

# *Evolución de la enfermedad ósea en pacientes con hiperoxaluria primaria en hemodiálisis*

V. Lorenzo, A. Torres, D. Hernández Marrero, J. González Posada, S. Suria, M. Getino, B. Maceira y  
\* L. Díaz Flores

Servicio de Nefrología. \* Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

## RESUMEN

*La hiperoxaluria primaria (HOP) es un defecto enzimático congénito raro, que cursa con nefrolitiasis desde la infancia e insuficiencia renal precoz. La acumulación tisular de oxalato ocurre en etapas avanzadas de la insuficiencia renal y se denomina oxalosis. En cinco pacientes con HOP (edades 21-42 años) analizamos la evolución de la enfermedad ósea en hemodiálisis crónica. Prediálisis todos estaban asintomáticos, la radiología ósea era normal y la fosfatasa alcalina estaba aumentada sólo en un enfermo. La biopsia ósea de la cresta ilíaca, realizada en dos de los cinco pacientes prediálisis, sólo demostró leve resorción e hiperosteoidosis, apareciendo en uno de ellos depósitos peritrabeculares de oxalato. Tras 1-3 años en hemodiálisis, todos excepto uno desarrollaron dolores óseos, apareciendo osteosclerosis radiológica y resorción subperióstica en tres pacientes. La PTH aumentó discretamente en cuatro enfermos y la fosfatasa alcalina aumentó progresivamente en dos de los cinco enfermos. Ninguno respondió al tratamiento con calcitriol. La biopsia ósea demostró en todos los pacientes en hemodiálisis extensos depósitos intraóseos, y especialmente medulares, de cristales de oxalato rodeados de una reacción granulomatosa de cuerpo extraño (células gigantes multinucleadas, fibroblastos y fibrosis), aumento de la masa ósea y signos de osteítis fibrosa.*

*En tres enfermos adicionales con HOP, dos con función renal normal y otro con filtrado glomerular de 40 ml/mn, no se observaron lesiones óseas ni depósitos de cristales de oxalato.*

*En conclusión, en pacientes con HOP, la oxalosis ósea aparece en la fase terminal de la insuficiencia renal, evolucionando rápidamente en hemodiálisis crónica. Los depósitos de oxalato y la reacción granulomatosa circundante inducen lesiones semejantes a las del hiperparatiroidismo secundario, pero de inusitada gravedad. Debe considerarse el diagnóstico diferencial y la necesidad de confirmación histológica ante casos clínicos poco claros y el desarrollo precoz en hemodiálisis de una osteítis fibrosa grave.*

Palabras clave: **Hiperoxaluria primaria. Oxalosis. Osteodistrofia renal.**

Recibido: 17-V-1989.

En versión definitiva: 17-VIII-1989.

Aceptado: 18-VIII-1989.

Correspondencia: Dr. Víctor Lorenzo Sellares.

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de Canarias.

38200 Santa Cruz de Tenerife.

El presente trabajo ha sido subvencionado por el Ministerio de Investigación y Ciencia, dentro del proyecto CAICYT PB85-0253.

## EVOLUTION OF BONE DISEASE IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPEROXALURIA (PHO) UNDERGOING CHRONIC HEMODIALYSIS

### SUMMARY

*PHO is a rare enzymatic congenital disorder associated with nephrolithiasis and early renal failure. Once on hemodialysis the oxalate clearance is insufficient to prevent tissue deposition and severe cases of bone oxalosis has been described. We studied the evolution of bone disease in 5 patients (aged 21-42) with PHO submitted to chronic hemodialysis (table II). Before dialysis they remained asymptomatic, the radiological examination of bone was normal and the alkaline phosphatase was in the normal range in all except in one patient. The iliac crest undecalcified bone biopsy performed in 2 out of 5 patients prior to hemodialysis showed mild hyperosteoroidosis, minimal resorption and in one of them oxalate deposits were observed in peritrabecular areas (figure 1). After 1 to 3 years on hemodialysis, 4 out of 5 patients developed bone pain. It was severe in 3 patients who presented radiological signs of osteosclerosis and subperiosteal resorption. The PTH levels were mildly elevated in 4 hemodialysis patients and alkaline phosphatase progressively increased in 2 out of 5. No patient responded to calcitriol treatment. The bone biopsy showed in the 5 hemodialysis patients after 1 to 3 years of treatment, oxalate crystal deposits in bone and especially in marrow, surrounded by a granulomatous reaction, with giant cells, fibroblasts and marrow fibrosis (figure 3). The accompanying bone changes were osteoclastic resorption, excess of woven osteoid with osteoblasts and fibrosis, associated with osteosclerosis.*

