

Avaliação do metabolismo mineral de pacientes com doença renal crônica em diálise peritoneal: correlação entre parâmetros clínicos, bioquímicos e de histologia óssea

Chronic kidney disease – mineral bone disorders evaluation in peritoneal dialysis patients: correlation between clinical, biochemical and bone histology parameters

Monique Mendes¹, Rodrigo Azevedo de Oliveira², Vanda Jorgetti³

Mendes M, Oliveira RA, Jorgetti V. Avaliação do metabolismo mineral de pacientes com doença renal crônica em diálise peritoneal: correlação entre parâmetros clínicos, bioquímicos e de histologia óssea / Chronic kidney disease – mineral bone disorders evaluation in peritoneal dialysis patients: correlation between clinical, biochemical and bone histology parameters. Rev Med (São Paulo). 2013 jan.-mar.;92(1):52-6.

RESUMO: Introdução. Os distúrbios mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC) são complicações frequentes e severas nos pacientes em diálise. Esses distúrbios estão bem documentados nos pacientes em hemodiálise (HD), entretanto naqueles tratados com diálise peritoneal (DP) os estudos são raros, a grande maioria não avalia o tecido ósseo através de biópsia, além de apresentarem limitações metodológicas. Dessa forma são necessários estudos que avaliem os DMO-DRC nessa população. Objetivos. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil dos DMO-DRC (características clínicas, laboratoriais, presença de calcificação vascular e tipo de doença óssea) nos pacientes em DP. Metodologia. 29 pacientes em DP com idade entre 18 e 65 anos, em tratamento há pelo menos 6 meses, foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial, radiografia de mãos e quadris para detecção de calcificação vascular e à biópsia de crista ilíaca para análise histomorfométrica, além de quantificação da expressão de proteínas ósseas detectadas por imunohistoquímica. Resultados. As principais características bioquímicas e histomorfométricas da população estudada foram: cálcio ionizado: 4.84 ± 0.35 mg/dl; fósforo: 4.9 ± 1.74 mg/dl; fosfatase alcalina: 108 ± 37.8 U/L; iPTH: 355 (75-2435) pg/ml; esclerostina: $1,667.6 \pm 1,181.3$ ng/ml; FGF-23: 494.5 (76-7122) pg/ml; 25 (OH) vitamina D 12.4 ± 7.3 ng/ml. Parâmetros histomorfométricos: Remodelação óssea: BFR/BS $0.01(0.001-0.1)$ $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{d}$; Mineralização: OV/BV $3.32 \pm 3.82\%$; Mlt: $66.8(83-1098)$ dias;

ABSTRACT: Introduction and Aims. Chronic kidney disease mineral bone disorders (CKD – MDB) is an important complication in dialysis patients. However studies about this disorder in the peritoneal dialysis (PD) patients are rare and have methodological limitations. The aim of this study is to evaluate the profile of CKD-MBD (clinical, laboratory abnormalities, vascular calcification and renal osteodystrophy) in PD patients. Methodology. 29 PD patients with age ranging from 18 years-old to 65 years-old, in current treatment with PD for at least 6 months, were assessed by laboratory tests, hands and hip radiographs for characterization of vascular calcification and iliac crest biopsy for histomorphometric and immunohistochemistry analysis. Results. The main biochemical characteristics of the studied population were: ionized calcium: 4.84 ± 0.35 mg/dl; phosphorus: 4.9 ± 1.74 mg/dl; alkaline phosphatase: 108 ± 37.8 U/L; iPTH: 355 (75-2435) pg/ml; sclerostin: $1,667.6 \pm 1,181.3$ ng/ml; FGF-23: 494.5 (76-7122) pg/ml, 25 (OH) vitamin D 12.4 ± 7.3 ng/ml. Histomorphometric parameters: Turnover: BFR / BS 0.01 (0.001-0.1) $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{d}$; Mineralization: OV / BV $3.32 \pm 3.82\%$; Mlt: 66.8 (83-1098) days Volume: BV / TV: $23.1 \pm 8.3\%$. All patients presented 25(OH) vitamin D deficiency (31%) or insufficiency (69%) and mineralization defects. High and low bone turnover diseases were detected in 48.3% and 51.7% of patients, respectively. There was

1º lugar Prêmio Paineis Área Clínica - XXXI Congresso Médico Universitário da FMUSP - COMU 2012.

