

# Patogenia de la enfermedad ósea adinámica (enfermedad ósea aplásica, síndrome del hueso muerto)

S. Serrano, J. Aubia \* y M.ª L. Mariñoso

Servicio Anatomía Patológica. Hospital del Mar. Barcelona. España.

\* Servicio de Nefrología. Hospital de la Esperanza. Barcelona.

## Criterios diagnósticos

El diagnóstico de enfermedad ósea adinámica (EOA) es histológico<sup>1</sup>.

Los criterios diagnósticos son:

a) Una velocidad de formación de hueso (BFR/BS) inferior a la normal. Este parámetro es un índice de la velocidad a que se deposita el hueso, por unidad de superficie ósea, en el conjunto del esqueleto. El BFR/BS resulta de multiplicar la velocidad media de aposición de mineral (MAR) de las distintas unidades de remodelado por las superficies óseas en las que se está produciendo este depósito de mineral (MS/BS). Por consiguiente, el BFR/BS nos da una idea aproximada del número de unidades de remodelación que son activas en un momento dado. Este parámetro es, pues, un buen indicador del turnover o recambio óseo.

Para calcular el BFR/BS es imprescindible que:

1. El paciente haya sido marcado adecuadamente con tetraciclinas.
2. La biopsia haya sido procesada sin descalcificación previa.

Así pues, no es posible el diagnóstico de enfermedad ósea adinámica sin los dos requisitos técnicos mencionados.

En caso de que no se haya realizado el marcaje, pero la biopsia haya sido incluida en plástico, el índice más fiable de un bajo recambio es una disminución del porcentaje de osteoide recubierto por osteoblastos (Obs/OS). La razón de ello es que hemos comprobado que la Obs/OS es el parámetro que mejor correlaciona con la BFR/BS. Para saber hasta que punto la Obs/OS puede sustituir a la BFR/BS realizamos un análisis discriminante que nos permitió obtener un algoritmo que, a partir de la Obs/OS, proporciona la probabilidad de que un caso dado pertenezca a un grupo de bajo recambio óseo. Esta probabilidad no es superior al 65 %. Por consiguiente, la Obs/OS

puede ser útil como índice aproximado del turnover en un caso dado, pero no lo recomendamos como sustituto de la BFR/BS en los análisis estadísticos de grupos de casos.

Puede ocurrir también que nos hallemos ante una biopsia en la que no se observen marcajes a pesar de que el enfermo haya ingerido las tetraciclinas correctamente. En estos casos, la BFR/BS se considera igual a cero<sup>2</sup>.

Finalmente, puede suceder que la biopsia sólo presente marcajes de tipo único. Para calcular la MAR, que, como hemos visto, es necesaria para calcular la BFR/BS, es necesario que existan marcajes dobles. En estos casos, la MAR se considera que es de 0,1  $\mu$ /día. Este valor es el mínimo calculable para este parámetro cuando se utiliza un aumento de 250  $\times$ . Otros autores utilizan como valor mínimo de la Mar 0,3  $\mu$ /día, puesto que realizan las mediciones a un aumento de 100  $\times$ <sup>2</sup>.

b) Un espesor de osteoide normal o disminuido, con independencia de que el volumen o la superficie del mismo puedan estar o no aumentados.

La existencia, en la EOA, de casos sin marcajes de tetraciclina o con marcajes únicos determina que, en ocasiones, se afirme que en la EOA existe un trastorno de la mineralización. Esta afirmación no es correcta y debe ser matizada. Mediante histomorfometría ósea sólo es posible demostrar que existe un trastorno de la mineralización cuando el espesor de los ribetes de osteoide es superior al normal y la MAR está disminuida o el tiempo de retardo de la mineralización (MLT) está prolongado. Es decir, hemos de demostrar que el frente de mineralización avanza más lentamente que el depósito de osteoide (MAR < velocidad de aposición de matriz orgánica), lo que se traduce en un aumento del espesor de los ribetes de osteoide. Cuando los ribetes son de espesor normal o disminuido, aunque la MAR esté disminuida y el MLT prolongado, no es posible demostrar que existe una alteración en la mineralización, puesto que en este caso ambos parámetros pueden estar reflejando un déficit en la producción de matriz. No existe una fórmula que nos permita calcular la velocidad de producción de matriz de manera independiente de la velocidad de aposición de mineral (MAR); por consiguiente, en los casos en los que el

Correspondencia: Dr. S. Serrano.  
Servicio Anatomía Patológica.  
Hospital del Mar  
Terrassa. Barcelona

osteóide es de espesor normal o disminuido, se asume que el trastorno primario es un déficit en la producción de matriz orgánica, con independencia de que exista o no una cierta alteración de la mineralización. La razón de esta afirmación es que, aun en aquellos casos en los que la MAR esté disminuida y el MLT prolongado, la velocidad de aposición de matriz orgánica estará más disminuida que la velocidad de aposición de mineral, puesto que en caso contrario el espesor de los ribetes de osteóide aumentaría.

