

La densitometria ossea nel paziente uremico

A. Guarnieri , G. Garosi

U.O. di Nefrologia e Dialisi U.S.L. 30, Siena

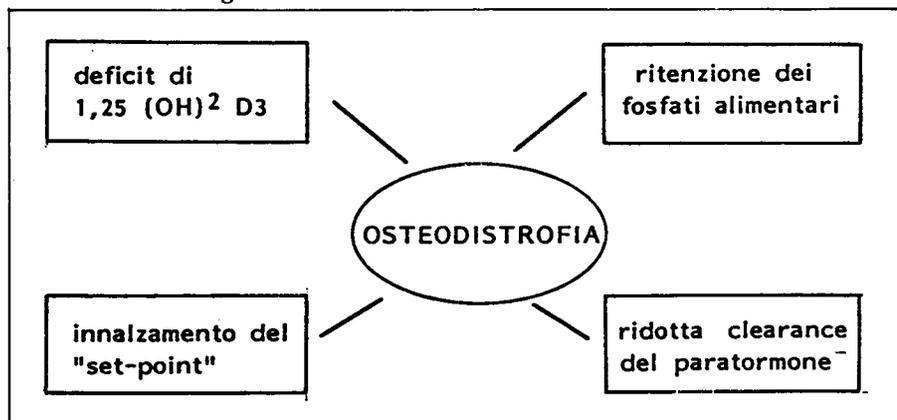
I pazienti affetti da insufficienza renale cronica (IRC) presentano costantemente delle importanti alterazioni del metabolismo minerale e scheletrico che costituiscono nel loro complesso il quadro dell'osteodistrofia renale. La patogenesi delle alterazioni ossee e metaboliche è legata a numerosi fattori: il deficit di vitamina D, la ritenzione dei fosfati alimentari secondaria al ridotto filtrato glomerulare, la ridotta sensibilità delle ghiandole paratiroidi ai livelli calcemici (innalzamento del "set-point"), la ridotta clearance renale del paratormone (Schema I).

A queste alterazioni, legate fondamentalmente alla perdita progressiva della funzione emuntoria ed endocrina del rene, si può aggiungere un possibile danno iatrogeno causato dalla prolungata assunzione di chelanti dei fosfati alimentari contenenti idrossido di alluminio (1,2). L'alluminio, in condizioni fisiologiche, non viene assorbito dall'intestino; nel paziente affetto da insufficienza renale cronica, a causa della assunzione di alte dosi per lunghi periodi di tempo e delle alterazioni della mucosa duodenale secondarie allo stato uremico, parte della dose somministrata può

venire assorbita ed accumularsi nell'osso dove è in grado di provocare danni con vari meccanismi: inibisce l'attività osteoblastica, riduce il processo di mineralizzazione dell'osteoides depositandosi sulla matrice e inibisce la secrezione di paratormone; il risultato è un ridotto turn-over del tessuto osseo con quadri di osteomalacia non sensibili al trattamento con vitamina D.

Altro possibile danno iatrogeno in corso di IRC è quello secondario alla somministrazione di eparina: è stato infatti segnalato come questo farmaco, somministrato per lunghi periodi, possa causare rarefazione della massa ossea con un meccanismo non ben chiarito (3). I pazienti in trattamento sostitutivo, che ricevono trisettimanalmente eparina come anticoagulante durante la dialisi, possono presentare questo ulteriore quadro di osteopenia.

SCHEMA I - Patogenesi dell'osteodistrofia renale



Vitamina D e paratormone

La vitamina D (colecalfiferolo) è un ormone coinvolto nei meccani-

smi di regolazione del metabolismo fosfo-calcico. La forma attiva della vitamina D è il suo derivato diidrossilico $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ o calcitriolo; le trasformazioni necessarie per la sintesi del metabolita avvengono a livello epatico con una prima idrossilazione in posizione 25 (calcifediolo), quindi a livello renale con l'idrossilazione in posizione 1. Le azioni che il calcitriolo svolge sono numerose: stimola l'assorbimento del calcio a livello intestinale e dei tubuli renali e, almeno *in vitro*, è un potente attivatore del riassorbimento osseo. La sua azione principale è comunque quella di promuovere la mineralizzazione della matrice osteoide, il suo deficit porta quindi a rachitismo o osteomalacia (in realtà è probabile che l'effetto "antimalacico" sia solo secondario all'aumento della calcemia) (4,5). L'enzima 1 alfa idrossilasi, responsabile della sintesi della forma attiva della vitamina D, è localizzato nelle cellule del tubulo prossimale; è quindi comprensibile come in presenza di una riduzione della massa nefronica si riducano i livelli ematici del calcitriolo con due effetti principali: da una parte si avrà una ridotta mineralizzazione della matrice osteoide con quadri di osteomalacia, dall'altra le ridotte concentrazioni ematiche di calcio ionizzato promuoveranno l'insorgenza di iperparatiroidismo secondario (4-6). Il paratormone, polipeptide secreto dalle ghiandole paratiroidee, è un ormone ipercalcemizzante: la sua azione, stimolata principalmente dalla riduzione del calcio ionizzato nel sangue, determina un aumento dell'attività osteoclastica, un aumentato assorbimento intestinale del calcio mediato dallo stimolo alla sintesi dell'1 alfa idrossilasi renale, ed un incremento dell'assorbimento del calcio e dell'escrezione del fosfato a livello del

tubulo renale.