*Three additional PHO patients with GFR more than 40 ml/mn were studied. They showed normal bone histology and no oxalate crystal deposits were evident in the bone.*

*In summary; in PHO, bone oxalosis appeared when advanced uremia occurred and rapidly progressed during maintenance hemodialysis. The lesions resembled those seen in Osteitis Fibrosa. This differential diagnosis should be considered and histological confirmation sought when the past history is equivocal and the progression of bone disease is unexpectedly severe early in dialysis.*

**Key words: Primary Hyperoxaluria. Oxalosis. Renal Osteodystrophy.**

### Introducción

La hiperoxaluria primaria (HOP) es una causa rara de litiasis que conduce a la insuficiencia renal terminal en el 80-90 % de los casos entre la segunda y tercera década de la vida<sup>1, 2</sup>. Se debe a un déficit enzimático hereditario que da lugar a una sobreproducción endógena de oxalatos, hiperoxaluria y depósitos tisulares de oxalato cálcico, denominándose a esto último oxalosis<sup>2-4</sup>. El riñón es el primero y principal órgano afectado, dando lugar a la aparición de litiasis de repetición, nefrocalcinosis e insuficiencia renal precoz<sup>2, 3</sup>. Con la progresión de la insuficiencia renal, los depósitos tisulares evolucionan rápidamente. El hueso es uno de los principales órganos afectados, habiéndose descrito lesiones de inusitada gravedad, especialmente en pacientes con insuficiencia renal en diálisis crónica<sup>2, 6, 7</sup>.

Sin embargo, el comienzo de la oxalosis ósea y la

evolución de esta patología en hemodiálisis no es bien conocida. Durante los años 1981 a 1987 han ingresado en nuestra Unidad de Diálisis cinco pacientes con HOP, en los que hemos estudiado la evolución clínica, bioquímica, radiológica e histológica de su enfermedad ósea antes y tras 1-3 años en hemodiálisis crónica. Asimismo otros tres pacientes con HOP fueron estudiados histológicamente cuando aún no existía deterioro grave de la función renal.

### Material y métodos

#### *Pacientes y diagnósticos*

Se estudiaron ocho pacientes con HOP. Todos tenían antecedentes familiares de nefrolitiasis e historia personal de expulsión repetida de cálculos desde etapas precoces de la vida. En tres pacientes con filtrado

**Tabla I.** Criterios aplicados al diagnóstico de hipercaluria primaria

1. **Clínicos:**
  - Historia familiar de litiasis.
  - Litiasis de repetición desde niñez o juventud.
  - Ausencia de causas de hiperoxaluria secundaria.
2. **Bioquímicas:**
  - Hiperoxaluria repetida en dos o más ocasiones (en ausencia de insuficiencia renal).
3. **Histológicos** (biopsia ósea):
  - Presencia de cristales de oxalato cálcico birrefringentes (luz polarizada), rodeados por reacción granulomatosa de cuerpo extraño con células gigantes, fibroblastos y fibrosis.

glomerular  $> 50$  ml/mn el diagnóstico se confirmó por la presencia de hiperoxaluria repetida en tres o más determinaciones. Los otros cinco enfermos padecían de insuficiencia renal avanzada y al no disponer de niveles urinarios de oxalato el diagnóstico clínico fue confirmado por la presencia de oxalosis en la biopsia ósea de la cresta ilíaca efectuada en todos los casos en algún momento de su evolución. En todos los enfermos se descartaron causas secundarias de hiperoxaluria, como son la intoxicación por metoxiflurano, etilenglicol, déficit de vitamina B<sub>6</sub> o situaciones que cursan con hiperabsorción intestinal de oxalatos<sup>2, 8</sup>. En la tabla I se resumen los criterios aplicados al diagnóstico de HOP.

### Métodos

Los niveles séricos de calcio y fósforo se determinaron por técnicas estándar y la fosfatasa alcalina total por método enzimático (rango normal, 8-270 mU/ml), siendo los resultados la media de las últimas tres determinaciones. La PTH fracción carboxiterminal se midió por RIA (Inmunonuclear Co., Minnesota) y los valores de referencia normales eran de 0,3 a 1,2 ng/ml. La oxaluria fue determinada por el método enzimático de la oxalato oxidasa<sup>9, 10</sup> (Sigma Diagnostics), siendo los valores normales según el laboratorio de 7-44 mg/24 horas.

A todos los pacientes se les realizó periódicamente mapa óseo y radiografía de mano con placas de grano fino.

