

Biópsia óssea na doença renal crônica: ainda é uma opção?

Bone biopsy in chronic kidney disease: still an option?

Autor

Tilman B. Drueke ¹ 

¹ INSERM U1018, Team 5, CESP, Paris Saclay University, Paris-Sud Univ, UVSQ, Villejuif, France.

A histomorfometria óssea continua sendo o padrão-ouro na avaliação e distinção dos diferentes tipos de osteodistrofia renal, distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica (DRC-MBD), que também compreende distúrbios do metabolismo mineral e calcificações dos tecidos moles¹. Infelizmente, a histomorfometria óssea depende de biópsias ósseas, um procedimento invasivo. Nenhuma das outras abordagens de diagnóstico atualmente disponíveis, como técnicas de imagem não invasivas ou biomarcadores circulantes, permite uma avaliação igualmente precisa da renovação óssea (*turnover* ósseo) e do status de mineralização. Dito isto, a histomorfometria óssea fornece informações apenas em um determinado momento e biópsias ósseas repetidas são ainda menos bem aceitas pelos pacientes do que uma única. Os biomarcadores em circulação permitem acompanhamento longitudinal da renovação óssea, embora não de mineralização óssea ou volume ósseo. Técnicas modernas de imagem não invasiva permitem uma avaliação precisa do volume e da estrutura óssea cortical e trabecular, mas sua utilidade no diagnóstico da renovação óssea permanece incerta^{2,3}.

Os pacientes claramente preferem procedimentos de diagnóstico não invasivos a uma biópsia óssea. A questão mais importante para o paciente com DRC não é qual é o seu tipo preciso de osteodistrofia renal, mas se as informações fornecidas por uma biópsia permitiriam um tratamento mais adequado e evitariam eventos clínicos como fraturas ósseas, hospitalização e mortalidade.

Carbonara et al. decidiram examinar essa questão usando o Registro Brasileiro

de Biópsia Óssea (REBRABO)⁴. O estudo incluiu 260 pacientes com DRC nos estágios 3-5D e um acompanhamento de 12 a 30 meses. Eles avaliaram os dados clínicos, laboratoriais e de histomorfometria óssea disponíveis e classificaram os achados de biópsia óssea como osteíte fibrosa, osteodistrofia urêmica mista, doença óssea adinâmica ou osteomalácia, com base no status do *turnover* ósseo, mineralização e volume (TMV). As indicações para uma biópsia óssea foram heterogêneas: protocolo de pesquisa em 41%, suspeita de sobrecarga de alumínio em 31%, dor óssea persistente em 13%, hipercalcemia/ fosfatemia inexplicável em 5,4%, fratura óssea não traumática em 4,2%, terapia planejada com bifosfonatos em 3,1% e paratireoidectomia projetada em 2,3% dos pacientes. Os autores avaliaram ainda a presença e o grau de depósitos esqueléticos de alumínio. Um diagnóstico de histomorfometria óssea estava disponível em apenas 67% entre os 260 pacientes incluídos no início do estudo. Osteíte fibrosa e osteodistrofia urêmica mista foram as formas mais prevalentes, presentes em 51% e 26% dos pacientes, respectivamente. Baixo volume ósseo trabecular foi diagnosticado em 44% dos pacientes. Os achados da biópsia óssea foram confrontados com o hormônio da paratireóide sérico (PTH), com 38% dos pacientes na faixa recomendada pela KDIGO, fosfatases alcalinas totais como biomarcadores da renovação óssea, com 62% na faixa KDIGO e 25-hidroxi vitamina D sérica para o status da vitamina D, com 45% na faixa da KDIGO. Hiperfosfatemia esteve presente em 55% e hipercalcemia em 13% dos pacientes.

Submetido em: 21/02/2020.

Aprovado em: 01/03/2020.

Correspondência para:

Tilman B. Drueke
E-mail: tilman.drueke@inserm.fr

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0035>



Os autores não conseguiram encontrar uma associação específica entre a classificação histomorfométrica TMV e sintomas ou sinais, exceto por uma maior prevalência de dor óssea em pacientes com baixo volume trabecular ósseo em comparação àqueles com volume trabecular ósseo normal, e por uma maior prevalência de mialgia na presença de mineralização óssea anormal. A safra de diálise foi considerada um preditor independente de baixo volume trabecular. Curiosamente, houve uma alta prevalência de sobrecarga de alumínio não relacionada ao tipo de osteodistrofia renal, mas associada à terapia de hemodiálise, paratireoidectomia prévia e sexo feminino.

