

**UNIVERSITATEA „OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL DE DOCTORAT MEDICINĂ**

**MODIFICĂRILE OSOASE LA PACIENȚII
ADULȚI CU BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI**

Rezumatul tezei de doctorat

**Conducător de doctorat,
Prof. Univ. Dr. Constantin TICA**

**Student-doctorand,
Adrian-Dorin ZUGRAVU**

Constanța 2014

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

Lista de abrevieri utilizate în text.....	6
I. Partea generală.....	7
1. Introducere.....	8
2. Istoric.....	9
3. Elemente de anatomia, histologia și fiziologia rinichiului.....	12
4. Boala cronică de rinichi și complicațiile acesteia.....	27
5. Boala osoasă renală.....	30
5.1. Anatomico-histo-fiziopatologia osului.....	30
5.2. Metabolismului fosfo-calcic în boala cronică de rinichi.....	32
5.3. Evaluarea metabolismului mineral osos.....	32
5.4. Osteodistrofia renală prin hiperparatiroidism secundar.....	33
5.4.1. Hiperparatiroidismul secundar în boala cronică de rinichi.....	33
5.4.2. Patogenia osteodistrofiei renale.....	33
5.4.3. Fiziopatologia osteodistrofiei renale.....	33
5.4.4. Modificări metabolice în osteodistrofia renală.....	39
5.4.5. Manifestări clinice.....	39
5.4.6. Investigații paraclinice.....	39
5.4.7. Explorări imagistice, semne radiologice.....	41
5.4.8. Anatomie patologică. Biopsia osoasă.....	43
5.4.9. Tratamentul.....	45
II. Partea specială.....	51
6. Obiective.....	52
7. Material și metodă.....	53
8. Rezultate.....	54
8.1. Rezultatele studiului pacienților cu boală cronică de rinichi nedializați care acuzau dureri osoase.....	54
8.2. Studiul pacienților cu boală cronică de rinichi dializați cu semne radiologice.....	63
8.3. Studiul unui lot de pacienți cu boală cronică de rinichi cu fracturi.....	73
8.4. Studiul histologic al leziunilor osoase la pacienții dializați.....	89
8.4. Studiul unui lot de pacienți care au necesitat paratiroidectomie.....	102
9. Concluzii.....	108
Bibliografie generală.....	109
Atlas.....	119

Cuvinte-cheie: boala cronică de rinichi (BCR), anomalii minerale și osoase din boala cronică de rinichi, os, hormon paratiroidian (PTH), fractură, dureri osoase, dializa.

1. INTRODUCERE

Prevalența bolii cronice de rinichi (BCR, definită ca scăderea ratei de filtrare glomerulară sub 60ml/min/1,73m^2 sau prezența albuminuriei, altor modificări morfologice sau ale sedimentului urinar persistente peste 3 luni) este de 10% în SUA și de 7% în România. Circa 1% din acești pacienți sunt în stadiile avansate ale BCR ($\text{eGFR} < 45\text{ml/min/1,73m}^2$), când apar și complicațiile acesteia. Dintre aceste complicații, anomaliiile osoase și ale metabolismului mineral din boala cronică de rinichi sunt o cauză importantă de disconfort pentru pacienții cu BCR - de la „simplă” durere până la fracturi, scăzând astfel calitatea vieții acestor pacienți.

2. OBIECTIVELE STUDIULUI

1. Stabilirea corelațiilor dintre durerea osoasă, parametrii biologici (calcemie, fosfatemie, magnezemie, fosfataza alcalină), semnele radiologice și leziunile histologice în boala cronică de rinichi.
2. Analiza particularităților fracturilor care survin la pacienții cu boală cronică de rinichi.
3. Indicațiile și valoarea paratiroidectomiei în tratamentul anomaliiilor metabolice și osoase din boala cronică de rinichi.

3. MATERIAL ȘI METODĂ

Loturile de studiu au fost:

A. 52 de pacienți cu boală cronică de rinichi nedializați care acuzau dureri osoase

B. 116 pacienți dializați:

1. 40 de pacienți care au prezentat leziuni osoase evidentiate radiologic;
2. 60 de pacienți care au avut fracturi;
3. 16 pacienți cu necroză aseptică a capului femural și 5 pacienți cu fractură de col femural Garden III și IV la care s-a făcut artroplastie; fragmentele de os rezultate au fost examinate histomorfometric.

C. Un alt lot de pacienți dializați care au fost paratiroidectomizați.

Pacienții urmăriți au făcut parte din cei îngrijiți în Clinica de Ortopedie și Traumatologie a Spitalului Județean Constanța (A, B), respectiv în Compartimentul de Terapie Intensivă Nefrologică al Spitalului Clinic de Nefrologie „Doctor Carol Davila”, București (C).

La pacienții studiați au fost evaluate:

- existența și localizarea durerilor (difuză sau localizată, la nivelul mâinii, coloanei vertebrale; bazinului; toracelui, membrului superior; membrului inferior);
- parametrii biochimici (pentru a stabili dacă există o corelație între valorile lor și existența durerilor): calcemia, fosfatemia, magneziemia, fosfataza alcalină; dozarea PTH a fost posibilă doar la pacienții paratiroidectomizați;
- existența manifestărilor radiologice, tipul (eroziuni subperiostale; fisuri Looser-Milkman, radiotransparență; radioopacitate.) și localizarea acestora.

- la cei dializați s-a urmărit și durata dializei și eventual boala primară renală.

S-a încercat stabilirea de corelații între acești parametri.

Valori de referință ale parametrilor biochimici (Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța):

- Calcemie: 8,5-10,5mg/dl;
- Fosforemie: 2,5- 5,0mg/dl
- Magneziemie: 1,8- 2,3mg/dl
- Fosfataza alcalină: 1,5- 4,0 UB (unități Bodansky; pentru conversia în UI se înmulțește cu 5,4)

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programelor EpiInfo 6.04d (Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, GA, USA) și SPSS v20 (IBM Corporation, New York, NY, USA).

Detalii suplimentare se găsesc la analiza fiecărui lot de pacienți.

4. REZULTATELE STUDIILOR

4.1. Rezultatele studiului pacienților cu boală cronică de rinichi nedializați care acuzau dureri osoase

A fost studiat un lot de 52 pacienți cu boală cronică de rinichi nedializați care acuzau dureri osoase.

Durerile osoase

Am acordat o atenție aparte pacienților care prezintă dureri osoase întrucât durerea este principalul (și primul) simptom care sugerează afectarea osoasă la pacienții cu boală cronică de rinichi.

Acestea îmbracă aspecte diverse la pacienții cu boală cronică de rinichi în predializă. Cel mai frecvent sunt difuze, nesistematizate, fără localizare precisă; pot fi asociate cu dureri localizate la nivelul coloanei, mâinilor, bazinului, coastelor sau scapulei. Când durerile localizate corespund fisurilor Looser-Milkman evidențiate pe radiografie, valoarea diagnostică a durerii crește, făcând să ne gândim la existența de leziuni histologice specifice bolii osoase cu turn-over/metabolism scăzut. Aspectele radiologice de osteită fibroasă chistică sugerează afectare osoasă cu turn-over crescut. Însă tipul de afectare osoasă se poate stabili doar prin biopsie și examen histomorfometric osos.

Din analiza datelor se observă:

- dureri difuze la 33 de pacienți (67,3%) care sunt:
 - asociate cu o durere localizată la mână la 13 pacienți;
 - asociate cu dureri la coloană la 6 pacienți;
 - asociate cu dureri la bazin la 5 pacienți;
 - asociate cu dureri la membrul inferior la 4 pacienți;
 - asociate cu dureri la membrul superior la 4 pacienți;

- dureri difuze asociate cu durere localizată la 2 regiuni la 17 pacienți (mână și coloana sau mână și torace);
- dureri localizate asociate: coloana și alte localizări 13 pacienți, mâna și alte localizări 3 pacienți, mâna și coloană la 2 pacienți;
- dureri localizate izolate la 5 pacienți (9,6%).

Valorile parametrilor biochimici (Tabelul nr. I).

