

***Alma Mater Studiorum – Università di Bologna***

*DOTTORATO DI RICERCA IN*

**SCIENZE NEFROLOGICHE ED URO-ANDROLOGICHE**

Ciclo XXIV

Settore Concorsuale di afferenza: 06/D2

**ALTERAZIONI DEL METABOLISMO OSSEO E FRATTURE  
VERTEBRALI DOPO TRAPIANTO DI RENE**

**Presentata da: Dr.ssa Valentina Nastasi**

**Coordinatore Dottorato**

**Relatore**

**Prof. Sandro Mattioli**

**Prof. Gaetano La Manna**

**Esame finale anno 2012**

# INDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INDICE</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>ABSTRACT</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>1. INTRODUZIONE</b> .....   | <b>6</b>  |
| <b>2. ALTERAZIONE DEL METABOLISMO MINERALE ED OSTEODISTROFIA RENALE IN CORSO DI INSUFFICIENZA RENALE CRONICA</b> ..... | <b>8</b>  |
| 2.1 OSTEDISTROFIA RENALE AD ELEVATO TURNOVER OSSEO ED IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO.....                               | 11        |
| <i>Eziopatogenesi dell'Iperparatiroidismo secondario</i> .....   | 11        |
| 2.2 OSTEODISTROFIA RENALE A BASSO TURNOVER OSSEO: OSTEOMALACIA E OSSO ADINAMICO.....                                   | 15        |
| 2.3 OSTEODISTROFIA RENALE MISTA.....   | 15        |
| 2.4 DIAGNOSI.....  | 16        |
| 2.5 CENNI DI TERAPIA.....  | 17        |
| <b>3. ALTERAZIONE DEL METABOLISMO MINERALE E MALATTIA OSSEA DOPO TRAPIANTO DI RENE</b> .....                           | <b>20</b> |
| 3.1 METABOLISMO DEL CALCIO DOPO TRAPIANTO DI RENE.....   | 20        |
| 3.2 METABOLISMO DEL FOSFORO E LIVELLI DI FGF-23 DOPO TRAPIANTO DI RENE.....  | 24        |
| 3.3 PERSISTENZA DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO DOPO TRAPIANTO RENALE.....  | 26        |
| <i>Eziopatogenesi dell'iperparatiroidismo secondario persistente dopo trapianto di rene</i>                            | 27        |
| 3.4 RIDUZIONE DEL BMD DOPO TRAPIANTO RENALE.....   | 31        |
| <i>Eziopatogenesi della riduzione del BMD dopo trapianto di rene</i> .....   | 34        |
| <i>Diagnosi</i> .....  | 38        |
| 3.5 FRATTURE.....  | 40        |
| 3.6 ISTOMORFOMETRIA.....   | 41        |
| 3.7 CENNI DI TERAPIA.....  | 41        |
| <b>4. PAZIENTI E METODI</b> .....  | <b>48</b> |
| <b>5. RISULTATI</b> .....  | <b>53</b> |
| 5.1 IPERPARATIROIDISMO PERSISTENTE DOPO TRAPIANTO DI RENE.....   | 53        |
| 5.2 DENSITA' MINERALE OSSEA (BMD).....   | 55        |
| 5.3 FRATTURE VERTEBRALI.....   | 56        |
| 5.4 VITAMINA D.....  | 57        |
| <b>6. DISCUSSIONE</b> .....  | <b>59</b> |
| <b>7. CONCLUSIONI</b> .....  | <b>64</b> |

|                                   |           |
|-----------------------------------|-----------|
| <b>APPENDICE</b> .....            | <b>66</b> |
| RISULTATI: GRAFICI E TABELLE..... | 66        |
| <b>BIBLIOGRAFIA</b> .....         | <b>78</b> |

# DISORDERS OF BONE METABOLISM AND VERTEBRAL FRACTURES AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

## ABSTRACT

**Introduction:** Persistent Hyperparathyroidism after transplantation (HPT), bone disease and vertebral fractures are an important clinical problem in renal transplant patients. Several factors such as renal osteodystrophy, immunosuppressive therapy, deficit/insufficiency Vitamin D may contribute to that. In literature are described different percentages of HPT, vertebral fractures and Osteoporosis/Osteopenia that may be due to the different therapy and to the different employ of steroid. We analyzed 90 patients who received a renal graft between 2005 e 2010. **Patients and Methods:** 44 male and 46 female. Average age  $52,2 \pm 10,1$  years, follow-up  $31,3 \pm 16,6$  months, time on dialysis  $37 \pm 29,6$  months. Patients who had creatinine level greater than 2,5 mg/dl were excluded. Immunosuppressive therapy was based on basiliximab, steroids (1.6 to 2 mg/kg/day progressively reduced to 5 mg/day after 45 days from the transplantation) in all patients + calcineurin inhibitor+ mycophenolate mophetil/mycophenolic acid in 88,8% of patients or Everolimus± calcineurin inhibitor in the others. Patients were studied with X-ray of the spine, dual-energy-X-ray, PTH, 25(OH)VitD. **Results:** 41,1% had HPT; 41,1% had osteopenia at femoral neck and 36,7% at vertebral column; 16,7% had osteoporosis at femoral neck and 15,6% at vertebral column. 10 patients (11%) had vertebral fractures. Patients with normal bone mineral density, compared to those with osteoporosis/osteopenia, are more younger (average age  $46,4 \pm 11,7$  years vs  $54,3 \pm 8,6$ ); they have spent less time on dialysis ( $26,5 \pm 14,8$  months vs  $40,7 \pm 32,6$ ) and they have values of 25(OH)VitD higher ( $22,1 \pm 7,6$  ng/ml vs  $17,8 \pm 8,5$ ). Patients with vertebral fractures have values of 25(OH)VitD lowest ( $14,1 \pm 6,4$  ng/ml vs  $19,7 \pm 8,5$ ) and they had transplant since more time ( $29,1 \pm 16,2$  vs  $48,1 \pm 8,7$  months).

There is a significant correlation between HPT and PTH pre transplantation; HPT and levels of VitD ( $p < 0,05$ ) **Conclusion:** Prevention of Bone disease and vertebral fractures after renal transplant includes: a)treatment before transplantation b)supplementation of vitamin D with cholecalciferol or calcidiol c)shorten the dialysis time .

# 1. INTRODUZIONE

Il trapianto renale rappresenta la terapia di elezione dell'insufficienza renale cronica permettendo, rispetto alla dialisi, una migliore qualità di vita ed un aumento della sopravvivenza. Tuttavia il trapianto non sempre è in grado di risolvere tutte le alterazioni indotte dall'uremia fra le quali le alterazione del metabolismo minerale e le alterazioni dell'osso che rappresentano un'importante causa di mortalità e morbilità.

Dopo trapianto di rene può dunque manifestarsi un iperparatiroidismo persistente (HPT) che si accompagna ad ipercalcemia ed ipofosfatemia. L'eziologia è multifattoriale chiamando in causa l'incompleta normalizzazione della funzione renale, l'osteodistrofia renale preesistente e l'iperplasia delle paratiroidi, il deficit di VitaminaD.<sup>(1)</sup>

Nei pazienti trapiantati si assiste anche ad una riduzione del BMD (densità minerale ossea) anch'essa secondaria a molteplici cause fra le quali il persistere dell'iperparatiroidismo secondario stesso e la terapia immunosoppressiva. La riduzione del BMD si associa ad una più alta incidenza di fratture nei pazienti portatori di trapianto di rene rispetto ai pazienti in dialisi.<sup>(1)</sup>

In letteratura vengono riportate percentuali estremamente variabili sia per quanto riguarda l'iperparatiroidismo persistente dopo trapianto, sia per quanto riguarda la riduzione di BMD e l'insorgenza di fratture. Alcuni di questi lavori riportano casistiche di 10-20 anni fa (a causa del lungo periodo di follow-up). Quindi, le differenze nelle percentuali di pazienti con HPT e fratture, risentono della diversa terapia immunosoppressiva utilizzata nel corso degli anni e del diverso utilizzo degli steroidi.

Questo studio si propone di valutare la casistica di un singolo centro trapianti (U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto di rene - Ospedali Riuniti Ancona diretta dal Dr. G.M. Frascà) al fine di determinare la frequenza di iperparatiroidismo persistente e l'insorgenza di fratture vertebrali in relazione a schemi di terapia immunosoppressiva più recenti. Sono stati rivalutati 90 pazienti sottoposti a trapianto di rene

fra il 2005 ed il 2011, con valori di creatinina inferiori a 2,5 mg/dl. I pazienti sono stati sottoposti ad Rx della colonna vertebrale e a densitometria ossea (colonna vertebrale e femore), dosaggio del PTH e della 25(OH)VitD.

Scopo della ricerca sarà anche quello di valutare eventuali fattori di rischio che possono favorire l'instaurarsi di un iperparatiroidismo persistente, la riduzione del BMD e la comparsa di fratture vertebrali.

## **2. ALTERAZIONE DEL METABOLISMO MINERALE ED OSTEODISTROFIA RENALE IN CORSO DI INSUFFICIENZA RENALE CRONICA**

In corso di insufficienza renale cronica si verifica un progressivo deterioramento della omeostasi minerale con conseguente alterazione della concentrazione sierica del fosforo, calcio, PTH, FGF-23, 25(OH)VitD e 1-25(OH)<sub>2</sub>VitD.

Inoltre è presente a livello tissutale una down-regulation dei recettori della VitD (VDR) ed una resistenza all'azione del PTH.<sup>(2)</sup>

Tali alterazioni influenzano i processi di rimodellamento dell'osso portando ad alterazioni nella struttura e nella funzione dell'osso stesso.

Un interessamento dell'osso è presente in quasi tutti i pazienti con IRC in trattamento dialitico (Stadio 5D) e nella maggior parte dei pazienti allo stadio 3-5<sup>(2)</sup>.

Numerosi studi di coorte hanno dimostrato una associazione fra: disordini del metabolismo minerale, fratture, malattia cardiovascolare, mortalità. Tutti e tre questi processi (anomalie del metabolismo, anomalie dell'osso e calcificazioni vascolari) sono correlate ed insieme contribuiscono alla mortalità e morbilità dei pazienti affetti da insufficienza renale cronica (IRC).

L'osteodistrofia renale è la patologia ossea peculiare dei pazienti affetti da IRC.

La tradizionale definizione di osteodistrofia renale, però, non comprendeva questi molteplici aspetti clinici così dal 2005 le linee guida KDIGO utilizzano la sigla CKD-MBD ("chronic kidney disease – mineral and bone disorder") al fine di descrivere una ampia sindrome clinica che comprende appunto le anomalie del metabolismo minerale (alterazione della concentrazione sierica di calcio, fosforo, PTH, VitD), anomalie dell'osso e le calcificazioni vascolari che interessano i pazienti affetti da IRC. Il termine osteodistrofia renale è utilizzato invece per descrivere la sola patologia ossea.<sup>(2)</sup> *(Tabella 1)*

| <b>KDIGO classification of CKD-MBD and renal osteodystrophy</b>  |
|--|
| <p><b>Definition of CKD-MBD</b><br/> A systemic disorder of mineral and bone metabolism due to CKD manifested by either one or a combination of the following :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Abnormalities of calcium, phosphorus, PTH, or vitamin D metabolism.</li> <li>● Abnormalities in bone turnover, mineralization, volume, linear growth, or strength.</li> <li>● Vascular or other soft-tissue calcification.</li> </ul> |
| <p><b>Definition of renal osteodystrophy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Renal osteodystrophy is an alteration of bone morphology in patients with CKD.</li> <li>● It is one measure of the skeletal component of the systemic disorder of CKD-MBD that is quantifiable by histomorphometry of bone biopsy.</li> </ul>  |
| <p>CKD, chronic kidney disease; CKD-MBD, chronic kidney disease-mineral and bone disorder;</p>   |

**Tabella 1. Classificazione KDIGO, tratto dalle Linee Guida KDIGO, 2009 <sup>(2)</sup>**

## **Osteodistrofia renale**

Come già visto, nell'ambito della CKD-MBD è compresa la patologia ossea che interessa i pazienti affetti da IRC. Tale patologia si manifesta clinicamente con: fratture (comprese le fratture asintomatiche riscontrate all'RX della colonna vertebrale), dolori ossei, difetti di accrescimento nei bambini.

La classificazione dell'osteodistrofia renale si basa sull'entità dei processi di rimodellamento osseo (turnover osseo) e sugli aspetti istologici.

Si distinguono i seguenti gruppi <sup>(3)</sup> :

### **1. Patologia ossea ad elevato turnover:**

**OSTEITE FIBROSA**, conseguenza **dell'iperparatiroidismo secondario**

### **2. Patologia ossea a normale turnover**

### **3. Patologia ossea a basso turnover:**

#### **OSTEOMALACIA**

#### **OSSO ADINAMICO**

### **4. Osteodistrofia renale mista**

Le alterazioni che caratterizzano l'osteodistrofia renale riguardano: anomalie del turnover osseo, della mineralizzazione e del volume dell'osso.

Alterazioni del turnover osseo sono presenti nell'osteodistrofia renale mista, nell'osteite fibrosa secondaria ad iperparatiroidismo e nell'osso adinamico.

Anomalie della mineralizzazione si riscontrano nell'osteodistrofia renale mista e nell'osteomalacia.

Alterazioni del volume osseo sono presenti nella osteite fibrosa secondaria a iperparatiroidismo e nell'osso adinamico <sup>(4)</sup>

Uno studio del 2008 su 544 biopsie ossee eseguite su pazienti con insufficienza renale cronica stadio 5D in trattamento sostitutivo mostrarono che il turnover osseo era ridotto nel 52% dei casi, aumentato nel 27% dei casi e normale nel 21%. Alterazioni della mineralizzazione furono riscontrate solo nel 3% delle biopsie.

Il volume dell'osso spugnoso era ridotto nel 32% dei casi, normale nel 30% ed aumentato nel 38%. <sup>(4)</sup>

E' importante, quando si valutano le anomalie del volume dell'osso distinguere fra osso spugnoso (o trabecolare) e osso corticale (o compatto).

La riduzione dell'osso corticale (scheletro appendicolare) si verifica principalmente nei pazienti con malattia ad alto turnover, mentre la perdita dell'osso trabecolare (scheletro assile) interessa spesso i pazienti con malattia a basso turnover. <sup>(4)</sup>

Le alterazioni riscontrate in corso di osteodistrofia renale provocano difetti in quelle che sono le due principali funzioni dell'osso: meccanica e metabolica.

La funzione meccanica è svolta principalmente dall'osso corticale mentre l'osso spugnoso ha un ruolo più importante nel metabolismo minerale.

Le anomalie del metabolismo minerale riguardano il calcio in corso di malattia ossea ad alto e basso turnover ed il fosforo (iperfosfatemia) in corso di malattia ossea ad alto turnover. Le alterazioni a carico dell'omeostasi minerale sono responsabili delle calcificazioni vascolari e dei tessuti molli.

Conseguenza di alterazioni nella riduzione della "resistenza" dell'osso sono invece le fratture.<sup>(4)</sup>

## **2.1 OSTEDISTROFIA RENALE AD ELEVATO TURNOVER OSSEO ED IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO**

L'osteodistrofia renale ad elevato turnover (osteite fibrosa) è conseguenza dell'iperparatiroidismo secondario ad insufficienza renale.

Dal punto di vista istologico la patologia è caratterizzata da: aumento dei processi di rimodellamento (aumentata formazione ossea e aumentato riassorbimento), aumento del numero degli osteoblasti ed osteoclasti che presentano disposizione e forma irregolare, fibrosi peritrabecolare, eccesso di matrice ossea non mineralizzata, struttura disorganizzata del collagene<sup>(5,6)</sup>

### ***Eziopatogenesi dell'Iperparatiroidismo secondario***

L'Iperparatiroidismo secondario è una condizione che si verifica in corso di insufficienza renale quando il VFG raggiunge valori compresi tra i 50-70 ml/min.

I principali fattori coinvolti nella patogenesi dell'iperparatiroidismo secondario sono:

-

- ipocalcemia,
- iperfosfatemia,
- riduzione della VitaminaD

### *Anomalie del metabolismo del fosforo*

Con la riduzione del filtrato glomerulare l'escrezione dei fosfati si riduce causando **iperfosfatemia**.

La ritenzione di fosfati causa a sua volta **ipocalcemia**, al fine di mantenere costante il prodotto Ca x P, il fosfato in eccesso chela il calcio circolante.

L'ipocalcemia attraverso un meccanismo di feedback negativo, induce un **aumento della sintesi e secrezione di Paratormone (PTH)** da parte delle paratiroidi.

L'iperfosfatemia è responsabile anche di una **riduzione della produzione di calcitriolo (1,25(OH)<sub>2</sub>VitD)**, condizione che aggrava ulteriormente l'ipocalcemia. Tale azione è svolta sia direttamente che indirettamente mediante l'aumento dell'FGF-23 (fibroblast grow factor 23) prodotto dall'osso in presenza di elevati livelli di fosfatemia. L'FGF-23 è infatti un fattore che oltre ad avere effetto fosfaturico, inibisce l'enzima 1 $\alpha$ -idrossilasi responsabile della formazioni di 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD.

Il fosforo inoltre ha un effetto diretto sulle paratiroidi, provocando un **aumento della secrezione di paratormone**.

L'iperfosfatemia è inoltre responsabile anche di una **resistenza delle paratiroidi all'azione della VitaminaD e di una resistenza dell'osso all'azione del paratormone**.

Tutti questi eventi inducono all'iperparatiroidismo <sup>(5,6)</sup>.

### *Anomalie del metabolismo della VitaminaD*

In corso di insufficienza renale cronica si verificano anomalie anche nel metabolismo della VitaminaD. Il rene, infatti è responsabile della conversione della 25(OH)VitD (calcidiolo) in 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD

(calcitriolo, forma attiva della VitaminaD), per azione dell'enzima  $1\alpha$ -idrossilasi.

Nei pazienti uremici si assiste ad un deficit di  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$  per deficit di tale enzima

Altri fattori responsabili della carenza di VitaminaD sono come già visto, sono l'iperfosforemia e l'aumento dell'FGF-23.

Il deficit di calcitriolo induce:

- **Ipocalcemia** per ridotto assorbimento di calcio a livello intestinale;
- **Alterazioni nel metabolismo osseo.** La VitaminaD ha un ruolo essenziale nel metabolismo minerale e nei processi di mineralizzazione dell'osso; interviene inoltre nei processi di rimodellamento. La VitaminaD stimola l'espressione di RANKL ed inibisce la produzione di osteoprotegerina, intervenendo quindi nell'osteoclastogenesi.
- **Iperplasia delle paratiroidi ed aumento della sintesi e secrezione di PTH.** La VitaminaD è un potente modulatore della funzione delle paratiroidi. A livello di queste ghiandole sono presenti recettori della VitaminaD (VDR). Il complesso VitD-VDR regola l'espressione del PTH. Inoltre i livelli di  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  regolano l'espressione stessa dei VDR a livello delle paratiroidi per cui in corso di IRC si assiste ad una riduzione del numero dei VDR. <sup>(7)</sup>

### *Anomalie del metabolismo del calcio*

Sia l'iperfosfatemia che la ridotta produzione di VitaminaD sono responsabili dell'**ipocalcemia**.

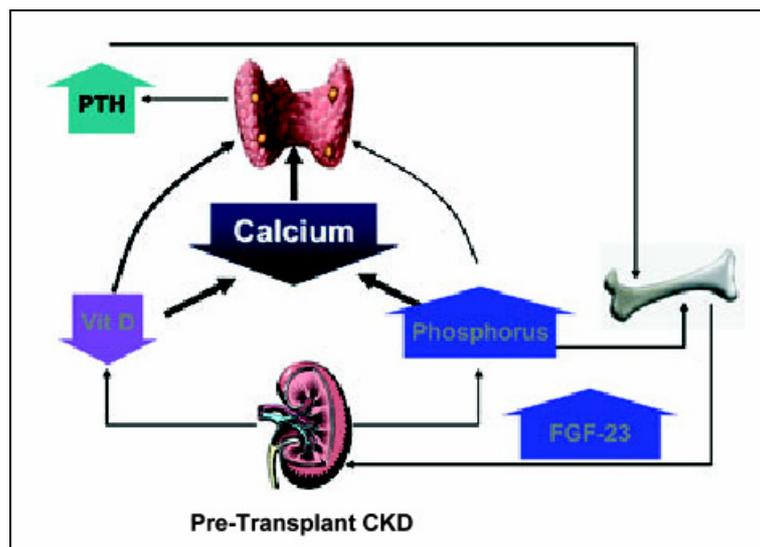
Il metabolismo del calcio in condizioni fisiologiche è regolato sia dal paratormone che dalla VitaminaD. La calcemia tende a ridursi in corso di insufficienza renale cronica per i meccanismi appena visti tuttavia nella maggior parte dei pazienti i valori sono nella norma per effetto compensatorio dell'iperparatiroidismo.

Mediante un meccanismo di feed-back negativo l'ipocalcemia provoca un aumento della sintesi di PTH<sup>(5,6)</sup>.

Le alterazioni a carico del metabolismo del fosforo, del calcio e il deficit della VitaminaD sono dunque tutti responsabili della genesi dell'iperparatiroidismo secondario.

In corso di IRC, l'escrezione renale di fosforo è ridotta. Ne consegue iperfosfatemia, aumento dell'FGF-23 e riduzione della 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD che causa a sua volta ipocalcemia.