La perdita della massa nefronica si accompagna costantemente ad un certo grado di iperparatiroidismo secondario dovuto alla ridotta eliminazione dei fosfati e alla progressiva riduzione dell'enzima 1 alfa idrossilasi (7,8).

Lo stato uremico inoltre può determinare una iperplasia delle paratiroidee (forse mediata dall'azione di non ben precisate tossine uremiche) e portare ad una riduzione della loro sensibilità ai livelli calcemici, aggravando quindi la condizione di iperparatiroidismo (9).

Osteodistrofia renale e densitometria ossea

Da quanto esposto appare chiaro che il quadro istologico dell'osteodistrofia renale si manifesta sostanzialmente in due forme, l'iperparatiroidismo secondario e l'osteomalacia e tali forme si possono presentare isolatamente o in associazione (10). Il quadro clinico risulta piuttosto aspecifico, manifestandosi essenzialmente con una sintomatologia dolorosa a carico di vari segmenti scheletrici, la possibile insorgenza di una miopatia prossimale e, quando il danno è avanzato, con una facilità alle fratture spontanee o per traumi minimi.

La diagnosi differenziale tra le due patologie si affida normalmente al quadro bioumorale e, in caso di lesioni ossee evidenti, alla radiologia tradizionale; nel paziente uremico, tuttavia, risulta più difficile distinguere i danni provocati dal deficit di calcitriolo da quelli secondari all'iperincretione di paratormone, viste le strette correlazioni esistenti tra gli ormoni calciotropi coinvolti nella genesi dell'osteodistrofia renale.

Bisogna tener presente inoltre che sia l'iperparatiroidismo che l'osteomalacia provocano una rarefazione ossea generalizzata e la radiologia o gli altri metodi non invasivi di determinazione della densità ossea non sono in grado di discriminare tra queste due patologie e i quadri di osteoporosi, malattia molto più comune e con tutt'altra patogenesi (11,12).

L'esame che permette una diagnosi di certezza delle lesioni è sicuramente la biopsia ossea con doppia marcatura con tetraciclina (13,15); tuttavia, essendo un procedimento indaginoso sia per il clinico che per il paziente, è più che giustificato l'uso routinario di metodiche non invasive in grado di valutare quantitativamente la massa ossea, integrate con il dosaggio dei parametri del metabolismo fosfo-calcico e degli ormoni calciotropi.

La radiologia convenzionale individua una riduzione della mineralizzazione del tessuto scheletrico solo quando questa ha raggiunto un valore di almeno il 30%; non può inoltre evidenziare delle variazioni di piccola entità e quindi non permette di valutare nel singolo paziente l'efficacia del trattamento eventualmente intrapreso (16,17).

La Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) è una tecnica introdotta nel 1963 negli Stati Uniti (18) che consente una misurazione della massa ossea non invasiva, accurata, riproducibile e senza rischi; attualmente le metodiche sviluppate per la determinazione del contenuto minerale osseo sono:

- la MOC a singolo raggio fotonico
- la MOC a doppio raggio fotonico
- la MOC digitale a raggi X.

