

EFFETTI DEL TRAPIANTO DI RENE SULL'OSSO: OSTEOPOROSI O ALTRO?

D. Rolla

Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliera Universitaria "San Martino", Genova

Effects of kidney transplantation on bone: osteoporosis or other?

Post-transplant bone disease is a heterogeneous osteodystrophy because the effects of age, gender, persistent hyperparathyroidism, corticosteroid and calcineurin inhibitor therapy are superimposed. The decrease in bone mass is particularly prominent during the first 6 months after kidney transplantation and is associated with an increased number of fractures. Bone mineral density measurements do not predict bone histology. Bone biopsy reveals heterogeneous lesions, which differ during the early and later phases after transplant. Interestingly, the cases of osteoporosis (BV/TV <15%) are comparatively few, and biopsies in later phases show delayed mineralization as a common finding, and a generalized prevalence of osteomalacic lesions. Bone histology could be a useful tool to delineate the underlying histological alterations in such patients in order to develop adequate therapeutic strategies. (G Ital Nefrol 2008; 25: 432-40)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:Renal
osteodystrophy,
Osteomalacia,
Osteoporosis,
Transplantation**PAROLE CHIAVE:**Osteodistrofia
uremica,
Osteomalacia,
Osteoporosi,
Trapianto✉ **Indirizzo degli Autori:**Dr. Davide Rolla
Divisione di Nefrologia
Dialisi, Trapianto
Ospedale S. Martino
Largo R. Benzi
16132 Genova
e-mail: davide.rolla@hsanmartino.it**INTRODUZIONE**

L'osteopatia post-trapianto è una malattia ossea complessa, derivante dalle interazioni tra l'evoluzione dei processi patologici ereditati dall'uremia e i fattori peculiari relativi al trapianto di rene.

L'osso uremico che si affaccia all'opportunità del trapianto di rene presenta una gamma di osteopatie ad alto e basso turnover con differente incidenza (1). La più recente analisi istopatologica sulla popolazione dializzata risale ormai al 1993, Sherrard (2); la tipologia dell'osteodistrofia uremica osservata era questa: aumento dei processi di rimodellamento con fibrosi peritrabecolare (malattia ossea da iperparatiroidismo) di lieve entità (15%) od in forma franca (30%), osteite fibrosa associata a difettosa mineralizzazione (osteopatia mista) nell'11% dei casi, difettosa mineralizzazione della matrice osteoide nelle trabecole neoformate (osteomalacia pura) solo nel 2%, immobilità dei processi di rimodellamento associata a povertà cellulare sia sulle superfici di riassorbimento che su quelle di apposizione (malattia adinamica) in circa il 40-45% dei pazienti.

A queste eterogenee alterazioni si può affiancare la presenza di un'osteoporosi post-menopausale o senile

(considerata l'età avanzata della popolazione uremica) non quantificabile con esame densitometrico, perché la densità dell'osso mineralizzato valutata con DEXA, con tecnica ad ultrasuoni o con QCT vertebrale, risente delle alterazioni del rimodellamento scheletrico succitate (per es. l'iperparatiroidismo di grado lieve-medio ha effetto osteopenizzante, quello di grado severo con osteosclerosi incrementa invece i dati densitometrici). Le diagnosi di osteoporosi "tout court" fatte con i criteri OMS sulla base del T-score (<2.5) non sono applicabili né all'uremico, né tantomeno al soggetto trapiantato, ove solo la biopsia ossea può chiarire l'istotipo della malattia ossea che sottende gravi deficit densitometrici.

Il trapianto di rene determina la correzione soltanto di alcune alterazioni del metabolismo minerale del soggetto uremico, rinormalizzando lentamente la sintesi di calcitriolo e attenuando l'ipersecrezione di paratormone, ma permane a lungo alterata l'omeostasi di calcio, fosforo e magnesio.

La terapia immunosoppressiva inoltre, in primis corticosteroidi ed inibitori della calcineurina, condiziona pesantemente l'evoluzione dell'osteopatia post-trapianto, che è per definizione un'osteodistrofia "in itinere", che si modifica in base all'epoca del trapianto.

DENSITOMETRIA OSSEA E ALTERAZIONI ISTOPATOLOGICHE PRECOCI (6-12 MESI)

La maggioranza degli studi densitometrici impiega la *dual energy X-ray absorption* (DEXA) e valuta la densità della testa femorale, che contiene sia osso trabecolare che compatto, e quella della colonna lombare, composto in netta prevalenza da osso trabecolare. Questa distinzione è importante, perché la componente trabecolare risente particolarmente degli effetti negativi dei corticosteroidi, mentre quella corticale costituita da osso compatto è fortemente influenzata dall'evoluzione dell'iperparatiroidismo secondario.

Nella Tabella I vengono riportati gli studi maggiormente rappresentativi.

La maggioranza dei lavori pubblicati dimostra una significativa riduzione della densità minerale, prevalente nei primi 6 mesi e mediamente pari al 3-5%; solo due studi [Berczi et al. (3) e Josephson (4)], rilevano un significativo incremento della densità minerale al *follow-up* densitometrico. Ad eccezione di queste due segnalazioni, la perdita di densità minerale appare costante, indipendentemente dalla supplementazione calcica (5-13).

L'analisi della Tabella I mostra inoltre un recupero della densità minerale tra i 6 e 12 mesi, presumibilmente frutto della riduzione della dose steroidea, mentre ciò si verifica in misura assai modesta alla DEXA

femorale, perché essa risente maggiormente degli effetti del PTH ed è noto che la risoluzione dell'iperparatiroidismo secondario è lenta e spesso incompleta.

