



# La placa de crecimiento en la insuficiencia renal crónica

F. Santos, M. Fernández Fuente y E. Carbajo

Facultad de Medicina y Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo y SESPA. Oviedo. Asturias.

## RESUMEN

*Se han descrito diversas alteraciones en la placa de crecimiento de la tibia de ratas jóvenes urémicas por nefrectomía subtotal, un modelo experimental de hipocrecimiento secundario a fallo renal crónico ampliamente utilizado. En nuestra experiencia, la uremia severa se acompaña de un marcado aumento en la altura del cartílago de crecimiento consecutivo a un acusado incremento de la zona de condrocitos hipertróficos. Esta elongación del cartílago no se observa consistentemente en todos los estudios lo que puede depender de diferentes condiciones experimentales. Con independencia del tamaño del cartílago epifisario, el hipocrecimiento de la insuficiencia renal crónica se asocia a una alteración en la dinámica de la placa con disminución tanto del ritmo de aposición de hueso primario en el extremo metafisario del cartílago de crecimiento como de la producción y progresión de los condrocitos desde la zona germinal hasta la hipertrófica adyacente al hueso. Esta dinámica anormal se acompaña de una irregular interfase hueso-cartílago y de alteración del proceso de maduración de los condrocitos evidente tanto por criterios morfológicos como por disminución de marcadores de maduración condrocitaria, por ejemplo, colágeno X. Los hallazgos microscópicos indican también una perturbación del fenómeno fisiológico de invasión capilar y formación de nuevo tejido óseo en la esponjosa primaria, aunque los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular, valorados por inmunohistoquímica, no han demostrado que estén modificados en la placa de crecimiento de ratas urémicas con respecto a los controles. El significado de estos hallazgos en relación con la patogenia del hipocrecimiento del fallo renal crónico está aún por aclarar.*

**Palabras clave:** *Fallo renal crónico. Crecimiento. Placa de crecimiento. Uremia. Ratas.*

## THE GROWTH PLATE IN CHRONIC RENAL FAILURE

### SUMMARY

*Several alterations have been reported in the growth plate of young rats rendered uremic by subtotal nephrectomy, a widely used experimental model of growth failure secondary to renal insufficiency. In our lab's experience, uremia is associated with a markedly increased growth plate height which results from an*

**Correspondencia:** Dr. Fernando Santos  
Pediatria  
Facultad de Medicina  
C/ Julián Clavería, 6  
33006 Oviedo. Asturias  
E-mail: fsantos@correo.uniovi.es

*elongation of the hypertrophic zone. These findings are not consistently observed in all studies, likely because of the different experimental conditions. Regardless of growth plate size, growth retardation induced by chronic renal failure is accompanied by an alteration of the dynamics of the growth plate with a decreased bone apposition rate at the metaphyseal end of growth cartilage and slower production and progression of chondrocytes from the resting zone up to the most distal hypertrophic zone adjacent to bone. These abnormal dynamics are associated with an irregular bone-cartilage interface and a disturbed process of chondrocyte maturation which becomes evident by a morphological criteria and by depressed expression of markers of chondrocyte maturation such as collagen X. The microscopic findings also suggest a disturbed process of capillary invasion, which precedes formation of new osseous tissue in the primary spongiosa, although the levels of vascular endothelial growth factor, as measured by immunohistochemistry, have been reported to be similar in the growth plate of uremic and control rats. The meaning of these findings in the pathogenesis of growth impairment secondary to chronic renal failure remains to be determined.*

**Key words: Chronic renal failure. Growth. Growth plate. Uremia. Rats.**

## INTRODUCCIÓN

A pesar de que el hipocrecimiento es una manifestación frecuente e importante de la insuficiencia renal crónica (IRC) cuando ésta se presenta en la infancia, y de que la placa de crecimiento de los huesos largos es el órgano donde tiene lugar el crecimiento longitudinal, sólo se ha publicado un reducido número de artículos que analicen la estructura y dinámica del cartílago de crecimiento en la IRC. La razón para esta escasez de artículos radica seguramente en que la placa de crecimiento es un tejido complicado de manejar y procesar correctamente en el laboratorio y en la dificultad de obtener muestras en humanos. De hecho, todos los estudios publicados hasta la fecha se han realizado en un modelo experimental de uremia por nefrectomía subtotal en ratas<sup>1-13</sup>.