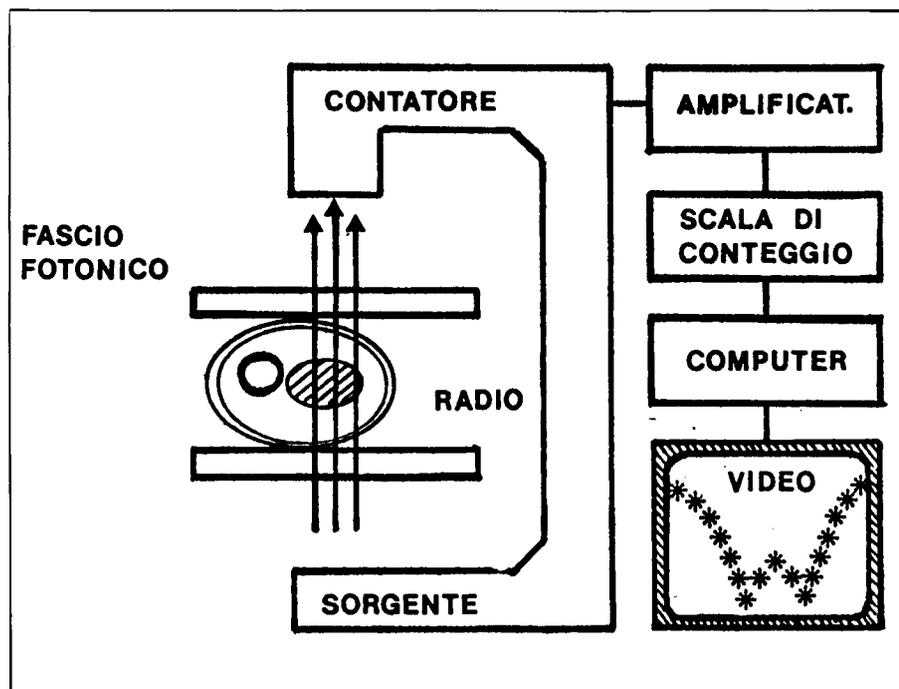


Fig. 1 - Mineralometro a singolo raggio fotonico.

MOC a singolo raggio fotonico

Questo metodo utilizza una sorgente radioattiva (di solito lo Iodio 125 o l'Americio 241) che emette radiazioni gamma a bassa energia; il segmento osseo da esaminare viene posto tra la sorgente ed un sistema di rilevazione collimato collegato ad un computer (Fig. 1). La sorgente e il rilevatore si muovono sincronicamente e compiono una scansione sull'osso da esaminare, la determinazione della massa ossea viene fatta confrontando l'attenuazione che il fascio subisce nell'attraversare l'osso ed i tessuti molli circostanti; i dati vengono espressi in g/cm^2 . L'esame viene eseguito normalmente a livello dell'avambraccio; per poter effettuare la misurazione è necessario che il tessuto osseo sia circondato da uno spessore costante di tessuti molli, in modo che l'attenuazione del fascio di fotoni sia direttamente proporzionale al contenuto minerale os-

seo; questo si ottiene utilizzando dei manicotti di gomma o immergendo l'arto in acqua (19).

Bisogna ricordare che il radio presenta nei vari punti percentuali di osso compatto e trabecolare molto differenti (Fig. 2), eseguendo le scansioni in sedi diverse dell'avambraccio potremo valutare la perdita di massa nei due tipi di tessuto osseo (20). In particolare i punti di repere più utilizzati sono tre:

- 1) "punto diafisario" che corrisponde all'unione tra il 1/3 distale e i 2/3 prossimali del radio; a questo livello la percentuale di osso compatto è di circa l'85%;
- 2) "punto metafisario" al 1/10 distale della lunghezza del radio, presenta una componente trabecolare attorno al 30%.