Le lesioni istopatologiche rilevate nelle fasi precoci del post-trapianto rispecchiano in parte la riduzione della densità minerale sovradescritta, per riduzione del numero o malfunzionamento sia della quota cellulare osteoblastica, che di quella osteoclastica. Nella Tabella II sono riassunti i reperti istopatologici più significativi.

I rilievi istomorfometrici si differenziano per l'epoca di osservazione: negli anni '90 al momento del Tx prevaleva l'osteopatia "ad alto turnover" da iperparatiroidismo secondario ed una quota significativa dei soggetti (20%) presentava depositi di Alluminio, le osservazioni istopatologiche dopo il 2000 fanno invece osservare un'osteopatia eterogenea al momento del trapianto, con prevalenza di osteopatia "a basso turnover", da malattia adinamica dell'osso. In entrambi i gruppi, tuttavia, le biopsie effettuate a 6 mesi da Tx fanno rilevare una riduzione costante del numero degli osteoclasti, un lieve decremento della matrice osteoide, un'attenuazione dell'attività osteoblastica ed un iniziale allungamento del tempo di mineralizzazione (14-18). La perdita del numero e della funzione osteoblastica è attribuibile ad apoptosi degli stessi e all'induzione di una fase di riposo metabolico (dalla forma cuboidale "attiva" a quella appiattita "quiescente"). A

TABELLA I - EVOLUZIONE DELLA DENSITÀ MINERALE (DEXA VERTEBRO [LS]-FEMORALE [FN])

Autore et al.	N.	LS 6 mm (% DS)	LS 12 mm (% DS)	FN 6 mm (% DS)	FN 12 mm (% DS)	Pred 6 mm g	Pred 12 mm g
Wissing, 2005 (5)	44	ND	-1.35±1.28	ND	+0.8±1.1	2.8±0.45	3.6±0.9
ter Meulen, 2004 (6)							
ultra low dose	135	-1.3±4.0	0.8±5.8	-1.4±5.1	-0.9±9.3	0.3	0.3
low-dose	126	-2.3±4.2	-0.1±8.9	-1.4±5.1	-0.8±8.9	1.4	1.5
Torres, 2004 (7)	35	-3.1±7.1	-4.9±5.9	-1.75±2.8	-2.6±6.2	2.8±0.7	6.3±1.0
Josephson, 2004 (4)							
control	17	-1.8±4	-1.7±5.9	1±4.9	1.7±7.4	5.4±3.4	7.1±4.2
calcium	10	-5.6±2.1	3.6±1.9	-0.1±4.9	0.7±4.1		
Mikuls, 2003 (8)	45	-0.03±2.4	ND	0.004±0.5	ND	4.2±1.1	ND
Berczi, 2003 (3)	159	4	13	-7.6	-8.4	4.3	5.9
De Sevaux, 2002 (9)	46	-5±4.7	ND	-4±6.0	ND	2.3±0.4	ND
Grotz, 2001 (10)	36	-6.1±5.3	-6.5±5.4	-7.9±4.5	-7.7±6.5	5.1±1.1	6.8±1.3
Casez, 2002 (11)	33	-7.0±0.9	-6.2±0.9	-4.3±1.0	-4.3±1.0	4.9±0.7	7.8±0.8
Talalaj, 1996 (12)	36	ND	-7.1±6.7	ND	-5.5±7.5	ND	12.7±4.3
Horber, 1994 (13)	34	-8.0	ND	-2.5	ND	5.5±0.4	ND

LS: lumbar spine; FN: femoral neck; Pred: prednisone (dose cumulativa); ND: non determinato

TABELLA II - ALTERAZIONI ISTOPATOLOGICHE OSSEE PRECOCI (6 MESI)

Indici istomorfometrici	N. Pz	BV/TV (%)	OV/BV (%)	Ob.S/BS (%)	Oc.S/BS (%)	MIT (gg)
Julian, 1991 (14)	20					
pre-Tx		19±6.9	4.3±4.7	7.5±7.1	3.6±3.0	27.9±18.2
post-Tx		19.1±7.7	4.7±2.3	6.4±4.6	1.5±1.0	61.9±43.5
Martins, 2000 (15)	8					
pre-Tx		ND	ND	5.7±6.6	ND	ND
post-Tx		ND	ND	6.5±5.4	ND	ND
Cruz, 2000 (16)	20					
pre-Tx		30[21-46]	3.9[0.6-75]	1.4[0-34]	0.2[0-3.7]	365[11-365]
post-Tx		30[22-51]	4.8[0.3-29]	1.5[0.2-5.6]	0.2[0.0-0.08]	346[78-365]
Haas, 2003 (17)	12					
pre-Tx		25±2	1.4±0.6	7.6±1.5	3.2±1.5	ND
post-Tx		26±1	2.2±0.6	2.6±1.3	0.4±0.3	ND
Coco, 2000 (18)	8					
pre-Tx		28.6±4.5	ND	ObN°/BL	OcN°/BL	ND
post-Tx		25.7±10.1	ND	40±57	8.7±12	ND

BV/TV: volume osseo rispetto al volume tot.; OV/BV: volume osteoide rispetto al volume osseo; Ob.S/BS. superficie occupata dagli osteoblasti; Oc.S/BS superficie occupata dagli osteoclasti; MIT: tempo di mineralizzazione.

fronte di tali rilievi, manca però la riduzione reale del volume osseo (BV/TV) che contraddistingue, dal punto di vista istologico, l'osteoporosi "vera".

Sul piano istopatologico, infatti, l'osteoporosi può essere definita come un'osteopatia essenzialmente caratterizzata dalla riduzione del volume osseo (BV/TV <15%) senza apprezzabili variazioni delle caratteristiche strutturali e chimico-fisiche della matrice (19).

