

Enfermedad ósea aplástica no inducida por aluminio en la insuficiencia renal antes de la diálisis crónica

D. Hernández, M. T. Concepción, V. Lorenzo, J. M. González-Posada, E. de Bonis, A. Rodríguez, M. Domínguez, L. Pérez y A. Torres

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

Introducción

La enfermedad ósea aplástica o adinámica (EOA) se caracteriza principalmente por una deficitaria formación de matriz ósea y defectuosa mineralización¹. En pacientes en hemodiálisis, su prevalencia oscila entre el 7-30 %, y generalmente se asocia a intoxicación aluminica^{2,3}. Sin embargo, en enfermos prediálisis no se conoce aún su prevalencia ni los mecanismos de producción. En el presente trabajo nos hemos propuesto: 1) conocer la prevalencia de la EOA en pacientes prediálisis, y 2) profundizar en los factores patogénicos asociados a esta forma histológica antes de la diálisis crónica.

Pacientes y métodos

Se estudiaron prospectivamente 92 pacientes consecutivos, no seleccionados (61 varones y 31 hembras; edad media, $45,1 \pm 16,6$ años), con insuficiencia renal crónica avanzada, que aún no se dializaban ($\text{GFR} \leq 10$ ml/min). Dieciocho eran diabéticos y 55 enfermos necesitaron dosis variables de $\text{Al}(\text{OH})_3$ (nunca más de 1,8 g/día). Ningún paciente tomaba anticonvulsivantes, corticosteroides, era hipotiroideo, anéfrico o había sido paratiroidectomizado, y ninguno recibía tratamiento con calcitriol, hierro oral o parenteral.

En todos los pacientes se realizó una biopsia ósea de cresta ilíaca previo marcaje con tetraciclinas. El procesamiento de las mismas, así como la cuantificación histomorfométrica, se ha descrito con detalle previamente⁴. Las biopsias óseas fueron clasificadas, según trabajos previos de la literatura^{5,6}, en: formas leves de hiperparatiroidismo (L): Fibrosis medular (FM) $< 0,5$ %, volumen osteoide relativo (VOR) < 15 % y tasa formación ósea (TFO) $\geq 0,031 \mu\text{m}^3/\mu^2/\text{día}$. Lesiones aplásticas (EOA): FM

$< 0,5$ %, VOR < 15 % y TFO $< 0,031 \mu\text{m}^3/\mu^2/\text{día}$. Osteítis fibrosa (OF): FM $\geq 0,5$ %, VOR < 15 % y TFO $> 0,031 \mu\text{m}^3/\mu^2/\text{día}$. Osteomalacia (OM): FM $< 0,5$ %, VOR > 15 % y TFO $< 0,031 \mu\text{m}^3/\mu^2/\text{día}$. Mixtas (M): FM $\geq 0,5$ %, VOR > 15 % y TFO variable.

Los niveles de calcemia, fosforemia, fosfatasa alcalina total y bicarbonatemia se midieron por métodos estándares. La PTH-intacta se midió por IRMA (Nichols Institute, S. Juan Capistrano CA) en los últimos 60 pacientes incorporados al estudio (valores normales: 10-65 pg/ml).

Los resultados se expresan como $\bar{X} \pm \text{DS}$. Se utilizó la «t» de Student para datos cuantitativos no emparejados, el ANOVA para el análisis de varias muestras cuantitativas y la χ^2 o el test exacto de Fisher para parámetros cualitativos.

Resultados

De los 92 pacientes estudiados, 30 tenían EOA (32,6 %), 15 presentaron formas L (16 %), 26 mostraron una OF (28 %), 10 eran OM (10,8 %) y 11 tenían formas mixtas (12 %) (fig. 1). Sólo cuatro pacientes (todos con OM) presentaron una superficie ósea trabecular cubierta por aluminio (SAL) ≥ 10 %. En el resto de los enfermos, la SAL fue menor del 3 %. Además, de los 30 pacientes con EOA, la SAL fue 0 % en 28 y < 3 % en los dos restantes.

Los enfermos con EOA presentaron una edad superior que el resto de pacientes, a excepción de las OM ($51,6 \pm 14$ vs $40,1 \pm 15,3$ años, $p < 0,01$) (tabla I). Por otra parte, los enfermos de mayor edad (≥ 55 años, $n = 29$) mostraron una superficie osteoide osteoblástica y una TFO menor que los más jóvenes (< 55 años, $n = 63$): $2,5 \pm 4,1$ vs $4,7 \pm 6,4$ %, $p = 0,05$, y $0,030 \pm 0,06$ vs $0,22 \pm 0,4 \mu^3/\mu^2/\text{día}$, $p < 0,01$, respectivamente.

