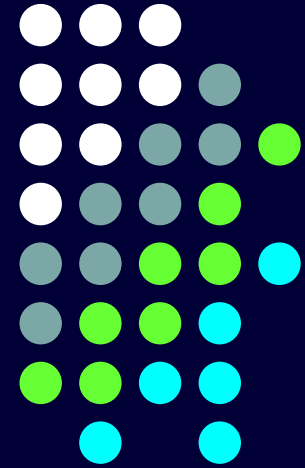


Kronik böbrek hastalığı ilişkili
**kemik hastalığının tanı, sağaltım ve
izleminde kemik biyopsisinin yeri**

Dr. Ercan Ok
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İzmir



TANIM



<http://www.kidney-international.org>

review

© 2006 International Society of Nephrology

Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

S Moe¹, T Drüeke², J Cunningham³, W Goodman⁴, K Martin⁵, K Olgaard⁶, S Ott⁷, S Sprague⁸, N Lameire⁹ and G Eknoyan¹⁰

¹Indiana University School of Medicine and Roudebush VAMC, Indianapolis, Indiana, USA; ²Inserm Unit 507 and Division of Nephrology, Hôpital Necker, Université René Descartes, Paris, France; ³The Royal Free Hospital and University College London, London, UK; ⁴Division of Nephrology, UCLA Medical Center, Los Angeles, California, USA; ⁵Division of Nephrology, St Louis University, St Louis, Missouri, USA; ⁶Department of Nephrology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁷University of Washington Medical Center, Seattle, Washington, USA; ⁸Evanston Northwestern Healthcare, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Evanston, Illinois, USA; ⁹Ghent University Hospital, Ghent, Belgium and ¹⁰Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI İLİŞKİLİ MİNERAL-KEMİK HASTALIKLARI



Kronik böbrek hastalığına bağlı olarak gelişen

- ✓ Mineral bozuklukları,
- ✓ Kemik bozuklukları,
- ✓ Kalsifik kardiyovasküler bozukluklar

Renal osteodistrofi

Kronik böbrek hastalığına bağlı olarak gelişen
biyopsiyle gösterilmiş kemik patolojisi



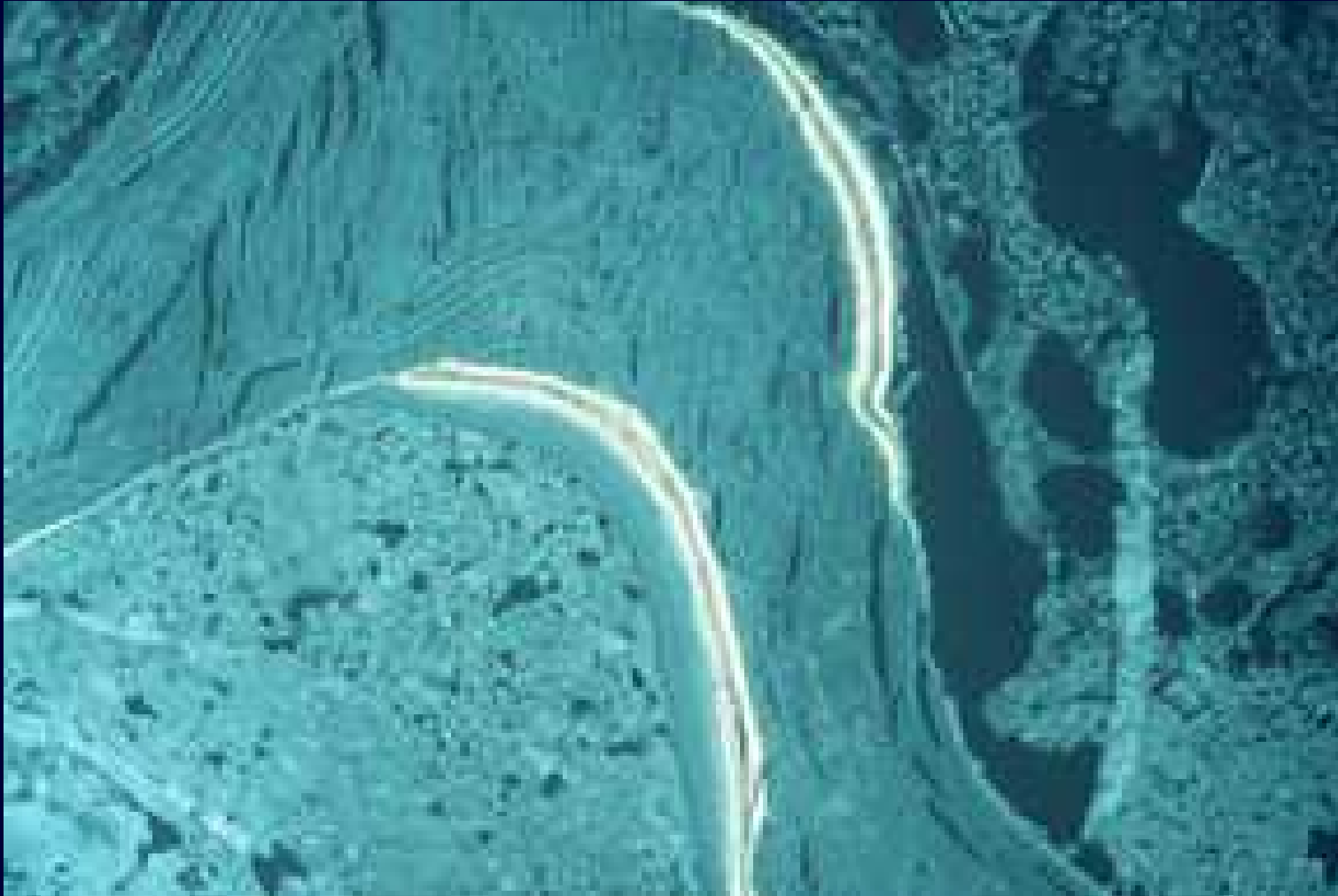
Tablolar

- **Laboratuvar bozuklukları** (Ca, P, PTH, vit D) (Lab)
- Lab + kemik **hastalığı** (döngü, mineralizasyon, volüm, büyüme)
- Lab + **kalsifik bozukluklar** (vasküler veya yumuşak doku)
- Lab + kemik hastalığı + kalsifikasyon

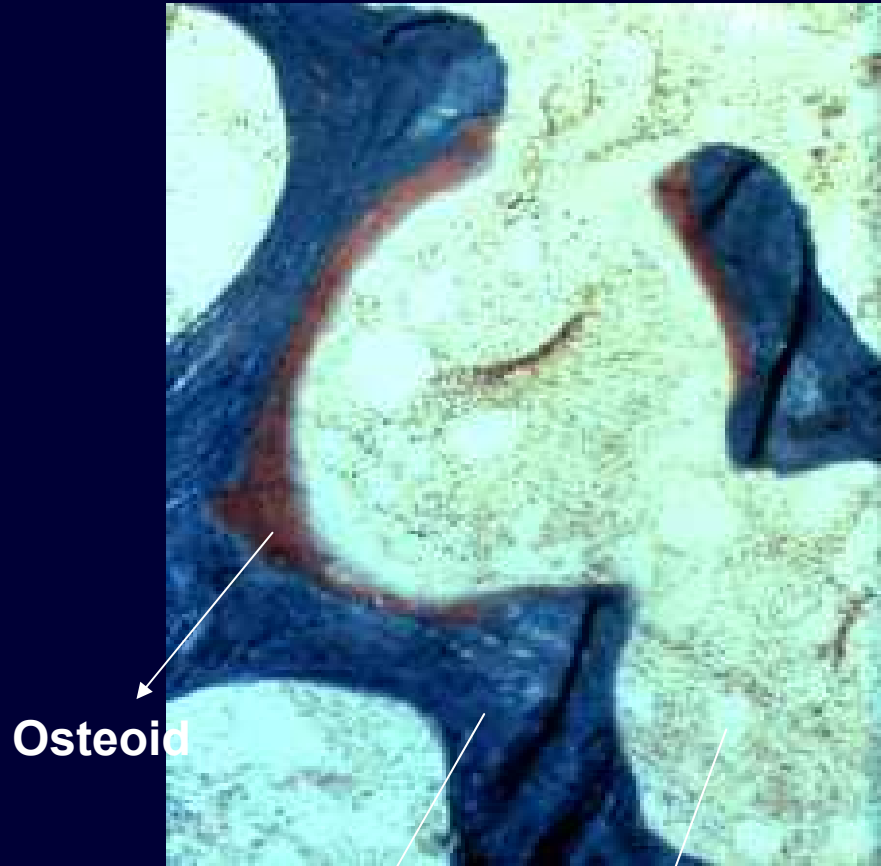


Kemik hastalığı

Tanıda altın standart dinamik kemik biyopsi



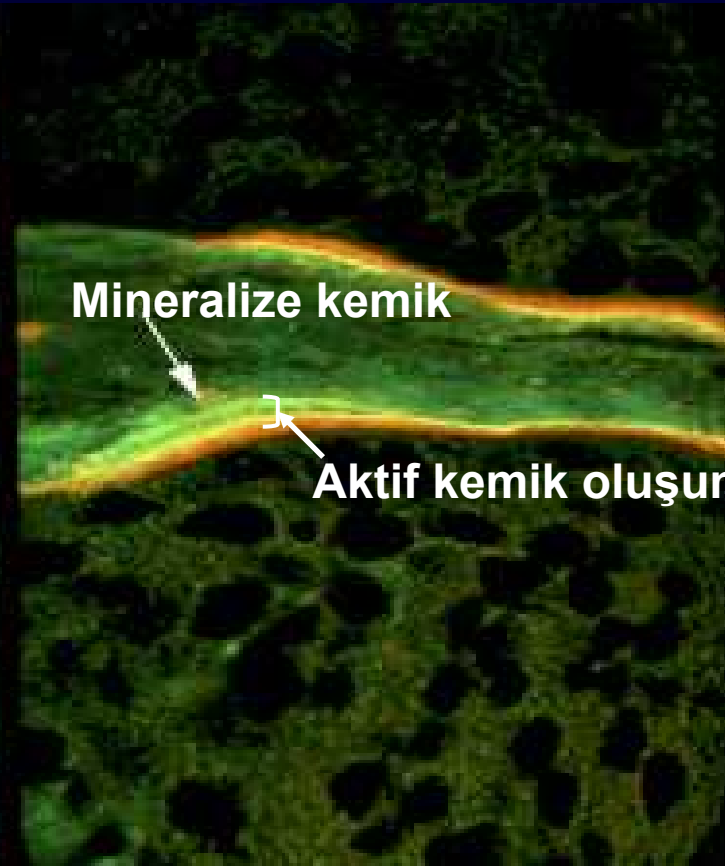
Normal kemik dokusu



Osteoid

Mineralize lameller kemik

Sellüler bölge



Mineralize kemik

Aktif kemik oluşumu

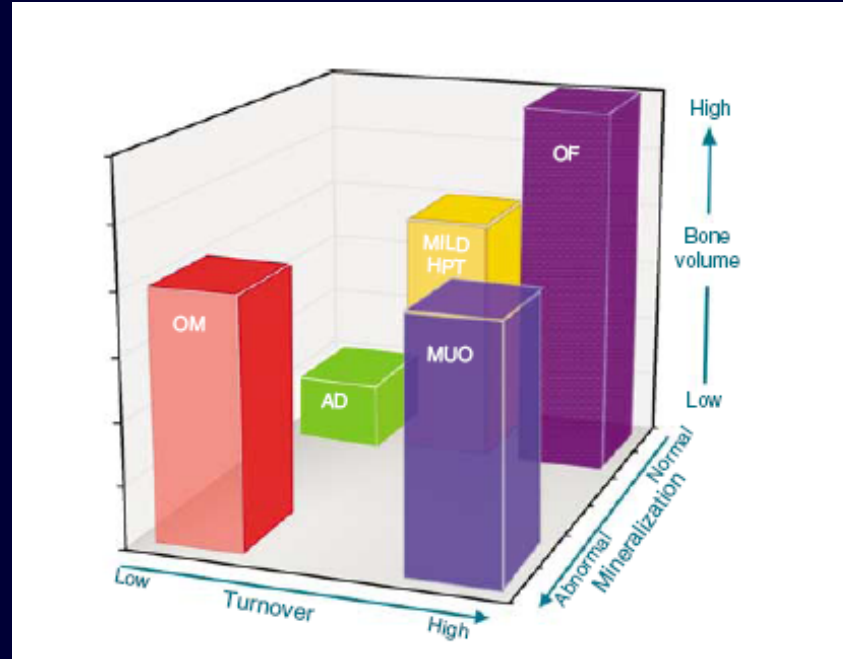
TS işaretleme



Renal kemik hastalığı tipleri

- Osteitis fibroza kistika
- Osteomalazi
- Adinamik kemik hastalığı
- Miks tip renal kemik hastalığı

ROD için önerilen TMV sınıflaması



	Turnover	Mineralizasyon	Volüm
Hiperparatiroid	Yüksek	N	Yüksek
Adinamik	Düşük	N/AN	Düşük
Osteomalazi	Düşük	AN	N
Miks	Yüksek	AN	N