Rojas ha studiato in dettaglio le modificazioni precoci della biologia degli osteoblasti con metodica TUNEL (*terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated uridine triphosphate nick and labeling*), utilizzata per valutare la frammentazione del DNA e cogliere i segni precoci di apoptosi. Venti soggetti che presentavano un'osteodistrofia renale (eterogenea) al momento del Tx venivano studiati con biopsie effettuate poco dopo la sostituzione d'organo (range=22-160 gg). Nove pazienti dimostravano cellule TUNEL positive, segno di apoptosi precoce e tale reperto era prevalente nei soggetti con osteomalacia, osteopatia mista e malattia dinamica dell'osso. Un'osservazione interessante fu che esisteva una correlazione significativa tra valori di fosforemia e apoptosi osteoblastica (2.3±0.4 mg/dL vs 3.4±0.8 nei soggetti TUNEL negativi; P<.01). Veniva altresì confermata la conosciuta correlazione tra dose di steroide e apoptosi (P<.05), mentre elevati livelli di PTH sembravano svolgere una funzione "protettiva" nei confronti dell'apoptosi (20).

TEST DI VERIFICA

1) La perdita di massa ossea, valutata con DEXA vertebro-femorale, nei primi sei mesi di Tx è pari a:

- <1%
- 3-5%
- Tra il 6 e il 10%
- >10%
- >20%.

2) Cosa s'intende per osteoporosi?

- Immobilità dei processi di rimodellamento
- Aumento dei processi di rimodellamento osseo
- Riduzione del volume osseo <15%
- Difettosa mineralizzazione della matrice osteoide
- Fibrosi peritrabecolare.

3) L'apoptosi osteoblastica osservata nelle fasi iniziali del trapianto correla:

- Solo con l'ipofosforemia
- Solo con l'iperparatiroidismo secondario
- Con le dosi di inibitore dell'anticalcineurico
- Solo con le dosi di steroide
- Sia con l'ipofosforemia che con le dosi di steroide.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

RISCHIO DI FRATTURA E ALTERAZIONI ISTOPATOLOGICHE TARDIVE

La particolare suscettibilità dello scheletro alle fratture è nota e, nelle casistiche più rilevanti (*Ramsey-Goldman - Durieux*), il rischio quantificato è tra 0.032 e 0.039 per anno, con incidenza di frattura 5 volte più elevata (rispetto alla norma) nei soggetti di sesso maschile e ben 34 volte più probabile nelle donne (21, 22). Dato interessante è che le osservazioni epidemiologiche a 2, 5 ed a 8 anni dal Tx fanno rilevare un rischio di frattura costante, che non si modifica con il protrarsi nel tempo del Tx (23).

Una categoria a parte è costituita dai soggetti diabetici, in cui il rischio di frattura a 5 anni dal Tx è del 48%. La genesi di tale abnorme incidenza va ascritta alla complessa interazione tra le lesioni a basso *turnover* del diabete mellito (depressione della *Bone Formation Rate*, ritardo della riparazione delle lacune osteoclastiche) secondarie alla microangiopatia e alla polineuropatia (24), con i danni prodotti dalla terapia steroidea, la cui posologia nel trapianto combinato rene-pancreas resta comunque più elevato (dose cumulativa/1 anno nel Tx di rene singolo <10 g, nel Tx combinato rene/pancreas circa 15-18 g) (25).

Un dato epidemiologico interessante al riguardo è che, per i soggetti diabetici, il rischio di frattura è equamente diviso tra i sessi, con una certa prevalenza delle fratture appendicolari (*in primis* al piede) nei soggetti di sesso femminile (26).

Il secondo gruppo ad alto rischio è indubbiamente costituito dalle donne in epoca menopausale sottoposte a trapianto di rene, che, nel computo dell'incidenza di fratture della popolazione femminile trapiantata, contribuiscono in misura preponderante, con una quota pari all'80% (26, 27).

Le lesioni istopatologiche osservate nel trapianto

renale di lunga durata appaiono diverse da quanto osservato nelle fasi precoci. Sebbene le caratteristiche clinico-umorali ed anamnestiche dei pazienti sottoposti a biopsia ossea appaiono alquanto eterogenee (persistenza o meno di iperparatiroidismo più o meno florido, inclusione di pazienti con T-score differenti, anamnesi positiva per nefropatie glomerulari proteodisperenti o sottoposte ad intensivi trattamenti steroidei, funzione renale normale o inserimento di soggetti con funzione renale già depressa), l'analisi comparata dei dati istomorfometrici ed istodinamici degli studi biotipici più rappresentativi evidenzia un dato comune, costituito dalla mineralizzazione ritardata, malgrado livelli di calcitriolo nel *range* della norma.

Nella Tabella III sono riassunti i principali studi istomorfometrici dell'osteopatia nel trapianto di lunga durata (28-31).

Nello studio di maggior estensione (57 pazienti) e di impianto sperimentale più profondamente analitico degli aspetti istopatologici (*Monier-Faugere*), veniva rilevata una preponderanza di osteopatia a basso *turnover* a 5, 6 anni dal Tx; si trattava di Pazienti che presentavano un'alta dose cumulativa di steroide (18 g nel 1 anno dal Trapianto) e il ridotto *turnover* era correlato con la dose cumulativa dello stesso, ma, sorprendentemente, il numero degli osteoblasti e degli osteoclasti era normale o leggermente elevato e abnormemente allungato era il tempo di mineralizzazione (280 ± 43.4 gg), malgrado il ripristino di normali livelli di $1.25\text{OH}^2\text{D}^3$ (29).

Nella nostra personale casistica, seppure eterogenee siano state le alterazioni rilevate, vi è una concordanza con lo studio sovradescritto, con prevalenza delle lesioni osteomalaciche, in forma di osteomalacia pura (Fig. 1), di osteoporomalacia o d'iperostoidosi non osteomalacica (Fig. 2). Relativamente meno frequente e con netta prevalenza in donne in epoca menopausale, l'osteoporosi pura (Fig. 3).

