



# Complicazioni scheletriche dopo trapianto renale

A. Aroldi, C. Ponticelli

*Divisione Nefrologia e Dialisi, Padiglione Croff, Ospedale Maggiore IRCCS - Milano*

**L'**osso è un tessuto complesso che non solo esercita una protezione degli organi vitali, ma contribuisce alla locomozione e funge da riserva minerale, (contiene il 99% del Ca, 85% dei fosfati e 66% del magnesio). La formazione ed il riassorbimento osseo sono regolati oltre che a livello locale, anche da fattori sistemici, quali l'ormone paratiroideo (PTH), la vitamina D, gli ormoni sessuali, la calcitonina (CT), l'ormone della crescita. Infine lo stato dell'osso rispecchia l'età del paziente, il sesso e lo stato nutrizionale. L'invecchiamento, una locomozione alterata, patologie metaboliche (diabete, epatopatia ecc.) ed ormonali (iperipotiroidismo, iperipoparatiroidismo, deficit vitamina D ecc.) possono mettere a rischio l'integrità scheletrica. Ulteriori alterazioni della struttura ossea possono essere causate da terapie farmacologiche che interferiscono con il metabolismo osseo.

Il paziente dializzato può presentare una patologia ossea diversamente associata, quale iperparatiroidismo, osteopatia da alluminio, amiloidosi secondaria ad accumulo di  $\beta_2$ -microglobulina. Un trapianto renale ben funzionante, con il ripristino dell'omeostasi corregge parte delle alterazioni preesistenti, quali l'iperfunzione paratiroidea, l'inadeguata sintesi

di calcitriolo, il ridotto assorbimento intestinale di calcio, l'accumulo dei fosfati, dell'alluminio e della microglobulina. Tuttavia alcune alterazioni metaboliche e scheletriche possono persistere dopo il trapianto, sia per un'inadeguata ripresa funzionale, sia per l'interferenza farmacologica della terapia immunosoppressiva sul metabolismo osseo.

## *Evoluzione delle alterazioni metaboliche preesistenti*

Dopo il trapianto renale con la ripresa della funzione renale gli elevati livelli dei fosfati e di PTH plasmatico tendono a normalizzarsi; talvolta però dopo trapianto persiste e progredisce uno stato di iperparatiroidismo, detto terziario, dovuto ad iperplasia severa delle paratiroidi o ad un adenoma paratiroideo. Questa condizione è solitamente segnalata da elevati livelli di calcio plasmatico. La frequenza, la persistenza e la gravità dell'ipercalcemia possono dipendere soprattutto dalla precedente storia dialitica. Se l'ipercalcemia (superiore a 12 mg/dl) persiste per oltre un anno dal trapianto, esiste l'indicazione alla paratiroidectomia per prevenire tutte le possibili complicazioni, quali il

peggioramento della funzione renale, la nefrolitiasi e nefrocalcinosi, la pancreatite e la calcifilassi (1). Inoltre la persistenza dell'iperparatiroidismo può peggiorare l'osteopenia, prevalentemente a livello corticale, ed indurre osteosclerosi (aumento del tessuto trabecolare). L'ipercalcemia può causare o peggiorare una ipertensione preesistente.

L'osteopatia a basso turn-over, l'osteomalacia, i dolori ossei e la miopatia prossimale causate da un accumulo di alluminio regrediscono, almeno parzialmente, sia dopo la ripresa della funzione renale con la pronta escrezione renale dell'alluminio, sia a causa della cessata assunzione di chelanti dei fosfati a base di alluminio.

L'osteopatia da  $\beta_2$ -microglobulina è causata da un accumulo di questa microproteina che è scarsamente dializzabile. Questa amiloidosi secondaria provoca complicazioni tendinee e scheletriche, quali la sindrome del tunnel carpale, artropatie destruenti e fratture patologiche (1). Dopo il trapianto renale, la ripresa della funzionalità non è in grado di eliminare la  $\beta_2$ -microglobulina accumulata e pertanto i depositi non vengono mobilizzati (le cisti preesistenti rimangono stabili, ma non se ne sviluppano di nuove) e la sintomatologia non regredisce che parzialmente (1).

## ***Insorgenza di complicazioni scheletriche***

Le due maggiori complicazioni scheletriche che si manifestano nel paziente sottoposto a trapianto renale sono rappresentate dall'osteoporosi e dall'osteonecrosi.

### ***Osteoporosi***

L'osteoporosi viene definita come una malattia ossea sistemica dovuta ad una ridotta massa ossea, un'alterata architettura ossea ed un aumentato rischio di frattura (2).