TANIDA KEMİK BİYOPSİSİ

- Kemik hastalığı tipinin tayini
- Osteoporoz tanısı

Hiperparatiroid kemik hastalığı



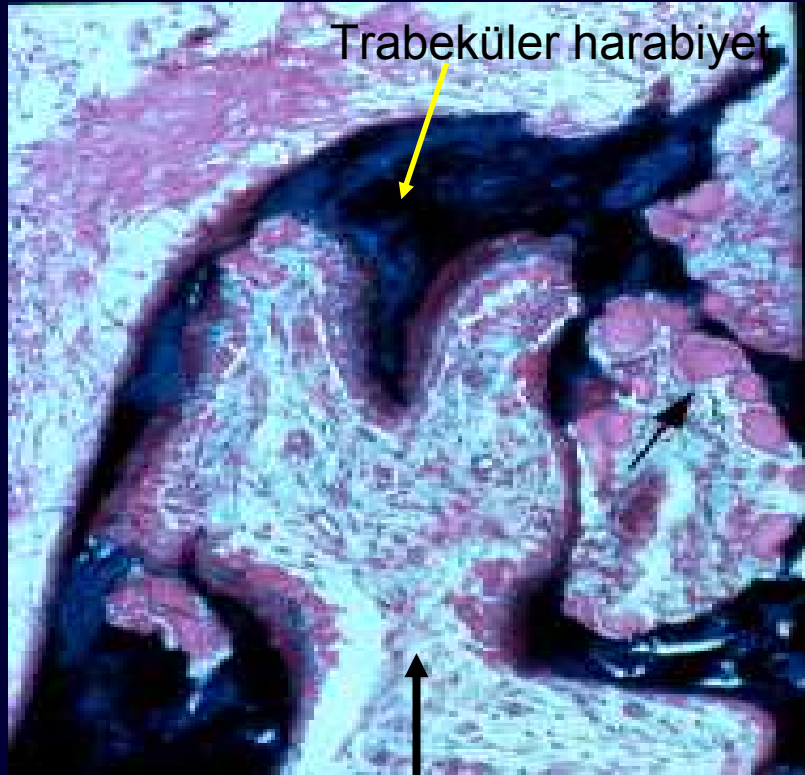
➤ Patoloji

- Yüksek kemik döngüsü: artmış osteoklast ve osteoblast sayısı ve kemik yapım hızı
- Mineralizasyon normal
- Kemik volümü artmış

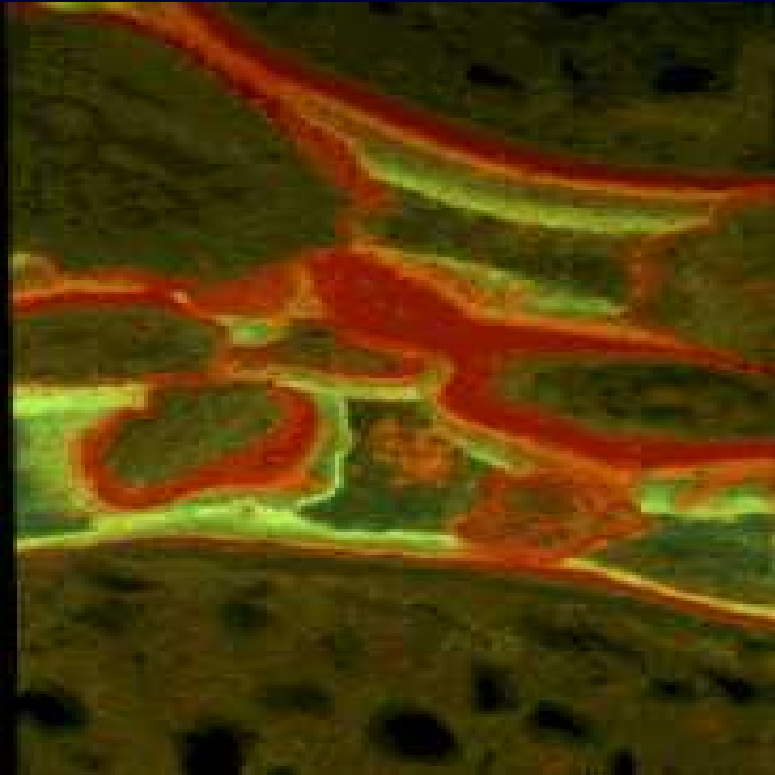
➤ Klinik

- Genellikle asemptomatik
- Güçsüzlük; kas, kemik ağrıları
- Kemik kırıkları, avasküler nekroz
- Vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonları

Osteitis fibroza kistika



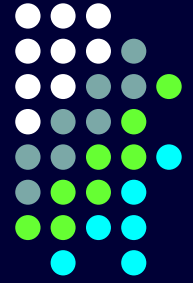
Fibrozis



TS işaretlemede artmış yeni kemik oluşumu



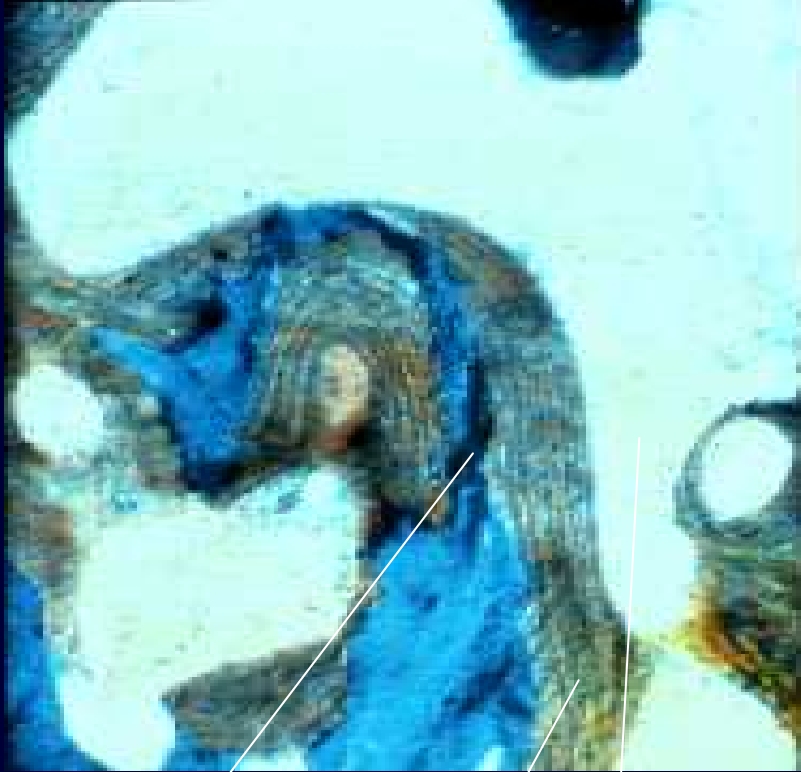
Osteomalazi



➤ Patoloji

- Düşük kemik döngüsü: azalmış osteoklast ve osteoblast sayısı ve düşük kemik yapım hızı
- Mineralizasyon bozukluğu (>100 gün): Mineralize olmamış kemik dokusunda artma
- **D vitamini eksikliği**
- **Aluminyum entoksikasyonu****
- Hipofosfatemî
- Eser elementler (florid, stronsiyum)

Osteomalazi



İnce mineralize alan

Artmış osteoid

Asellüler



Artmış osteoid
Mineralizasyon yok



Alüminyum nedenli osteomalazi



- 1970-1980' lerde sık
- Rölatif PTH eksikliği (AI)



Alüminyum

- Kaynak diyalizat ve oral alım (antiasitler)
- Al hidroksit, Al karbonat, sukralfat, uzun süreli parenteral beslenme
- Diyalizle uzaklaştırma az (%90 proteine bağlı)
- AAMI kriteri
 - Diyalizatta $<10 \mu\text{g/L}$, serumda $<20 \mu\text{g/L}$
- Osteomalazi ve adinamik kemik hastalığı

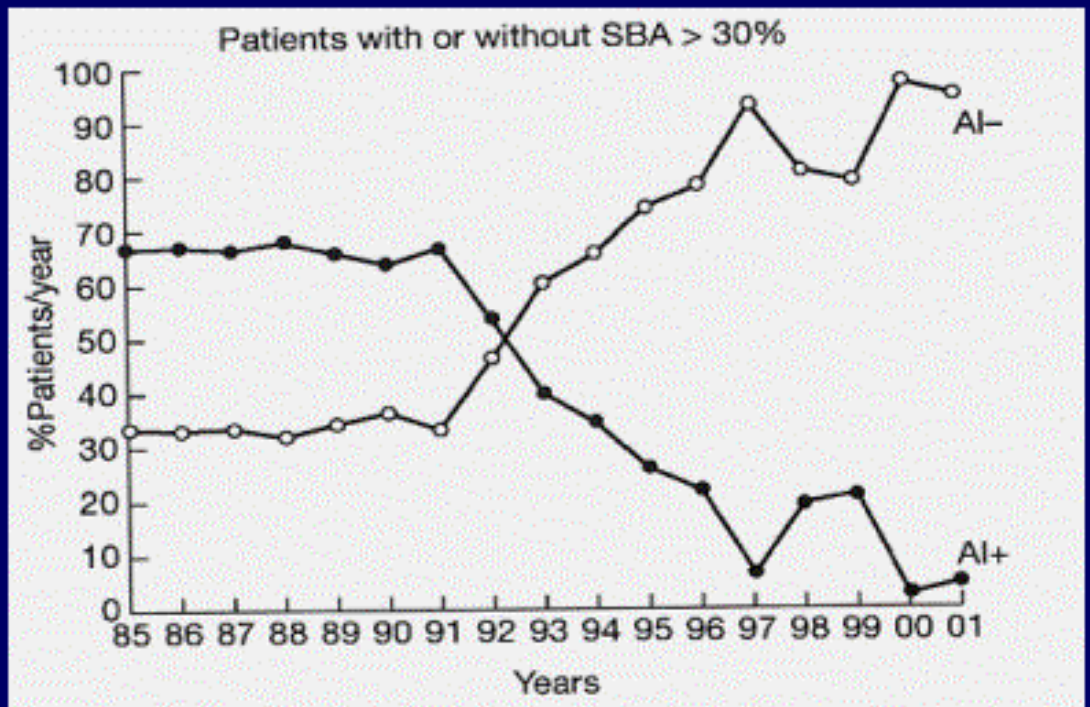
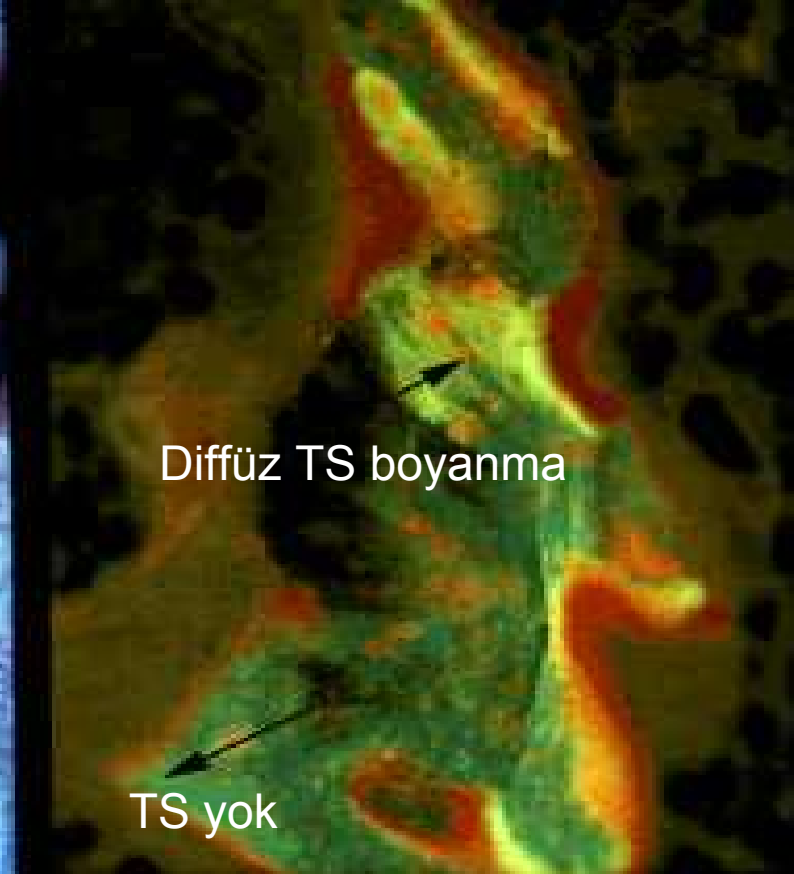


Fig. 1. Prevalence of stainable bone aluminium in dialysis patients at the University of Kentucky, 1985–2001.

