

# La biopsia ósea sin descalcificar en el estudio de la osteodistrofia renal

V. Lorenzo Sellares\* y A. Torres Ramírez\*\*

\* Hospital de la Seguridad Social Virgen de Candelaria, de Tenerife.

\*\* Hospital General y Clínico de Tenerife.

El hueso es una forma de tejido conectivo constituido por una matriz colágena mineralizada y células especializadas. Si bien sus funciones son especialmente de sostén, también participa en la homeostasis de los iones divalentes desempeñando un papel metabólico activo.

La dinámica ósea se realiza a través de las unidades de remodelado óseo (URO), que ocurren a lo largo de todo el perímetro trabecular y en las osteonas corticales. Estas URO básicamente consisten en la sustitución del hueso viejo por hueso nuevo en el mismo sitio anatómico. De esta forma, el 10 % del esqueleto se renueva anualmente en el adulto joven. El remodelado óseo comprende dos fases (fig. 1A): una resortiva, llevada a cabo por los osteoclastos excavando las lagunas de Howship, y una formativa, donde los osteoblastos sintetizan osteoide rellenando las cavidades dejadas por los osteoclastos. Este osteoide subsecuentemente se mineraliza cerrando el ciclo<sup>1-6</sup>.

Las enfermedades metabólicas óseas son aquellos desórdenes que afectan el remodelado y la función del hueso, secundarias a alteraciones en los mecanismos homeostáticos y hormonas reguladoras. Para su conocimiento y comprensión es necesario el estudio de la estructura y dinámica ósea. Hasta 1960, las biopsias óseas no podían ser procesadas sin descalcificación previa, lo que hacía imposible alcanzar tal objetivo. El desarrollo de técnicas especiales de inclusión utilizando resinas poliéster (metacrilato, polymaster®) han permitido la fijación del tejido óseo calcificado en un medio de sostén de consistencia parecida a la del hueso, lo que posibilitó su corte en micrótomos especiales sin fracturas ni artefactos<sup>7</sup>. Con esta técnica no sólo se puede diferenciar el osteoide del hueso mineralizado, sino que también hace posible la aplicación de técnicas histoquímicas, como es el caso de la tinción para el aluminio (ácido aurin-tricarboxílico)<sup>8</sup>, o los estudios di-

námicos empleando el doble marcaje con tetraciclina<sup>9</sup>.

La cuantificación de los parámetros histomorfométricos de interés diagnóstico se hace por medio de la histomorfometría. Esta se basa en los principios establecidos por el geólogo francés Delesse. Según su teorema se pueden deducir estructuras tridimensionales partiendo de secciones bidimensionales infinitamente delgadas, de tal manera que fracciones de superficie son iguales a fracciones de volumen, reconstruyendo así la tercera dimensión<sup>10</sup>. Existen gradillas especiales que, incorporadas al ocular del microscopio, se proyectan sobre la muestra y reducen complejas mediciones al simple conteo de puntos e intersecciones (fig. 1B)<sup>10-12</sup>.

El sitio habitual de extracción de la biopsia es la cresta ilíaca empleando la técnica transilial<sup>13</sup>; se puede hacer de forma ambulatoria y está prácticamente exenta de complicaciones<sup>14</sup>.

## Patología de la osteodistrofia renal

El término osteodistrofia renal (ODR) se aplica en sentido genérico a todas las variedades de enfermedades esqueléticas que aparecen como consecuencia de la insuficiencia renal crónica. Estas incluyen la osteítis fibrosa (OF), la osteomalacia (OM), la osteoclerosis (OS) y la osteoporosis (OP)<sup>15</sup>. La OF y la OM son cambios cualitativos de la estructura ósea, en tanto que la OS y OP son variaciones cuantitativas de la masa ósea, sin que necesariamente se afecte la estructura íntima del hueso<sup>6</sup>.

**Osteítis fibrosa:** Se debe al hiperparatiroidismo secundario, aparece en etapas precoces de la insuficiencia renal y se observa en el 80-90 % de los urémicos terminales<sup>15,16</sup>. Histológicamente destaca un elevado recambio con incremento del número de URO, donde el hueso laminar normal es sustituido por hueso no laminar y fibrosis medular. Asimismo aparece un aumento de las superficies resortivas con osteoclastos gigantes multinucleados y exceso de osteoide con osteoblastos activos (fig. 2).

**Osteomalacia:** Es el término que se da a los defec-

Correspondencia: Dr. V. Lorenzo Sellares.  
Urb. Ifara, 1.ª fase, B-4.  
Santa Cruz de Tenerife.