Los condrocitos del cartílago de crecimiento se disponen en columnas verticales paralelas que constituyen las unidades funcionales del crecimiento en longitud del hueso. El condrocito pasa en cada columna a través de todas las etapas de su ciclo vital experimentando cambios en su forma y actividad. La progresión del condrocito está sincronizada entre las diferentes columnas de forma que se pueden distinguir horizontalmente tres estratos: zona germinal, de reserva o de células madre, zona proliferativa y zona hipertrófica o de maduración. En la fase final de la hipertrofia, los condrocitos inician la mineralización de la matriz de los septos longitudinales que separan las columnas. Un 30% de estos septos calcificados sirven como andamio para la formación de las trabéculas óseas primarias y el 70% se reabsorben por condroclastos y osteoclastos<sup>14</sup>.

En la experiencia de nuestro grupo, cuando se contempla la metafisis proximal de la tibia de una rata joven con intensa uremia, tanto a simple vista como a bajo aumento en el microscopio, lo más llamativo es el marcado aumento de la altura del cartílago de crecimiento. Como puede apreciarse en la figura 1, este aumento se produce a expensas del incremento en el tamaño de la zona hipertrófica y es en gran medida específico de la uremia *per se* ya que no se observa en ratas de similar edad y sexo con función renal normal y acidosis metabólica o malnutrición, ambas manifestaciones frecuentes de la IRC<sup>9,15</sup>. Este hallazgo no es, sin embargo, consistentemente encontrado en la literatura ya que se han notificado placas de ratas urémicas de mayor<sup>1,5,9,11,12</sup>, igual<sup>2-4,7,8,10,11,13</sup> y menor<sup>6,8</sup> tamaño que las de animales control. Las razones de esta discrepancia no son claras y pueden guardar relación con diferentes condiciones experimentales tales como duración de la IRC, edad y sexo de las ratas, contenido de calcio y fósforo de la dieta, así como con el grado de hiperparatiroidismo y la intensidad del fallo renal alcanzado.

En cualquier caso, el tamaño del cartílago epifisario ofrece una información limitada y de escaso significado ya que hay que contemplar a la placa de crecimiento como una estructura dinámica que resulta del equilibrio entre dos vectores, uno que representa la aposición de nuevo hueso en el extremo metafisario de la placa y otro que viene determinado por la producción de nuevo cartílago en el extremo epifisario. En una situación de hipocrecimiento el vector de adición de nuevo hueso tiene forzosamente que estar disminuido. Si el ritmo de