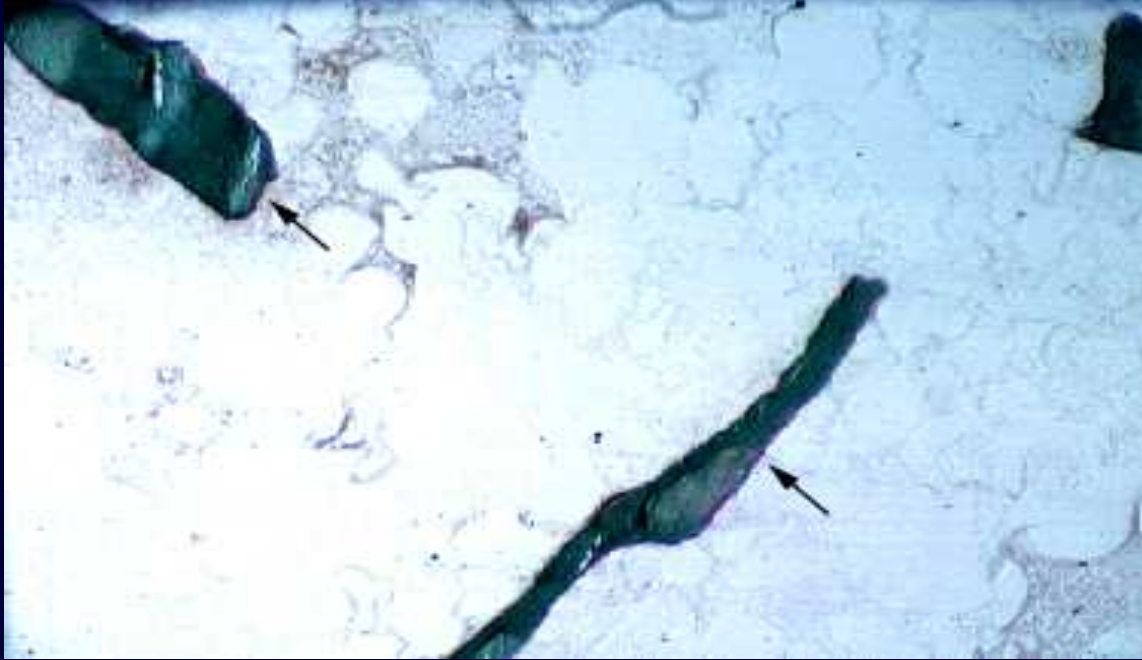
Malluche, et al, Nephrol Dial Transplant, 2002

Miks renal kemik hastalığı



Osteitis fibrozayla birlikte mineralizasyon defekti

Adinamik kemik hastalığı



- Azalmış kemik döngüsü – düşük kemik yapım hızı
- Azalmış osteoblast ve osteoklast sayısı
- Osteoid veya mineralize olmamış kemik dokusunda artış yok



Adinamik kemik hastalığında klinik

- **Genellikle asemptomatik**
- **Mikrofraktürler**
- **Artmış kemik kırıkları ile ilişki**
- **Vasküler kalsifikasyon**

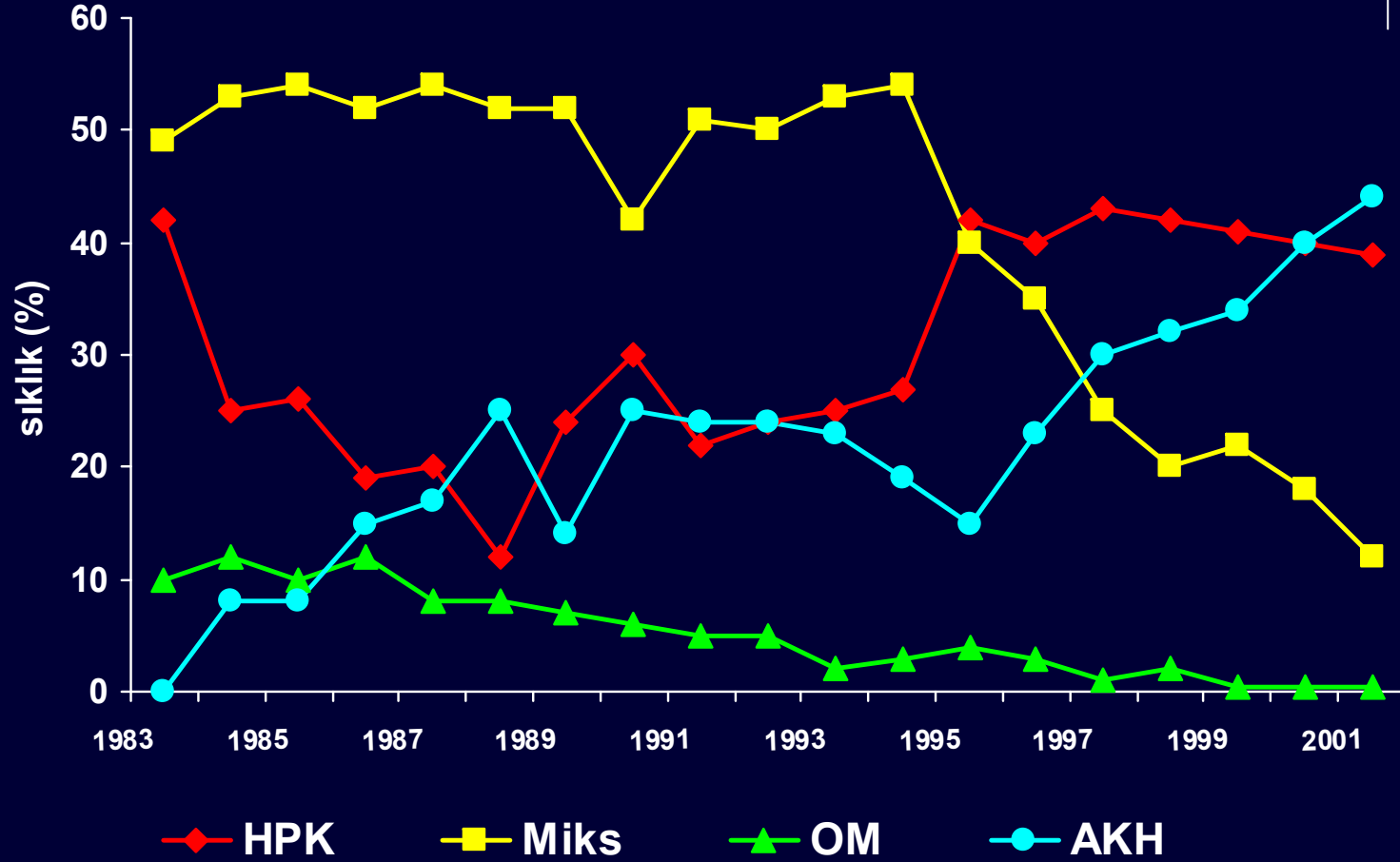


Risk faktörleri

- PTH' un aşırı baskılanması
 - Yaş
 - Diyabet
 - Artmış kalsiyum yükü (diyalizat, P-bağlayıcı)
 - D vitamini aşırı kullanımı
 - Periton diyalizi
 - Alüminyum
- PTH <100-195 pg/mL adinamik KH ile ilişkili

Coco M ve ark Am J Kidney Dis 2000

Dünyadaki değişim





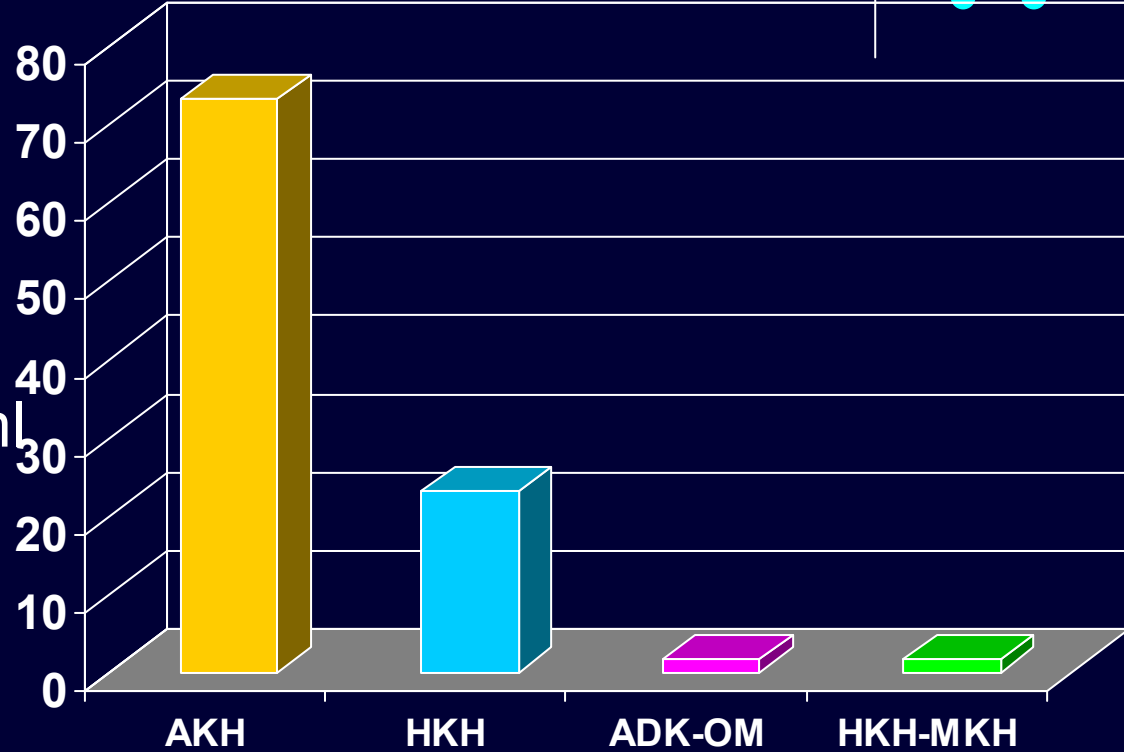
Adinamik kemik hastalığındaki artışın olası nedenleri

- **Yüksek Ca maruziyeti**
 - Yüksek Ca içeren diyalizat kullanımı
 - Ca içeren P-bağlayıcı kullanımı
 - Uygunsuz D vitamini kullanımı
- **Diyaliz popülasyonundaki değişim**
 - Daha yaşlı popülasyon
 - Artan diyabetik hasta

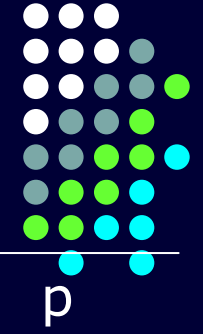
Ülkemizde renal kemik hastalığı (İzmir)



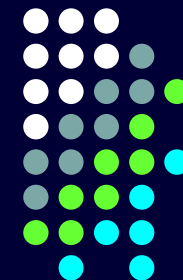
- 224 prevalan HD hastası
- %75' inde PTH <150 pg/ml (%)
- Kemik biyopsisi



- Normal histoloji yok; anlamlı (>%20) Al depozisyonu yok
- **%70' den fazlası adinamik kemik hastalığı**



	AKH (n:164)	HKH (n:52)	p
Yaş (yıl)	60±12	50±17	<0.001
Cinsiyet (K,%)	48	52	ns
Diyaliz süresi (ay)	49±45	62±44	ns
Diyabet (%)	22	16	ns
KVH (%)	23	16	ns
Transplant (%)	3	11	ns
Kırık öykü(%)	1	-	ns
P bağlayıcı (%)	83	88	ns
Dx Ca 1.75/1.5mmol (%)	57/35	60/28	ns



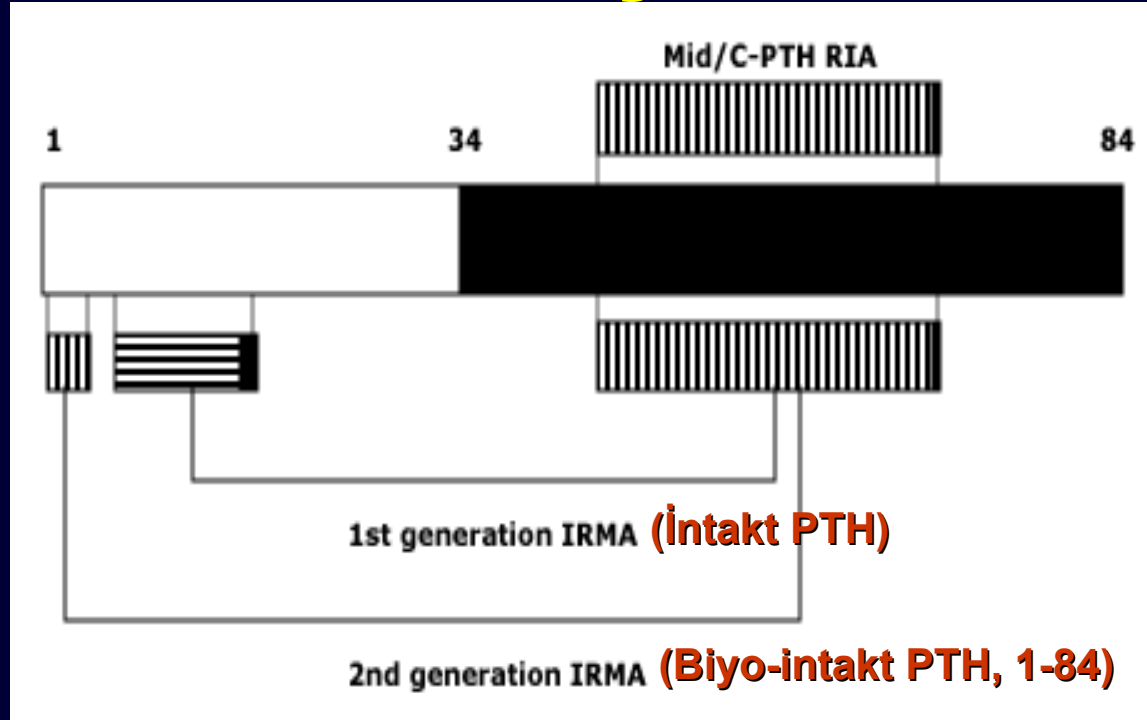
	AKH (n:164)	HKH (n:52)	p
Ca (mg/dl)	9.2±0.9	8.9.0±0.7	ns
P (mg/dl)	4.1±1.4	3.9±1.5	ns
CaXP (mg ² /dl ²)	46±14	45±14	ns
HCO ₃ (mEq/L)	24±4	23±4	ns
ALP(IU)	98±45	192±223	<0.001
PTH (pg/ml)	163±177 (3 - 1258)	341±350 (9 - 1442)	<0.001

Kemik hastalığı (ROD)



Kemik biyopsi	Lab	Görüntüleme
Döngü	İntakt PTH PTH 1-84/7-84	KMD (DEXA ve BT)
Mineralizasyon	Ca, P, CaxP, ALP, bikarbonat	X-ray
Volüm	OPG, osteokalsin, fetuin TRAP, CTx, piridinolin, deoksipridinolin	USG MRI, BT

PTH ölçümü



- Ölçülen intakt PTH' un %40-60'ı inaktif (C-terminal; aktif PTH etkisini antagonize ediyor)
- Biyo-intakt PTH, iPTH'un %40-50'si
- 1-84 PTH / 7-84 PTH oranı kemik hastalığıyla daha iyi korelasyon (?)