### Histología ósea

Las biopsias óseas se realizaron en la cresta ilíaca, de forma ambulatoria y utilizando el trocar de Bordier. Las muestras obtenidas se fijaron en alcohol absoluto e incluyeron sin decalcificar en resinas plásticas (Polymaster 1209-AC)<sup>11</sup>. Posteriormente se cortaron con un microtomo Jung-K modelo Polycut (Reichert-Jung) y tiñeron, con la técnica de Masson-Goldner, azul de toluidina y ácido aurintricarboxílico<sup>12</sup> para detectar los depósitos óseos de aluminio.

La cuantificación histomorfométrica se realizó utilizando las piezas oculares según ha sido previamente descrito<sup>13-15</sup>.

### Resultados

#### *Evolución de los pacientes en hemodiálisis crónica*

En la tabla II se presentan los datos clínicos, bioquímicos, radiológicos e histológicos de los cinco pacientes con insuficiencia renal avanzada, justo antes y tras 1-3 años en hemodiálisis crónica. En la etapa prediálisis todos estaban asintomáticos y no tenían signos de enfermedad ósea radiológica. Cuatro evolucionaron con dolores óseos progresivos y en tres de ellos la patología ósea fue especialmente grave, presentando deformidades esqueléticas (cifosis, tórax en campana) e invalidez; sin embargo, ninguno sufrió fracturas espontáneas (casos 1 a 3). Radiológicamente evolucionaron con resorción subperióstica, intracortical y acrosteólisis, tal como se observa en el hiperparatiroidismo secundario del paciente urémico, todos acompañados de osteosclerosis difusa.

De los datos bioquímicos, la fosfatasa alcalina prediálisis solamente estuvo moderadamente elevada en un paciente (caso 1) y aumentó considerablemente tras 2-3 años en hemodiálisis en dos de los cinco pacientes (casos 2 y 3). Los niveles de PTH, disponibles sólo en cuatro pacientes al momento de la segunda biopsia ósea, aunque estaban discretamente elevados, no guardaron relación con la magnitud de las lesiones histológicas.

En dos enfermos (casos 4 y 5) la evolución de la oxalosis fue menos agresiva, apareció insuficiencia renal entre la tercera y cuarta década de la vida y las lesiones óseas sólo se evidenciaron histológicamente y de forma leve.

#### *Pacientes con hiperoxaluria primaria sin uremia terminal*

En tres pacientes, dos con función renal normal y uno con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina, 50 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal), los únicos signos de enfermedad fueron hiperoxalurias superiores a 100 mg/24 horas en todas las determinaciones efectuadas y nefrolitiasis de repetición. No hubo signos radiológicos ni histológicos de enfermedad ósea, como tampoco se vieron cristales de oxalato en el hueso.

#### *Descripción histológica de las lesiones*

Los tres pacientes sin insuficiencia renal avanzada tenían una histología ósea normal y no existían cristales de oxalato en el tejido óseo.

En los dos pacientes con biopsia ósea antes de la

**Tabla II.** Datos clínicos, bioquímicos e histológicos de los cinco pacientes, antes (PD) y tras 1-3 años en hemodiálisis (HD).

Caso	Edad (años)	Datos clínicos	Rx	Ca mg %	PO <sub>4</sub> mg %	FA mU/ml	PTH ng/ml	Histología	VOT %	VOR %	FM %
1	PD 20	Asintomáticos	Normal	8,0	7,0	400	—	No hecha	—	—	—
	HD 22	Dolores óseos Deformidades Invalidez	RSP, RC Calc. vasc. OS	8,3	6,2	390	4,5	Oxalosis difusa Granulomas O.F. grave, OS	43	29	37
2	PD 32	Asintomático	Normal	8,4	7,0	230	—	No hecha	—	—	—
	HD 35	Dolores óseos	RSP, RC Calc. vasc. OS	8,5	6,3	1.289	2,0	Oxalosis difusa Granulomas O.F. grave, OS	40	13	37
3	PD 18	Asintomático	Normal	7,5	8,0	196	—	No cristales O.F. leve	20	11	1
	HD 20	Dolores óseos Deformidades	RSP, AC OS	8,0	5,9	887	7,0	Oxalosis difusa Granulomas O.F. grave, OS	37	13	13
4	PD 38	Asintomático	Normal	8,5	9,6	143	—	Oxalosis peritra- becular, leve O.F.	18	3	1
	HD 39	Dolores óseos (moderados)	Normal	6,8	7,7	132	—	Oxalosis difusa Granulomas O.F. moderada	40	5	6
5	PD 42	Asintomático	Normal	8,6	6,0	180	—	No hecha	—	—	—
	HD 44	Asintomático	Normal	9,9	4,8	200	3,7	Oxalosis peritra- becular, O.F. leve, OS	36	10	2