Once enfermos (ocho EOA y tres OM) nunca recibieron $\text{Al}(\text{OH})_3$. Asimismo, ocho pacientes (siete EOA y uno con OM) lo ingirieron durante menos de seis meses (dosis media: 136 ± 91 g). Los pacientes con EOA presentaron una menor dosis acumulada de $\text{Al}(\text{OH})_3$ que el resto ($714,9 \pm 905,2$ vs $1.610,9 \pm 1.585,5$ g, $p < 0,01$).

Correspondencia: Dr. Domingo Hernández.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de Canarias.
38320 Santa Cruz de Tenerife.

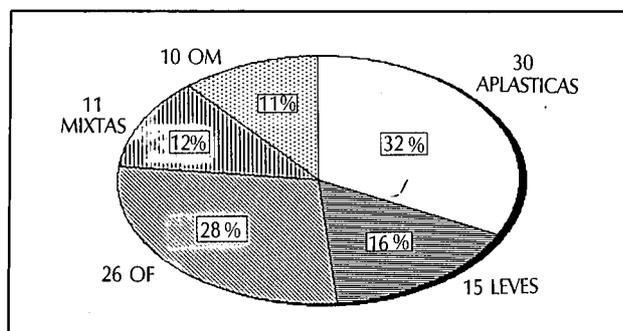


Fig. 1.—Prevalencia de las distintas formas histológicas en los pacientes prediálisis. OF: Osteítis fibrosa. OM: Osteomalacia. Leves: Lesiones leves de hiperparatiroidismo.

Los enfermos con EOA tenían niveles de PTH-I más bajos que aquellos con OF o formas mixtas (tabla I). Los pacientes diabéticos presentaron niveles más bajos de PTH-I que los restantes ($191,4 \pm 146,3$ vs $415,2 \pm 393$, $p < 0,01$), y la diabetes mellitus se asoció a lesiones de menor remodelado óseo (OM y EOA, $p < 0,05$) (tabla I). Sin embargo, la incidencia de diabetes mellitus fue similar entre la EOA y las L.

Discusión

No era conocida la prevalencia de la EOA en pacientes con insuficiencia renal avanzada justo antes de la diálisis crónica. Por otra parte, los factores involucrados en su patogenia son desconocidos.

Los enfermos con signos de hiperactividad paratiroidea (L + OF + M) representaron la lesión histológica más frecuente (56%). Esto concuerda con los resultados de otros estudios en enfermos con insuficiencia renal crónica leve o moderada^{7,8}. Sin embargo, la EOA no inducida por aluminio fue la forma histológica individual más frecuente en nuestros enfermos justo antes de la diálisis crónica (32,6%), hallazgo no referido previamente.

La enfermedad ósea inducida por aluminio es infre-

cuenta antes de la diálisis crónica⁸. En nuestro estudio, varios hechos apuntan a que otros factores, distintos del aluminio, sean los responsables de la génesis de la EOA prediálisis: 1) La SAL fue negativa (0%) en el 93% de los pacientes con EOA y menor del 3% en el resto. 2) Un 27% de estos pacientes nunca recibieron $Al(OH)_3$, y un 24% adicional lo ingirió por un período inferior a seis meses. 3) La dosis acumulada de $Al(OH)_3$ en la EOA fue inferior a la referida por otros autores^{2,8,9}.

Los pacientes con lesiones de bajo remodelado óseo (OM y EOA) presentaban una edad superior al resto (tabla I), y los enfermos más añosos mostraron un menor número de osteoblastos activos y una defectuosa mineralización ósea. Esta relación entre la edad y un bajo remodelado óseo debe ser establecida en el futuro. No obstante, induce a pensar que pudiera existir una mayor sensibilidad del hueso en estos pacientes a los factores etiológicos que provocan un menor «turnover» óseo.

Se sabe que la diabetes es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad ósea de bajo «turnover»¹⁰. En nuestro estudio, los pacientes diabéticos mostraron niveles de PTH inferiores al resto de enfermos y una menor frecuencia de lesiones óseas de hiperparatiroidismo evolucionado (OF y mixtas). Sin embargo, la incidencia de diabetes fue similar entre la EOA y las formas L. Posiblemente éstas evolucionen en diálisis hacia una EOA, debido al mejor control de la calcemia y fosforemia o al depósito óseo de aluminio².

