

# Osteodistrofia renale vs Osteoporosi

S. Mazzaferro, G. Mandanici, M. Pasquali

Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma

## L'Osteodistrofia renale

Il termine più noto per descrivere la patologia ossea dei pazienti affetti da insufficienza renale cronica è quello di Osteodistrofia renale. Come si intende dal nome si tratta di un disturbo del trofismo tissutale, responsabile di numerose alterazioni morfologiche, patogeneticamente legate alla complessa disendocrinia che va sotto il nome di iperparatiroidismo secondario di origine renale. I complessi aspetti clinici di questa patologia non sono ancora ben compresi, tuttavia una recente rivalutazione da parte di un comitato di esperti internazionali, nefrologi e patologi, ha suggerito di adottare la definizione di Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD).

L'intento è quello di riconoscere il legame patogenetico, oggi chiaramente riconosciuto sul piano clinico, tra le alterazioni biochimiche (ioni divalenti e PTH), la malattia vascolare (calcificazioni e sclerosi) e, appunto, le lesioni ossee. In tal modo l'osteodistrofia renale finisce per diventare l'aspetto istologico osseo di una sindrome più complessa (1).

L'aumento dei livelli di PTH, tipico dei pazienti con insufficienza renale, se da un lato tende a correggere l'ipocalcemia e la iperfosforemia, dall'altro determina una stimolazione delle cellule ossee, con tendenza all'aumento progressivo del rimodellamento. È noto infatti che il PTH trova a livello delle cellule ossee suoi recettori specifici che ne modificano l'attività (2, 3). In generale l'aumento del PTH determina un aumento dell'attività e della cellularità ossea, con accelerazione dei processi di rimodellamento (turnover). Ma nella uremia si osservano di frequente anche acidosi metabolica e carenza di vitamina D, entrambe responsabili dell'insorgenza di difetti di calcificazione della matrice ossea e quindi di lesioni di tipo osteomalacico, nelle quali il turnover tende a essere ridotto. Inoltre, specie in dialisi, può essere presente una ritenzione ossea di oligoelementi che, in quantità adeguate, possono de-

terminare lesioni specifiche. Infine, le terapie adottate per la osteodistrofia renale influenzano direttamente o indirettamente sia il turnover che il trofismo osseo. Le lesioni istologiche dell'osso uremico sono dunque il risultato del complesso mixing dei fenomeni suddetti, con conseguenti alterazioni delle cellule ossee, della matrice ossea, della mineralizzazione e del turnover. La lesione più frequente, il cosiddetto Prevalente Iperparatiroidismo (più noto come Osteite Fibrosa), è caratterizzata dal prevalere degli effetti ossei del PTH, con ampie lacune di riassorbimento, numerosi osteoclasti attivi ed estesi orli di tessuto osteoide a contatto con osteoblasti attivi. Completano il quadro la presenza di fibrosi endostale peritrabecolare e un marcato aumento del turnover osseo, sia nella fase di riassorbimento che di formazione. La velocità di mineralizzazione tende all'aumento, ma non è comunque in grado di calcificare tutta la matrice ossea che si forma, con il risultato dell'aumento della quantità di osteoide (matrice ossea non mineralizzata). Nella Osteomalacia il disturbo prevalente è il difetto di mineralizzazione, con rimodellamento in genere diminuito. Pertanto le trabecole ossee sono in gran parte ricoperte da orli di osteoide di spessore aumentato. Sia gli osteoblasti che gli osteoclasti sono in numero ridotto e poco attivi. L'Osteopatia Mista si osserva quando l'osso iperparatiroidico e quello osteomalacico coesistono. Nella stessa trabecola si osservano aspetti di turnover elevato associati ad aspetti di turnover rallentato. Da ultimo, nel caso dell'Osso Adinamico, si osserva una importante riduzione dei processi di rimodellamento e formazione ossea, con cellule scarse e poco attive, mentre la mineralizzazione è del tutto normale. Non vi è dunque osteoide e le trabecole, col tempo, tendono a ridursi di spessore e ad avere un ridotto numero di interconnessioni. Pertanto il volume dell'osso tende alla progressiva riduzione.

