

Oxalosis ósea y osteodistrofia renal. Evolución de un caso estudiado con biopsia ósea sin decalcificar

V. LORENZO SELLARES, J. M. GONZALEZ POSADA *, M. L. MENDEZ PEREZ, M. MACIA JEREZ y A. TORRES RAMIREZ *.

Sección de Nefrología. Residencia Sanitaria Virgen de Candelaria. Tenerife.

* Servicio de Nefrología. Hospital General y Clínico de Tenerife.

RESUMEN

Este paciente, afecto de hiperoxaluria primaria (HOP) e IRC, desarrolló en su segundo año de hemodiálisis depósitos múltiples de oxalato cálcico (nervio periférico, músculo estriado y vasos), así como una resorción subperióstica importante. La biopsia ósea demostró la presencia de cristales de oxalato a nivel medular, rodeados de macrófagos y células gigantes multinucleadas.

Predominantemente en las áreas vecinas se observaron múltiples lagunas de Howship, hiperosteoidosis, exceso de hueso no laminar y fibrosis medular. En la segunda biopsia practicada 9 meses después, la casi totalidad del espacio medular estaba ocupado por los cristales y la reacción granulomatosa, acompañándose de un aumento secundario de la superficie resorptiva y de la fibrosis medular.

Estos hallazgos y el fracaso de la paratiroidectomía descrito en casos similares sugieren que la excesiva resorción ósea es debida principalmente a la reacción granulomatosa que rodea los cristales más que al hiperparatiroidismo, probablemente a través de la conversión de los macrófagos en osteoclastos.

Nuestra experiencia en más de 40 biopsias óseas de urémicos muestra que estas lesiones son características de HOP, sugiriendo que esta técnica puede ayudar a establecer el diagnóstico de esta enfermedad en los casos que se presenten en IRC.

Palabras clave: Oxalosis. Osteodistrofia renal.

BONE OXALOSIS AND RENAL OSTEODYSTROPHY

SUMMARY

This patient suffering from Primary Hyperoxaluria (PHO) and Chronic Renal Failure (CRF), developed during his 2nd year of hemodialysis multiple deposits of calcium oxalate (peripheral nerve, striated muscle, and vessels) and severe subperiosteal resorption. The bone biopsy showed numerous oxalate crystals in the marrow space surrounded by macrophages and multinucleated giant cells. Multiple Howship's Lacunae, hyperosteoidosis, woven bone excess, and marrow fibrosis, were seen predominantly in areas adjacent to the crystals. 9 months later, the 2nd biopsy showed a nearly complete replacement of the marrow by crystals and increased foreign body giant cell reaction, with a concomitant increase in the resorptive surface and marrow fibrosis. This findings and the failure of parathyroidectomy observed in similar cases, suggest that the excessive bone resorption is mainly due to the granulomatous reaction around the crystals rather than to PTH excess, probably through the conversion of macrophages into osteoclasts.

Our experience with more than 40 bone biopsies from uremic patients, shows this lesion to be distinctive for PHO, suggesting that bone biopsy may be a helpful diagnostic procedure in this disease, mainly in the cases presenting with renal failure.

Key words: Primary hyperoxaluria. Renal osteodystrophy.

Recibido: 21-III-1984.

En forma definitiva: 29-X-1984.

Aceptado: 5-XI-1984.

Correspondencia: Dr. V. Lorenzo Sellares.

Servicio Nefrología.

R. S. Virgen de la Candelaria.

38010 Santa Cruz de Tenerife.

INTRODUCCION

La hiperoxaluria primaria (HOP) es una enfermedad congénita rara, de herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por un déficit enzimático que da lugar a una producción endógena excesiva de oxalato, a una eliminación urinaria elevada del mismo, así como a su depósito en múltiples órganos (oxalosis). En la HOP tipo I se encuentra además elevada la excreción urinaria de glioxilato, mientras que en el tipo II lo hace la de D-glicerato¹. La causa del daño renal en cualquiera de las dos formas es el depósito de oxalato cálcico a nivel tubular, intersticial y del sistema colector, necesitando el 80% de los casos diálisis crónica sobre la segunda o tercera década de la vida¹. Con la insuficiencia renal crónica, a las lesiones propias de osteodistrofia se suman aquéllas secundarias al depósito de oxalato en el hueso, dando lugar a una enfermedad ósea especialmente severa y de la que se dispone de escasa información en la literatura²⁻⁵.

Nuestra intención en el presente trabajo ha sido describir las lesiones histológicas óseas, así como su evolución en el tiempo, estudiadas con biopsia ósea sin decalcificar, en un enfermo con HOP y en diálisis crónica. La evolución histológica ha permitido también profundizar sobre los posibles mecanismos patogenéticos que condicionan la excesiva resorción osteoclástica observada en este caso.