PTH ölçüm yöntemleri



Table 3 | Equivalent concentrations obtained with each PTH assay, when the value measured with the Allegro assay is 150, 300, or 1000 ng/l

Assay	PTH (ng/l)	PTH (ng/l)	PTH (ng/l)	Median bias (%)
Allegro intact PTH	150	300	1000	0
N-tact PTH IRMA	83	160	517	-44.9 (-68.0; -26.2)
PTH IRMA Immunotech	188	369	1216	23.9 (-6.1; 108.3)
ELISA-PTH	149	290	948	-1.6 (-24.3; 47.2)
Total intact PTH IRMA	134	262	857	-14.5 (-41.5; 23.5)
DSL PTH IRMA	323	638	2108	123.0 (53.1; 188.9)
DSL PTH ELISA	264	523	1734	79.6 (-8.0; 180.9)
Elecsys PTH	161	311	1011	7.3 (-13.8; 80.3)
Immulite 2000 intact PTH	212	410	1334	37.8 (3.8; 130.8)
PTH-ACS 180	185	374	1256	18.8 (-9.9; 69.4)
PTH AdviaCentaur	168	342	1154	9.5 (27.6; 55.6)
Intact PTH advantage	174	339	1109	14.6 (-10.4; 72.2)
LIAISON N-tact PTH	111	223	748	-23.4 (-68.2; -1.9)
Ca-PTH IRMA	84	165	543	-44.8 (-65.6; -22.8)
BioIntact PTH advantage	109	214	704	-27.6 (-53.0; 12.5)

PTH stabilitesi

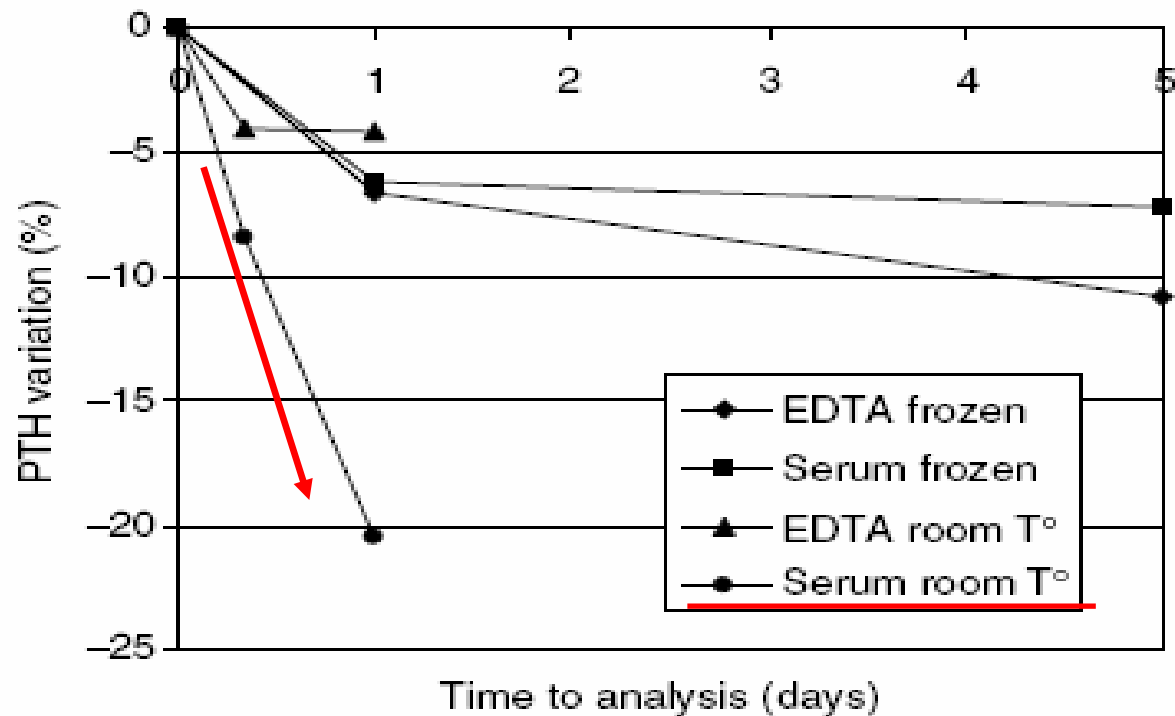
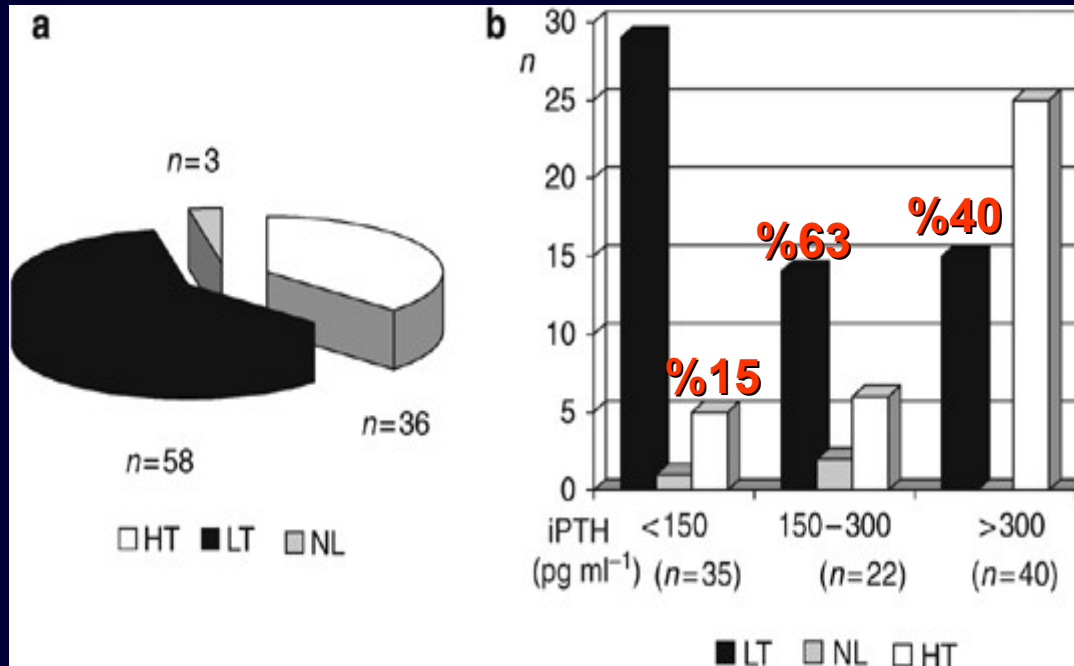


Figure 1 | Mean PTH variations (%) when samples are conserved at room temperature as whole EDTA blood and clotted serum for 8 and 24h, or frozen aliquots of EDTA plasma and serum for 1 and 5 days.

PTH' un kemik hastalığını öngörmedeki duyarlılığı düşük

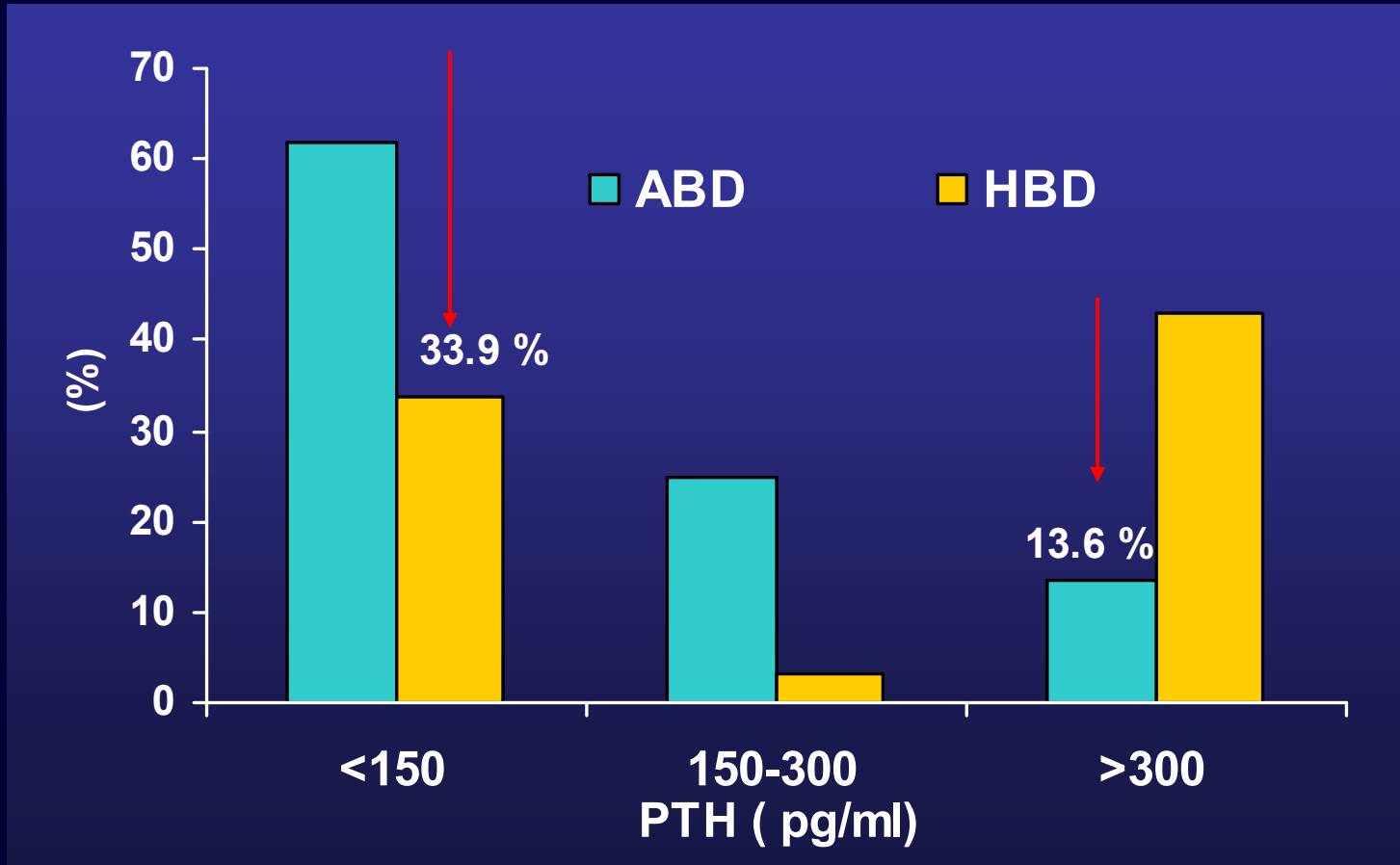


	Duyarlılık	Özgüllük	PPD
Düşük döngü (<150 pg/ml)	0.50	0.85	0.83
Yüksek döngü (>300 pg/ml)	0.69	0.75	0.62





PTH' un renal kemik hastalığını öngörmedeki duyarlılığı düşük





	Duyarlılık	Özgüllük	Youden indeksi
PTH ≤ 150 pg/ml	0.61	0.66	0.27
PTH ≤ 240 pg/ml	0.78	0.55	0.33
ALF ≤ 100 IU/L	0.60	0.83	0.43
K-ALF ≤ 25 ug/L	0.65	0.78	0.43
TRAP ≤ 2.8 U/L	0.60	0.69	0.29
NTx ≤ 113 nM BCE/L	0.64	0.78	0.42
OPG/RANKL ≥ 17	0.75	0.42	0.17

- Hiçbir test $> \%80$ duyarlılık ve özgüllüğe sahip değil
- **Alkalen fosfataz, kemik alkalen fosfataz ve NTx tarama amaçlı olarak PTH' dan daha iyi olabilir**



Kırık sıklığı ve risk faktörleri (DOPPS)

- Osteoporoz + ROD → artmış kırık-morbidite-mortalite
- Kalça kırığı riski, böbrek yetmezliğinde kadınlarda 17.2, erkeklerde 14.2 kat artmış; kırık durumunda mortalitede 2.4 kat artış
- **Diyaliz hastalarının %2.6'sında kırık öyküsü** (genel popülasyonda %0.07-%0.2); **1000 hasta yılında 25.6 yeni kırık**
- Risk faktörleri: ileri yaş, kadın cinsiyet, diyaliz süresi, yüksek ve düşük PTH, düşük VKİ, psikiyatrik ilaçlar (benzodiazepin,antidepresan)

Jadoul M, Kidney Int 2006

Lindberg JS, Semin Nephrol 1999

Düşük PTH ve kalça kırığı riski



Table 3. Multivariate Analysis by Cox Regression Analysis for Factors Predicting Fractures in the Dialysis Population

Variable	R	Exp B	95% CI	P
White race	0.1416	4.3765	1.7-11.6	0.003
Age	0.1688	1.0584	1.03-1.1	0.001
Alkaline phosphatase	0.2202	1.0025	1.0-1.01	0.001
Albumin	-0.1451	0.2955	0.14-0.65	0.002
PTH <195 pg/dL	0.1281	5.8215	1.7-20	0.006

Abbreviation: CI, confidence interval.

