

# Osteomalacia (OM) en hemodiálisis. Estudio clínico, bioquímico e histológico

J. Bestard, R. Coll \*, L. Ladaria \*, J. Mas \*\*, A. Alarcón, J. Gascó, A. Morey y D. Torán

Sección de Nefrología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

\* Servicio de Bioquímica.

\*\* Servicio de Anatomía Patológica.

## Introducción

La osteomalacia y la enfermedad ósea adinámica constituyen la mayoría de formas histológicas óseas de bajo recambio tisular y formativo que nos encontramos en la osteodistrofia renal (ODR). Es habitual el hallazgo concomitante, en las preparaciones tisulares, de amplias bandas que tiñen específicamente aluminio<sup>1</sup>. Diferentes factores han sido asociados con la osteomalacia (OM) en la insuficiencia renal crónica (IRC), pudiendo aparecer de forma concomitante o independiente. Así, se cita: a) el defecto en el metabolismo de la vitamina D; b) la hipofosfatemia; c) la hipocalcemia; d) la acidosis metabólica, y e) el acúmulo de aluminio óseo como los más importantes<sup>2</sup>. De entre estos elementos señalados, el aluminio ha sido reconocido como factor patogénico primordial; en primer lugar fue descrita su existencia en aguas de diálisis no tratadas<sup>3</sup> y posteriormente su absorción digestiva al utilizarlo como quelante del fósforo<sup>3</sup>. La prevalencia de OM en enfermos en diálisis es señalada con diferente frecuencia, desde un 16 %<sup>4</sup> hasta un 70 %<sup>5</sup>. El presente trabajo tiene por objeto describir las características clínicas y biológicas de aquellos enfermos cuya histología ósea demostró la existencia de una forma osteomalácica o adinámica.

## Material y métodos

Desde 1984 hasta 1990 estudiamos la clínica y evolución bioquímica de 144 enfermos (83 V, 61 H) de nuestra unidad de Hemodiálisis (HD), practicando 100 biopsias óseas a aquellos que voluntariamente aceptaron dicha exploración, seleccionando a los 40 que presentaron una histología ósea de bajo recambio (formas OM y adinámicas); a una mayoría de pacientes se les habían administrado dos dosis de tetraciclina previa toma de muestra ósea de cresta iliaca. Los 40 enfermos con formas histológicas malácicas estaban distribuidos en 24 V. y 16 H. con

edades de  $54 \pm 11$  años (rango, 28-69), sin diferencias de edades entre sexos, con un tiempo en hemodiálisis de  $81 \pm 52$  meses (rango, 8-172 meses). Siete enfermos habían sido previamente sometidos a paratiroidectomía (PTX).

Fueron recogidos los datos correspondientes a la evolución clínica, poniendo especial atención a la sintomatología sugerente de ODR; también los datos bioquímicos evolutivos referentes a la calcemia (AA), fosfatemia (auto-analizador), F. alc (por método enzimático  $N < 270 \mu$ ), fragmento PTH-CT (N 20-90 pg/ml) hasta 1988 y fragmento PTH-i de 1988 hasta 1990 (N 11-54 pg/ml) (método de inmunoanálisis); aluminemia por espectrofotometría de absorción atómica (EAA) ( $N < 15 \mu\text{g/l}$ ); el fragmento de hueso trabecular proveniente de la punción de cresta iliaca fue a su vez dividido en un primer fragmento para determinación, por EAA, del contenido óseo en aluminio ( $N 5,2 \pm 3,5 \mu\text{g/g}$ ), y un segundo para estudio histológico; dado que en algunas biopsias los parámetros medidos lo fueron de manera cualitativa y no cuantitativa, las biopsias fueron clasificadas según Dellin<sup>1</sup>, el cual contempla formas histológicas de bajo recambio o formas Ila, distinguiendo las que tienen ribetes de osteoide muy fino, que se corresponderían a las formas adinámicas, y las que tienen ribetes de osteoide grueso o formas osteomalácicas<sup>1</sup>.

Desde 1986 controlamos de forma periódica en el agua de OI y en el dializado las concentraciones de aluminio existentes, estando en niveles que podemos considerar como aceptables para la práctica de HD en cuanto se refiere al balance de intercambio aluminico durante la sesión de diálisis (fig. 1).

