

ORIGINALES

Prevalencia de las distintas formas histológicas de osteodistrofia renal, con especial referencia a la osteomalacia

V. Lorenzo *, A. Torres, J. M. González Posada, M. Pestaña **, A. Rodríguez y L. Díaz Flores ***

* Hospital de la Seguridad Social Nuestra Señora de Candelaria, de Tenerife. Sección de Nefrología.

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

*** Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna (Tenerife).

RESUMEN

En la osteodistrofia renal, las dos lesiones principales son la osteítis fibrosa, de presentación casi constante, y la osteomalacia, menos frecuente y variable según la región.

Tras el estudio con biopsia ósea sin descalcificar de 50 pacientes con uremia terminal (21 prediálisis y 29 en hemodiálisis crónica), no seleccionados, hemos pretendido conocer la prevalencia de las distintas formas histológicas de osteodistrofia renal en nuestro medio y profundizar en la etiología de la osteomalacia.

Las biopsias se extrajeron de la cresta ilíaca y se efectuó cuantificación histomorfométrica. Simultáneamente se midieron niveles séricos de Ca, Pi, FA y PTH C-terminal. Las biopsias fueron clasificadas en cuatro grupos histológicos: leves, 19 %; osteítis fibrosa, 45 %; osteomalacia, 25 %, y mixtas, 11 %. En tres casos la biopsia fue normal y se excluyeron del estudio.

No hubo diferencias significativas en los cuatro grupos para el Ca, Pi y Ca X Pi. La PTH-C tendió a ser más elevada en la osteítis fibrosa y formas mixtas. La fosfatasa alcalina estuvo significativamente aumentada en el grupo mixto ($p < 0,01$) y aparecieron niveles elevados en algunos enfermos con osteítis fibrosa y especialmente en dos con hipofosforemia y osteomalacia. El volumen óseo trabecular resultó más elevado en los pacientes con defectos de mineralización (osteomalacia + mixtos) ($p < 0,01$), y las formas más severas de osteosclerosis ocurrieron en dos casos con osteomalacia e hipofosforemia.

Al estudiar los factores etiológicos de osteomalacia se objetivó hipofosforemia persistente en cinco casos de osteomalacia pura (tres de ellos con osteosclerosis) y depósitos óseos de aluminio en otros tres enfermos. En los restantes no se pudo establecer la causa, siendo en estos casos donde el papel de la vitamina D o la presencia de otros inhibidores de la mineralización (flúor, hierro) deben ser investigados.

Palabras clave: **Osteodistrofia renal. Osteomalacia. Biopsia ósea sin descalcificar.**

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

Recibido: 22-XI-85.
En forma definitiva: 10-II-86.
Aceptado: 20-II-86.

PREVALENCE OF DIFFERENT HISTOLOGICAL FORMS OF RENAL OSTEODYSTROPHY, WITH SPECIAL REFERENCE TO OSTEOMALACIA

SUMMARY

Several types of bone lesions have been described in renal osteodystrophy (ROD). The incidence of osteomalacia (OM) is not as great as osteitis fibrosa (OF); it varies widely from one geographic region to the other.

We have evaluated the prevalence of several types of bone lesions in our uremic population and studied the etiology of OM.

Quantitative histomorphometric analysis of bone was carried out on transiliac bone biopsies from 50 uremic patients (21 predialysis and 29 undergoing maintenance hemodialysis). The criterion for selection was the willingness of the patients to undergo the bone biopsy procedure. Biopsies were classified as showing: 1) Mild lesions in 19 %, 2) OF in 45 %, 3) OM in 25 % and 4) Mixed in 11 %. In 3 patients the biopsy was normal and they were excluded from the study.

There were no significant differences in levels of serum Ca, P and Ca X P among the 4 groups (table III). Serum parathyroid hormone levels tended to be higher in patients with OF and mixed lesions. Alkaline phosphatase was significantly higher in the mixed group than in any other group ($p < 0,01$) (fig. 3) and also was elevated in some patients with OF and markedly high in 2 hypophosphatemic patients with OM. Although the trabecular bone volume was not different among the groups, when the data from the OM and Mixed Group were combined, these were significantly higher than the other 2 groups (Fig. 4). The more severe forms occurred in 2 patients with hypophosphatemic OM.

Persistent hypophosphatemia ($< 3,8$ mg/dl) was incriminated as a pathogenetic factor in 5 OM patients (3 of them with osteosclerosis). Bone aluminium deposits appeared in 3 OM patients. In the rest the etiology was unclear and the role of vitamin D metabolites or the presence of other trace elements (eg. fluoride, iron) require further consideration.

Key words: **Renal Osteodystrophy, Osteomalacia, Undecalcified Bone Biopsy.**

Introducción

El término osteodistrofia renal (ODR) hace referencia al conjunto de alteraciones esqueléticas que aparecen como consecuencia de la insuficiencia renal crónica. El estudio de la histología ósea ha permitido diferenciar dos tipos principales de lesiones: 1) osteítis fibrosa (OF): ocurre como expresión del hiperparatiroidismo secundario y básicamente se caracteriza por un incremento de la resorción osteoclástica y fibrosis medular. 2) Osteomalacia (OM): menos frecuente que la anterior, cursa con hiperosteoidosis asociada a escasa actividad osteoblástica y déficit de mineralización. También existen formas mixtas donde coexisten ambas lesiones¹⁻⁵.

