

# *Incidencia de osteosclerosis en la osteodistrofia renal*

V. Lorenzo, A. Torres, D. Hernández Marrero, J. Rodríguez Pérez, J. González Posada, S. Suria, B. Maceira y L. Hernández Noeto

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

## RESUMEN

*La osteosclerosis (OS) aparece con cierta frecuencia en la osteodistrofia renal y se define como el incremento cuantitativo de masa ósea por unidad de espacio medular. El propósito del trabajo ha sido conocer la incidencia de OS en la insuficiencia renal terminal y su relación con la osteítis fibrosa y osteomalacia.*

*En 100 enfermos urémicos no seleccionados se efectuaron estudios bioquímicos y análisis histomorfométrico de biopsias óseas de la cresta ilíaca. El diagnóstico de OS se efectuó cuando el volumen óseo trabecular (VOT) excedía la  $X \pm 2$  DS de un grupo control de 18 sujetos sanos. Las biopsias se clasificaron en cuatro grupos histológicos: leves, osteítis fibrosa (OF), osteomalacia (OM) y formas mixtas (OF + OM).*

*La incidencia de OS fue del 18 %, predominando en hemodiálisis. La OS resultó más frecuente en las formas avanzadas de osteodistrofia renal, es decir, OF, formas mixtas, y especialmente en la OM. Asimismo los valores medios del VOT fueron significativamente mayores en los enfermos con OM respecto a aquellos con OF y formas leves. Los casos más graves se vieron en dos pacientes con OM por hipofosforemia (VOT > 50 %), cursando con aumento de la fosfatasa alcalina e incremento tanto del osteoide como del hueso mineralizado.*

*En resumen, en la osteodistrofia renal la OS ocurre con relativa frecuencia y es un signo de gravedad de aquélla, apareciendo tanto en la OF como en la OM, siendo las formas más graves aquellas asociadas a OM por hipofosforemia.*

Palabras clave: **Osteosclerosis. Osteodistrofia renal.**

## PREVALENCE OF OSTEOSCLEROSIS IN RENAL OSTEODYSTROPHY

### SUMMARY

*Osteosclerosis (OS) means increase of bone mass per unit marrow space and is a relatively common form of renal osteodystrophy. The development generally occurs in patients with secondary hyperparathyroidism but occasionally may be associated with osteomalacia.*

*The aim of the present study was to find the prevalence of OS and underlying bone histology in renal osteodystrophy. Biochemical study (serum levels of*

Recibido: 20-V-1989.

En versión definitiva: 17-VIII-1989.

Aceptado: 18-VIII-1989.

Correspondencia: Dr. Víctor Loreño Sellarés.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario de Canarias.  
Santa Cruz de Tenerife.

calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and PTH-C-terminal) and quantitative histomorphometric analysis of bone was evaluated in trasiliac bone biopsies from 100 unselected uremic patients, 53 non-dialyzed and 47 undergoing maintenance hemodialysis. Osteosclerosis was defined in terms of trabecular bone volume (TBV) values observed in our 18 control subjects, to include patients with values exceeding the control mean plus 2 SD (TBV > 30.8 %). Biopsies were classified in 4 histologic groups as showing (Table I and Figure 1): mild forms: 45 %, osteitis fibrosa: 30 %, osteomalacia: 14 % and mixed forms (osteitis fibrosa + osteomalacia) 11 %.

The incidence of OS was 18 %, and slightly higher in the group of dialyzed patients as compared with the group of non-dialyzed patients ( $\chi^2$  4.4,  $p < 0.05$ ). Patients with more advanced forms of renal osteodystrophy - osteitis fibrosa, mixed forms and especially osteomalacia (figure 1)- had a higher incidence of OS. Moreover, trabecular bone volume values were significantly higher in patients with osteomalacia as compared with patients with osteitis fibrosa or mild forms (Table II). The more severe degrees of OS (TBV > 50 %) appeared in two patients with hypophosphatemic osteomalacia due to an excess of both mineralized bone and osteoid (Figure 2), and associated with elevated levels of alkaline phosphatase.

In summary, OS is relatively common in renal osteodystrophy, appearing in 18 % of our patients. It is a feature of severe uremic bone disease, associated with osteitis fibrosa and osteomalacia, the more severe cases being those associated with hypophosphatemic osteomalacia.