TABELLA III - ALTERAZIONI ISTOPATOLOGICHE OSSEE TARDIVE (>5 ANNI)

Autore	AA. dal Tx	N. casi	BV/TV (%)	OS/BS (%)	ES/BS (%)	BFR $\text{mm}^3/\text{cm}^3/\text{anno}$	MLT (gg)
Cueto-Manzano, 1999 (28)	10.5 \pm 1.5	45	(Z score) -1.8 \pm 1.5	(Z score) -2.2 \pm 3.3	(Z score) 2.3 \pm 5.5	(Z score) -4.1 \pm 8.7	(Z score) ND
Monier-Faugere, 2000 (29)	5.6 \pm 0.8	57	18.6 \pm 0.84 (17-22)	40.1 \pm 2.77 (3-38)	3.43 \pm 0.53 (0.1-6)	21.6 \pm 5.76 (11-110)	280 \pm 43.4 (13-58)
Carlini, 2000 (30)	7.5 \pm 5.7	25	18.2 \pm 4.4 (21.2 \pm 5.1)	23.7 \pm 7.9 (14.2 \pm 7.7)	11.4 \pm 4.3 (3.6 \pm 1.1)	21.9 \pm 36 (47 \pm 25)	52.1 \pm 29 (21.3 \pm 2.3)
Rolla, 2006 (31)	8 \pm 1.8	16	17.06 \pm 1.1 (19.01 \pm 0.48)	13.8 \pm 2.2 (9.58 \pm 0.73)	1.6 \pm 0.3 (1.52 \pm 0.13)	21.9 \pm 3.65 (24.09 \pm 36)	41.7 \pm 6.1 (33.8 \pm 3.85)

BV/TV: volume osseo rispetto al volume tot.; OS/BS: superficie osteoide rispetto alla superficie ossea; ES/BS superficie erosa dagli osteoclasti; BFR: quota di tessuto osseo neoformato; MLT: tempo di mineralizzazione.

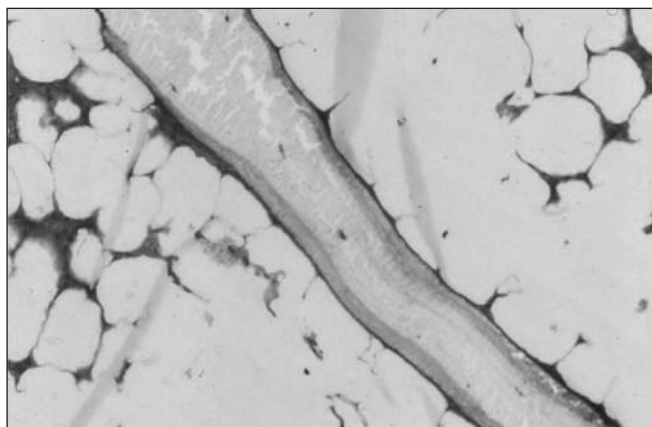


Fig. 1 - Osteomalacia. Trabecola ossea caratterizzata, ai due lati, da due estesi orli di osteoide non mineralizzato, privi di osteoblasti attivi. Osso non decalcificato; Blu di Metilene - Azzurro II, 25x.

Un elemento originale del nostro studio era costituito dall'osservazione che soltanto i soggetti con comprovata sindrome osteopenico-osteoporotica (nella fattispecie in netta prevalenza donne in età menopausale) presentavano fratture (singole o multiple) studiate con morfometria vertebrale mediante MXA (31).

CAUSE DI PERDITA DI MASSA OSSEA NEL POST-TRAPIANTO

L'impatto dell'intervento di sostituzione d'organo sulla massa ossea è proteiforme, ed include non soltanto i farmaci anti-rigetto, ma anche i disordini degli elettroliti ed il persistere dell'iperparatiroidismo secondario.

DISORDINI ELETTROLITICI

Fosforo

L'ipofosfatemia persistente nel post-trapianto è un reperto pressoché obbligato e viene distinto in una forma acuta (in risoluzione entro le prime due settimane dal trapianto) ed una forma cronica (persistente oltre i 6 mesi dalla sostituzione d'organo) (32). Se associata ad ipercalcemia è facilmente spiegata dal persistere di grave iperparatiroidismo secondario, che riduce il riassorbimento tubulare dei fosfati, ma, in un numero considerevole di Pazienti, l'ipofosfatemia si sviluppa in assenza d'iperfunzione paratiroidea. Gli inibitori della calcineurina inibiscono il co-trasporto Na/P nel tubulo prossimale contribuendo all'ipofosfatemia (33), ma il loro effetto fosfaturico è trascurabile. D'altro peso fisiopatologico è l'azione delle fosfatonine, fattori umorale che inducono fosfaturia indipendentemente dal PTH (34). Alcuni studi dimostrano che il siero ottenuto da pazienti in un'epoca precoce del

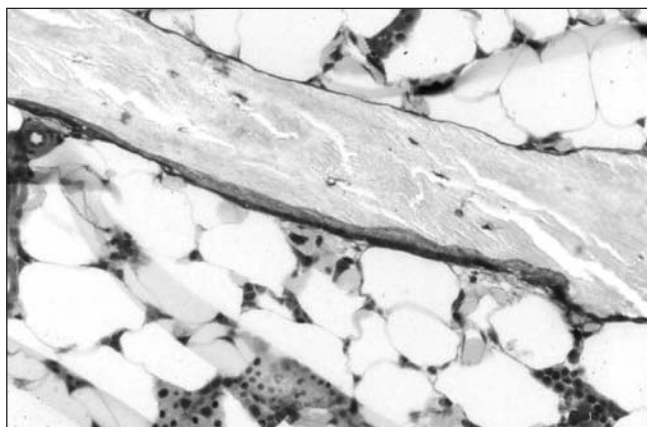


Fig. 2 - Iperosteoidosi non osteomalacica. Trabecola ossea in cui si riconosce, nel margine inferiore, un orlo di osteoide delimitato da una fila di osteoblasti attivi. Osso non decalcificato; Blu di Metilene - Azzurro II, 25x.