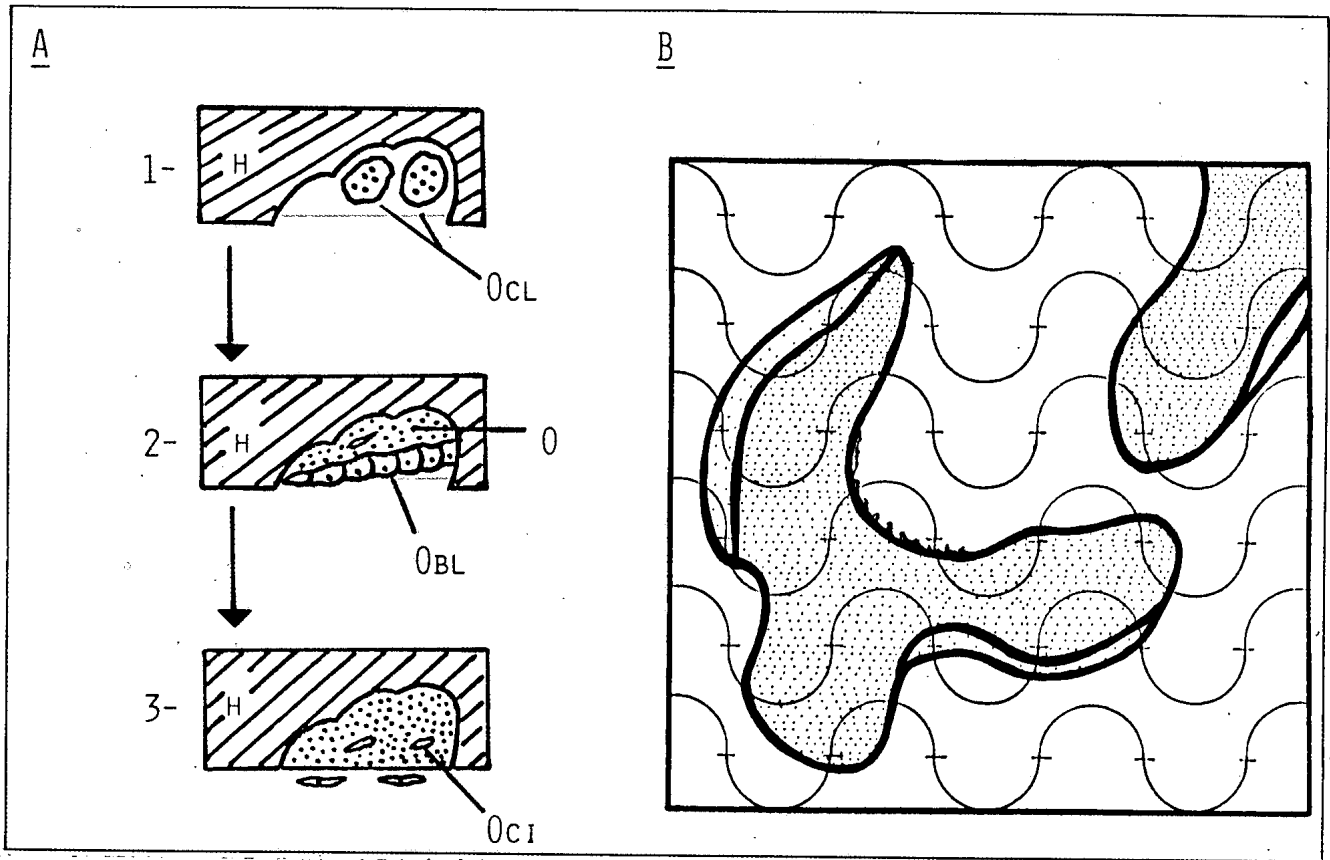


Fig. 1A.—1: Fase de resorción osteoclástica. 2: Osteoblastos sintetizando osteoide. 3: Subsecuente mineralización. H: Hueso mineralizado. O: Osteoide. Ocl: Osteoclasto. Obl: Osteoblasto. Oci: Osteocito.  
 Fig. 1B.—Gradilla ocular superpuesta a la muestra para su cuantificación<sup>12</sup>.



