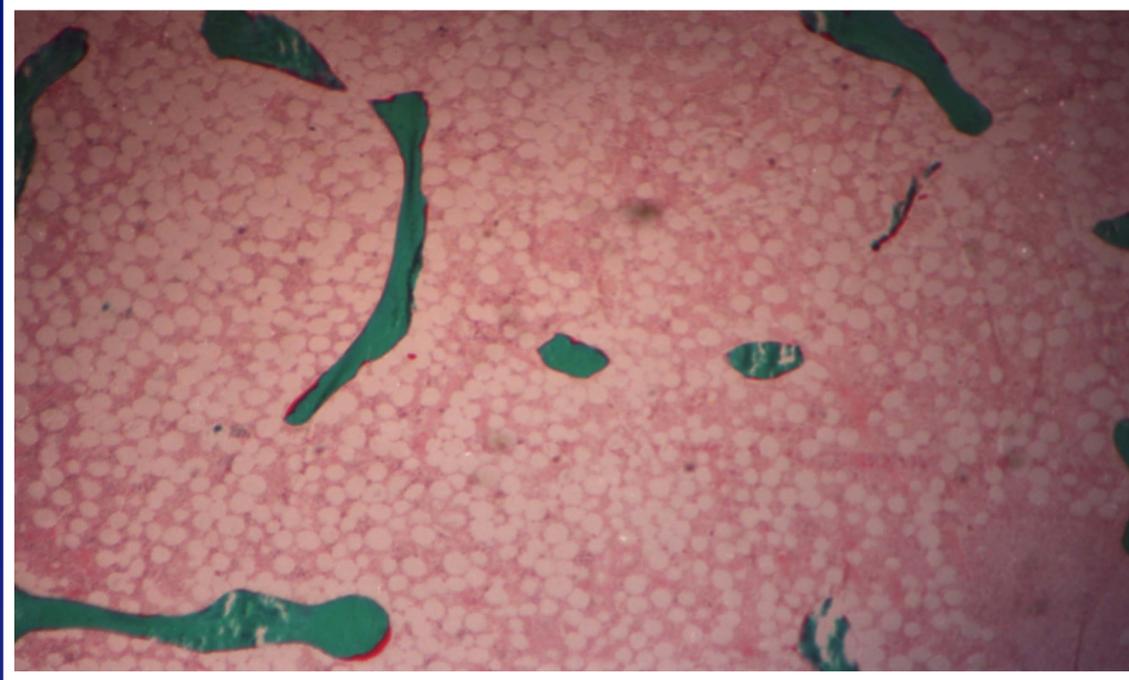


# MUCHAS GRACIAS

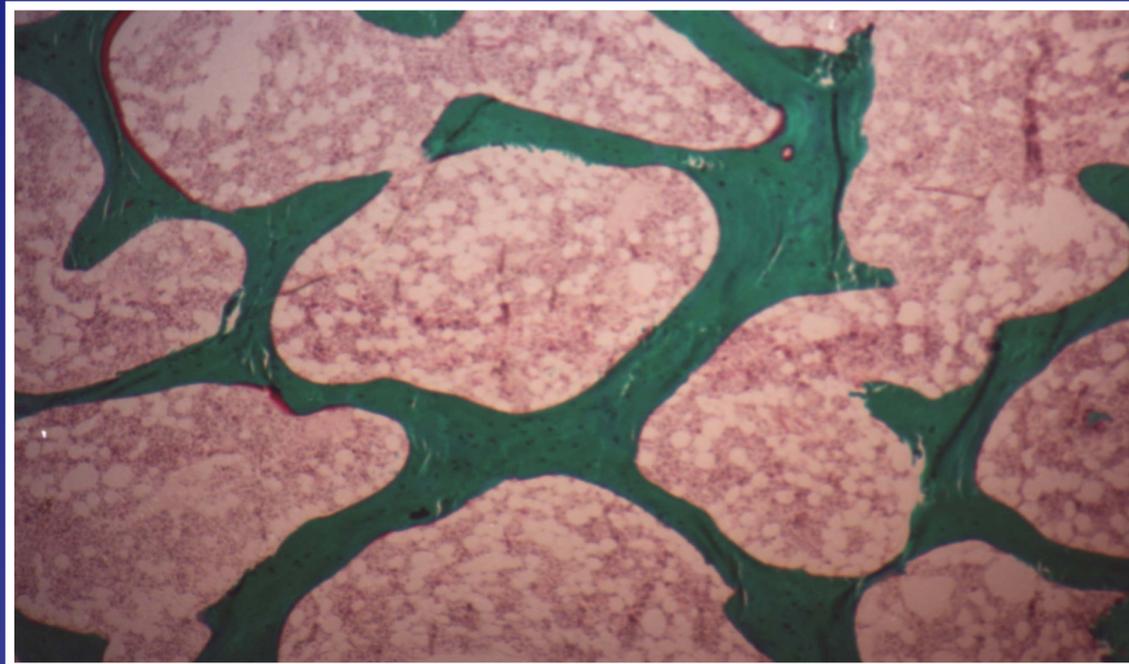


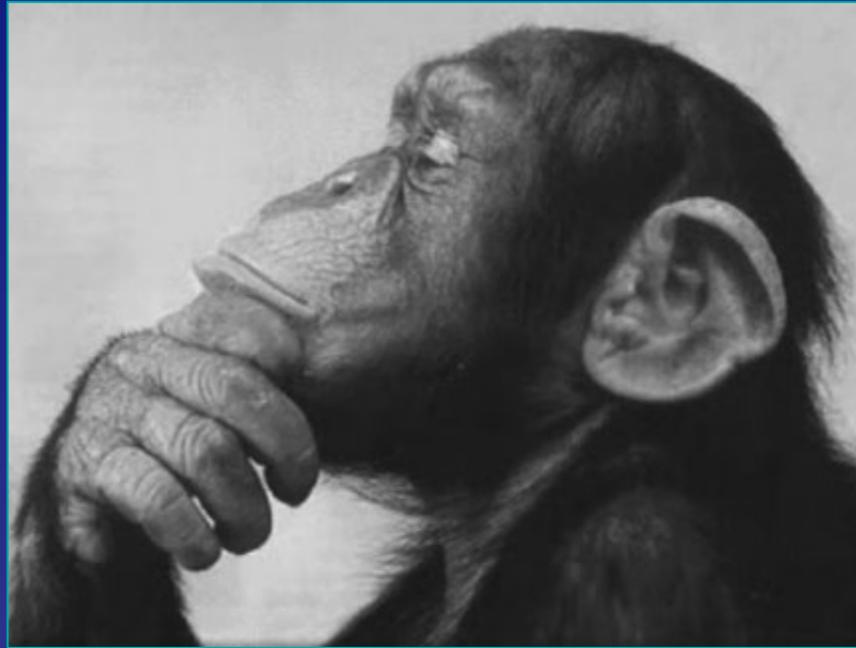


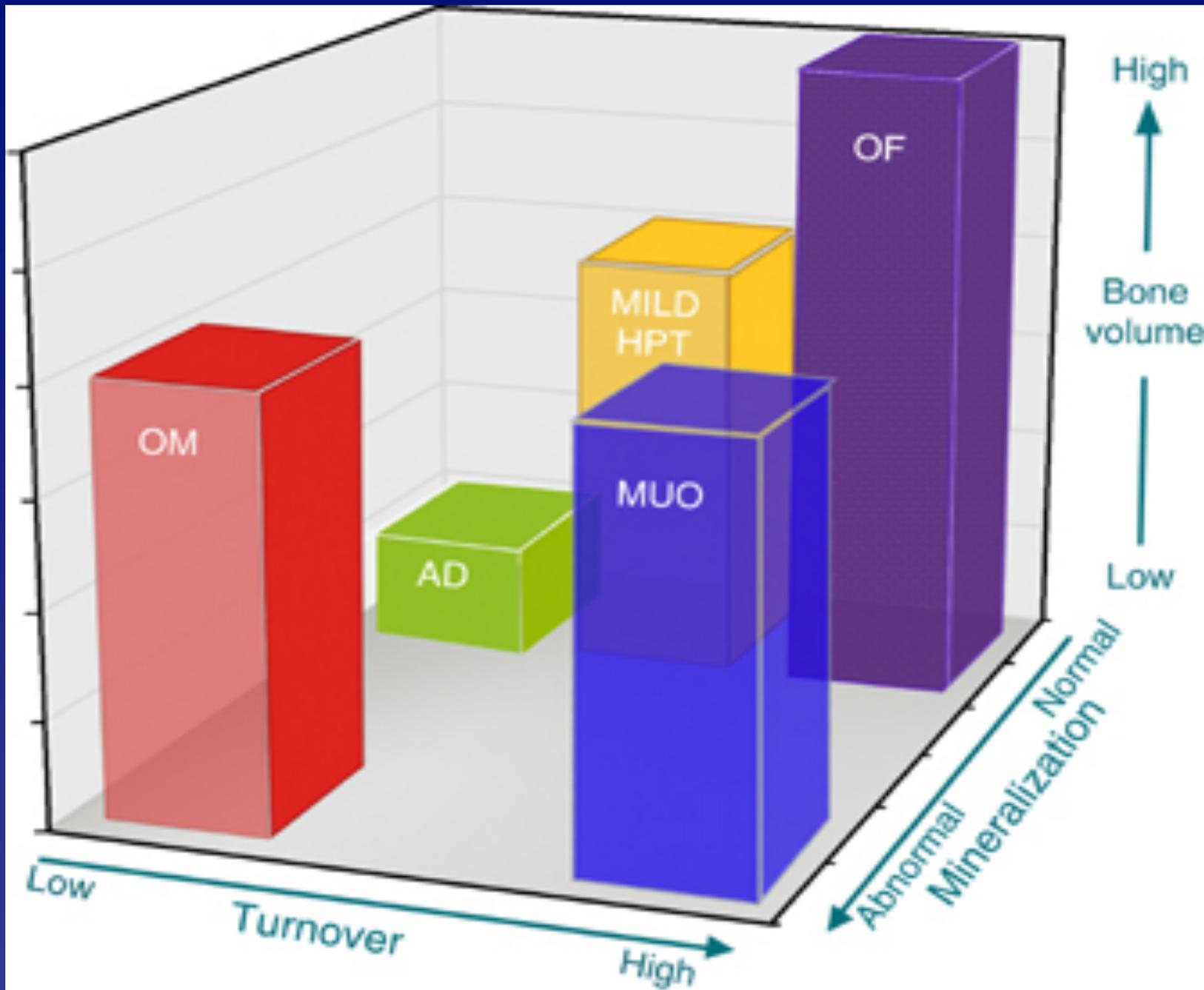
**Adinámica**



**Hueso  
Normal**