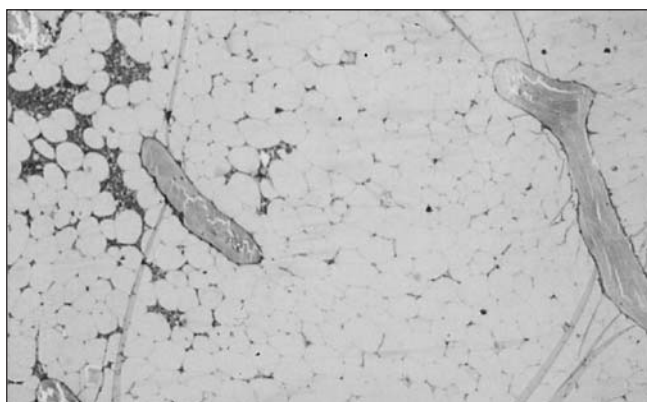


Fig. 3 - Osteoporosi franca. Le trabecole ossee, assottigliate, assumono l'aspetto cosiddetto pseudofratturato (cioè non sono più in continuità l'una con l'altra a costituire un reticolo), con perdita di connessione tra le trabecole e sovvertimento della microarchitettura trabecolare. Il midollo emopoietico è ampiamente sostituito da adipociti. Osso non decalcificato; Blu di Metilene - Azzurro II, 10x.

post-Tx inibiscono il trasporto Na/P nel tubulo prossimale del rene di Opossum, mentre aumentano l'espressione del co-trasportatore Na/P-mRNA, indipendentemente dal paratormone (35). Il *fibroblast growth factor-23* (FGF-23), una delle "fosfatonine" già identificate, induce iperfosfaturia ed ipofosfatemia quando somministrato a topi normali e l'esposizione protratta all'FGF-23 nei criceti induce ipofosfatemia ed osteomalacia (36). Esso, inoltre, riduce l'mRNA dell'1-alfa idrossilasi facilitando così il ritardo di mineralizzazione osservato. Le fosfatonine, dunque (FGF-23 ed altre non ancora identificate), contribuiscono alla genesi, non solo dell'ipofosfatemia, ma anche delle alterazioni dell'osteoblastogenesi e dell'apoptosi osteoblastica. Esistono poi cause extrarenali che contribuiscono all'ipofosfatemia, quali l'uso di antiacidi, la "hungry bone disease" che segue la risoluzione dell'iperparatiroidismo, ed una lenta rinormalizzazione dei livelli di

1.25 OHD3, che svolge un ruolo predominante nell'assorbimento intestinale e nel riassorbimento tubulare dei fosfati.

I glucocorticoidi, inoltre, riducono, seppure moderatamente, l'assorbimento intestinale e il trasporto tubulare dei fosfati (37).

Va sottolineato inoltre che, se il prodotto CaxP risulta persistentemente <30, i processi di mineralizzazione della matrice si riducono drasticamente.

Calcio

Una lieve ma protratta ipocalcemia (correggibile con sali di calcio e dosi soprafisiologiche di calcitriolo) contraddistingue la maggior parte dei trapianti renali. L'omeostasi calcica risulta persistentemente alterata per l'inibizione dell'assorbimento intestinale e tubulare indotta dai corticosteroidi e per la lenta rinormalizzazione dell'1.25OHD3 (38).

Meno comune è l'emergere di ipercalcemia, che complicava un terzo dei trapianti negli anni tra il '70 e il '90, per lo scadente controllo dell'iperparatiroidismo secondario in quegli anni. Nello studio di David veniva segnalata un'ipercalcemia persistente dopo 1 anno dal trapianto in 5/22 pazienti già ipercalcemici durante il trattamento dialitico prima del trapianto (39). Recentemente, è stato segnalato il riscontro di un'ipercalcemia associata ad una forma di relativa adinamia dell'osso: in 17 pazienti ipercalcemici sottoposti a biopsia ossea, ben 8 presentavano una osteopatia a basso turnover (40).

Magnesio

Il bilancio del magnesio si mantiene a lungo negativo e ciò contribuisce all'osteopatia post-trapianto, poiché gli inibitori della calcineurina e l'iperparatiroidismo persistente, aumentandone l'escrezione urinaria, mantengono costantemente ipomagnesiemici i pazienti (32). L'effetto della cisclosporina sul bilancio del magnesio è stato osservato in soggetti sottoposti a trapianto di midollo osseo e a pazienti con uveite autoimmune in terapia con CsA (41). L'escrezione frazionata del Mg risultava aumentata, così come accade nei soggetti sottoposti a Tx di rene.

TEST DI VERIFICA

4) Il rischio di frattura per donne in epoca perimenopausale, sottoposte a trapianto di rene, è aumentato di:

- a. 30 volte
- b. 50 volte

- c. Circa 10 volte
- d. Circa 20 volte
- e. Non è significativamente aumentato.

5) Qual è la lesione istopatologica costante, osservata in tutti gli studi, dell'osteopatia del trapianto di medio-lungo termine?

- a. Aumento degli osteoclasti
- b. Riduzione degli osteoblasti
- c. Riduzione della BFR
- d. Allungamento del tempo di mineralizzazione
- e. Riduzione del volume osseo (BV/TV).

6) Nel trapiantato renale di medio-lungo termine, qual è l'osteopatia prevalente?