METODOS

La biopsia ósea se practicó en ambas ocasiones ambulatoriamente usando el trocar de Bordier, obteniéndose un cilindro óseo transilial de 7 mm. de diámetro. En más de 150 biopsias practicadas en nuestro medio no se han presentado complicaciones.

Las muestras se fijaron en alcohol absoluto y fueron incluidas en resina poliéster (Polymaster 1209 AC). Con un micrótomó Jung-K se obtuvieron cortes de seis micras de grosor, los cuales se tiñeron con las técnicas de Masson-Goldner, azul de toluidina y de Maloney para investigar la presencia de aluminio, siendo también examinados con luz polarizada.

Los niveles plasmáticos de calcio total se midieron por espectrofotometría de absorción atómica y los de fósforo y fosfatasa alcalina por los métodos estándar. La PTH carboxi-terminal se determinó por RIA (Inmunonuclear Corporation, Minnesota). El oxalato en orina se midió siguiendo una modificación del método de KOEHL⁹.

CASO CLINICO

Varón de 22 años de edad, con antecedentes de consanguinidad en sus padres y de litiasis renal recidivante en dos de sus tres hermanos por hiperoxaluria primaria (oxalato en orina de 120 y 150 mg/día, respectivamente). Fue visto por vez primera en el hospital por insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada, siendo entonces incluido en programa de hemodiálisis crónica (HDC). Se objetivó una nefrocalcinosis bilateral y la escasa diuresis residual impidió la determinación de oxalato en orina. Los datos analíticos se resumen en la tabla I. La radiología de la

TABLA I

| | Ca (mg/dl.) | PO ₄ (mg/dl.) | FA (U/l.) | PTH (C terminal) |
|---|----------------|-----------------------------|--------------|---------------------|
| 1 | 8 | 7 | 52 | — |
| 2 | 8,3 | 6,2 | 49 | 4,5 |
| 3 | 10 | 7,3 | 66 | 6,8 |

1: al comienzo de HDC. 2: en la primera biopsia. 3: en la segunda biopsia. Ca = calcemia. PO₄ = fosforemia. FA = fosfatasa alcalina. Valores normales: FA = 12,4-35 U/l. PTH = 0,2-1,3 ng/ml.

mano resultó normal y no se detectaron calcificaciones de partes blandas. Fue tratado con 1 g. de calcio elemento al día, Al (OH)₃ oral y 300 mg/día de piridoxina. Durante su segundo año de HDC desarrolló dolores óseos progresivos y los niveles plasmáticos de fósforo persistían elevados (> 6,5 mg/dl.) a pesar de la reducción de su ingesta y de dosis elevadas de Al (OH)₃ (7,2 g/día). En la radiografía de la mano aparecieron calcificaciones vasculares extensas, así como resorción subperióstica y acrosteólisis avanzada, observándose además en los metacarpianos las típicas bandas metafisarias radiopacas de la oxalosis ósea⁵. Paralelamente apareció una neuropatía periférica, destacando en la biopsia del nervio periférico la presencia de abundantes cristales de oxalato cálcico en las células de Schwann y en el músculo estriado⁶. A los 23 meses de HDC se practicó la primera biopsia ósea, resumiéndose en la tabla I los parámetros bioquímicos.

Se intentó el tratamiento con 1α(OH)₂D₃ (1 µg/día), manteniéndose la restricción de fósforo y las dosis elevadas de Al (OH)₃, pero a los pocos días apareció prurito intenso siendo el calcio = 11,2 mg/dl. y el PO₄ = 8 mg/dl. Varios intentos posteriores usando la misma dosis a días alternos también fracasaron. Nueve meses más tarde se realizó la segunda biopsia ósea, observándose en el tiempo transcurrido un empeoramiento clínico y radiológico. Los datos analíticos en ese momento se expresan en la tabla I.

Resultados histológicos

En la primera biopsia y al examen con luz polarizada el espacio medular estaba ocupado por múltiples cristales de oxalato cálcico con aspecto de agujas, aislados o agrupados en forma de estrella (fig. 1). Ocasionalmente también se encontraron en el osteoide. A nivel medular cuando los cristales aparecían agrupados se encontraban rodeados de una reacción granulomatosa a cuerpo extraño con células gigantes multinucleadas, macrófagos

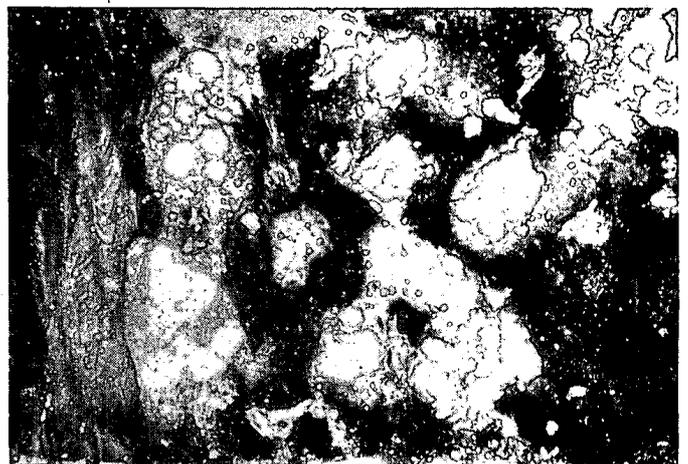


Fig. 1.—Depósitos de oxalato cálcico a nivel medular y óseo (luz polarizada, azul de toluidina, X 65).