Key words: **Osteosclerosis. Renal Osteodystrophy.**

## Introducción

La osteosclerosis (OS) es una de las lesiones de la ODR y se define como el incremento cuantitativo de masa ósea por unidad de espacio medular<sup>1, 2</sup>. El diagnóstico radiológico en general es sencillo y se basa en la presencia de las clásicas imágenes en «jersey de rugby», a nivel de la columna vertebral o en la impresión subjetiva de un aumento difuso de la radiodensidad ósea<sup>3, 4</sup>.

En otras enfermedades metabólicas óseas, como la osteopetrosis<sup>5</sup>, el raquitismo hipofosfatémico<sup>6</sup> o la enfermedad de Paget<sup>7</sup>, la OS es un rasgo óseo predominante. En la osteodistrofia renal (ODR) aparece de forma variable y sus mecanismos etiopatogénicos no son bien conocidos<sup>4</sup>. Se describe asociada principalmente a la osteítis fibrosa y en menor medida a la osteomalacia; sin embargo, la enfermedad ósea por aluminio cursa con masa ósea más baja<sup>8</sup>. La incidencia de OS en las distintas formas histológicas de ODR varía considerablemente de una publicación a otra<sup>4-9</sup>. En el presente trabajo, nuestro objetivo ha sido estudiar la prevalencia de OS en la insuficiencia renal crónica terminal prediálisis y en hemodiálisis y analizar su relación con los patrones histológicos característicos de la ODR, como son la osteítis fibrosa y la osteomalacia.

## Material y métodos

### Pacientes

Desde noviembre de 1982 a octubre de 1985 se estudiaron 100 enfermos con insuficiencia renal crónica terminal, consecutivos y no seleccionados, de edades comprendidas entre diez y setenta y dos años (40,66 ± 14,3). Cincuenta y tres enfermos tenían un GFR < 8 ml/mn y aún no se dializaban (grupo prediálisis) y los 47 restantes estaban en programa de hemodiálisis crónica (grupo hemodiálisis) durante 12-15 horas/semana, con una duración media del tratamiento de 34 ± 26 meses. El agua empleada para diálisis se depuraba con ósmosis inversa y los niveles de aluminio siempre fueron menores de 20 µg/litro. El contenido de calcio en el líquido dializante era de 7 mg/dl.

Las enfermedades de base fueron: glomerulonefritis crónica (31/100), nefropatías intersticiales (23/100), diabetes mellitus (19/100), poliquistosis renal (4/100), nefroangiosclerosis (5/100), nefropatía familiar (3/100), no filiada (12/100) y amiloidosis, lupus; e hiperoxaluria primaria (un caso de cada uno).

La mayoría ingería cantidades variables de (OH)3A1 para el control de la hiperfosforemia, 14 recibían dosis profilácticas de calcitriol y un fósforo

oral. Ninguno tomaba anticonvulsivantes, era anéfrico o había sido paratiroidectomizado.

Para el estudio histológico se cuantificaron 18 biopsias óseas provenientes de sujetos supuestamente sanos —sin enfermedad ósea o renal conocida—, 16 varones y dos hembras, con una edad media de  $32 \pm 14$  años, que sufrieron una muerte brusca y que sirvieron de grupo control.

#### Histología ósea e histomorfometría

Las biopsias óseas obtenidas de la cresta ilíaca fueron incluidas sin decalcificar en resinas plásticas (Polymaster 1209 AC, Bondaglass Voss Ltd.)<sup>10</sup> cortadas en un Microtomo Jung K modelo Polycut y teñidas para su posterior estudio y cuantificación histomorfométrica empleando el sistema de las grátulas oculares. Las técnicas de procesado y cuantificación han sido descritas en detalle previamente<sup>11, 12</sup>. Para la detección de los depósitos de aluminio se utilizó la técnica histoquímica del ácido aurintricarboxílico<sup>13</sup>.

Las biopsias óseas fueron clasificadas, según criterios histológicos e histomorfométricos (VOR, % volumen osteoide relativo; FM, fibrosis medular; L, número máximo de laminillas colágenas birrefringentes), en leves (VOR < 15, FM < 0,8 y L < 5), osteítis fibrosa (VOR < 15, FM > 0,8 y L < 5), osteomalacia (VOR > 15, FM < 0,8 y L > 5) y formas mixtas (osteítis fibrosa + osteomalacia) (VOR > 15, FM > 0,8 y L > 5)<sup>12, 14, 15</sup>. El diagnóstico de osteosclerosis se efectuó cuando el volumen óseo trabecular (VOT) excedía la  $X \pm 2$  DS del grupo control. De esta forma se consideró OS cuando el VOT era > 30,8 %.