Osteoporoz tanısı

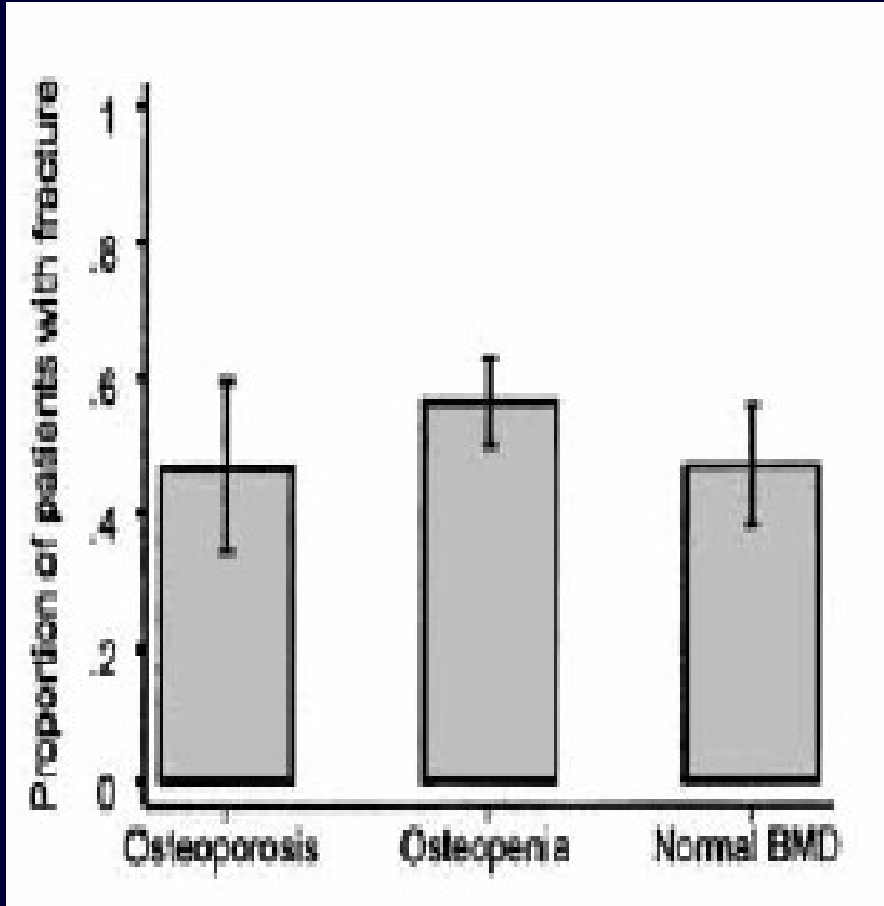


- Kantitatif ultrasonografi
- Kantitatif tomografi
- DEXA : Dual X-ray absorbsiyometri
- Kemik biyopsisi

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda DEXA

- Kemik mineral dansitesini ölçer, ancak kemik kalitesi (kemik mimarisi,remodelling oranı, yapısı, mineralizasyonu) hakkında bilgi vermez.
- ROD tipi ile DEXA bulguları ilişkisi bilinmemektedir.

DEXA ile kırık ilişkisi yok



n: 104, HD hastaları

Jamal S, AJKD 2002

- Trabeküler-kortikal ayırımı yapamıyor.
Hiperparatiroidide, kortikal kayıp varken, trabeküler skleroz: normal KMD
- Adinamik kemik hastalığında daha çok trabeküler kemik kaybı
- Abdominal kalsifikasyonlara bağlı yalancı negatiflikler

Osteoporoz tanısında kemik biyopsisi



- 98 HD hastası, ortalama yaş 48 yıl
- Dinamik kemik biyopsisi ile %46 osteoporoz
- İzole osteoporoz %3, çoğunluk adinamik kemik hastalığı

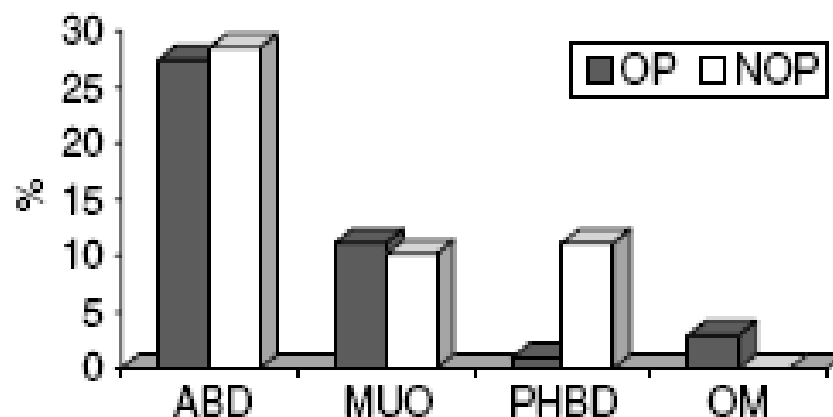


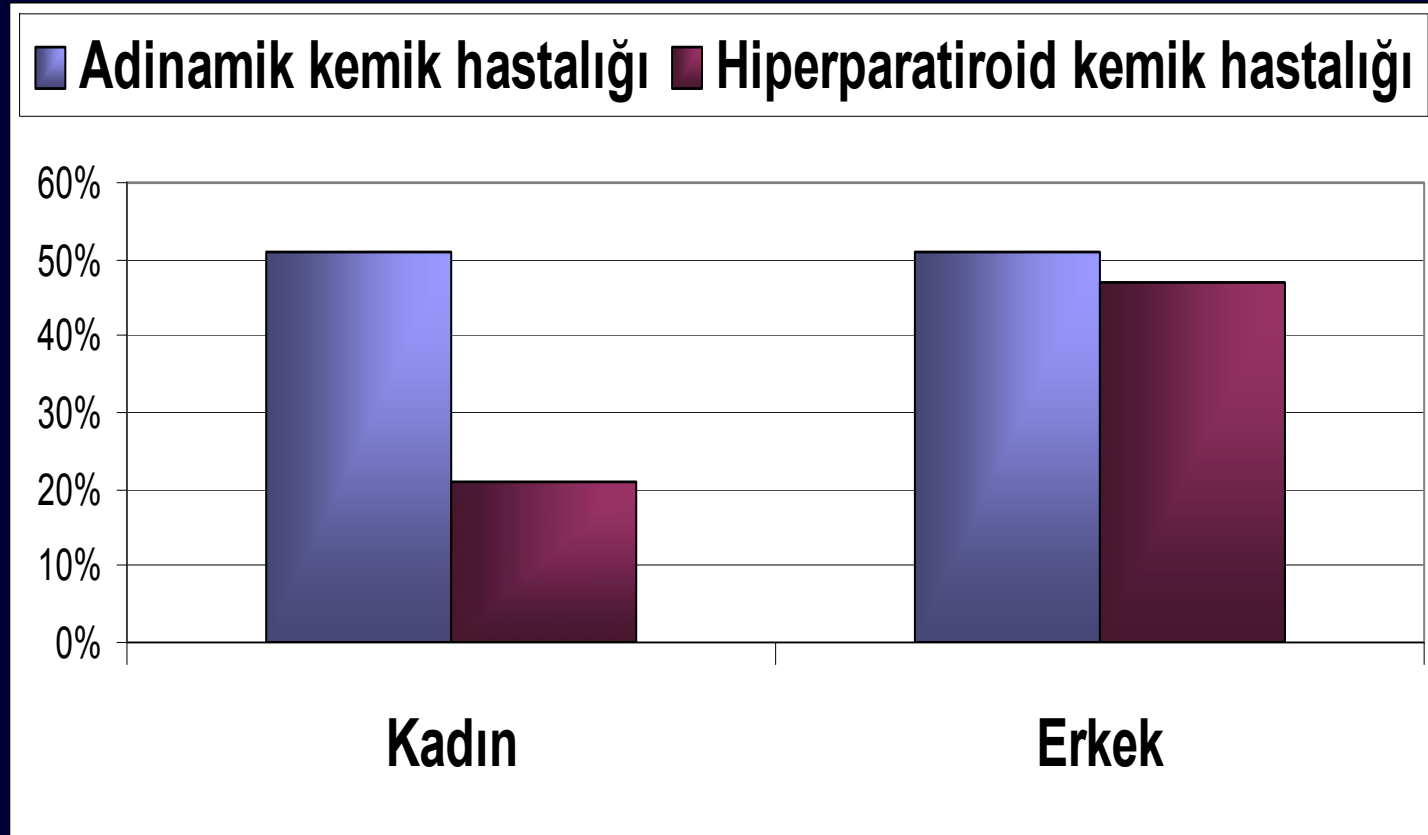
Figure 1 | Osteoporosis distribution among renal osteodystrophy types. ABD: adynamic bone disease; MUO: mixed uremic osteodystrophy; PHBD: predominant hyperparathyroid bone disease; and OM: osteomalacia.

Kemik biyopsi ile osteoporoz sıklığı %48



168 HD hastası, kemik biyopsi - DEXA

	OP (n: 79)	non-OP (n: 89)	P değeri
Yaş (yıl)	58 ± 12	59 ± 14	ad
Cinsiyet (K)	% 43	% 49	ad
Diyabet	% 30	% 22	ad
HD süresi (ay)	44 ± 28	54 ± 45	ad
Kalsiyum (mg/dl)	9.3 ± 0.86	9.2 ± 0.70	ad
Fosfor (mg/dl)	3.9 ± 1.0	4.1 ± 1.0	ad
PTH (pg/ml)	136 ± 121	190 ± 226	0.04
Hs-CRP (mg/dl)	1.77 ± 2.71	0.99 ± 1.38	0.02
Adinamik KH	% 85	% 72	0.04