I ridotti livelli di calcio e il deficit di VitaminaD (provocata dall'iperfosfatemia direttamente ed indirettamente mediante FGF-23) inducono un aumento del PTH che è però incapace di stimolare l'escrezione del fosforo e la produzione di VitaminaD.<sup>(1)</sup> (Figura 1)



**Figura 1.** In corso di IRC, l'escrezione renale di fosforo è ridotta. Ne consegue iperfosfatemia, aumento dell'FGF-23 e riduzione della 1,25(OH)<sub>2</sub>D con conseguente ipocalcemia. I ridotti livelli di calcio e il deficit di VitaminaD inducono un aumento del PTH che è però incapace di stimolare l'escrezione del fosforo e la produzione di VitaminaD.<sup>(1)</sup>

## **2.2 OSTEODISTROFIA RENALE A BASSO TURNOVER OSSEO: OSTEOMALACIA E OSSO ADINAMICO**

L'osteodistrofia renale a basso turnover osseo si caratterizza per una riduzione nei processi di rimodellamento osseo. Nell'ambito di questa categoria esistono due entità separate: l'osteomalacia e l'osso adinamico.

**L'osteomalacia** è caratterizzata da un basso grado di formazione ossea e da difetti di mineralizzazione, che si riflettono in un aumento di volume di matrice ossea non mineralizzata (osteoidi). La causa dell'osteomalacia è rappresentata da un accumulo di alluminio. La tossicità da Alluminio può infatti provocare la diminuzione della mineralizzazione ossea, l'induzione della proliferazione di osteoblasti e della produzione di collagene. Questa patologia era più frequente in passato quando i bagni di dialisi avevano concentrazioni di alluminio maggiori

**Nella malattia adinamica** il volume osseo non è aumentato e il quadro istologico è caratterizzato da una estrema povertà cellulare. La riduzione della mineralizzazione è in questo caso parallela ad una riduzione della formazione di osso

Nell'eziopatogenesi dell'osso adinamico sono coinvolti i seguenti fattori:

- Eccessiva soppressione farmacologica del paratormone;
- Fattori uremici che riducono la formazione dell'osso (tossine uremiche e citochine) .<sup>(5,6)</sup> .

## **2.3 OSTEODISTROFIA RENALE MISTA**

Questa forma si caratterizza principalmente per un difetto di mineralizzazione associato o meno ad un aumento della formazione

dell'osso. Il volume osseo è estremamente variabile e dipende dalla causa patogenetica dominante

## 2.4 DIAGNOSI

E' importante eseguire una corretta valutazione del turnover osseo nei pazienti affetti da IRC, al fine di eseguire la giusta terapia. <sup>(4)</sup> Ricordiamo che i pazienti affetti da IRC stadio 3-5,5D e 1-5T, hanno un rischio aumentato di fratture secondarie ad una alterazione sia della densità minerale ossea (BMD) sia della qualità dell'osso stesso. E' importante valutare la presenza di una eventuale patologia ossea nei pazienti affetti da IRC al fine di prevenire l'insorgenza di tale complicanza.

La diagnosi di certezza, che permette di classificare il tipo di osteodistrofia renale, può essere fatta mediante **biopsia ossea** la quale rappresenta il gold standard, fornendo informazioni sul turnover osseo, la mineralizzazione ed il volume osseo.

Tuttavia la biopsia ossea rappresenta una tecnica invasiva, non utilizzata di routine.

Secondo le Linee Guida KDIGO del 2009 <sup>(2)</sup> è ragionevole eseguire la biopsia ossea in quei pazienti nei quali non è certa la causa di determinati aspetti clinici e laboratoristici: fratture inspiegabili, dolore osseo persistente, ipercalcemia inspiegabile, ipofosfatemia inspiegabile, possibile tossicità da alluminio. E' ragionevole inoltre eseguire la biopsia ossea prima di iniziare una terapia con bifosfonati. La biopsia è l'unico mezzo per fare una diagnosi certa di osso adinamico (aspetto che controindica una terapia con bifosfonati).

Per quanto riguarda la **densitometria ossea** quale strumento di diagnosi nei pazienti con osteodistrofia renale, ricordiamo che se nella popolazione generale un basso BMD (densità minerale ossea)

predice l'eventuale insorgenza di fratture, lo stesso non si può dire per i pazienti in dialisi o con IRC stadio 4-5.

Inoltre il BMD non è in grado di distinguere fra i diversi tipi di osteodistrofia renale.

La relazione fra BMD ed aspetto istologico non è ben definita.

Ed ancora, l'eventuale terapia con bifosfonati utilizzati nella popolazione generale in presenza di osteoporosi non ha gli stessi benefici nei pazienti con IRC

Per tale ragione le linee guida KDIGO del 2009 suggeriscono di non eseguire la densitometria ossea come esame di routine nei pazienti affetti da IRC. <sup>(2)</sup>

**Gli esami di laboratorio, PTH e Fosfatasi alcalina ossea** in particolare possono essere utilizzati secondo le Linee Guida KDIGO 2009 nella diagnosi della malattia ossea, in quanto valori marcatamente elevati o ridotti di tali parametri sono in grado di predire il tipo di turnover osseo sottostante. <sup>(2)</sup>

Secondo le Linee guida della Società Italiana di Nefrologia del 2003 <sup>(3)</sup> valori di PTH > 450 pg/ml correlano con una patologia ad alto turnover; valori di PTH <120 pg/ml correlano con una patologia a basso turnover osseo.

La fosfatasi alcalina mostra una alta correlazione con gli aspetti istologici di formazione ossea.

Per quanto riguarda il dosaggio di routine dei markers di turnover osseo e sintesi di collagene, non è consigliato dalle linee guida KDIGO<sup>(2)</sup>

## **2.5 CENNI DI TERAPIA**

Gli obiettivi della terapia sono:

- Controllo della fosforemia e della calcemia
- Controllo del PTH
- Terapia dell'osteoporosi

Secondo le Linee Guida KDIGO 2009<sup>(2)</sup> :

- Nei pazienti affetti da IRC stadio 3-5D i valori del fosforo e del calcio devono essere mantenuti nel range della normalità. A tal fine la concentrazione di calcio nel dialisato deve essere mantenuta fra 1.25-1.50 mmol/l; devono essere utilizzati chelanti del fosforo in presenza di iperfosforemia. La scelta del tipo di chelante deve tener conto di tutto il quadro clinico e laboratoristico evitando l'utilizzo di chelanti del fosforo a base in calcio in presenza di ipercalcemia, calcificazioni vascolari, osso adinamico, persistenti ridotti livelli di PTH. Evitare l'utilizzo di chelanti del fosforo a base di alluminio per tempi prolungati. Ridurre l'apporto di fosforo con la dieta. Incrementare la "dose dialitica" in caso di iperfosfatemia
- Nei pazienti con IRC stadio 3-5 (non in dialisi), non è indicato il valore ottimale di PTH da mantenere. In presenza di valori di PTH sopra il range di normalità viene suggerito di correggere per primo l'iperfosfatemia, l'ipocalcemia e l'eventuale deficit di VitaminaD utilizzando una dieta con un ridotto apporto di fosfati, chelanti del fosforo, supplementazioni di calcio e VitaminaD nativa. Se i valori di PTH rimangono persistentemente elevati è possibile somministrare calcitriolo o analoghi della VitaminaD. Nei pazienti in dialisi invece le linee guida suggeriscono di mantenere i livelli di PTH da 2 a 9 volte sopra i valori normali. Quale terapia in caso di iperparatiroidismo è suggerito l'utilizzo di calcitriolo, analoghi della VitaminaD, calciomimetici da soli o in combinazione valutando sempre l'assetto del calcio e del fosforo e la terapia a base di chelanti. Nei pazienti che non rispondono alla terapia medica è suggerita la paratiroidectomia
- I pazienti affetti da IRC in stadio avanzato hanno un rischio di fratture aumentato se confrontanti con la popolazione

generale a parità di età. A differenza della popolazione generale, il rischio di fratture nei pazienti con IRC, non correla con la densità minerale ossea. La patogenesi della malattia ossea nei pazienti con CKD-MBD è differente rispetto alla patogenesi dell'osteoporosi nella popolazione generale. Le fratture sono una conseguenza di alterazioni dell'osso in termini di qualità e densità minerale che portano ad una riduzione della resistenza dell'osso. Fra i fattori che determinano la qualità dell'osso ricordiamo: il turnover osseo, la forma e l'architettura dell'osso, la mineralizzazione. In corso di CKD-BMD sono presenti alterazioni della qualità dell'osso anche in associazione ad una densità minerale ossea normale od aumentata. Le linee guida KDIGO del 2009 distinguono dunque fra pazienti con IRC fino allo stadio 3 nei quali l'osteoporosi può essere trattata secondo i criteri della WHO riguardanti la popolazione generale, ed i pazienti con IRC in stadio 4-5D. Nei pazienti che presentano i segni della CKD-BMD la terapia con i bifosfonati può essere presa in considerazione in caso ridotto BMD solo dopo esecuzione della biopsia ossea.

### **3. ALTERAZIONE DEL METABOLISMO MINERALE E MALATTIA OSSEA DOPO TRAPIANTO DI RENE**

Il trapianto renale rappresenta la terapia di elezione dell'insufficienza renale cronica permettendo, rispetto alla dialisi, una migliore qualità di vita ed un aumento della sopravvivenza. Tuttavia il trapianto di rene non sempre è in grado di risolvere tutte le alterazioni indotte dall'uremia fra le quali le alterazioni del metabolismo osseo e l'osteodistrofia renale, che rappresentano un'importante causa di mortalità e morbilità.

Dopo un trapianto di rene, considerando il breve e lungo termine, possono dunque manifestarsi le seguenti condizioni:

1. Alterazione del metabolismo del calcio (ipercalcemia/ipocalcemia)
2. Alterazioni del metabolismo del fosforo (ipofosforemia)
3. Iperparatiroidismo secondario persistente (HPT)
4. Perdita di massa ossea (riduzione di BMD) con aumento del rischio di fratture.

In conclusione, anche dopo il trapianto di rene è possibile osservare disturbi del metabolismo minerale dell'osso e patologia ossea la cui eziologia è multifattoriale.

#### **3.1 METABOLISMO DEL CALCIO DOPO TRAPIANTO DI RENE**

Dopo trapianto di rene è possibile il verificarsi sia di ipocalcemia sia di ipercalcemia.<sup>(1,8)</sup>

L'**ipocalcemia** è una condizione che si verifica nell'immediato post-trapianto.

Secondo Evenepoel in uno studio su 201 trapianti (2009) <sup>(8)</sup>, una significativa riduzione della calcemia si manifesta nel 41% dei pazienti in prima giornata dopo il trapianto e si tratta di una condizione transitoria.

Le cause dell'ipocalcemia sono rappresentate da:

- Improvvisa interruzione della terapia con chelanti del fosforo contenenti calcio e della terapia con VitaminaD
- Ipoalbuminemia, conseguente ad uno stato di diluizione che si verifica dopo l'intervento chirurgico e all'aumentata degradazione dell'albumina indotta dalla terapia con steroidi.

Successivamente i livelli di calcio aumentano. La calcemia presenta dunque un andamento bifasico: declino post operatorio immediato e successivo significativo aumento più pronunciato nel primo mese. (Figure 2-3)

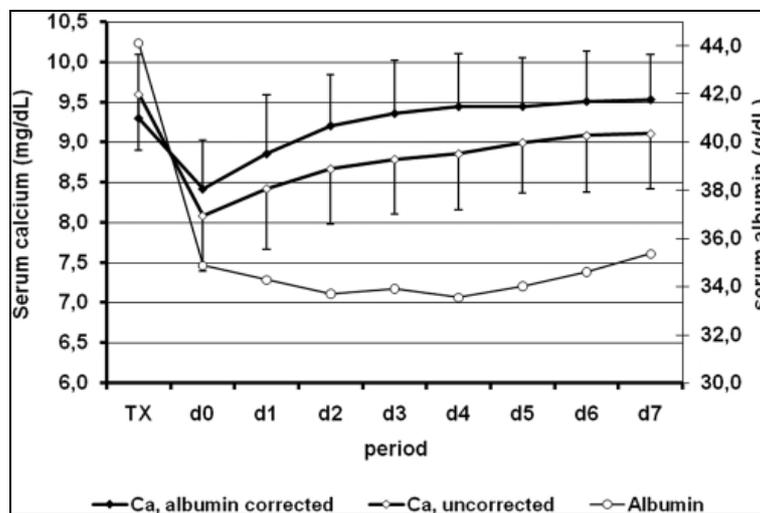
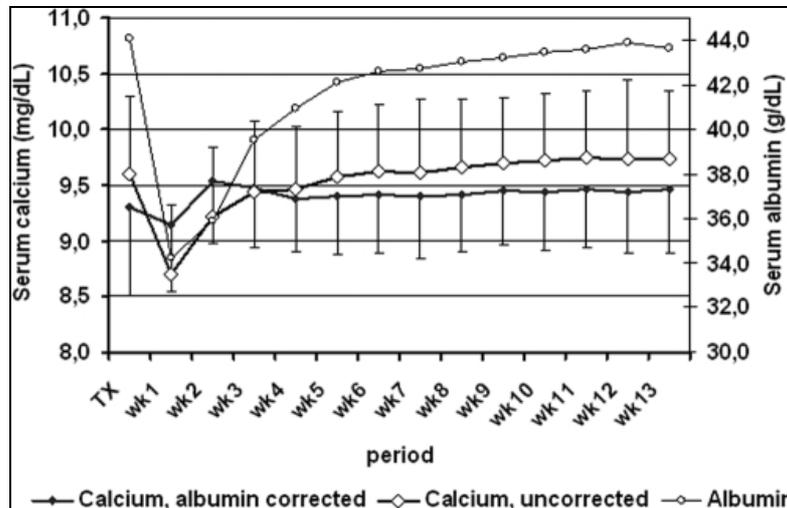


Figura 2. Andamento della Calcemia, Calcemia corretta e albuminemia nella prima settimana dopo trapianto. Una significativa riduzione della calcemia si manifesta nel 41% dei pazienti in prima giornata dopo il trapianto e si tratta di una condizione transitoria. (8)



**Figura 3. Andamento della Calcemia, Calcemia corretta e albuminemia nei primi 3 mesi dopo trapianto.** Dopo un immediato declino della calcemia nel post operatorio è possibile assistere ad un successivo significativo aumento che risulta più pronunciato nel primo mese. <sup>(8)</sup>

Nel lungo termine l'ipocalcemia è invece conseguenza di:

- deficit di Vitamina D
- terapia steroidea.

Tale condizione sarà discussa successivamente

Altra condizione possibile è la presenza di **ipercalcemia** persistente in una percentuale che varia in letteratura dal 5 al 66%, a causa dei diversi livelli di cut-off considerati e a causa del tipo di valore considerato (calcemia corretta/ calcemia non corretta). Sempre nello studio di Evenepoel <sup>(8)</sup> il 27% dei pazienti presenta **ipercalcemia** (>10,3 mg/dl) nei primi 3 mesi dal trapianto (14% se si considera la calcemia corretta).

Secondo Copley (2010)<sup>(1)</sup> tale condizione è presente nel 42% dei pazienti ad un anno dal trapianto, nel 12% dei pazienti da 1 a 5 anni dal trapianto e nel 13% dei pazienti dopo 5 anni dal trapianto.

Stavroulopoulos (2007) <sup>(9)</sup>, riporta una frequenza di ipercalcemia pari al 40% nei pazienti trapiantati recentemente e pari al 25% nel lungo termine.

Yakupoglu 2007 <sup>(10)</sup> ,in uno studio su 823 pazienti con trapianto di rene, riferisce la presenza di ipercalcemia nell'11,3% dei pazienti trapiantati con un follow-up medio di 7 anni

Cause di ipercalcemia possono essere:

- un aumento del riassorbimento a livello del tubulo renale, che è conseguente al ripristino della funzione renale in associazione al persistere di elevati livelli di PTH
- un aumento dell'uptake a livello gastrointestinale verosimilmente conseguente ad un aumento della VitaminaD per ripristino della funzione renale
- alterazioni del metabolismo osseo che persistono anche dopo il trapianto<sup>(1, 8)</sup>. A questo proposito ricordiamo che l'ipercalcemia può manifestarsi in corso sia di malattia ossea ad elevato turnover, sia in corso di malattia ossea a basso turnover.

*Ipercalcemia in corso di malattia ossea a basso turnover.* Una lunga storia di iperparatiroidismo prima del trapianto può indurre una resistenza dell'osso al PTH <sup>(11)</sup> . Questa condizione è conseguente a ridotta espressione dei recettori per il PTH a livello degli osteoblasti; accumulo di osteoprotegerina (ormone inibente l'osteoclastogenesi); accumulo di tossine uremiche.

Dopo trapianto funzionante in presenza di PTH elevato, aumenta l'assorbimento di calcio a livello tubulare ma a causa della resistenza dell'osso al PTH stesso si verifica un deficit di mineralizzazione e quindi una condizione di ipercalcemia associata ad una malattia ossea a basso turnover. <sup>(1)</sup>

*Ipercalcemia in corso di malattia ossea ad alto turnover.* Attraverso meccanismi non noti in alcuni pazienti la resistenza dell'osso al PTH si risolve dopo il ripristino della funzione renale. In questa condizione, concentrazioni anche basse di PTH possono indurre una patologia ossea ad elevato turnover rimuovendo rapidamente calcio

dall'osso, condizione che in associazione ad un aumentato riassorbimento tubulare di calcio, contribuisce all'ipercalcemia. <sup>(12)</sup>

### **3.2 METABOLISMO DEL FOSFORO e LIVELLI DI FGF-23 DOPO TRAPIANTO DI RENE**

Dopo trapianto di rene può verificarsi **ipofosfatemia** fin nel 93% dei pazienti dopo 5 settimane dal trapianto, come conseguenza di una inappropriata perdita di fosfato con le urine. <sup>(1, 13)</sup>

Il riassorbimento del fosforo a livello renale è principalmente regolato dal PTH che ne favorisce l'escrezione. Elevati valori di PTH, in presenza di un recupero della funzione renale, riducono il riassorbimento di fosforo favorendone l'escrezione urinaria.

L'ipofosfatemia è generalmente transitoria e si risolve con il ridursi dei valori di PTH.

Meno del 5% dei pazienti continua a presentare ipofosfatemia ad un anno dal trapianto.

Un'iperfosfaturia persistente correla con l'instaurarsi di un iperparatiroidismo secondario persistente dopo trapianto di rene. L'ipofosfatemia può manifestarsi anche in presenza di bassi valori di PTH o dopo la loro normalizzazione. Ciò depone per l'esistenza anche di altri fattori responsabili dell'ipofosfatemia quali l'FGF-23.

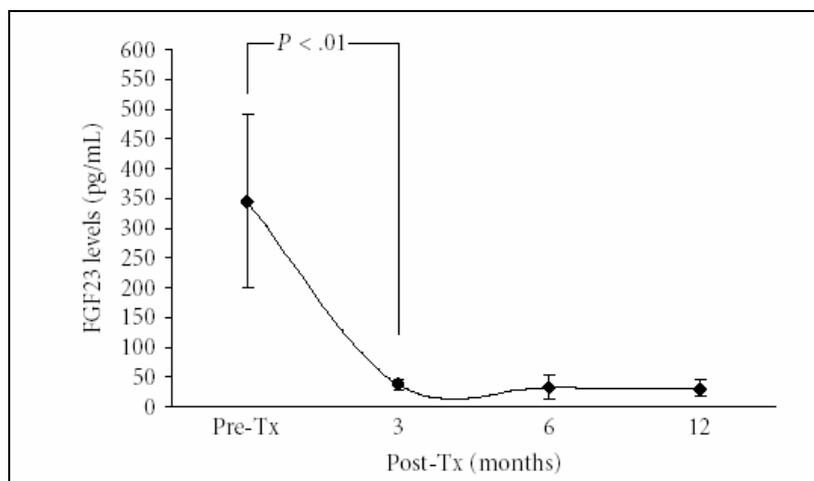
**L'FGF-23 (Phosphatonin fibroblast growth factor 23)** è coinvolto nell'escrezione del fosfato a livello renale dove interagendo con il suo cofattore Klotho ed il suo recettore, induce l'espressione del cotrasportatore NA-P.

FGF-23 è coinvolto inoltre nel metabolismo della VitaminaD inibendo l'enzima 1 $\alpha$ -idrossilasi.