# Osteomalacia

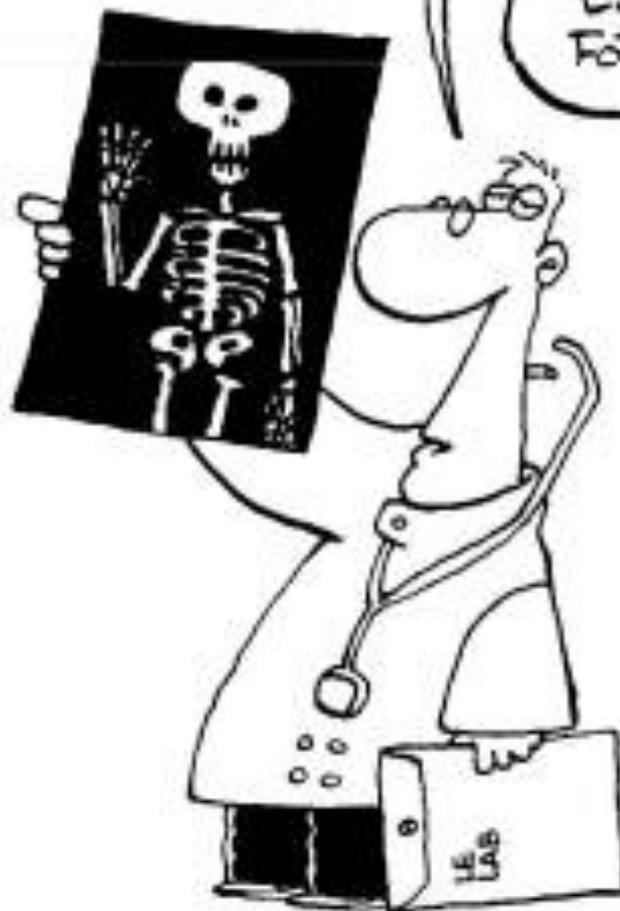
- Osteomalacia –la barra roja- (OM,) se describe corrientemente como una lesión de bajo-turnover con mineralización anormal. El volumen óseo puede ser bajo o medio dependiendo de la severidad y duración del proceso y de otros factores que pueden afectar al hueso.

# Enfermedad ósea adinámica

- La enfermedad ósea adinámica –la barra verde- (AD) se describe corrientemente como lesión de bajo-turnover óseo con mineralización normal, y volumen óseo variable que en este ejemplo esta en el extremo bajo del espectro, pero que en otros pacientes con normal mineralización y bajo turnover tendran un volumen óseo normal.

NO LE VEO NADA RARO A SU MARIDO, SEÑORA.  
EN ESTA RADIOGRAFÍA SE LO VE FENÓMENO

ÉSA ES UNA  
FOTO, DOCTOR.