Con il trapianto il paziente viene sottoposto a terapia immunosoppressiva, variamente associata. La prescrizione di glucocorticosteroidi (GC) è stata pressoché costante nel passato e attualmente tali farmaci, associati a nuovi immunosoppressori più potenti, vengono ancora impiegati anche se a basse posologie. L'azione dei GC tuttavia si manifesta a livello degli osteoblasti riducendo la sintesi del collagene. I GC riducendo la sintesi del calcitriolo, riducono anche la sintesi della calcium-binding protein intestinale che, a sua volta a livello intestinale, determina un ridotto assorbimento del calcio alimentare, favorendo un bilancio calcico negativo. Infine sembra interferire anche con la sintesi degli ormoni sessuali attraverso la soppressione della produzione degli ormoni surrenalici (specie nella donna in menopausa e nel maschio).

A livello istologico, i GC riducono lo spessore della parete trabecolare, aumentano il periodo di formazione e l'attività di riassorbimento. La risultante di questi eventi è rappresentata da una perdita di tessuto osseo, più evidente nelle zone trabecolari, come a livello pelvico e del rachide toraco-lombare (3). È stata riportata una correlazione inversa fra la dose cumulativa di GC e il grado di mineralizzazione (4). Tuttavia altri studi non hanno confermato questi dati (3, 5, 6). In una po-

polazione selezionata di pazienti non diabetici con trapianto renale ben funzionante in terapia con azatioprina, ciclosporina e GC è stata riportata una riduzione della densitometria vertebrale a livello lombare del 6.85% a 6 mesi e del 8.9% a 18 mesi. Risultati sovrapponibili sono stati riportati anche da altri Autori (5, 6).

Altri studi hanno evidenziato come i GC siano i maggiori responsabili dell'osteopenia post-trapianto. Pertanto l'ideale sarebbe poter attuare una terapia immunosoppressiva senza i GC. In uno studio controllato e prospettico abbiamo dimostrato che la sola monoterapia con ciclosporina è in grado non solo di prevenire l'osteopenia, ma anche di migliorare la mineralizzazione a livello vertebrale (6). Purtroppo, non sempre è possibile attuare la monoterapia con ciclosporina, poiché l'aggiunta del GC diventa necessaria in molti casi di rigetto acuto. Nei pazienti a rischio di osteopenia e di rigetto la posologia del GC dovrebbe essere quella minima necessaria. Tuttavia è da valutare anche l'opportunità di impiegare altri steroidi, quali il deflazacort (un derivato sintetico del prednisolone), che pur mantenendo proprietà antiinfiammatorie ed immunosoppressive nel primo periodo di trapianto (7), sembra produrre meno effetti tossici sull'osso (8).

Gli effetti della ciclosporina nell'uomo non sono univoci. Loertscher (9) ha descritto elevati valori di fosfatasi alcaline in pazienti in terapia con ciclosporina suggerendo che tale farmaco potesse esporre ad una osteopenia ad alto turnover. Viceversa noi abbiamo rilevato un significativo aumento della massa ossea vertebrale nei nostri pazienti in monoterapia con ciclosporina dopo 18 mesi di trapianto (6). Pertanto la ciclosporina non sembra impedire la mineralizzazione a livello trabecolare vertebrale.

Attualmente per i nuovi farmaci immunosoppressivi, quali l'FK506, il micofenolato mofetil, la rapamicina non esistono studi controllati nell'uomo inerenti la mineralizzazione ossea.

### ***Strategie terapeutiche per la prevenzione dell'osteoporosi***

Anche nel paziente con trapianto renale, indipendentemente dalla terapia immunosoppressiva prescritta, è comunque possibile attuare strategie terapeutiche per ridurre il rischio di osteoporosi. Attualmente possiamo impiegare soprattutto i farmaci che interferiscono prevalentemente con il riassorbimento osseo, quali gli estrogeni, la calcitonina, il calcio ed i bifosfonati.

La terapia sostitutiva ormonale con estrogeni è indicata per tutte le donne in menopausa, che non abbiano avuto precedenti neoplastici ginecologici (4). Quando la terapia estrogenica viene iniziata precocemente, essa non solo è in grado di prevenire la perdita di massa ossea, che si verifica soprattutto nel primo periodo della menopausa, ma riduce l'incidenza delle fratture del 50% nelle donne in menopausa (10). La terapia continuativa con gli estrogeni a cessione transdermica (Estraderm TTS 50) è sufficiente a mantenere livelli efficaci di estradiolo. Nelle donne non sottoposte ad isterectomia, la terapia estrogenica deve essere sempre associata a progestinici (medrossiprogesterone acetato per 10 giorni al mese) per permettere lo sfaldamento all'endometrio iperplastico.

