

Osteodistrofia renal. Análisis evolutivo de 71 pacientes con biopsia ósea

H. Caorsi, I. Olaizola, A. Petraglia, V. Jorgetti *, P. Ambrosoni y N. Mazzuchi

Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

* Hospital das Clínicas. São Paulo, Brasil.

Introducción

A partir de 1970, con el desarrollo de la histomorfometría ósea, se han podido diferenciar distintas formas histológicas de osteodistrofia renal con perfiles clínicos, humorales y evolutivos propios. En la última década se han aclarado parcialmente los mecanismos patogénicos, y en base a ellos se ha buscado individualizar la terapéutica.

Material y métodos

Se estudiaron 71 pacientes en hemodiálisis crónica con biopsias óseas realizadas entre 1985 y 1991; 35 hombres, 36 mujeres, con una edad de 56 ± 14 años, un tiempo en hemodiálisis de 40 ± 25 meses y un tiempo de exposición al aluminio del agua de diálisis de 26 ± 17 meses. En el momento del estudio todos los pacientes se dializaban con agua tratada por ósmosis inversa o desionizador, teniendo un seguimiento de $30,7 \pm 21,1$ meses.

Se analizaron los valores séricos de calcio (Ca), fósforo (P), fosfatasas alcalinas (FA) y hormona paratiroidea media molécula (PTH-MM) en los 6 meses previos a la biopsia y al corte. Los valores de FA y PTH-M se expresan en veces sobre el valor máximo normal.

La biopsia ósea se realizó en la cresta iliaca con trocar de Bordier previo doble marcaje con tetraciclinas para la determinación de parámetros dinámicos. La muestra fue fijada en alcohol e incluida en metacrilato y analizada mediante la histomorfometría y técnica histoquímica para aluminio (Aluminón). Las determinaciones de Ca, P y FA se hicieron por las técnicas colorimétricas habituales y la PTH-M por radioinmunoensayo (RIA).

El tratamiento estadístico se realizó mediante test de Student para muestras dependientes e independientes según los casos y chi cuadrado. Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar ($\bar{x} \pm DS$).

Resultados

La distribución de formas histológicas en la población estudiada (N = 71) fue: formas de alto recambio: osteítis fibrosas (OF), 34 (47,9 %); formas de bajo recambio (FBR) con aluminio, 26 (36,6 %), de las cuales 6 correspondían a osteomalacias aluminicas (OMA), 11 a formas adinámicas (AD) y 9 a formas mixtas (MX). De las restantes, 6 correspondían a osteomalacias no aluminicas (OM no Al), 3 a osteoporosis y 2 normales.

Las OF se clasifican en leves (N = 12) y severas (N = 22) según los siguientes criterios de severidad: FA ≥ 3 veces el valor máximo normal, PTH-M ≥ 10 veces el valor máximo normal y signos radiológicos de resorción ósea progresiva¹.

En las OF leves se observó que aquellas que habían sido tratadas sólo con carbonato de calcio (N = 8) (tiempo de seguimiento, $31,7 \pm 21,9$ meses) no presentaban modificaciones en los valores de Ca, P y FA al final del período de estudio, observándose un ascenso pronunciado de la PTH-M, que duplicó los valores de partida. Por el contrario, en los 4 pacientes tratados con calcitriol v.o. ($0,3 \pm 0,1$ $\mu\text{g}/\text{día}$), con un seguimiento equivalente ($39 \pm 15,9$ meses), se observó un descenso significativo del P ($p < 0,008$) y FA ($p < 0,04$), sin grandes variaciones en los valores de PTH-M (fig. 1).

Los pacientes con OF severas que fueron tratados con carbonato de calcio e hidróxido de aluminio (N = 7) por un período de 15 ± 14 meses mostraron un aumento significativo de las FA ($p < 0,04$) y de la PTH al final del período. En cambio, los 9 pacientes que recibieron calcitriol v.o. ($0,6 \pm 0,2$ $\mu\text{g}/\text{día}$), con un seguimiento de $36 \pm 20,4$ meses, tuvieron una estabilización de los valores de Ca, P y FA y un incremento menos pronunciado de la PTH.

Correspondencia: Dra. Hena Caorsi.
Centro de Nefrología Renis.
Duvimioso Terra, 1681.
CP 11200. Montevideo (Uruguay).