En la EOA existen casos con MAR normal y casos con MAR disminuida. En los primeros, la disminución de la BFR/BS traduce fundamentalmente una disminución en el número de unidades de remodelación activas. En los segundos, la disminución de la BFR/BS traduce además una disminución de la velocidad de aposición de matriz por las unidades activadas.

### La enfermedad ósea adinámica en el enfermo urémico (EOAU)

La prevalencia de la EOAU varía de una a otra serie desde un 7 hasta un 50 %. En una serie de 114 enfermos en hemodiálisis crónica estudiados por nosotros, la prevalencia fue de un 50 % si utilizábamos los criterios mencionados y de un 35,9 % si utilizábamos los criterios de Andress y cols.<sup>3</sup>

Los factores que se han implicado en el desarrollo de la EOAU son los siguientes:

— Aluminio: En nuestra serie, sólo un 7 % de los enfermos con EOAU presenta más de un 25 % de las superficies óseas con depósitos tingibles de aluminio (AIS/BS). Además, la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis demostró que este parámetro no presentaba diferencias significativas entre los distintos subtipos de osteodistrofia renal. No obstante, está demostrado que el tratamiento con desferrioxamina puede aumentar el turnover óseo en casos de EOAU con extensos depósitos de aluminio. Se desconoce la importancia relativa del aluminio en el desarrollo de la EOAU<sup>4</sup>. Se ignora la razón por la que, en unos casos, el aluminio actúa fundamentalmente disminuyendo la síntesis de matriz (EOAU) y, en otros, no afecta la síntesis de matriz, pero sí el depósito de mineral (osteomalacia). Se desconoce si la acción tóxica del aluminio se ejerce sobre la matriz ósea, sobre los osteoblastos, sobre las paratiroides o es mixta. Por consiguiente, se desconoce si el aluminio tingible que se detecta en las superficies óseas de algunos casos de EOAU es el causante directo del proceso o si simplemente se deposita de manera pasiva cuando las superficies óseas dejan de remodelarse como consecuencia de la disminución del turnover óseo que existe en la EOAU.

— Diabetes: En nuestra serie, un 63,8 % de enfermos urémicos diabéticos presenta una EOAU frente a un 40,2 % de los urémicos no diabéticos. Hemos demostrado

que el suero de enfermos diabéticos urémicos induce, en osteoblastos humanos en cultivo, una disminución de las síntesis de colágeno tipo IV y de osteocalcina.

— Tratamiento agresivo con 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub> especialmente por vía parenteral (paratiroidectomía médica): La hormona paratiroidea (HPT) es la principal responsable, en condiciones fisiológicas, del mantenimiento de la remodelación ósea<sup>5</sup>. Por consiguiente, no es sorprendente que al inhibir su secreción se pueda provocar una disminución del turnover óseo.

— Administración oral de elevadas dosis de carbonato cálcico: Este factor actuaría también a través de una inhibición de la secreción de HPT.

— Paratiroidectomía total.

— Otros factores desconocidos: En un porcentaje importante de pacientes con EOAU, este proceso no puede relacionarse con ninguno de los factores mencionados con anterioridad.

### Enfermedad ósea adinámica en enfermos no urémicos (EOANU)

La enfermedad ósea adinámica fue descrita por primera vez como parte del espectro de lesiones de la osteodistrofia renal. Como consecuencia de este hecho ha sido motivo de estudio por investigadores interesados, de manera fundamental, en el estudio de las repercusiones de la uremia sobre el esqueleto. No obstante, cuando extrapolamos la definición de enfermedad ósea adinámica fuera de los límites de los enfermos con insuficiencia renal, nos encontramos con la sorpresa de que la lista de procesos que pueden cursar con EOANU puede llegar a ser muy extensa:

— Osteoporosis senil: El porcentaje de enfermos con criterios de EOA, en una serie de 88 enfermos con fractura osteoporótica de cuello femoral en los que realizamos el estudio histomorfométrico de biopsias transilíacas, alcanza el 98 %. De hecho, la definición de osteoporosis con bajo recambio óseo encaja perfectamente con la de EOA.

— Diabetes: En una serie de 50 enfermos diabéticos, estudiados por nosotros (10 con insuficiencia renal leve y 40 en programa de hemodiálisis), el comportamiento adinámico se establece ya antes de entrar en el programa de hemodiálisis.

— Osteodistrofia por corticosteroides: El porcentaje de enfermos con EOA, en una serie estudiada por nosotros de 25 enfermos tratados con corticosteroides, fue del 92 %.

— Osteodistrofia de los enfermos con artritis reumatoidea: El porcentaje de enfermos con EOA, en una serie estudiada por nosotros de 18 enfermos con artritis reumatoidea antes de recibir tratamiento con corticosteroides, fue del 77,7 %.