L' FGF-23 è responsabile dell'ipofosfatemia e del deficit di VitaminaD dopo trapianto di rene. <sup>(14)</sup>

I livelli di FGF-23 si riducono rapidamente dopo il trapianto, circa del 90% nel primo trimestre. La riduzione successivamente è più lenta e dopo un anno dal trapianto i livelli di FGF-23 sono nei range della normalità in caso di trapianto di rene ben funzionante. <sup>(14)</sup>

*(Figura 4)*



**Figura 4. Livelli di FGF-23 prima e dopo trapianto di rene funzionante.** I livelli di FGF-23 si riducono rapidamente dopo il trapianto: la concentrazione sierica media di FGF-23 è significativamente più bassa rispetto a quella dei pazienti in dialisi ma circa 10 volte più alta rispetto a quella della popolazione generale. Questo può indurre ipofosfatemia.<sup>(14)</sup>

Il persistere di livelli elevati di FGF-23 dopo trapianto possono contribuire all'ipofosfatemia.<sup>(1)</sup>

Si è visto che l'ipofosfatemia nel post-trapianto è inversamente correlata con i valori di FGF-23 nel pre-trapianto.<sup>(1, 14)</sup>

Inoltre l'FGF-23 riduce la sintesi della forma attiva della VitaminaD e questo può esacerbare il persistere di elevati livelli di PTH<sup>(1)</sup>

Fra i fattori che possono favorire il persistere di valori elevati di FGF-23 viene citata anche la terapia immunosoppressiva: corticosteroidi, inibitori della calcineurina, inibitori m-TOR che stimolano la produzione di FGF-23.<sup>(14)</sup>

I livelli di FGF-23 contribuiscono all'insorgenza dell' ipofosfatemia che si manifesta nel primo mese dopo trapianto ma dopo i primi 6 mesi possibili cause di ipofosfatemia sono: iperparatiroidismo secondario persistente, danno tubulare, terapia immunosoppressiva.<sup>(14)</sup> I glucocorticoidi riducono l'assorbimento del fosfato a livello gastrointestinale e tubulare. Gli inibitori della calcineurina riducono il cotrasportatore NA/Pi a livello del tubulo prossimale favorendo l'escrezione urinaria del fosfato<sup>(15)</sup>

L'Ipofosfatemia si associa ad apoptosi degli osteoblasti e riduce l'attività degli osteoblasti riducendo i fattori dell'osteoblastogenesi, favorendo osteomalacia nel post- trapianto.

### **3.3 PERSISTENZA DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO DOPO TRAPIANTO RENALE**

I valori di PTH si riducono progressivamente (>50%) nel corso dei primi 3-6 mesi dopo trapianto di rene funzionante, come conseguenza di un miglioramento del metabolismo del calcio, fosforo, e della VitaminaD<sup>(4, 12)</sup>

Secondo alcuni Autori, dopo trapianto, si verifica la correzione del bilancio endocrino e metabolico e delle principali alterazioni dell'iperparatiroidismo già nel primo mese, rimanendo particolarmente pronunciato fino al terzo mese.<sup>(16)</sup>

Altri ancora riportano una riduzione dei valori di PTH del 50% già nelle prime due settimane, seguito poi da un declino più graduale e dal raggiungimento di valori normali dopo 3 mesi<sup>(17)</sup>

Tuttavia in altri casi persiste l'iperparatiroidismo anche dopo trapianto.

Gli elevati valori di PTH si associano ad ipercalcemia ed ipofosfatemia.

**L'iperparatiroidismo persistente dopo trapianto ha un ruolo principale nel determinare una patologia ossea ad alto turnover.**

Tuttavia i livelli di PTH non sempre indicano il grado di turnover osseo.<sup>(18)</sup>

In letteratura, a seconda delle casistiche (diversi i livelli di PTH che vengono considerati patologici, diverso il follow-up post trapianto, diversi gradi di funzionalità renale), sono riportate percentuali differenti della persistenza dell'iperparatiroidismo dopo trapianto (HPT), come riportato nella *tabella 2*.

| <b>Autori</b>                  | <b>Iperparatiroidismo persistente dopo TX</b>                         |
|--------------------------------|---|
| Giannini 2010 <sup>(19)</sup>  | 54,4% dopo 5 anni (PTH>65 pg/ml)                                      |
|                                | 43,2% dopo 5 anni (PTH>80 pg/ml)                                      |
| Copley 2010 <sup>(1)</sup>     | 33% dopo 6 mesi (PTH>100 pg/ml)                                       |
|                                | 20% dopo 5 anni   |
|                                | 21% dopo 15 anni  |
| Evenepoel 2009 <sup>(8)</sup>  | 42% dopo 3 mesi (PTH: valori superiori a quelli consigliati da KDOQI) |
| Egbuna 2007 <sup>(20)</sup>    | 24% dopo 1 anno (PTH>130 pg/ml)                                       |
| Yakupoglu 2007 <sup>(10)</sup> | 70%, follow up medio 7 anni (PTH >65 pg/ml)                           |
| Kodras 2006 <sup>(15)</sup>    | 44,6%   |
| Westeel 2000 <sup>(21)</sup>   | 50%, follow-up 2 anni   |
| Monier 2000 <sup>(22)</sup>    | 63,2%, follow up 6 anni (PTH >65 pg/ml)                               |
| Carlini 2000 <sup>(23)</sup>   | 44%, follow up 7,5±5,7 anni (PTH 133.7±78 pg/ml)                      |
| Heaf 2000 <sup>(24)</sup>      | 21% dopo 15 anni  |
| Evenepoel 2004 <sup>(16)</sup> | 17%, follow up 1 anno (PTH >100 pg/ml)                                |
|                                | 17%, follow up 4 anni (PTH >100 pg/ml)                                |
| Torres 2002 <sup>(12)</sup>    | 43% (PTH >90 pg/ml)   |
| Reinhardt 1998 <sup>(25)</sup> | >25%  |
| Dumoulin 1997 <sup>(26)</sup>  | 10-50% dopo 1 anno  |

**Tabella 2. Lavori sull'Iperparatiroidismo persistente dopo trapianto.** A seconda delle casistiche sono riportate percentuali differenti (i lavori presentano diversi tempi di follow-up w diversi valori di PTH ritenuti patologici)

E' possibile osservare come i disordini del metabolismo minerale possono persistere per molti anni anche dopo il trapianto <sup>(2)</sup>

### ***Eziopatogenesi dell'iperparatiroidismo secondario persistente dopo trapianto di rene***

Diversi fattori sembrano implicati nella patogenesi dell'iperparatiroidismo secondario dopo trapianto. <sup>(1, 8, 12, 19)</sup>

#### **1. Incompleta normalizzazione della funzione renale**

I pazienti con un VFG post-trapianto  $<70$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> sono ad aumentato rischio per lo sviluppo di iperparatiroidismo persistente o de novo. <sup>(4)</sup>

In uno studio che ha valutato le associazioni tra densità minerale ossea, PTH e GFR a lungo termine ( $> 5$  anni) in pazienti sottoposti a trapianto renale, sono stati riscontrati valori più elevati di PTH nei pazienti con VFG nel range di 40-50 ml/min/1.73m<sup>2</sup> rispetto a quelli con un VFG  $> 50$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. <sup>(4, 27)</sup>

2. Osteodistrofia renale pre-trapianto; persistenza di iperplasia delle paratiroidi ; dimensioni delle paratiroidi; iperplasia di tipo nodulare con riduzione dei calcium sensing receptors (CaRS) e dei recettori della VitD (VDR).

La riduzione del PTH correla con la riduzione della massa delle paratiroidi.

La risoluzione dell'iperplasia delle paratiroidi può richiedere da mesi ad anni <sup>(15)</sup> .

Il rapido iniziale declino dei valori del PTH è seguito da un declino più graduale che può essere attribuito ad una lenta ed incompleta involuzione delle ghiandole paratiroidi ed anche dalla presenza di una iperpalsia nodulare. <sup>(4)</sup>

Infatti la rigenerazione delle cellule della paratiroide è molto lenta, ha un tasso di rinnovo cellulare circa del 5% l'anno, quindi per una sostituzione in toto della ghiandola possono volerci almeno 20-30 anni. <sup>(12)</sup>

Secondo Torres. <sup>(12)</sup>, valori di PTH pre-trapianto superiori a 230 pg/ml sono predittivi di un iperparatiroidismo persistente (PTH  $> 90$ pg/ml) con una sensibilità pari al 45% ed una specificità pari all'85% .

Livelli di PTH persistentemente elevati sono presenti anche in trapianti con una buona funzione renale, questo indica che l'iperparatiroidismo secondario non dipende esclusivamente dalla riduzione del VFG. <sup>(19)</sup>

## 1. Deficit di VitaminaD:

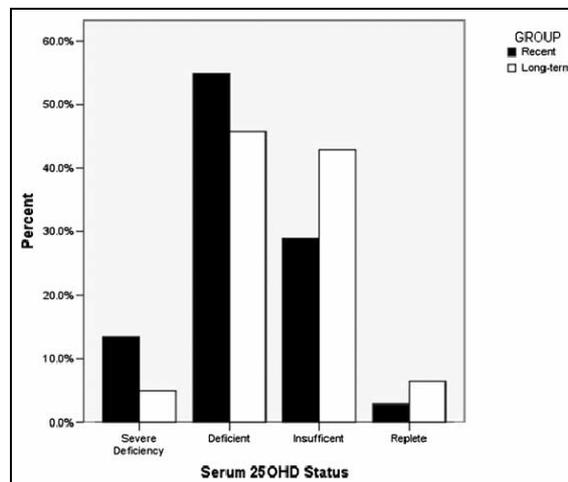
Dopo il trapianto, grazie al recupero della funzione renale, viene ripristinata la capacità di produrre Calcitriolo ( $1.25(\text{OH})_2\text{VitD}$ ).

Spesso però, anche dopo un miglioramento della funzione renale, è possibile assistere alla presenza di un deficit di  $25(\text{OH})\text{VitD}$  (calcidiolo).

Uno studio del 2007, eseguito su 244 pazienti portatori di trapianto di rene, suddivisi in due gruppi (pazienti con trapianto da meno di un anno, pazienti con follow-up di lungo termine), ha mostrato:

Insufficienza di VitaminaD (15-30 ng/ml) nel 29% dei pazienti con trapianto da meno di un anno e nel 43% dei pazienti con follow-up di lungo termine. Deficit di VitaminaD (5-15 ng/ml) nel 56% dei pazienti con trapianto da meno di un anno e nel 46% dei pazienti con follow-up di lungo termine. Deficit severo di VitaminaD (<5 ng/ml) nel 12% dei pazienti con trapianto da meno di un anno e nel 5% dei pazienti con follow-up di lungo termine. (Figura 5)

Quindi un deficit di VitaminaD è piuttosto frequente. E' importante sottolineare che nessuno di questi pazienti faceva terapia con VitaminaD. <sup>(9)</sup>



**Figura 5. Diversi livelli di VitD nei pazienti portatori di trapianto renale da meno di un anno vs pazienti portatori di trapianto con follow-up di lungo termine.** Bassi livelli di VitD sono comuni nei due gruppi. Ma nei pazienti con trapianto da meno di un anno è più frequente la condizione di deficit severo e deficit moderato rispetto ai pazienti con follow-up maggiore <sup>(9)</sup>

La normalizzazione dei livelli sierici di 25(OH)VitD mediante supplementazione può portare ad un aumento dei livelli sierici di 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD. Tuttavia questi valori sono inferiori rispetto a quelli che ci si potrebbe attendere in presenza di segnali fisiologici che ne stimolano la produzione come ad esempio elevati livelli sierici di PTH.

Uno studio del 2007 ha identificato il recupero di una buona funzione renale dopo trapianto quale il più importante fattore per il miglioramento dei livelli sierici di 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD. Sempre questo studio ha riscontrato bassi livelli di FGF-23 dopo trapianto correlano con migliori valori di 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitaminaD post trapianto, anche se meno rispetto alla funzione renale <sup>(28)</sup>.

I livelli di calcitriolo nel post trapianto dipendono da : attività dell'enzima 1 $\alpha$ -idrossilasi e dalla disponibilità di calcidiolo.

Bassi livelli di 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD possono essere dunque conseguenti a: deficit di 1 $\alpha$ -idrossilasi (incompleto recupero della funzione renale); consumo dei depositi di 25(OH)VitD dopo riattivazione dell' 1 $\alpha$ -idrossilasi; elevati valori di FGF-23; ridotta esposizione al sole (spesso raccomandata ai pazienti al fine di prevenire l'insorgenza di lesioni cutanee neoplastiche conseguenti alla terapia immunosoppressiva); terapia steroidea, ridotto apporto con la dieta. <sup>(1, 9)</sup>

Bassi livelli di 25(OH)VitD post trapianto, sono molto frequenti. Una insufficienza o un deficit di VitaminaD ha un ruolo importante nel determinare la persistenza e la severità dell'iperparatiroidismo post trapianto. <sup>(19)</sup> Tuttavia alcuni autori minimizzano la possibilità di una risoluzione dell'iperparatiroidismo secondario mediante l'aumento di 25(OH)vitD. <sup>(29)</sup>

#### 4. Ipocalcemia

Condizione favorita dalla terapia con glucocorticoidi e dal deficit di Vitamina D.

#### 5. Fattori genetici; <sup>(19)</sup>

Il polimorfismo dei VDR, che sembra essere implicato nell'iperparatiroidismo primitivo e secondario in corso di IRC, può anche predire alti livelli di PTH nel post trapianto <sup>(19)</sup>

#### 6. Altri fattori

L'HPT persistente dopo trapianto è stato correlato con lunga durata del periodo dialitico, alti valori di PTH e calcemia al momento del trapianto <sup>(18)</sup>

### **3.4 RIDUZIONE DEL BMD DOPO TRAPIANTO RENALE**

Dopo il trapianto, è possibile osservare una perdita di massa ossea a cui corrisponde una riduzione del BMD (densità minerale ossea), sia a livello della colonna vertebrale (CV) sia a livello del collo del femore (CF).

La perdita di massa ossea è più rapida nei primi 6 mesi dopo il trapianto ed interessa principalmente l'osso trasecolare (colonna vertebrale).

Già al momento del trapianto è frequente che i pazienti presentino valori di BMD alla CV e al CF ridotti rispetto alla popolazione generale.

La riduzione del BMD, particolarmente accentuata nei primi mesi, persiste anche nel lungo termine. <sup>(30)</sup>

La percentuale dell'entità della riduzione del BMD varia a seconda delle casistiche, così come la percentuale di pazienti con osteopenia/osteoporosi (*Tabelle 3-4*).

Malluche in una reviews del 2009 <sup>(4)</sup> riporta che la riduzione media del BMD è pari al 5.5-19.5% nei primi sei mesi e solo del 2,6-8,2% tra il sesto ed il dodicesimo mese. Studi con follow-up lunghi (> 6 anni) riferiscono una riduzione del BMD a livello della colonna vertebrale pari a 0.4-4.5%/anno.

Kodras e Haas <sup>(15)</sup>, in una revisione della letteratura dal 1990 al 2006, riportano percentuali variabili di riduzione del BMD

comprese fra 0,05 e 14,5% a livello della colonna vertebrale nei primi 6 mesi. Riferiscono poi una persistente riduzione, anche se di entità inferiore nei successivi 6 mesi, compresa fra 0,1 e 8,2% .  
La riduzione del BMD a livello del collo del femore è compresa fra 0,01-7,9% a 6 mesi e 0,8-9% da 6 a 12 mesi a seconda delle casistiche. <sup>(15)</sup>

| <b>Autori</b>                    | <b>F-U</b> | <b>% Pz con Osteoporosi/Osteopenia</b>   |
|----------------------------------|------------|--|
| Pichette 1996 <sup>(31)</sup>    | 8 aa       | Riduzione del BMD pari all'1,7% all'anno<br><b>28,6%</b> i pz con osteopenia alla CV<br><b>10,5%</b> i pz con osteopenia al CF   |
| Giannini 2001 <sup>(32)</sup>    |            | <b>37%</b> i pz con osteoporosi alla CV<br><b>56%</b> i pz con osteoporosi al CF   |
| Patel 2001 <sup>(33)</sup>       | 5 aa       | <b>10-44%</b> delle donne con osteoporosi<br><b>6-23%</b> degli uomini con osteoporosi<br><b>35-50%</b> delle donne con osteopenia   |
| Durieux 2002 <sup>(34)</sup>     | 8 aa       | <b>53%</b> dei pz con osteoporosi  |
| Montelban 2003 <sup>(35)</sup>   |            | <b>25%</b> i pz con osteoporosi alla CV (VFG>70ml/min)<br><b>23%</b> i pz con osteoporosi alla CV (VFG<70ml/min)<br><b>33%</b> i pz con osteoporosi al CF (VFG>70ml/min)<br><b>53%</b> i pz con osteoporosi al CF (VFG<70ml/min) |
| Brandenburg 2006 <sup>(36)</sup> |            | BMD ridotto nel <b>66%</b> dei pz  |
| Marcen 2007 <sup>(37)</sup>      | 11 aa      | <b>21%</b> i pz con osteopenia alla CV<br><b>50%</b> i pz con osteopenia al CF<br><b>27,5%</b> i pz con osteoporosi alla CV<br><b>15%</b> i pz con osteoporosi al CF   |
| Giannini 2010 <sup>(19)</sup>    |            | <b>26%</b> i pz con osteoporosi alla CV<br><b>16%</b> i pz con osteoporosi al CF   |

**Tabella 3. Dati della letteratura riguardanti la percentuale di pazienti trapiantati di rene con osteoporosi/osteopenia**

| <b>Autori</b>                   | <b>F-U</b>   | <b>% di RIDUZIONE DEL BMD</b>   |
|---------------------------------|--------------|---|
| Horber 1994 <sup>(38)</sup>     | 5 ms         | Riduzione del BMD 5%  |
| Grotz 1995 <sup>(39)</sup>      | 1 aa<br>2 aa | Riduzione del BMD 10%<br>Riduzione del BMD 16%  |
| Pichette 1996 <sup>(31)</sup>   | 8 aa         | Riduzione del BMD pari all'1,7% all'anno  |
| Cruz 2001 <sup>(40)</sup>       |              | Riduzione del BMD 1.11±0.42%/anno alla CV nei pazienti con alto turnover,<br>Riduzione del BMD 0.64±0.54%/anno alla CV nei pazienti con , normale turnover<br>Riduzione del BMD 0.69±0.38%/anno al CF e nei pazienti con alto turnover<br>Riduzione del BMD 1.36±0.66%/anno al CF e nei pazienti con normale turnover |
| Heaf 2003 <sup>(41)</sup>       |              | Riduzione del BMD 0.34%/anno nella CV<br>Riduzione del BMD 1.01%/anno nel CF  |
| Josephson 2004 <sup>(42)</sup>  | 1 aa         | Riduzione del BMD 0.1-2% alla CV(differenza fra pazienti trattati con calcio±calcitriolo vs placebo)  |
| Wissing 2005 <sup>(43)</sup>    | 1 aa         | Riduzione del BMD 2,3-0,9% alla CV  |
| El-Agroudy 2005 <sup>(44)</sup> |              | Riduzione del BMD 3,2% alla CV  |

**Tabella 4. Dati della letteratura riguardanti l'entità della riduzione del BMD dopo trapianto di rene**

In alcuni studi, nei pazienti sottoposti a terapia con supplementazioni di calcio, viene riportato un aumento del BMD a livello della CV<sup>(15, 42, 44)</sup>

Le differenti percentuali di perdita di BMD fra collo del femore e colonna vertebrale dipendono dalla diversa composizione dell'osso nelle due sedi.

La colonna vertebrale è costituita soprattutto da osso trabecolare, sensibile all'azione dello steroide. Invece, il collo femorale è composto soprattutto da osso corticale più sensibile all'iperparatiroidismo. Poiché l'iperplasia delle paratiroidi può richiedere da mesi ad anni per potersi risolvere, l'effetto dell'iperparatiroidismo può persistere per un lungo periodo, prevalentemente sul collo femorale.<sup>(15)</sup>

## *Eziopatogenesi della riduzione del BMD dopo trapianto di rene*

Diversi sono i fattori responsabili della riduzione del BMD (densità minerale ossea) dopo trapianto di rene, alcuni già valutati nel paragrafo precedente riguardante l'eziopatogenesi dell'iperparatiroidismo secondario persistente dopo trapianto:

1. Osteodistrofia renale preesistente al trapianto
2. Persistenza di Iperparatiroidismo dopo trapianto

L'eziopatogenesi è già stata discussa nel capitolo precedente. Rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di una malattia ossea ad elevato turn-over e per la perdita di BMD, soprattutto se associata ad ipercalcemia <sup>(15)</sup>

Ricordiamo anche che dopo il trapianto può persistere una resistenza dell'osso al PTH, quindi livelli normali od elevati di PTH possono associarsi ad una malattia ossea a basso turnover con conseguente deficit di mineralizzazione <sup>(11)</sup>

3. Ipofosfatemia

L'ipofosfatemia si associa a ridotta attività degli osteoblasti; ed aumentata apoptosi.

L'eziopatogenesi dell'ipofosfatemia è stata discussa nel capitolo precedente.

4. Ipomagnesemia

L'ipomagnesemia dopo trapianto può contribuire alla perdita di osso. Può essere provocata dagli inibitori della calcineurina, disordini dell'equilibrio acido base, iperparatiroidismo.

5. Deficit di Vitamina D

6. Ridotta funzionalità renale
7. Terapia immunosoppressiva

### **Steroidi**

Il ruolo degli steroidi nello sviluppo di osteoporosi secondaria è ben conosciuto. La rapida perdita di osso che si verifica nei primi 6 mesi dopo il trapianto è correlata con un'accelerazione del rimodellamento osseo indotta dagli steroidi a livello dell'osso trabecolare.

Infatti se una somministrazione di steroidi nel breve termine attiva gli osteoblasti, nel lungo termine hanno sull'osso un effetto negativo.

Gli steroidi inibiscono la formazione ossea, riducendo la proliferazione degli osteoblasti, le loro funzioni (diminuzione della produzione di collagene di tipo 1, di insulin like growth factor IGF-I attivatore degli osteoblasti, ed osteocalcina), e la vita media (inducendone l'apoptosi).