Así como la OF aparece de modo casi constante, la incidencia de OM varía de región en región, de lo

que se deduce que otros factores distintos al propio estado urémico están implicados⁶. Aunque las causas de ésta son múltiples, en los últimos años se ha prestado especial atención a una forma grave de OM fracturante⁷, resistente al tratamiento con metabolitos de la vitamina D⁸ y que se atribuye al aluminio procedente del agua empleada para diálisis⁹ o de los agentes ligantes del fósforo empleados por vía oral¹⁰⁻¹².

En el presente trabajo, tras el estudio con biopsia ósea sin descalcificar de 50 pacientes urémicos (21 prediálisis y 29 en hemodiálisis periódicas), no seleccionados, hemos pretendido alcanzar los siguientes objetivos: 1) conocer la prevalencia de las distintas formas histológicas de ODR en nuestro medio, y 2) profundizar sobre la forma de presentación y factores etiológicos de la OM.

Material y métodos

Pacientes

Se estudiaron 50 enfermos con IRC terminal de edades comprendidas entre los diez y setenta y dos años ($36,58 \pm 13,97$ años), 39 varones y 11 hembras. Dieciséis padecían glomerulonefritis crónica, 11 nefropatías intersticiales en general, ocho nefropatía diabética, cinco nefroangiosclerosis, dos poliquistosis renal, uno oxalosis y en siete no se conocía la causa de la IRC. Veintiún enfermos (42 %) tenían un aclaramiento de creatinina menor de 10 ml/mn. y aún no se dializaban (prediálisis); los 29 restantes se encontraban incluidos en programa de hemodiálisis crónica durante cuatro-cinco horas tres veces por semana, con una duración media del tratamiento de 26 ± 23 meses.

La mayor parte de los pacientes ingerían cantidades variables de hidróxido de aluminio para el control de la hiperfosforemia, extremo que no siempre era alcanzado; seis recibían $1,25$ (OH) $_2$ D $_3$ y uno suplementos orales de fosfato; ninguno tomaba anticonvulsivantes, era anéfrico ni había sido paratiroidectomizado. El calcio en el líquido de diálisis era de 7 mg/dl.

No hubo ningún criterio previo de selección para la inclusión en el estudio, únicamente la aceptación por parte del enfermo de ser sometido a una biopsia ósea. En aquellos que aún no se dializaban, la biopsia se efectuó durante el mes previo a su ingreso en programa de diálisis. En la tabla 1 se resumen los datos clínicos de los pacientes por grupos histológicos.

Histología ósea

Las biopsias óseas se realizaron con el trocar de Bordier¹³, 2 cm. por debajo de la espina iliaca anteriosuperior, obteniéndose un cilindro de 0,7 cm. de grosor, que comprendía ambas corticales y hueso trabecular.

Las muestras obtenidas fueron fijadas sin descalcificar en alcohol absoluto, deshidratadas en éter-alcohol (2-etoxi-etanol: «Cellosolve»[®]) e incluidas en Polymaster 1209 AC[®] (Bondaglass Voss Ltd., Inglaterra)^{14, 15}. Se efectuaron cortes de seis micras en un micrótomos Jung-K Polycut, que fueron teñidas con la técnica de Masson-Goldner, azul de toluidina y ácido aurín-tricarboxílico para detectar los depósitos óseos de aluminio¹⁶. Cortes de 10 micras se dejaron sin teñir para ser observados con luz polarizada.

Histomorfometría

Se utilizó el modelo de gradillas oculares descrito por W. Merz¹⁷ y compuesta por puntos y líneas semicirculares dispuestas geoméricamente. Estas gradillas se incorporan al ocular del microscopio, proyectándose sobre la muestra¹⁵.

Los volúmenes se midieron por la técnica del conteo de puntos. Los puntos que caen sobre una determinada estructura se expresan como porcentaje del total de puntos del área considerada¹⁵.

Parámetros cuantificados:

— Volumen óseo trabecular (VOT): volumen de

Tabla 1. Datos clínicos de los diferentes grupos histológicos

	Edad (años)	N.º enfermos prediálisis	N.º enfermos en HD	Tiempo en diálisis (meses)	N.º enfermos en tratamiento con vitamina D
Leves (n = 9)	$37 \pm 12,7$ (21-57)	4	5	$20,8 \pm 12,8$	1
OF (n = 21)	$21 \pm 12,9$ (10-56)	9	12	$37,1 \pm 21$	1
OM (n = 12)	$41 \pm 16,5$ (18-72)	5	7	$52,6 \pm 24,4$	2
M (n = 5)	$26 \pm 13,7$ (14-42)	2	3	$33,7 \pm 22,9$	2
Enfermos con biopsia Os, normal (n = 3)	$33 \pm 6,2$ (26-35)	1	2	$11 \pm 2,8$	—
Totales (n = 50)	$36,6 \pm 13,5$ (10-72)	21	29	$35,9 \pm 22,8$	6

L: lesiones leves. OF: osteítis fibrosa. OM: osteomalacia. M: formas mixtas (OF + OM). Los datos de edad y tiempo en diálisis son la media \pm desviación estándar y el rango entre paréntesis.



Fig. 1.—Osteítis fibrosa severa. H: hueso mineralizado. O: osteoide. (▶) osteoblastos. (▶) osteoclastos. (*) fibrosis medular. (Masson-Goldner, 400 X.)

hueso (mineralizado y osteoide) expresado como % de tejido óseo total (mineralizado + osteoide + médula ósea).

— Volumen osteoide (VO): % de VOT ocupado por osteoide.

— % mineralización (% M): % de VOT que está mineralizado.

— Fibrosis medular (FM): % de tejido óseo total ocupado por fibrosis.