#### Bioquímica

Los niveles de calcio y fósforo fueron medidos por autoanализador, la fosfatasa alcalina total se determinó por método enzimático (rango 8-270 mU/ml) en

83 pacientes y la PTH fracción carboxiterminal fue medida por RIA (Inmunonuclear Co., Minnesota, USA) en 52 pacientes.

#### Método estadístico

Los resultados se expresan en  $X \pm DS$ . Cuando se compararon parámetros cualitativos se utilizó la  $X^2$  con la corrección de Yates. Para la correlación entre dos variables se utilizó la «r de Pearson». Para estimar la homogeneidad de un conjunto de muestras se aplicó el ANOVA y el test de Newman Keuls para la determinación particularizada de diferencia entre medias.

#### Resultados

La incidencia global de OS fue del 18 % (18/100) (fig. 1), predominando en hemodiálisis (12 de 47 enfermos) respecto al grupo prediálisis (6 de 53) ( $X^2 = 4,4$ ,  $p < 0,05$ ). El análisis por grupos histológicos (fig. 1) demostró que la OS fue más frecuente en las formas avanzadas de ODR, es decir, osteítis fibrosa, formas mixtas y especialmente en la osteomalacia. Asimismo los valores medios de volumen óseo trabecular fueron significativamente más elevados en la osteomalacia respecto a la osteítis fibrosa y formas leves (tabla I).

De los 14 pacientes con osteomalacia pura, cinco cursaron con OS (35,7 %). De los siete casos con depósitos óseos de aluminio (seis con osteomalacia y una forma leve), sólo uno con osteomalacia presentó OS. En cambio de cinco casos con osteomalacia asociada a hipofosforemia relativa (fósforo plasmático < 4 mg/dl), tres cursaron con OS. En dos de estos pacientes (fig. 2) se observaron las formas más graves de OS (volumen óseo trabecular > 50 %), cursando con marcado aumento tanto

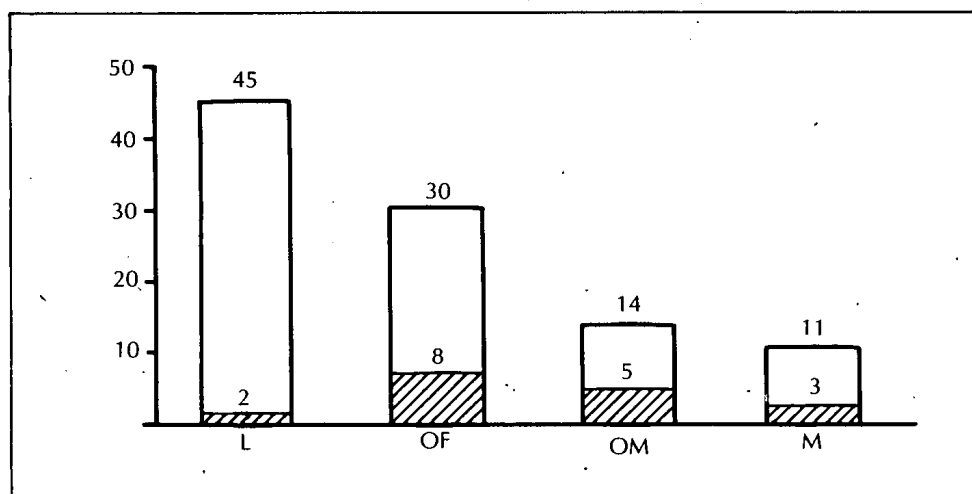


Fig. 1.—Incidencia de OS en los cuatro grupos histológicos. L: Leves. OF: Osteítis fibrosa. OM: Osteomalacia. M: Formas mixtas.