Inoltre gli steroidi promuovono l'osteoclastogenesi aumentando i livelli di RANKL e riducendo i livelli del recettore dell'osteoprotegerina.

Lo steroide sembra avere un maggior effetto nella riduzione dell'osso trabecolare, più sensibile rispetto al corticale.

Effetti aggiuntivi, indiretti, degli steroidi sono: ridotto assorbimento intestinale di calcio ed aumentata escrezione urinaria di calcio. Entrambi favoriscono l'instaurarsi dell'ipocalcemia e quindi l'iperparatiroidismo. <sup>(4, 15)</sup>

L'impatto degli steroidi sulla densità ossea è stato dimostrato in molti studi, si tratta di un effetto dose dipendente, tuttavia anche basse dosi di prednisolone, da 4 a 6 mg/die possono ridurre significativamente il BMD. <sup>(15)</sup>

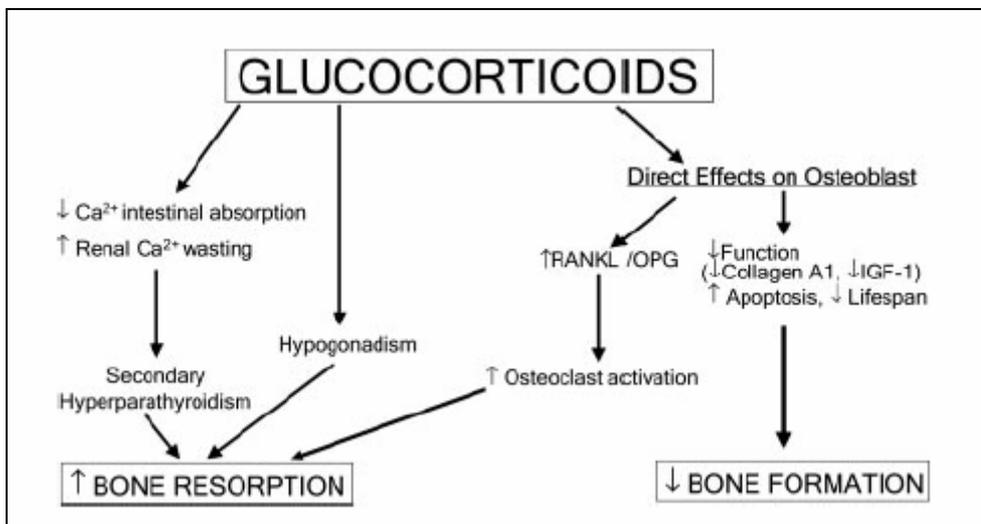


Figura 6. Osteoporosi indotta da Glucocorticoidi <sup>(30)</sup>

### Inibitori della Calcineurina

Sia la ciclosporina che il tacrolimus sono stati correlati in corso di studi clinici all'osteoporosi.

La progressiva perdita di massa ossea con l'utilizzo della ciclosporina è stata dimostrata attraverso studi sui roditori.

Nei modelli murini, la ciclosporina stimola l'attività degli osteoclasti in quantità maggiore rispetto agli osteoblasti, e questo si traduce in perdita di massa ossea.

La terapia con tacrolimus sembra causare una grave perdita di tessuto osseo spongioso associata ad un elevato turnover osseo, sempre in un modello di studio sui ratti. <sup>(4, 30)</sup>

Uno studio del 2008 che utilizzava marcatori sierici per misurare il turnover osseo, non ha trovato differenze tra i pazienti trattati con tacrolimus e quelli trattati con ciclosporina, suggerendo che le anomalie del turnover osseo potrebbero essere simili nei due gruppi di pazienti. <sup>(45)</sup>

Gli effetti degli inibitori della calcineurina sull'uomo sono difficili da valutare, essendo questi farmaci frequentemente utilizzati in associazione con gli steroidi. <sup>(4)</sup>

### Altri farmaci immunosoppressori

Sebbene i dati clinici siano scarsi, l'uso di micofenolato mofetile, sirolimus, azatioprina, e terapie di induzione potrebbero esercitare effetti protettivi sullo scheletro, oltre a ridurre l'uso di glucocorticoidi. Sebbene il micofenolato mofetile, il sirolimus, e l'azatioprina non influenzino il volume osseo nei roditori, un recente studio in vitro suggerisce che il sirolimus potrebbe interferire con la proliferazione e la differenziazione di osteoblasti. <sup>(46)</sup>

L'everolimus, inibisce la formazione di osteoclasti, la loro attività e la differenziazione osteoblastica in uno studio in vitro sia in cellule murine che in cellule umane. <sup>(4)</sup>

| Medication             | Skeletal effects   |
|------------------------|--|
| Glucocorticoids        | Early: ↑ resorption<br>Late: decreased bone formation and remodeling |
| Calcineurin inhibitors | High turnover bone loss:<br>↑ resorption >> ↑ formation              |
| Rapamycin              | Rodents: inhibits longitudinal growth, no osteoporosis               |
| Azathioprine           | Rodents: ↑ osteoclast number, no change in bone volume               |
| Mycophenolate mofetil  | No change in bone volume in rodents                                  |

Tabella 5. Effetto dei farmaci immunosoppressori sull'osso <sup>(30)</sup>

### 8. Fattori ormonali

In uno studio del 2001 su pazienti portatori di trapianto di rene nel lungo termine, i livelli di testosterone correlano solo debolmente con la terapia steroidea, non hanno correlazione con la densità ossea e con gli aspetti di istomorfometria. Al contrario i livelli di

estrogeni correlano inversamente con la superficie degli osteoblasti, lo spessore delle trabecole e l'osteoido. <sup>(15, 47)</sup>

9. Diuretici dell'ansa

10. Immobilizzazione post-operatoria.

A favorire tale fase di lenta ripresa motoria, ricordiamo essere anche la terapia steroidea. Un importante effetto collaterale degli steroidi è infatti la debolezza muscolare, conseguenza di una degradazione delle proteine per stimolo della gluconeogenesi da parte degli steroidi. L'immobilizzazione favorisce la perdita di massa ossea <sup>(15)</sup>

11. Altri fattori: diabete mellito, fumo, malnutrizione, menopausa, ridotta attività fisica, durata della dialisi e del trapianto.  
(1)

*Diagnosi*

**DEXA**

Secondo le linee guida K-DIGO 2009 <sup>(2)</sup> :

In pazienti con GFR >30 ml/min è suggerito di misurare il BMD nei primi 3 mesi dal trapianto se ricevono terapia con steroidi o se hanno fattori di rischio per osteoporosi (livello di evidenza 2D, molto basso).

La riduzione del BMD è stata associata ad un tasso aumentato di fratture in studi che riguardavano: donne nel post menopausa, uomini in terapia con glucocorticoidi, pazienti portatori di trapianto di fegato e cuore. Nei pazienti portatori di trapianto di rene la malattia ossea che ne deriva è differente dall'osteoporosi che interessa la popolazione generale ed anche gli altri trapianti. Ricordiamo che i pazienti con trapianto di rene presentano già una

malattia minerale ed ossea al momento del trapianto e che tale patologia può persistere ed aggravarsi dopo il trapianto. Così, gli studi sulla popolazione generale ed altri trapianti d'organo solido non possono essere generalizzati ai portatori di trapianto di rene, nei quali, un basso BMD non predice il rischio di fratture.

Inoltre, non ci sono trattamenti nei pazienti con trapianto di rene che mostrano la riduzione del rischio di fratture.

Le linee guida citano un solo lavoro che riporta come un basso BMD sia predittivo di aumentato rischio di fratture nei pazienti con trapianto di rene.<sup>(48)</sup>

Per questi motivi si ritiene che la DXA dovrebbe essere riservata come detto ai pazienti ad alto rischio, compresi quelli trattati con dosi significative di corticosteroidi, o quelli con fattori di rischio per l'osteoporosi nella popolazione generale. Inoltre si ritiene che lo screening DXA dopo il trapianto deve essere fatto solo in individui con un trapianto ben funzionante (IRC stadi 1-3T), infatti nei pazienti con IRC stadi 4-5T è più probabile avere una qualità anormale di tessuto osseo secondaria alla CKD -MBD, con un impatto sconosciuto sul valore predittivo della DXA.

Nei pazienti con IRC stadio 4-5T (VFG<30 ml/min), le linee guida K-DIGO suggeriscono di non controllare il BMD di routine sempre per il motivo che il BMD non predice il rischio di fratture nei pazienti con trapianto di rene e non fornisce informazioni sul tipo di malattia ossea (grado di evidenza moderato, 2B)

## **PTH**

### **I livelli di PTH non sempre indicano il grado di turnover osseo.**

Nei pazienti con trapianto di rene, i valori di PTH hanno un valore limitato nel valutare il turnover osseo. Molti studi che hanno utilizzato la biopsia renale al fine di valutare il grado di turnover osseo, hanno dimostrato che i pazienti con trapianto di rene con osteopenia hanno pattern di alterazioni istologiche differenti rispetto a quelle che si verificano in corso di iperparatiroidismo. Dopo

biopsia ossea è possibile osservare: lesioni ossee da basso turnover, lesioni da iperparatiroidismo persistente, osteomalacia. <sup>(18)</sup>

### 3.5 FRATTURE

Anche per quanto riguarda l'incidenza di fratture nei pazienti portatori di trapianto di rene, in letteratura vengono riportate percentuali variabili a seconda delle casistiche (*tabella 6*).

| <b>Autori</b>                   | <b>% pz con fratture</b> |
|---------------------------------|--------------------------|
| Grotz 1994 <sup>(49)</sup>      | 20%                      |
| Mazzaferro 2006 <sup>(50)</sup> | 23-32%                   |
| Frazianni 2009 <sup>(51)</sup>  | 5-11%                    |
| Kodras 2006 <sup>(15)</sup>     | 16%                      |
| Giannini 2010 <sup>(19)</sup>   | 57%                      |

**Tabella 6.** Dati della letteratura riguardanti l'incidenza di fratture nei pazienti trapiantati

I pazienti con trapianto di rene hanno un rischio aumentato di insorgenza di fratture vertebrali (come effetto secondario della terapia immunosoppressiva sull'osso spugnoso) <sup>(4)</sup>

I fattori che sono implicati nella patogenesi delle fratture sono gli stessi già considerati nei paragrafi riguardanti la persistenza dell'iperparatiroidismo secondario e la riduzione di BMD dopo trapianto, essendo queste le condizioni che provocano alterazioni dell'osso rendendolo più suscettibile alle fratture.

Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati da: età avanzata, eventuali fratture prima del trapianto, sesso femminile in particolare in post-menopausa; indici di massa corporea bassi, diabete mellito, tempo intercorso dal trapianto. <sup>(4)</sup>

A differenza di quanto si osserva nella popolazione generale, un basso BMD, non predice il rischio di frattura

### 3.6 ISTOMORFOMETRIA

In passato, studi sulla biopsia ossea, riportavano una prevalenza relativamente alta di lesioni ad alto turnover.

Negli studi eseguito dopo il 2000, la quota di lesioni ad alto turnover è diminuita, mentre sono aumentati i casi con basso turnover.

Coco riporta lesioni ad alto turnover nel 50% dei casi, osso adinamico nel 30%, lesioni miste nel 20%.<sup>(52)</sup>

Monier Faugere, riporta la presenza di lesioni da basso turnover nel 46% ed un ritardo di mineralizzazione nell'88%<sup>(22)</sup>

### 3.7 CENNI DI TERAPIA

Attualmente non esistono consensi riguardo alla terapia dell'osteodistrofia renale post trapianto.<sup>(1)</sup> Non esistono, infatti studi randomizzati controllati su specifiche terapie per ridurre il rischio di fratture. Non è chiaro quali pazienti possano beneficiare di un trattamento piuttosto che un altro, le **linee guida K-DIGO** del 2009, danno a tal proposito **deboli raccomandazioni**<sup>(2)</sup>

Le possibilità terapeutiche sono le seguenti:

- Supplementazione di calcio e vitamina D;
- Correzione dell'ipofosfatemia;
- Bifosfonati;
- Calciomimetici;
- Paratiroidectomia
- Ottimizzazione della terapia immunosoppressiva;

Secondo le Linee Guida K-DIGO 2009<sup>(2)</sup>, nei pazienti portatori di trapianto di rene da meno di un anno, con GFR>30 ml/min ed un basso BMD, viene suggerita una terapia con VitaminaD (calcidiolo o colecalciferolo) oppure con bifosfonati (previa, in quest'ultimo caso, esecuzione di una biopsia ossea). La terapia deve essere scelta a seconda del tipo di alterazioni del metabolismo minerale e malattia ossea. Il livello di evidenza è molto basso (2D).

Non esistono secondo le Linee Guida K-DIGO, dati sufficienti per fornire informazioni in merito ad una terapia dopo i primi 12 mesi dal trapianto<sup>(2)</sup>.

### **Supplementazione di Calcio e VitaminaD**

I livelli di 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD non raggiungono i valori normali fino a 18 mesi dopo il trapianto. Non esistono ampi databases nei quali siano stati raccolti dati inerenti alla VitaminaD, le informazioni che abbiamo a disposizione derivano da studi di singoli centri<sup>(2)</sup>

Di seguito sono riportati i risultati di alcuni studi, sintetizzati anche nella *tabella 7*.

Lobo nel 1995 e Steiner nel 1993, dimostrano che in una piccola casistica (8-10 pazienti), la terapia rispettivamente con calcitriolo e calcidiolo era in grado di ridurre il paratormone nell'arco di 6 mesi.<sup>(53, 62)</sup>

Torres nel 2004, dimostrò la maggior efficacia del calcitriolo in associazioni a supplementazioni di calcio nel ridurre i valori di PTH rispetto alla sola terapia con calcio (studio su 45 pazienti).<sup>(11)</sup>

Courbebaisse nel 2009 dimostrò l'efficacia della terapia con colecalciferolo.<sup>(54)</sup>

| Study, yr                  | Patients | Vitamin D  | Time from transplant months | Duration months | Change in PTH | Change in Ca | Change in P | Renal function |
|----------------------------|----------|--|-----------------------------|-----------------|---------------|--------------|-------------|----------------|
| Courbebaisse et al. (2009) | 47       | Cholecalciferol  | 3                           | 3               | ↓ 18%         | ↑ 5.6%       | ↑ 33%       | ND             |
| Torres et al. (2004)       | 45/41    | Oral calcitriol + calcium vs. Calcium                    | ND                          | 12              | ↓65%/↓57%     | → / →        | ↓25%/↓25%   | → / →          |
| Steiner et al. (1993)      | 10       | Calcium Carbonate + oral calcidiol or dihydrotachysterol | 1-38                        | 2-9             | ↓             | ↑            | →           | →              |
| Lobo et al. (1995)         | 8        | Oral calcitriol  | 24                          | 6               | ↓             | ND           | ND          | ND             |

**Tabella 7. Studi che riportano l'utilizzo della VitaminaD nella terapia dell'iperparatiroidismo persistente dopo trapianto <sup>(1)</sup>**

Il calcitriolo ed analoghi della VitaminaD sono stati utilizzati anche allo scopo di prevenire la perdita di massa ossea. Tali studi hanno dimostrato un miglioramento del BMD senza aggiunta di eventi avversi. Nessuno di questi studi fornisce informazioni sulle fratture. (1, 2, 42, 55, 56)

Per quanto riguarda l'utilizzo della VitaminaD dopo lungo termine dal trapianto di rene, nello studio di Cueto, <sup>(55)</sup>, è stata somministrata VitaminaD (calcitriolo) + Calcio carbonato in 14 pazienti, dopo un tempo medio dal trapianto di 18,7 mesi. Gli effetti sono stati valutati mediante biopsia ossea e densitometria all'inizio della terapia e dopo 1 anno e confrontati con un gruppo di controllo (16 pazienti). Sebbene ci fosse un significativo miglioramento del BMD dopo un anno nel gruppo trattato con VitaminaD, non c'erano differenze nel BMD se confrontato con il gruppo di controllo. Il PTH era ridotto e alla biopsia il turnover osseo era migliorato nel 43% dei controlli e nel 12% dei pazienti sottoposti a terapia. Esistono anche studi nei quali non è stata trovata una correlazione tra i livelli di 25(OH)VitD e BMD <sup>(9)</sup>

Non esistendo, studi randomizzati controllati sull'utilizzo di VitaminaD nei pazienti trapiantati, le linee guida KDIGO raccomandano la supplementazione con VitaminaD (ergocalciferolo o colecalciferolo), specificando che il regime di trattamento ottimale non è noto. Non viene stabilito neanche quale sia il livello di calcidiolo da ritenersi sufficiente. La supplementazione con

VitaminaD viene comunque ritenuta una scelta sicura e ragionevole nei pazienti con BMD ridotto <sup>(2)</sup>

Limiti della terapia con VitaminaD sono rappresentati da: ipercalcemia e presenza di iperplasia nodulare delle paratiroidi (ridotto numero di VDR ) condizione quest'ultima che ne limita l'efficacia

### **Correzione dell'Ipofosfatemia**

La terapia con supplementazione di fosforo, utilizzata nel post trapianto al fine di correggere l'ipofosfatemia, presenta dei limiti in quanto diminuisce i livelli di calcio e di 1,25(OH)VitD con conseguente aumento dei livelli di PTH, favorendo l'insorgenza o aggravando l'iperparatiroidismo già presente.

Eccetto i casi di ipofosfatemia severa alcuni ricercatori raccomandano di evitare la supplementazione di fosforo dopo il trapianto; nel caso sia necessaria è consigliata una concomitante somministrazione di VitaminaD. <sup>(1)</sup>

### **Bifosfonati**

I bifosfonati fissano l'idrossiapatite nell'osso ed inibiscono il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti.

Sono utilizzati nel post trapianto al fine di prevenire la perdita di osso e possono anche avere un ruolo nel trattamento dell'iperparatiroidismo persistente.

I bifosfonati, inibendo il riassorbimento osseo mediato dal PTH, possono ridurre l'ipercalcemia, tuttavia si tratta di un effetto transitorio.

Questi farmaci generalmente non modificano in modo persistente i livelli del PTH <sup>(1)</sup>

Alendronato, etidronato, ibandronato, pamidronato, zoledronato, permettono di prevenire la perdita precoce di osso se iniziati al momento del trapianto <sup>(1)</sup>

Ci sono studi che analizzano gli effetti dei bifosfonati nella prevenzione della malattia ossea, i quali mostrano un miglioramento del BMD (densità minerale ossea). Tuttavia esiste un evento avverso importante rappresentato da un aumentato rischio di osso adinamico.<sup>(2, 52)</sup>

Nello studio di Coco (2003)<sup>(52)</sup> i pazienti con trapianto di rene ricevevano **pamidronato ev** al momento del trapianto e dopo 1,2,3 e 6 mesi. Sono stati dimostrati effetti positivi sulla rapida riduzione del BMD a livello della colonna vertebrale. Nessun effetto sul BMD è stato registrato a livello dell'anca. Per quanto riguarda il rischio di fratture, non c'erano differenze fra pazienti trattati con pamidronato e il gruppo di controllo. Tutti i pazienti trattati con il pamidronato presentavano osso adinamico alla biopsia eseguita dopo 6 mesi. Quindi è importante evitare un utilizzo indiscriminato dei bifosfonati nei pazienti con trapianto di rene.

Secondo lo studio di Grotz (2001)<sup>(57)</sup>, **l'ibadronato ev** somministrato al momento del trapianto e dopo 3,6,9 mesi, previene la perdita di osso trabecolare e corticale. Meno alterazioni vertebrali all'Rx sono state osservate nei pazienti in terapia con ibadronato rispetto al gruppo di controllo.

In uno studio retrospettivo del 2008, Conley<sup>(58)</sup> ha valutato l'utilizzo dei bifosfonati nel lungo termine, in 554 pazienti trapiantati di rene. I pazienti hanno ricevuto terapia con bifosfonati dopo un anno dal trapianto. Questi mostravano un miglioramento del BMD, tuttavia rispetto ai pazienti non trattati, non c'era una riduzione del rischio di fratture.