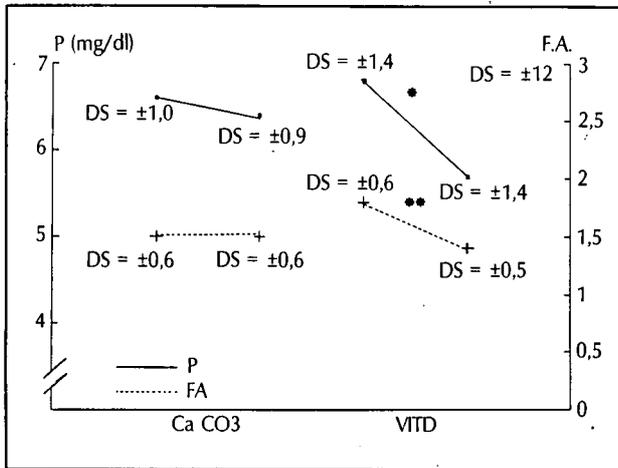


Fig. 1.—Variaciones de fósforo (P) y fosfatasa alcalina (FA) expresadas en veces/normal en el grupo de osteitis fibrosas leves. * $p < 0,01$. ** $p < 0,05$.

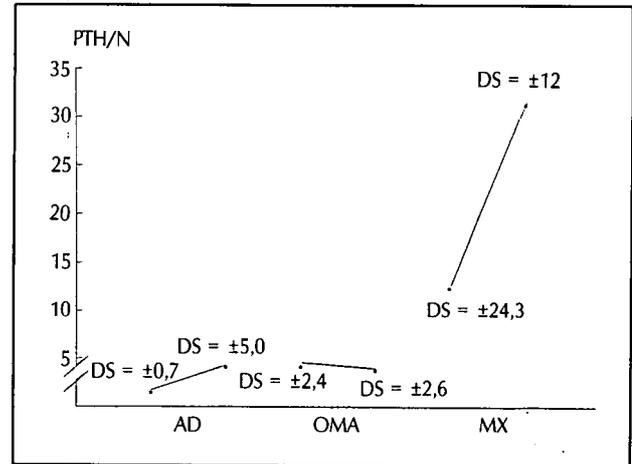


Fig. 3.—Variaciones de PTH-M expresadas en veces/normal en las formas de bajo recambio. AD: adinámicas; OMA: osteomalacias aluminicas; MX: mixtas.

Los pacientes paratiroidectomizados (N = 6), luego de un seguimiento de 31 ± 23 meses, mostraron un descenso del P, FA y PTH (fig. 2).

En cuanto a las FBR, las osteopatías AD y las OMA, luego de un seguimiento de $30,5 \pm 19$ meses, no mostraron variaciones en los niveles de Ca, P, FA y PTH. De los 9 pacientes con formas MX (tiempo de seguimiento, 30 ± 15 meses), 7 pacientes desarrollaron un hiperparatiroidismo severo en un tiempo medio de seguimiento de $28,3 \pm 15,7$ meses (fig. 3).

Las OM no Al fueron biopsiadas por presentar síntomas musculoesqueléticos, 3 de ellos en la etapa predialítica y los 3 restantes a los 14, 15 y 32 meses de diálisis. Todos recibieron tratamiento con calcitriol V.O. a una dosis de $1,1 \pm 1,1 \mu\text{g}/\text{día}$ durante un período de $28,8 \pm 14,5$ meses. En la evolución mostraron una normalización de

las FA, de la calcemia ($p < 0,0005$) y de la fosforemia ($p < 0,01$), con desaparición de los síntomas clínicos.

Discusión

A pesar del sesgo que significa la indicación de la biopsia, nuestra población muestra una distribución de formas histológicas que no difiere de la de otros autores^{2,3}. Del análisis de su frecuencia se desprende un predominio actual de las OF. Esto difiere de resultados previos de nuestro grupo, en los que predominaban las formas de bajo recambio asociadas al aluminio⁴. Esta variación ya ha sido señalada por otros autores y mostraría que, al modificarse algunos de los factores responsables, en este caso el aluminio, se evidenciaría el predominio de otras formas histológicas (hiperparatiroidismos secundarios más severos y formas de intoxicación menos importantes)⁵. Esto destaca el papel de la prevención de la exposición al aluminio como la mejor forma de tratamiento de la intoxicación, aunque plantea nuevos problemas terapéuticos.

Del análisis de los distintos grupos histológicos surge que las OF leves se benefician del tratamiento con vitamina D en relación a los tratados sólo con carbonato de calcio. Por tratarse de un grupo pequeño entendemos que este hecho merece ser estudiado con casuísticas mayores, ya que, es en esta etapa cuando se pueden obtener los mayores beneficios terapéuticos⁶.

En las OF severas, el tratamiento con carbonato de calcio y/o vitamina D se mostró insuficiente, en parte limitado por los episodios de hipercalcemia e hiperfosforemia, mejorando en forma neta sólo los pacientes que fueron paratiroidectomizados.