Para las superficies se aplicó la técnica del conteo de intersecciones de las líneas semicirculares con el perímetro trabecular¹⁵:



Fig. 2.—Osteomalacia. H: hueso mineralizado. O: osteoide. (Masson-Goldner, 100 X.)

— Superficie osteoide (SO): % del perímetro trabecular recubierto por osteoide.

— Superficie osteoide osteoblástica (SOO): % del perímetro trabecular recubierto por osteoide con osteoblastos activos adyacentes.

Los osteoclastos (Ocl) fueron cuantificados y expresados por mm² de tejido óseo total.

Todas las mediciones histomorfométricas se efectuaron en hueso trabecular con la tinción de Masson-Goldner y se exploraron una media de 100 campos microscópicos con una magnificación de 160 aumentos.

Las biopsias fueron examinadas por dos de los autores (V.L. y A.T.) y clasificados en cuatro grupos histológicos²: 1) Leves (L): ligero incremento de las superficies resorptivas y formativas con mínima o ausente fibrosis (< 0,8 %), signos éstos propios de formas incipientes de hiperactividad paratiroidea¹⁸.

2) Osteítis fibrosa (OF): aumento de las superficies formativas osteoblásticas y de la resorción osteoclástica con fibrosis peritrabecular (> 0,8 %) y presencia de hueso no laminar («woven bone») (fig. 1).

3) Osteomalacia (OM): hiperosteoidosis con un grosor mayor de cuatro laminillas colágenas birrefringentes a la luz polarizada, escasa actividad osteoblástica, déficit de mineralización visualizado con azul de toluidina y mínima o ausente fibrosis (< 0,8 %) (fig. 2). 4) Mixtas (M): cuando coexisten signos de OF y OM^{2, 18, 19}.

Bioquímica

Los niveles plasmáticos de Ca, Pi y fosfatasa alcalina (FA) fueron determinados por las técnicas estándar.

Los valores presentados son la media de los tres meses previos a la biopsia ósea. En los enfermos en hemodiálisis las muestras se obtuvieron antes de la sesión de diálisis. La hormona paratiroidea fracción C-terminal (PTH-C) fue medida por RIA (Immunonuclear Corporation, Minnesota, USA).

Método estadístico

Para estimar la homogeneidad del conjunto de muestras se aplicó el análisis de la varianza y el test de Newman Keuls para la determinación particularizada de diferencia entre medias. Cuando sólo se compararon dos medias se aplicó la «t de Student».

Resultados

De los 50 pacientes, nueve (19 %) padecían lesiones leves (L), 21 (45 %) OF, 12 (25 %) OM y cinco

Tabla II. Datos histomorfométricos de los cuatro grupos histológicos

	Valores normales	Leves	OF	OM	Mixtos	Leves	OF	OM	Mixtos
VO	2,16 ± 1	7,16 ± 3,2	11,01 ± 3,4	23,53 ± 10,24	23,06 ± 5,24	x	NS x	p < 0,01 p < 0,01 x	p < 0,01 p < 0,01 NS x
% M	97,79 ± 1,24	93,26 ± 2,32	88,91 ± 3,47	75,85 ± 9,64	76,90 ± 5,26	x	NS x	p < 0,01 p < 0,01 x	p < 0,01 p < 0,01 NS x
SO	11,84 ± 6,21	43,35 ± 12,16	52,59 ± 11,8	74,64 ± 13,1	70,75 ± 10,1	x	NS x	p < 0,01 p < 0,01 x	p < 0,01 p < 0,01 NS x
SOO	0,49 ± 0,5	5,31 ± 4,04	20,10 ± 12,1	1,88 ± 1,4	31,79 ± 34,2	x	p < 0,01 x	NS p < 0,01 x	p < 0,01 NS p < 0,01 x
F	0	0,33 ± 0,2	5,40 ± 8,2	0,26 ± 0,2	4,60 ± 4,3	NS	NS	NS	NS
Ocl	0,16 ± 0,2	0,39 ± 0,4	2,17 ± 1,4	0,52 ± 0,5	2,34 ± 0,9	x	p < 0,01 x	NS p < 0,01 x	p < 0,01 NS p < 0,01 x

VO: % volumen osteoide. %M: % de mineralización. SO: % superficie osteoide. SOO: % superficie osteoide osteoblástica. Ocl: número de osteoclastos por mm². F: % fibrosis medular. Todos los datos están expresados como la media ± desviación estándar. En la parte derecha de la tabla se muestra para cada parámetro el grado de significación estadística de cada grupo respecto a los anteriores.

(11 %) lesiones mixtas (M). En los tres restantes la histología ósea era normal y fueron excluidos del estudio. Si bien la clasificación en grupos se basó en criterios histológicos arbitrarios (tomado con ligeras modificaciones de J. Coburn ^{2, 18}), éstos posteriormente fueron confirmados sobre la base de los parámetros cuantificados (tabla II). La tinción específica del aluminio resultó positiva en tres enfermos en diálisis, todos ellos portadores de OM pura. En las tablas II y III se resumen los parámetros histomorfométricos y bioquímicos de los grupos histológicos.

Tabla III. Parámetros bioquímicos de los diferentes grupos histológicos

	L	OF	OM	M
Ca	8,96 ± 1	9,31 ± 0,9	9,06 ± 0,9	8,4 ± 0,4
Pi	5,60 ± 0,9	6,24 ± 1,4	4,99 ± 2	5,27 ± 1,5
Ca X Pi	49,65 ± 7,5	59,22 ± 13,2	45,66 ± 21,4	44,69 ± 15,1
PTH-C	3,38 ± 2,7	6,96 ± 2,7	5,01 ± 3,5	8,0 ± 2,5

No hubo diferencias significativas entre los grupos para el Ca, fósforo inorgánico (Pi) y Ca X Pi.
PTH-C: L vs OF = p < 0,05, no siendo significativo en los restantes.