Tabel nr. I. Valorile parametrilor biochimici la lotul studiat

Număr de pacienți (procent)	Parametri biochimici			
	Calcemie	Fosfatemie	Magneziemie	Fosfataza alcalină
Valori reduse	9 (17,3%)	4 (7,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Valori normale	33 (67,3%)	10 (19,2%)	25 (48,1%)	6 (11,5%)
Valori crescute	10 (19,2%)	38 (73,1%)	27 (51,9%)	46 (88,5%)

Se remarcă o proporție importantă a pacienților cu calcemie (32,7%), fosforemie (80,2%), magnezemie (51,9%) și fosfatază alcalină (88,5%) anormale. Doar 2 pacienți au avut simultan calcemia, fosforemia și fosfataza alcalină în limite normale!

Corelatia valorilor calcemiei cu fosforemia

Din cei 33 pacienți cu calcemia normală, 20 au prezentat hiperfosforemie.

Din cei 10 pacienți cu hipercalcemie, 8 au prezentat hiperfosforemie.

Din cei 9 pacienți cu hipocalcemie, 7 au prezentat hiperfosforemie.

Discuții

În absența valorilor PTH (și a unui examen histomorfometric osos), valorile parametrilor biochimici sunt mai dificil de interpretat.

Din experiența clinică:

- valorile crescute ale fosfatazei alcaline sugerează afectare osoasă cu turn-over crescut – de tip hiperparatiroidism secundar, mai rar leziuni mixte;
- tabloul cu normocalcemie și hiperfosforemie sugerează: fie rata filtrării glomerulare scăzute, fie tratament cu vitamina D fără asociere de chelatori de fosfat sau în doză insuficientă;
- aspectul de hipercalcemie cu hiperfosforemie sugerează tratament cu derivați de vitamina D fără adăugarea de chelator de fosfat sau în doză insuficientă;
- aspectul de hipocalcemie cu hipermagneziemie sugerează absența tratamentului cu vitamina D sau chelatori de fosfat sau în doze insuficiente.

De aici rezultă că valorile parametrilor biologici sunt importante pentru conducerea tratamentului.

Corelația durerilor osoase cu semnele radiologice

Analizând corelația dintre durerile osoase și prezența semnelor radiologice am constatat că 31 (59,6%) din cei 52 de pacienți cu dureri osoase au prezentat semne radiologice sub formă de:

- eroziuni subperiostale pe falange - 11 pacienți;
- resorbție subcondrală pe articulațiile sacroiliace și simfiza pubiană - 0 pacienți;
- radioopacitate cu „vertebră în sandviș” - 4 pacienți (leziuni caracteristice în general hiperparatiroidismului)
- fie prin fisuri Looser-Milkman (cu localizări pe ramurile pubiene, corpul pubisului, coaste, scapulă) - la 6 pacienți (localizări sugestive pentru osteomalacie);
- fie radiotransparență scheletică crescută - 21 pacienți.
- Radiotransparența scheletică crescută se asociază fie cu eroziunile subperiostale pe falange - 7 pacienți, fie cu fisurile Looser-Milkman - 5 pacienți și este izolată la 9 pacienți.

Corelația dintre parametrii biochimici și existența manifestărilor radiologice [8]

Este statistic semnificativă doar pentru fosfor ($\chi^2=19.54$; $p=0.0005$) și este nesemnificativă pentru calcemie ($\chi^2=0,57$; $p=0,75$), magneziu sau fosfataza alcalina ($\chi^2=1.39$; $p=0.23$)

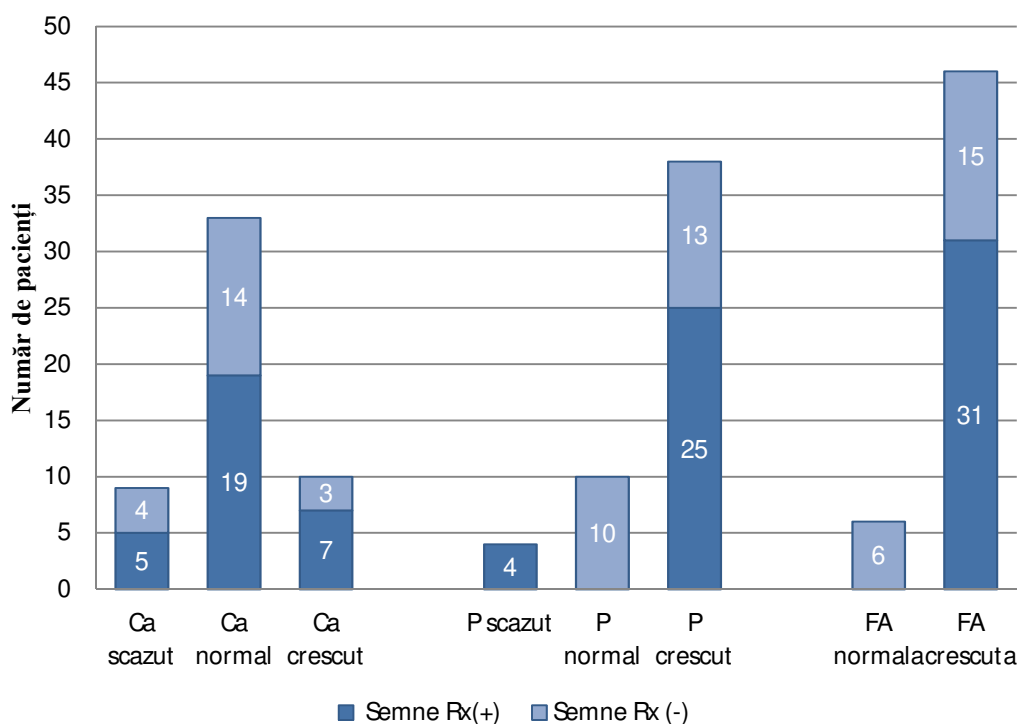


Figura 1. Corelația între valorile parametrilor biochimici și leziunile radiologice la pacienții adulți cu boală cronică de rinichi și dureri osoase nedializate

Discuții generale

Din analiza datelor rezumate în unul din tabele se constată că **durerile** difuze sunt de obicei asociate cu dureri localizate mai ales la mână și coloana vertebrală, urmate de asocierea durerilor difuze cu dureri localizate la 2 regiuni (mână și coloană vertebrală).

Frevente sunt și cazurile de asociere a durerilor de coloană cu alte localizări ale durerii.

Rareori sunt semnalate doar dureri osoase difuze, izolate (9,6%).

În ceea ce privește **semnele radiologice**, doar 31 de pacienți le-au prezentat.

Șase dintre aceștia au prezentat fisuri Looser-Milkman. Aceștia ar putea fi încadrați în tabloul de boală osoasă cu turn-over redus; se remarcă însă că au o fosfatază alcalină crescută.

Ceilalți pacienți au aspect radiologic și biologic de boală osoasă cu turnover crescut (hiperparatiroidism secundar).

Pacienții cu aspect de osteită fibroasă prezintă fosfataza alcalină crescută, hiperfosforemie și hipermagnezie mie, calcemia fiind normală sau ușor scăzută. Cei cu semne radiologice de boală osoasă cu turnover scăzut (adinamică) au prezentat fosforemie normală, calcemia în limite normale, magneziemia ușor crescută, dar și fosfataza alcalină crescută (deși clasic este însoțită de valori mici ale fosfatazei alcaline).

Am constatat o corelație relativă între semnele radiologice și valorile parametrilor biologici. Localizarea durerilor corespunde fisurilor Looser-Milkman evidențiate radiologic și respectiv prezența acestora este însoțită de durere cu localizarea respectivă.

Interpretarea parametrilor biochimici trebuie făcută însă cu atenție, chiar și în condițiile în care se știe tratamentul adresat afectării osoase din boala cronică de rinichi și care afectează acești parametri.

Atât parametrii biochimici cât și semnele radiologice pot sugera tipul de leziune histologică osoasă, fără însă a se corela exact.

4.2. Studiul pacienților cu boală cronică de rinichi (BCR) dializați cu semne radiologice

Au fost luați în studiu 40 de pacienți cu BCR dializați cu semne radiologice.

Modificările osoase observate la pacienții dializați studiați

- radiotransparența scheletică crescută: 28 pacienți
- semne de resorbție subperiostala la mână: 21 pacienți
- fisuri Looser-Milkman: 13 pacienți
- radioopacitate vertebrală: 7 pacienți

Aceste semne pot fi singulare sau asociate:

- radiotransparența asociată cu eroziuni subperiostale la mână: 11 pacienți
- radiotransparența asociată cu fisuri Looser-Milkman: 7 pacienți
- radioopacitate asociată cu eroziuni subperiostale la mână: 4 pacienți
- fisuri Looser-Milkman asociate cu eroziuni subperiostale la mână: 4 pacienți

Durata dializei:

- 4-5 ani: 10 pacienți
- 6-7 ani: 25 pacienți
- >8 ani: 5 pacienți

Leziunile asociate sunt mai frecvente la pacienții la care durata dializei este mai mare de 6 ani, asocierea cea mai frecventă fiind a resorbției subperiostale cu radiotransparența crescută a scheletului urmată de asocierea radiotransparenței crescute cu fisurile Looser-Milkman.