- a. Osteite fibrosa
- b. Prevalenza di lesioni di tipo osteomalacico
- c. Osteoporosi
- d. Persistenza delle lesioni da amiloidosi dialitica
- e. Persistenza della malattia adinamica dell'osso.

FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI

Corticosteroidi

L'azione degli steroidi si esplica in molteplici modi e le conoscenze sull'azione osteopenizzante non sono ancora compiutamente note. È risaputo che esso riduca l'assorbimento intestinale di calcio e fosfati ed aumenti l'escrezione urinaria degli stessi. Il bilancio calcico negativo si traduce in transitorie ipocalcemie, che stimolano l'increzione di PTH, già aumentato per il progresso iperparatiroidismo secondario. L'azione principale dell'ormone si esplica però sul rimodellamento osseo in diversa sequenza e secondo siti differenti.

Inizialmente, nelle somministrazioni *short-term*, l'azione dello steroide sembra favorire l'attività osteoblastica, poiché stimola le "bone morphogenetic protein" (BMP), citochine che mediano la differenziazione degli osteoblasti; in particolare la BMP-6 viene fortemente stimolata ed è dimostrato che la sua concentrazione aumenta di circa 6 volte. Purtroppo, però, lo steroide stravolge l'effetto sopraddetto perché accelera l'apoptosi dei precursori degli osteoblasti, che originano da una complessa differenziazione di cellule staminali di origine mesenchimale in cellule osteoprogenitrici (42). Dubbia è l'azione sugli osteoclasti, forse mediata da un'inibizione della produzione di calcitonina.

Nel lungo termine invece, i corticosteroidi causano apoptosi degli osteoblasti e in minor misura degli osteociti e ciò riduce il turnover osseo e la sintesi di nuovo tessuto (43). Inoltre, lo steroide influenza la sintesi dell'*insulin-like growth factor-1* (IGF-1), attivatore osteoblastico, inibendone la trascrizione genica (44). Un altro

importante effetto sull'apparato muscolo-scheletrico, è quello assai negativo sul metabolismo proteico muscolare, per la degradazione di proteine muscolari indotta da neoglucogenesi protidica (45). L'astenia muscolare rallenta la riabilitazione post-operatoria e l'allettamento aggrava la perdita di massa ossea. Inoltre viene inibita la sintesi degli ormoni sessuali, la cui riduzione si riflette in una scadente attività osteoblastica. L'effetto dello steroide è dose-dipendente, ma anche dosi <7.5 mg/die, che si ritenevano un tempo non osteopenizzanti, sono deleterie per la massa scheletrica (46).

Ciclosporina ed FK

Gli effetti dei due farmaci sul metabolismo osseo sono controversi, ma complessivamente esercitano un effetto osteopenizzante. I due farmaci anticalcineurini esplicano la loro azione legandosi alla calciofilina ed inattivando la calcineurina. Ciò da un lato inibisce la produzione o la trascrizione non soltanto di IL-2 (effetto immunodepressore desiderato), ma anche di IL-1, IL-4, TNF-alfa e dall'altro stimola la produzione di TGF-beta ed IL-13, tutte citochine coinvolte nei processi di rimodellamento. La sperimentazione *in vivo* su ratti effettuata nel 1988 da Movsowitz (47), somministrando CsA a dosi crescenti, dimostra un'osteopenia ad alto *turnover* che risulta dipendente dalla dose e dalla durata del trattamento. Nell'uomo, in uno studio clinico di Aubia del 1988 (48), biopsie ossee ripetute a distanza di 1 anno, in soggetti trapiantati, trattati con azatioprina+steroidi o con CsA+steroidi, facevano rilevare che soltanto i pazienti in terapia CsA+steroidi mantenevano esuberanti valori di matrice osteoide dopo 1 anno dal trapianto, pur dimostrandosi un fisiologico declino dell'iperparatiroidismo secondario. Malgrado questi effetti sul metabolismo osseo, alcuni Autori sottolineano che è proprio l'attivazione del *turnover* osseo indotto dai calcineurinici a controbilanciare gli effetti dello steroide, che assopisce l'attività metabolica di apposizione ossea (49). La CsA inoltre stimola prepotentemente la sintesi di osteocalcina, una proteina strutturale non collagenica dell'osso, il cui significato fisiologico è stato recentemente rivisitato (50). La proteina, infatti, è rilasciata dagli osteoblasti nella matrice, ma essa è un potente fattore chemiotattico per gli osteoclasti ed è quindi un indicatore metabolico ibrido, indicatore sia di attività osteoblastica che osteoclastica. Va sottolineato che l'osteocalcina è l'unico marker biomorale di *turnover* osseo che è costantemente modificato nel post-trapianto, a differenza dell'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, dell'N-telopeptide e dei *crosslink*; esso cala rapidamente nell'immediato post-trapianto per il declino dell'iperparatiroidismo e per l'effetto di inibizione dell'osteoblasta prodotto dagli alti dosaggi dello steroide,

successivamente, dopo circa 1 anno dal Tx, invariabilmente aumenta in modo significativo e il suo innalzamento è presumibilmente ascrivibile all'uso degli inibitori della calcineurina. È, come detto, probabilmente un marker reale di attivo rimodellamento osseo, perché epifenomeno nel contempo di apposizione osteoblastica e di riassorbimento osteoclastico.

IPERPARATIROIDISMO PERSISTENTE

La persistenza di un iperparatiroidismo secondario è un reperto molto frequente nei soggetti trapiantati e, stando all'indagine epidemiologica più vasta, effettuata su 1332 trapiantati (Evenepoel), circa il 4% dei trapiantati va incontro a PTX nei due anni successivi al trapianto per iperparatiroidismo ipercalcemico. Tra gli elementi che possono identificare i soggetti più esposti a questa evenienza, lo studio suddetto identifica tre elementi: PTH >168 pg/mL associato a Ca Tot. >10.5 mg/dL e a fosfatasi alcalina >185 U/L (51).