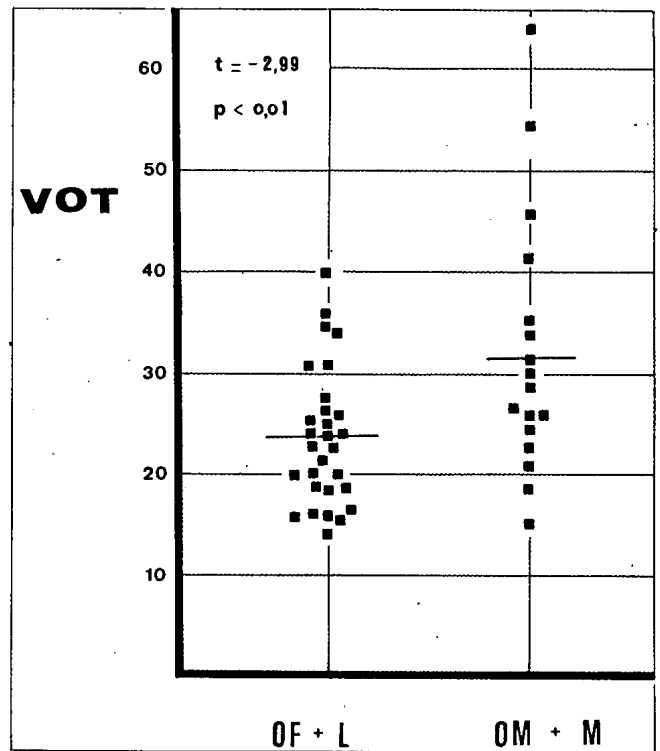


Fig. 3.—Comparación del volumen óseo trabecular (VOT) entre los pacientes de los grupos con defectos de mineralización: osteomalácicos (OM) y mixtos (M), vs fibróticos (OF) + leves (L).

El volumen óseo trabecular (VOT), expresión de la cantidad de masa ósea, no mostró diferencias entre los cuatro grupos. Cuando subgrupamos los que tenían defectos de mineralización respecto a los que no los tenían, encontramos en aquéllos un aumento significativo del VOT (t-test: $p < 0,01$) (fig. 3). Un análisis individualizado de la masa ósea demostró osteosclerosis (VOT $> 30\%$) en cinco pacientes con OF, cinco con OM, dos mixtos y uno leve. De los cinco con osteosclerosis y OM, tres tenían hipofosforemia.

Datos clínicos

Los cuatro grupos no presentaron diferencias significativas en cuanto a edad, proporción del número de enfermos prediálisis/hemodiálisis en cada grupo o tiempo en hemodiálisis (tabla I).

Datos bioquímicos (tabla III)

Los niveles de Ca, Pi y Ca X Pi no fueron diferentes en los cuatro grupos, pero hubo variaciones individuales de consideración. Una hipercalcemia espontánea (mayor 11 mg/dl.) ocurrió en un caso de OM pura con depósitos de aluminio en la interfase osteoide/hueso mineralizado. Hipofosforemia relativa y persistente (menor de 3,8 mg/dl.) se objetivó en cinco enfermos con OM, dos eran prediálisis y tres en hemodiálisis, destacando en tres de ellos osteos-

clerosis severa. La PTH-C mostró una diferencia significativa marginal entre el grupo OF vs L y presentó una tendencia a ser más elevada en las formas fibróticas y mixtas, pero sin significación estadística. El análisis de varianza para el conjunto de muestras mostró diferencias significativas respecto a la FA. La determinación particularizada de diferencia entre medias demostró que el grupo mixto tenía FA más elevadas que los restantes (fig. 4). Las cifras más elevadas se observaron en algunos enfermos con OF, formas mixtas y en dos casos de OM por depleción de fosfato.

Discusión

Con la introducción de la hemodiálisis, la ODR pasó a ser un problema mayor dentro de las complicaciones de la IRC. La prolongación de un estado urémico modificado por medios artificiales ha hecho más manifiestos los signos de hiperparatiroidismo secundario y facilitado la aparición de nuevas enfermedades, cuyo ejemplo más representativo es la intoxicación por aluminio^{9, 20}.

De las lesiones histológicas, la osteítis fibrosa (OF) es la primera en aparecer y evoluciona paralelamente con el desarrollo de la insuficiencia renal y el hiperparatiroidismo secundario^{6, 18, 21}. Esta patología es inherente al propio estado urémico y aparece de forma casi constante^{6, 21}. Nosotros, como otros autores^{3, 6, 21}, la encontramos en la mayoría de los pacientes, destacando que en gran parte de ellos cursaba de forma asintomática con cambios bioquímicos y radiológicos mínimos, siendo la histología quien la puso de manifiesto, especialmente en las formas leves.