I supplementi orali di calcio (fabbisogno giornaliero di 1000 mg) e la correzione di bassi livelli di vitamina D rappresentano una strategia terapeutica efficace, soprattutto in presenza di una funzionalità renale compromessa. Ma in caso di iperparatiroidismo persistente è importante evitare ipercalcemia che può favorire la produzione di nefrolitiasi nel rene trapiantato. È conveniente determinare la calciuria e mantenere un rapporto calcio/creatinina urinario  $\leq 0.15$ . La vitamina D, il calcitriolo, agisce a livello intestinale, aumentando l'assorbimento del calcio, a livello osseo stimolando gli osteoblasti (11). In alcuni studi (11, 12), ma non in tutti (13), il calcitriolo riduce le fratture vertebrali, ed associato a supplementi

di calcio è in grado di prevenire l'osteoporosi indotta dagli steroidi nel primo anno di terapia, ma non negli anni successivi (14, 19).

La calcitonina riduce l'incidenza delle fratture vertebrali nelle donne in menopausa (15) e possiede inoltre proprietà analgesiche. La calcitonina di salmone è efficace sia somministrata per via intramuscolo (50UI/die) che per mezzo di spray nasale (100 UI/die) (16). Attualmente ha un costo elevato e pertanto non è sempre proponibile.

I bifosfonati, quali l'etidronato, sono dei potenti inibitori del riassorbimento osseo. In uno studio di Adachi (17) la terapia intermittente con etidronato (400 mg/die per 14 giorni) e sali di calcio (500 mg/die per 74 giorni) ha prevenuto la perdita di massa ossea nei pazienti in terapia steroidea; con un altro trial randomizzato, l'alendronato (10 mg/die), ha ridotto la frequenza delle fratture in donne con bassa massa ossea e precedenti fratture (18). Recentemente è stata proposta anche la somministrazione endovenosa di ibandronato (2 mg ogni 3 mesi) associato a supplementi orali di calcio (1000 mg/die) (19). Tale terapia ha l'indubbio vantaggio di evitare gli effetti collaterali dell'alendronato e di ridurre il numero dei farmaci gastrolesivi che i trapiantati devono assumere, specie nel primo periodo post-trapianto.

In conclusione, per prevenire o ridurre al minimo la perdita della massa ossea nei pazienti trapiantati è consigliabile:

- \* evitare la vita sedentaria, il sovrappeso, l'uso di alcol e tabacco;
- \* favorire l'attività fisica, una dieta equilibrata, un apporto adeguato di calcio (1 grammo/die);
- \* evitare, qualora possibile o ridurre al minimo la terapia steroidea;
- \* iniziare terapia ormonale sostitutiva estro-progestinica nelle donne in menopausa;
- \* somministrare calcitriolo e supplementi di calcio nel primo anno di trapianto specie in presenza di disfunzione del rene trapiantato, ma controllando il calcio plasmatico ed urinario;

\* consigliare calcitonina spray nasale o alendronato nei pazienti in terapia steroidea.

## ***Osteonecrosi***

Una delle complicanze più temute e meno prevedibili dopo il trapianto renale è rappresentata dalla osteonecrosi.

La necrosi asettica colpisce generalmente i capi articolari delle ossa lunghe, specie quelle che vengono sottoposte a carico come le teste femorali, può essere multifocale e colpire anche le ginocchia, le teste omerali, le ossa scafoide e semilunare del polso. La sua insorgenza può verificarsi dopo 3-6 mesi dal trapianto con dolori, che possono precedere le lesioni radiologiche di alcuni mesi. La diagnosi si basa sul riconoscimento dei tipici sintomi di dolore e limitazione dei movimenti nell'articolazione colpita e sui reperti radiografici. Purtroppo, le tipiche alterazioni radiologiche di rarefazioni sottocartilaginea del tessuto osseo seguita da porosi e successiva compressione della superficie articolare sono tutte assenti nelle prime fasi della malattia. La scintigrafia ossea può essere utile in una fase precoce: nella zona dell'insulto avascolare la scintigrafia mostrerà una zona fredda, poi, in tempi successivi, l'assorbimento dell'isotopo aumenterà. La risonanza magnetica nucleare può individuare difetti anche prima della scintigrafia ed è la procedura d'elezione.