VOT: Volumen óseo trabecular (normal: 23,17 ± 3,88). VOR: Volumen osteoide relativo (normal: 1,85 ± 0,99). FM: Fibrosis medular (normal: 0). RSP: Resorción subperióstica. OF: Osteítis fibrosa. OS: Osteosclerosis. AC: Acrosteólisis

diálisis crónica la estructura ósea estaba relativamente bien conservada, encontrándose sólo una ligera hiperosteoidosis y ocasionales áreas resortivas. En uno de ellos (caso 3) no había depósitos de oxalato y en el otro (caso 4) éstos aparecieron en la interfase medula/trabécula, invadiendo y fracturando el osteoide subyacente en un patrón de depósito claramente peritrabecular (fig. 1). Este patrón de depósito

también se observó en el caso 5 tras dos años en hemodiálisis, cursando con lesiones óseas menos graves. En estos pacientes la oxalosis se presentó más tardíamente y sin manifestaciones clínicas ni radiológicas.

Las formas avanzadas se presentaron en pacientes con más de un año en hemodiálisis crónica. Destaca el caso 3, en el que prediálisis no había depósitos de

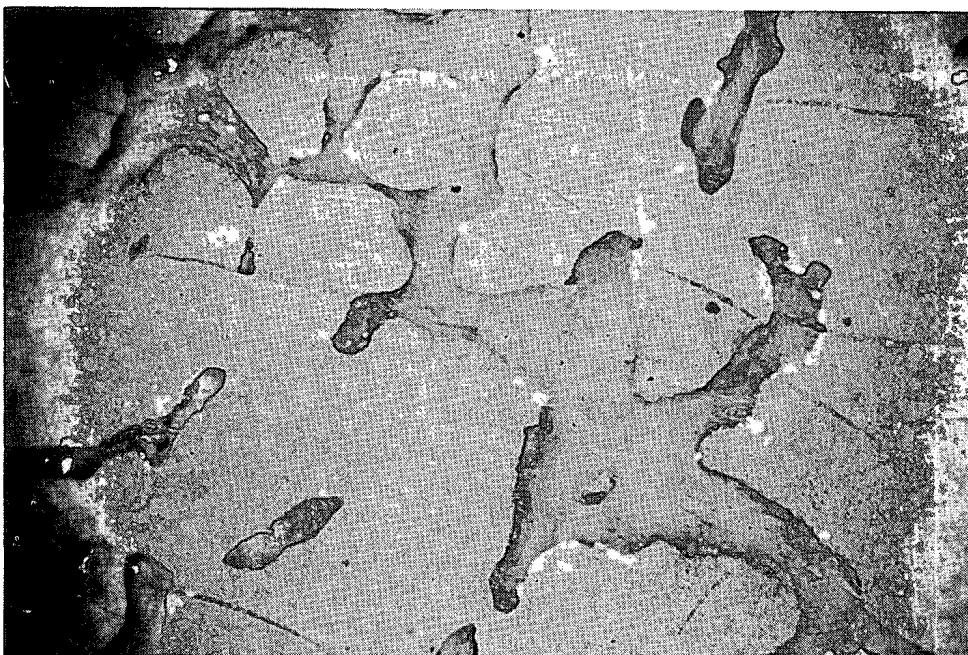


Fig. 1.—Depósitos peritrabeculares de oxalato cálcico, birrefringentes con luz polarizada. Azul de Toluidina, microscopia de polarización (Magnificación × 40).