**Tabla I.** Parámetros bioquímicos y valores del VOT en los cuatro grupos histológicos

	Leves	OF	OM	Mixtos
Ca .....	8,9 (0,8)	9,2 (0,8)	9 (0,9)	8,3 (0,5)
PO <sub>4</sub> .....	6,2 (1,4)	6,2 (1,4)	5,1 (1,9)	5,8 (1,4)
FA .....	387 (330)	499 (418)	376 (313)	710 (606)
PTH .....	4,51 (3,04)	26,71 (33,02)	7,48 (9,69)	27,93 (29,91)
VOT .....	21,81 (4,3)	25,14 (7,4)	32,05 * (13,2)	27,3 (7,7)

OF: Osteítis fibrosa. OM: Osteomalacia. VOT: Volumen óseo trabecular. Se expresa la  $\bar{X}$  y la DS entre paréntesis. VOT grupo control:  $23,17 \pm 3,88$ . \*:  $p < 0,01$  vs Leves. O:  $p < 0,05$  vs OF.

del osteoide como del hueso mineralizado. En ambos se perdía prácticamente la separación entre hueso cortical y trabecular y los signos resortivos eran mínimos o ausentes.

En la tabla II se observa que el volumen óseo trabecular no se correlacionó con ningún parámetro bioquímico, excepto la fosfatasa alcalina. Asimismo se correlacionó directa y positivamente con el volumen osteoide relativo, superficie osteoide total, número de osteoclastos por mm<sup>2</sup> y fibrosis medular.

### Discusión

Los hallazgos más relevantes del trabajo han sido los siguientes: primero, que las OS ocurrió en las for-

**Tabla II.** Correlaciones bioquímicas e histomorfométricas

VOT vs	PTH (n = 52)	NS	
FA (n = 83)	r = 0,22		p < 0,05
VOR (n = 100)	r = 0,46		p < 0,001
SOT (n = 100)	r = 0,37		p < 0,001
OCL (n = 100)	r = 0,33		p < 0,01
FM (n = 100)	r = 0,28		p < 0,01
SOO (n = 100)	NS		
SRT (n = 100)	NS		

VOT: % volumen óseo trabecular. VOR: % volumen osteoide relativo. SOT: % superficie osteoide total. OCL: número de osteoclastos por mm<sup>2</sup>. FM: % fibrosis medular. SOO: % superficie osteoide osteoblástica. SRT: % superficie resortiva total.

mas más avanzadas de ODR (osteítis fibrosa, osteomalacia y formas mixtas), especialmente en hemodiálisis; segundo, la sorprendente elevada incidencia de OS en la osteomalacia, y tercero, que dentro de éstas los casos más graves se vieron en pacientes con osteomalacia por hipofosforemia y ausencia de aluminio en el hueso.

La incidencia de OS en la ODR varía en la literatura según la metodología aplicada. Estudios radiológicos y densitométricos en el hueso cortical detectan pérdida de masa ósea<sup>16, 17</sup>. Por el contrario, estudios por tomografía axial computarizada en el esqueleto axial, que es predominantemente trabecular, demuestran con frecuencia incremento de la masa ósea<sup>18, 19</sup>. Esto ilustra el comportamiento independiente del hueso cortical y trabecular ante las alteraciones hormonales y metabólicas de la insuficiencia renal crónica, debiendo consi-



Fig. 2.—Orteomalacia pura asociada a hipofosforemia. Se observa incremento tanto del osteoide (\*) como del hueso mineralizado (\*). Masson-Goldner, 160 X.

derarse una posible redistribución mineral del esqueleto apéndice al axial en la ODR, sin que los mecanismos inductores sean conocidos<sup>3, 20</sup>.

La asociación entre incremento de masa ósea e hiperparatiroidismo secundario es un hecho bien documentado en la literatura<sup>21-23</sup>. En nuestros trabajos previos con tomografía axial computarizada observamos una correlación entre el incremento de la masa ósea, el grado de resorción subperióstica y los niveles séricos de PTH y fosfatasa alcalina<sup>18, 19</sup>. En el presente trabajo el volumen óseo trabecular se correlacionó con los parámetros histomorfométricos de osteítis fibrosa y con la fosfatasa alcalina, pero no con la PTH, posiblemente por la fuerte incidencia de OS en las osteomalacias, que cursan con PTH relativamente más bajas. Si bien la asociación hiperparatiroidismo y osteosclerosis es incuestionable, sus mecanismos no son bien conocidos, es posible que el hueso no laminar («woven bone») que aparece en la osteítis fibrosa no responda a las necesidades mecánicas ni de sostén necesarias, requiriéndose una mayor síntesis para cubrir las, dando entonces por resultado la aparición de OS<sup>3, 24</sup>.