¹ Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

² Médico, Pós-graduando do Programa de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

³ Médica Assistente do HCFMUSP, Orientadora do Programa de pós-graduação de Nefrologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Monique Mendes. Rua Alves Guimarães, 623 Apto. 112 - Pinheiros, São Paulo, SP. CEP: 05410-001. e-mail: moniquemds@gmail.com

Volume ósseo: BV/TV: 23.1±8.3%. Todos os pacientes apresentavam hipovitaminose D, sendo que 31% tinham deficiência e 69% insuficiência e defeito na mineralização óssea. Distúrbios de alta e baixa remodelação óssea foram detectados em 48,3% e 51,7% dos pacientes, respectivamente. Observou-se predomínio de doença adinâmica (DA). Calcificação Vascular foi detectada em 24% dos pacientes e encontramos associação entre a presença de calcificação vascular e doença de baixa remodelação. A expressão de esclerostina nas traves ósseas correlacionou-se negativamente com o volume ósseo ($r: -0.45$ P:0.01). O volume ósseo estava preservado em 70% dos pacientes. Discussão. Quanto ao perfil bioquímico, chama atenção a alta prevalência de deficiência e insuficiência de Vitamina D (100% dos doentes analisados). Sabe-se que os níveis de 25 (OH) vitamina D são mais baixos nos pacientes em diálise comparados aos indivíduos saudáveis, sobretudo naquelas que fazem DP, o que se justifica pela grande perda através do peritônio. Os resultados da análise histológica confirmaram os observados na literatura. Encontramos predomínio de doença adinâmica. No entanto, ao agruparmos os pacientes em alto e baixo remodelamento ósseo o primeiro grupo prevaleceu. A esclerostina é uma proteína recentemente descoberta, produzida pelos osteócitos e que tem uma ação inibitória sobre a formação do tecido ósseo. Através de imunohistoquímica documentamos a presença de tal proteína nas traves ósseas e a sua expressão se correlacionou negativamente com o volume ósseo. ($r: -0,45$; $p: 0,01$). Conclusões. A prevalência de doenças de baixa e alta remodelação foi semelhante nos pacientes. A DA foi o tipo histológico mais frequente. Observamos ainda associação entre baixa remodelação óssea e calcificação vascular. É relevante a detecção de 100% de hipovitaminose D nos pacientes estudados e a reposição de 25(OH) vitamina D deve ser considerada. Esclerostina, pode ter um papel no desenvolvimento de doenças de baixa remodelação.

DESCRITORES: Insuficiência renal crônica; Diálise peritoneal; Nefropatias; Densidade óssea.

INTRODUÇÃO

Distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC) é uma importante complicação na população em diálise. Entretanto, estudos que avaliam esse distúrbio na modalidade de diálise peritoneal (DP) são raros e apresentam limitações metodológicas.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil de DMO-DRC (características clínicas, anormalidades laboratoriais, calcificação vascular e osteodistrofia renal) em pacientes nessa modalidade dialítica.

METODOLOGIA

Vinte e nove pacientes em DP com idade superior a 18 anos e menor ou igual a 65 anos, em tratamento de DP há pelo menos 6 meses, foram submetidos à avaliação laboratorial, radiografia de mãos e quadris para observação de calcificação vascular e à biópsia de crista ílfaca para

a predominância de adynamic disease (AD). Vascular calcification was present in 24% of the sample. Low turnover bone disease was associated with vascular calcification. Bone formation rate was negatively correlated to sclerostin levels ($r = -0.45$ P: 0.01). The trabecular bone volume was preserved in 70% of the patients. Conclusions. The prevalence of low and high turnover bone disease was similar in patients, being the former associated with vascular calcification. The AD was the most common histological type. It is relevant to detect 100% of D hypovitaminosis in the studied patients, so that the replacement of 25 (OH) vitamin D should be considered. Sclerostin, a recently discovered protein produced by osteocytes and which has an inhibitory effect on the bone tissue formation, might play a role in development of low turnover bone disease.

KEYWORDS: Renal insufficiency, chronic; Peritoneal dialysis; Kidney diseases; Bone density.

análise histomorfométrica e imunohistoquímica.