Por otra parte, todos los pacientes habían recibido quelantes aluminicos a dosis variables (entre 2 y 10 g/día) con la finalidad de controlar el fósforo sérico, siendo la cantidad ingerida por alguno de los pacientes y a lo largo de su tratamiento superior a los 10.000 g; los enfermos que mostraban un grado elevado de actividad hormonal (hiperparatiroidismo secundario) medido por la F. alc y/o la PTH-CT o PTH-i, eran tratados con derivados sintéticos de la vitamina D; podemos decir que una mayoría de pacientes en algún momento evolutivo de la enfermedad recibió tratamiento con dichos derivados (Ethalpha<sup>®</sup>, Rocaltrol<sup>®</sup>).

Correspondencia: Dr. J. Bestard.  
Sección de Nefrología.  
Hospital Son Dureta.  
Palma de Mallorca.

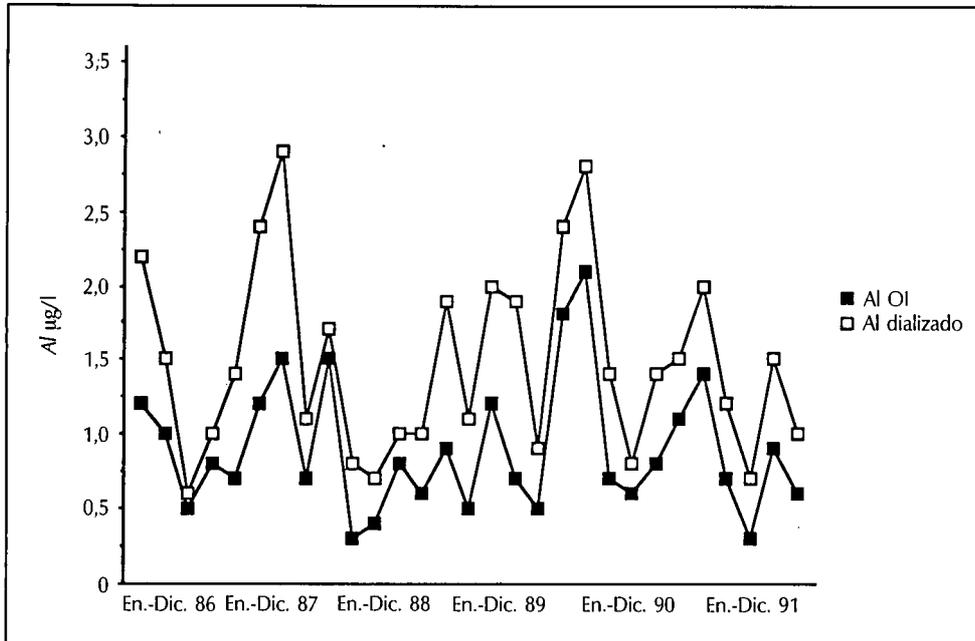


Fig. 1.—Concentraciones de Al en OI y dializado.

El estudio estadístico se realizó con el paquete Stat-View II® en ordenador MacIntosh; para la comparación de medias se utilizó la *t* de Student; el análisis de la varianza para estimación de las diferencias entre medias; para datos cualitativos se aplicó el test del chi cuadrado ( $\chi^2$ ); fueron considerados significativos aquellos niveles de probabilidad inferiores a 0,05.

## Resultados

Cuarenta biopsias (40 %) fueron catalogadas como formas histológicas de bajo recambio (formas OM y adinámicas); 13 (32 %) con ribete de osteoide grueso o formas osteomalácicas, y 27 (68 %) con ribetes de osteoide fino o formas adinámicas. La presencia de aluminio en la interfase osteoide/hueso mineralizado fue detectada con moderada a intensa positividad en 36 biopsias (90 %), negativa en 3 (7 %) y no practicada en una; no hubo diferencias en cuanto a su presencia entre las dos formas histológicas. En cuanto al marcaje de tetraciclina, hallamos marcaje único en 18 enfermos (45 %), doble en uno (3 %), sin marcaje en siete (17 %) y en 14 no fue administrada.

La mayoría de enfermos presentaron síntomas de índole óseo-articular, caracterizados por algias óseas progresivas en huesos largos, cinturones articulares húmero-escapular y pélvico con impotencia funcional severa, miopatía proximal y distal, afectando especialmente a los grupos musculares paravertebrales, y los cinturones escapulo-humerales y pélvicos. La impotencia funcional se caracteriza en la imposibilidad o gran dificultad en realizar pe-

queños ejercicios que representasen poner en juego a estos grupos musculares, tales como peinarse, rascado de espalda, brazos en cruz, levantarse o recoger un objeto del suelo o de un sillón sin apoyos, etc. No pudimos recoger sintomatologías en siete pacientes (18 %). Un enfermo presentó clínica neurológica caracterizada por balbuceos, temblores, comportamiento maniaco, disartria al ser tratado con DFO post-PTX.