NiK

Adynamic bone disease—bone and beyond

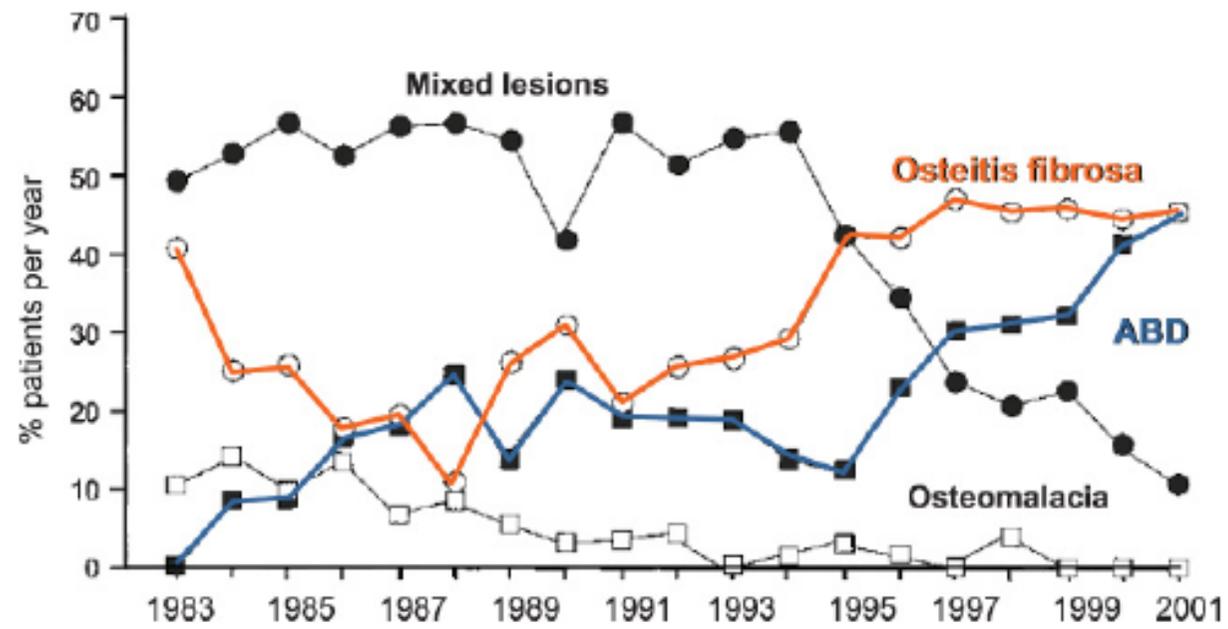


Fig. 4. Evolution of ROD distribution pattern over time (modified after [6]).

**Table 5.** How to perform a DFO test

---

Stop iron supplements 5 days before DFO testing

Serum aluminium measurements need to be performed using an aluminium-free blood collection tube

Measure aluminium in serum before dialysis session; choose dialysis session before long dialysis interval

Administer DFO 1 h before end of dialysis session by i.v.. DFO tests may be performed with high-dose (40 mg/kg) [42] or low-dose DFO (5–10 mg/kg) [44,45]

Measure aluminium again in serum after long interval before next dialysis

---

**Table 7.** Therapeutic strategies in ABD

---

Stop calcium-containing phosphate binders and replace with non-calcium-, non-aluminium-containing phosphate binders  
Assess oral dietary calcium intake and reduce to <2000 mg/day  
Reduce or stop active vitamin D compounds  
Lower dialysate calcium to 1.25 mmol/L or below  
In selected cases consider a biopsy to confirm diagnosis and to assess bone aluminium content and distribution  
Stop aluminium exposition; consider aluminium mobilisation and removal (DFO treatment)  
Consider PTH(1–34) in ABD plus severe fracturing osteoporosis  
Calcimimetics and calcilytics currently of unknown value  
Avoid bisphosphonates, strontium and fluoride administration

---

### *Teriparatide as a bone-stimulating agent*

The daily subcutaneous application of PTH(1–34), teriparatide, is a powerful anti-osteoporotic treatment. In theory, teriparatide offers the chance to restore bone metabolism in patients with ABD ([79] see above). The administration of PTH(1–34) in patients with ‘non-renal’ hypoparathyroidism (mostly post-surgical or with gain-of-function mutations in the calcium-sensing receptor) over 3 years led to significant elevations of bone turnover markers [107]. However, controlled human trials in CKD have not been performed so far. Nevertheless, in anecdotal reports, teriparatide (e.g. 20 µg s.c. three times per week after haemodialysis) has been used in bone biopsy-confirmed ABD patients with severe fracturing osteoporosis. Reductions of bone pain and transient increases of bone-specific alkaline phosphatase have been reported.

---

**Tabla I.** Situaciones clínicas en las que la realización de una biopsia ósea conlleva importantes implicaciones terapéuticas.