Per tale ragione le Linee Guida KDIGO non raccomandano l'utilizzo di bifosfonati nel lungo termine.<sup>(2)</sup>

## **Calciomimetici**

Sebbene non indicati quale terapia di routine nel post trapianto, i calciomimetici sono stati utilizzati in numerosi studi, per testarne l'efficacia nel ridurre il PTH e l'ipercalcemia in caso di iperparatiroidismo persistente (*tabella 8*)

Cinacalcet riduce i livelli di PTH del 22-50% nei pazienti con iperparatiroidismo persistente moderato severo. Questa riduzione del PTH è accompagnata da una riduzione della calcemia dell'8-10% mentre i valori del fosforo aumentano o rimangono nel range della normalità.<sup>(1)</sup>

| Study, yr               | Patients | Cinacalcet dose  | Time from transplant | Duration    | Change in PTH | Change in Ca | Change P    | Renal function |
|-------------------------|----------|--|----------------------|-------------|---------------|--------------|-------------|----------------|
| Copley et al. (2010)    | 31       | 15-240 mg/d  | ≥3 months            | ≥3 months   | ↓22.8%*       | ↓7.4%*       | ↑10.9%*     | ND             |
| El-Amm et al. (2007)    | 18       | 30-180 mg/d  | Median 3 yr          | 6 months    | ↓42%*         | ↓~8%*        | ↑~13%*      | ↓              |
| Kruse et al. (2005)     | 14       | 30 mg PO QD  | Median 3.5 yr        | 3 months    | (NS)          | ↓*           | (NS)        | ↓              |
| Serra et al. (2007)     | 12       | 30 mg PO QD titrated to keep Ca WNL                          | Median 28 months     | 6 months    | ↓30%*         | ↓11.7%*      | ↑~20%*      | →              |
| Serra et al. (2005)     | 11       | 30 mg PO QD titrated to keep Ca WNL<br>Dose range 15-60 mg/d | ≥6 months            | 10 wk       | ↓21.8%*       | ↓~9.5%*      | ↑~17%*      | →              |
| Srinivas et al. (2006)  | 11       | 30 mg PO QD  | Median 3 yr          | 3-18 months | 41.5% (NS)    | ↓14.6%*      | ↑12.1%*     | →              |
| Leca et al. (2006)      | 10       | 30 mg PO QD titrated to a max of 60 mg                       | Average 5.6 months   | 6 months    | ↓50%*         | ↓12.7%*      | ↑18.5% (NS) | ND             |
| Kamar et al. (2008)     | 10       | 60 mg PO;<br>either QD or 30 mg BID                          | Median 6 months      | 1 yr        | ↓54%*         | ↓10%*        | ↑48%*       | →              |
| Serra et al. (2008a, b) | 10       | 30-60 mg PO QD   | Median 39.4 months   | 1 month     | ↓~26%*        | ↓~17%*       | ↑~31%*      | →              |
| Kruse et al. (2007)     | 10       | 30 mg PO QD  | Median 35 months     | 1 yr        | ↓~51%*        | ↓~11%*       | ↑~4% (NS)   | ↓              |
| Szwarc et al. (2006)    | 9        | 30 mg PO QD titrated to keep Ca WNL                          | ≥1 yr                | 6 months    | ↓22%*         | ↓12%*        | ↑10% (NS)   | →              |
| Bergua et al. (2008)    | 9        | 30-60 mg PO QD   | Mean 74.2 months     | 12 months   | ↓40%*         | ↓14%*        | ↑6% (NS)    | ↑              |
| Boulanger et al. (2005) | 1        | 120 mg PO QD   | 4 months             | 2 months    | ↓~48%         | ↓~7.7%       | ND          | ND             |
| Leonard et al. (2006)   | 1        | 30 mg PO QD  | 13 yr                | 15 wk       | ↓91%          | ↓            | ND          | →              |

PTH, parathyroid hormone; FGF-23, fibroblast growth factor-23; BMD, bone mineral density; WNL, within normal limits.  
\*p < 0.05.

**Tabella 8. Studi che riportano l'utilizzo dei calcimimetici nella terapia dell'iperparatiroidismo secondario. Tratto da Copley 2010<sup>(1)</sup>**

Anche il recente studio di Guerra (2011)<sup>(59)</sup>, eseguito su 17 pazienti con dosaggi di cinacalcet di 30 mg/die per la durata di un anno, riporta una riduzione del PTH pari al 27,8% ed una riduzione della calcemia pari al 10%. Non si è verificata alterazione della funzione renale

Cinacalcet, in due piccoli studi su 9 e 11 pazienti, sembra avere anche un effetto favorevole sul BMD<sup>(60, 61)</sup>

Un limite della terapia con Cinacalcet è la possibile insorgenza di ipocalcemia per tale motivo il suo utilizzo dovrebbe essere evitato nei primi 3 mesi dopo il trapianto, quando i livelli di calcio non si sono ancora stabilizzati.<sup>(1)</sup>

Inoltre Cinacalcet può agire sul  $\text{Ca}_v\text{R}$  (recettore del calcio) presente sull'ansa ascendente di Henle favorendo l'escrezione del calcio ed inducendo calciuria con conseguente nefrocalcinosi e nefrolitiasi.

### **Paratiroidectomia**

Secondo le linee DOQI del 2003, indicazioni per la paratiroidectomia sono: ipercalcemia persistente con valori  $>11,5$  mg/dl, calcificassi, calcificazioni vascolari, malattia ossea secondaria a HPT sintomatica, sviluppo spontaneo di fratture in presenza di HPT.<sup>(18)</sup>

La paratiroidectomia presenta però dei limiti, è stato dimostrato un peggioramento della funzione renale ed una riduzione della sopravvivenza del rene trapiantato nei pazienti sottoposti a tale intervento. Inoltre la brusca riduzione di PTH può provocare una malattia ossea a basso turnover<sup>(1)</sup>

#### 4. PAZIENTI E METODI

Sono stati valutati 90 pazienti (44 maschi e 46 femmine), sottoposti a trapianto di rene presso il Centro Trapianti dell' "U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene" degli Ospedali Riuniti di Ancona, Diretta da Dr. G.M. Frascà.

Criteri di esclusione: pazienti affetti da diabete mellito, pazienti con creatinina > 2,5 mg/dl.

L'età media al momento del trapianto è  $52,2 \pm 10,1$  anni ( range 71-25 anni), il follow-up medio è  $31,3 \pm 16,6$  mesi (range 4,5 - 67,6 mesi).

39 pazienti erano in dialisi peritoneale e 51 in emodialisi; il tempo medio di dialisi è  $37 \pm 29,6$  mesi (range 133 - 5 mesi). (Vedi tabella 9)

|                        |                      |
|------------------------|----------------------|
| maschi                 | 44 pazienti          |
| femmine                | 46 pazienti          |
| età media              | $52,2 \pm 10,1$ anni |
| Follow-up medio        | $31,3 \pm 16,6$ mesi |
| dialisi peritoneale    | 39 pazienti          |
| emodialisi             | 51 pazienti          |
| tempo medio di dialisi | $37 \pm 29,6$ mesi   |
| malattia di base:      |                      |
| glomerulonefrite       | 38 pazienti          |
| reni policistici       | 18 pazienti          |
| pielonefrite           | 14 pazienti          |
| nefropatia ipertensiva | 3 pazienti           |
| litiasi renale         | 1 paziente           |
| carcinoma renale       | 1 paziente           |
| vasculite              | 1 paziente           |
| nefropatia vascolare   | 1 paziente           |
| Alport                 | 2 pazienti           |
| Non diagnosticata      | 11 pazienti          |

Tabella 9. Pazienti in studio

La malattia di base era secondaria a glomerulonefrite nel 42,2% dei casi (38 pazienti), reni policistici nel 20% (18 pazienti), pielonefrite nel 15,5% (14 pazienti), nefropatia ipertensiva nel 3,3% (3 pazienti); un caso di litiasi renale, un caso di carcinoma renale, uno di vasculite, uno di nefropatia vascolare e 2 Alport. La malattia di base, responsabile dell'IRC, non era stata diagnosticata nel 12,2% dei pazienti (11 pazienti).

La terapia immunosoppressiva è stata a base di: Inibitori della Calcineurina + micofenolato mofetile/acido micofenolico + steroidi nell' 88,8% dei casi (61 pazienti Tacrolimus; 19 pazienti Ciclosporina); Inibitori della Calcineurina + Everolimus + steroidi nel 6,6% dei casi (2 pazienti Tacrolimus; 4 pazienti Ciclosporina); Everolimus + steroidi nel 4,4% dei casi (4 pazienti).

La terapia di induzione è stata a base di Basiliximab (20 mg ev al tempo "zero" ed in quarta giornata), in tutti i pazienti.

Gli steroidi sono stati somministrati al dosaggio di 500 mg ev al tempo "zero", 125 mg ev dalla prima alla terza giornata post trapianto con progressiva riduzione fino a 5 mg per os in 45 giorni, mantenuti in tutti i pazienti.

La Ciclosporina è stata somministrata al dosaggio di 6-8 mg/Kg al momento dell'induzione e poi aggiustata al fine di mantenere livelli ematici < 500ng/ml nei pazienti con età superiore a 60 anni e pari a 700-900 ng/ml nei pazienti con età inferiore a 60 anni.

Il tacrolimus è stato somministrato al dosaggio di 0,1 mg/Kg al momento dell'induzione e poi aggiustato al fine di mantenere livelli ematici < 8 ng/ml nei pazienti con età superiore a 60 anni e pari a 8-10 ng/ml nei pazienti con età inferiore a 60 anni.

Il micofenolato mofetile/acido micofenolico è stato somministrato alla dose di 2 gr/1440 mg e 1 gr/720 mg (se associato a tacrolimus).

I livelli ematici di Everolimus da mantenere erano pari a 5-8 ng/ml se utilizzato in assenza di inibitori della calcineurina; pari a 3-8 ng/ml se utilizzato in associazione ad inibitori della calcineurina (Tacrolimus 3-5 ng/ml; ciclosporina 200-300 ng/ml).

| INDUZIONE (uguale in tutti i pazienti)<br>Basiliximab 20 mg ev al tempo 0 ed in 4° giornata                               |  |   |
|---|--|---|
| Schema terapia steroidi + Inibitori della calcineurina + MMF/MYF  |  |   |
| TERAPIA INIZIALE  | TERAPIA DI MANTENIMENTO<br>PZ ≥ 60 ANNI  | TERAPIA DI MANTENIMENTO<br>PZ < 60 ANNI             |
| <b>STEROIDI</b><br>500 mg ev al tempo 0<br>125 mg ev i primi 3 gg<br>Progressiva riduzione fino<br>a 5 mg/die os in 45 gg | <b>STEROIDI</b><br>5 mg/die os   | <b>STEROIDI</b><br>5 mg/die os                      |
| <b>CNI</b><br>Csa 6-8 mg/Kg<br>Tacro 0,1 mg/Kg  | <b>CNI</b><br>Csa < 500 ng/ml<br>Tacro < 8 ng/ml   | <b>CNI</b><br>Csa 700-900 ng/ml<br>Tacro 8-10 ng/ml |
| <b>MMF/MYF</b><br>2 gr/1440 mg  | <b>MMF/MYF</b><br>1 gr/720 mg ( + Tacro)   | <b>MMF/MYF</b><br>1 gr/720 mg ( + Tacro)            |
| Schema terapia con Everolimus   |  |   |
| <b>EVE + steroidi<br/>senza CNI</b>   | Eve livelli ematici 5-8 ng/ml<br>Steroidi (come sopra)                                       |   |
| <b>EVE + steroidi +<br/>CsA</b>   | Eve livelli ematici 3-8 ng/ml<br>CsA livelli ematici 200- 300 ng/ml<br>Steroidi (come sopra) |   |
| <b>EVE + steroidi<br/>+Tacro</b>  | Eve livelli ematici 3-8 ng/ml<br>Tacro livelli ematici 3-5 ng/ml<br>Steroidi (come sopra)    |   |

Tabella 10. Terapia immunosoppressiva nei pazienti in studio

Il 63,3% dei pazienti è stato trattato, dopo il trapianto, con VitaminaD (57 pazienti): 39 pazienti con 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD, 8 pazienti con 25(OH)VitD e 10 con colecalciferolo (VitD<sub>3</sub>).

In 25 di questi pazienti, la terapia con VitaminaD è stata iniziata al momento del trapianto; nei restanti 32 pazienti la terapia è stata aggiunta successivamente dopo un tempo medio dal trapianto pari a 16,6 ± 14,1 mesi.

La terapia con VitaminaD è stata iniziata al momento del trapianto nei pazienti con tendenza all'ipocalcemia. Mentre la terapia è stata

iniziata successivamente, in quei pazienti che presentavano iperparatiroidismo persistente.

Fra i due gruppi (pazienti trattati con VitaminaD e pazienti non trattati) non esistono differenze significative in termini di età media, follow up medio, mesi trascorsi in dialisi (vedi Tabella 11)

|                 | Pz in terapia con VitD | Pz NON in terapia con VitD |
|-----------------|------------------------|----------------------------|
| Età (aa)        | 52,9 ± 10,1            | 51 ± 10                    |
| Follow-up (ms)  | 29,8 ± 15,7            | 33,9 ± 17,7                |
| Mesi in dialisi | 38,2 ± 31,9            | 34,8 ± 25,2                |

**Tabella 11. Pazienti in terapia con VitD vs pazienti non in terapia**

Sono stati analizzati i seguenti dati di laboratorio:

- Calcemia (mg/dl) prima del trapianto, in prima-seconda-terza giornata dal trapianto, dopo 1 e 2 settimane, e dopo 1-3-6-9-12 mesi (valori normali 8,5-10,5 ng/ml)
- Calcemia corretta prima del trapianto, in prima-seconda-terza giornata dal trapianto, dopo 1 e 2 settimane, e dopo 1-3-6-9-12 mesi.  
Formula utilizzata: calcemia + [(albuminemia-4)\*0,8]
- Fosforemia (mg/dl) prima del trapianto, dopo 1 e 2 settimane, e dopo 1-3-6-9-12 mesi (valori normali 2,5-4,5 ng/ml)
- PTH pre trapianto e PTH ad 1 anno dal trapianto (*elettrochemiluminescenza, ROCHE modular E-170*). Abbiamo considerato il limite di 80 e 100 pg/ml quale valore per definire l'iperparatiroidismo persistente
- 25(OH)VitaminaD (D2+D3; *chemiluminescenza ABBOTT Architect i2000*): sono stati considerati i livelli al momento dell'esecuzione degli esami strumentali. Seguendo le Linee Guida KDOQI abbiamo considerato valori <5 ng/ml come deficit severo; 5-15 ng/ml deficit moderato; 16-30 ng/ml insufficienza

I pazienti sono stati sottoposti, dopo un periodo medio di  $31,3 \pm 16,6$  mesi ai seguenti esami strumentali:

- DXA (dual-energy X-ray; *GE Helthcare Lunar prodigy DF+14454*) femore e colonna vertebrale per valutare la densità minerale ossea (BMD).  
I pazienti con Osteopenia hanno T-score compreso fra -1 e -2,5. I pazienti con Osteoporosi hanno T-score  $< -2,5$
- RX della colonna vertebrale e studio morfometrico al fine di valutare l'eventuale presenza di fratture.

L'analisi statistica è stata condotta mediante: t di student, ANOVA, regressione lineare multipla e regressione lineare semplice, valutazione del coefficiente di correlazione di Pearson. E' stata considerata significativa  $p < 0.05$ .

## 5. RISULTATI

### 5.1 IPERPARATIROIDISMO PERSISTENTE DOPO TRAPIANTO DI RENE

Il 58,9% dei pazienti (53 pazienti) ha valori di PTH ad un anno dal trapianto inferiori a 100 pg/ml; mentre il restante **41,1%** (37 pazienti) dei pazienti presenta una condizione di **iperparatiroidismo persistente (HPT)** con valori di **PTH ad un anno dal trapianto superiori a 100 pg/ml**.

Se utilizziamo come cut-off valori di **PTH ad un anno dal trapianto superiori a 80 pg/ml** in questo caso i pazienti con **ipertiroidismo persistente** rappresentano il **53,3%** dei casi.

Esiste una differenza statisticamente significativa nei valori del calcio, calcio corretto e fosforo fra i pazienti con PTH<100 pg/ml ed i pazienti con HPT (rispettivamente 9,26 vs 9,80 mg/dl; 9,11 vs 9,64 mg/dl; 3,50 vs 3,18 mg/dl). I pazienti con HPT hanno valori di calcemia superiori e valori di fosforemia inferiori rispetto ai pazienti con PTH normale. (*Tabella 12, appendice*)

Considerando come cut-off un valore di PTH > 80 mg/dl esistono le stesse differenze ma in questo caso non sono statisticamente significative. (*Tabella 13, appendice*)

Dopo il trapianto il PTH si riduce drasticamente del 55,3% nei primi 3 mesi, passando da un valore medio di 264,9 ± 246,4 pg/ml prima del trapianto ad un valore medio di 118,3 pg/ml ± 95,9 al terzo mese dal trapianto. Nei mesi successivi il valore rimane poi sostanzialmente stabile (*Grafico 1, appendice*).

Anche la calcemia, calcemia corretta e la fosforemia presentano delle variazioni **significative** nel post trapianto, come mostrato nella *Tabella 14 (appendice)*.

I valori medi della calcemia e della calcemia corretta a 3-6-12 mesi dal trapianto, risultano superiori rispetto a quelli del pre trapianto. La fosforemia ed il PTH a 3-6-12 mesi dal trapianto presentano valori inferiori rispetto a quelli del pre-trapianto.

Se osserviamo nel *grafico 2 (appendice)*, l'andamento della calcemia nel post trapianto, questa ha una riduzione significativa ( $p < 0.001$ ) in prima giornata, seguita poi da un progressivo aumento ad iniziare già dalla prima settimana. La curva della calcemia segue quella dell'albuminemia (la quale ugualmente si riduce nell'immediato post trapianto). I valori della calcemia in prima giornata dal trapianto correlano significativamente con quelli dell'albuminemia e con la calcemia pre trapianto. La calcemia corretta invece non mostra un calo significativo nell'immediato post trapianto, aumentando comunque successivamente.

L'aumento dalla prima settimana al primo mese è significativo ( $p < 0.05$ ) sia per la calcemia che per la calcemia corretta.

I pazienti con **ipercalcemia ( $> 10,2$  mg/dl) ad un anno** dal trapianto sono 10 (pari al **9%**).

La **calcemia/calcemia corretta ad un anno** dal trapianto **correlano** significativamente con i valori del **PTH ad un anno**. (*Tabella 15, appendice*)

La **calcemia/calcemia corretta ad un anno dal trapianto correlano** significativamente anche con i valori del **PTH al momento del trapianto**. (*Tabella 16, appendice*)

Non è stata trovata una correlazione significativa fra calcemia/calcemia corretta ad un anno dal trapianto e livelli di 25(OH)VitD.

La fosforemia si riduce in modo significativo dopo il trapianto già dalla prima settimana ( $p < 0.0000$ ) per poi aumentare nuovamente mantenendo comunque valori inferiori a quelli iniziali a partire dal terzo mese. (*Grafico 3, appendice*)

I pazienti con **ipofosforemia** ( < **2.3 mg/dl**) ad un anno dal trapianto sono 4 ( pari al **4,4%** )

Considerando il **PTH ad 1 anno** dal trapianto come variabile dipendente, emerge che esiste una correlazione significativa con i valori del **PTH prima del trapianto** e con la **Vitamina D** (regressione lineare semplice).

Maggiore è il valore di PTH al momento del trapianto, maggiore è il valore del PTH ad 1 anno.

Maggiore è il valore della Vitamina D, minore è il valore del PTH ad un anno. (*Tabella 17 e figura 7-8, appendice*)

Non è invece stata trovata una correlazione significativa fra i valori del PTH ad 1 anno dal trapianto e l'età dei pazienti e fra i valori del PTH ad 1 anno dal trapianto ed il tempo trascorso in dialisi (regressione lineare semplice) (*Tabella 18, appendice*).

Anche dopo una analisi di regressione lineare multipla che considerava il PTH ad un anno dal trapianto come variabile dipendente e PTH al momento del trapianto, Età dei pazienti, mesi in dialisi, Vitamina D come variabili indipendenti, ne deriva che il PTH ad un anno dal trapianto correla significativamente con il PTH al momento del trapianto e con la Vitamina D.

## **5.2 DENSITA' MINERALE OSSEA (BMD)**

I risultati della DXA (densitometria ossea) sono i seguenti:

Osteopenia ( t-score compreso fra -1 e -2,5) al femore è presente nel 41,1% dei casi ed alla colonna nel 36,7%.

Osteoporosi ( t-score < -2,5) al femore è presente nel 16,7 % dei casi ed alla colonna nel 15,6%.

L'esame mostrava un BMD nella norma nel 26,7% dei casi. (*Grafico 4, appendice*)

Confrontando i pazienti con BMD normale alla DXA (24) con quelli con Osteoporosi/Osteopenia (66) si è visto che:

- i pazienti con **BMD normale** sono **più giovani** (  $46,4 \pm 11,7$  anni vs  $54,3 \pm 8,6$  anni). Differenza statisticamente significativa  $p = 0.001$
- i pazienti con BMD normale hanno trascorso **meno mesi in dialisi** ( $26,5 \pm 14,8$  mesi vs  $40,7 \pm 32,6$  mesi). Differenza statisticamente significativa  $p = 0.04$
- I pazienti con BMD normale hanno **valori di VitD superiori** ( $22,13 \pm 7,6$  vs  $17,86 \pm 8,5$ ). La differenza è statisticamente significativa  $p = 0.001$ . (Tabella 19, grafico 5- 6 -7, appendice)
- Non esistono differenze statisticamente significative per quanto riguarda i valori del PTH pre-trapianto ed ad 1 anno dal trapianto né nei tempi di follow-up

### 5.3 FRATTURE VERTEBRALI

I pazienti con fratture vertebrali riscontrati all’RX della colonna sono 10 (11%), 3 femmine e 7 maschi, età media  $50,4 \pm 6,8$  anni, tutti in terapia con steroidi + tacrolimus + micofenolato mofetile/acido micofenolico. Due di questi pazienti erano al secondo trapianto di rene. La malattia che ha portato all’insufficienza renale era: pielonefrite 3 pazienti, reni policistici 2 pazienti, nefropatia IgA 2 pazienti, nefropatia vascolare 1 pazienti, non diagnosticata 2 pazienti

Confrontando i pazienti con fratture vertebrali con i pazienti senza fratture si è visto che:

- I pazienti con **fratture vertebrali** hanno un **PTH ad un anno dal trapianto superiore** rispetto a quelli senza fratture ( $224,5$

$\pm 216,8$  vs  $99,1 \pm 53$  pg/ml). La differenza è statisticamente significativa  $p=0.001$

- I pazienti con **fratture vertebrali** hanno **livelli di VitaminaD inferiori** ( $14,1 \pm 6,4$  vs  $19,7 \pm 8,5$  ng/ml). La differenza è statisticamente significativa  $p=0.04$
- I pazienti con **fratture vertebrali** hanno eseguito l'esame Rx della colonna dopo un periodo di **tempo dal trapianto superiore** rispetto ai pazienti senza fratture ( $48,1 \pm 8,7$  vs  $29,1 \pm 16,2$  ng/ml). La differenza è statisticamente significativa  $p=0.0005$
- Non sono emerse differenze significative per quanto riguarda l'età dei pazienti, i mesi trascorsi in dialisi, i valori di PTH nel pre-trapianto (*tabella 20 e grafici 8-9-10, appendice*)

Nel *grafico 11 (appendice)* sono riportati i valori del PTH ad un anno dal trapianto ed al momento del trapianto nei pazienti con fratture vertebrali. Iperparatiroidismo persistente (considerando  $PTH > 100$  pg/ml) è presente in 6 pazienti, mentre 4 pazienti hanno valori di  $PTH < 100$  pg/ml.