Al contrario de la OF, la osteomalacia (OM) aparece de modo inconstante, pudiendo ser éste el reflejo de los distintos criterios de selección empleados para la histología e histomorfometría. Sin embargo, no cabe duda que la variabilidad geográfica es real^{6, 8} y que están implicados factores regionales no relacionados directamente con la uremia, sino que más bien pueden considerarse consecuencia de su tratamiento. Este es el caso del aluminio, que ha afectado determinadas áreas donde el agua es rica en este metal²⁰. Conocer entonces la prevalencia de OM es difícil, pues además de lo referido la mayoría de las series publicadas hacen referencia a enfermos seleccionados generalmente sintomáticos. Una amplia revisión de prediálisis la efectuó F. Mora Palma²², encontrando una incidencia de OM del 34%. Cabe destacar que aunque la incidencia de OM prediálisis fue prácticamente igual a la nuestra, todas fueron formas mixtas, en tanto que en nuestra serie de siete OM prediálisis, cinco fueron puras y dos mixtas. Probablemente esta discrepancia radique en los criterios

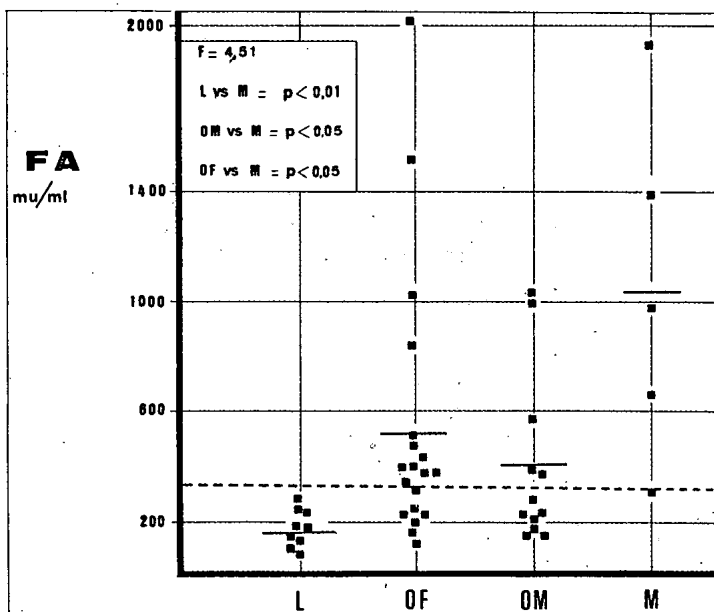


Fig. 4.—Valores individuales de fosfatasa alcalina (FA) clasificados de acuerdo al grupo histológico. La línea discontinua representa el rango normal. L: leves. OF: osteítis fibrosa. OM: osteomalacia. M: mixtos.

aplicados al diagnóstico de OF. Es posible que mínimos signos de resorción y fibrosis añadidos a defectos de mineralización hayan sido interpretados como formas mixtas, en tanto que nosotros, siguiendo criterios de Hodsman² y J. Coburn¹⁸, valoramos la coexistencia de OF ante la presencia de clara resorción osteoclástica y fibrosis mayor del 0,8 %. Desafortunadamente, el trabajo de Mora Palma no presenta la cuantificación morfométrica, lo que impide tener datos objetivos que aclararían esta discrepancia. En diálisis la frecuencia fue elevada en aquellos sitios donde el aluminio fue el agente causal, especialmente en el área de Newcastle, donde superó el 35 %⁶. Un amplio estudio presentó F. Llach²³ en 140 enfermos asintomáticos y no seleccionados, hallando OM de bajo recambio en el 25,71 % y de las denominadas formas aplásticas del 7,14 %. El aluminio en el hueso fue positivo en todos, excepto en dos pacientes.

Tomando como punto de partida estas observaciones, el principal interés de nuestro trabajo se ha centrado en conocer la prevalencia de OM en nuestro medio e investigar sus factores etiológicos.

En este primer estudio efectuado en 50 pacientes no seleccionados, encontramos una OM pura en el 25 % y asociada a OF en el 11 %, completando un 36 % los enfermos que tenían defectos de mineralización. Tanto las formas puras como las mixtas aparecieron prediálisis y en hemodiálisis, de lo que se deduce que la técnica de depuración extrarrenal no parece ser un factor importante en su etiología. El hecho de que ni el calcio ni el fósforo revelaran diferencias entre grupos confirma el escaso valor predictivo de sus niveles plasmáticos en la ODR²⁴. La PTH-C sí mostró una tendencia a ser más elevada en las formas fibróticas y mixtas, como era lógico esperar, pero sin alcanzar nivel de significación estadística. Sin embargo, en estudios previos²⁵ hemos observado una correlación directa entre la PTH-C y los parámetros histológicos de OF (% de fibrosis medular y osteoclastos por mm²). El considerable grado de solapamiento («overlapping») hallado entre los cuatro grupos histológicos puede ser el reflejo de que los niveles circulantes de los fragmentos C-terminal dependen tanto de la actividad paratiroidea como del filtrado glomerular²⁶, además de las fluctuaciones diarias que experimentan estos fragmentos hormonales²⁶.

Es bien conocido que la FA aumenta de forma inespecífica en la mayoría de las enfermedades metabólicas óseas (hiperparatiroidismos, enfermedad de Paget, OM). En términos generales, se asume que es un indicador de la actividad osteoblástica⁴. Esto puede explicar el hecho de que los valores más elevados los hayamos encontrado en el grupo mixto, donde los defectos en la mineralización coexistieron con OF severa y en algunos casos de OF. En la OM, niveles relativamente más bajos aparecen en la forma

inducida por aluminio, ya que ésta cursa con actividad paratiroidea deprimida^{2, 27}. En efecto, en nuestros enfermos con OM asociada a depósitos de aluminio en el hueso la FA estuvo dentro del rango normal. Por el contrario, dos casos de OM por hipofosforemia cursaron con FA muy elevada, observación ya efectuada previamente por otros autores²⁸, y cuyos mecanismos no son bien conocidos.