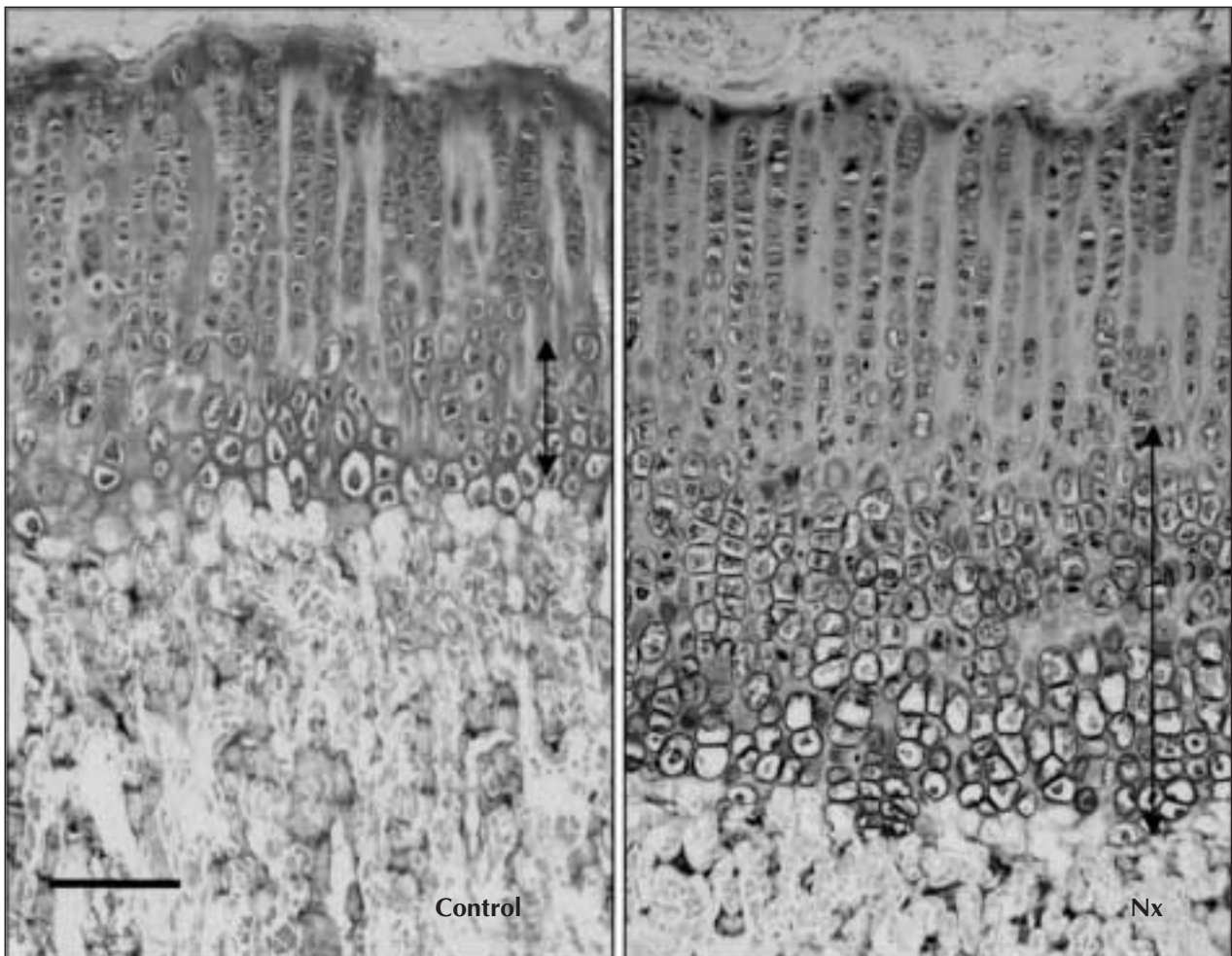


Fig. 1.—Aspecto microscópico de una sección representativa del cartílago de crecimiento proximal de la tibia en ratas jóvenes con uremia severa e hipocrecimiento secundario (Nx). En comparación con la sección procedente de un animal control, es de notar el alargamiento de la placa a expensas de la zona hipertrófica como indican las flechas que marcan los límites de ambas. Tinción azul alcian-safranina. Barra de calibración 100  $\mu$ m.

producción y progresión de nuevos condrocitos no se enlentece, la altura de la placa aumenta. Sin embargo, para evitar un perpetuo incremento de la misma, el vector de producción de cartílago tiene que reducirse y hacerse igual al de aposición de hueso. Así, con independencia del tamaño de la placa, se alcanza un nuevo equilibrio en el que tanto la formación de hueso en la esponjosa primaria como la producción y avance de los nuevos condrocitos se equiparan por debajo de los valores normales.