Il permanere di un iperparatiroidismo condiziona il persistere di un'osteopatia ad alto *turnover*; tuttavia ciò non sembra influenzare significativamente il rischio di frattura (52). Paradossalmente, le turbe della funzione osteoblastica rilevate nelle fasi precoci del trapianto sono contrastate da livelli sopra-fisiologici di PTH, perché il paratormone non soltanto ha un effetto favorente la proliferazione osteoblastica, ma inibisce l'apoptosi e ciò spiega la quota assai ridotta di apoptosi osteoblastica osservata nei trapiantati con elevato PTH (20, 53).

TEST DI VERIFICA

7) La somministrazione di inibitori della calcineurina determina un'osteopatia ad alto *turnover*, osteopenizzante. Quale parametro istologico definisce meglio l'azione patologica del farmaco sul metabolismo osseo?

- Bone volume/total volume
- Eroded surface/bone surface
- Osteoid volume/total volume
- Bone Formation Rate
- Mineralization lag time.

8) L'aumento dell'osteocalcina, pressoché costante nel trapiantato renale, è ascrivibile prevalentemente a:

- Terapia steroidea
- Iperparatiroidismo secondario
- Utilizzo di mofetil micofenolato
- Ipo-fosforemia persistente
- Utilizzo di inibitori della calcineurina.

RIASSUNTO

La malattia ossea post-trapianto è un'osteodistrofia eterogenea per il sovrapporsi di lesioni osteodistrofiche tipiche dell'uremia con quelle peculiari del trapianto; è soprattutto un'osteopatia "in itinere". La riduzione della massa ossea è prevalente durante i primi 6 mesi ed è associata ad un incremento del rischio di frattura. Lo studio densitometrico non predice la natura dell'osteopatia sottostante, ma fa rilevare un calo significativo nei primi sei mesi (circa il 3-5%), con un recupero tardivo, probabile frutto della riduzione dello steroide. Le lesioni istopatologiche osservate nella prima fase del trapianto dimostrano una riduzione costante del numero degli osteoclasti, un lieve decremento dell'attività osteoblastica e della matrice osteoide ed un iniziale allungamento del tempo di mineralizzazione. Le osservazioni tardive, invece, dimostrano, in tutti gli studi biotici, una ritardata mineralizzazione ed un incremento della matrice osteoide, che ha il suo corrispettivo istologico in un'osteopatia a basso turnover d'impronta osteomalacica. Relativamente poco numerosi sono i casi documentati bioticamente di osteoporosi e riguardano soprattutto persone di sesso femminile in epoca menopausale. Il rischio di frattura quantificata è tra 0.032 e 0.039 per anno, con incidenza di frattura 5 volte più elevata nei maschi e ben 34 volte più probabile nelle femmine. Nei diabetici il rischio di frattura a

5 anni dal Tx sale al 48%. La terapia immunosoppressiva costituisce l'elemento prevalente nel condizionare l'evoluzione dell'osteopatia del trapianto di rene. I corticosteroidi, oltre a ridurre l'assorbimento intestinale di calcio e fosfato e ad aumentare l'escrezione urinaria degli stessi, accelerano l'apoptosi dei precursori degli osteoblasti ed inibiscono la trascrizione genica dell'IgF-1, attivatore osteoblastico. CsA e FK interferiscono sul metabolismo scheletrico, poiché inibiscono la trascrizione di IL-1, IL-4 e TNF-alfa, e stimolano invece TGF-beta ed IL-13, citochine coinvolte nei processi di rimodellamento. Nel post-trapianto, in pazienti con deficit densitometrico severo, appare dunque consigliabile la biopsia ossea per chiarire la natura dell'osteopatia.

RINGRAZIAMENTI

L'Autore ringrazia la Dr.ssa Paola Ballanti del Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Policlinico Umberto I, Università degli Studi "La Sapienza" di Roma, per le immagini e le relative didascalie delle biopsie ossee.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Andriani M, Brancaccio D, Coen G, et al. Coordinatore: Canavese C. Linee Guida sull'osteodistrofia renale. Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia II Parte. G Ital Nefrol 2000; 17 (Suppl.): S1-S23.
- Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure—an evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43: 436-42.
- Berczi C, Asztalos L, Kincses Z, et al. Comparison of calcium and alfacalcidol supplement in the prevention of osteopenia after kidney transplantation. *Osteoporos Int* 2003; 14: 412-7. Epub 2003 April 16.
- Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, Marshall C, Thistlethwaite JR, Sprague SM. Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation* 2004; 78: 1233-6.
- Wissing KM, Broeders N, Moreno-Reyes R, Gervy C, Stallenberg B, Abramowicz D. A controlled study of vitamin D3 to prevent bone loss in renal-transplant patients receiving low doses of steroids. *Transplantation* 2005; 79: 108-15.
- Ter Meulen CG, van Riemsdijk I, Hene RJ, et al. No important influence of limited steroid exposure on bone mass during the first year after renal transplantation: a prospective, randomized, multicenter study. *Transplantation* 2004; 78: 101-6.
- Torres A, García S, Gómez A, et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney Int* 2004; 65: 705-12.
- Mikuls TR, Julian BA, Bartolucci A, Saag KG. Bone mineral density changes within six months of renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 49-54.
- De Sevaux RG, Hoitsma AJ, Corstens FH, Wetzels JF. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1608-14.
- Grotz W, Nagel C, Poeschel D, et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1530-7.
- Casez JP, Lippuner K, Horber FF, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisone and parathyroid hormone. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1318-26.
- Tatataj M, Gradowska L, Marciniowska-Suchowierska E, Durlik M, Gaciong Z, Lao M. Efficiency of preventive treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with 25-hydroxyvitamin D3 and calcium in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1996; 28: 3485-7.
- Horber FF, Casez JP, Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1-9.
- Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 544-50.
- Martins L, Queirós J, Ferreira A, et al. Renal osteodystrophy: histologic evaluation after renal transplantation.