Fig. 2.—Osteitis fibrosa. Cono de osteoclastos (→) excavando una cavna en la trabécula ósea. Osteoblastos formando osteoide (\*). (\*) Fibrosis medular. (H) Hueso mineralizado. (Masson-Goldner, 100 X).

tos de mineralización; originalmente se aplicó a los efectos óseos del déficit de vitamina D y actualmente se ha extendido a todos los desórdenes que afectan la correcta mineralización del esqueleto<sup>19</sup>. Es de presentación menos frecuente que la OF, observándose en el 20 % de los urémicos prediálisis<sup>20</sup>. En hemodiálisis tiene una incidencia variable según el área geográfica, de lo que se desprende que otros factores distintos al propio estado urémico están implicados. Este es el caso del aluminio que se deposita en el frente de mineralización, provocando formas graves de OM fracturante<sup>21</sup>. Además del aluminio, la hipofosforemia<sup>22</sup>, el fallo en la síntesis de los metabolitos activos de la vitamina D<sup>23</sup> o la presencia de otros inhibidores de la mineralización (flúor<sup>24</sup>, hierro<sup>25</sup>) también pueden producir OM. El rasgo típico es el aumento del volumen osteoide (mayor del 15 %) debido a un defecto de mineralización. Asimismo es condición de la OM la escasa o nula actividad osteoblástica (bajo recambio), déficit del frente de mineralización e incremento del grosor osteoide —principalmente de tipo laminar—, que excede las cuatro laminillas colágenas birrefringentes vistas con luz polarizada (fig. 3)<sup>6, 19, 26</sup>.

Conviene aclarar que no todas las hiperosteoidosis son OM, apareciendo también en situaciones de recambio acelerado (hiperparatiroidismos, enfermedad de Paget, hipertiroidismo) debido al incremento de la actividad osteoblástica (recambio acelerado). Pero en éstas el volumen osteoide relativo no suele sobrepasar el 15 %, el grosor es igual o menor a cuatro laminillas, es de predominio no laminar y, naturalmente, se asocia a resorción osteoclástica y fibrosis<sup>27, 28</sup>.

Histológicamente la presentación de la OM urémica es heterogénea<sup>28</sup>, pudiendo objetivarse formas puras, como es el caso de la OM por aluminio o por depleción de fosfatos, siendo en esta última característica la asociación de OS<sup>27, 28</sup>, y formas mixtas, donde coexisten signos de OM y OF<sup>27</sup>. Recientemente se ha descrito una forma histológica de bajo recambio con fallo en la captación de tetraciclina y depósitos de aluminio en el frente de mineralización, diferenciándose de la OM, en que no existe el clásico exceso de osteoide. A esta forma se la denomina «enfermedad ósea aplástica», interpretándose como un estadio inicial de la OM por aluminio<sup>29</sup>. Estudios dinámicos aplicando el marcaje con tetraciclina son un valioso auxiliar para diferenciar las formas de elevado recambio, como es la OF de aquellas que cursan con bajo recambio, es decir, la OM y la enfermedad ósea aplástica<sup>30</sup>.

**Osteosclerosis:** Es relativamente frecuente en la ODR, pudiendo asociarse tanto a OF como a OM. En la OF es el resultado del mayor número de URO, con elevada tasa de formación ósea y aparición de exceso de hueso no laminar<sup>18, 28</sup>. Aunque menos frecuentemente también ocurre en la OM por mecanismos no aclarados<sup>18</sup>. En nuestra experiencia, las formas más severas las hemos observado en OM por depleción de fosfato y en los casos donde coexistía OF severa con defectos de mineralización sobreañadidos<sup>31, 32</sup>.

**Osteoporosis:** No es frecuente en la ODR, apareciendo eventualmente en pacientes con edad avanzada o en aquellos que han estado sometidos a tratamiento esteroideo<sup>32</sup>. Masas óseas relativamente bajas también son encontradas en la OM por aluminio y especialmente en las formas aplásticas, sin que éste sea un rasgo patognomónico<sup>30</sup>.

En definitiva, la ODR, como ningún otro desorden metabólico, refleja todo el espectro de alteraciones bioquímicas y morfológicas que pueden afectar al hueso. El limitado valor predictivo de las técnicas diagnósticas incruentas hacen de la biopsia ósea el método idóneo para el diagnóstico y seguimiento de la ODR<sup>34</sup>. Sin embargo, sus indicaciones se ven limitadas por su carácter invasivo y la escasez de centros que disponen de ella, siendo necesario entonces establecer el marco de sus indicaciones. Consideramos recomendable la práctica de una biopsia ósea

en las siguientes situaciones: 1) Ante la sospecha de OM, especialmente en enfermos sintomáticos. 2) Antes de decidir una paratiroidectomía, en enfermos con hipercalcemia, cuando el hiperparatiroidismo sea atípico y los niveles de aluminemia o el test de la desferrioxamina hagan sospechar una intoxicación por aluminio<sup>35</sup>. 3) Cuando por radiología o densitometría se detecte una osteosclerosis, pues puede aparecer en el contexto de una OF severa, una forma mixta o incluso una OM<sup>18, 27, 31</sup>.