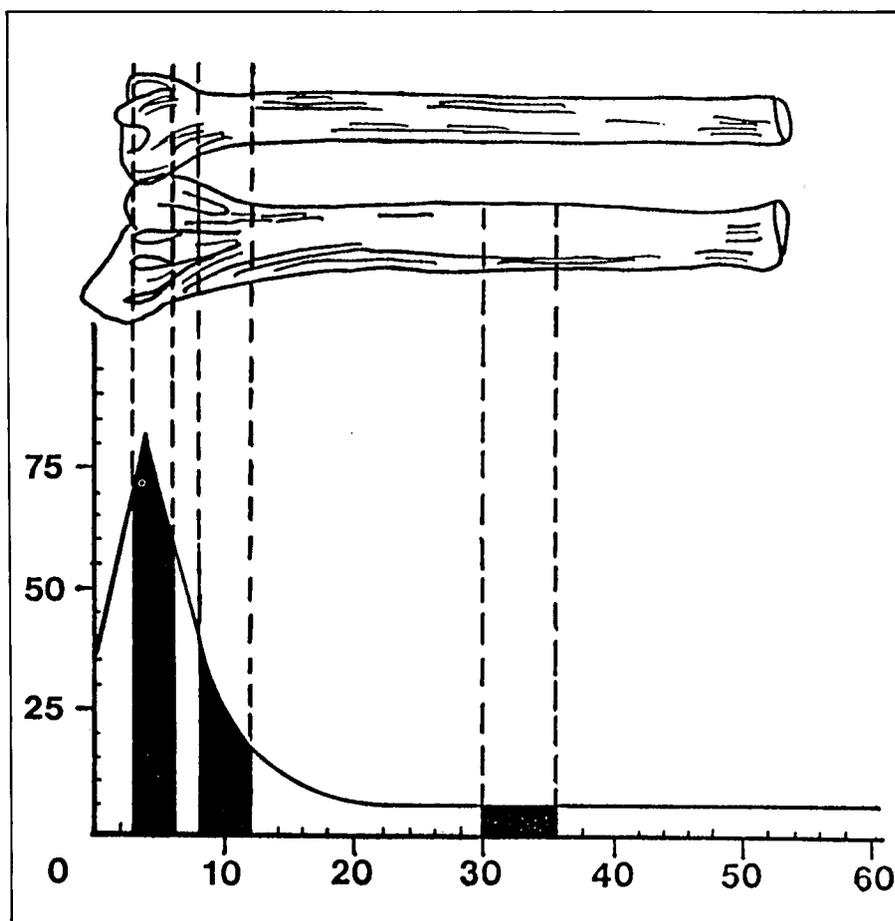


Fig. 2 - Percentuale di osso trabecolare in vari punti del radio. In ascisse è riportata la distanza dall'apofisi stiloide del radio, in ordinata la percentuale di osso trabecolare.

3) "punto ultradistale" localizzato in corrispondenza dell'articolazione tra radio e ulna e provvisto di un 70% di osso trabecolare.

Questa metodica presenta i vantaggi della rapidità di esecuzione, del basso costo e della sicurezza, impiegando dosi di radiazioni molto contenute con nessuna dispersione nell'ambiente. D'altra parte presenta un coefficiente di variazione attorno al 2% e questo ne limita la validità specie negli studi longitudinali: infatti la perdita di osso "fisiologica" nel corso di un anno può essere inferiore al 2% e quindi non essere rilevata dalla macchina. L'accuratezza, cioè la capacità di misurare esattamente il dato che vogliamo valutare, è inferiore al 3% (21).

MOC a doppio raggio fotonico

È un'evoluzione della precedente; il principio fisico che permette la misurazione della densità ossea è lo stesso ma in questa metodica vengono utilizzati due raggi fotonici derivanti o da due sorgenti (Iodio 125 e Americio 241) o da un unico isotopo che emette due fasci con differente energia (solitamente il Gadolinio 153 a 44 e 100 KeV) (22). I vantaggi derivanti dall'uso del doppio raggio fotonico consistono in un miglioramento del coefficiente di variazione e nella possibilità di effettuare scansioni in altri segmenti scheletrici; non è infatti necessario inglobare l'osso da esaminare in un tessuto molle di spessore costante (23).

La densitometria dell'avambraccio avviene con modalità del tutto simili a quella condotta con l'apparecchio "single photon".

La MOC della colonna vertebrale



Fig. 3 - Densitometro "dual-photon" per la mineralometria del radio (Per gentile concessione del Prof. C. Gennari).

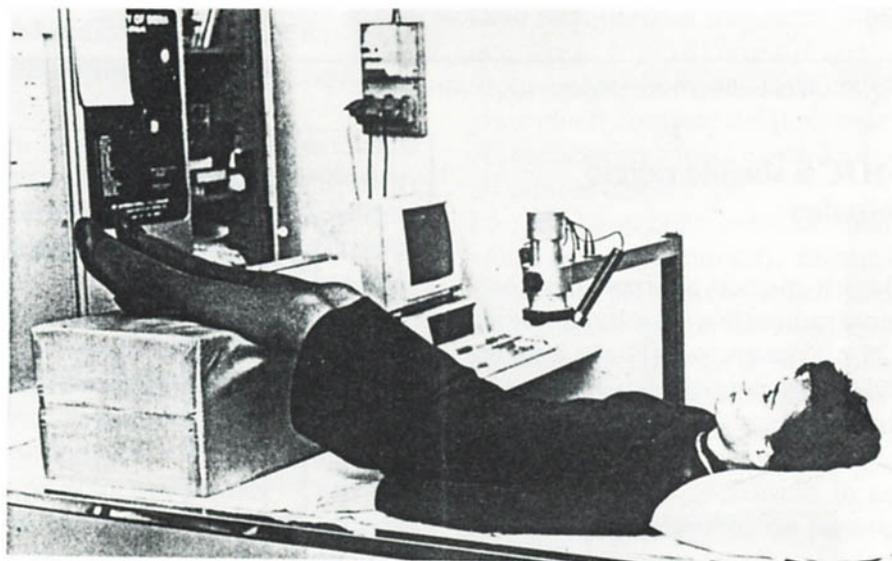


Fig. 4 - Densitometro "dual-photon" per la mineralometria del rachide lombare (Per gentile concessione del Prof. C. Gennari).