- Transplant Proc 2000; 32: 2599-601.
16. Cruz EA, Lugon JR, Jorgetti V, Draibe SA, Carvalho AB. Histologic evolution of bone disease 6 months after successful kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 747-56.
 17. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, et al. Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal transplantation. *Kidney Int* 2003; 63: 1130-6.
 18. Coco M, Glicklich D, Faugere MC, et al. Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2669-76.
 19. Ballanti P, Bonucci E. Aspetti istomorfometrici dell'osso nella osteoporosi involutiva. *Giornale Italiano di Metabolismo Minerale ed Elettrolitico* 1988; 4: 203-16.
 20. Rojas E, Carlini RG, Clesca P, et al. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int* 2003; 63: 1915-23.
 21. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, et al. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 456-63.
 22. Durieux S, Mercadal L, Orcel P, et al. Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. *Transplantation* 2002; 74: 496-500.
 23. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, et al. Persistently increased bone turnover and low bone density in long-term survivors to kidney transplantation. *Clin Nephrol* 2001; 56: 353-63.
 24. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rado DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetics. *Diabetes* 1995; 44: 775-82.
 25. Chiu MY, Sprague SM, Bruce DS, Woodle ES, Thistlethwaite JR Jr, Josephson MA. Analysis of fracture prevalence in kidney-pancreas allograft recipients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 677-83.
 26. Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellström B. Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 1218-22.
 27. Patel S, Kwan JT, McCloskey E, et al. Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1863-70.
 28. Cueto-Manzano AM, Konel S, Hutchison AJ, et al. Bone loss in long-term renal transplantation: histopathology and densitometry analysis. *Kidney Int* 1999; 55: 2021-9.
 29. Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q, Friedler RM, Malluche HH. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1093-9.
 30. Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR, et al. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 160-6.
 31. Rolla D, Ballanti P, Marsano L, et al. Bone disease in long-term renal transplant recipients with severe osteopenia: a cross sectional study. *Transplantation* 2006; 81: 915-21.
 32. Heering P, Degenhardt S, Grabensee B. Tubular dysfunction following kidney transplantation. *Nephron* 1996; 74: 501-11.
 33. Demeule M, Belivau R. Cyclosporine inhibits phosphate transport and stimulates alkaline phosphatase activity in renal BBMV. *Am J Physiol* 1991; 260: F518-24.
 34. Green J, Debby H, Lederer E, Levi M, Zajicek HK, Bick T. Evidence for a PTH-independent humoral mechanism in post-transplant hypophosphatemia and phosphaturia. *Kidney Int* 2001; 60: 1182-96.
 35. Bowe AE, Finnegan R, Jan de Beur SM, et al. FGF23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PHEX substrate. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284: 977-81.
 36. Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 6500-5.
 37. Borowitz SM, Granrud GS. Glucocorticoids inhibit intestinal phosphate absorption in developing rabbits. *J Nutr* 1991; 122: 1273-9.
 38. Revusova V, Zvara V, Borosova E. Transient impairment of tubular re-absorption of calcium (TRCa) after renal transplantation. *Int Urol Nephrol* 1985; 17: 359-63.
 39. David DS, Sakai S, Brennan BL, et al. Hypercalcemia after renal transplantation. Long term follow-up data. *N Engl J Med* 1973; 289: 389-401.
 40. Borchhardt K, Sulzbacher I, Benesch T, Födinger M, Sunder-Plassmann G, Haas M. Low-turnover bone disease in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7: 2515-21.
 41. Thompson CB, June Ch, Sullivan KM, Thomas ED. Association between cyclosporine neurotoxicity and hypomagnesaemia. *Lancet* 1984; ii: 1116-20.
 42. Boden SD, Hair G, Titus L, et al. Glucocorticoid-induced differentiation of fetal rat calvarian osteoblasts is mediated by bone morphogenetic protein-6. *Endocrinol* 1997; 7: 2820-8.
 43. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102: 274-82.
 44. Delany AM, Duirant D, Canalis E. Glucocorticoid suppression of IGF-I transcription in osteoblasts. *Mol Endocrinol* 2001; 15: 1781-9.
 45. Konagaya M, Bernard PA, Max SR. Blockade of glucocorticoid receptor binding and inhibition of dexametasonone-induced muscle atrophy in the rat by RU38486, a potent glucocorticoid antagonist. *Endocrinology* 1986; 119: 375-80.
 46. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 961-8.
 47. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, Thomas S. Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 1988; 123: 2571-7.
 48. Aubia J, Masramon J, Serrano S, Iloveras J, Marinosa LL. Bone histology in renal transplant patients receiving cyclosporin. *Lancet* 1988; 1: 1048-9.
 49. Westeel FP, Mazouz H, Ezaitouni F, et al. Cyclosporine bone remodeling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. *Kidney Int* 2000; 58: 1788-96.
 50. Lian JB, Stein GS, Stein JL, van Wijnen AJ. Osteocalcin gene promoter: unlocking the secrets for regulation of osteoblast growth and differentiation. *J Cell Biochem Suppl* 1998; 30-31: 62-72.
 51. Evenepoel P, Kuypers D, Maes B, Messiaen T, Vanrenterghem Y. Persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation requiring parathyroidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001; 55: 177-86.
 52. Patel S, Kwan JT, McCloskey E, et al. Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1863-70.
 53. Kodras K, Haas M. Effect of kidney transplantation on bone. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 63-75.