Pacienții a căror durată a dializei este de 4-5 ani prezintă cei mai mulți semne de radiotransparență crescută a scheletului.

Radioopacitatea a fost observată mai ales la pacienții cu o durată a dializei peste 7 ani.

Caracteristicile durerilor osoase la pacienții dializați cu modificări osoase radiologice

35 (87,5%) din cei 40 de pacienți au acuzat dureri osoase.

La cei 35 de pacienți care au acuzat dureri osoase anamneza a evidențiat următoarele:

- dureri difuze nesistematizate: 21 pacienți (52,5%)
- dureri localizate la nivelul coloanei vertebrale: 23 pacienți (57,5%)
- dureri localizate la mână: 18 pacienți (45,0%)
- dureri localizate la bazin: 14 pacienți (35,0%)
- dureri toracice: 4 pacienți (10,0%)
- dureri la nivelul membrului superior: 2 pacienți (5,0%)
- dureri la nivelul membrului inferior: 5 pacienți (12,5%)

Se constată cel mai ades asocierea durerii difuze cu durerea localizată:

- cu durere localizată la o regiune: 18 pacienți (45,0%)
- cu dureri localizate la 2 regiuni: 17 pacienți (42,5%)
- cu dureri localizate la 3 regiuni: 5 pacienți (12,5%)

În ceea ce privește localizarea durerii și aspectul radiologic se observă:

- fisurile Looser-Milkman se manifestă cu dureri localizate care corespund fisurii, aceste dureri fiind asociate frecvent cu dureri difuze sau dureri la nivelul coloanei vertebrale
- semnele radiologice de la mână sunt însoțite de dureri localizate la acest nivel, dar sunt asociate frecvent cu dureri difuze sau dureri localizate mai ales la nivelul coloanei vertebrale.

Valorile parametrilor biologici la pacienții dializați cu semne radiologice

- calcemia:	- crescuta >10,5 mg/dl	24 pacienți (60,0%)
	- scăzută <8,5 mg/dl	1 pacient (2,5%)
	- normala 8,5-10,5 mg/dl	15 pacienți (37,5%)
- fosforemia:	- normala 2,5-4,5 mg/dl	2 pacienți (5,0%)
	- crescută >4,5 mg/dl	32 pacienți (80,0%)
	- scăzută <2,5 mg/dl	6 pacienți (15,0%)
- magneziemia:	- normala 1,8 – 2,3 mg/dl	31 pacienți (77,5%)
	- crescută >2,3 mg/dl	9 pacienți (22,5%)
	- scăzută <1,8 mg/dl	0 pacienți (0,0%)
- fosfataza alcalină:	- normala 1,5 – 4 UB	8 pacienți (20,0%)
	- crescută >4 UB	32 pacienți (80,0%)
	- scăzută <1,5 UB	0 pacienți (0,0%)

Semne radiologice

Din tabel se constată prezența fisurilor Looser-Milkman la 13 pacienți, dar valorile biologice sunt corespunzătoare bolii osoase cu turnover scăzut doar la 6 pacienți și anume: fosforemia scăzută, fosfataza alcalină normală sau ușor crescută, calcemia normală ceea ce ne face a-i încadra doar pe aceștia în pacienți cu osteomalacie. Din cei 13 pacienți cu fisuri Looser-Milkman, 7 pacienți prezintă calcemie normală sau crescută, hiperfosforemie și fosfatază alcalină crescută, ceea ce pledează pentru hiperparatiroidism secundar; în absența biopsiei osase nu se poate face diferența între boala osoasă dinamică și osteomalacie (care adaugă întârzierea mineralizării la turnoverul osos scăzut).

Discuții

Din analiza datelor se constată:

- 6 pacienți se încadrează în criteriile pentru boală osoasă cu turnover scăzut: fisuri Looser-Milkman, calcemie normală, fosforemie scăzută, fosfatază alcalină normală sau ușor crescută, dureri localizate corespunzând fisurilor prezente radiologic;
- 7 pacienți la care radiologic se constată fisuri Looser-Milkman, fosforemie crescută, calcemie normală sau ușor crescută, fosfatază alcalină crescută, dureri difuze sau localizate la mână sau coloană ceea ce poate sugera o tulburare osoasă mixtă; acesta subliniază necesitatea biopsiei osoase;
- 27 de pacienți se încadrează în hiperparatiroidism secundar, având calciu normal, fosforemie crescută, fosfatază alcalină crescută, dureri osoase difuze sau localizate la nivelul

mâinii sau coloanei vertebrale, iar radiologic eroziuni subperiostale la falangele mâinii, radiotransparență scheletică crescută și mai rar radioopacitate („vertebre în sandviș”)

Pentru încadrarea diagnostică trebuie luate în considerație următoarele criterii:

- elemente de siguranță: leziunile histologice caracteristice fibrozei medulare și osteomalaciei

- criterii majore: 1. Radiologice [4]

a. fisuri Looser-Milkman pledează pentru turnover osos scăzut

b. „vertebra în sandviș”

c. eroziuni subperiostale pledează pentru hiperparatiroidism secundar

2. biologice

a. fosfataza alcalină

b. fosforemia

- criterii minore

- localizarea durerii

- radiotransparența scheletică crescută

- calcemia

Radiotransparența și semnele de resorbție subperiostală sunt semnele radiologice cele mai frecvent observate la pacienții cu dializă. Aceste semne sunt asociate la cei mai mulți pacienți și își fac apariția la 4-5 ani de la începerea dializei; au frecvența maximă la 6-7 ani de la începerea dializei.

În ceea ce privește acuzele dureroase, cele mai frecvente sunt durerile nesistematizate, urmate de durerile localizate la mână și coloană, apoi cele de la nivelul bazinului.

De reținut că durerile localizate la nivelul coloanei nu corespund totdeauna unor semne radiologice tipice, „vertebra în sandviș”, ceea ce ne face să considerăm că ele pot fi provocate și de alte suferințe (spondiloza, discopatii). De asemenea, se poate interpreta că este necesară o afectare scheletală mai severă pentru a avea și semnele radiologice corespunzătoare, ceea ce subliniază valoarea durerii ca semn al afectării osoase chiar fără expresie radiologică.

Când durerea este localizată și corespunde cu semnele radiologice constituie un indiciu de leziune histologică:

- durerile localizate care corespund fisurilor Looser-Milkman pot sugera leziuni de boală osoasă adinamică;

- durerile localizate la mână asociate cu semne de eroziune subperiostala ar indica leziuni de osteită fibroasă;

- dureri localizate la nivelul coloanei vertebrale cu aspect radiologic de „vertebre în sandviș” pledează pentru osteita fibroasă;

- fosfataza alcalină crescută și hiperfosforemia ar pleda pentru hiperparatiroidismul secundar.

Intuirea existenței leziunilor histologice de tip boală osoasă cu turnover crescut/ scăzut nu se poate face pe baza unui singur criteriu, asocierea a cel puțin 3 criterii majore și unul minor permite formularea unei opinii.

Diagnosticul de siguranță este însă dat de examenul histologic efectuat prin biopsie din creasta iliacă sau din piesele osoase recoltate la operațiile de endoprotezare (dar tardiv).

Fiziopatologia manifestărilor osoase la pacienții adulți cu boală cronică de rinichi este complexă. Manifestările osoase se dezvoltă lent și sunt adesea silențioase, mai ales înainte de dializă. Durerile osoase și alterarea probelor biologice pot constitui un semnal al instalării/ existenței leziunilor osoase la acești pacienți. Pornind de la aceste informații am întreprins

cercetarea noastră cu scopul de a stabili valoarea fiecărui parametru în efortul de a pune cât mai precoce un diagnostic de leziuni osoase și în consecință de a aplica măsurile terapeutice adecvate și de a găsi mijloacele prin care să putem împiedica instalarea acestora.