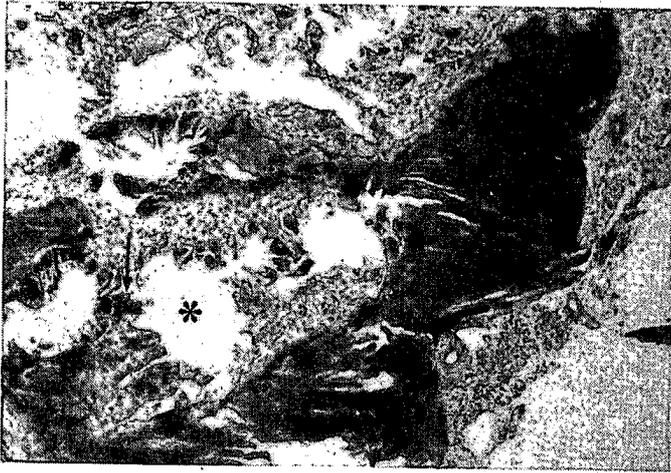


Fig. 2.—Primera biopsia ósea. Depósitos medulares de oxalato (*) rodeados de células gigantes multinucleadas (→) y fibrosis medular. Obsérvese la resorción osteoclástica en la superficie ósea vecina (♦). En gris claro se tiñe el hueso mineralizado y en gris oscuro el osteoide (Masson-Goldner, X 100).

gos, fibroblastos y fibrosis medular (fig. 2). Las trabéculas óseas mostraban un incremento de su superficie resortiva, visualizándose numerosas lagunas de Howship con osteoclastos activos, resultando especialmente llamativo en las zonas vecinas a los granulomas (fig. 2). No se observó osteomalacia, pues aunque existía una clara hiperosteoidosis, nunca se contaron más de cuatro laminillas de osteoide, existía un predominio de hueso no laminar, y con azul de toluidina el frente de mineralización mostraba una extensión normal. En éste no se descubrieron depósitos de aluminio.

En la segunda biopsia destacó el incremento del depósito de oxalato y de la reacción granulomatosa que ocupaban la casi totalidad del espacio medular, asociándose un aumento secundario en la extensión de la superficie resortiva. Con frecuencia apareció osteoide, a veces mineralizado, englobando y formando un todo con la reacción granulomatosa (fig. 3).

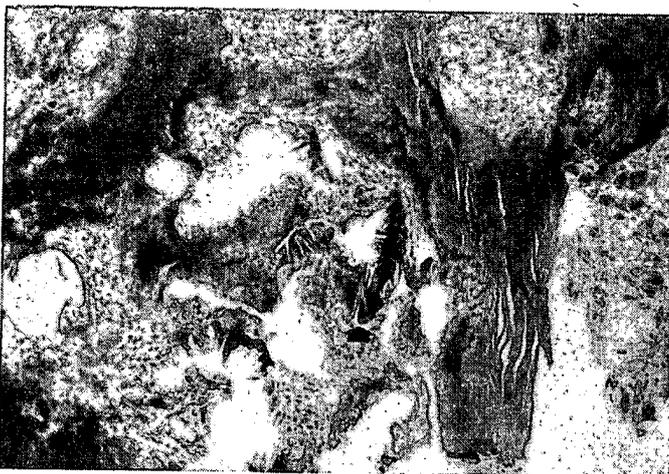


Fig. 3.—Segunda biopsia ósea. Junto al incremento de los depósitos de oxalato y de la resorción ósea, obsérvese la presencia de osteoide intentando englobar dichos depósitos (Masson-Goldner, X 100).