viene fatta con il paziente sdraiato ma con le gambe sollevate in modo da ridurre la lordosi lombare; la sorgente ed il rivelatore eseguono delle scansioni perpendicolari alla colonna. Il contenuto minerale osseo viene misurato a livello dei corpi vertebrali L2-L4, che non presentano altre strutture ossee sovrapposte come avviene invece a livello dorsale per la presenza della gabbia toracica (Fig. 8). L'accuratezza della determinazione della

densità ossea ottenibile con questo tipo di mineralometro può ridursi notevolmente in presenza di deformazioni o schiacciamenti dei corpi vertebrali, di becchi osteofitici o di calcificazioni dei tessuti molli (in particolare dell'aorta addominale); il fascio di radiazioni subirà infatti un'attenuazione attraversando queste zone di tessuto compatto e l'immagine che il computer proietta sullo schermo non permette di isolare soltanto i corpi verte-

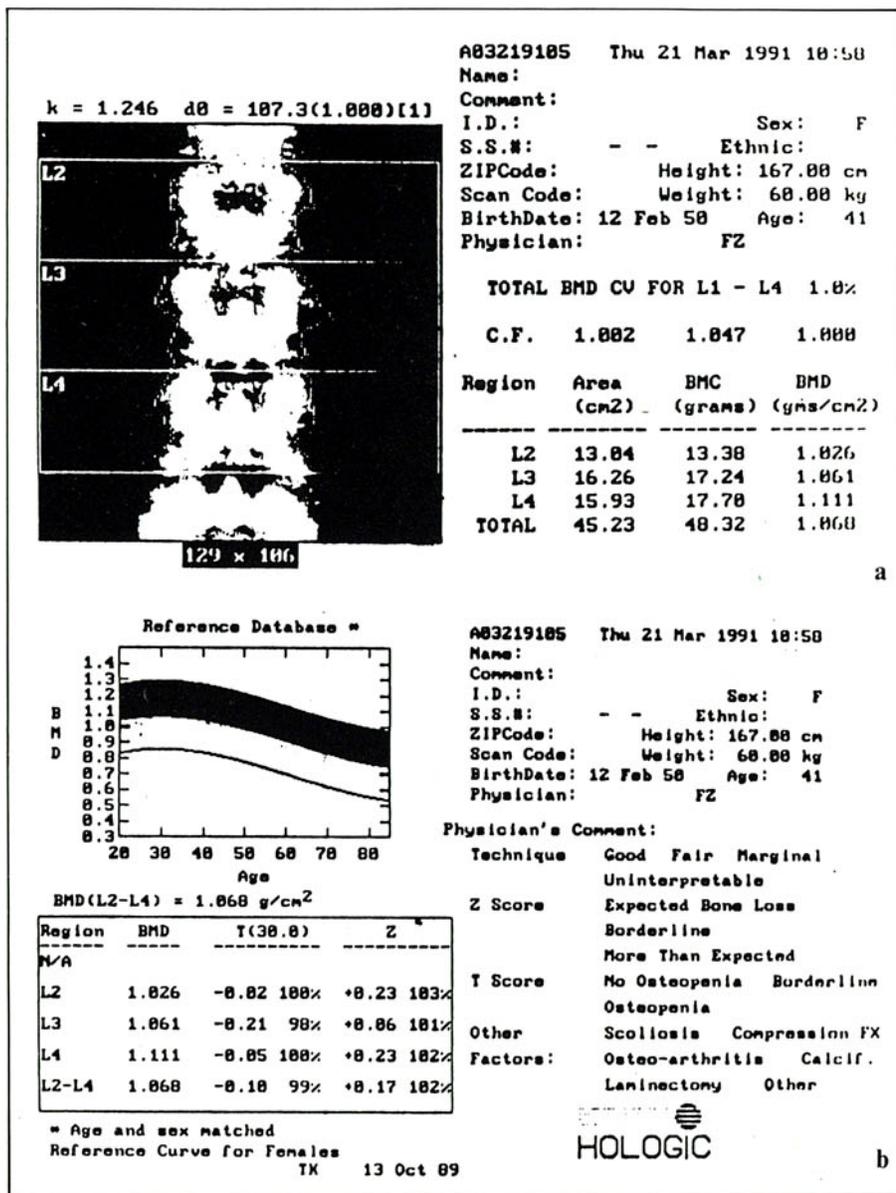


Fig. 5 a/b - Immagine della colonna lombare ottenuta per mezzo di un mineralometro a raggi X (3a). Paziente con un normale contenuto minerale osseo; nel grafico (3b) il valore riscontrato è confrontato con il "range" di normalità indicato dalle bande di diverso colore al di sopra ed al di sotto della linea che rappresenta il valore medio di una popolazione normale (Per gentile concessione del Prof. C. Gennari).

brali per il calcolo corretto della massa ossea (24). Il problema è stato parzialmente superato con apparecchi in grado di effettuare una scansione laterale dei corpi vertebrali, tuttavia questo tipo di densitometro non ha attualmente una grande diffusione. La mineralometria della colonna lombare è estremamente importante nella diagno-

si dell'osteoporosi; infatti le vertebre presentano una notevole percentuale di osso trabecolare (circa il 70%) per cui la determinazione della massa ossea a questo livello permette di evidenziare precocemente la forma di osteopenia più diffusa, cioè l'osteoporosi post-menopausale, nella quale la rarefazione del tessuto scheletrico inizia ap-

punto in corrispondenza delle zone di osso spugnoso (25,26).