Rezultatele obținute ne permit a ierarhiza importanța semnelor clinice, paraclinice și radiologice în stabilirea diagnosticului.

Acestea se pot categorisi astfel

- criterii de diagnostic de certitudine: leziuni histologice constatate pe biopsie;
- criterii de diagnostic majore;
- criterii de diagnostic minore.

Pe această bază propunem schematizarea modului de a stabili diagnosticul pozitiv și diferențial al manifestărilor osoase la pacienții adulți cu boală cronică de rinichi, luând în considerare și alte situații clinice care pot influența calitatea și rezistența osului, precum hiperparatiroidismul primitiv (uneori cauză de boală cronică de rinichi), acidoza, deficitul de vitamină D (primitive sau complicații ale bolii cronice de rinichi) sau osteoporoza.

Tabel nr. II. Schemă orientativă pentru diagnosticul pozitiv și diferențial al modificărilor osoase în boala cronică de rinichi

Valori	Hiperpara- tiroidism primitiv	Hiperpara- tiroidism secundar	Boală osasă cu turnover scăzut	Osteoporoza	Deficit de vitamina D	Deficit de reabsorbție al fosfaților	Acidoză
Ca	↑	N ↑	N	N Scazut ↑	N	N	N Scazut
P	↓	↑	↓	N ↑ ↓	↓	↓	Scazut
FA	↑	↑	N ↑	N	N ↑	N ↑	↑ N
FM	-	-	+*	-	+ rareori **	-	-
Leziuni subperiostale	+ -	+ -	-	-	+ -	+ -	+ -
RxT	++ -	++ -	++ -	++	- +	+ -	+ -
RxO	+ -	+ -	-	-	-	-	-
Dureri ***	+	+	+ ****	+	+ -	+ -	+ -
Bicarbonat	↓	↓	N ?	N?	N ↓	N ↓	Scazut
Ca urinar	↑	↓ N	↓	N?	↓	N ↓	N ↑
PTH	↑	↑	?	?	N	N	N

* - fisuri Looser-Milkman prezente și patognomonice

** - fisuri Looser-Milkman rareori prezente, dispar repede după tratament

*** - dureri difuze sau cu diverse localizări atrag atenția și impun examinări suplimentare (Rx)

**** - dureri difuze asociate cu dureri localizate.

4.3. Fracturile la pacienții dializați

În perioada 2005-2010 s-au internat și tratat 2100 de pacienți cu fracturi cu localizări diverse, din care 60 de pacienți dializați (2,85% din totalul celor cu fracturi). Cei 60 de pacienți dializați cu fracturi au fost analizați astfel:

- | | | |
|-------------|----------|---------------------|
| - după sex: | feminin | 36 pacienti (60,0%) |
| | masculin | 24 pacienti (40,0%) |

- după vârstă:

20-30 de ani	4 pacienți (6,7%)
30-40 de ani	14 pacienți (23,3%)
40-50 de ani	16 pacienți (26,7%)
>50 de ani	26 pacienți (43,3%)

- după durata perioadei de dializă:

1-5 ani:	2 pacienți (3,3%)
5-10 ani:	19 pacienți (31,7%)
>10 ani:	39 pacienți (65,0%)

- după localizarea fracturii:

fracturi de humerus:	2 pacienți (3,3%)
fracturi de olecran:	3 pacienți (5,0%)
fracturi Pouteau-Colles:	22 pacienți (36,7%)
fracturi de col femural:	7 pacienți (11,7%)
fracturi platou tibial:	4 pacienți (6,7%)
fracturi diafiza tibială:	2 pacienți (3,3%)
fracturi bimalolare:	10 pacienți (16,7%)
fracturi de calcaneu:	4 pacienți (6,7%)
fracturi metatarsian V:	6 pacienți (10,0%)

- după aspectul focarului de fractura:

a) după numărul de fragmente:	cu 2 fragmente:	38 pacienți (63,3%)
	cu >2 fragmente:	22 pacienți (36,7%)
b) după deplasarea fragmentelor:	cu deplasare mică:	32 pacienți (53,3%)
	cu deplasare medie:	28 pacienți (46,7%)
c) după leziunile cutanate:	cu focar închis:	56 pacienți (93,3%)
	cu focar deschis tip 1:	3 pacienți (5,0%)
	cu focar deschis tip 2:	1 pacient (1,7%)
d) prezența leziunilor asociate:	fără leziuni asociate:	58 pacienți (96,7%)
	cu rupturi tendinoase:	2 pacienți (3,3%)

- după modul de producere:

cădere de la același nivel:	41 pacienți (68,3%)
cădere de la niveluri diferite:	9 pacienți (15,0%)
accident rutier:	10 pacienți (16,7%)

- după momentul producerii:

în ziua dializei:	12 pacienți (20,0%)
în intervalul liber:	48 pacienți (80,0%)

Alegerea modalității de tratament s-a făcut după un protocol elaborat în echipă: nefrolog, anestezist reanimator și chirurg ortoped. Protocolul a cuprins:

- bilanțul cardio-respirator
- bilanțul biologic
- măsuri de echilibrare
- alegerea tipului de anestezie
- alegerea metodei terapeutice: ortopedic sau chirurgical
- stabilirea momentului intervenției chirurgicale.

În alegerea metodei terapeutice (tratament ortopedic sau chirurgical) s-a ținut cont în primul rând de bilanțul general și în aldoilea rând de aspectul focarului de fractură.

Pentru pacienții care au necesitat tratament chirurgical, intervenția operatorie s-a efectuat la interval de 30-36 ore de la efectuarea unei sedințe de hemodializă.

S-a ales anestezia cea mai puțin agresivă:

- pentru membrul superior: anestezie tronculară sau locoregională
- pentru membrul inferior anestezie locoregională, epidurală sau rahianestezia.

Tehnica de osteosinteză a fost aleasă în funcție de tipul de fractură și s-a ținut cont de următoarele reguli:

- să fie cât mai puțin invazivă: tehnici percutanate ori de câte ori a fost posibil
- să permită mobilizarea cât mai rapidă postoperatorie.

Tratamentul ortopedic a fost utilizat oricâte ori a fost posibil.

Fracturile membrului superior

1. Pentru **fracturile de humerus** s-a folosit:

a) ambrosajul fasciculat cu 2-3 broșe introduse percutanat supra-olecranian pentru fracturile diafizare sau cele sub-tuberozitare.

b) Osteosinteza cu focar deschis pentru fracturile cominutive și fixarea cu șuruburi.

2. Pentru **fracturile de olecran** s-a ales osteosinteza prin șurub axial; s-a evitat hobanajul de teama riscului deteriorării buclilor de sârmă trecute prin os de calitate îndoielnică.

3. Pentru **fracturile tip Pouteau-Colles** s-a folosit ambrosaj percutanat la 18 pacienți.

Fracturile membrului inferior

1. **Fracturile colului femural** – 7 fracturi au survenit la pacienți cu insuficiență renală cronică dializați de cel puțin 7 ani care au suferit căderi de la același nivel (6 pacienți); un pacient a suferit o fractură de oboșală. Toți pacienții cu fracturi de col femural sunt în vârstă de peste 50 de ani.

Dupa tipul de fractură s-a constatat: - fracturi tip Garden I – 2 pacienți

- fracturi tip Garden II – 1 pacient

- fracturi tip Garden III – 3 pacienți

- fracturi tip Garden IV – 2 pacienți

A). Pentru pacienții cu **fracturi Garden I și II** s-a ales osteosinteza cu 2 sau 3 șuruburi aplicate percutanat sub ecran TV folosind anestezia locoregională completată.

B) Pentru **fracturile Garden III și IV** tratamentul a constatat în implantarea de endoproteză totală cimentată. Indiferent de vârsta pacientului s-a preferat folosirea de proteză cimentată luând în considerare starea osoasă actuală cât și perspectiva accentuării leziunilor osoase. Intervenția de implantare pentru endoproteza totală de șold este o manoperă cu riscuri atât intra- cât și postoperator care necesită măsuri speciale privind monitorizarea dezechilibrelor ce pot apare, evitarea tulburărilor de coagulare și a infecției.

Mobilizarea precoce este absolut necesară, aceasta constituind un considerent în plus pentru alegerea cimentării protezei.