---

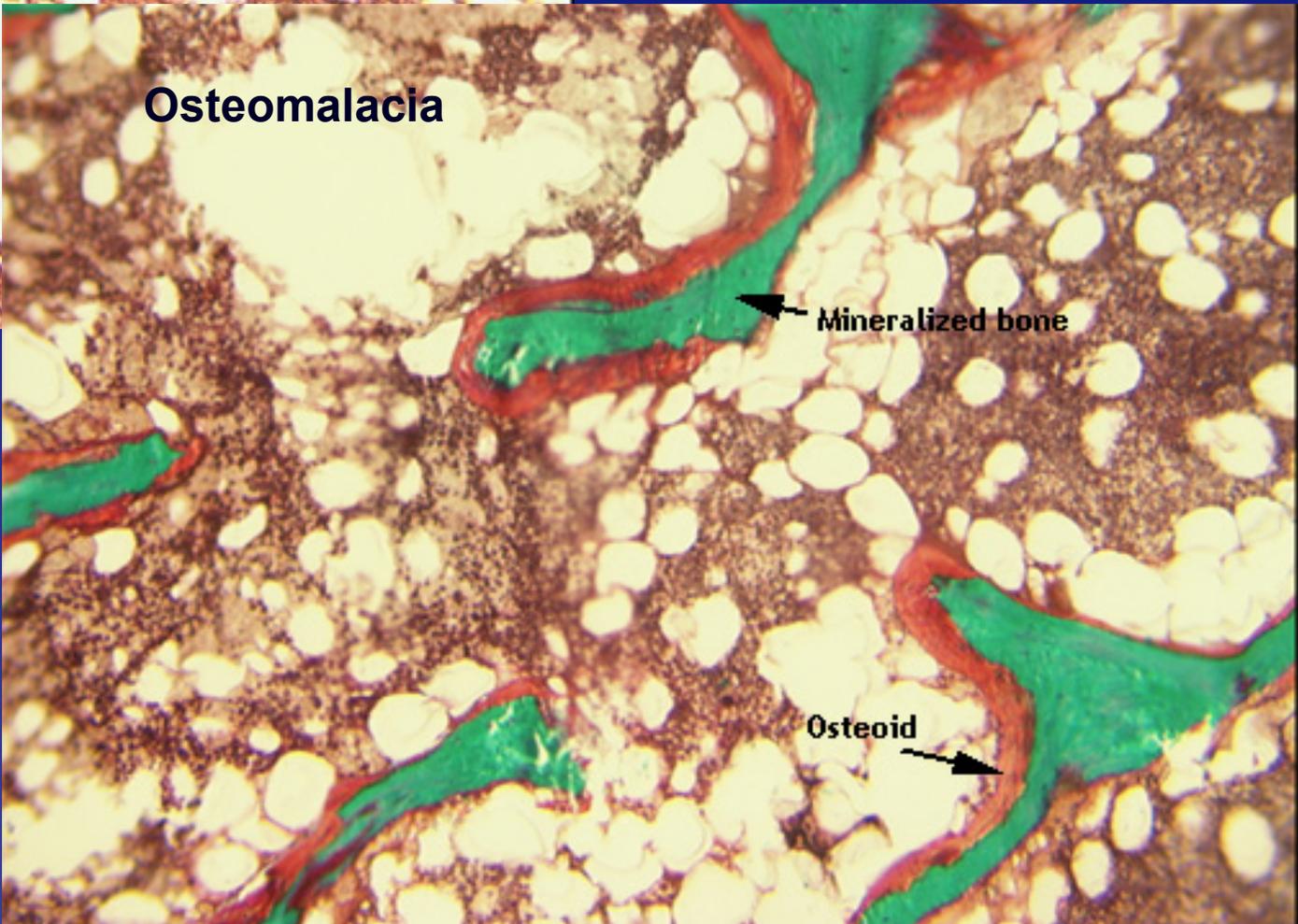
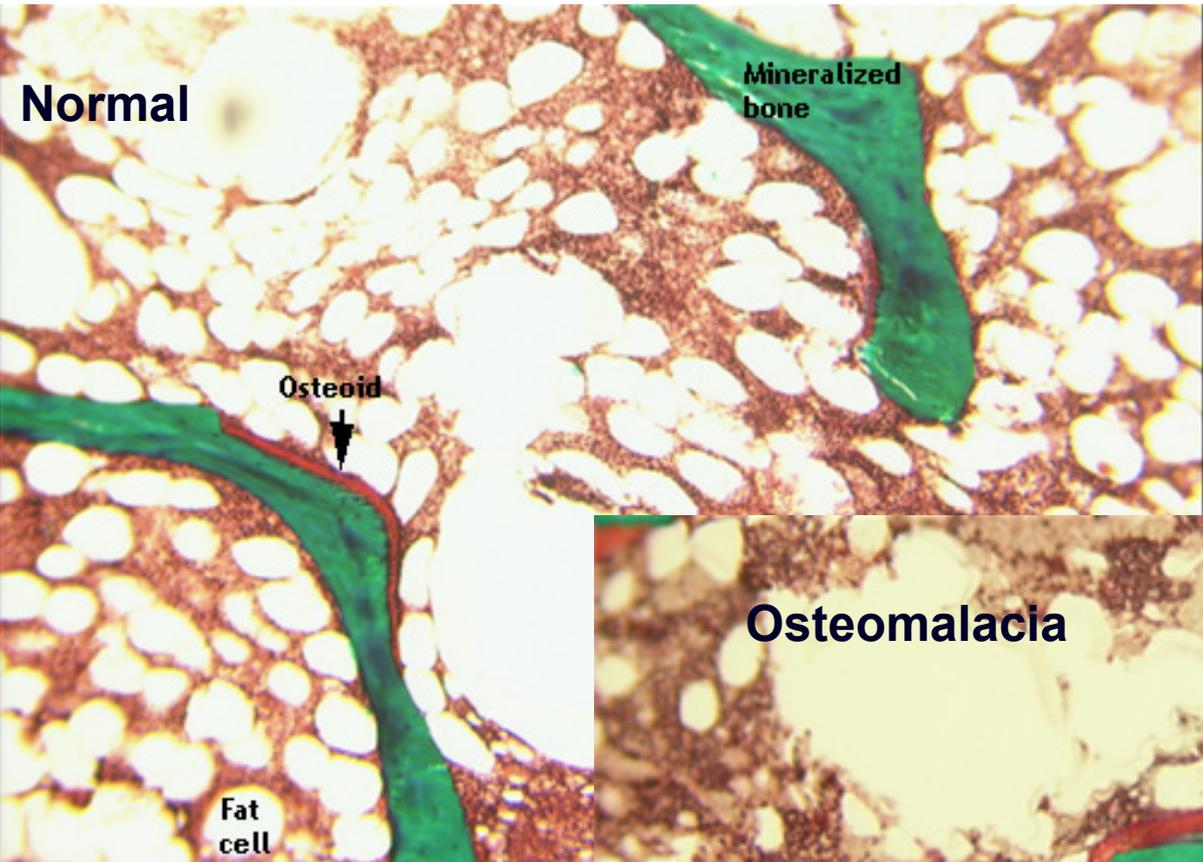
- Hiperparatiroidismo severo con escasa respuesta a metabolitos de la vitamina D.
  - Pacientes en tratamiento con metabolitos de la vitamina D con disociación en el descenso de PTH comparado con los niveles de fosfatasa alcalina (total y/o ósea).
  - En todo paciente en el que se indique realización de una paratiroidectomía y haya estado en cualquier momento de su evolución sometido a exposición alúminica.
  - Antecedentes de toma prolongada de corticoides y baja densidad mineral ósea.
  - Diagnóstico bioquímico de enfermedad ósea de bajo remodelado (PTH < 120 pg/l mantenida) e historia de probable exposición alúminica prolongada (oral o a través de las soluciones de diálisis).
  - Pacientes con sospecha o diagnóstico de intoxicación alúminica (datos de historia clínica, aluminemias elevadas o test de desferroxamina positivo, etc.).
  - Pacientes con síntomas osteomusculares de larga evolución que no tengan un diagnóstico preciso de osteodistrofia renal.
  - Sospecha de diagnóstico previo incorrecto.
-