La scansione del femore può essere effettuata perpendicolarmente alla diafisi (prevalenza di osso corticale) o al collo femorale (osso trabecolare maggiormente rappresentato); attualmente nella pratica clinica questa metodica è meno utilizzata ed in particolare quella del collo, viste le difficoltà di esecuzione dell'esame causate dalla complessità anatomica della regione.

MOC digitale a raggi X

È l'ultima nata delle tecniche densitometriche; utilizza come fonte di radiazione un tubo catodico a raggi X che emette un fascio di fotoni con due picchi di energia a 70 e 140 KeV. Anche in questo caso la determinazione della massa ossea è affidata ad un complesso sistema in grado di valutare l'attenuazione delle radiazioni nell'attraversamento dei tessuti molli e dell'osso (27). Sono possibili scansioni della colonna vertebrale, del collo femorale e dell'intero scheletro con una precisione ed un'accuratezza migliori rispetto alla MOC "dual photon" (1 e 2% circa rispettivamente) (28); è da ritenere quindi una tecnica estremamente valida ed affidabile che presenta inoltre il pregio di una notevole rapidità dei tempi di esecuzione dell'esame.

Alla luce di quanto esposto si può ribadire l'importanza della MOC nella gestione del paziente affetto da osteodistrofia renale; misurazioni periodiche della massa ossea permettono di seguire l'evoluzione delle alterazioni scheletriche e di individuare i soggetti a rischio di lesioni spontanee o in seguito a traumi minimi, esiste infatti un "valore soglia" di contenuto minerale osseo al di sotto del quale si

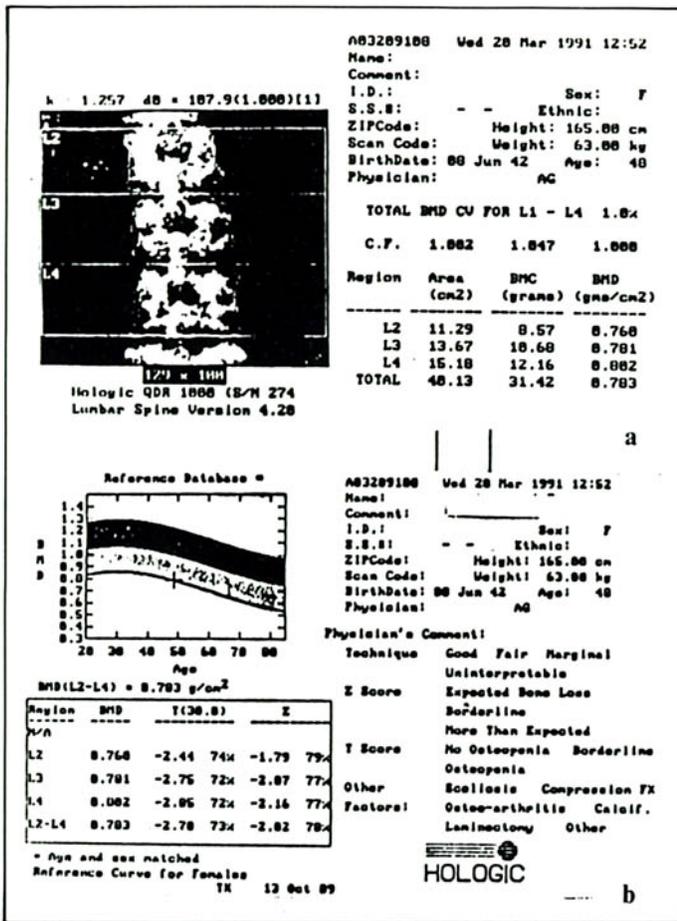


Fig. 6 a/b - Immagine della colonna lombare di una paziente malacica; si noti la ridotta colorazione dei corpi vertebrali (indice del minor contenuto minerale osseo) ed il grafico attestante un valore ai limiti inferiori della norma (Per gentile concessione del Prof. C. Gennari).