RESULTADOS

As principais características bioquímicas da população estudada foram: cálcio ionizado: 4.84 ± 0.35 mg/dl; fósforo: 4.9 ± 1.74 mg/dl; fosfatase alcalina: 108 ± 37.8 U/L; iPTH: $355 (75-2435)$ pg/ml; esclerostina: $1.667.6 \pm 1.181.3$ ng/ml; FGF-23: $494.5 (76-7122)$ pg/ml; 25(OH) vitamina D 12.4 ± 7.3 ng/ml. Parâmetros histomorfométricos: Remodelação: BFR/BS 0.01 (0.001-0.1) $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{d}$; Mineralização: OV/BV $3.32 \pm 3.82\%$; Mlt: $66.8 (83-1098)$ dias; Volume: BV/TV: $23.1 \pm 8.3\%$.

Todos os pacientes apresentaram deficiência (31%) ou insuficiência (69%) de vitamina D e defeitos de mineralização. Distúrbios de alta e baixa remodelação óssea foram detectados em 48,3% e 51,7% dos pacientes, respectivamente. Observou-se predomínio de doença adinâmica (DA).

Calcificação Vascular estava presente em 24% da amostra. Doença de baixa remodelação óssea foi associada à calcificação vascular. A presença de esclerostina nas tra-

ves ósseas e sua expressão se correlacionou negativamente com o volume ósseo (r:-0.45 P:0.01). O volume ósseo trabecular estava preservado em 70% dos pacientes.

CONCLUSÕES

A prevalência de doenças de baixa e alta remodelação foi semelhante nos pacientes. A DA foi o tipo

histológico mais frequente. Observamos ainda associação entre baixa remodelação óssea e calcificação vascular. É relevante a detecção de 100% de hipovitaminose D nos pacientes estudados e a reposição de 25(OH) vitamina D deve ser considerada. Esclerostina, proteína recentemente descoberta produzida pelos osteócitos e que tem uma ação inibitória sobre a formação do tecido ósseo, pode ter um papel no desenvolvimento de doenças de baixa remodelação.