Os resultados foram decepcionantes no que diz respeito a possíveis associações dos achados da histomorfometria óssea com os principais desfechos de interesse, como fratura óssea não traumática, hospitalização e morte. Sete pacientes tiveram fratura, valor esse muito baixo para se chegar a uma possível relação com o tipo de doença óssea. Houve 56 internações durante o período de observação de 12 a 30 meses. Quatorze pacientes morreram, com 38% das mortes sendo por doença cardiovascular. Nenhum dos tipos de osteodistrofia renal foi associado a hospitalização ou mortalidade.

Surgem as seguintes perguntas: a biópsia óssea é útil na previsão dos desfechos do paciente? Somente ferramentas diagnósticas não invasivas de osteodistrofia renal devem ser usadas para tratamento e previsão de resultados? Não há resposta clara ainda, como de costume.

Uma biópsia óssea pode ser muito útil para orientar as opções de tratamento. A diretriz KDIGO de 2017 afirma: “em pacientes com DRC G3a – G5D, é razoável realizar uma biópsia óssea se o conhecimento do tipo de osteodistrofia renal impactar as decisões de tratamento”⁵. Além disso, a diretriz sugere que naqueles com anormalidades bioquímicas da DRC-MBD e baixa DMO e/ou fraturas por fragilidade, pode-se considerar uma biópsia óssea⁵. Como exemplo, a terapia com bifosfonatos é contraindicada em pacientes com DRC com baixa taxa de renovação óssea, mas não quando normal ou alta⁶. O diagnóstico de baixa densidade mineral óssea ou baixo número e espessura trabecular por outras técnicas de imagem certamente é preditivo de fratura óssea, mas não permite distinção entre doença de baixa e alta renovação óssea. Em um estudo recente, mesmo uma combinação de biomarcadores séricos de

renovação óssea e técnicas de imagem não permitiu o diagnóstico preciso do tipo de renovação⁷. Além disso, as técnicas de imagem não fornecem informações sobre a qualidade óssea. Eles são, portanto, de eficácia limitada para o tratamento e prevenção de osteodistrofia e fraturas renais.

O estudo de Carbonara et al., embora sugestivo, não exclui definitivamente a histomorfometria óssea para prever resultados clinicamente importantes em pacientes com DRC⁴. As indicações heterogêneas da biópsia óssea, o tempo de observação relativamente curto e o pequeno número de eventos são as principais limitações, como justamente apontado pelos autores. A inclusão de diferentes estágios da DRC é outra limitação, uma vez que os pacientes com DRC estágio 3 diferem muito, e em muitos aspectos dos pacientes com DRC estágio 5D. Como uma dificuldade adicional, a prevalência relativamente alta de sobrecarga de alumínio nos pacientes REBRABO pode não permitir uma comparação direta com estudos sobre resultados ósseos em pacientes com menor exposição ao alumínio em outras regiões geográficas. Finalmente, embora as fraturas não traumáticas estejam diretamente relacionadas às alterações na qualidade e massa óssea, inúmeras causas, além da doença óssea, contribuem para a hospitalização e a mortalidade.

Em conclusão, a histomorfometria óssea é frequentemente útil no diagnóstico, tratamento e prevenção de fraturas em pacientes com DRC avançada, como apontado novamente em um recente trabalho do grupo da Iniciativa Europeia em Osteodistrofia Renal. Seu papel na previsão de resultados clinicamente importantes para os pacientes é, no entanto, incerto, comparado com o de biomarcadores circulantes e técnicas de imagem.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesses relacionado à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69(11):1945-53.
2. Marques ID, Araujo MJ, Gracioli FG, Reis LM, Pereira RM, Custódio MR, et al. Biopsy vs. peripheral computed tomography to assess bone disease in CKD patients on dialysis: differences and similarities. *Osteoporos Int.* 2017 May;28(5):1675-83.

3. Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC, Bover J, Cohen-Solal M. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int.* 2017 Dec;92(6):1343-55.
4. Carbonara CEM, Reis LM, Quadros KRS, Roza NAV, Sano R, Carvalho AB, et al. Renal osteodystrophy and clinical outcomes: data from the Brazilian Registry of Bone Biopsies – REBRABO. *Braz. J. Nephrol.* 2020 Jan 20; [Epub ahead of print].
5. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017 Jul;92(1):26-36.
6. Ott SM. Therapy for patients with CKD and low bone mineral density. *Nat Rev Nephrol.* 2013 Nov;9(11):681-92.
7. Salam S, Gallagher O, Gossiel F, Paggiosi M, Khwaja A, Eastell R. Diagnostic accuracy of biomarkers and imaging for bone turnover in renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol.* 2018 May;29(5):1557-65.