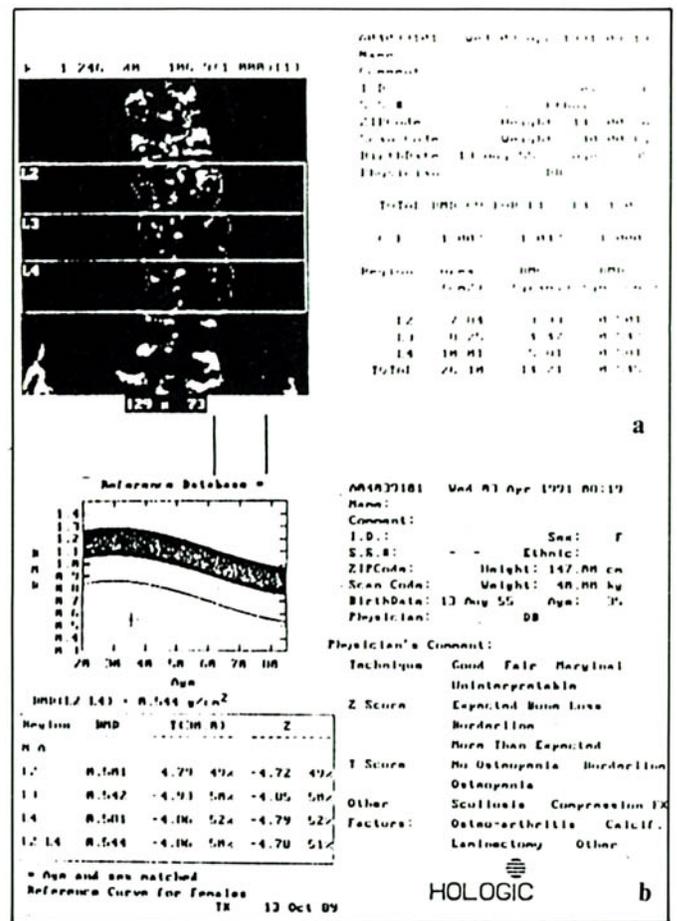


Fig. 7 a/b - Grave riduzione del contenuto minerale osseo con presenza di curvatura scoliotica del rachide; i corpi vertebrali sono in gran parte collassati, presentano infatti una notevole riduzione dell'altezza (Per gentile concessione del Prof. C. Gennari).

possono verificare fratture spontanee. Per quanto riguarda la metodica da preferire per la diagnosi ed il monitoraggio dell'osteodistrofia renale, la MOC "dual photon" del radio presenta caratteristiche che la rendono particolarmente adatta: in primo luogo è ormai dimostrato che in condizioni di iperparatiroidismo la perdita di massa ossea avviene in misura maggiore a livello sottocorticale (29,30); la scansione del radio prossimale permette di misurare la densità ossea in una porzione dello scheletro con prevalente rappresentazione di osso corticale. Inoltre questa metodica per-

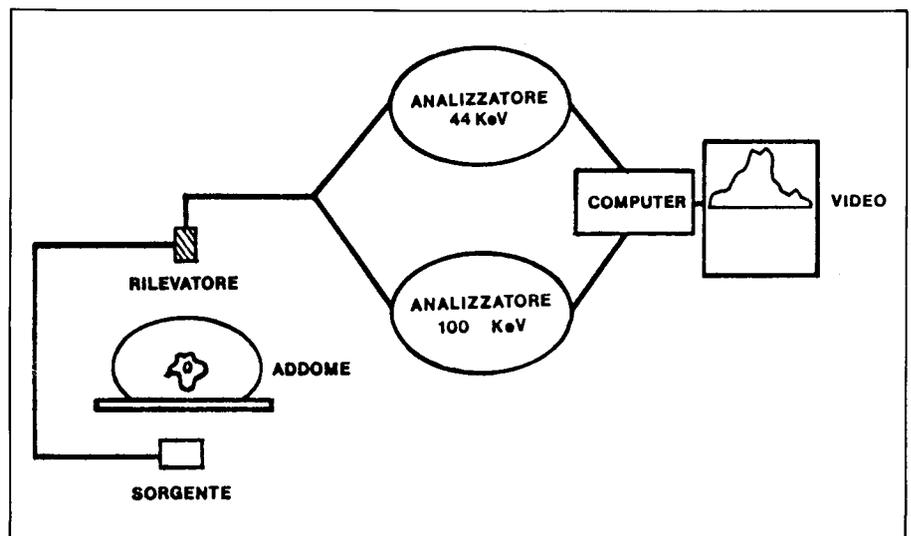


Fig. 8 - Mineralometro a doppio raggio fotonico.

mette di evitare i possibili errori di sovrastima della densitometria lombare legati a processi distrofici dei tessuti e/o ad alterazioni scheletriche di natura degenerativa (24). Da non sottovalutare, infine, come questo esame sia facilmente riproducibile e di minor costo.