La asociación osteomalacia-OS, aunque menos frecuente, también ha sido referida en la literatura<sup>4, 9</sup>, especialmente cuando la osteomalacia no era por aluminio<sup>8</sup>. La relativa incapacidad del osteoclasto por reabsorber osteoide no mineralizado es la hipótesis más tentadora para explicar la aparición de OS en la osteomalacia<sup>25</sup>. En nuestra serie la OS fue más frecuente en las osteomalacias puras (35,7 %) y dentro de éstas en aquellas asociadas a hipofosforemia relativa.

La hipofosforemia no es una característica del pa-

ciente urémico, que en general cursa con hiperfosforemia, necesitando agentes ligantes intestinales del fósforo. Sin embargo, algunos autores han puesto de manifiesto la asociación entre niveles relativamente bajos de fósforo en la uremia (menores de 5 mg/dl) y osteomalacia<sup>26</sup>. Mora Palma y cols.<sup>27</sup> encontraron que la osteomalacia-prediálisis se asociaba a niveles séricos de fósforo relativamente bajos. La OS en la osteomalacia por hipofosforemia es un hecho observado en enfermos urémicos y no urémicos, como es el caso de los raquitismos resistentes a la vitamina D. El patrón histológico es superponible al observado en nuestros enfermos, o sea, OS grave, con incremento tanto del osteoide como del hueso mineralizado (fig. 2), cursando asimismo con fosfatasas alcalinas elevadas<sup>6, 29</sup>. A propósito de estos dos casos, donde la OS fue especialmente grave (volumen óseo trabecular > 50 %), creemos que su patogénesis se debe a la asociación secuencial en el tiempo de una osteítis fibrosa previa con una osteomalacia posterior. En efecto, ambos pacientes tenían signos radiológicos antiguos de hiperparatiroidismo, junto con bandas en «jersey de rugby» vertebrales. Desnutrición proteica en un caso y abuso de (OH)3A1 en el otro, añadieron un defecto de mineralización por hipofosforemia, alcanzando entonces una OS en grado superlativo. La biopsia ósea bajo luz polarizada parece confirmar esta hipótesis (fig. 3), observándose un exceso de hueso no laminar en profundidad, propio de la osteítis fibrosa, con exceso de osteoide laminar en superficie, característico de la osteomalacia. En ambos casos la tinción para el aluminio fue negativa, descartándose cualquier implicación de este metal en el desarrollo de osteomalacia en estos dos pacientes.



Fig. 3.—El mismo caso que la figura anterior visto con luz polarizada. Se observa exceso de hueso no laminar en profundidad (\*) y osteoide predominantemente laminar en superficie (→). Masson-Goldner, 100 X, luz polarizada.

Los parámetros bioquímicos, especialmente la fosfatasa alcalina y la PTH, aunque orientativos para el diagnóstico de osteítis fibrosa y osteomalacia, son poco útiles para evaluar los cambios de masa ósea. Sólo la fosfatasa alcalina ha demostrado cierto paralelismo con el volumen óseo trabecular (tabla II) al aumentar proporcionalmente con la gravedad de la osteítis fibrosa y también en la osteomalacia asociada a hipofosforemia. Se ha sugerido que un incremento de la isoenzima digestiva de la fosfatasa alcalina<sup>29</sup> podría explicar este incremento en situaciones de baja actividad osteoblástica, como es la osteomalacia por hipofosforemia.

En resumen, en la ODR la OS ocurre con relativa frecuencia y es un signo de gravedad de aquélla, pudiendo aparecer tanto en la osteítis fibrosa como en la osteomalacia. La sospecha radiológica de OS asociada a una fosfatasa alcalina elevada no siempre se debe a hiperparatiroidismo y la presencia de niveles de fósforo relativamente bajos (3,5-5 mg/dl) debe hacer pensar en osteomalacia, siendo recomendable entonces su confirmación histológica.