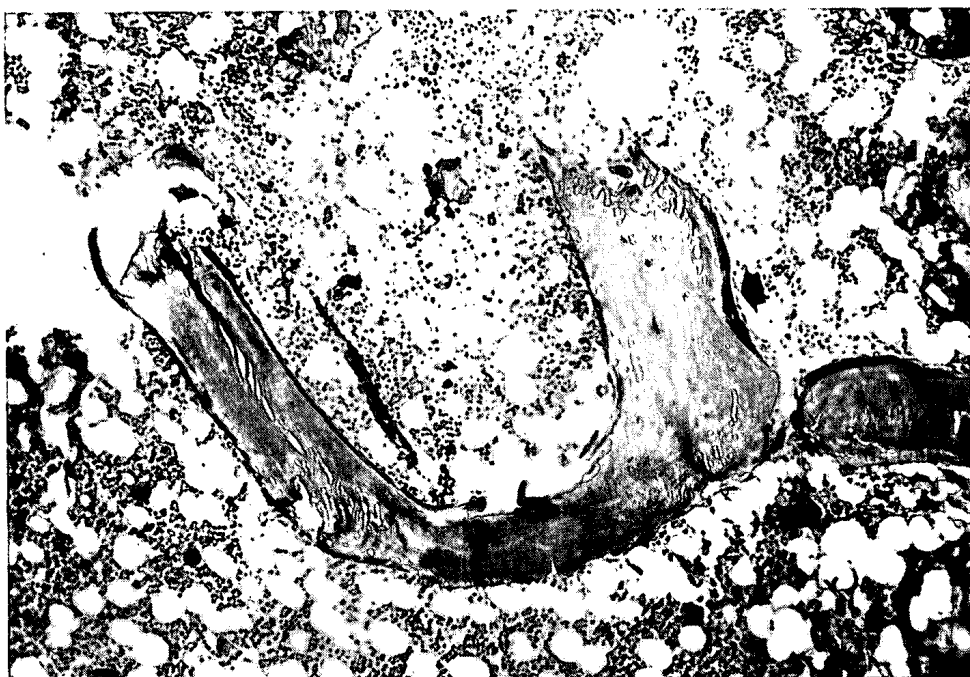


Fig. 2.—Paciente con hiperoxaluria primaria e insuficiencia renal terminal prediálisis. Aparece leve hiperosteoidosis (◆) sobre el perímetro trabecular. No se observan depósitos de oxalato cálcico. Masson-Goldner (Magnificación  $\times 100$ ).

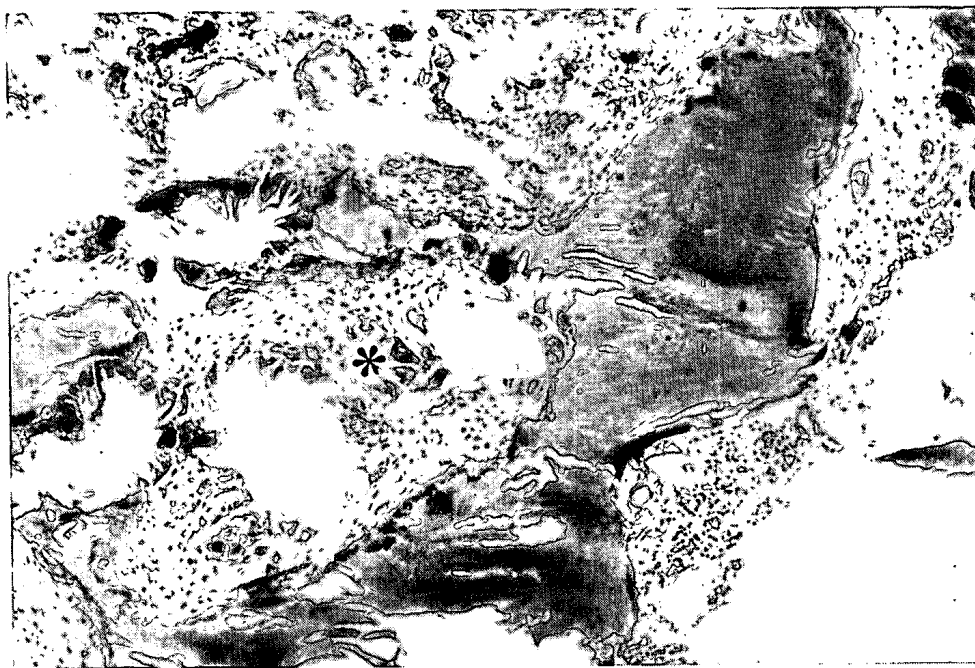


Fig. 3.—Biopsia del mismo paciente de la figura 2 tras dos años en programa de hemodiálisis. Aparecen depósitos de cristales de oxalato cálcico rodeados por una reacción granulomatosa y fibrosis (★), ocupando el espacio medular e invadiendo las trabéculas óseas próximas. Con esta técnica se pierden los cristales, que dejan un espacio vacío en el interior de los granulomas. Masson-Goldner (Magnificación  $\times 100$ ).

oxalato y sólo mínimos signos de osteítis fibrosa incipiente (fig. 2) y que tras veinticuatro meses en hemodiálisis apareció una oxalosis ósea difusa (fig. 3). Estas lesiones fueron semejantes en los tres pacientes con lesiones óseas avanzadas. Los cristales aparecieron fundamentalmente en el espacio medular e invadiendo la superficie trabecular, agrupándose en forma de estrella o roseta. A su alrededor se produce una reacción granulomatosa a cuerpo extraño con células gigantes multinucleadas, macrófagos, fibroblastos y fibrosis medular (fig. 3). Al examen con luz

polarizada, estos cristales son altamente refringentes, apareciendo fragmentados en subunidades (fig. 4).