2. **Fracturile platoului tibial** (4 pacienți) au survenit la pacienți dializați de 4-8 ani care au acuzat în antecedente dureri osoase și la nivelul genunchiului de intensitate ușoară sau medie. La prezentarea în spital acuzau dureri acute și impotență funcțională a membrului inferior și prezentau tumefacția articulației genunchiului. Examinarea radiografică a evidențiat fracturi de platou tibial cu deplasare prin înfundare mică sau moderată.

3. **Fracturile diafizei tibiale** (2 pacienți). Pentru fracturile diafizei tibiale s-a utilizat material de osteosinteză cât mai puțin masiv.

4. **Fracturi bimaleolare** (10 pacienți). Aspectul clinic și tipul de fractură nu au nimic deosebit față de fracturile care survin pe schelet sănătos, însă aspectul radiologic evidențiază un schelet cu structura modificată, fragil. Se evită folosirea de material de osteosinteză masiv, preferându-se osteosinteza percutanată, iar când se impune deschiderea focarului se aleg profile de osteosinteză mai puțin masive. Complicația cea mai frecventă a acestor fracturi este neuro-algodistrofia de gleznă și a piciorului, care produce suferință pe timp îndelungat și este rebelă la tratament.

5. **fracturile de calcaneu** (4 pacienți)

a) fractura parcellară a tuberozității – 1 pacient

b) fractura cu infundare verticală – 2 pacienți

În toate cele 4 cazuri s-a apelat la reducere și la broșaj percutanat. Aceste fracturi sunt grevate de neuro-algodistrofie în proporție mare.

6. **fractura bazei metatarsianului V** (6 pacienți) - la 5 pacienți fractură simplă cu deplasare mică iar la 1 pacient fractură asociată cu fractură- luxație columnară. În aceste fracturi se optează pentru reducere - broșaj cu hobanaj cu focar deschis care permite o mobilizare precoce și evită dezimpactarea focarului.

Discuții

Fracturile au o incidență crescută la pacienții dializați (13,4%, 60 pacienți cu fracturi din cei 477 tratați prin dializă în județul Constanța, conform raportului Registrului Renal Român 2011) față de populația generală (0,38%, 2100 pacienți cu fracturi dintr-o populație totală de 540448 oameni peste 20 ani în județul Constanța). Factorii care pot explica acest fapt sunt scăderea rezistenței osului în contextul afectării osoase din boala cronică de rinichi, precum și fragilitatea crescută a acestor pacienți cu mobilitate redusă.

Fracturile la pacienții cu boală cronică de rinichi dializați se pot produce la traumatisme de intensitate mică sau medie și survin de obicei la peste 5 ani de la începerea dializei. Peste 50% din pacienți prezintă în antecedente pusee dureroase osteo-articulare de intensitate ușoară-medie.

Se alege tehnica operatorie cât mai puțin invazivă, care să permită o mobilizare cât mai precoce. Tratamentul post-operator constă în mobilizare, tratament adjuvant în funcție de probele biologice. Consolidarea se face în timp mai lung cu 20-30 de zile decât la cei nedializați.

Complicația frecventă este neuro-algodistrofia, mai ales după fracturile Pouteau-Colles și fracturile de gleznă și picior, urmate de fracturile platoului tibial. Recuperarea este mai anevoioasă și se întinde pe un timp mai îndelungat decât la fracturile pe os normal.

4.4. Studiul histologic al leziunilor osoase la pacienții dializați

S-au luat în studiu 20 de pacienți dializați din județul Constanța la care s-au implantat endoproteze totale cimentate pentru necroza aseptică a capului femural (15 pacienți) sau pentru fracturi ale colului femural (5 pacienți cu fracturi de tip Garden III și IV). Din segmentele osoase extirpate (cap și col femural) s-au realizat preparate pentru examen histologic.

De asemenea, la acești pacienți s-au efectuat: calcemia, fosfatemia, magneziemia și fosfataza alcalină serice. Dozarea PTH nu a fost disponibilă la momentul efectuării studiului.

Examenul histologic a vizat aprecierea următorilor parametri:

Tabel nr. III. Parametri histomorfometrici urmăriți

Denumire parametru	Simbol	Valoare normală
Volumul trabecular osos total	VT	21±5
Volumul osteoid relativ	VO	2,5±1
Suprafața de osteoid	SO	15,6±6
Grosimea osteoidului (μm)	GO	9,5±0,5
Suprafețe osteoblastice / suprafața totală	SOB/ST	5,1±3
Suprafețe osteoblastice / suprafețe osteoid	Sob/SO	30,0±10
Frontul de mineralizare	FM	80±10
Viteza de mineralizare	VM	0,64±0,3
Suprafete de resorbție osteoclastică	SROc	0,5±0,05
Număr osteoclaste / mm ²	Osc	0,20±0,09

Țesutul osteoid este colagenul nemineralizat al osului. Acesta este secretat de osteoblaste și după o perioadă de latență de 2 săptămâni începe mineralizarea în interiorul suprafeței acestuia. În timpul acestui proces orice os nou format este bordat de margini de osteoid. Grosimea marginilor osteoidului (GO) este în mod normal de 9,5±0,5 μm și orice valoare care depășește pe aceasta este considerată ca anormală [1,2].

Când mineralizarea osteoidului este amânată sau încetinită grosimea osteoidului crește. Acest aspect se poate găsi în osteodistrofia renală, deficiența de vitamină D, scăderea raportului calciu / fosfor, malabsorbție. [2,3,4]

Manifestările osoase ale bolii cronice de rinichi la pacienții nedializați sau dializați se exprimă histologic prin leziuni de:

I. boală osoasă cu turn-over crescut (osteită fibroasă)

II. boală osoasă cu turn-over scăzut (boală osoasă adinamică, osteomalacie, depunerea osoasă de aluminiu).[4,5,6]

I. Leziunile de osteită fibroasă se manifestă prin:

1. Hiperresorbție osteoclastică

a. creșterea % suprafețelor de resorbție acoperite de osteoclaste

b. creșterea numărului de osteoclaste pe mm² de secțiune osoasă

2. Hiperosteoformarea se manifesta prin:

a. creșterea volumului de osteoid

b. creșterea suprafețelor osteoide

c. creșterea grosimii osteoidului

d. creșterea indexului osteoblastic

Indexul osteoblastic reprezinta procentajul suprafetelor osteoide acoperite de osteoblaste active.

În osteita fibroasă marginile osteoidului au grosime normala și sunt urmate de fronturi de mineralizare în procentaj normal iar viteza de mineralizare nu diferă semnificativ de valoarea normală.

Osteita fibroasă apare în cadrul hiperparatiroidismului secundar provocat de boala cronică de rinichi; este prezentă când filtratul glomerular este încă de 80ml/minut și devine și mai netă când filtrarea glomerulară scade sub 50ml/minut.

Pacienții care încep dializa au deja aceste leziuni și acestea se accentuează treptat astfel că leziunile histologice de hiperparatiroidism se observă la aproximativ 80-90% din pacienții care nu au facut tratament preventiv; cu tratament intensiv însă, există posibilitatea dezvoltării bolii osoase adinamice.[4]

II. Leziunile de osteomalacie sunt exprimate prin [3]:

1. hiperosteoid:

- a. volumul osteoidului crescut
- b. volumul suprafetelor osteoide crescut

2. defecte de mineralizare:

- a. creșterea grosimii marginilor osteoidului
- b. diminuarea vitezei de mineralizare osoasă
- c. suprafața de osteoid crescută
- d. frontul de mineralizare scăzut

Atât boala osoasă adinamică cât și osteomalacia sunt caracterizate de scăderea turnoverului osos; principala diferență este că în osteomalacie există și întârzierea mineralizării osteoidului cu acumularea acestuia. Un alt tip de boală osoasă adinamică este reprezentat de cel din intoxicația cu aluminiu (din chelatorii de fosfat sau din apa de dializă) [8]; diagnosticul în acest caz se pune printr-o colorație specială la biopsia osoasă.

Osteomalacia se poate evidenția prin scintigrafie osoasă care arată zone de hiperfixație în zonele corespunzătoare microfracturilor invizibile pe radiografie.