Gráfico 1. Vitamina D

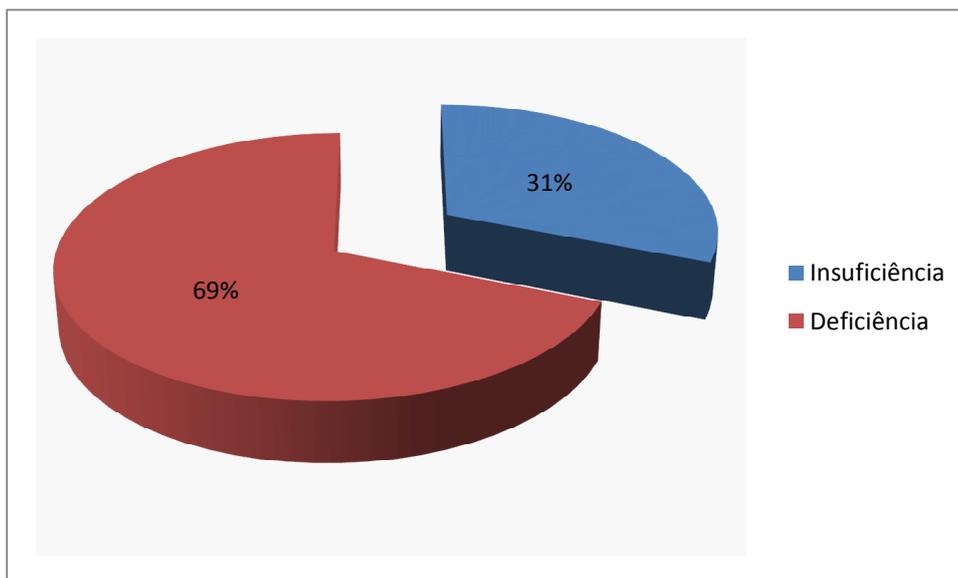


Gráfico 2. Distribuição de acordo com a classificação TMV

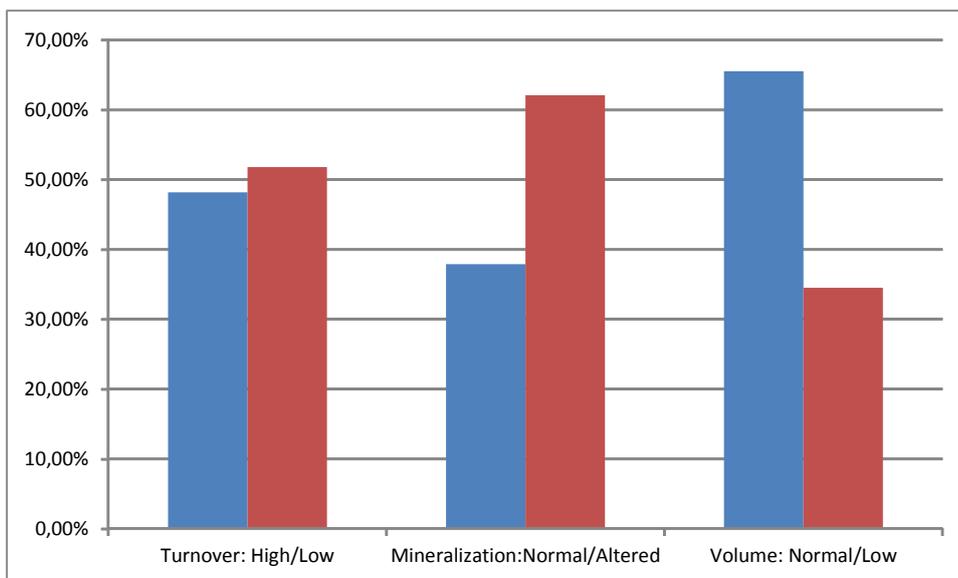




Figura 1. Raio-X de mãos contendo dois quadrantes com calcificações

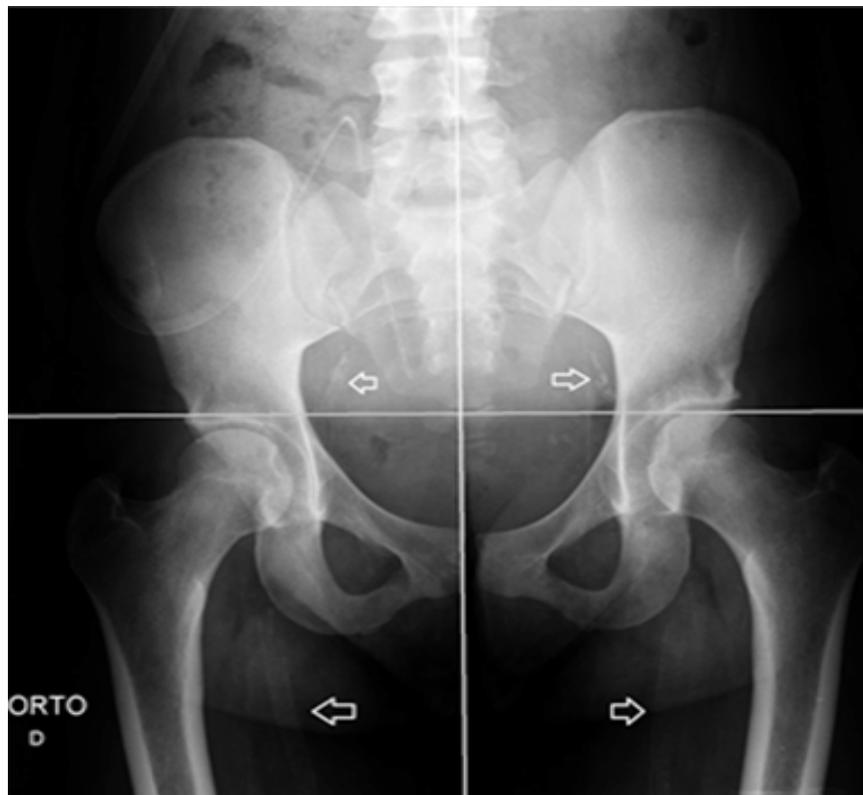


Figura 2. Raio-X de quadril contendo quatro quadrantes com calcificações