### Bibliografía

1. Rasmussen H y Bordier P: *The physiological and cellular basis of metabolic bone diseases*. Williams and Wilkins (Eds). Baltimore 2:8-69, 1974.
2. Byers P: The diagnostic value of bone biopsies. En: Avioli L y Krane S (Eds): *Metabolic Bone Diseases* vol. I, Academic Press, New York 2:183-236, 1977.
3. Nordin B: *Calcium, Phosphate and Magnesium metabolism*. Churchill Livingstone, Leeds 9:299-355, 1976.
4. Bordier P y Tun Chot S: Quantitative Histology of Metabolic Bone Disease. *Clin Endocrinol Metab* 1,1:197-215, 1972.
5. Parfitt A y Kleerekoper M: The divalent ion homeostatic system, physiology, and metabolism of calcium, phosphorus, magnesium and bone. En: Maxwell M y Kleeman Ch: *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. Mc Graw-Hill Book Co 8:269-398, 1980.
6. Parfitt A, Chir M, Oliver I y Villanueva A: Bone histology in metabolic bone disease: the diagnostic value of bone biopsy. *The Orthopedic Clinics of North America* 10:329-345, 1979.
7. Villanueva A: Methods of preparing and interpreting mineralized sections of bone. En: Jaworski Z (Ed): *Proceedings of the First Workshop of Bone Morphometry*. Ottawa 341-352, 1973.
8. Maloney N, Ott S, Alfrey A, Mieler N, Coburn J y Sherrard

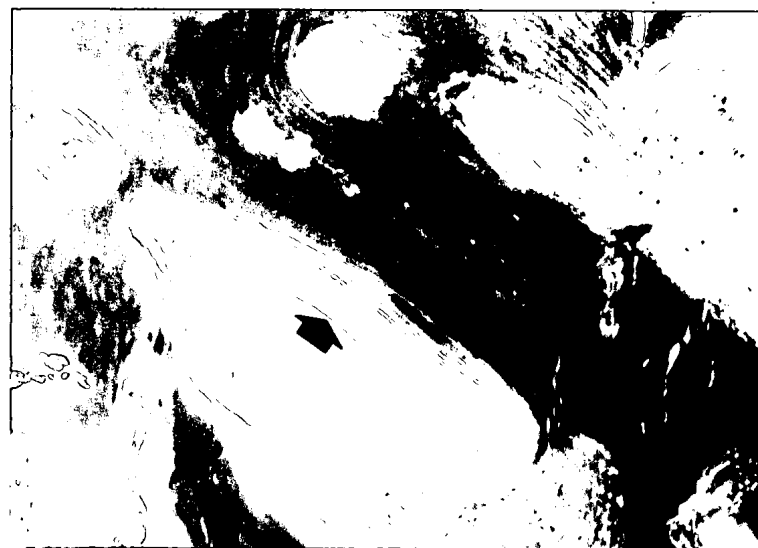


Fig. 3.—Osteomalacia. Destaca el incremento del grosor osteoide (●) (hasta ocho-nueve laminillas colágenas birrefringentes) sin actividad osteoblástica adyacente y ausencia de resorción o fibrosis. (H) Hueso mineralizado. (Masson-Goldner, 200 X, luz polarizada.)