È importante tener presente che con l'instaurarsi delle lesioni osteodistrofiche viene a essere alterato il rap-

porto tra volume di osso e quantità di minerale in esso contenuto, cioè la densità ossea. Per comprendere meglio questo aspetto possiamo osservare cosa succede quando prevale la lesione da iperparatiroidismo. Con l'aumento del turnover osseo aumenta anche la quantità di tessuto cosiddetto "a fibre intrecciate", caratterizzato da un minore grado di mineralizzazione. Infatti, mentre nell'osso prodotto a velocità normale, le fibre collagene si dispongono regolarmente e il processo di calcificazione ha tempo di realizzarsi in maniera ottimale, nel caso di aumento della velocità di sintesi della matrice la disposizione delle fibre è irregolare così come la deposizione della quota minerale. In questo caso è prevedibile una riduzione della densità minerale, anche se il volume è normale. Proprio su questo argomento, alcuni anni fa, avevamo applicato una tecnica di eccitazione elettronica (PIXE) per determinare la quantità di Ca presente su fettine di osso, ottenute da biopsie di pazienti con insufficienza renale. Il volume di osso al quale riferire quel quantitativo di Ca era poi ottenuto mediante esame istomorfometrico eseguito sulla fettina di osso adiacente. In tal modo, avendo volume e contenuto, è stato possibile calcolare con relativa precisione la densità di Ca dei campioni di osso in esame. In quella osservazione la densità minerale è risultata inversamente proporzionale ai livelli circolanti di PTH, a indicare appunto la sua correlazione inversa con il turnover osseo (4). Se invece la lesione prevalente è di tipo osteomalacico il volume di osso, come già accennato, può essere normale o anche aumentato ma il tessuto non è calcificato risultandone una densità minerale molto bassa. È pertanto evidente che nel paziente nefropatico il valore della densità minerale ossea è fortemente influenzato dal tipo di lesione istologica sottostante, indipendentemente dal volume di osso effettivamente presente nelle trabecole. In accordo con questa impostazione sono i risultati di un'altra osservazione personale, effettuata su pazienti in trattamento dialitico, nella quale la densità minerale ottenuta con DXA ed espressa come T-score è risultata correlata negativamente con gli indici istologici ossei indicativi di riassorbimento e di apposizione. Non vi era invece correlazione con le misure istologiche del volume osseo (5). Occorre pertanto concludere che nell'uremico, a differenza del normale, la misurazione della densità minerale (tipicamente con la DXA) non è rappresentativa del volume osseo.

Per capire l'importanza pratica dei concetti appena esposti è utile chiedersi in che misura i pazienti nefropatici presentano alterazioni istologiche dell'osso. In proposito le casistiche e gli studi sono piuttosto limitati. Comunque, nei nefropatici in terapia conservativa i

casi con istologia normale rappresentano circa il 15%. L'osteomalacia si osserva in meno del 10% dei casi, lasciando alle lesioni iperparatiroidica (30%), mista (20%) e adinamica (20%) le porzioni maggiori (6). Nella condizione di dialisi si osserva comunque una decisa riduzione dei casi normali (<5%), e una certa differenza tra emodialisi e dialisi peritoneale. Nella emodialisi prevalgono le lesioni iperparatiroidica e mista (circa 30% ciascuna), mentre nella dialisi peritoneale l'osso adinamico raggiunge una prevalenza del 50%. I dati istologici nella popolazione trapiantata sono ancora minori, ma in uno studio italiano recente emerge chiaramente che anche in questo caso l'osso normale ha una frequenza limitata, mentre è evidente la comparsa di un lieve ma costante disturbo dei processi di calcificazione, evidenziato dalla significativa presenza di un aumento della estensione della lesione osteoide (7). È pertanto evidente che i pazienti nefropatici hanno una elevata prevalenza di lesioni osteodistrofiche che risultano di differente tipo e gravità a seconda della condizione clinica.

## L'Osteoporosi

L'osteoporosi è un disordine scheletrico generalizzato, caratterizzato da compromessa resistenza ossea che predispone l'individuo a un aumentato rischio di frattura. La resistenza ossea riflette l'integrazione sia della quantità (densità) che della qualità ossea (8). Infatti, mentre tradizionalmente si riteneva che l'osteoporosi fosse caratterizzata esclusivamente da una minore quantità di osso mineralizzato, oggi appare chiaro che le alterazioni meccaniche dell'osso osteoporotico dipendono anche da modificazioni della microarchitettura, della geometria, delle attività di rimodellamento, turnover e mineralizzazione tessutale, e delle proprietà del collagene e della matrice ossee (9). Vengono definite primitive le forme di osteoporosi che compaiono dopo la menopausa (*postmenopausale*) o comunque con l'avanzare dell'età (*senile*), mentre secondarie le forme determinate da un ampio numero di patologie (*malattie endocrino metaboliche, mielo e linfoproliferative, reumatiche, renali, malassorbimento intestinale, malattie metaboliche del collagene*) e farmaci (*corticosteroidi, immunosoppressori, eparina*). Le fratture rappresentano la manifestazione clinica principale dell'osteoporosi, avendo importanti implicazioni sociali, economiche e sanitarie.