## 5.4 VITAMINA D

Solo l'11,5% dei pazienti in studio presenta livelli di 25(OH)VitD nel range della normalità (secondo Linee Guida K-DOQI, 2003:  $VitD \geq 30$  ng/ml).

Il 40,2% dei pazienti ha un deficit moderato (secondo Linee Guida K-DOQI, 2003:  $VitD$  tra 5-15 ng/ml).

Il 48,3% dei pazienti ha una insufficienza (secondo Linee Guida K-DOQI, 2003:  $VitD$  tra 15-30 ng/ml). (*Grafico 12*)

Abbiamo già visto che confrontando i pazienti con Fratture vertebrali vs pazienti senza fratture vertebrali, questi ultimi presentano livelli di Vitamina D significativamente maggiori.

Analogamente i pazienti con BMD normale hanno livelli di VitD maggiori rispetto ai pazienti con Osteoporosi/Osteopenia.

Sia nel confronto fra “pazienti con fratture vs pazienti senza fratture” che in quello fra “pazienti con osteopenia/osteoporosi vs pazienti con BMD normale”, non esistono differenze significative fra il numero di pazienti che ha iniziato la terapia con 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD (calcitriolo) al momento del trapianto e quelli che hanno iniziato terapia successivamente.

Ugualmente non esistono differenze nei tempi di durata della terapia. (*Tabella 21, appendice*).

Non esistono differenze statisticamente significative nel numero di fratture e nel numero di pazienti con osteopenia/osteoporosi se mettiamo a confronto i “pazienti che sono in terapia con 1,25(OH)VitD vs pazienti non in terapia”.

Le stesse considerazioni valgono per i pazienti che hanno iniziato terapia al momento del trapianto vs i pazienti che hanno iniziato la terapia successivamente. (*Tabella 22, appendice*).

## 6. DISCUSSIONE

L'iperparatiroidismo persistente dopo trapianto di rene (HPT), è molto frequente, anche nei pazienti con una buona funzione renale. L'eziopatogenesi è multifattoriale, un ruolo importante è svolto dalla persistenza di iperplasia delle paratiroidi, specialmente se nodulare. <sup>(19)</sup>

In letteratura sono riportate percentuali estremamente variabili sia per quanto riguarda l'iperparatiroidismo persistente dopo trapianto (HPT), sia per quanto riguarda la riduzione del BMD (densità minerale ossea) e l'insorgenza di fratture, come riportato nelle tabelle 1, 2, 4 del capitolo 2.

Tali differenze possono dipendere da fattori diversi: tempi di follow-up differenti, diversi valori di PTH ritenuti patologici, diversa funzionalità renale.

Tali differenze risentono però anche della terapia immunosoppressiva utilizzata nel corso degli anni e del diverso utilizzo degli steroidi. Proprio considerando i tempi di follow-up alcuni di questi studi riportano casistiche degli anni '90.

Nel nostro centro la percentuale di iperparatiroidismo persistente dopo trapianto (HPT) è del 53,3% se consideriamo come valore soglia PTH > 80 pg/ml. Si riduce al 41,1% se consideriamo valore soglia per l'iperparatiroidismo un PTH > 100 p/ml. Questi risultati sono paragonabili a quelli riportanti in un recente studio di Giannini (2010). <sup>(19)</sup>

Sono invece peggiori se consideriamo lo studio di Evenepoel (2004) <sup>(16)</sup> che riporta una percentuale di iperparatiroidismo ad un anno dal trapianto pari al 17%. I pazienti di questo studio, presentavano però rispetto ai nostri, valori di PTH al momento del trapianto inferiori.

I valori di PTH si riducono drasticamente del 55,3% nei primi 3 mesi dopo il trapianto, in accordo con quanto riportato da Torres. <sup>(12)</sup> Nei mesi successivi i livelli di PTH rimangono sostanzialmente

stabili: la risoluzione dell'iperplasia delle paratiroidi può infatti richiedere mesi o anni.

Fra i fattori che possono influenzare l'instaurarsi di un HPT, abbiamo trovato una correlazione statisticamente significativa con i valori di PTH prima del trapianto e con i livelli di Vitamina D.

Livelli elevati di PTH nel pre trapianto correlano con livelli più alti di PTH ad un anno, confermando il ruolo dell'iperparatiroidismo pre trapianto nella genesi dell'HPT e quindi la lenta involuzione dell'iperplasia delle paratiroidi.

Livelli più alti di 25(OH)VitD, correlano con livelli più bassi di PTH, confermando che l'insufficienza od il deficit di VitaminaD hanno un ruolo nel determinare la persistenza e la severità dell'HPT.<sup>(19)</sup>

Dopo il trapianto di rene si assiste anche ad un significativo aumento della calcemia/calcemia corretta a 3-6-12 mesi ed ad una riduzione della fosforemia a 3-6-12 mesi. Tuttavia l'ipercalcemia e l'ipofosforemia, condizioni che accompagnano l'HPT, si verificano rispettivamente nel 9% e nel 4,4% dei casi. La percentuale dell'ipercalcemia nel nostro studio è inferiore rispetto a quella riportata da altri lavori<sup>(1,9)</sup>.

La calcemia/calcemia corretta ad un anno dal trapianto, correlano significativamente con i valori di PTH al momento del trapianto pertanto la funzione delle paratiroidi al momento del trapianto, influenza il metabolismo del calcio nel post trapianto favorendo l'ipercalcemia.

Non è invece stata trovata una correlazione significativa fra Calcemia ad un anno dal trapianto e livelli di 25(OH)VitD, pertanto la terapia con VitaminaD nel nostro caso non pone problemi di ipercalcemia.

Dopo il trapianto, si verifica una perdita di massa ossea a cui corrisponde una riduzione del BMD (densità minerale ossea), sia a livello della colonna vertebrale (CV) sia a livello del collo del femore (CF).

La perdita di massa ossea è più rapida nei primi 6 mesi dopo il trapianto ed interessa principalmente l'osso trabecolare (colonna vertebrale). La riduzione del BMD, particolarmente accentuata nei primi mesi, persiste anche nel lungo termine.<sup>(30)</sup>

Diversi sono i fattori responsabili della riduzione del BMD dopo trapianto di rene: iperparatiroidismo persistente dopo trapianto, osteodistrofia renale preesistente, ridotta funzionalità renale, deficit di VitaminaD, terapia immunosoppressiva.

I pazienti con osteopenia (DXA con t-score compreso fra -1 e -2,5) alla colonna vertebrale ed al femore sono rispettivamente il 36,7% e il 41,1%.

I pazienti con osteoporosi (DXA con t-score compreso < 2,5) alla colonna vertebrale ed al femore sono rispettivamente il 15,6% e il 16,7%. Tali risultati sono paragonabili a quelli del recente lavoro di Giannini (2010).<sup>(19)</sup>

Il fatto che la percentuale di osteopenia/osteoporosi al collo del femore sia superiore rispetto a quella della colonna può dipendere dalla diversa composizione dell'osso nelle due sedi.

La colonna vertebrale è costituita soprattutto da osso trabecolare, sensibile all'azione dello steroide. Invece, il collo femorale è composto soprattutto da osso corticale più sensibile all'iperparatiroidismo.<sup>(15)</sup> Quindi, l'azione dell'iperparatiroidismo sembra nel nostro caso avere un ruolo maggiore rispetto alla terapia steroidea nel favorire la malattia ossea nel post trapianto.

Quali possibili fattori che possono influenzare la riduzione del BMD dopo il trapianto è stata trovata una correlazione significativa con età dei pazienti ( i pazienti con BMD normale sono più giovani); tempo trascorso in dialisi (i pazienti con BMD normale hanno trascorso meno tempo in dialisi); livelli di 25(OH)VitD (sono superiori nei pazienti con BMD normale).

Non è stata riscontrata, invece una correlazione significativa fra presenza di osteoporosi/osteopenia ed i valori di PTH nel pre trapianto ed ad un anno dal trapianto. Come riportato dalle Linee

Guida K-DIGO, i livelli di PTH non sempre indicano il grado di turnover osseo. <sup>(2)</sup>

La percentuale di fratture alla colonna vertebrale nel nostro centro è dell'11%, nettamente inferiore rispetto a quella riportata dallo studio di Giannini ed anche da altri autori. <sup>(15, 19, 49-51)</sup>

I pazienti che hanno sviluppato fratture mostrano livelli di PTH ad un anno dal trapianto superiori rispetto ai pazienti senza fratture, livelli di 25(OH)VitD inferiori ed hanno eseguito la radiografia della colonna dopo un periodo di tempo dal trapianto superiore. Le differenze sono statisticamente significative, quindi fattori di rischio per lo sviluppo di fratture sono: il deficit di VitaminaD, l'iperparatiroidismo persistente (HPT) ed il tempo dal trapianto. Per quanto riguarda quest'ultimo parametro, un limite di questo studio è quello di non avere a disposizione radiografie precedenti, per cui non è possibile determinare quando siano realmente comparse le fratture.

L'HPT rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di fratture, tuttavia 4 pazienti che hanno sviluppato fratture vertebrali mostrano livelli di PTH particolarmente ridotti  $\leq 60$  pg/ml. Questo dato concorda con il fatto che non solo le lesioni secondarie all'iperparatiroidismo (ad alto turn-over) sono a rischio di frattura ma anche le lesioni a basso turnover (peraltro in aumento rispetto al passato, nei pazienti trapiantati).

Nella nostra casistica, i valori di PTH nel pre trapianto dei pazienti con fratture sono superiori rispetto a quelli dei pazienti senza fratture, tuttavia in questo caso la differenza non è significativa ( $p=0.09$ )

Il 48,3% dei pazienti presenta una insufficienza di Vitamina D (compresa fra 15-30 ng/ml); il 40,2% ha un deficit moderato (compresa fra 5-15 mg/dl); l'11,5% presenta livelli di VitaminaD nel range della normalità. Tali valori sono migliori rispetto a quelli riportati da Stavroulopoulos, il quale riporta un deficit severo di Vitamina D nel 12% dei pazienti. Ricordiamo che nel lavoro di

Stavroulopoulos,<sup>(9)</sup> tuttavia nessun paziente faceva terapia con VitaminaD.

La percentuale di pazienti con deficit di livelli di 25(OH)VitD è in linea con i dati riportati da Giannini, nel quale ugualmente i pazienti non erano sottoposti a supplementazione con VitD.

I pazienti che hanno iniziato terapia con 1,25(OH)VitD al momento del trapianto, non sono più protetti dal rischio di fratture ed osteoporosi rispetto a quelli che hanno iniziato la terapia successivamente. Più in generale i pazienti in terapia con 1,25(OH)VitD non sono più protetti dal rischio di fratture ed osteopenia/osteoporosi rispetto ai pazienti senza terapia. Però sono state riscontrate differenze significative nei livelli di 25(OH)VitD fra i pazienti con e senza fratture e fra i pazienti con e senza osteopenia/osteoporosi. I pazienti con fratture e con osteopenia/osteoporosi hanno livelli di VitD inferiori.

Infatti i livelli medi di 25(OH)VitD sono comunque bassi ( $19,1 \pm 8,4$  ng/ml, nel range del deficit moderato), pertanto la terapia con 1,25(OH)VitaminaD non sembra essere sufficiente ed è da preferire terapia con Calcidiolo/VitD3.

I pazienti con trapianto di rene presentano, generalmente un deficit di 25(OH)VitD solo in parte conseguente alla sua accentuata conversione in 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD per contrastare l'iperparatiroidismo. Il deficit è anche conseguente ad una ridotta esposizione al sole, raccomandata ai pazienti trapiantati al fine di evitare l'insorgenza di malattie neoplastiche cutanee, conseguenti alla terapia immunosoppressiva.

## 7. CONCLUSIONI

Viste le differenze riportate in letteratura sulle percentuali di iperparatiroidismo persistente dopo trapianto (HPT), la riduzione di densità minerale ossea (BMD) e di fratture vertebrali e visto anche che diversi lavori riportano casistiche degli anni '90 (per il lungo follow-up dei pazienti ai quali si riferiscono), abbiamo voluto rivalutare i pazienti trapiantati presso il nostro Centro al fine di determinare la malattia ossea ed il metabolismo minerale in relazione a schemi di terapia immunosoppressiva più recenti.

Per quanto riguarda l'HPT, la nostra casistica è paragonabile a quella di studi recenti (2010)<sup>(19)</sup>, mentre sembra avere una frequenza maggiore rispetto ad altri lavori con follow up ad un anno dal trapianto, nei quali però i pazienti presentavano un miglior controllo del PTH già al momento del trapianto.

Anche la frequenza di osteopenia/osteoporosi è paragonabile a quella riscontrata in studi recenti mentre è inferiore rispetto a quella di studi con casistiche di 10-20 anni fa.

Il numero di fratture riscontrate nel nostro Centro sono inferiori rispetto a quelle riportate in altri lavori <sup>(15, 19, 49-51)</sup>

Quindi schemi terapeutici più moderni con un ridotto utilizzo di steroidi si associano ad una minore incidenza di complicanze a livello osseo. Tale considerazione è confermata anche dal fatto che nei nostri pazienti è l'osso corticale (femore), cioè quello più sensibile all'azione dell'iperparatiroidismo piuttosto che agli steroidi, ad essere più frequentemente interessato da osteopenia/osteoporosi.

Fattori di rischio per l'instaurarsi di un HPT sono:

- I livelli di PTH al momento del trapianto
- Deficit ed insufficienza di 25(OH)Vitamina D

Fattori di rischio per l'osteopenia/osteoporosi:

- Età dei pazienti (come per la popolazione generale)
- Tempo trascorso in dialisi
- Deficit ed insufficienza di 25(OH)Vitamina D

Fattori di rischio per lo sviluppo di fratture sono:

- Iperparatiroidismo persistente dopo trapianto
- Deficit di Vitamina D
- tempo trascorso dal trapianto

Ne deriva che il controllo del metabolismo calcio fosforo e dell'iperparatiroidismo nei pazienti in dialisi è estremamente importante al fine di evitare complicanze nel post-trapianto.

La terapia con VitaminaD nei pazienti trapiantati è necessaria al fine di correggere l'HPT e quindi prevenire l'insorgenza di fratture. Tale terapia deve essere eseguita preferibilmente con calcidiolo/VitD3 e deve preferibilmente essere iniziata precocemente.

Utile anche accelerare i programmi di inserimento in lista di attesa al fine di trapiantare precocemente i pazienti, che arriveranno così al trapianto con gradi di osteodistrofia renale meno severi.

## APPENDICE

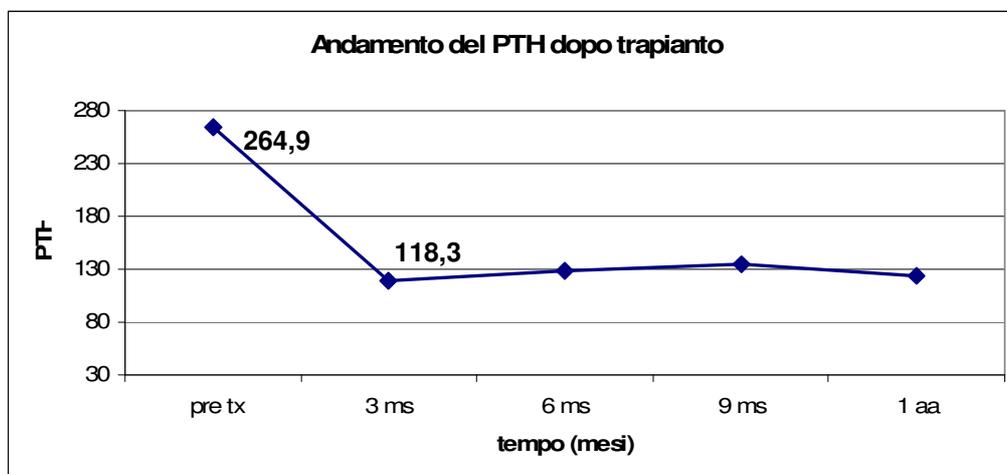
### RISULTATI: GRAFICI e TABELLE

|                         | <b>PTH &lt; 100<br/>pg/ml<br/>(1 anno)</b> | <b>PTH &gt;100<br/>pg/ml<br/>(1 anno)</b> | <b>p</b>      |
|-------------------------|--|---|---------------|
| N° pazienti             | 53   | 37  |               |
| % pazienti              | 58,9                                       | <b>41,1</b>                               |               |
| Calcemia mg/dl          | 9,26                                       | 9,80                                      | <b>0.0006</b> |
| Calcemia corretta mg/dl | 9,11                                       | 9,64                                      | <b>0,02</b>   |
| Fosforemia mg/dl        | 3,50                                       | 3,18                                      | <b>0,04</b>   |

**Tabella 12. Calcio e Fosforo a confronto fra pazienti con iperparatiroidismo secondario persistente (PTH >100 pg/ml) e pazienti con PTH normale ad un anno dal Trapianto di rene.** Il 41,1% dei pazienti trapiantati presenta iperparatiroidismo persistente, questi hanno livelli di calcio e calcemia corretta superiori rispetto ai pazienti con PTH<100 pg/ml e livelli di fosforo inferiori. Le differenze sono statisticamente significative

|                         | <b>PTH &lt; 80<br/>pg/ml<br/>(1 anno)</b> | <b>PTH &gt; 80<br/>pg/ml<br/>(1 anno)</b> | <b>p</b> |
|-------------------------|---|---|----------|
| N° pazienti             | 42  | 48  |          |
| % pazienti              | 46,7                                      | <b>53,3</b>                               |          |
| Calcemia mg/dl          | 9,23                                      | 9,66                                      | 0,1      |
| Calcemia corretta mg/dl | 9,16                                      | 9,47                                      | 0,2      |
| Fosforemia mg/dl        | 3,51                                      | 3,28                                      | 0,1      |

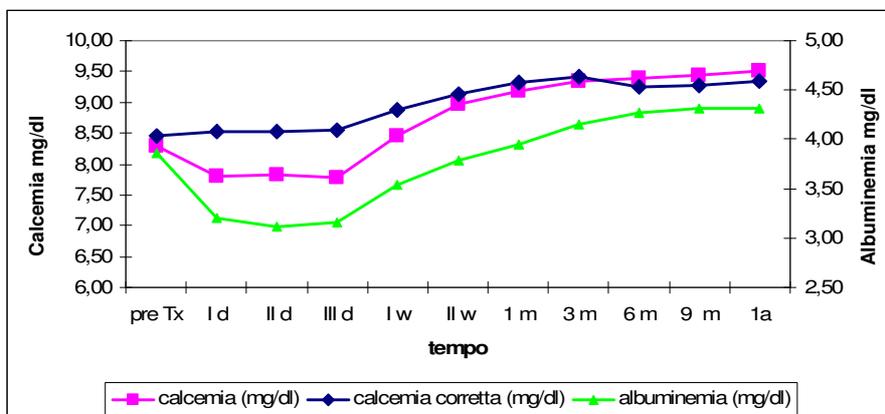
**Tabella 13. Calcio e Fosforo a confronto fra pazienti con iperparatiroidismo secondario persistente (PTH >80 pg/ml) e pazienti con PTH normale ad un anno dal Trapianto di rene.** In questo caso le differenza fra calcemia/calcemia corretta e fosforemia, non sono significative