Las lesiones histológicas acompañantes fueron las clásicas que se observan en las formas avanzadas de hiperparatiroidismo secundario, exceso de osteoide no laminar y con actividad osteoblástica adyacente, reacción osteoclástica y fibrosis (fig. 3). Todas las formas avanzadas cursaron con incremento del volumen óseo trabecular. No hubo signos de osteomalacia ni depósitos óseos de aluminio.

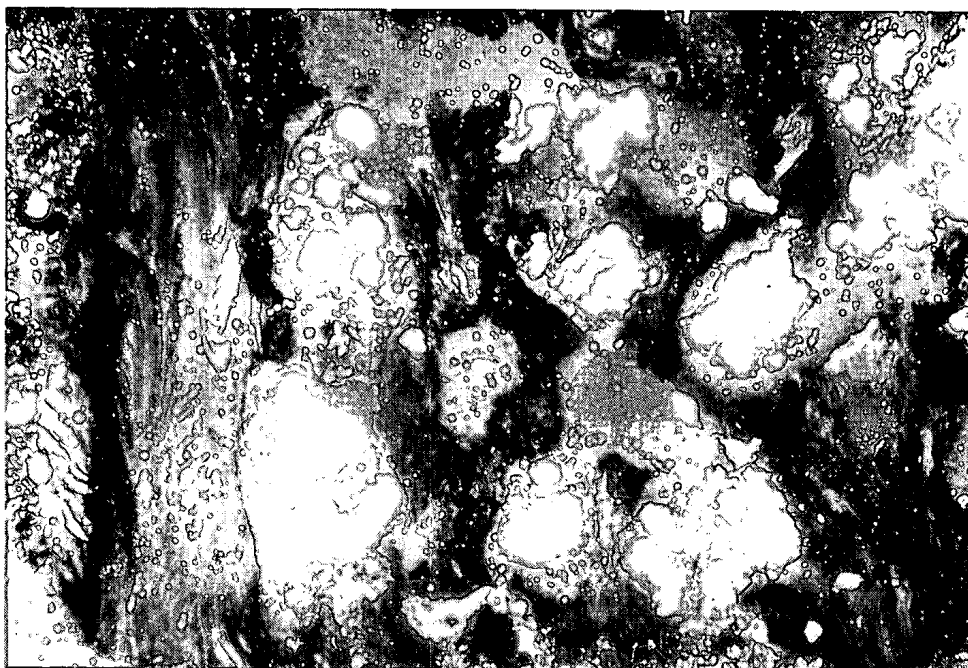


Fig. 4.—Depósitos de cristales de oxalato cálcico vistos bajo microscopia de polarización. Azul de Toluidina (Magnificación  $\times 60$ ).

## Discusión

La HOP es un desorden genético raro, que debe sospecharse ante la presencia de nefrolitiasis e insuficiencia renal en etapas precoces de la vida<sup>1, 2</sup>. La clave diagnóstica es la hiperoxaluria, pero este dato sólo es útil en ausencia de insuficiencia renal<sup>4, 5</sup>. Una vez establecida ésta, el aclaramiento de oxalato cae y la oxaluria pierde valor diagnóstico<sup>4, 5</sup>. La oxalemia aún no tiene aplicación práctica, los niveles séricos de oxalato son muy bajos, menores de 4  $\mu\text{moles/l}$ , por lo que requieren una compleja metodología, que no está al alcance de la mayoría de los laboratorios<sup>8, 16</sup>. Con estas limitaciones metodológicas, el valor diagnóstico de la histología ósea en la oxalosis es indudable. M. Mathew y cols.<sup>5</sup>, tras una amplia revisión de más de quinientas biopsias óseas entre pacientes urémicos y no urémicos, encontraron que estas lesiones son características y únicas de la HOP, resaltando la importancia de la biopsia ósea cuando el enfermo tiene una insuficiencia renal terminal y la oxaluria no tiene valor diagnóstico. En nuestra experiencia, y tras la revisión de más de trescientas biopsias óseas en enfermos con insuficiencia renal crónica, solamente hemos encontrado depósitos de oxalato rodeados por una reacción granulomatosa en pacientes con HOP. Recientemente, S. Ott y cols.<sup>17</sup> han descrito un caso de oxalosis ósea en un paciente con más de veinte años en hemodiálisis crónica tras la ingesta permanente de altas dosis de vitamina C, pero éste no es el caso de ninguno de nuestros enfermos.