— Osteodistrofia del alcohólico no cirrótico: El porcentaje de enfermos con EOA, en una serie estudiada por no-

sotros de 26 enfermos alcohólicos no cirróticos, fue del 68,4 %<sup>6</sup>.

— Osteodistrofia de la cirrosis biliar primaria (CBP): En una serie de 20 enfermos, estudiada por nosotros, se halló que el 90 % de ellos presentaba EOA<sup>7</sup>.

— Osteodistrofia de las mielodisplasias: El porcentaje de enfermos con EOA, en una serie estudiada por nosotros de 13 enfermos con mielodisplasia, fue del 100 %.

— Osteodistrofia de los enfermos infectados por el HIV: En una serie, estudiada por nosotros, de 22 enfermos infectados por el HIV, el porcentaje de casos con EOA fue del 100 %. En estos enfermos, las superficies con depósito de hueso mineralizado (MS/BS) disminuyen al aumentar la severidad del proceso. Así, la MS/BS presenta diferencias significativas entre los grupos II (n = 7) y IVC1 (n = 11) del CDC (test no paramétrico de Kruskal-Wallis, p: 0,025). En estos enfermos hemos observado también una correlación significativa positiva (r = 0,54, p: 0,0096) entre la cifra de linfocitos T4 y la MS/BS, así como entre la cifra de linfocitos T4 y la de osteocalcina (r = 0,644, p: 0,0012).

Por consiguiente, en la aparición de la EOA pueden intervenir, además de los factores revisados en la insuficiencia renal, otros como el envejecimiento, la diabetes, el tratamiento con corticosteroides, determinadas alteraciones de la inmunidad, el alcoholismo y ciertas alteraciones de la hematopoyesis, entre muchos otros. Estos factores pueden actuar de forma aislada o en combinación y el peso relativo de los mismos puede variar de uno a otro proceso.

Así pues, la EOA, más que una enfermedad concreta, parece ser un patrón de respuesta del esqueleto frente a factores muy diversos.

### Repercusión clínica de la EOA

En teoría, la disminución de la remodelación ósea que existe en la EOA condiciona un envejecimiento prematuro del esqueleto, acumulación de fatiga de materiales y, por consiguiente, mayor fragilidad ósea. No obstante, en nuestra experiencia, un porcentaje elevado de enfermos con EOAU o EOANU no presentan sintomatología clínica

de origen óseo. El porcentaje de enfermos con EOA que además presentan una disminución del volumen trabecular varía desde un 75 % en la EOAU a un 0 %, por ejemplo, en los enfermos con mielodisplasia o infectados por el HIV. Quedan, pues, muchas preguntas por resolver, como por ejemplo las siguientes:

¿Es lógico denominar enfermedad a un proceso que muchas veces es asintomático?

¿Existen dos formas de EOA, una con balance negativo que condicionaría pérdida de masa ósea y otra que no causaría pérdida de hueso?

¿Cuáles son los factores que condicionan que la EOA sea sintomática? ¿Es la osteopenia?

¿Cuál es la historia natural de la EOA? ¿Es distinta en los diversos procesos que cursan con este patrón? ¿Es distinta en la EOAU con aluminio y sin aluminio?

¿Puede prevenirse?

¿Cuándo se debe tratar y cómo?

El hallar la respuesta constituye un interesante desafío para el futuro inmediato.

### Bibliografía

1. Fournier A, Morinieri P, Cohen Solal ME, Boudailliez B, Achard JM, Maie A, Sebert JL: «Adynamic bone disease in uremia: May it be idiopathic? Is it an actual disease? *Nephron* 58:1-12, 1991.
2. Foldes J, Shin MS, Parfitt M: «Frequency distributions of tetracycline-bases measurements: Implications for the interpretation of bone formation indices in the absence of double-labeled surfaces». *J of Bone and Mineral Research* 510:1063-1067, 1990.
3. Andres DI, Endress DB, Maloney NA, Kopp JB, Coburn JW, Sherrard DJ: «Comparison of parathyroid hormone assays with bone histomorphometry in renal osteodystrophy». *J. Clin Endocrinol Metab* 63:1163-1169, 1986.
4. Goodman WG, Leite Duarte ME: «Aluminium: Effects on bone and role in the pathogenesis of renal osteodystrophy». *Miner Electrolyte Metab* 17:221-232, 1991.
5. Malluche HH, Monier-Faugere MC: «Uremic bone disease: current knowledge, controversial issues, and new horizons». *Miner Electrolyte Metab* 17:274-281, 1991.
6. Díez A, Puig J, Serrano S, Mariñoso ML, Martínez MT, Bosch J, Marugat J, Aubia J, Bruguera M: *Alcohol-induced osteoporosis. Osteoporosis*. Ed.: Christiansen C and Overgaard K, 1710-1711, 1990.
7. Guañabéns N, Parés A, Mariñoso ML, Brancos A, Piera C, Serrano S, Rivera F, Rodés J: «Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliar cirrhosis». *The Am J of Gastroenterology* 85, 10:1356-1361, 1990.