Según estudios recientes, estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con calcitriol i.v., evitando en algunos de ellos la paratiroidectomía quirúrgica⁷. El calci-

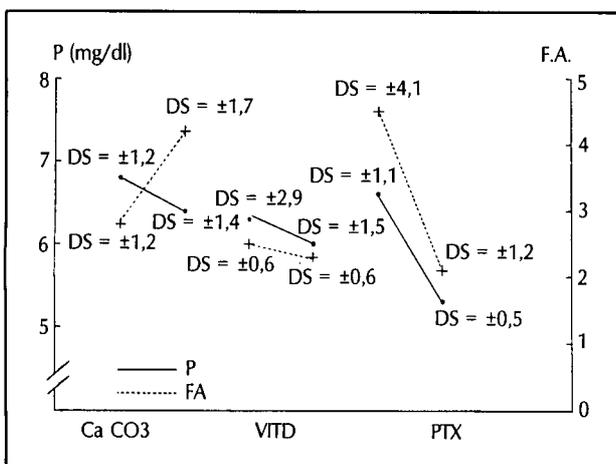


Fig. 2.—Variaciones de fósforo (P) y fosfatasa alcalina (FA) expresadas en veces/normal en el grupo de osteitis fibrosas severas.

triol i.v. permitiría el uso de dosis más elevadas y la obtención de mejores niveles plasmáticos de vitamina D con menor efecto hipercalcemiante, actuando además por un mecanismo directo sobre la secreción de PTH⁸.

Al igual que lo señalado por De Vernejoul y cols.⁹, en las FBR destacamos la alta frecuencia de las formas AD. Si bien la presentación clínica fue similar a la de las OMA, en lo humoral las formas AD tuvieron al inicio una PTH significativamente menor. Este hecho podría tener implicaciones patogénicas. En la evolución ambas formas se comportaron estables y sólo un paciente del grupo de los AD evolucionó espontáneamente hacia un perfil humoral de hiperparatiroidismo leve.

Las formas MX mostraron una evolución diferente, con un alto grado de transformación a formas severas de hiperparatiroidismo cuando el único gesto terapéutico fue la supresión de la exposición al aluminio. Se debe señalar también que en este grupo algunos pacientes tenían valores de PTH inicialmente más elevados.

De las formas OM no AI se destaca su presencia en etapa predialítica o con tiempos en diálisis más breves que en las otras formas y la mayor frecuencia de pacientes sintomáticos y con fracturas, así como también un diferente perfil humoral inicial con hipocalcemia, hipofosforemia y FA elevadas, comparables en su magnitud sólo a las de los hiperparatiroidismos más severos. En la evolución, el hecho más saliente es la buena respuesta terapéutica a la vitamina D, que, aunque a dosis mayores que en otros grupos, permite obtener la regresión clínica y normalización humoral.

En suma, existirá una modalidad evolutiva y respuesta terapéutica propia de cada grupo histológico, lo que realza, a nuestro entender, muestra el valor de la biopsia inicial y de la conducta terapéutica individualizada. Se ob-

serva también la modificación de perfiles humorales que sugieren la transformación de formas histológicas, hecho que ha sido señalado por otros autores y que hemos comprobado cuando hemos realizado biopsias sucesivas¹⁰.

Bibliografía

1. Fournier A, Drüeke T, Morinière Ph, Zingraff J, Boudailliez B, Achard JM: *Advances in Nephrology*. Mosby Year Book, pp. 237-306, St. Louis, 1992.
2. Lorenzo V, Torres A, González Posada JM, Pestaña N, Rodríguez A, Díaz Flores L: «Prevalencia de las distintas formas histológicas de osteodistrofia renal, con especial referencia a la osteomalacia». *Nefrología* 6:25-33, 1986.
3. Malluche H, Faugère MC: «Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist». *Kidney Int* 38:193-211, 1990.
4. Mazzuchi N, Ambrosoni P, Petraglia A, Caorsi H, Campistrús N, Rodríguez P, Jorgetti V: «Osteodistrofia aluminica. Análisis clínico e histológico». *Nefrología* 9:78-85, 1989.
5. Levine BS, Yamaguchi D, Norris K, Llach E: *Current Nephrology*. Mosby Year Book pp. 76-90, St. Louis, 1992.
6. Quarles LD, Davidai GA, Schwab SJ, Bartholomay DW, Lobaugh B: «Oral calcitriol and calcium: efficient therapy for uremia hyperparathyroidism». *Kidney Int* 34:840-844, 1988.
7. Andress DL, Norris KC, Coburn JW, Slatopolsky EA, Sherrad DJ: «Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure». *New Engl J Med* 321:274-279, 1989.
8. Dunlay RD, Rodríguez M, Felsenfeld AJ, Llach F: «Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis». *Kidney Int* 36:1093-1098, 1989.
9. De Vernejoul MCh, Marchais S, London G, Bielakoff J, Chappuis Ph, Morieux C, Llach F: «Deferoxamine test and bone disease in dialysis patients with mild aluminum accumulation». *Am J Kidney Dis* 14:124-130, 1989.
10. Caorsi H, Jorgetti V, Ambrosoni P, Petraglia A, Olaizola I, Mazzuchi N: «Osteodistrofia renal: valor diagnóstico de la histomorfoetría ósea». I Congreso Uruguayo de Nefrología. II Congreso Uruguayo de Trasplantes, p. 30, 1990.