La diagnosi di osteoporosi viene effettuata mediante esame densitometrico che consente di misurare in modo accurato la massa ossea e in particolare la sua den-

sità minerale (*Bone Mineral Density-BMD*), espressa in  $\text{g}/\text{cm}^2$  di superficie ossea proiettata. L'entità della massa ossea infatti giustifica circa i 2/3 della resistenza dell'osso e la sua misura rappresenta, allo stato attuale, l'unico approccio diagnostico nel paziente osteoporotico, non essendo disponibili misure altrettanto semplici e accurate per la determinazione delle componenti qualitative della patologia. Secondo le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, la diagnosi di osteoporosi deve essere basata sulla valutazione con tecnica Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) della densità minerale ossea. L'unità di misura è rappresentata dalla deviazione standard dal picco medio di massa ossea. I range di riferimento più recenti sono quelli per il T-score Femorale di giovani donne, riportati nello studio NHANES III (10). Gli stessi valori devono essere utilizzati per la diagnosi di osteoporosi anche negli uomini. Un valore di T-score compreso tra -1.0 e -2.5 definisce la condizione di osteopenia e un valore di T-score inferiore a -2.5 definisce l'osteoporosi. Questo schema di classificazione consente di stratificare i pazienti in base al rischio di frattura.

La diagnosi di osteoporosi, basata sui valori di BMD, presuppone una corrispondenza tra massa ossea e densità minerale.

## Osteoporosi vs Osteodistrofia renale

Nel soggetto normale vi è corrispondenza tra massa ossea e densità minerale e quindi la diagnosi di osteoporosi può essere effettuata sostanzialmente in base all'esame densitometrico. Come già detto la massa ossea giustifica solo i 2/3 della resistenza dell'osso e quindi anche altri fattori possono essere implicati nella comparsa delle fratture o negli effetti della terapia, comunque al momento attuale questa valutazione diagnostica è la più accurata e semplice a disposizione.

In caso di insufficienza renale, come abbiamo visto, si sviluppa con frequenza assai elevata una patologia ossea che interessa in varia misura sia la struttura che la composizione minerale del tessuto e che può determinare un'alterazione significativa del rapporto tra volume di osso e quantità di calcio in esso contenuto. Tali modifiche si riscontrano sia nelle forme di osteodistrofia renale a basso che ad alto turnover. È pertanto evidente che in presenza di insufficienza renale viene meno il rapporto diretto tra volume di osso e sua densità minerale, modi-

ficando nettamente il potenziale diagnostico dell'esame densitometrico. Non bisogna comunque dimenticare che anche nei nefropatici possono essere presenti quelle condizioni cliniche responsabili dello sviluppo di osteoporosi. Oltre al fisiologico invecchiamento, si pensi alla scarsa attività fisica, alla menopausa nelle donne ovvero, più in generale, al frequente ipogonadismo degli uremici. In questo caso lo sviluppo di osteoporosi (sbilancio tra apposizione e riassorbimento osseo a favore del secondo) verrà a sovrapporsi a uno dei tipi di osteodistrofia renale descritti con risultati prevedibilmente diversi a seconda della patologia ossea sottostante. Da un punto di vista pratico si può prudentemente concludere che in caso di assenza di disturbi dei processi di calcificazione (come nell'osso adinamico) gli effetti istologici sono prevedibilmente simili a quanto avviene nel normale. Quindi in presenza di osso adinamico e nella fase molto precoci della insufficienza renale cronica (filtrato glomerulare  $>60 \text{ mL}/\text{min}$ ), quando le alterazioni biochimiche dell'iperparatiroidismo sono in genere assenti, a fronte di una riduzione della densità minerale ossea con la DXA, può essere appropriato parlare di osteoporosi. In tutti gli altri casi, in presenza di bassi valori di BMD, è opportuno riferirsi a una generica condizione di osteopenia metabolica uremica, che peraltro presenta un'elevata incidenza tra i pazienti affetti da insufficienza renale cronica sia in terapia conservativa che sostitutiva (11).