Hay pues que analizar las alteraciones ocasionadas por la IRC en la placa de crecimiento en función de los dos vectores mencionados. Mediante marcaje con bromodeoxiuridina no se ha observado

una disminución del número de condrocitos proliferativos en la IRC en comparación con los controles<sup>9</sup>. Sin embargo, datos indirectos apuntan hacia una posible disminución de la proliferación celular en el cartílago de crecimiento del animal urémico. Así, en la placa de crecimiento de ratas urémicas se ha encontrado disminución de la expresión del receptor de hormona de crecimiento<sup>10</sup> y de los niveles de ARN mensajero del factor de crecimiento semejante a la insulina I<sup>4</sup>. Ya que la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento semejante a la insulina I se consideran potentes reguladores de la expansión clonal y proliferación de condrocitos en el cartílago de crecimiento cabría esperar una menor tasa de proliferación en el cartílago de los

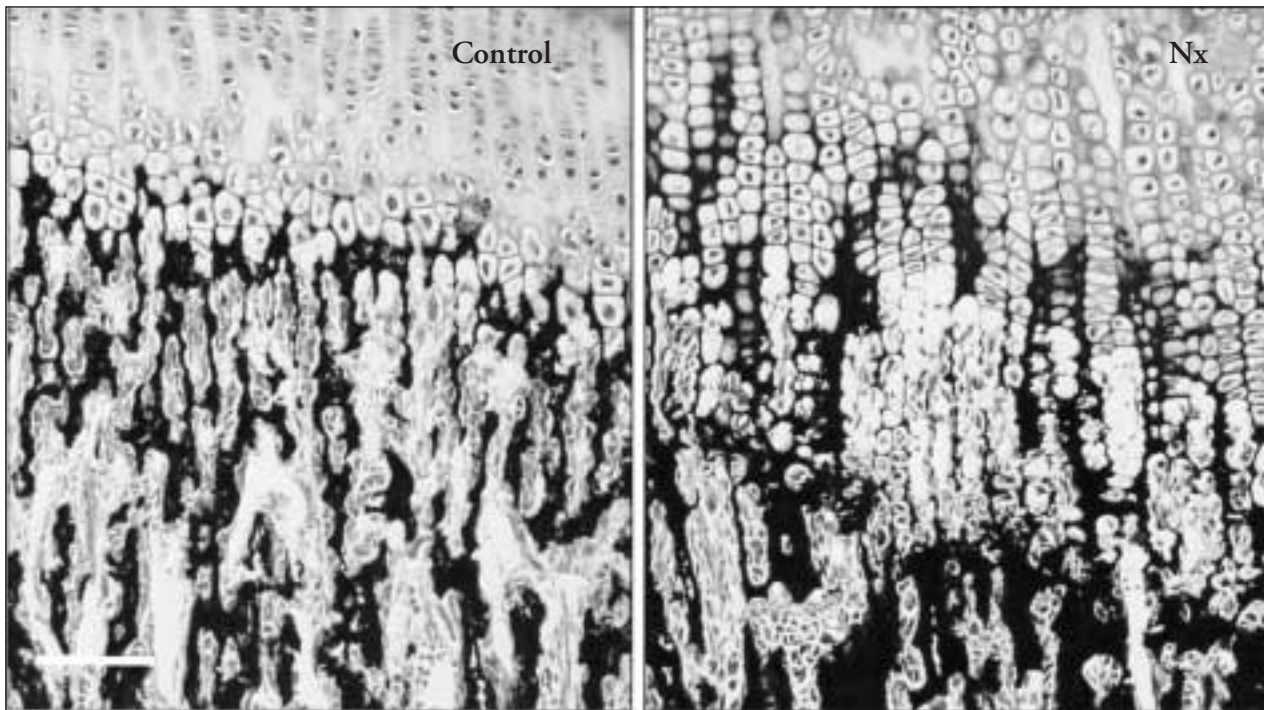
**Tabla I.** Alteraciones inducidas por la uremia en el proceso de maduración y progresión de los condrocitos a través de la placa de crecimiento. Los condrocitos de las ratas con insuficiencia renal crónica (IRC) alcanzan un menor tamaño, avanzan más lentamente y se recambian diariamente en menor número, en comparación con los de ratas controles alimentadas *ad libitum* o recibiendo la misma cantidad de pienso que las ratas IRC. Los datos son media  $\pm$  DE. \* significa  $p < 0,05$ . Modificado de referencia<sup>9</sup>.