De los resultados obtenidos, otro factor destacable fue la osteosclerosis. El incremento de masa ósea es relativamente frecuente en la ODR. La mayor parte de los autores lo ponen en relación con el grado de hiperactividad paratiroidea^{5, 21}. Sin embargo, otros han encontrado que se asocia tanto a OF como a OM^{3, 5, 30}, sin que las explicaciones de su causa sean del todo satisfactorias y no pasen del terreno especulativo. En el presente trabajo fue relativamente más frecuente en los pacientes con defectos de mineralización, aunque también se observó en la OF. Las formas más severas se vieron en dos pacientes con OM e hipofosforemia, tal y como ha sido previamente descrito²⁸.

Al profundizar en los factores etiológicos encontramos que cinco pacientes presentaron una hipofosforemia persistente prediálisis, menor de 3,8 mg/dl. Esta es causa conocida de OM en enfermos no urémicos, principalmente dada por factores carenciales, malabsorción o fallo en el transporte tubular renal de fosfato (raquitismo resistente a la vitamina D)^{28, 31}. En la insuficiencia renal normalmente ocurre lo contrario: retención de fosfato con necesidad de uso de agentes ligantes a nivel intestinal. Ocasionalmente puede verse hipofosforemia en caso de déficit de ingesta proteica o abuso de hidróxido de aluminio. El patrón histológico hallado en nuestros enfermos fue perfectamente superponible al descrito previamente, o sea, OM pura asociada a osteosclerosis^{28, 32, 33} (fig. 2). De esto se desprende que, aunque la hipofosforemia no es frecuente en la IRC, su prevención es importante para evitar los defectos de mineralización. Mantener la fosforemia dentro de un rango de 4,5-5,5 mg/dl. es lo recomendado para evitar las complicaciones por exceso (hiperparatiroidismo, calcificaciones extraóseas) y por déficit (OM)³⁴.

En sólo tres casos hubo depósitos de aluminio en la interfase osteoide/hueso mineralizado. El patrón histológico fue el clásico de OM de bajo recambio sin signos de CF^{7, 35}. Uno de ellos tenía hipercalcemia sostenida y persistente junto con elevación de la PTH-C. Es especialmente importante detectar este tipo de pacientes, que sin la documentación histológica adecuada pueden ser confundidos con un hiperparatiroidismo autónomo y sometidos a una paratiroidectomía que sólo conduciría a agravar más la OM⁶. Aunque niveles más bajos de PTH-C son típicos de la OM inducida por aluminio^{2, 26}, ocasionalmente otros autores²⁷ también la han hallado eleva-

da, pudiendo dar entonces la falsa impresión de un hiperparatiroidismo si éste no es florido. Si bien no disponemos de información sobre los niveles de aluminio en el agua, considerando que cuatro de las cinco unidades de diálisis que participaron en el trabajo tenían osmosis inversa y dos de los tres enfermos con depósitos óseos de aluminio provenían de alguna de éstas, pensamos que la fuente de intoxicación ha sido la ingesta oral de ligantes del fósforo, aunque lógicamente no podemos excluir la presencia de niveles tóxicos de aluminio en el agua. Sin embargo, las dosis de $(OH)_3Al$ no eran mayores en estos pacientes respecto a los que no desarrollaron OM. Esta observación también la efectuaron otros autores, sin que existan explicaciones satisfactorias para ello ²³.

En más del 50 % de los enfermos con defectos de mineralización no encontramos causa objetivable que justifique la OM. El déficit de vitamina D o la presencia de otros elementos traza que inhiban la mineralización son factores a considerar.

El papel que juegan los metabolitos de la vitamina D es motivo de controversia. Factores carenciales por las propias limitaciones de la dieta o malabsorción ³⁶, y niveles séricos habitualmente bajos de $1,25(OH)_2D_3$ en la insuficiencia renal ^{36, 37}, son datos a favor de su participación en la enfermedad ósea urémica. Sin embargo, la carencia de $1,25(OH)_2D_3$ provoca más OF que OM ¹⁷. Asimismo, niveles variables de $25(OH)D_3$ han sido hallados en la insuficiencia renal sin que guarden relación con el estado de mineralización del hueso ³⁷. Más aún, en el síndrome nefrótico, donde son clásicos los niveles más bajos de $25(OH)_2D_3$ ³⁸ y en los anéfricos con niveles séricos de $1,25(OH)_2D_3$ indetectables ³⁹, no necesariamente se desarrolla OM. Respecto a la acción ósea de los metabolitos de la vitamina D, el $1,25(OH)_2D_3$ parece estimular más la resorción que la formación, sin que se sepa con exactitud cómo favorece la mineralización ³⁷. Otros metabolitos, como el $24,25(OH)_2D_3$, asociados al $1,25(OH)_2D_3$, podrían actuar sobre la fase de mineralización, pero sus mecanismos de acción no son bien conocidos ³⁷. Por tanto, hasta que no se conozca cuáles y cómo los metabolitos de la vitamina D favorecen la mineralización ósea, no se podrá establecer con precisión su participación en la OM urémica.

Por último, la presencia de otros inhibidores de la mineralización diferentes al aluminio debe valorarse. El flúor causa enfermedad ósea en urémicos y no urémicos en áreas donde el agua es rica en este elemento ⁴⁰. Se ha descrito que éste se deposita casi exclusivamente en el hueso, estimulando la actividad osteoclástica y produciendo exceso de osteoide con defecto de mineralización ⁴¹ y osteosclerosis ⁴⁰. El resultado es un crecimiento trabecular bizarro con

puentes de osteoide intertrabecular, dando una disposición en filigrana ⁴². Junto a estas lesiones destacan las calcificaciones extraesqueléticas ⁴⁰. Un patrón histológico semejante observamos en una enferma (no incluida en esta serie) cuatro años después de un trasplante funcionante. Esta paciente provenía de una zona de nuestra área geográfica con fluorosis endémica ⁴³, tenía las lesiones dentarias características y ya antes de su ingreso en programa de hemodiálisis presentaba osteosclerosis y calcificaciones extraesqueléticas. El posible papel etiológico del flúor en la enfermedad ósea urémica en nuestro medio es objeto actualmente de estudio en nuestro laboratorio.