El estudio de pacientes con grado variable de afectación renal y el seguimiento de otros en hemodiálisis

nos permitió conocer el punto de comienzo de la enfermedad ósea y seguir su progresión. En ausencia de insuficiencia renal avanzada, las únicas manifestaciones de la enfermedad son la hiperoxaluria y la nefrolitiasis, sin que ocurran alteraciones del metabolismo fosfocálcico ni patología ósea, como hemos comprobado en los tres pacientes sin uremia terminal.

Recientemente, E. Worcester y cols.<sup>18</sup> han demostrado que la sobresaturación de la sangre por oxalato cálcico en la insuficiencia renal es la causa directa de los depósitos tisulares de oxalato (oxalosis), habiendo observado que la sobresaturación ocurre cuando la creatinina sérica supera los 9 mg/dl, o sea, niveles próximos a los requerimientos dialíticos. Nuestros pacientes con insuficiencia renal prediálisis no tenían manifestaciones clínicas ni radiológicas de enfermedad ósea; sin embargo, de los dos que tenían biopsia prediálisis, uno presentó oxalosis peritrabecular. Este parece ser el sitio inicial de depósito de los cristales (fig. 1) y hasta donde nosotros tenemos información, no ha sido previamente descrito por otros autores.

Una vez en hemodiálisis la oxalosis ósea progresa de forma espectacular en uno a dos años (casos 1, 2 y 3; fig. 3). Los enfermos evolucionaron con dolores óseos progresivos, invalidez y deformidades. Radiológicamente las lesiones fueron indistinguibles de aquellas observadas en las formas avanzadas de hiperparatiroidismo secundario con osteosclerosis difusa. Excluidos los cristales y la reacción granulomatosa circundante, el patrón histológico también es superponible al de osteítis fibrosa que ocurre en la insuficiencia renal como consecuencia del hiperpara-

tiroidismo secundario<sup>6</sup>, pero al menos en nuestra experiencia las lesiones se desarrollan con inusitada gravedad y rapidez. Sin embargo, los niveles séricos de fosfatasa alcalina aumentaron sólo en dos pacientes (tabla II), permaneciendo sin cambios en los restantes, y la PTH apareció elevada dos a seis veces, en contraste con los casos de hiperparatiroidismo grave, donde aumenta 30-60 veces sobre los valores normales<sup>19, 20</sup>. Por lo arriba expuesto, parece lógico considerar a los depósitos de oxalato como los principales causantes de las graves lesiones óseas observadas en estos pacientes con HOP e insuficiencia renal. Además, la ausencia de respuesta al calcitriol observada en tres de nuestros enfermos y la ineficacia de la paratiroidectomía comprobada por otros autores<sup>6, 7</sup>, confirma que estas lesiones deben ser, al menos en su mayor parte, provocadas por la oxalosis.

Existen evidencias de que es la reacción celular al depósito de cristales la que activa y acelera el remodelado óseo, simulando un hiperparatiroidismo<sup>7, 21</sup>. Las células gigantes multinucleadas que engloban los cristales (fig. 3) pertenecen a la serie macrofagomonocítica, al igual que los osteoclastos<sup>21</sup>. La acción de este grupo celular sobre las trabéculas óseas adyacentes a los granulomas pondría en marcha la resorción ósea. Por el normal acoplamiento osteoclasto-osteoblasto, éstos se activarían generando osteoide predominantemente no laminar<sup>22</sup>. Tal como suele verse en formas graves de hiperparatiroidismo urémico, esta patología también cursa con incremento de la masa ósea<sup>23</sup> (casos 1 a 5), por lo que la oxalosis ósea viene a sumarse a todas aquellas entidades que cursan con osteosclerosis y que tienen en común un acelerado remodelado óseo.

Como podemos ver, las perspectivas de estos enfermos en hemodiálisis son desalentadoras. El trasplante renal se ha realizado con resultado variable en estos pacientes<sup>24, 25</sup> y recientemente se ha intentado el trasplante combinado hepático y renal para corregir el defecto enzimático de base, con resultados esperanzadores<sup>26</sup>.

En resumen, en la HOP, la oxalosis ósea aparece en fases avanzadas de la insuficiencia renal (ocupando en principio las áreas peritrabeculares) y evoluciona rápidamente en hemodiálisis, induciendo lesiones óseas semejantes a la osteítis fibrosa. Debe considerarse el diagnóstico diferencial con ésta y la confirmación histológica ante una historia clínica poco clara y el desarrollo de una enfermedad ósea grave y precoz en hemodiálisis.