Tabel nr. IV. Modificările parametrilor de histomorfometrie osoasă la pacienții cu boală osoasă renală cu turn-over crescut, respectiv redus

Denumirea parametrilor	Boala osoasă renală cu turnover crescut	Boala osoasă renală cu turnover scăzut
Volumul osos total		
Volumul osteoid relativ	↑	↑
Suprafata osteoid	↑	↑
Grosime osteoid μm	↑	↑
Suprafata osteoid / suprafata totala		
Suprafata osteoblaste / suprafata osteoid	N	↑
Frontul de mineralizare	N	↓
Viteza de mineralizare	N-↓	↓
Suprafete de resorbție osteoclastica	↑	↓
Numar de osteoclaste / mm	↑	↓

La cei 20 de pacienți s-au efectuat lame pentru examenul histologic, probe biologice (calcemie, magneziemie, fosforemie, fosfataza alcalină) și examen radiologic de bazin, mână și coloană vertebrală.

Analiza tabelului evidențiază:

- 15 pacienți cu necroză aseptică de cap femural
- 5 pacienți cu fractură de col femural Garden 3 și Garden 4
- 9 pacienți de sex feminin (45%)
- 11 pacienți de sex masculin (55%)

În ceea ce privește durata dializei se constată:

- durata de 5-6 ani 3 pacienți (15%)
- durata de 7 ani 5 pacienți (25%)
- durata de 8 ani 9 pacienți (45%)
- durata > 8 ani 4 pacienți (20%)

Pentru pacienții cu fractură de col femural durata perioadei de dializă a fost:

- durata 8 ani 3 pacienți (15%)
- durata > 8 ani 2 pacienți (10%)

Pentru pacienții cu necroza aseptică a capului femural durata perioadei de dializă a fost:

- durata de 5-7 ani 8 pacienți (40%)
- durata 8 ani 7 pacienți (35%)

Comentarii:

Se constată că fracturile survin mai ales la persoanele de sex feminin care au o durată a dializei de cel puțin 8 ani.

Necroza aseptică de cap femural este mai frecventă la persoanele de sex masculin: 11 persoane de sex masculin și 4 persoane de sex feminin, iar durata de dializă este de 5-7 ani la 8 pacienți, 8 ani la 7 pacienți.

Studiul histologic s-a efectuat pe lame obținute din piesele osoase recoltate cu ocazia implantării protezelor totale de sold, utilizând fragmente din capul și colul femural. S-au cercetat parametrii cuprinși în tabelul precedent.

Analiza valorilor parametrilor evidențiază:

- volumul osos total (VTO) este peste 21 la 12 pacienți, sub 21 la 8 pacienți
- volumul osteoid relativ (VO) este crescut la toți pacienții, valorile fiind cuprinse între 2,5 - 4 indiferent de vârstă, diagnostic și durata dializei
- suprafața de osteoid (SO) este crescută la toți pacienții fiind cuprinsă între 16 și 28
- grosimea de osteoid (GO) este crescută la toți pacienții fiind cuprinsă între 10,1 și 16
- suprafața osteoblastică / suprafața totală (SOB/ST) este crescută la 14 pacienți fiind cuprinsă între 16 și 17,1 și este normală sau ușor scăzută la 6 pacienți fiind cuprinsă între 5,4 și 3,1
- suprafațe osteoblastice / suprafațe osteoid (SOB/SO) este normală sau ușor crescută la 15 pacienți și este scăzută la 5 pacienți

- frontul de mineralizare (FM) este normal la 11 pacienti, scazut la 4 pacienti si crescut la 5 pacienti
- viteza de mineralizare (VM) este normala la 15 pacienti fiind cuprinsa intre valorile 0,59 - 0,65 si foarte scazuta la 5 pacienti avand valoarea de 0,12
- suprafata de resorbtie osteoclastica (SOR) este normala la 5 pacienti si crescuta la 15 pacienti avand valoare cuprinsa intre 0,7 si 1,2
- numarul de osteoclaste pe mm² este crescut la 15 pacienti si scazut la 5 pacienti

Luând în considerare criteriile de încadrare în tipul de leziune histologica – osteită fibroasă sau osteomalacie valorile parametrilor analizati permit încadrarea pacientilor în urmatoarele tipuri de leziuni histologice:

- 5 pacienti cu leziuni histologice de osteomalacie
- 12 cu leziuni histologice de fibroza medulara
- 3 pacienti cu leziuni intermediare in care predomina suprafetele de resorbtie osteoclastica acoperite cu osteoclaste in numar mai mare decat normal

Analiza valorii parametrilor biochimici evidențiază:

Fosfataza alcalină serică (FA) este crescută la toți pacienții indiferent de diagnostic, vârstă și durata dializei, ceea ce denotă că există remodelare osoasă indiferent de tipul de leziune histologică. [9]

La pacienții cu osteomalacie valoarea fosfatazei alcaline serice a fost între 10 și 19 unități Bodansky (UB).

La pacienții cu osteită fibroasă valoarea fosfatazei alcaline serice a fost între 5 și 11 unități Bodansky (UB).

Valorile fosforului sunt crescute la toți pacienții indiferent de tipul histologic al leziunilor: osteită fibroasă sau osteomalacie.

Fosfataza alcalină serică este un indicator al remodelajului osos și se pune întrebarea dacă există o corelație între fosfataza alcalină serică crescută și tipul de leziune histologică. Se poate afirma că fosfataza alcalină serică crescută reprezintă un remodelaj osos – resorbție osoasă crescută, dar nu este specifică tipului de leziune histologică: osteită fibroasă sau osteomalacie.

Fosfataza alcalină serică crescută alături de hiperfosfatemie orientează către diagnosticul de hiperparatiroidism secundar. Fosfataza alcalină crescută cu hipofosforemie orientează diagnosticul către osteomalacie. Fosfataza alcalină crescută impune dozarea PTH pentru o mai bună orientare diagnostică.

Fosfataza alcalină serică crescută și nivelul crescut al PTH sunt indicatori ai hiperparatiroidismului secundar.

De asemenea, fosfataza alcalină serică crescută la un pacient dializat poate fi un element ce justifică o scintigrafie pentru a putea depista zonele Looser neevidențiate radiologic, aceste zone semnificând o rezistență osoasă scăzută a regiunii respective, ceea ce predispune la fracturi de oboseală sau după traumatisme minore.

De asemenea, fosfataza alcalină serică crescută este un criteriu pentru excluderea diagnosticului de osteoporoză.

Fosfataza alcalină serică crescută alături de probele biologice, scintigrafie, orientează programul terapeutic al unui pacient dializat.

Valorile magneziului sunt normale sau ușor crescute la toți pacienții, iar valorile calciului sunt normale la 15 pacienți și ușor scăzute ($< 8,5$ mg/dl) la 5 pacienți, ceea ce arată că nu există corelație între aceste valori și tipul leziunilor histologice.

Din analiza datelor se observă că 4 pacienți prezintă fisuri Looser Milkman patognomonice pentru osteomalacie (pacienții de la numerele 4,7,8 și 10) asociate cu radio transparență crescută a scheletului și la acești pacienți s-a constatat fractura de col femural. La 12 pacienți se constată resorbție subperiostală la mână asociată cu radiotransparența scheletică crescută la 10 pacienți și asociată cu radio-opacitate (“vertebra în sandwich”) la 4 pacienți. La acești pacienți diagnosticul clinic a fost de NACF.

Ca metodă de lucru s-a folosit metoda întocmirii separate a fiecărui tabel și apoi s-a efectuat suprapunerea lor și s-a constatat:

- pacienții cu leziuni histologice de osteomalacie (numarul 4, 7, 8, 10, 15) se suprapun pe cei cu fracturi de col femural

- 5 pacienți cu fisuri Looser-Milkman se suprapun pe cei cu fracturi de col

- suprapunerea pacienților cu leziuni histologice de osteomalacie cu cei cu fracturi de col femural iar valorile testelor biologice, în special fosfataza alcalină crescută și fosforemia scăzută pledează pentru osteomalacie. Se mai observă că la ceilalți 16 pacienți suprapunerea arată coincidență între diagnosticul clinic și leziunile histologice de osteită fibroasă la 15 pacienți, 1 pacient cu fractura de col femural având leziuni histologice corespunzătoare osteitei fibroase. Semnele radiologice pledează pentru hiperparatiroidism secundar iar valorile parametrilor biologici nu au caracter specific; fosfataza alcalină serică este crescută, fosforul este normal sau ușor crescut la 15 pacienți iar la 5 pacienți este scăzut.