También el hierro, conjuntamente con el aluminio, se han visto depositados en el frente de mineralización en pacientes con OM ⁴⁴.

En resumen, en la OM urémica convergen numerosos factores que en mayor o menor medida participan en su génesis. En nuestra experiencia, la OM fue relativamente frecuente; sin embargo, el aluminio, al contrario de lo hallado por otros autores, no ha sido el factor etiológico principal. En cambio, fue destacable la hipofosforemia como causa de OM, estando asociada a osteosclerosis en algunos casos. En un porcentaje importante no fue posible establecer la etiología de la OM, siendo en éstos donde es necesario investigar el papel de otros elementos traza o de los metabolitos de la vitamina D.

Bibliografía

1. Sherrard D, Baylink D, Wergedal J y Maloney N: Quantitative Histological Studies on the Pathogenesis of uremic Bone Disease. *J Clin Endocrinol* 39,1:119-135, 1973.
2. Hodsman A, Sherrard D, Alfrey A, Ott S, Brickman A, Miller N y Maloney N: Bone Aluminium and Histomorphometric Features of Renal Osteodystrophy. *J Clin Endocrinol* 54, 3:539-546, 1982.
3. Ellis H y Peart K: Azotemic Renal Osteodystrophy: a quantitative study of iliac bone. *J Clin Pathol* 26:83-101, 1973.
4. Coburn J, Kurokawa K y Llach F: Altered Divalent Ion Metabolism in Renal Disease and Renal Osteodystrophy. En: Maxwell M y Kleeman Ch (Ed): *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. McGraw Hill Book Co. New York, 1153-1250, 1980.
5. Teitelbaum S: Pathology of Uremic Bone Disease. En: Brenner B y Stein J (Eds): *Divalent Ion Homeostasis. Contemporary Issue of Nephrology*. Churchill-Livingstone. New York, 8:223-259, 1983.
6. Fournier A, Morinière P, Sebret J, Boudailliez B, Gregoire I, Garabedian M, Gueris J y Meunier P: Renal Osteodystrophy General Concepts and Current Issues. *Proceedings IX International Congress of Nephrology*. Springer Verlag. New York, 1357-1373, 1984.
7. Parkinson IS, Feest TA, Wasrd MK, Fawcett R y Kerr D: Fracturing Dialysis Osteodystrophy and Dialysis Encephalopathy: an epidemiological survey. *Lancet* 1:406-409, 1979.
8. Hodsman A, Sherrard D, Wong E, Brickman A, Lee D, Alfrey A, Singer F, Norman A y Coburn J: Vitamin D Resistant Osteomalacia in Hemodialysis Patients lacking Secondary Hyperparathyroidism. *Ann Int Med* 94:629-632, 1981.