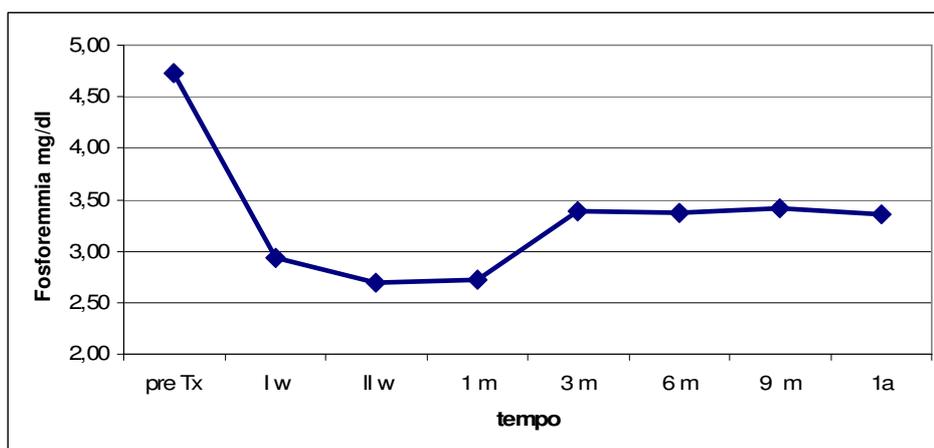
**Grafico 1. Andamento del PTH dopo trapianto.** Dopo il trapianto il PTH si riduce drasticamente del 55,3% passando da un valore medio di  $264,9 \pm 246,4$  pg/ml prima del trapianto ad un valore medio di  $118,3$  pg/ml  $\pm 95,9$  a 3 mesi dal trapianto. Nei mesi successivi il valore rimane poi sostanzialmente stabile. Infatti, la risoluzione dell'iperplasia delle paratiroidi può richiedere mesi o anni

|                           | <b>al TX</b>        | <b>3 ms dopo il TX</b>  | <b>p</b>      |
|---------------------------|---------------------|-------------------------|---------------|
| Calcemia (mg/dl)          | $8,30 \pm 0,9$      | $9,23 \pm 1,2$          | <b>0.0000</b> |
| Fosforemia (mg/dl)        | $4,73 \pm 1,4$      | $3,38 \pm 1$            | <b>0.0000</b> |
| Calcemia corretta (mg/dl) | $7,96 \pm 1,3$      | $9,41 \pm 1$            | <b>0.0000</b> |
| PTH (pg/ml)               | $264,89 \pm 246,44$ | $118,37 \pm 95,9$       | <b>0.0000</b> |
|                           | <b>al TX</b>        | <b>6 ms dopo il TX</b>  | <b>p</b>      |
| Calcemia (mg/dl)          | $8,30 \pm 0,9$      | $9,38 \pm 0,7$          | <b>0.0000</b> |
| Fosforemia (mg/dl)        | $4,73 \pm 1,4$      | $3,38 \pm 0,6$          | <b>0.0000</b> |
| Calcemia corretta (mg/dl) | $7,96 \pm 1,3$      | $9,31 \pm 1,3$          | <b>0.0000</b> |
| PTH (pg/ml)               | $264,89 \pm 246,44$ | $127,06 \pm 92,7$       | <b>0.0000</b> |
|                           | <b>al TX</b>        | <b>12 ms dopo il TX</b> | <b>p</b>      |
| Calcemia (mg/dl)          | $8,30 \pm 0,9$      | $9,50 \pm 0,6$          | <b>0.0000</b> |
| Fosforemia (mg/dl)        | $4,73 \pm 1,4$      | $3,36 \pm 0,6$          | <b>0.0000</b> |
| Calcemia corretta (mg/dl) | $7,96 \pm 1,3$      | $9,35 \pm 0,8$          | <b>0.0000</b> |
| PTH (pg/ml)               | $264,89 \pm 246,44$ | $123,27 \pm 103,1$      | <b>0.0000</b> |

**Tabella 14. Calcemia, Calcemia corretta, Fosforemia, PTH dopo 3-6-12 mesi dal trapianto.** Tutti i parametri mostrano una variazione statisticamente significativa rispetto ai valori del pre trapianto. I valori medi della calcemia e della calcemia corretta a 3-6-12 mesi dal trapianto, risultano superiori rispetto a quelli del pre trapianto. La fosforemia ed il PTH a 3-6-12 mesi dal trapianto presentano valori inferiori rispetto a quelli del pre-trapianto.



**Grafico 2. Andamento della calcemia e della calcemia corretta nel post trapianto.** La calcemia presenta una riduzione significativa ( $p < 0.001$ ) in prima giornata, seguita poi da un progressivo aumento ad iniziare già dalla prima settimana. La curva della calcemia segue quella dell'albuminemia (la quale ugualmente si riduce nell'immediato post trapianto). I valori della calcemia in prima giornata dal trapianto correlano significativamente con quelli dell'albuminemia e con la calcemia pre trapianto. La calcemia corretta invece non mostra un calo significativo nell'immediato post trapianto, aumentando comunque successivamente. L'aumento dalla prima settimana al primo mese è significativo ( $p < 0.05$ ) sia per la calcemia che per la calcemia corretta.



**Grafico 3. Andamento della fosforemia nel post trapianto.** La fosforemia si riduce in modo significativo dopo il trapianto già dalla prima settimana ( $p < 0.0000$ ) per poi aumentare nuovamente mantenendo comunque valori inferiori a quelli iniziali a partire dal terzo mese

| <b>Calcemia ad 1 anno dal Tx vs PTH ad 1 anno dal Tx</b>          |               |
|---|---------------|
| Coefficiente di correlazione                                      | 0,5           |
| R <sup>2</sup>  | 0,2           |
| p   | <b>0,0000</b> |
| <b>Calcemia corretta ad 1 anno dal Tx vs PTH ad 1 anno dal Tx</b> |               |
| Coefficiente di correlazione                                      | 0,6           |
| R <sup>2</sup>  | 0,3           |
| p   | <b>0,0000</b> |

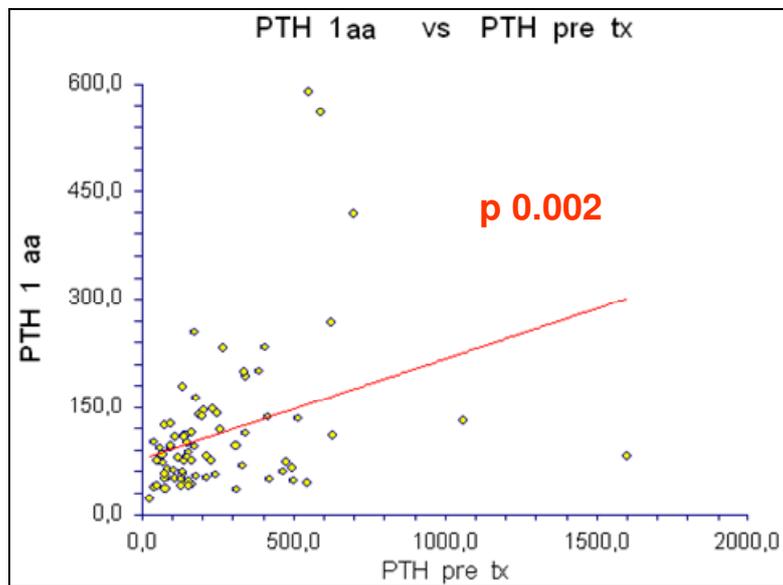
**Tabella 15. Calcemia e Calcemia corretta ad un anno dal trapianto vs PTH ad un anno dal trapianto.** La calcemia/calcemia corretta ad un anno dal trapianto correlano significativamente con i valori del PTH ad un anno dal trapianto.

| <b>Calcemia ad 1 anno dal Tx vs PTH al Tx</b>          |              |
|--|--------------|
| Coefficiente di correlazione                           | 0,29         |
| R <sup>2</sup>   | 0,08         |
| p  | <b>0,01</b>  |
| <b>Calcemia corretta ad 1 anno dal Tx vs PTH al Tx</b> |              |
| Coefficiente di correlazione                           | 0,3          |
| R <sup>2</sup>   | 0,1          |
| p  | <b>0,006</b> |

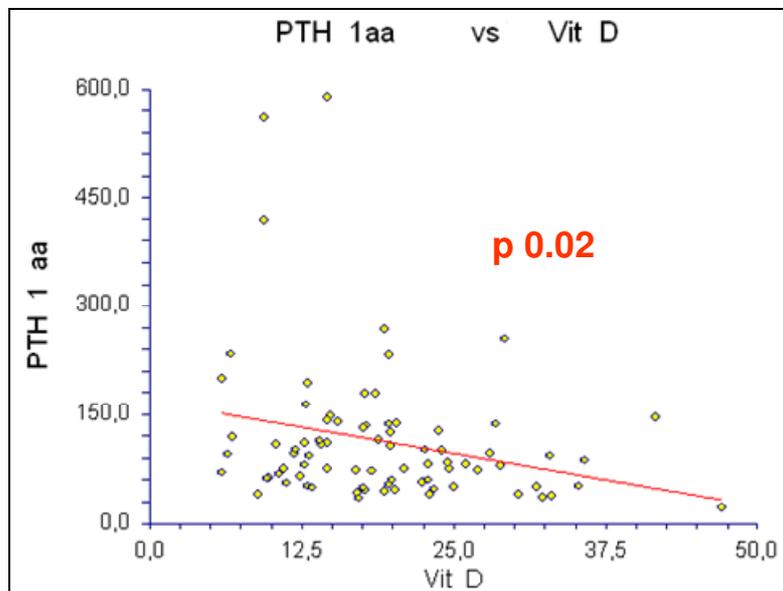
**Tabella 16. Calcemia e Calcemia corretta ad un anno dal trapianto vs PTH al momento del trapianto.** La calcemia/calcemia corretta ad un anno dal trapianto correlano significativamente con i valori del PTH al momento del trapianto, pertanto la funzione delle paratiroidi al momento del trapianto, influenza il metabolismo del calcio nel post trapianto favorendo l'ipercalcemia.

| <b>PTH 1 anno dal trapianto vs PTH pre trapianto</b> |              |
|--|--------------|
| Coefficiente di correlazione                         | 0,3          |
| R <sup>2</sup>                                       | 0,11         |
| p  | <b>0,002</b> |
| <b>PTH 1 anno dal trapianto vs VitD</b>              |              |
| Coefficiente di correlazione                         | -0,2         |
| R <sup>2</sup>                                       | 0,06         |
| p  | <b>0,02</b>  |

**Tabella 17. Correlazione fra PTH ad un anno dal trapianto e PTH pre trapianto. Esiste una correlazione diretta significativa. Correlazione fra PTH ad un anno dal trapianto e VitD. Esiste una correlazione inversa significativa**



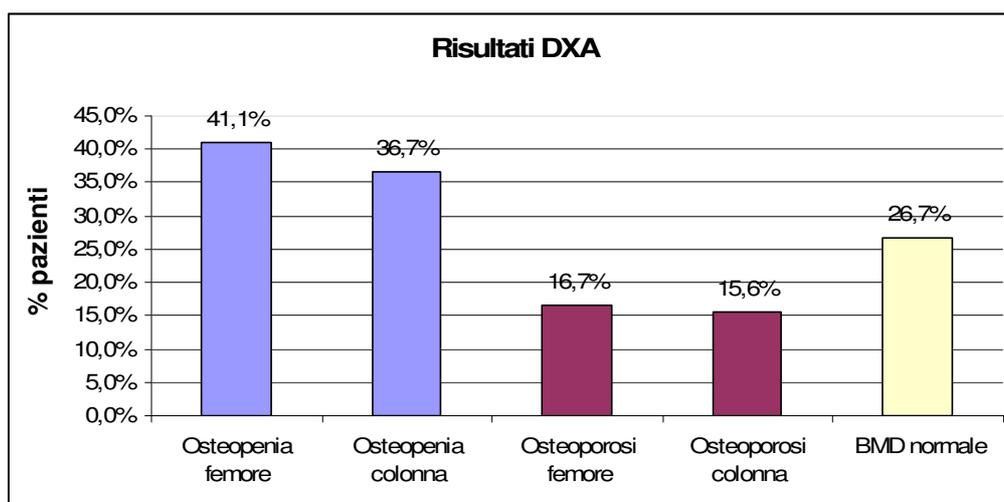
**Figura 7. Regressione lineare semplice: PTH ad un anno dal trapianto vs PTH pre trapianto.** Livelli elevati di PTH nel pre trapianto correlano con livelli più alti di PTH ad un anno, confermando il ruolo dell'iperparatiroidismo pre trapianto nella genesi dell'iperparatiroidismo secondario e quindi la lenta involuzione dell'iperplasia delle paratiroidi.



**Figura 8. Regressione lineare semplice: PTH ad un anno dal trapianto vs VitD.** Livelli più alti di 25(OH)VitD, correlano con livelli più bassi di PTH, confermando che l'insufficienza od il deficit di VitaminaD hanno un ruolo nel determinare la persistenza e la severità dell'HPT. <sup>(19)</sup>

| <b>PTH 1 anno dal trapianto vs Età</b>             |       |
|--|-------|
| Coefficiente di correlazione                       | -0,06 |
| R <sup>2</sup>                                     | 0,004 |
| p  | 0,5   |
| <b>PTH 1 anno dal trapianto vs mesi in dialisi</b> |       |
| Coefficiente di correlazione                       | 0,09  |
| R <sup>2</sup>                                     | 0,009 |
| p  | 0,3   |

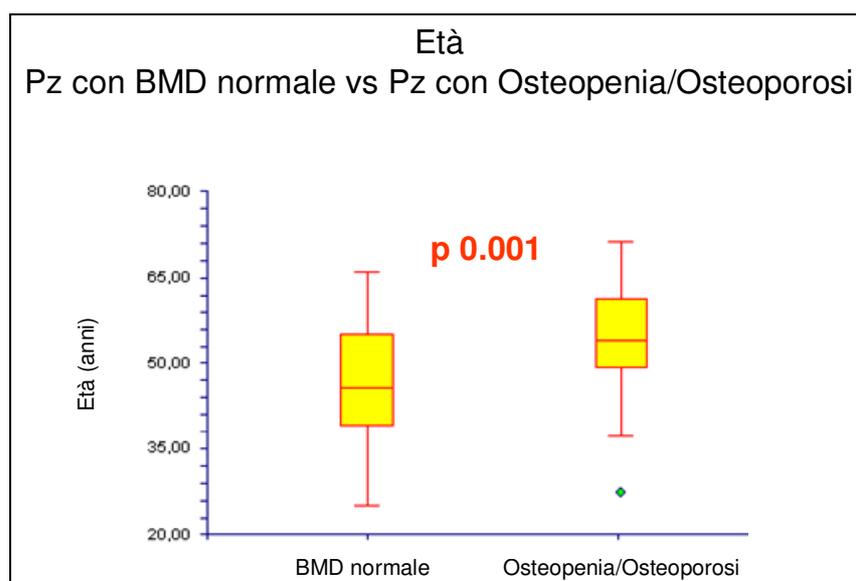
**Tabella 18. Correlazione fra PTH ad un anno dal trapianto ed Età; Correlazione fra PTH ad un anno e mesi trascorsi in dialisi. Non esiste una correlazione significativa.**



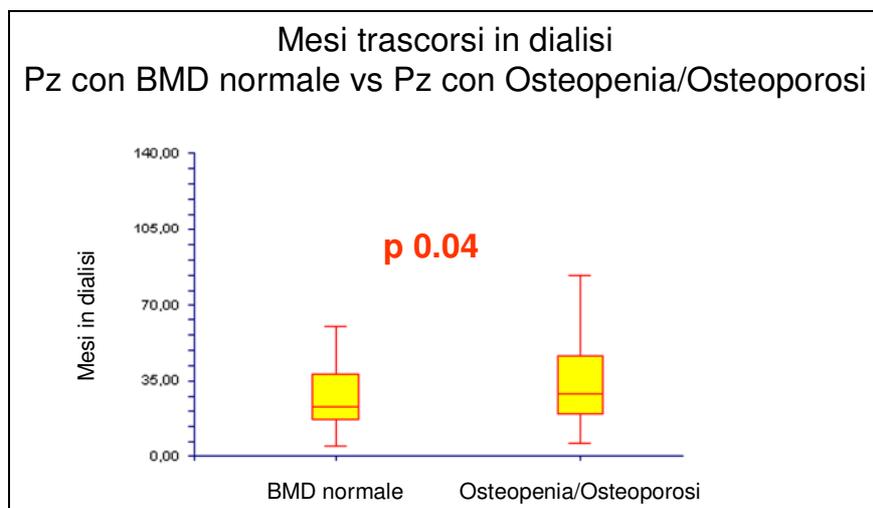
**Grafico 4. Risultati DXA (densitometria ossea).** Osteopenia ( t-score compreso fra -1 e -2,5) al femore è presente nel 41,1% dei casi ed alla colonna nel 36,7%. Osteoporosi ( t-score < -2,5) al femore è presente nel 16,7 % dei casi ed alla colonna nel 15,6%. L'esame mostrava un BMD nella norma nel 26,7% dei casi. Il fatto che la percentuale di osteopenia/osteoporosi al collo del femore sia superiore rispetto a quella della colonna può dipendere dalla diversa composizione dell'osso nelle due sedi. La colonna vertebrale è costituita soprattutto da osso trabecolare, sensibile all'azione dello steroide. Invece, il collo femorale è composto soprattutto da osso corticale più sensibile all'iperparatiroidismo. <sup>(15)</sup> Quindi, l'azione dell'iperparatiroidismo sembra nel nostro caso avere un ruolo maggiore rispetto alla terapia steroidea nel favorire la malattia ossea nel post trapianto.

|                           | <b>BMD normale</b> | <b>Osteopenia/Osteoporosi</b> | <b>p</b>     |
|---------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------|
| <b>Età (aa)</b>           | 46,43 ± 11,71      | 54,31 ± 8,64                  | <b>0,001</b> |
| <b>Mesi in dialisi</b>    | 26,54 ± 14,87      | 40,77 ± 32,62                 | <b>0,04</b>  |
| <b>PTH pre-Tx (pg/ml)</b> | 227,77 ± 314,99    | 278,73 ± 217,09               | 0,4          |
| <b>PTH 1aa Tx (pg/ml)</b> | 103,04 ± 53,19     | 118,26 ± 108,12               | 0,5          |
| <b>VitD (ng/ml)</b>       | 22,13 ± 7,60       | 17,86 ± 8,51                  | <b>0,01</b>  |
| <b>Follow-up (ms)</b>     | 31,4 ± 17,2        | 31,3 ± 16,5                   | 0,9          |

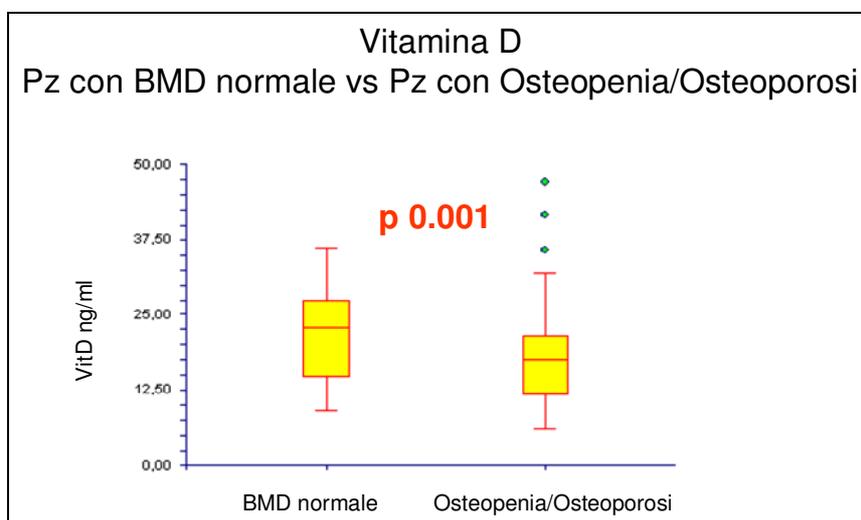
**Tabella 19. Confronto fra pazienti con BMD normale e pazienti con Osteopenia/Osteoporosi.** Esistono differenza statisticamente significative fra i due gruppi per quanto riguarda l'età, i mesi trascorsi in dialisi, la VitD. I pazienti con Osteopenia/Osteoporosi sono più anziani, hanno trascorso più tempo in dialisi, hanno livelli di 25(OH)VitD inferiori



**Grafico 5. Età dei Pazienti con BMD normale vs Pazienti con Osteopenia/Osteoporosi.** I pazienti con BMD normale sono più giovani ( 46,4 ± 11,7 anni vs 54,3 ± 8,6 anni). Differenza statisticamente significativa p = 0.001, F-ratio 11,5



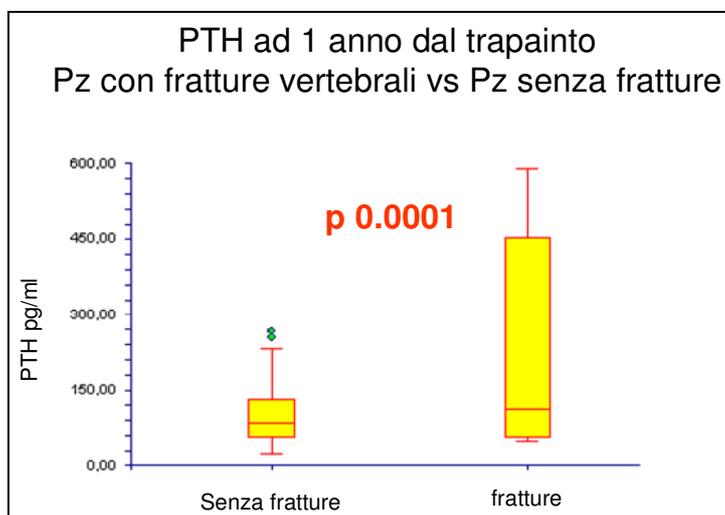
**Grafico 6. Mesi in dialisi : Pazienti con BMD normale vs Pazienti con Osteopenia/Osteoporosi.** I pazienti con BMD normale hanno trascorso meno mesi in dialisi ( $26,5 \pm 14,8$  mesi vs  $40,7 \pm 32,6$  mesi). Differenza statisticamente significativa  $p = 0,04$ , F-ratio 4,23