Da un punto di vista clinico, a parte il significato del valore densitometrico, occorre considerare che il rischio di frattura nei pazienti nefropatici è diverso rispetto alla popolazione osteoporotica. Infatti l'insufficienza renale cronica determina un aumento della prevalenza di fratture e deformità ossee, sia nella predialisi che in dialisi, a prescindere dalla presenza di osteoporosi (12). Un'analisi trasversale dello studio NHANES III, ha evidenziato che l'insufficienza renale cronica moderata-severa è indipendentemente associata con un aumento di circa due volte di rischio di frattura dell'anca (13). Nella popolazione dialitica il tasso di incidenza annua di frattura dell'anca è in media circa pari all'1% e al 2.6% per tutti i tipi di frattura (14). I fattori correlati con questo aumentato rischio comprendono: malnutrizione, assunzione di glicocorticoidi, alterati livelli di paratormone ed effetti legati alla durata della terapia sostitutiva (15). Nonostante il riscontro di un'alta prevalenza di fratture la relazione del rischio con i livelli di BMD nell'IRC non è univoca.

Nickolas et al (13) in una recente review, hanno sottolineato che la maggior parte dei dati presenti in letteratura suggeriscono che i valori di BMD non consentono una valutazione esatta del rischio di frattura nei pazienti con insufficienza renale. Questo limite deriva dal fatto che la compromissione della resistenza meccanica dell'osso uremico è multifattoriale e risulta solo in parte dalla ridotta densità minerale. Un peso importante hanno sicuramente le anomalie del turnover osseo e le alterazioni della microarchitettura tessutale, per le quali risulta difficile attualmente una precisa determinazione. Tra i parametri predittivi di frattura, oltre l'età, sono risultati il sesso femminile, un precedente trapianto renale e i livelli ridotti di albumina (16) ovvero la durata del trattamento dialitico (17). È stata riportata un'associazione con i livelli di PTH ma non con quelli di Ca e P, mentre la mortalità è comunque aumentata nei fratturati rispetto ai non fratturati (18).

## Indicazioni terapeutiche

Il dilemma principale riguarda l'uso dei farmaci per la cura della osteoporosi nel paziente uremico. In generale la terapia deve essere anzitutto quella dell'iperparatiroidismo secondario, secondo la prassi usuale. L'uso dei farmaci anti-riassorbitivi, quali bisfosfonati e SERM, presuppone una diagnosi certa di osteoporosi, considerando anche il ricorso alla biopsia ossea. Qualora si decida di usarli in un paziente nefropatico, occorre avere ben presente il rischio di peggiorare l'osteopatia adinamica e le lesioni osteomalaciche in genere e il rischio di accumulo per quelli con clearance renale.

### Indirizzo degli Autori:

Sandro Mazzaferro, MD  
Dipartimento di Scienze Cliniche  
Viale del Policlinico, 155  
00161 Roma  
sandro.mazzaferro@uniroma1.it

## Bibliografia

- Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69(11): 1945-53.
- Swarthout JT, D'Alonzo RC, Selvamurugan N, Partridge NC. Parathyroid hormone-dependent signaling pathways regulating genes in bone cells. *Gene* 2002; 282(1-2): 1-17.
- Malluche HH, Koszewski N, Monier-Faugere MC, Williams JP, Mawad H. Influence of the parathyroid glands on bone metabolism. *Eur J Clin Invest* 2006; 36 (Suppl 2): S23-33.
- Ballanti P, Coen G, Braga Marazzan GM, Mazzaferro S, Cereda E, Bonucci E. Calcium density measurement in histological sections of trabecular bone of uremic patients. *Ital J Mineral Electrolyte Metab* 1997; 11: 55-60.
- Mazzaferro S, Ballanti P, Matera G, Otranto G, Barresi G, Albanese C. Diagnostic value of dual energy X ray absorptiometry in renal osteodystrophy. *Calcif Tissue Int* 2003; 72(4): 341.
- Coen G, Mazzaferro S, Ballanti P, et al. Renal bone disease in 76 patients with varying degrees of predialysis chronic renal failure: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(5): 813-9.
- Rolla D, Ballanti P, Morsano L, et al. Bone disease in long-term renal transplant recipients with severe osteopenia: a cross-sectional study. *Transplantation* 2006; 81: 915-21.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. *JAMA* 2001; 285: 785-95.
- Seeman E. Bone Quality. *Osteoporos Int* 2003; 14 (Suppl 5): S3-7.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton III JL, Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008; 42: 467-75.
- Cunningham J, Sprague SM. Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 566-71.
- Gal-Moscovici A, Sprague SM. Osteoporosis and chronic kidney disease. *Semin Dial* 2007; 20: 423-30.
- Nickolas TL, McMahan DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(11): 3223-32.
- Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease.



- Kidney Int 2000; 58: 396-9.
15. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006; 70: 1358-66.
  16. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, et al. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 287-93.
  17. Coco M, Rush H, Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 2002; 288: 3014-018.
  18. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006; 70(7): 1358-66.
  19. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 58(1): 396-9.
  20. Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(1): 149-56.
-