Bibliografia

1. Gilli P, Baldrati L, Docci D, Turri F. L'intossicazione da alluminio. *Tecn Nefr e Dial*. Wichtig Editore 1988; 253-9.
2. Surian M, Malberti F et al. L'osteopatia da alluminio. *GIMME* 1987 1: 41-6.
3. Avioli LV. Heparin induced osteopenia: an appraisal. *Adv Exp Med Biol* 1975; 52: 375-87.
4. Haussler MR, Mc Cain TA. Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action. *New Engl J Med* 1977; 297: 974-82, 1041-50.
5. Underwood JL, De Luca HF. Vitamin D is not necessary for bone growth and mineralization. *Am J Phys* 1984; 246: 493-8.
6. Mawer EB, Taylor CM, et al. Failure of formation of 1,25(OH)D₃ in chronic renal insufficiency. *Lancet* 1973; 626-28.
7. Slatopolski E, Rutherford et al. How important is phosphate in pathogenesis or renal osteodystrophy? *Arch Int Med* 1978; 138: 848-52.
8. Bonjour JP. 1,25(OH)2D₃ and phosphate homeostasis in early chronic failure In: Davison AM ed. *Nephrology*. Bailliere Tindal, London 1988; 1059-66.
9. Bellorin Font E, Martin KJ, Freitag JJ. Altered adenylate cyclase kinetics in hyperfunctioning parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 52: 499-507.
10. Massry SG, Coburn JW. Divalent ion metabolism and renal osteodystrophy In: Massry SG, Sellers AL, Thomas CC, eds. *Clinical aspects of uremia and dialysis*. CC Thomas, Springfield 1976; 304-87.
11. Parfitt AM. Clinical and radiographic manifestation of renal osteodystrophy In: Davis DS ed. *Calcium metabolism in renal failure and nephrolithiasis*. J Wiley, New York 1977; 145-95.
12. Griffiths HJ. The radiology of renal bone disease revisited. *Dial Transplant* 1979; 8: 579-83.
13. Caniggia A, Guideri R, Forconi S. The diagnostic value for needle biopsy of bone. *Panmin Med* 1965; 7: 12-29.
14. Bertelli G, Gennari C. Lo sviluppo del tessuto osseo in soggetti normali ed osteoporotici studiati per meno delle tetracicline. *Min Med* 1963; 4: 3948-52.
15. Frost HM. Tetracycline-based analysis of bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 1969; 3: 211-17.
16. Lachman. Osteoporosis: the potentialities and limitations of its roentgenologic diagnosis. *Am J Roentgen Radium Ther Nucl Med* 1955; 74: 712-15.
17. Hrusca KA, Teitelbaum SL, Koppelman R, et al. The predictability of the histologic features of uremic bone disease by non-invasive techniques. *Metab Bone Dis Rel Res* 1978; 1: 39-44.
18. Cameron JR, Sorensen J. Measurement of bone mineral *in vivo*: an improved method. *Science* 1963; 142: 230-32.
19. Lindegard B, Norersten J. Bone mineral content by photon absorptiometry: the influence of fat and different absorption profiles. *Proc Fourth Int Conf on Bone Meas*. University of Toronto, Ontario, 1978; 29-40.
20. Schlenker RA, Vonsegggen WW. The distribution of cortical and trabecular bone mass along the length of the radius and ulna and the implications for *in vivo* bone mass measurements. *Calcif Tissue Res* 1976; 20: 41-52.
21. Cameron JR, Mazess RB, Sorensen J. Precision and accuracy of bone mineral determination by the direct photon absorptiometric method. *Invest Radiol* 1968; 3: 141-50.
22. Dunn WL, Wahner HW, Riggs BL. Measurement of bone mineral content in human vertebrae and hip by dual photon absorptiometry. *Radiology* 1980; 136: 485-87.
23. Mazess RB. Noninvasive methods for quantitating trabecular bone. In: Avioli LV ed. *The osteoporotic syndrome. Detection, prevention and treatment*. Grune e Stratton, New York 1983; 85-114.
24. Wahner HW, Dunn WL, et al. Dual photon absorptiometry: clinical considerations. In: Frame B, Potts JT eds. *Clinical disorders of bone and mineral metabolism*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1983; 34-9.
25. Gennari C et al. Measurement of bone mineral content in osteoporosis. *Min Metab Res in Italy* 1982; 3: 17-22.
26. Mazess RB. Nuclear medicine and densitometry. In: Riggs BL, Milton LJ eds. *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management*. Raven Press, New York, 1988; 133-54.
27. Hologic Inc. Technical informations. A new method for osteoporosis testing.
28. Wahner HW, Dunn WL, et al. Comparison of dual energy X-ray absorptiometry and dual photon absorptiometry for bone mineral measurements of the lumbar spine. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1075-84.
29. Seemon E, Wahner HW, Offord KP et al. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and appendicular skeleton. *J Clin Invest* 1982; 69: 1302-9.
30. Kanis JA, Cunally TF, Hamody NAT. Renal osteodystrophy. In: *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1988; 2: 193-241.