DISCUSION

Cuando este enfermo con hiperoxaluria primaria (HOP) e IRC entró en programa de HDC no se objetiva-

ron signos radiológicos de osteodistrofia renal ni de oxalosis ósea. Sin embargo, a lo largo de su segundo año de diálisis apareció una hiperfosforemia resistente al tratamiento y una resorción subperióstica importante, en principio imputable a la osteodistrofia renal (ODR). Simultáneamente aparecieron depósitos de oxalato en el nervio periférico, músculo esquelético y presumiblemente vasos, a la vez que se observaron las típicas bandas metafisarias radiopacas de la oxalosis ósea⁵ en algunos huesos largos. La biopsia ósea, además de demostrar el depósito de oxalato a nivel medular y óseo (fig. 1), ayudó a conocer la importancia relativa de este proceso con respecto a la ODR en la génesis de las lesiones óseas. Si bien el aspecto histológico era el de una osteitis fibrosa con aumento de la superficie resortiva, fibrosis medular, hiperosteoidosis y exceso de hueso no laminar, estos cambios eran especialmente severos en las superficies óseas vecinas a los acúmulos de oxalato, los cuales estaban rodeados por macrófagos y células gigantes multinucleadas (fig. 2), de manera similar a como se ha descrito previamente^{2, 4}. En la segunda biopsia se observó no sólo un incremento de los depósitos de oxalato y de la reacción granulomatosa que llevaron a la ocupación de gran parte del espacio medular, sino también un aumento secundario de la superficie resortiva ósea (fig. 3). La aparición de osteoide, a veces mineralizado, intentando englobar los depósitos de oxalato no es más que la expresión de la evolución de las lesiones, como lo es la osificación de otras lesiones de inflamación crónica². Cuando en casos similares se ha practicado una paratiroidectomía total o subtotal, la enfermedad ósea ha seguido su curso, pudiendo incluso añadirse una osteomalacia^{2, 4}.

Estos hallazgos sugieren que la excesiva resorción ósea es debida principalmente a la reacción granulomatosa a cuerpo extraño que rodea a los cristales de oxalato más que al hiperparatiroidismo, probablemente a través de la transformación de los macrófagos en osteoclastos como ha sido ampliamente documentado⁷. Existen evidencias de que el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ estimula dicha transformación⁷, pudiendo explicar, al menos en parte, la rápida aparición de hipercalcemia en nuestro caso tras el tratamiento con $1\alpha\text{OH D}_3$.

En la uremia se han descrito casos aislados de depósitos secundarios de oxalato en la médula ósea⁸. Sin embargo, MATHEWS y cols.³ al analizar más de 300 biopsias óseas de urémicos encontraron que la presencia de cristales de oxalato en la médula con la reacción a cuerpo extraño acompañante fue diagnóstica de HOP. De manera similar en más de 40 biopsias óseas de enfermos en diálisis estudiadas por nosotros, sólo en el caso aquí descrito se encontraron depósitos de oxalato. Esto sugiere que la biopsia ósea percutánea es un método seguro y sencillo que puede ayudar a establecer el diagnóstico de HOP en los casos que se presenten con IRC y no sea posible o concluyente el estudio familiar.

BIBLIOGRAFIA

1. William HE, Smith LH Jr. Primary Hyperoxaluria. En: Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S. (Eds.). *The Metabolic Basis of Inherited diseases*, pp. 182-204. New York. Mc Graw-Hill, 1978.
2. Gherardi G, Poggi A, Sisca S, Calderaro V, Bonucci E. Bone oxalosis and Renal Osteodystrophy. *Arch Pathol Lab Med* 104:105-111, 1980.
3. Mathews M, Stauffer M, Cameron EC, Maloney N, Sherrard DJ. Bone biopsy to diagnose hyperoxaluria in patients with Renal Failure. *Annals of Int Med* 90:777-779, 1979.
4. Breed A, Chesney R, Friedman A, Gilbert E, Langer L, Lattoraca R. Oxalosis-induced Bone Disease: A complication of transplantation and prolonged survival in Primary Hyperoxaluria. *J Bone Joint Surgery* 63:310-316, 1981.
5. Lagier R, Revele P, Schoenboeiner A. Calcium Oxalate Deposition in Growing Bone: Anatomical and Radiological Study in a case of Primary Oxalosis. *Metab Bone Dis Rel Res* 4:49-59, 1982.
6. Lorenzo Sellarés V, Alvarez Argüelles H, Díaz Flores L. Neuropatía periférica en un enfermo con hiperoxaluria primaria o insuficiencia renal terminal. Estudio ultraestructural del nervio periférico. *Morfología normal y patológica* 5:353-362, 1981.
7. Haussler MR, Dokoh S, Mangelsdorf DJ, Donaldson CA, Pike W. Vitamin D Metabolites: New Physiologic and clinical insights. In «Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism». Frame B., Potts J. (Eds.). Excerpta Médica, Amsterdam, 1983.
8. Milgram JW, Salyer WR. Secondary oxalosis of bone in chronic renal failure. A histopathological study of three cases. *J Bone Joint Surg* 56:387-395, 1974.
9. Koehl C, Abecassis J. Determination of oxalic acid in urine by atomic absorption spectrophotometry. *Clin Chim Acta* 71-77, 1976.