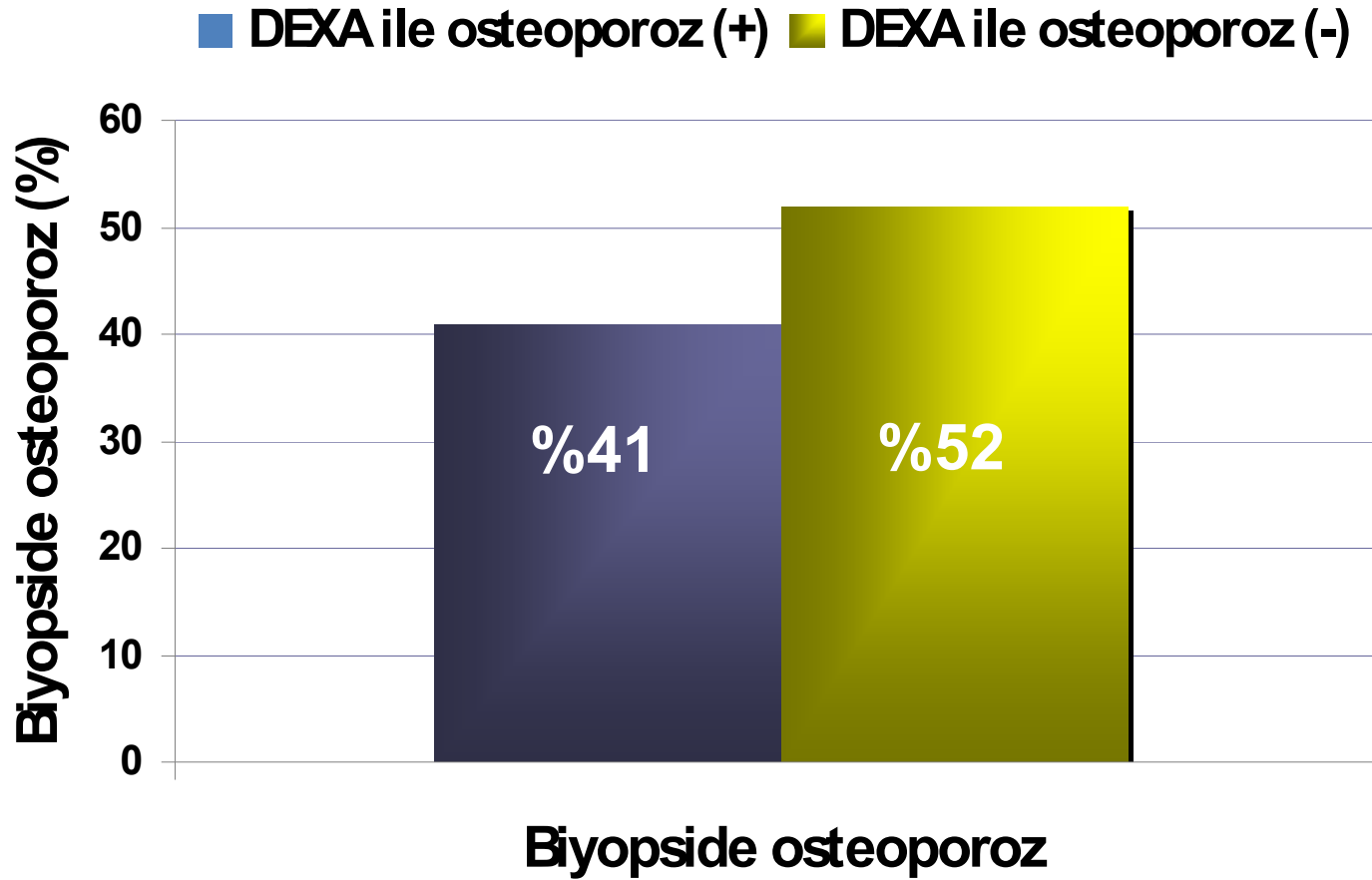
- Erkeklerde: hiperparatiroid ve adinamikde osteoporoz sıklığı benzer
- Kadınlarda: hiperparatiroidde osteoporoz belirgin daha az

DEXA osteoporoz tanısında duyarlı ve güvenilir değil



	Osteoporoz (n: 79)	Non-osteoporoz (n: 89)	p
DEXA T SKOR			
Lomber vertebra	-1.6±1.3	-1.5±1.7	ad
Femur boyun	-1.7±1.0	-1.6±1.0	ad
Total femur	-1.5±1.2	-1.4±1.2	ad
DEXA Z SKOR			
Lomber vertebra	-0.7±1.3	-0.6±1.6	ad
Femur boyun	-0.7±0.9	-0.6±0.9	ad
Total femur	-0.9±1.0	-0.7±1.0	ad
T skor <-2.5 (%)	39	38	ad
Z skor <-1.0(%)	62	49	ad

DEXA ile osteoporoz tanısı alan (T skor < -2.5 SD veya Z skor < -1.0 SD) ve olmayan hastalarda biyopsi ile osteoporoz tanısı





SAĞALTIM VE İZLEMDE KEMİK BİYOPSİSİ

- Fosfat bağlayıcılar
- D vitamini
- Cinacalcet

Alüminyum içeren fosfat bağlayıcılar



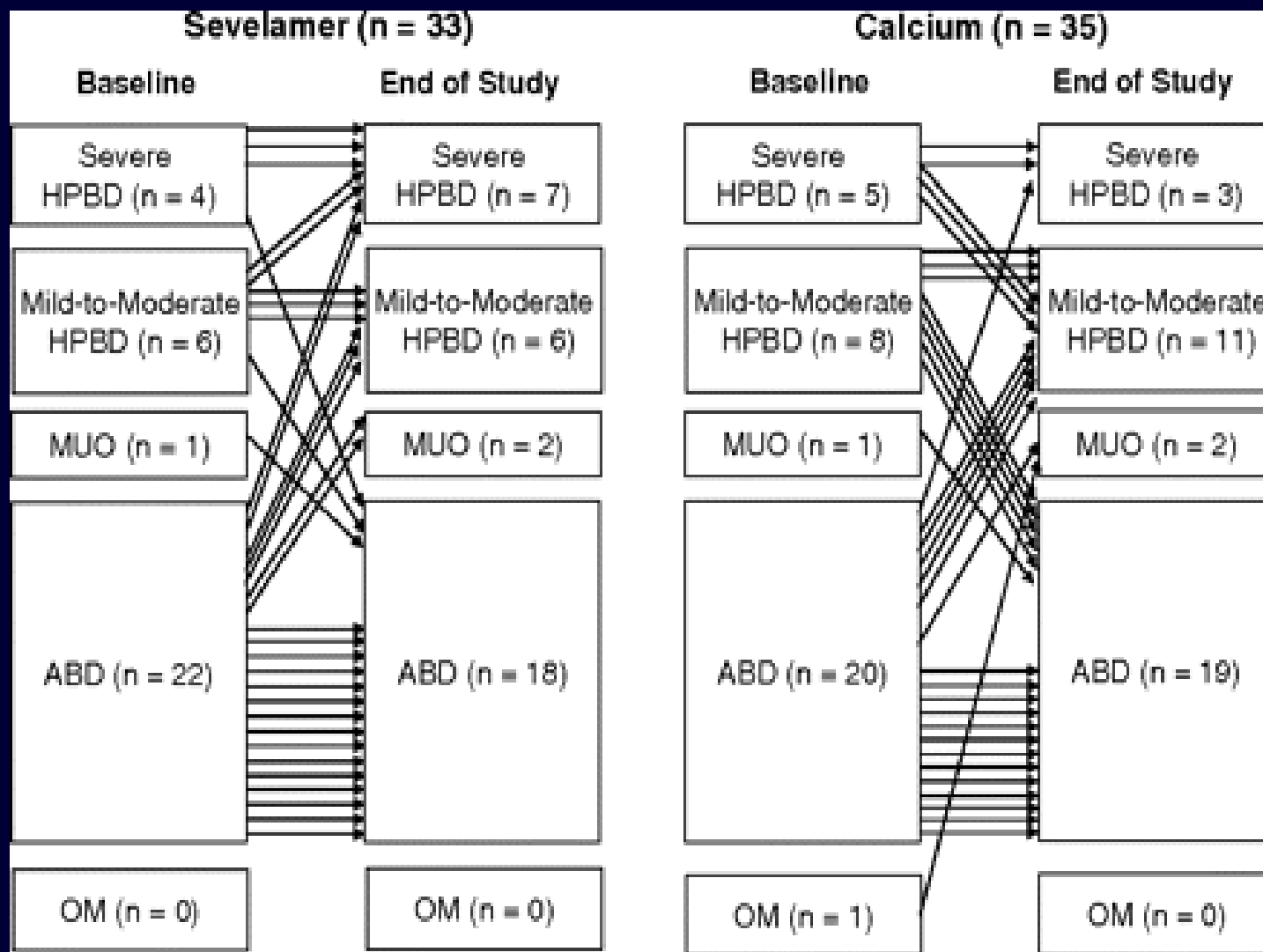
- Al içeren fosfat bağlayıcı kullanan 120 HD hastası
- Belirgin Al depozisyonu olan 8 hastada ortalama 1 yıl sonra ikinci biyopsi: **Al boyanmada artma, mineralizasyon defektinde progresyon, osteoblast sayısında bariz azalma, kemik volümünde azalma**
- Bir yıl desferoksamin sonrası Al boyanmada düzelme ya da tam kaybolma

Malluche HH, J Lab Clin Med 1986



Sevelamer ve kalsiyum karbonat

- Prospektif, randomize çalışma
- Sevelamer (n: 33) ve CaCO₃ (n: 35), 1 yıl arayla 2 biyopsi
- Bazal özellikler benzer; %59'unda düşük döngülü kemik hastalığı
- İzlemede sevelamer kolunda Ca dah düşük, PTH daha yüksek
- Sevelamer ile kemik yapım hızında ılımlı artış; ancak iki grup arasında döngü ve mineralizasyon farklı değil



➤ **Biyopsi tanılarında gruplar arası fark yok**



Oral ve intravenöz kalsitriol

- 44 prevalan HD hastası; 15 İV kalsitriol, 19 PO kalsitriol, 10 plasebo; iki kemik biyopsi
- Doz 1.5-4.0 mcg/hafta, PO ve İV gruplarda kümülatif doz benzer; **benzer PTH kontrolü**
- PO grupta daha fazla hiperkalsemi, İV grupta ise daha yüksek Ca-P
- **Histomorfometride düzelme oral D vit grubunda daha fazla (%55' e karşılık %26); plasebo grubunda düzelme yok**



Cinacalcet + D vit ve D vit

- 19 hasta cinacalcet+D vit, 13 hasta plasebo+D vit; 1 yıl arayla 2 biyopsi
- Cinalcet ile PTH ve kemik döngüsünde azalma
- **Cinacalcet**
 - 16 HKH → 2 AKH, 2 normal, 6 HKH' nda hafifleşme, 6 HKH' nda şiddetlenme
 - 2 normal → 1 AKH, 1 normal
 - 1 AKH → 1 AKH
- **Plasebo**
 - 11 HKH → 4 normal, 1 HKH' nda hafifleşme, 2 HKH aynı, 5 HKH' nda şiddetlenme
 - 1 normal → 1 normal
 - 1 AKH → 1 normal

Tedavilerin renal osteodistrofi histolojisine etkileri



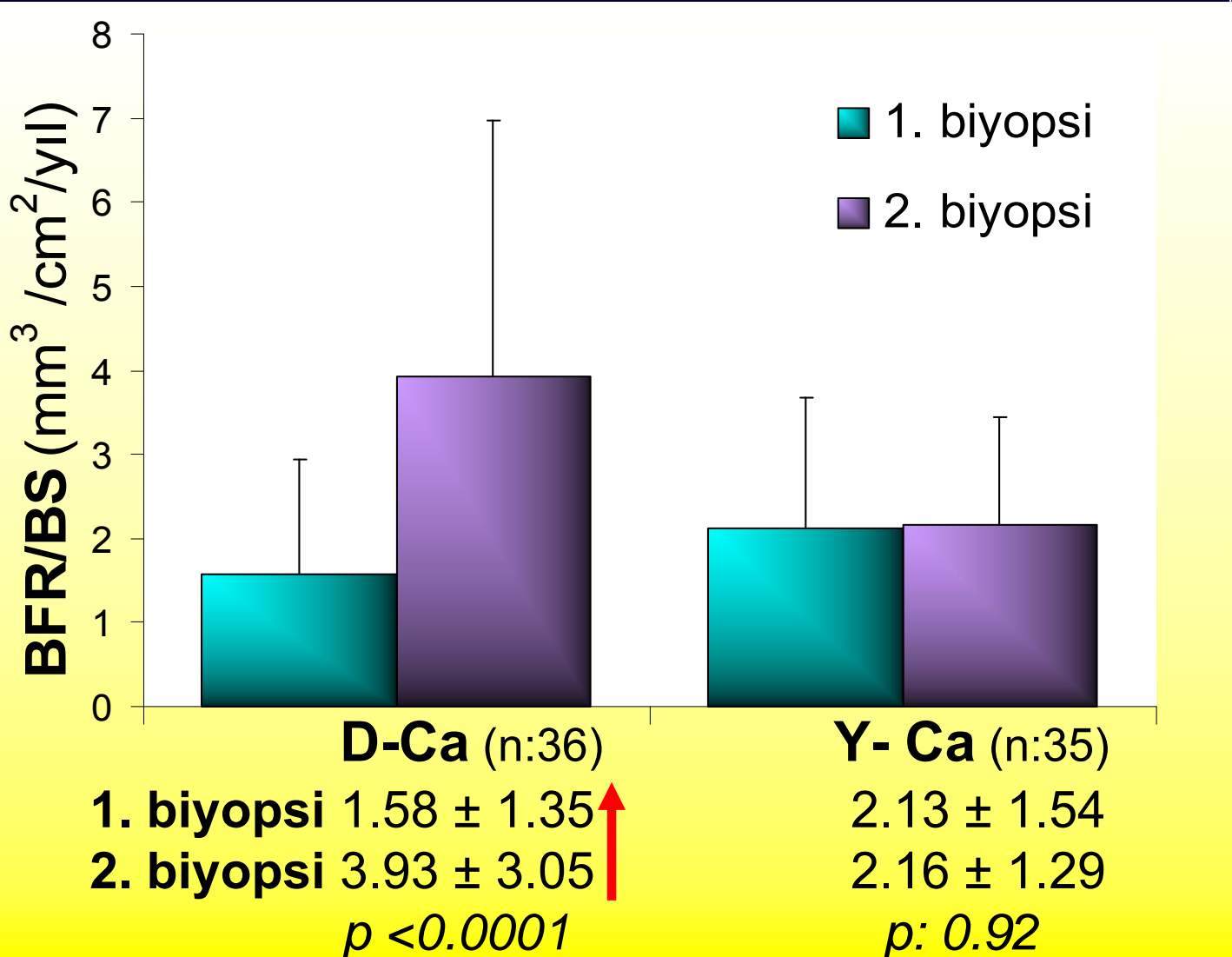
	Turnover	Mineralizasyon	Volüm
Al içeren FB	↓↓↓	↓↓↓	↓↓
Ca içeren FB	↓	↔	↔
Sevelamer	□	↔	↑
Lanthanum	□	↔	↑
Calcitriol IV	↓↓	↑	□
Calcitriol PO	↓↓	↑	□
Paricalcitol	?	?	?
Cinacalcet	↓	↔	↔