- D: Histological quantitation of aluminium in iliac bone from patients with renal failure. *J Lab Clin Med* 99:206-216, 1982.
9. Frost H: Measuring of bone dynamics. The property called sigma. En: Jaworski Z (Ed): *Proceedings of the First Workshop of Bone Morphometry*. Ottawa 246-253, 1973.
  10. Shenk R: Basic stereological principle. En: Jaworski Z (Ed): *Proceedings of the First Workshop of Bone Morphometry*. Ottawa 21-23, 1973.
  11. Shenk R, Merz W y Muller J: A quantitative histological study on bone resorption in human cancellous bone. *Acta Anat* 74:44-49, 1969.
  12. Lorenzo V, González Posada J, Martín A, López A, Díaz L y Torres A: Análisis histomorfométrico con biopsia ósea sin descalcificar en la insuficiencia renal crónica. Parte I: Incidencia de las distintas formas de presentación de la osteodistrofia renal. *Morfología Normal y Patológica* (en prensa).
  13. Jowsey J: The bone biopsy. En: Avioli L (Ed): *The bone biopsy*. Plenum Publishers 4:59-89, 1977.
  14. Duncan H, Rao S y Parfitt A: Complications of bone biopsies. Jee W y Parfitt A (Ed): *Proceedings of the Third International Workshop of Bone Histomorphometry*. Sun Valley 483-486, 1980.
  15. Coburn J y Slatopolsky E: Vitamin D, parathyroid hormone, and renal osteodystrophy. En: Brenner B y Rector F (Ed): *The Kidney*. Saunders Co., Philadelphia 43:2213-2305, 1981.
  16. Malluche H, Ritz E, Lange H, Jorg K, Hodgson M, Sieffert U y Shoeppe W: Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 9:355-362, 1976.
  17. Ritz E, Malluche H, Krempien B y Mehls O: Bone histology in renal insufficiency. En: David S: *Calcium metabolism in renal failure and nephrolithiasis*. John Wiley and Sons, New York 5:189-223, 1977.
  18. Ellis H y Peart K: Azotemic renal osteodystrophy: A quantitative study of iliac bone. *J of Clin Path* 26:83-101, 1973.
  19. Frame B y Parfitt A: Osteomalacia, current concepts. *Ann Int Medic* 89:966-982, 1978.
  20. Mora Palma F, Ellis H, Cook D, Devor J, Ward M, Wilkinson R y Kerr D: Osteomalacia in patients with chronic renal failure before dialysis or transplantation. *Quart J Med* 52 (207)332, 1983.
  21. Ward M, Feest T, Ellis H, Parkinson I y Kerr D: Osteomalacic dialysis osteodystrophy: Evidence for water-borne aetiological agent, probably aluminium. *Lancet* 1:841-845, 1978.
  22. Mahony J, Hayes J, Ingham J y Posen S: Hypophosphataemic osteomalacia in patients receiving hemodialysis. *Brit Med J* 2:142-144, 1976.
  23. Lemann J, Gray R y Korkov A: Vitamin D and kidney disease. *Proceeding IX International Congress of Nephrology*. Springer Verlag, New York 1305-1321, 1984.
  24. Rao T y Friedman E: Fluoride and bone disease in uremia. *Kidney Int* 7:125-129, 1975.
  25. Ahmed R, Ackrill P, Day J, Denton J, Freemont A, Hewit C y Goldsmith H: Reversal of osteomalacia in chronic dialysis patients with heavy iron and aluminium loading. *Preprint, Min Elect Metab V*, 11,5:1, 1985.
  26. Woods C, Morgan D, Paterson C y Gossman H: Measurements of osteoid in bone biopsy. *J Path Bact* 95:441-447, 1968.
  27. Teitelbaum S: Pathological manifestations of osteomalacia and rickets. *Clinics in Endocrinol and Metab V*, 9,1:43-62, 1980.
  28. Teitelbaum S: Pathology of uremic bone disease. En: Brenner B y Stein J (Ed): *Contemporary Issue in Nephrology. II: Divalent ion homeostasis*. Churchill Livingstone, New York 8:223-259, 1983.
  29. Sherrard D, Ott S, Maloney N, Andress D y Coburn J: Uremic osteodystrophy: Classification, cause and treatment. En: Frame B y Potts J (Ed): *Proceedings of the Symposium on Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Excerpta Medica, Amsterdam 254-259, 1984.
  30. Llach F, Felsenfeld A, Coleman M y Pederson S: Prevalence of various types of bone disease in dialysis patients. *Proceedings IX International Congress of Nephrology*. Springer Verlag, New York 1374-1382, 1984.
  31. Torres A, Lorenzo V, Losada M, García J, Maceira B, Alarcó R y Toledo F: Estimación incruenta de la masa ósea trabecular por tomografía axial computarizada en la osteodistrofia renal. *Nefrología* vol 5, 3, 1985.
  32. Lorenzo V, Torres A, González Posada J, Méndez M, López A y Díaz L: Osteomalacia urémica no inducida por aluminio: Características histomorfométricas y bioquímicas. *Nefrología V*, supl 1:34 (Abstract), 1985.
  33. Ellis H: Metabolic Bone Disease. En: Peter A y MacSween R (Ed): *Recent advances in histopathology*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1981.
  34. Sherrard D, Rattazzi T y Ott S: Calcium and Phosphate disorders: Renal Osteodystrophy. *Current Nephrology* 5, 2:57-77, 1982.
  35. Fournier A, Morinière P, Sebert J, Boudaille B, Gregoire I, Garabedian M, Guerin J y Meunier P: Renal Osteodystrophy: General Concepts and Current Issues. *Proceedings IX International Congress of Nephrology*. Springer Verlag, New York 1357-1373, 1984.