La EAA demostró la existencia de elevadas concentraciones de aluminio en las muestras de tejido óseo,  $65 \pm 42 \mu\text{g/g}$ , sin diferencias entre las formas OM y las adinámicas [ $68 \pm 28 \mu\text{g}$  versus  $63 \pm 46 \mu\text{g}$  ( $r$ , 3,2-144  $\mu\text{g}$ )]. En la tabla I podemos ver las características biológicas de los pacientes.

## Discusión

Los efectos nocivos del aluminio sobre la mineralización ósea han sido ampliamente descritos<sup>4,6</sup>. Es posible que en nuestros casos el depósito óseo de aluminio sea consecuencia de la utilización masiva y/o generalizada de quelantes hasta finales de la década de los 80, dado que las concentraciones de Al en el agua de OI y del dializado no alcanzaron niveles potencialmente tóxicos. La PTX pudo representar un factor acelerador en la aparición de la clínica en algunos pacientes, sugerente del efecto protector que ejerce la secreción de PTH como agente facilitador del recambio óseo<sup>7</sup>. El uso concomitante de derivados sintéticos de la vitamina D<sub>3</sub>, cuando no disponíamos de niveles de PTH-i, podría haber contribuido a la

**Tabla I.** Características biológicas en enfermedad ósea de bajo recambio

Número de enfermos.....	40	
Sexo .....	24 varones; 16 hembras	
Edad media .....	54 ± 11 (28-69)	
Tiempo en HD (meses).....	80 ± 52 (r: 8-172)	
Calcemia (mg%).....	9,8 ± 0,8 (r: 8,6-10,6)	9,4-10,6 mg%
Fosforemia (mg%).....	5,1 ± 1,1 (r: 3,4-6,6)	3,8-5,6 mg%
F. alcalina (U/ml).....	239 ± 89 (r: 175-336)	145-275 U/ml
PTH-CT (en 37 p) (pg/ml).....	197 ± 94 (r: 38-461)	18-90 pg/ml
PTH-i (en 21 p) (pg/ml).....	107 ± 142 (r: 14-513)	10-54 pg/ml
Aluminemia (µg/l).....	165 ± 86 (r: 23-376)	<12 µg/l
Aluminio óseo (µg/g).....	65 ± 42 (r: 3,2-144)	1,9-10,8 µg/g
Aluminio oral ingerido (g).....	8.383 ± 6.892	

evolución de formas con predominio osteoclástico a formas osteomalácicas. Los niveles séricos de PTH-CT y PTH-i se sitúan en niveles bajos, sugerentes de baja actividad glandular, por lo que contribuyen a la disminución en la formación de nueva matriz ósea.

### Bibliografía

1. Serrano S, Aubia J, Mariñoso ML: *Patología ósea metabólica*. Doyma, 1990.
2. Llach F: «Osteodistrofia renal y diálisis de mantenimiento. En Llach F y Valderrábano F (ed.): *Insuficiencia renal crónica*. Norma, p. 209, Madrid, 1990.
3. Ward MK, Feest TG, Ellis HA, Parkinson IS, Kerr DN: «Osteomalacic

- dialysis osteodystrophy; evidence for a water-bone etiological agent, probably aluminium». *Lancet* i:841-845, 1978.
4. Smith AJ, Faugere MC, Abreo K, Fanti P, Julian B, Maluche HH: «Aluminium associated bone disease in renal failure. A study on prevalence, histopathology, etiology and diagnosis in 197 patients». *Am J Nephrol* 6:275-283, 1986.
  5. Alvarez-Ude F, Feest T, Ward M: «Haemodialysis bone disease; correlation between clinical, histological and other findings. *Kidney Int* 14:68-73, 1978.
  6. Charon SA, Chavassieux PM, Chapuy MC, Boivin GY, Meunier PJ: «Low rate of bone formation rate with or without histologic appearance of osteomalacia in patients with aluminium intoxication». *J Lab Clin Med* 106:123-131, 1985.
  7. Charon SA, Berland YF, Olmer MJ, Delawari E, Traeger J, Meunier PJ: Effects of parathyroidectomy on bone formation and mineralization in hemodialyzed patients». *Kidney Int*, 27:426-435, 1985.