	Control	Malnutrición	IRC
Volumen condrocito distal ( $\mu^2$ )	16.303 $\pm$ 1.483	14.466 $\pm$ 1.521	12.080 $\pm$ 1.158*
Recambio celular por columna y día	8,0 $\pm$ 1,6	7,2 $\pm$ 1,1	5,4 $\pm$ 0,9*
Duración fase hipertrófica (h)	32,1 $\pm$ 6,7	34,8 $\pm$ 5,1	89,0 $\pm$ 15,2*
Velocidad de avance celular ( $\mu$ /h)	11,3 $\pm$ 2,7	10,1 $\pm$ 2,5	7,4 $\pm$ 2,2*

animales urémicos. Por el contrario, como se muestra en la tabla I, la alteración en el proceso de maduración de los condrocitos y el enlentecimiento de su progresión a través de las columnas del cartílago de crecimiento se han puesto claramente de mani-

fiesto mediante un detallado análisis histomorfométrico y cinético de la placa tibial proximal de ratas jóvenes con uremia severa e hipocrecimiento secundario<sup>5,9</sup>. Esta alteración de la maduración se acompaña de un marcado desorden en la interfase hueso metafisario-cartílago de crecimiento con pérdida de la disposición en paralelo de las columnas celulares y de las trabéculas óseas, presencia de pilas de condrocitos aplanados en el tejido óseo, etc. (fig. 2). En consonancia con estos hallazgos la expresión de colágeno X, un marcador de condrocitos maduros, se ha encontrado disminuida en la uremia<sup>8,12</sup>. Es también de notar que estudios de hibridación *in situ* han demostrado una disminución de los niveles de ARNm del receptor de hormona paratiroidea y de su péptido relacionado en la placa de ratas urémicas<sup>6,8</sup>. Este hallazgo, aunque también sugestivo de una maduración alterada, iría sin embargo más a favor de un proceso de aceleración de la progresión del cartílago y de su sustitución por hueso<sup>16</sup>.

En relación con el vector dinámico de aposición de nuevo hueso, los hallazgos morfológicos de una anormal disposición de las trabéculas óseas primarias y una menor actividad de remodelado, indicada por una disminución de las células positivas a fosfatasa ácida tartrato resistente, apoyan su reduc-



**Fig. 2.**—Aspecto microscópico de una sección representativa de la interfase hueso metafisario-cartílago de crecimiento en la metafisis proximal de la tibia de ratas urémicas (Nx). Es de notar el evidente desorden que se observa en comparación con la sección procedente de un animal control. Tinción von Kossa. Barra de calibración 100  $\mu$ m.



ción. Sin embargo, no se ha demostrado una disminución en la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular en la placa de crecimiento<sup>13</sup> un factor potencialmente importante en el control de la llegada de las yemas capilares que preceden al tejido óseo en el proceso de osificación endocondral.

En definitiva, la IRC provoca cambios profundos en la estructura y dinámica de la placa de crecimiento de los huesos largos. La alteración del proceso de hipertrofia y maduración de los condrocitos es morfológicamente muy evidente. Su significado, y cómo afecta el medio urémico a la normal interacción entre la esponjosa primaria y el cartílago de crecimiento adyacente son temas aún pendientes de aclarar y cuya investigación debe contribuir a clarificar el mecanismo del hipocrecimiento en los pacientes con fallo renal crónico.