Luând în considerare aceste coincidențe considerăm că prezenta fisurilor Looser-Milkman, hiperfosforemia și fosfataza alcalină crescută permit încadrarea acestor pacienți ca suferind de osteomalacie chiar dacă nu avem dovada leziunilor histologice, iar pacienții cu semne radiologice de eroziuni subperiostale la mână și “vertebra în sandwich” la care fosfataza alcalină este crescută, fosforul normal sau crescut pot fi suspectați de hiperparatiroidism secundar. La aceștia se impune dozarea PTH și eventual biopsia osoasă.

Se poate concluziona că nu în toate cazurile este necesară biopsia osoasă pentru a preciza încadrarea pacienților ca fiind suferinzi de osteomalacie sau hiperparatiroidism secundar.

4.5. Analiza unui lot de pacienți cu hiperparatiroidism secundar sever care au necesitat paratiroidectomie

Material și metodă.

S-a efectuat un studiu de cohortă pe 238 de pacienți dializați la care s-a practicat paratiroidectomie (PTX) subtotală cu autotransplant într-un singur centru, de către un singur chirurg (Conf. Dr. Bogdan Stănescu, Institutul de Endocrinologie „CI Parhon”) într-un interval de 11 ani (1999-2010). Intervenția chirurgicală a fost paratiroidectomia subtotală cu autotransplant de fragment cu pedicul vascularizat la nivelul mușchiului sternocleidomastoidian (în „furculița sternală”) pentru a păstra un grad de funcție paratiroidiană și pentru a ușura reintervenția dacă aceasta devenea necesară. S-au înregistrat date demografice ale pacienților (vârstă, sex), boala renală inițială, durata dializei, simptomatologia, aspectul radiologic al oaselor, date de biochimie (calcemie totală și ionică, fosforemie, fosfataza alcalină, parathormon seric), rezultatul intervenției și supraviețuirea pacienților.

Rezultate

Principalele caracteristici ale lotului urmărit sunt prezentate în **Tabelul nr. V**. Cohorta a inclus pacienți tineri, cu o prevalență scăzută a diabetului, un scor de comorbiditate redus, dar cu o durată mare a dializei.

Tabel nr. V. Caracteristicile cohorței studiate.

Paratiroidectomii	N=238
Urmărire (mediană)	3 [2 - 5] years (N=166)
Caracteristicile pacienților	
Sex (M)	N=109 (46%)
Vârsta (mediană)	54 [44 - 61]
Boala renală inițială	
Glomerulonefrită primitivă	70%
Nefropatie diabetică	0.5%*
Comorbidități (scor Davies)	0.5±0.6
Metoda de substituție a funcției renale	
Hemodializa	97%
Dializa peritoneală	3%
Transplant renal	0%*
Durata medie a dializei (mediană)	8.5 [5 - 12] ani
*Numărul pacienților diabetici și transplantați a crescut ulterior.	

Simptomele sunt prezentate în **Tabelul nr. VI** și au reprezentat cauza principală a acceptării intervenției de către pacienți.

Tabel nr. VI. Simptomatologia pacienților cu hiperparatiroidism secundar sever

Simptom	% pacienți
Dureri osoase	89.0%
Dureri musculare	50.0%
Prurit	10.0%
Calcinoza tumorală	2.6%
Fracturi femurale spontane	3.0%
Arteriopatia calcifică uremică	1.3%

Întrucât majoritatea pacienților au avut hiperparatiroidism sever, au existat modificări radiologice scheletale semnificative (**Tabelul nr. VII**).

Tabel nr. VII. Semne radiologice la pacienții cu hiperparatiroidism secundar sever.

Semn	% pacienți
Subțierea osului cortical	98%
Craniu „sare și piper”	95%
Acroosteoliză	56%
Osteoscleroza corpilor vertebrali	33%
Tumori brune	2%

Indicația pentru paratiroidectomie a fost dată de hiperparatiroidismul secundar sever (PTH >800pg/ml) rezistent la tratamentul medical la pacienți simptomatici. Mediana greutatea glandelor a fost de 3,6g [2,8-5,5]. Morbiditatea postoperatorie precoce a fost scăzută (2 cazuri de hematom cervical).

Durerea a început să scadă imediat postoperator; calcinoza tumorală a regresat în interval de 2-3 luni. Au supraviețuit doi din cei trei pacienți cu arteriopatie calcifică uremică.

PTH, calciul ionic (iCa) și fosfatemia (PO₄) au scăzut (**Tabel nr. VIII**); 95% dintre pacienți au avut iCa <4mg/dl (cu „sindrom de os flămând”). Scăderea calciului a fost corelată invers cu valoarea preoperatorie a PTH ($r=-0.24$; $p<0.0001$).

Tabel nr. VIII. Parametrii biologici preoperator și postoperator precoce

Parametru	PrePTX	PostPTX, precoce
PTH (pg/ml)	1600 [1180-2200]	24 [9-70]
iCa (mg/dl)	5±0,4	3,3±0,5
PO ₄ (mg/dl)	8,2±1	4,6 ±1,2

După o urmărire mediană de 3 ani [2-5] a 166 de pacienți, reintervenția a fost necesară doar la 3 pacienți (1,3%) datorită existenței unor glande mediastinale anterioare ectopice. Chiar și postparatiroidectomie controlul parametrilor metabolismului fosfocalcic a fost dificil (**Tabel nr. IX**). 80% din pacienți aveau PTH<150pg/ml, 15% aveau PTH>800pg/ml, 59% aveau hipocalcemie și 46% aveau hiperfosfatemie.

Tabel nr. IX. Metabolismul fosfo-calcic dupa 2-5 ani de la paratiroidectomie

Parametru	PostPTX, urmărire	În ținta recomandată (K/DIGO)
PTH (pg/ml)	37 [14-110]	5%
iCa (mg/dl)	4,1± 0,6	27%
PO4 (mg/dl)	5,1± 1,3	46%

Doar trei pacienți care au solicitat externarea contrar avizului medical, fără a se fi obținut controlul „sindromului de os flamând”, au decedat la domiciliu în primele 30 de zile postoperator datorită hipocalcemiei, cel mai probabil. Șansele de supraviețuire cumulative au fost de 96 și 86% la 1 și la 5 ani.

Concluzii

Într-o cohortă de pacienți dializați tineri, cu o prevalență joasă a diabetului, cu un scor de comorbiditate mic și cu o durată lungă a dializei, paratiroidectomia subtotală cu autotransplant este o procedură sigură. Riscul de „sindrom de os flamând” a fost proporțional cu valoarea PTH postoperator și a necesitat de obicei internarea pacienților. Paratiroidectomia a avut cel mai mare impact pe simptome și ar putea salva viața pacienților în caz de calcifilaxie distală. Totuși, proporția de pacienți care se află în limitele recomandate de ghiduri pentru metabolismul fosfocalcic la 3 ani postparatiroidectomie a fost redusă și hipoparatiroidismul a fost frecvent. Riscul de recurență este redus.