DİYALİZAT KALSİYUM ÇALIŞMASI

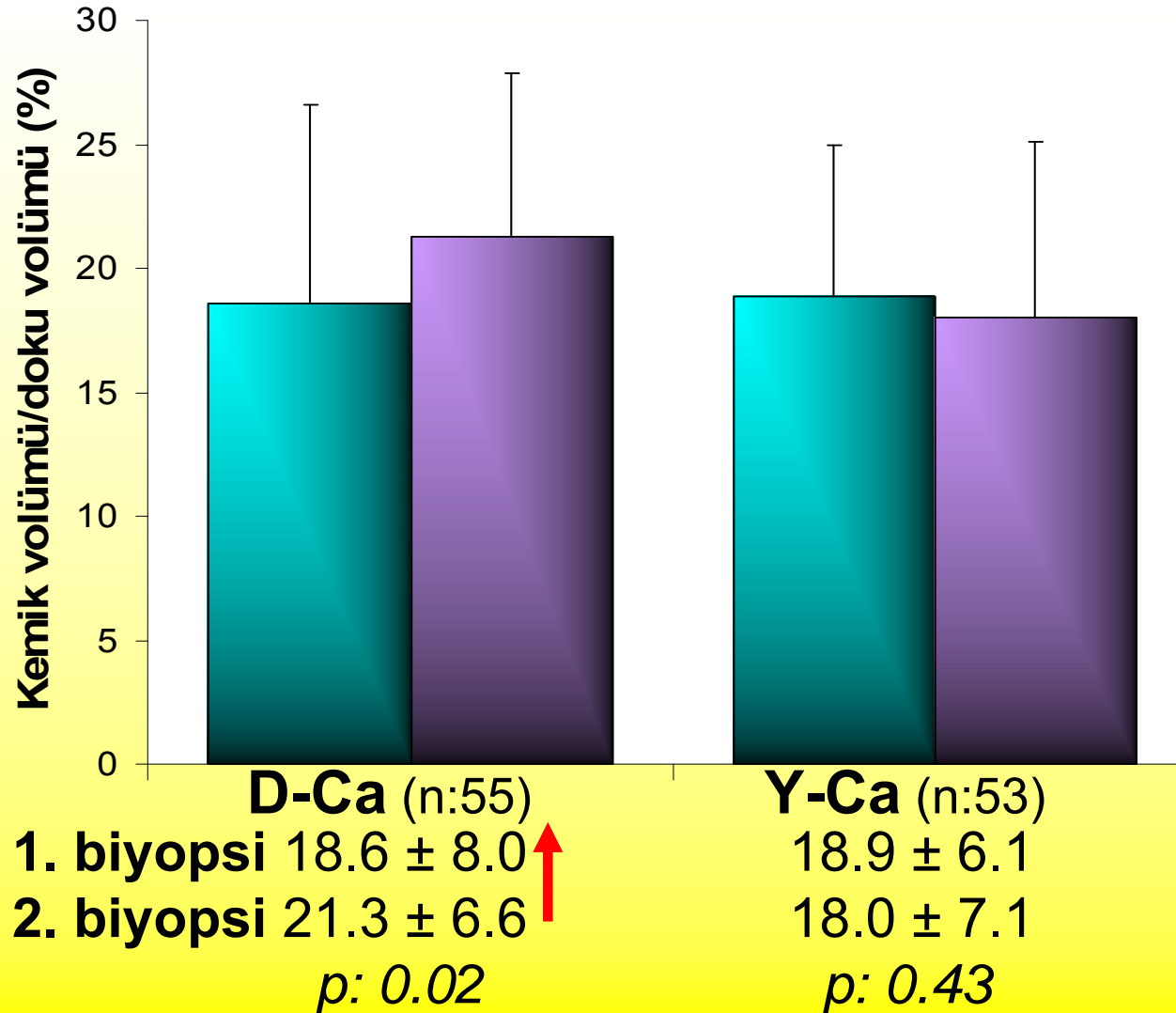


- **425 prevalan HD hastası**
 - **D vit kullanımı (-)**
 - **1.5 veya 1.75 mmol/L Ca'lu diyalizat kullanımı**
 - **PTH <300 pg/ml**
- **1.25 ve 1.75 mmol/L Ca'lu diyalizatlara randomizasyon; 24 ay izlem**
- **Koroner arter kalsifikasyonu skoru (BT) ve kemik histomorfometri**

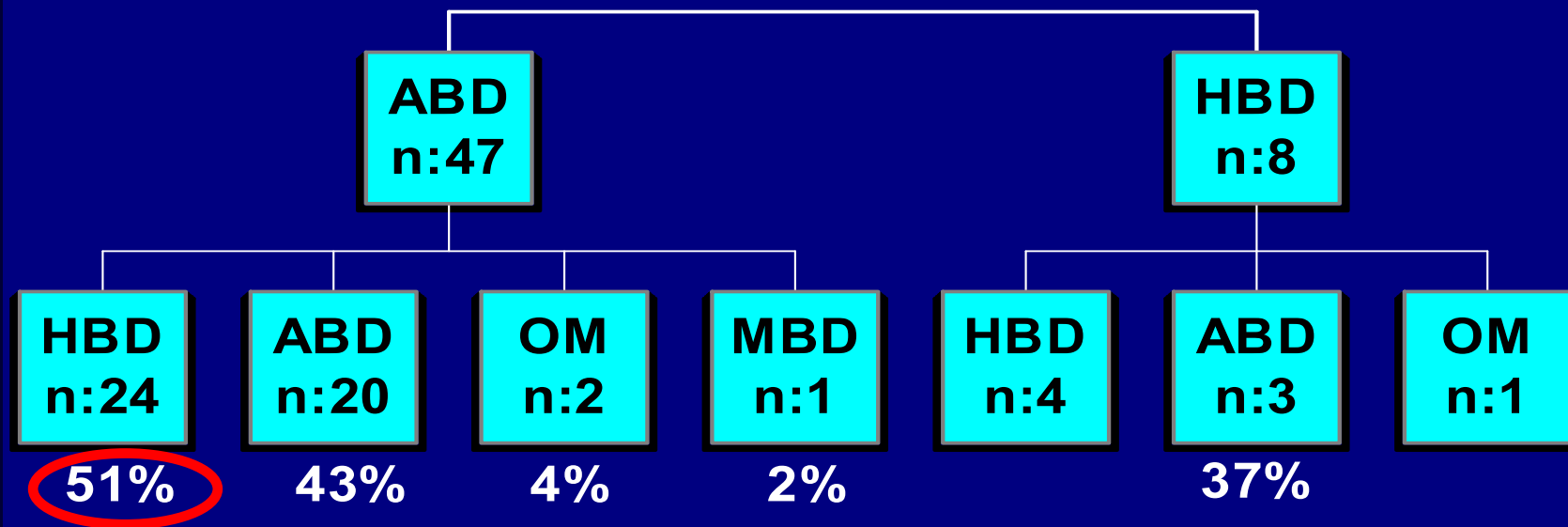
Düşük Ca grubunda kemik yapım hızında çarpıcı artış