La diagnosi precoce è importante perché permette una decompressione profonda che può migliorare le elevate pressioni e l'ostacolo al deflusso venoso. La terapia chirurgica della osteonecrosi dipende dalla severità e dallo stadio della lesione. Sono stati proposti diversi tipi di interventi (26, 27). In caso di necrosi asettica avanzata, una sostituzione del capo articolare con protesi può ottenere una buona riabilitazione. Pertanto, anche se molti ortopedici tendono a rinviare il più possibile l'intervento, è importante far eseguire precocemente la sostituzione protesica per consentire una adeguata qualità di vita ai pazienti.

Dopo l'introduzione della ciclosporina, sono stati adottati schemi di terapia immunosoppressiva con basse dosi di GC e l'incidenza della necrosi asettica è notevolmente diminuita (20). I pazienti con storia di grave iperparatiroidismo e quelli trattati con forti dosaggi di GC sembrano essere quelli a maggior rischio (21-23), anche se altri Autori non hanno trovato questa correlazione (24, 25).

## BIBLIOGRAFIA

1. Julian BA, Quarles LD, Niemann KMW. Musculoskeletal complications after renal transplantation: Pathogenesis and treatment. *Am J Kidney Dis* 1992; 2: 99-120.
2. Conference report. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
3. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J et al. Rapid loss of vertebral mineral density after transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 544-50.
4. Wolpaw T, Deal CL, Fleming-Brooks S et al. Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation. *Transplantation* 1994; 58: 1186-9.
5. Almond MK, Kwan JT, Evans K et al. Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron* 1994; 66: 52-7.
6. Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G et al. Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients. A prospective study. *Transplantation* 1997; 63: 380-6.
7. Elli A, Rivolta R, Quarto di Paolo F et al. A randomized trial of deflazacort versus 6-methylprednisolone in renal transplantation-immunosuppressive activity and side effects. *Transplantation* 1993; 55: 209-11.
8. Gennari C, Imbimbo B. Effects of prednisone and deflazacort on vertebral bone mass. *Calcif Tissue Int* 1985; 37: 592-3.
9. Loertscher R, Thiel G, Harder F et al. Persistent elevation of alkaline phosphatases in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1983; 36: 115.
10. Ettinger B, Genanat HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 1985; 102: 319-24.
11. Gallagher JC, Riggs BL. Action of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on calcium balance and bone turnover and its effect on vertebral fracture rate. *Metabolism* 1990; (suppl 1) S30-4.
12. Alicia JF, Vaswani A, Yeh Jk et al. Calcitriol in the treatment of post-menopausal osteoporosis. *Am J Med* 1988; 84: 4018.
13. Ott SM, Chesnut CH. Calcitriol treatment is not effective in post-menopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 1989; 110: 267-74.
14. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P et al. Prevention of corticoid osteoporosis: a comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328: 1747-52.
15. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB et al. Effect of salcalcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992; 305: 556-61.
16. Bohning W, Ringe JD. Intranasal calcitonin in steroid dependent chronic obstructive pulmonary disease (COPD) to prevent bone mass decrease: a one year controlled and randomized trial 1990, 3rd Int Symp Osteoporosis.
17. Adachi J, Bensen W, Brown J et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382-421.
18. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
19. Thiebaud D, Kriegbaum H, Huss H et al. Intravenous injections of ibandronate in the treatment of post-menopausal osteoporosis. *Osteoporosis* 1996; 1: 321-5.
20. Slatopolsky E, Martin K. Glucocorticoids and renal transplant osteonecrosis. *Adv Exp Med Biol* 1984; 171: 353-9.
21. Harrington KD, Murray WR, Kountz SL et al. Avascular necrosis of bone after renal transplantation. *J Bone Joint Surg Am* 1971; 53: 203-15.
22. Pierides AM, Simpson W, Stainsby D et al. Avascular necrosis of bone following renal transplantation. *Q J Med* 1975; 44: 459-80.
23. Vincenti F, Hattner R, Amend WJ Jr et al. Decreased secondary hyperparathyroidism in diabetic patients receiving hemodialysis. *J Am Med Assoc* 1981; 245: 930-3.
24. Parfrey Ps, Farge D, Parfrey NA et al. The decreased incidence of aseptic necrosis in renal transplant recipients. A case control study. *Transplantation* 1986; 41: 182-7.
25. Elmstedt E. Avascular bone necrosis in the renal transplant patient. *Clin Orthop* 1981; 158: 149-57.
26. Warner JJP, Philip JH, Brodley GL et al. Studies of nontraumatic osteonecrosis. *Clin Orthop* 1987; 225: 104-27.
27. Brazil M, Linderer RJ, Dickhans MJ et al. Aseptic hip necrosis after renal transplantation. *Arch Surg* 1986; 121: 803-5.