5. CONCLUZII

1. Durerea este semnalul de alarmă al instalării leziunilor osoase în boala cronică de rinichi (BCR). Durerea este asociată cu semne radiologice sugestive la 59,6% din pacienții cu BCR; apariția semnelor radiologice este însă tardivă.
2. Hiperfosforemia se corelează statistic cu existența leziunilor osoase în BCR.
3. Biopsia osoasă evidențiază și precizează tipul de leziune histologică: osteită fibroasă, osteomalacie sau leziuni mixte.
4. Fracturile survin la 13,4% din pacienții cu BCR față de o incidență de 0,38% la pacienții din populația generală. Apar în general la pacienți care au o durată a dializei de peste 5 ani. Fracturile apărute la pacienții cu BCR consolidează într-o perioadă de timp cu 20-30 de zile mai lungă față de normal și sunt grevate de complicații (neuroalgodistrofie, infecții); recuperarea durează, de asemenea, mai mult.
5. Paratiroidectomia este indicată în hiperparatiroidismul secundar și terțiar; este o procedură sigură și are impact favorabil asupra simptomatologiei și consecutiv calității vieții pacienților cu BCR. Controlul parametrilor biochimici este optim precoce postoperator și scade apoi în timp.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Gorun N. Umărul. Ed Curtea Veche, București, 2005
2. Gorun N. Fracturi maleolare. Ed Curtea Veche, București, 2000.
3. Gorun N. Cotul. Caiete de traumatologie specială. Ed Curtea Veche, București, 2006.
4. Gorun N. Traumatologie osteo-articulară generală. Ed Curtea Veche, București, 2011
5. Voinea A, Gorun N. Practica osteosintezei metalice. Ed Didactică și Pedagogică, București, 1976
6. Rădulescu Al. Fracturi și luxații. Ed de Stat 1952.
7. Niculescu E. Tratamentul fracturilor. Ed Militară 1964.
8. Zaharia C, Ivan Gh, Filipiu E. Osteosinteza în fracturile maleolare și sechelele lor. Indicații și tehnică. Conferința Județeană de Ortopedie și Traumatologie 24 iunie 1978, p 172.
9. Zaharia C. Elemente de patologie a aparatului locomotor. Ed Paideea, București 1994.
10. Hutten D, Duparc J. Fractures de l'extrémité supérieure des deux os de l'avant-bras chez l'adulte. EMCM, fascicul 14043B10, 1990.
11. Duparc J, Valtentin B. Fractures de l'extrémité inférieure de deux os de l'avant-bras de l'adulte. EMCM fascicul 14045B10, 1984.
12. Prie C, Rus i, Baci E. Aplicarea principiului hobanei în osteosinteza fracturilor de olecran, rotulă și maleolare. Consfătuirea Județeană Bacău, 24 iunie 1978, pp 97-98.
13. Kempf D, Dagrenat D, Karger C. Fractures de l'extrémité supérieure du femur. EMCM fascicul 14076A10, 1993.
14. MullerME, Algower M, Willenegger H. Manuel d'osteosynthese – technique AO. Masson Ed, Paris, 1970.
15. Hutten D, Duparc J, Cavagna R. Fractures des plateau tibiaux de l'adulte. EMCM fascicul 14028A10, 1990
16. Vives P, de Lestang M, Hourlier H, Fractures malleolaires de l'adulte. EMCM fascicul 14088E10, 1986.
17. Olivier Herve. Fractures de l'extremite supérieure du humerus. EMCM, vol 2, fascicul 14038A10, 1983
18. Mircescu G, Stănescu B. Surgical or medical therapy for severe hyperparathyroidism of chronic kidney disease? An appraisal of current practice guidelines. *Acta Endocrinol (Buc)* 2010;6(4):541-576.
19. Ursea N. Tratat de nefrologie. Ediția a 2-a. Fundația Română a Rinichiului, 2006.
20. Kuntz D, de Vernejoul MC. Manifestations osseuses de l'insuffisance rénale chronique. Encyclopédie médico-chirurgicale volume I, 14027L10, Masson, Paris, 1985
21. Kanis JA Osteomalacia and chronic renal failure. *J Clin Pathol* 1981;34(11):1295-1307.
22. Grigorie D. Metabolismul fosfo-calcic și al magneziului. În Tratat de fiziopatologie. Saragea M, Perețianu D (Ed) Ed Acad Rom București 1994 p 322-369
23. Grigorie D. Fiziopatologia țesutului osos și a reglării metabolismului fosfo-calcic la nivel osos. În Tratat de fiziopatologie. Saragea M, Perețianu D (Ed) Ed Acad Rom București 1994
24. Heilmayer L. Fiziopatologie specială. Ed. Medicală București 1968
25. Duncan.C.G. Bolile metabolismului. Ed. Medicală București 1966
26. Soru E. Biochimie medicală, Ed Med, ed II București 1959 p 418-421, 452-464
27. Bordier PJ. Evolution of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1975 2 suppl
28. Coburn JW. Renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1980; 17(5):677-693

29. Ritz E, Krempien B, Melils O. Skeletal abnormalities in CRF before and during maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1973; 4:116-127.
30. Coburn JW. Intestinal absorption of calcium and the effect of renal insufficiency. *Kidney Int* 1973; 4: 96-104.
31. Meyrier A, Simon P, Bensman A. Hypercalciurics Encyclopédie médico-chirurgicale volum I, fascicul 14027P104, Masson, Paris, 1989, p 1-4
32. Cassucio C. Osteopatie renali. În: Patologia delle' apparato locomotore. Piccini Editore 1963 p 562-566, 567-572
33. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):2208-18.
34. Dursma SA, Visser WJ. Serum calcium phosphate and alkaline phosphatase and morphometric bone examination in 30 patients with renal insufficiency. *Calcif Tiss Res* 1974;6(2):129-138
35. Teitelbaum SL, Russell JE. The relationship of biochemical and histometric determinants of uremic bone. *Arch Pathol Lab Med* 1978, 138:848-862.
36. Ritz E, Krempien B. Skeletal X-ray findings and bone histology in patients on hemodialysis. *Kidney Int.* 1978, 19(4):311-323.
37. Evans RA, Flynn J. Bone metabolism in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab.* 1982;7(4):207-218.
38. Institutului Național de Statistică,
http://www.rpl2011.djsct.ro/1inceput_s_pdf.php?codj=13&jd=1&idt=7 accesată la 12.09.2013
39. Tsai YC1, Hung CC, Hwang SJ et al. Quality of life predicts risks of end-stage renal disease and mortality in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(5):1621-1626
40. Davison S. Pain in Hemodialysis Patients: Prevalence, Cause, Severity, and Management. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:1239-1247.
41. Antonsen JE, Sherrard DS. Renal osteodystrophy: past and present. *Sem Dial.* 1996;9(4):296-302
42. Virchow R. Kalk-Metastasen. *Arch Pathol Anat Physiol.* 1877;8:103-107
43. Albright F, Drake TG, Sulkowitch HW. Renal osteitis fibrosa cystica. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1937;60:377
44. Gilmour JR. The parathyroid glands and skeleton in renal disease. London, Oxford University Press, 1947
45. Dreskin EA, Fox TA. Adult renal osteitis fibrosa with metastatic calcifications and hyperplasia of one parathyroid gland. *Arch Int Med.* 1959;86:553
46. Parkinson IS, Ward MK, Feest TG, Fawcett RW, Kerr DN. Fracturing osteodystrophy and dialysis encephalopathy: An epidemiological study. *Lancet* 1979;1:406-409
47. Bricker NS, Slatopolsky E, Reiss E, Avioli LV. Calcium, phosphorus and bone in renal disease and transplantation. *Arch Int Med* 1969;123:543-553
48. Silver J, Russell J, Sherwood LM. Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:4270-4272

49. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong A, Dusso A, MacDonald P, Brown A. Phosphate restriction prevents parathyroid cell growth in uremic rats and high phosphate directly stimulates PTH secretion in tissue culture. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:971
50. Zheng Z, Shi H, Jia J et al. Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies. *BMC Nephrology* 2013; 14:199
51. Lee CT, Huang CC, Hsu CY, Chiou TT, Ng HY, Wu CH, Kuo WH, Lee YT. Calcification of the aortic arch predicts cardiovascular and all-cause mortality in chronic hemodialysis patients. *Cardiorenal Med.* 2014 Apr;4(1):34-42.
52. KDIGO CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;(113):S1-130.
53. Moe S, Drüeke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006; 69(11):1945-1953.
54. Brown EM, Gamba G, Riccardi D et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* 1993; 366(6455):575-580
55. Eaton DC, Pooler JP. Vander's renal physiology. 7th Edition. McGraw-Hill, 2009, New York, USA
56. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013;(3):1-150.
57. Moe SM, Drüeke T, Lameire N, Eknoyan G. Chronic kidney disease-mineral-bone disorder: a new paradigm. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007 Jan; 14(1):3-12.
58. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
59. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009 Aug; (113):S1-130.
60. Lee CT, Huang CC, Hsu CY, Chiou TT, Ng HY, Wu CH, Kuo WH, Lee YT. Calcification of the aortic arch predicts cardiovascular and all-cause mortality in chronic hemodialysis patients. *Cardiorenal Med.* 2014 Apr;4(1):34-42.
61. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Clinical epidemiology of parathyroidectomy in hemodialysis patients: The USRDS waves 1, 3, and 4 study. *Hemodialysis Int* 2007;11:62-71.
62. Tominaga Y, Numano M, Tanaka Y et al. Surgical Treatment of Renal Hyperparathyroidism. *Sem Surg Oncol* 1997;13:87-96.
63. Bleyer AJ, Burkart J, Piazza M et al. Changes in Cardiovascular Calcification After Parathyroidectomy in Patients With ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005;46:464-469.
64. Girotto JA, Harmon JW, Ratner LE et al. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2001;130:645-651.
65. Richards ML, Wormuth J, Bingener J, Sirinek K. Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: is there an optimal operative management? *Surgery* 2006;139:174-180.