### Agradecimientos

Parcialmente financiado por una ayuda del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 00/0140) y por la Fundación Nutrición y Crecimiento.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Mehls O, Ritz E, Gilli G, Schmidt-Gayk H, Krempien B, Kourist B, Wesch H, Prager P: Skeletal changes and growth in experimental uremia. *Nephron* 18: 288-300, 1977.
2. Mehls O, Ritz E, Hunziker EB, Eggli P, Heinrich U, Zapf J: Improvement of growth and food utilization by human recombinant growth hormone in uremia. *Kidney Int* 33: 45-52, 1988.
3. Kovacs G, Fine RN, Worgall S, Schaefer F, Hunziker EB, Skottner-Lindun A, Mehls O: Growth hormone prevents steroid-induced growth depression in health and uremia. *Kidney Int* 40: 1032-1040, 1991.
4. Hanna JD, Santos F, Foreman JW, Chan JC, Han VK: Insulin-like growth factor-I gene expression in the tibial epiphyseal growth plate of growth hormone-treated uremic rats. *Kidney Int* 47: 1374-1382, 1995.
5. Cobo A, Carbajo E, Santos F, García E, López JM: Morphometry of uremic rat growth plate. *Miner Electrolyte Metab* 22: 192-195, 1996.
6. Urena P, Ferreira A, Morieux C, Druke T, De Vernejoul MC: PTH/PTHrP receptor mRNA is down-regulated in epiphyseal cartilage growth plate of uremic rats. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2008-2016, 1996.
7. Kovacs GT, Oh J, Kovacs J, Tonshoff B, Hunziker EB, Zapf J, Mehls O: Growth promoting effects of growth hormone and IGF-I are additive in experimental uremia. *Kidney Int* 49: 1413-1421, 1996.
8. Sánchez CP, Salusky IB, Kuizon BD, Abdella P, Juppner H, Goodman WG: Growth of long bones in renal failure: roles of hyperparathyroidism, growth hormone and calcitriol. *Kidney Int* 54: 1879-87, 1998.
9. Cobo A, López JM, Carbajo E, Santos F, Álvarez J, Fernández M, Weruaga A: Growth plate cartilage formation and resorption are differentially depressed in growth retarded uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 10: 971-979, 1999.
10. Edmondson SR, Baker NL, Oh J, Kovacs G, Werther GA, Mehls O: Growth hormone receptor abundance in tibial growth plates of uremic rats: GH/IGF-I treatment. *Kidney Int* 58: 62-70, 2000.
11. Sánchez CP, Kuizon BD, Abdella PA, Juppner H, Salusky IB, Goodman WG: Impaired growth, delayed ossification, and reduced osteoclastic activity in the growth plate of calcium-supplemented rats with renal failure. *Endocrinology* 141: 1536-1544, 2000.
12. Álvarez J, Balbín M, Fernández M, López JM: Collagen metabolism is markedly altered in the hypertrophic cartilage of growth plates from rats with growth impairment secondary to chronic renal failure. *J Bone Miner Res* 16: 511-524, 2001.
13. Sánchez CP, He YZ: Alterations in the growth plate cartilage of rats with renal failure receiving corticosteroid therapy. *Bone* 30: 692-698, 2002.
14. Parfitt AM: Misconceptions (1): Epiphyseal fusion causes cessation of growth. *Bone* 30: 337-339, 2002.
15. Carbajo E, López JM, Santos F, Ordóñez FA, Niño P, Rodríguez J: Histological and dynamic changes induced by chronic metabolic acidosis in the rat growth plate. *J Am Soc Nephrol* 12: 1228-1234, 2001.
16. Lanske B, Karaplis AC, Lee K, Luz A, Vortkamp A, Pirro A, Karperien M, Defize LHK, Ho C, Mulligan RC, Abou-Samra AB, Juppner H, Segre GV, Kronenberg HM: PTH/PTHrP receptor in early development and Indian hedgehog-regulated bone growth. *Science* 273: 663-665, 1996.