Gráfico 3. Perfil de doença óssea

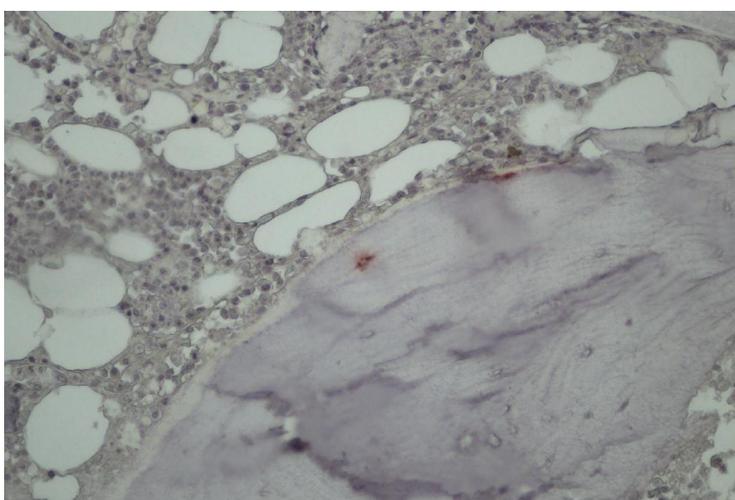
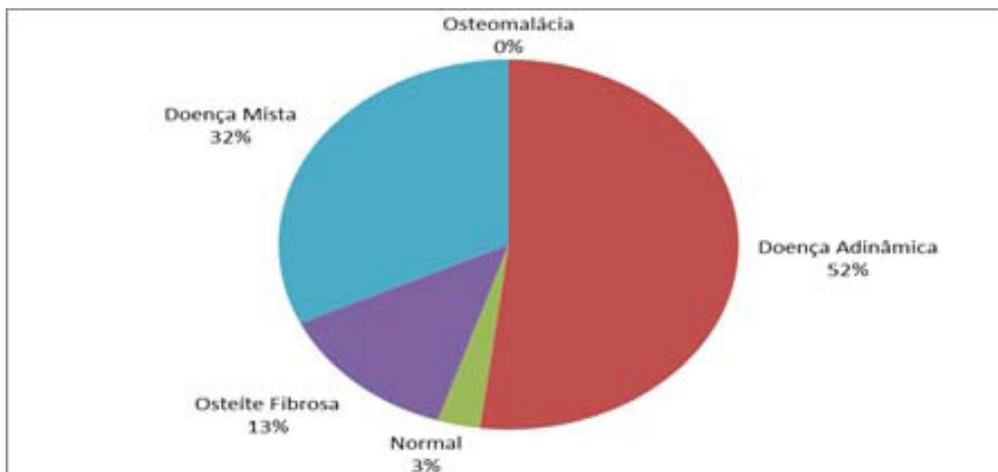


Figura 3. Biópsia óssea – expressão de FGF-23 em osteócito de tecido ósseo

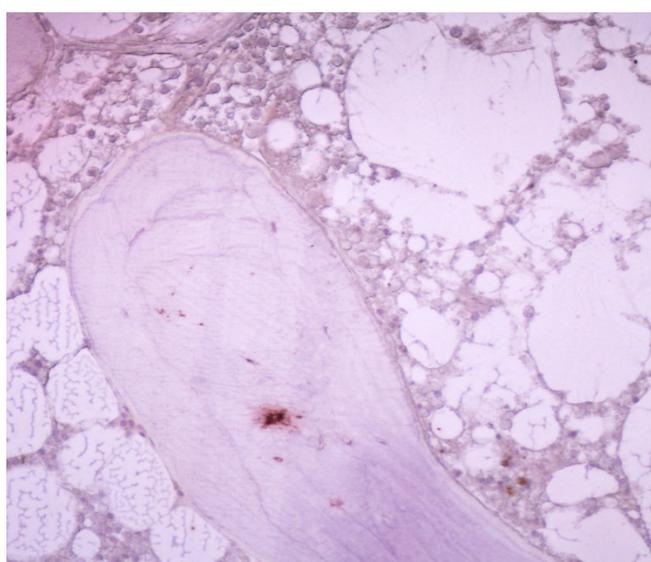


Figura 4. Biópsia óssea – expressão de Sost em osteócito de tecido ósseo