## Bibliografía

1. Teitelbaum S: Renal Osteodystrophy. *Human Pathology* 4:306-323, 1984.
2. Kaye M, Pitchard J, Halpenny G y Light M: Bone disease in chronic renal failure with particular reference to osteosclerosis. *Medicine* 39:157-190, 1960.
3. Ritz E, Krempien B, Mehls O y Malluche H: Skeletal abnormalities in chronic renal insufficiency before and during maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 4:116-127, 1973.
4. Chan Y, Furlong T, Cornich S y Posen S: Dialysis Osteodystrophy: a study involving 94 patients. *Medicine (Baltimore)* 64:296-308, 1985.
5. Johnston C, Lavy N, Lord T, Vellios F, Merritt A y Deiss W: Osteopetrosis: a clinical, genetic, metabolic a morphological study of the dominant inherited, benign form. *Medicine* 47:149-167, 1968.
6. Teitelbaum S: Pathological manifestations of osteomalacia and rickets. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 9:143-162, 1980.
7. Teitelbaum S y Bullough P: The pathophysiology of bone and joint disease. *Am J Path* 1:318-320, 1979.
8. Llach F, Felsenfeld A, Coleman M, Keveney J, Pederson D y Medloche R: The natural course of dialysis osteomalacia. *Kidney Int* S18:S74-S79, 1986.
9. Ellis H y Peart K: Azotemic renal osteodystrophy: a quantitative study on iliac bone. *J Clin Path* 86:23-101, 1973.
10. Mawhinney W y Ellis H: A technique for plastic embedding of mineralized bone. *J Clin Pathol* 36:1197-1199, 1983.
11. Lorenzo V y Torres A: La biopsia ósea sin decalcificar en el estudio de la osteodistrofia renal. *Nefrología* 2:19-22, 1986.
12. Lorenzo V, Torres A, González Posada J, Pestana M, Rodríguez A y Díaz Flores L: Prevalencia de las distintas formas histológicas de osteodistrofia renal con especial referencia a la osteomalacia. *Nefrología* 2:25-33, 1986.
13. 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.
14. Coburn J: Renal Osteodystrophy. *Kidney Int* 17:677-683, 1980.
15. Hodsmán 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* 3:359-546, 1982.
16. Ryckers H, Christensen M y Rodbro P: Bone mineral content in patients on prolonged maintenance hemodialysis. A three years follow-up study. *Clin Nephrol* 20:302-307, 1983.
17. Atkinson P, West R, Parsons F y Reed G: Loss of skeletal calcium by patients on maintenance dialysis. *Brit Med J* 3:490-493, 1970.
18. Torres A, Lorenzo V y González Posada J: Comparison of histomorphometry and computerized tomography of spine in quantitating trabecular bone in renal osteodystrophy. *Nephron* 44:282-287, 1986.
19. Torres A, Lorenzo V, Losada M, García J, Maceira B, Alarco R y Toledo F: Estimación incruenta de la masa ósea trabecular por tomografía axial computarizada en la osteodistrofia renal. *Nefrología* 5:211-217, 1985.
20. Teitelbaum S: Pathology of uremic bone disease. En Brenner B y Stein J (Eds.). *Divalent ion homeostasis. Contemporary Issues in Nephrology*. Churchill Livingstone. New York Ch. 8:223-259, 1983.
21. Malluche H, Ritz E, Lange H, Kruschera J, Hodgson M, Siefert U y Schoeppe W: Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 9:355-362, 1976.
22. Campos C, Arata R y Matalen C: Parathyroid hormone and vertebral osteosclerosis in uremic patients. *Metabolism* 25:495-501, 1976.
23. Simpson W, Ellis H, Kerr D, McElroy M, McNay R y Peart K: Bone disease in long-term hemodialysis. A correlation between radiological and histological abnormalities. *Br J Radiol* 49:105-110, 1976.
24. Ritz E, Malluche H, Krempien B y Mehls O: Bone Histology in Renal Insufficiency. En David S (Ed.). *Calcium metabolism in renal failure and nephrolithiasis*. John Wiley and Sons., 197-233, New York, 1977.
25. Jowsey J: Calcium release from skeletons of rickets puppies. *J Clin Invest* 51:9-15, 1972.
26. Kanis J, Cundy T, Paterson A, Cameron E y Russell R: Pathophysiology and treatment of osteomalacia in renal failure. *Dial Transpl* 10:490-508, 1981.
27. Mora Palma F, Ellis H, Cook D, Dewar J, Ward M, Wilkinson R y Kerr D: Osteomalacia in patients with chronic renal failure before dialysis or transplantation. *Quart J Med* 52 (207):332-348, 1983.
28. Frame B y Parfitt M: Osteomalacia: Current concepts. *Ann Int Med* 89:966-982, 1978.
29. Naik R, Gorling P y Price C: Comparative Study of Alkaline Phosphatase isoenzymes, bone histology, and Skeletal Radiography in Dialysis Bone Disease. *Br Med J* 1:1307-1310, 1977.