PREVALENCIA DE LAS DISTINTAS FORMAS
HISTOLOGICAS DE OSTEODISTROFIA RENAL, CON ESPECIAL
REFERENCIA A LA OSTEOMALACIA

9. Ellis H, McCarthy J y Herrington J: Bone Aluminum in Hemodialysis Patients and in Rats Injected with Aluminum Chloride: Relationship to impaired bone mineralization. *J Clin Path* 32:832-834, 1979.
10. Andreoli S, Bergstein J y Sherrard D: Aluminum Intoxication from Aluminum-Containing Phosphate Binders in Children with Azotemia not undergoing Dialysis. *N Eng J Med* 310, 17:1079-1084, 1984.
11. Kaeny W, Hegg A y Alfrey A: Gastrointestinal Absorption of Aluminum from Aluminum Containing Antacid. *N Engl J Med* 296:1389-1390, 1977.
12. Griswold W, Rlinik V, Miendoza S, Trauner D y Alfrey A: Accumulation of Aluminum in a Non-dialysed Uremic Child receiving Aluminum Hydroxide. *Pediatrics* 71:56-58, 1983.
13. Bordier Ph: Mesure Histologique de la Masse et de la resorption des travées osseuses. *Pathol Biol* 12:1230-1243, 1964.
14. Mawhinney W y Ellis H: A Technique for Plastic Embedding of Mineralized Bone. *J of Clin Pathol* 36:1197-1199, 1983.
15. Lorenzo V, González Posada J, Martín A, Díaz L, Torres A y López A: Análisis histomorfométrico con biopsia ósea sin descalcificar en la insuficiencia renal crónica. *Morfología Normal y Patológica* (en prensa).
16. Maloney N, Ott S, Alfrey A, Miller N, Coburn J y Sherrard D: Histological Quantitation of Aluminum in Iliac Bone from Patients with Renal Failure. *J Lab Clin Med* 99:206-216, 1982.
17. Shenk R: Basic Stereological Principle. En: Jaworsky J (Ed): *Proceedings of the First Workshop of Bone Morphometry*. Ottawa, 341-352, 1973.
18. Coburn J: Renal Osteodystrophy. *Kidney Int* 17:677-693, 1980.
19. Corry D y Lee D: Disorders of Calcium, Magnesium and Phosphorus Homeostasis. En: Gonick H (Ed): *Current Nephrology* 6, 187-236, 1983.
20. Ward M, Feest T, Ellis H, Parkinson I y Kerr D: Osteomalacic Dialysis Osteodystrophy: Evidence for a Water-Borne aetiological Agent, probably Aluminum. *Lancet* 1:841-845, 1978.
21. Malluche H, Ritz E, Lange H, Kutschera J, Hodgson M, Seifert U y Schoeppe W: Bone Histology in incipient and advanced Renal Failure. *Kidney Int* 9:355-362, 1976.
22. Mora Palma F, Ellis H, Cook D, Deward J, Ward M, Wilkinson R y Kerr D: Osteomalacia in Patients with Chronic Renal Failure before Dialysis or Transplantation. *Q J Med (New Series)* 52:332-348, 1983.
23. Llach F, Felsenfeld A, Coleman M y Pederson J: Prevalence of various types of Bone Disease in Dialysis Patients. *Proceedings IX International Congress of Nephrology*. Springer Verlag, New York, 1357-1373, 1984.
24. Evans R, Flynn J, Dunstan C, George Ch y McDonnell G: Bone Metabolism in Chronic Renal Failure. *Mineral Elect Metabol* 7:207-218, 1982.
25. González Posada J, Lorenzo V y Torres A: *Correlaciones Bioquímicas, Radiológicas e Histomorfométricas en 22 pacientes con Osteodistrofia Renal*. II Reunión Soc. Canaria de Nefrología. Tenerife, 1984.
26. Slatopolsky E, Martin K, Monisey J y Hruska K: Parathyroid Hormone: Alteration in Chronic Renal Failure. *Proceedings IX International Congress of Nephrology*. Springer Verlag, New York, 1292-1304, 1984.
27. Coburn J, Nebecker H, Hercz G, Milliner D, Ott S, Address D y Alfrey A: Role of Aluminum Accumulation in Renal Osteodystrophy. *Proceedings IX International Congress of Nephrology*. Springer Verlag, New York, 1383-1395, 1984.
28. Teitelbaum S: Pathological Manifestations of Osteomalacia and Rickets. *Clinics in Endocrinol and Metabol* 9, 1:43-62, 1980.
29. Ellis H y Peart K: Quantitative observation on Mineralized and Nonmineralized Bone in the iliac Crest. *J Clin Path* 25:277-286, 1972.
30. 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* 3, 5:211-217, 1985.
31. Frame B y Parfitt M: Osteomalacia: Current Concepts. *Ann Int Med* 89:966-982, 1978.
32. Mahony J, Hayes J, Ingham J y Posen S: Hypophosphatemic Osteomalacia in patients receiving hemodialysis. *Brit Med J* 2:142-144, 1976.
33. Kanis J, Adams N, Earnshaw G, Heynen J y Woods C: Vitamin D, Osteomalacia and Chronic-Renal Failure. En: Norman A, Coburn J y Herrat A (Eds): *Vitamin D: Biochemical, Chemical and Clinical Aspects Related to Calcium Metabolism*. N de Gruyter, Berlín, 671-673, 1977.
34. Sherrard D, Rattazzi T y Ott S: Calcium and Phosphate Disorders: Renal Osteodystrophy. *Current Nephrology* 5,2:57-76, 1982.
35. Pieridis A, Ellis H, Simpson W, Deward J, Ward M y Kerr D: Variable response to Long Term 1 alfa Cholecalciferol in Hemodialysis Osteodystrophy. *Lancet* 1:1092-1095, 1976.
36. Fournier A, Boudailliez B, Tolani M, Urmann A, Gregoire I, Marie A, Morinière Ph y Sebert J: Vitamine D et Osteodystrophie Renale. En: Fournier A, Garabedian H, Sebert J y Meunier P (Eds): *Vitamine D et Maladies des os et du Metabolisme Mineral*. Masson, Paris, 176-246, 1984.
37. Lemann J, Gray R y Korhor A: Vitamin D and Kidney Disease. *Proceedings IX International Congress of Nephrology*. Springer Verlag, New York, 1305-1321, 1984.
38. Korkor A, Schwartz J, Bergfeld M, Teitelbaum S, Avioli L y Slatopolsky E: Absence of Metabolic Bone Disease in adult patients with Nephrotic Syndrome and normal renal function. *J Clin Endocrinol Metab* 56:496-500, 1983.
39. Bordier P, Tun Chot S, Eastwood J, Fournier A y De Wardener H: Lack of Histological evidence of Vitamin D abnormality in the Bones of Anephric Patients. *Clin Sci* 44:33-41, 1973.
40. Sreepada Rao T y Friedman E: Fluoride and Bone Disease in Uremia. *Kidney Int* 7:125-129, 1975.
41. Jowsey J, Shenk R y Reutter F: Some results of the effects of Fluoride on bone tissue in Osteoporosis. *J Clin Endocrinol* 28:869-874, 1968.
42. Faccini J y Teotia S: Histopathological Assessment of Endemic Skeletal Fluorosis. *Calc Tiss Res* 16:45-57, 1974.
43. Fernández Caldas F y Pérez V: Características químicas de las aguas subterráneas de las Islas Canarias Occidentales. Tesis doctoral del doctor Pérez García. Centro de Edafología y Biología Aplicada a Tenerife. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 67-70, 1974.
44. Ahmed R, Ackrill P, Day J, Denton J, Freemont A, Hewitt C y Goldsmith H: Reversal Osteomalacia in Chronic Dialysis Patients with heavy Iron and Aluminum loading. *VII International Workshop on Phosphate and other Metals* pp 1, Marseille, 1985.