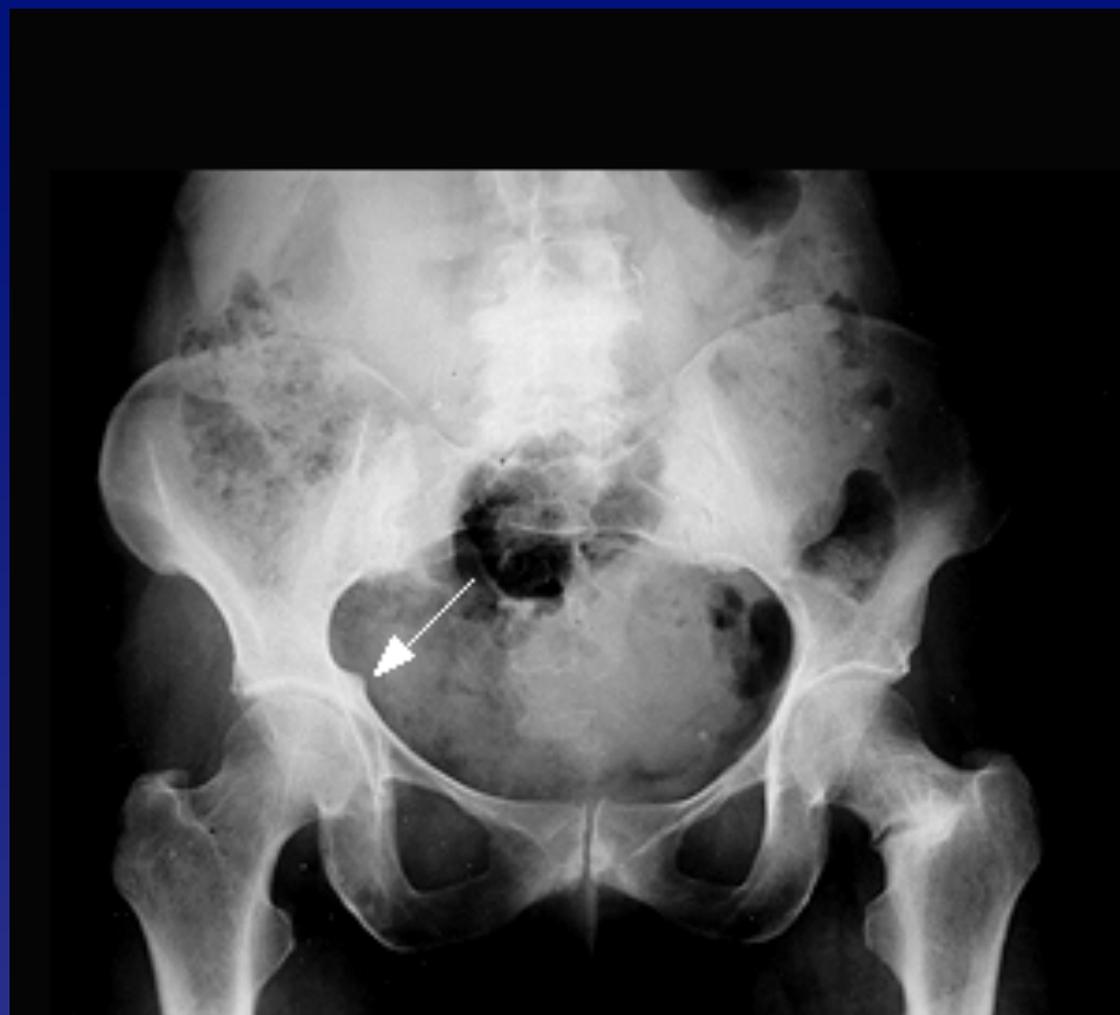
# Osteomalacia

- Desorden en la mineralización de la matriz osea
- Deficiencia de Vitamina D
- Hipofosfatemia (síndrome de Fanconi, hipofosfatemia ligada al X )
- Desordenes de la matriz osea Bone matrix disorders (Fibrogenesis imperfecta)
- Aluminio.

# Osteomalacia

- Dolor oseo, debilidad proximal muscular
- Looser's zones (fracturas espontaneas multiples)
- Aumento de tejido osteioste
- Laboratorio: P04 bajo Deficiencia de Vit D, Bajo  $Ca^{2+}$ , aumento de FAL





**Pseudofractures in osteomalacia** Looser-Milkman pseudofractures of the pelvis and left femoral neck (arrows) in a patient with osteomalacia. Courtesy of CJ Menkes, MD.