## Bibliografía

- William HE y Smith LH Jr: Primary Hyperoxaluria. En Stanbury JB, Wyngarden JB y Fredrikson DS (Eds.). *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*. New York, Mc Graw Hill, pp. 182-204, 1978.
- Coe F: Hyperoxaluric States. En Coe F (Ed.). *Nephrolithiasis, Pathogenesis and treatment*. Chicago, Year Book Medical Publishers Inc., pp. 141-160, 1978.
- Godwin J, Fowler M y Dempsey E: Primary Hyperoxaluria and Oxalosis. *N Eng J Med* 259:1099-1103, 1958.
- Hockaday T, Clayton J, Frederick E y Smith L Jr: Primary Hyperoxaluria. *Medicine (Baltimore)* 43:315-345, 1964.
- Mathews M, Stauffe M, Cameron M, Maloney M y Sherrard D: Bone Biopsy to Diagnose Hyperoxaluria in Patients with Renal Failure. *Annals Int Med* 90:777-779, 1979.
- Bruce A, Julián M, Faugere M y Malluche H: Oxalosis in bone causing a radiographical mimicry of renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 5:436-440, 1987.
- Gherardi G, Poggi A, Sisca S, Calderaro V y Bonucci E: Bone oxalosis and renal osteodystrophy. *Arch Pathol Lab Med* 104:105-111, 1980.
- Rose A y Samuel C: The Hyperoxaluric States. En Rous S (Ed.). *Stone Disease: Diagnosis and Management*. Grune & Stratton, Inc., London, pp. 117-205, 1987.
- Zerweck H, Drake E, Gregory J y Pak C: Assay of urinary oxalate: six methodologies compared. *Clin Chem* 29:1977-1980, 1983.
- Chiriboya J: Some properties of an oxalic oxidase purified from barley seedlings. *Biochem Biophys Res Commun* 11:277-284, 1963.
- Mawinney W y Ellis H: A Technique for Plastic Embedding of Mineralized Bone. *J Clin Pathol* 36:1197-1199, 1983.
- 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.
- Torres A, Lorenzo V y González Posada JM: Comparison of Histomorphometry and Computerized Tomography of the spine in Quantitating Trabecular Bone in Renal. *Osteodystrophy Nephron* 44:282-287, 1985.
- Lorenzo V, Torres A, González Posada JM, Pestana M, Rodríguez A y Díaz Flores L: Prevalencia de las distintas formas histológicas de osteodistrofia renal, con especial referencia a la osteomalacia. *Nefrología* 6, 2:25-33, 1986.
- Lorenzo V, Torres A, González Posada JM y López Alonso A: Estudio histomorfométrico con biopsias óseas sin decalcificar de la cresta iliaca en sujetos normales y en la insuficiencia renal crónica. *Rev Esp Cir Osteoart* 21:17-29, 1986.
- Kasidas G y Rose G: Measurement of plasma oxalate in healthy subjects and in patients with chronic renal failure using immobilised oxalate oxidase. *Clin Chem Acta* 154:49-52, 1986.
- Ott S, Andress D y Sherrard D: Bone oxalate in a Long Term Hemodialysis patient who ingested high doses of vitamin C. *Am J Kid Dis* 6:450-454, 1986.
- Worcester E, Nakagawa Y, Bushinsky D y Coe F: Evidence that serum calcium oxalate supersaturation is a consequence of oxalate retention in patients with chronic renal failure. *J Clin Invest* 77:1888-1896, 1986.
- Hruska K, Teitelbaum S, Kopelman R, Richardson C, Miller P, Debnan J, Martín J y Slatopolsky E: The predictability of the histological features of Uremic Bone Disease by non-invasive techniques. *Metab Bone Dis Rel Res* 1:39-45, 1978.
- Torres A, Lorenzo V, González Posada J, Gómez M, Ramón B y Alarco R: Niveles séricos de osteocalcina en la osteodistrofia renal, comparación con la histomorfometría ósea. *Nefrología* 2:41-47, 1986.
- Mundy G: Monocyte-macrophage system and bone resorption. *Lab Invest* 49:119-121, 1983.
- Howard G, Bottemiller B y Baylink D: Evidence of coupling of bone formation to bone resorption in vitro. *Metab Bone Dis Rel Res* 2:131-135, 1980.
- Campos C, Arata R y Montalén C: Parathyroid hormone and vertebral osteosclerosis in uremic patients. *Metabolism* 25:495-501, 1976.

V. LORENZO y cols.

24. Klauwers J, Wolf P y Cohn R: Failure of renal transplantation in primary oxalosis. *JAMA* 209:551-557, 1969.
25. Scheinman J, Najarian J y Mauer M: Successful strategies for renal transplantation in primary oxalosis. *Kidney Int* 25:804-811, 1984.
26. Watts R, Calne R y Williams R: Primary Hyperoxaluria (Type I): Attempted treatment by combined hepatic and renal transplantation: *Quart J Med* 57:697-707, 1985.