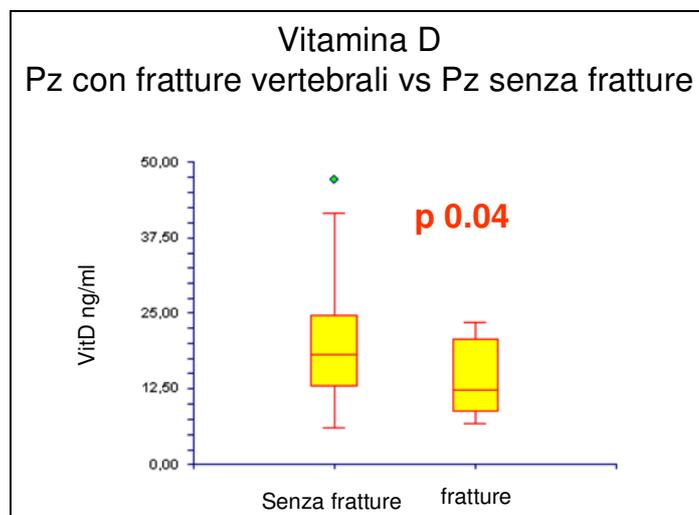
**Grafico 7. Vitamina D nei Pazienti con BMD normale vs Pazienti con Osteopenia/Osteoporosi.** I pazienti con BMD normale hanno valori di VitD superiori ( $22,13 \pm 7,6$  vs  $17,86 \pm 8,5$ ). La differenza è statisticamente significativa  $p = 0,001$ , F-ratio 4,6

|                           | <b>PZ senza fratture</b> | <b>Pz con Fratture</b> | <b>p</b>      |
|---------------------------|--------------------------|------------------------|---------------|
| <b>N°</b>                 | 80                       | 10                     |               |
| <b>Età (aa)</b>           | 52,4 ± 10,4              | 50,4 ± 6,8             | 0,5           |
| <b>Mesi in dialisi</b>    | 36,4 ± 29,7              | 41,2 ± 29,             | 0,6           |
| <b>PTH pre-Tx (pg/ml)</b> | 247,9 ± 247,3            | 385,4 ± 213,9          | 0,09          |
| <b>PTH 1aa Tx (pg/ml)</b> | 99,1 ± 53                | 224,5 ± 216,8          | <b>0,0001</b> |
| <b>VitD (ng/ml)</b>       | 19,7 ± 8,5               | 14,1 ± 6,4             | <b>0,04</b>   |
| <b>Follow-up (ms)</b>     | 29,1 ± 16,2              | 48,1 ± 8,7             | <b>0,0005</b> |

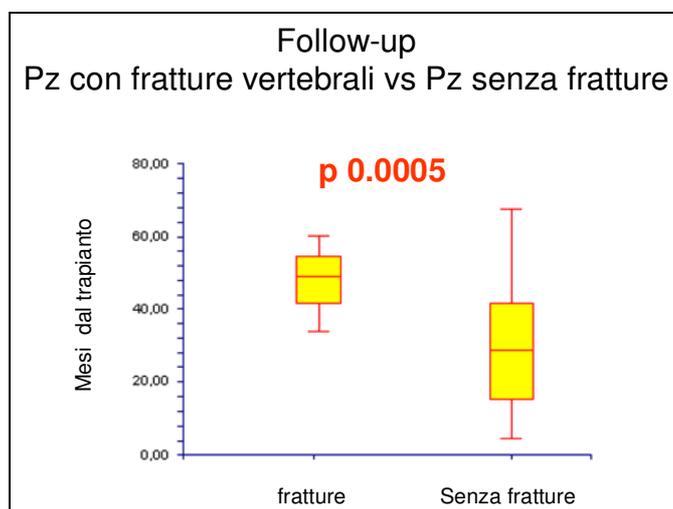
**Tabella 20. Confronto fra pazienti con fratture vertebrali e pazienti senza fratture vertebrali.** Esiste una differenza significativa fra i due gruppi per quanto riguarda il PTH ad un anno dal trapianto ed i livelli di VitD. I pazienti con fratture vertebrali hanno valori di PTH ad un anno dal trapianto superiori, livelli di VitD inferiori e sono portatori di trapianto da un periodo di tempo maggiore



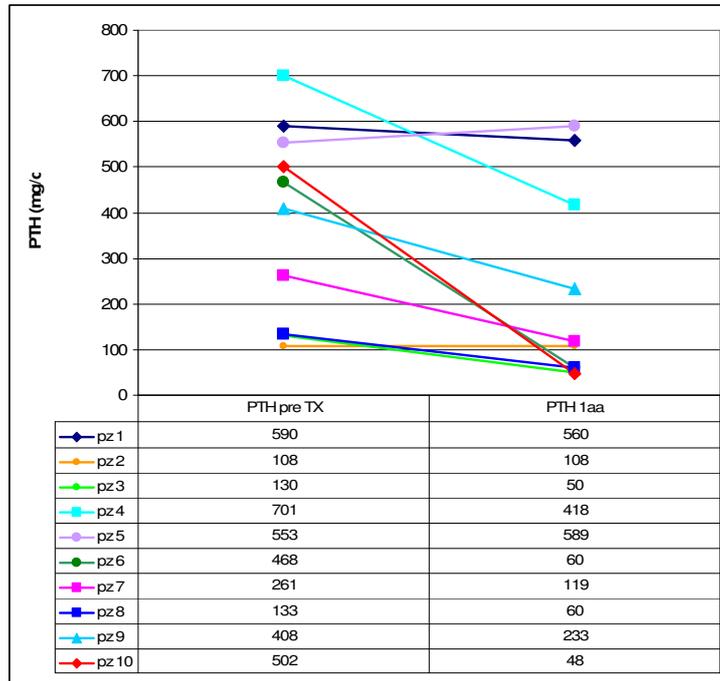
**Grafico 8. PTH ad un anno dal trapianto: confronto fra i pazienti con fratture vertebrali e pazienti senza fratture vertebrali .** I pazienti con fratture vertebrali hanno un PTH ad un anno dal trapianto superiore rispetto a quelli senza fratture (224,5 ± 216,8 vs 99,1 ± 53 pg/ml). La differenza è statisticamente significativa p=0.001, F-ratio 18,3



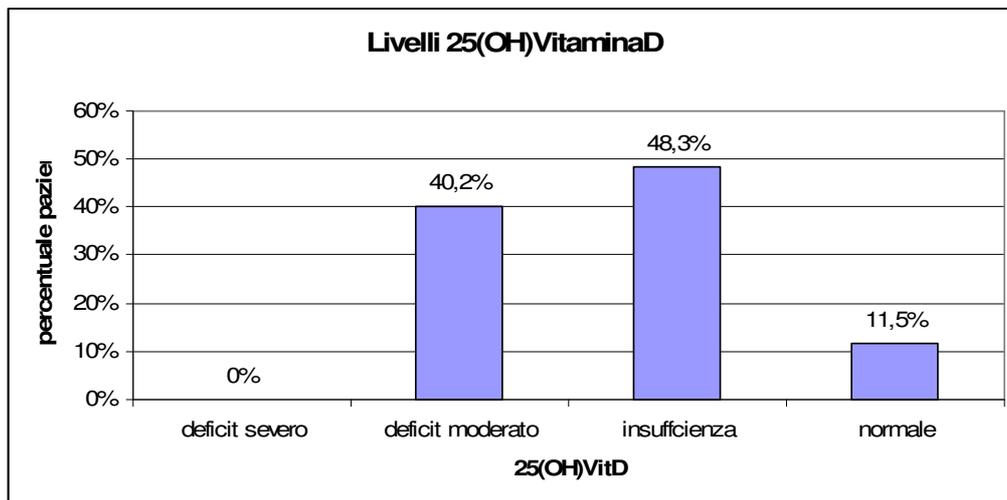
**Grafico 9. Confronto fra i livelli di VitaminaD nei pazienti con fratture vertebrali e quelli nei pazienti senza fratture vertebrali.** I pazienti con fratture vertebrali hanno livelli di VitD inferiori ( $14,1 \pm 6,4$  vs  $19,7 \pm 8,5$  ng/ml). La differenza è statisticamente significativa  $p=0.04$ , F-ratio 3,96



**Grafico 90. Follow-up a confronto fra i pazienti con fratture vertebrali ed i pazienti senza fratture.** I pazienti con fratture vertebrali hanno eseguito l'esame Rx della colonna dopo un periodo di tempo dal trapianto superiore rispetto ai pazienti senza fratture ( $48,1 \pm 8,7$  vs  $29,1 \pm 16,2$  ng/ml). La differenza è statisticamente significativa  $p=0.0005$ , F-ratio 13,16.



**Grafico 11. Andamento del PTH prima del trapianto ed ad un anno dal trapianto nei pazienti con fratture vertebrali.** Iperparatiroidismo persistente (considerando PTH>100 pg/ml) è presente in 6 pazienti, mentre 4 pazienti hanno valori di PTH < 100 pg/ml



**Grafico 10. Livelli di 25(OH)VitD.** Solo l'11,5% dei pazienti in studio presenta valori di Vitamina D nel range della normalità. L'88,5% presenta una condizione di deficit di VitD

|                                      | <b>Fratture</b> | <b>senza Fratture</b> | <b>p</b> |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------------|----------|
| % pz con Calcitriolo alla dimissione | 20%             | 28,75%                | N.S.     |
| Durata terapia con VitD (ms)         | 21,7 ± 0,9      | 16 ± 12,7             | N.S.     |
|                                      | <b>Op/Op</b>    | <b>BMD normale</b>    | <b>p</b> |
| pz con Calcitriolo alla dimissione   | 30,3%           | 20,8%                 | N.S.     |
| Durata terapia con VitD (ms)         | 17,2 ± 14,6     | 15,2 ± 12,3           | N.S.     |

**Tabella 21. Confronto fra “pazienti con fratture vs pazienti senza fratture” e fra “pazienti con Osteoporosi/Osteopenia (Op/Op) vs pazienti con BMD normale”.** Non esistono significative differenze fra il numero di pazienti che hanno iniziato la terapia con calcitriolo al momento del trapianto ed il numero dei pazienti che hanno iniziato la terapia successivamente. Non esistono differenze nella durata della terapia con VitD

|                                 | <b>Pz in terapia con VitD</b> | <b>Pazienti senza VitD</b> | <b>p</b> |
|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------|
| N°                              | 57                            | 33                         | n.s.     |
| % pz con fratture               | 7%                            | 18%                        | n.s.     |
| % pz con osteopenia/osteoporosi | 75,4%                         | 69,7%                      | n.s.     |
|                                 | <b>VitD al TX</b>             | <b>VitD successiva</b>     | <b>p</b> |
| N°                              | 25                            | 65                         | n.s.     |
| % pz con fratture               | 8%                            | 12,3%                      | n.s.     |
| % pz con osteopenia/osteoporosi | 80%                           | 29,2%                      | n.s.     |

**Tabella 22. Confronto fra “pazienti in terapia con VitaminaD vs pazienti senza terapia”.** Non esistono differenze statisticamente significative nel numero di fratture e nel numero di pazienti con osteopenia/osteoporosi. Non esistono differenze significative fra i pazienti che hanno iniziato terapia con calcitriolo subito dopo il trapianto e quelli che hanno iniziato terapia successivamente. La terapia con 1,25(OH)VitaminaD non sembra essere sufficiente ed è da preferire terapia con Calcitriolo/VitD3.

## BIBLIOGRAFIA

1. Copley JB, RP Wuthrich. "Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism". Clin Transplant (2010)
2. "KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)". Kidney International, volume 76 (supplement 113), (2009)
3. "Linee Guida osteodistrofia renale". Giornale Italiano di Nefrologia, Anno 20 (Suppl 24), S83-S95 (2003)
4. Malluche HH, MC Monier-Faugere, J Herberth. "Bone disease after renal transplantation". Nat. Rev. Nephrol. 6, 32-40 (2010)
5. Brenner e Rector."Il RENE" .Volume 4 da pagg.2085-2147
6. Feehally J, J Floege, R.J. Johnson "Comprehensive Clinical Nephrology"
7. Dusso AS, AJ Brown, E Slatopolsky. "Vitamin D". Am J Physiol (2005)
8. Evenepoel P, D.B Bergh, M Naesens et al. "Calcium Metabolism in the Early Post transplantation Period". Clin J Am Soc Nephrol (2009)
9. Stavroulopoulos A, MJD. Cassidy, CJ Porter et al. "Vitamin D Status in Renal Transplant Recipients" .American Journal of Transplantation 7, 2546-2552 (2007)
10. Yakupoglu HY, A Corsenca , P Wahl et al. "Post transplant acidosis and associated disorders of mineral metabolism in patients with a renal graft" Transplantation. 84(9), 1151-7.(2007)
11. Iwasaki Y, H Yamato, T Nu-Kono et al. "Insufficiency of PTH action on bone in uremia." Kidney International 70, S34 (2006)

12. Torres A, V Lorenzo, E Salido. "Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation". *J Am Soc Nephrol* 13, 551 (2002)
13. Amanzadeh J, Reilly RF Jr. "Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management". *Nat Clin Pract Nephrol* 2, 136 (2006)
14. Economidou D., Dovas S., Papagianni A et al. "FGF-23 Levels before and after Renal transplantation". *Journal of Transplantation* ID 379082 (2009)
15. Kodras K and M. Haas. "Effect of Kidney transplantation on bone" .*European Journal of Clinical Investigation* 36(Suppl. 2),63-75 (2006)
16. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D et al. "Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study" .*Nephrol Dial Transplant* 19, 1281-1287 (2004)
17. Kunzendorf U., Kramer B. K., Arns W. et al. "Bone disease after renal transplantation" .*NDT* 23, 450-458 (2008)
18. "K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease". *American Journal of Kidney Diseases*, vol 42, no 4, Suppl 3 (2003)
19. Giannini S, Sella F, Netto FS et al. "Persistent Secondary Hyperparathyroidism and Vertebral Fractures in Kidney Transplantation: Role of Calcium-Sensing Receptor Polymorphisms and Vitamin D Deficiency ". *Journal of bone and mineral Research* vol 25, n 4, 841-848 (2010)
20. Egbuna OI, Taylor JG, Bushinsky DA, Zand MS. "Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure". *Clin Transplant.* 21(4):558-66 (2007)
21. Westeel FP, Mazouz H, Ezaitouni F, et al. "Cyclosporine bone remodelling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation". *Kidney Int* 58:1788-1796 (2000)
22. Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q. "High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation" .*J Am Soc Nephrol.* J 11(6):1093-9 (2000)

23. 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.* 36(1):160-6 (2000)
24. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N. "Bone loss after renal transplantation: role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease". *Clin Transplant.*; 14(5):457-63. (2000)
25. Reinhardt W et al. "Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation". *Nephrol Dial Transplantation* 13, 436-422 (1998)
26. Dumoulin G, Hory B, Nguyen NU et al. "No trend toward a spontaneous improvement of hyperparathyroidism and high bone turnover in normocalcemic long-term renal transplant recipients". *Am J Kidney Dis.* 29(5):746-53, 1997
27. Akaberi S, Lindergard B, Simonsen O et al. "Impact of parathyroid Hormone on bone density in long-term renal transplant patients with good graft function". *Transplantation* 82, 749-752 (2006)
28. Evenepoel, P., Naesens, M., Claes, K., et al. "Tertiary 'hyperphosphatonism' accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients". *Am. J. Transplant.* 7, 1193–1200 (2007).
29. Boudville NC, Hodsman AB. "Renal function and 25-hydroxyvitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients". *Nephrol Dial Transplant.* 21:2621–2624 (2006)
30. Naim M, Maalouf and Elizabeth Shane. "Clinical Review: Osteoporosis after Solid Organ Transplantation" *JCEM* 90 (4):2456-246 (2005)
31. Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L et al. "Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross sectional and longitudinal study" *Am Kidney Dis* 28:105-14 (1996)
32. 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.* 56(5):353-63 (2001)

33. Patel S, Kwan JT, McCloskey E et al. "Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant recipients" .*Bone Min Res* 16:1863-70 (2001)
34. Durieux S, Mercadal L, Orcel P, et al "Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients". *Transplantation*. 27; 74(4): 496-500 (2002)
35. Montelban C, De Francisco A L, Marinoso ML et al. "Bone disease in long-term adult kidney transplant patients with normal renal function." *Kidney* 85:S129-32 (2003)
36. Westenfeld R, Brandenburg VM, Ketteler M "Bisphosphonates can improve bone mineral density in renal transplant recipients". *Nat Clin Pract Nephrol*. 2(12):676-7. (2006)
37. Marcén R, Caballero C, Uriol O et al. "Prevalence of osteoporosis, osteopenia, and vertebral fractures in long-term renal transplant recipients". *Transplant Proc*;39(7) 2256-8 (2007)
38. Horber FF, Casez JP, Steiger U et al "Changes in bone mass early after kidney transplantation" . *J Bone Miner Res* 9:1-9 (1994)
39. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, et al " Bone mineral density after kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation". *Transplantation* 59:982-986 (1995)
40. Cruz DN, Wysolmerski JJ, Brickel HM et al. "Parameters of high bone-turnover predict bone loss in renal transplant patients: a longitudinal study." *Transplantation*. 15;72(1):83-8 (2001)
41. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N. "Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation." *Clin Transplant*. 17(3):268-74, (2003)
42. Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, et al. "Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates post transplant bone loss." *Transplantation*. 27;78(8):1233-6 ( 2004)
43. Wissing KM, Broeders N, Moreno-Reyes R, et al. "A controlled study of vitamin D3 to prevent bone loss in renal-

- transplant patients receiving low doses of steroids”.  
Transplantation. 15;79(1):108-15 (2005)
- 44.El-Agroudy AE,El-Husseini AA, El-Sayed et al. “A prospective randomized study for prevention of post-renal transplantation bone loss “.Kidney Int. 67:2039-45 (2005)
  - 45.Bozkaya, G. et al. “Impact of calcineurin inhibitors on bone metabolism in primary kidney transplant patients”.  
Transplant. Proc. 40, 151–155 (2008).
  - 46.Singha, U. K. et al. “Rapamycin inhibits osteoblast proliferation and differentiation in MC3T3-e1 cells and primary mouse bone marrow stromal cells ” J Cell Biochem.;103(2):434-46 (2008)
  - 47.Cueto-Manzano A, Freemont AJ, Adams JE, et al. “Association of sex hormone status with the bone loss of renal transplant patients” . Nephrol Dial Transplant 16:1245–50 (2001)
  - 48.Akaberi S, Simonsen O, Lindergard B et al. “Can DXA predict fractures in renal transplant patients?” Am J Transplant 8: 2647–2651 (2008)
  - 49.Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B et al “Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients”. Transplantation. 27;58(8):912-5 (1994)
  - 50.Mazzaferro S, Diacinti D, Proietti E et al “ Morphometric X-ray absorptiometry in the assessment of vertebral fractures in renal transplant patients” Nephrol Dial Transplant.21(2):466-71. ( 2006)
  - 51.Fratianni CM “Osteoporosis in Solid Organ Transplantation” E Medicine 2009
  - 52.Coco M, Glicklich D, Faugere MC. “Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronato”. J Am Soc Nephrol 14:2669-76 (2003)
  - 53.Lobo P I, Cortez M S, Stevenson W, Pruett T L, “Normocalcemic hyperparathyroidism associated with relatively low 1:25 vitamin D levels post-renal transplant can

- be successfully treated with oral calcitriol". *Clin Transplantation*, 9: 277–281(1995)
54. Courbebaisse M, Thervet E, Souberbielle JC et al. "Effects of vitamin D Supplementation on the calcium phosphate balance in renal transplant patients". *Kidney Int* 75: 646 (2009)
  55. Cueto-Manzano AM, Konel S, Freemont AJ et al. "Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and calcium carbonate on bone loss associated with long-term renal transplantation". *Am J Kidney Dis* 35: 227 (2000)
  56. Torres A, Garcia S, Gomez A et al. "Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation". *Kidney Int*, 65: 705 (2004)
  57. Grotz W, Nagel C, Poeschel D, et al. "Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation". *J Am Soc Nephrol.* , 12(7):1530-7 (2001)
  58. Conley E, Muth B, Samaniego M et al. "Bisphosphonates and bone fractures in long-term kidney transplant recipients". *Transplantation* 86: 231–237 (2008)
  59. Guerra R, Auyanet I, Fernández EJ. "Hypercalcemia secondary to persistent hyperparathyroidism in kidney transplant patients: analysis after a year with cinacalcet". *J Nephrol.* 24(1):78-82 (2011)
  60. Bergua, C. et al. "Effect of cinacalcet on hypercalcemia and bone mineral density in renal transplanted patients with secondary hyperparathyroidism". *Transplantation* 86, 413–417 (2008).
  61. Cho, M. e. et al. "Cinacalcet Improves Bone Density in Post Kidney Transplant Hyperparathyroidism". Presented at the American Society of Nephrology Renal week, 2008.
  62. Steiner RW, Ziegler M, Halasz NA. "Effect of daily oral vitamin D and calcium therapy, hypophosphatemia, and endogenous 1-25 dihydroxycholecalciferol on parathyroid hormone and phosphate wasting in renal transplant recipients". *Transplantation*, 56: 843 (1993)