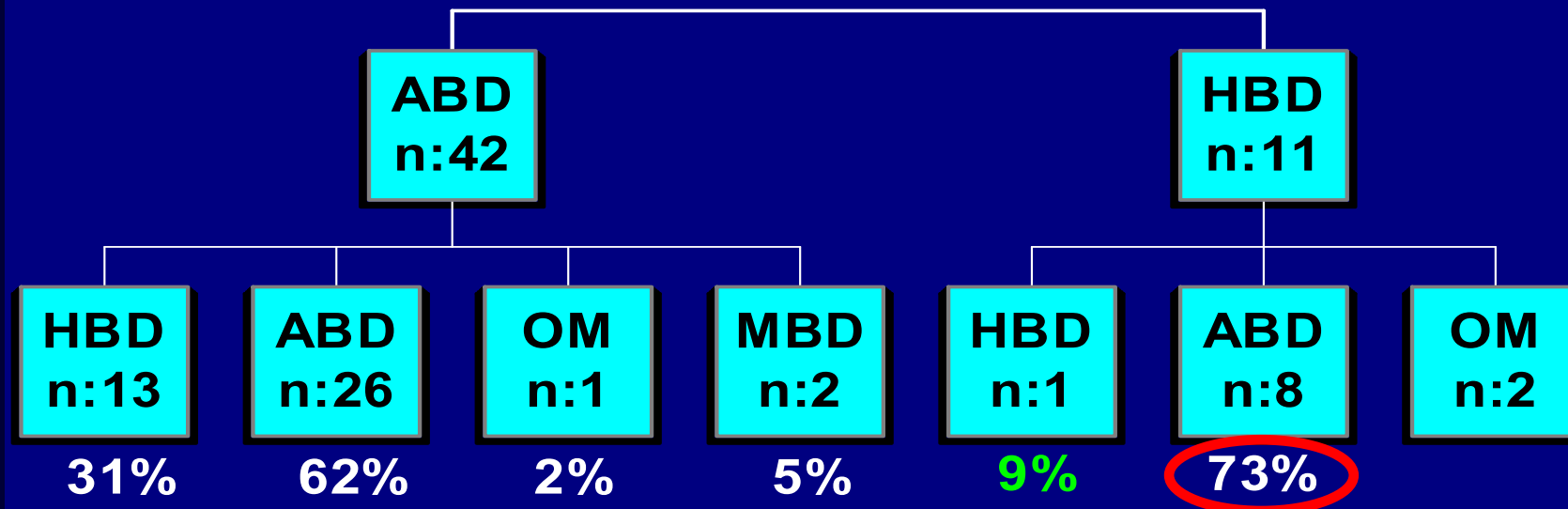
Düşük Ca grubunda kemik volümünde artış



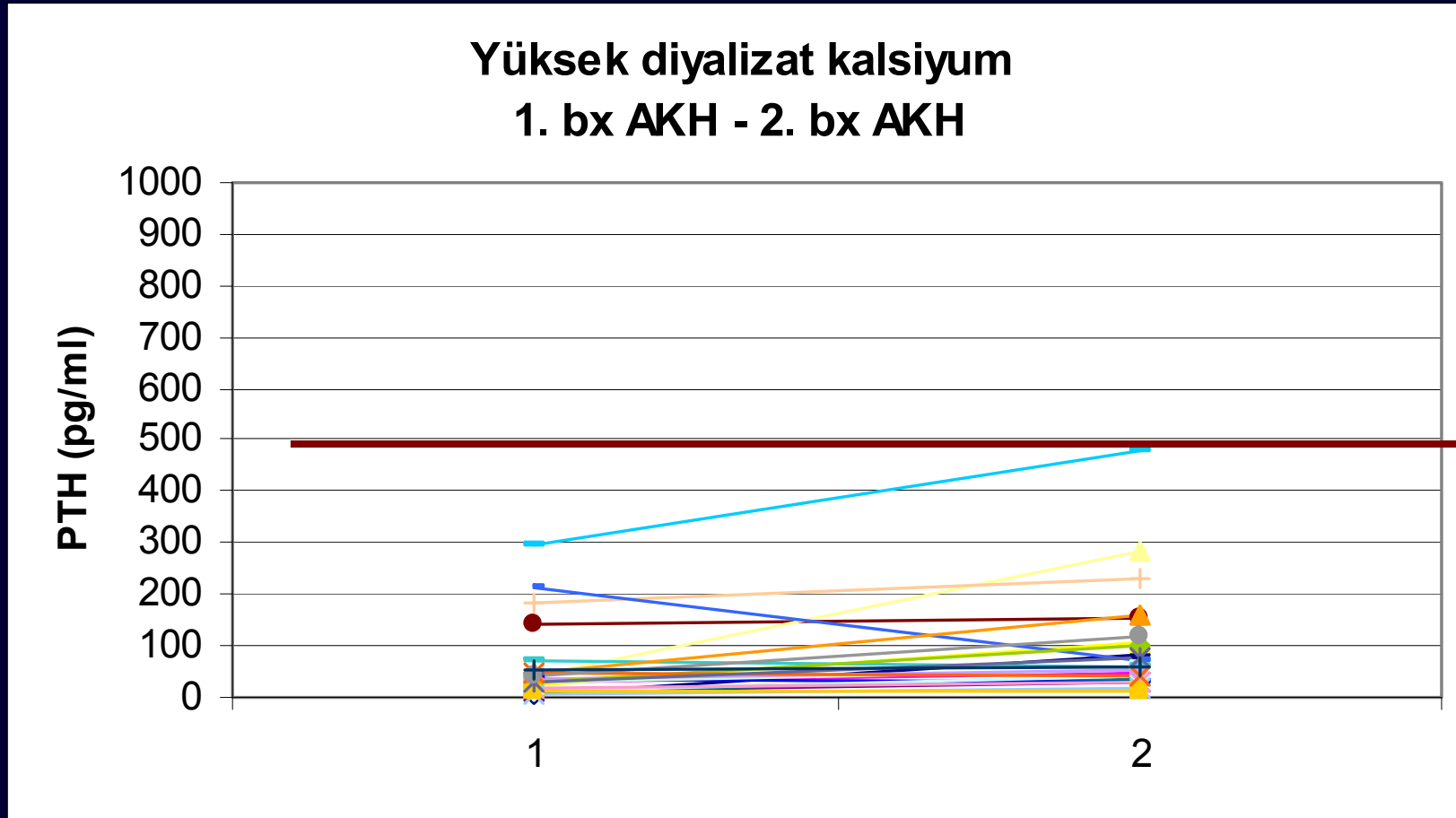
Low Calcium Group



High Calcium Group



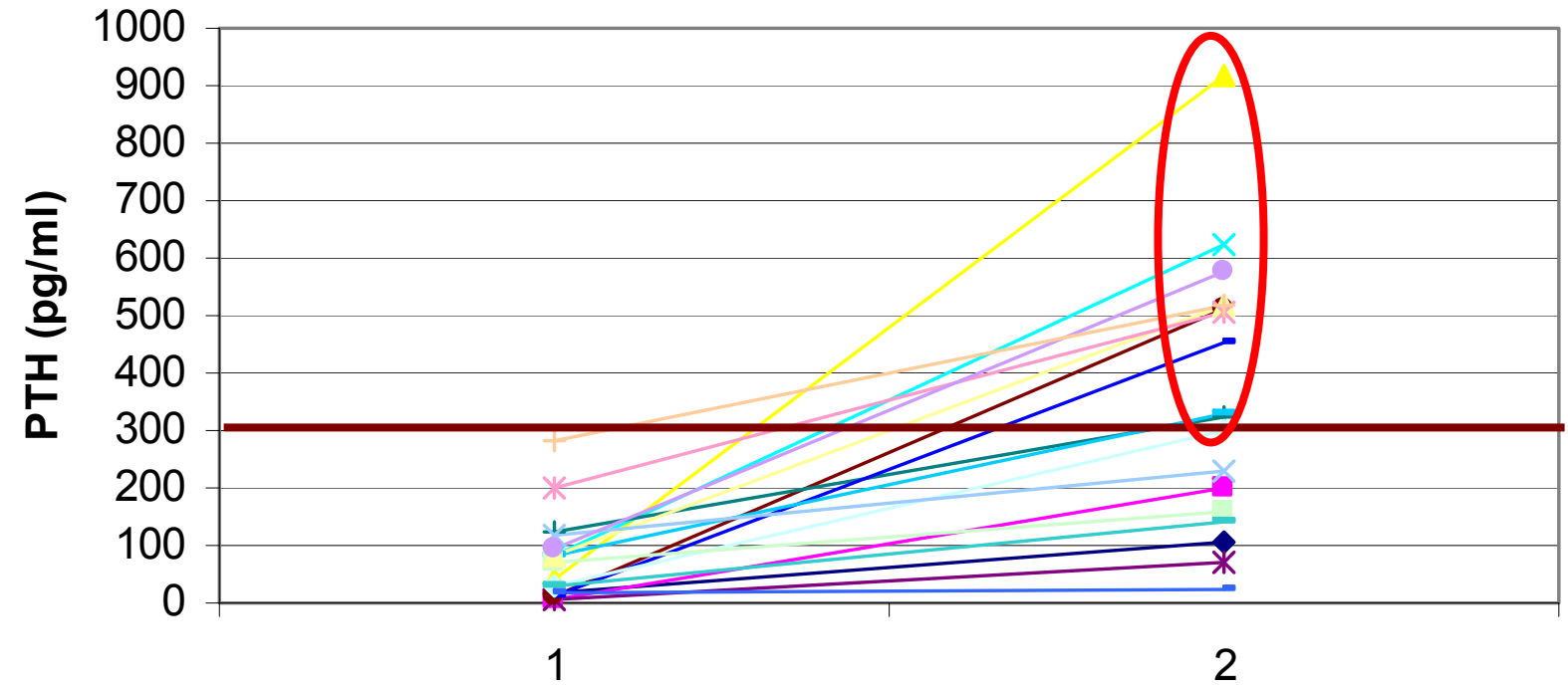
Tedaviye yanıtı değerlendirilmede PTH'un güvenilirliği





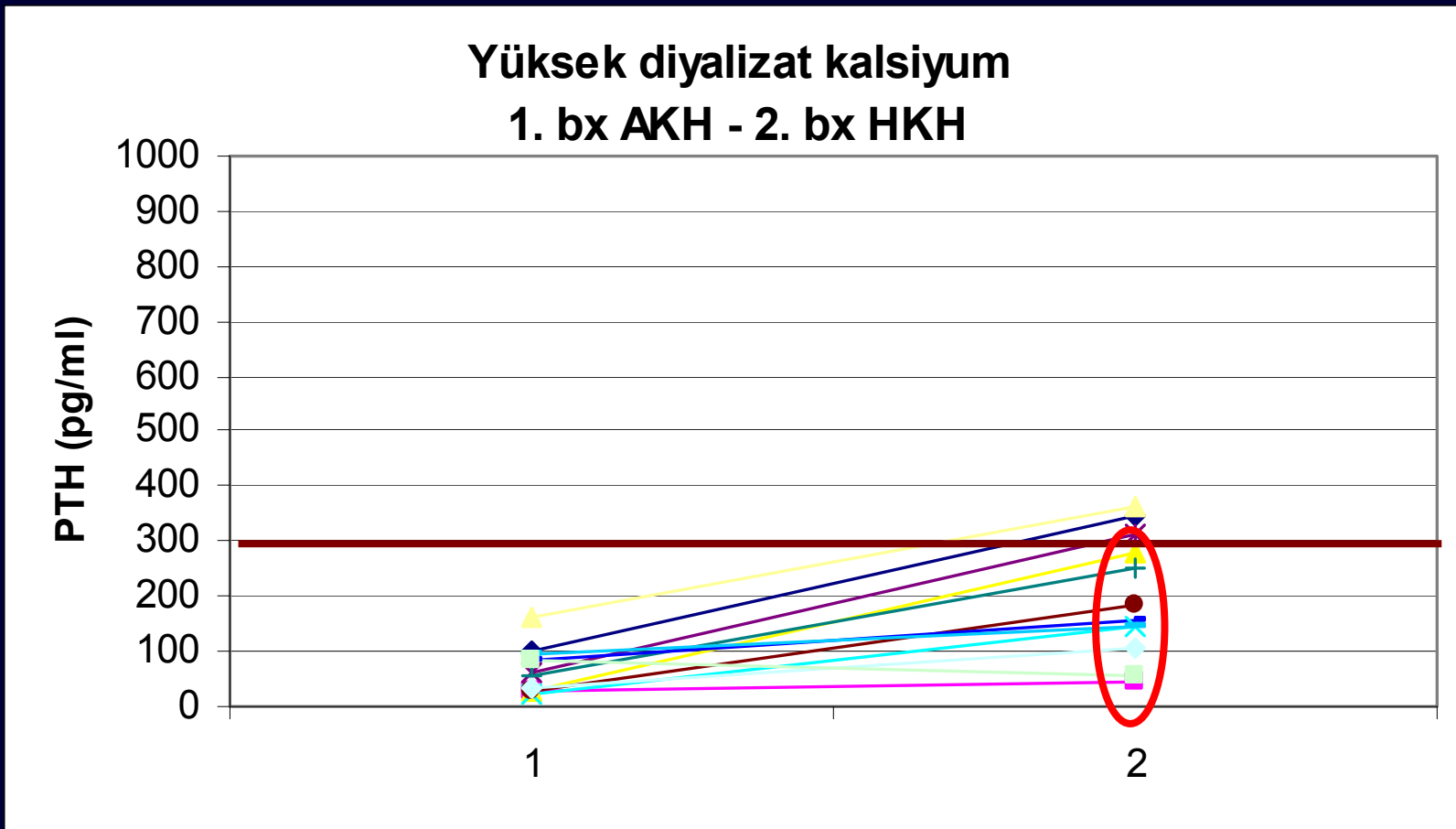
Tedaviye yanıtı değerlendirilmede PTH'un güvenilirliği

Düşük diyalizat kalsiyum
1.bx AKH - 2. bx AKH



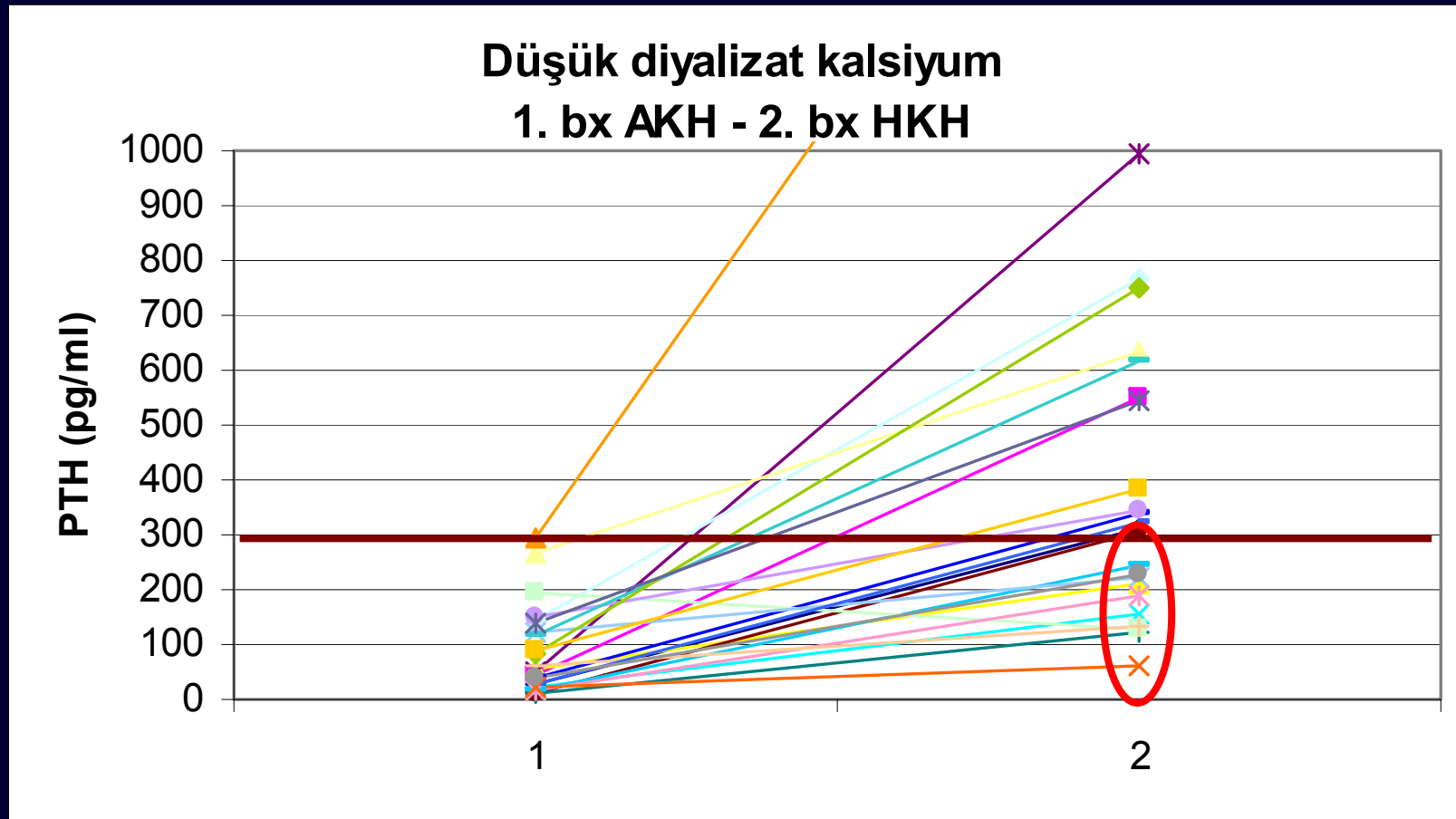


Tedaviye yanıtı değerlendirilmede PTH'un güvenilirliği





Tedaviye yanıtı değerlendirilmede PTH'un güvenilirliği





Kemik biyopsi endikasyonları

- Laboratuvar parametreleriyle yetersiz tanı
- Açıklanamayan kırık veya kemik ağrıları
- Açıklanamayan hiperkalsemi
- Şiddetli ilerleyici vasküler kalsifikasyon
- Al veya başka metal birikimi şüphesi
- Paratiroidektomi öncesi
- Bifosfonat tedavisi öncesi
- **Ve**

KDIGO önerisi



Kemik biyopsi endikasyonları

- Bunlarla sınırlı kalmamak üzere...

KDIGO 2009