Es conocida la menor síntesis de DNA en osteoblastos de pacientes con EOA, producto de una disminuida secreción de PTH¹¹. Nuestros enfermos con EOA presentaron niveles más bajos de PTH que otras lesiones óseas más severas (OF y mixtas). Esto no se explica por unos niveles más elevados de calcemia ni por el aporte de vitamina D, como han apuntado otros autores³. Por otra parte, el hecho de que los pacientes con formas leves presentaran valores similares de PTH, pero mejor mineralización que la EOA, induce a pensar que diferencias entre los niveles séricos de ciertos factores circulantes, involucrados en la función osteoblástica¹², pudieran explicar el diferente comportamiento de estas dos lesiones óseas.

Tabla I. Datos clínicos y bioquímicos más relevantes de los pacientes prediálisis por grupos histológicos

	Aplásticas n = 30	Leves n = 15	OF n = 26	OM n = 10	Mixtas n = 11
Edad.....	51,6 ± 14 (a)	45,3 ± 12	36,3 ± 16,8	51,6 ± 21,8	42,1 ± 14,2
Diabéticos.....	7/30	5/15	2/26	3/10	1/11
Al(OH) ₃ (g).....	714,9 ± 905,2	1.751 ± 1.477,8	1.685 ± 1.695	2.525 ± 2.307,5	877,5 ± 999
Ca (mg/dl).....	8,3 ± 0,9	8,7 ± 0,7	8,9 ± 0,9	7,8 ± 1,4	7,9 ± 0,9
P (mg/dl).....	6,2 ± 1,5	6,01 ± 1,1	5,9 ± 1,2	5,4 ± 1,5	6,6 ± 1,36
CO ₂ H (mEq/L).....	21,1 ± 2,6	20,2 ± 3,5	20,8 ± 2,8	20,4 ± 6,1	18,7 ± 3,3
PTH-I (pg/ml).....	227,9 ± 139,5	143,3 ± 118	621,7 ± 438	221 ± 100,7	713,4 ± 607

Al(OH)₃: dosis acumuladas de Al(OH)₃, en gramos.

ANOVA: a vs OF: $p < 0,05$.

Edad: Aplásticas vs leves + OF + mixtas: $p < 0,01$. Aplásticas + OM vs leves + OF + mixtas: $p < 0,001$.

PTH-I: Aplásticas vs OF: $p < 0,01$. Aplásticas vs mixtas: $p < 0,01$.

En resumen, la EOA aparece en un tercio de los pacientes con insuficiencia renal crónica prediálisis y en su patogénesis el aluminio no juega un papel relevante. Unos niveles bajos de PTH sugieren su diagnóstico, y su mayor asociación en pacientes diabéticos y de más edad hace pensar en que otros factores, aún desconocidos, pudieran ser los responsables de su aparición.

Bibliografía

1. Sherrard DJ, Ott S, Maloney N, Andress D, Coburn J: «Renal osteodystrophy: classification, cause and treatment». En Frame B, Potts JT Jr (eds.): *Clinical Disorder of Bone and Mineral Metabolism*. Excerpta Medica, pp. 254-259, Amsterdam-Oxford-Princeton, 1983.
2. Andress DL, Maloney NA, Coburn JW, Endress DB, Sherrard DJ: «Osteomalacia and aplastic bone disease in aluminium related osteodystrophy». *J Clin Endocrinol Metab* 65:11-16, 1987.
3. Fournier A, Moriniere P, Cohen Solal ME, Boudailliez B, Achard JM, Marie A, Sebert J: «Adynamic bone disease in uremia: may it be idiopathic? Is it an actual disease?» *Nephron* 58:1-12, 1991.
4. Torres A, Lorenzo V, González-Posada JM: «Comparison of histomorphometry and computerized tomography of the spine in quantitating trabecular bone in renal osteodystrophy». *Nephron* 44:282-287, 1986.
5. Andress DL, Endress DB, Maloney NA, Kopp JB, Coburn JW, Sherrard D: «Comparison of parathyroid hormone assays with bone histomorphometry in renal osteodystrophy». *J Clin Endocrinol Metab* 63:1163-1169, 1986.
6. De Vernejoul MC, Marchais S, London C, Bielakoff J, Chappuis P, Morieux C, Llach F: «Deferoxamine test and bone disease in dialysis patients with mild aluminium accumulation». *Am J Kidney Dis* 14:124-130, 1989.
7. Malluche HH, Ritz E, Lange HP, Kutschera J, Hodgson M, Seiffert U, Schoeppe W: «Bone histology in incipient and advanced renal failure». *Kidney Int* 9:355-362, 1976.
8. Smith AJ, Faugere MC, Abreo K, Fanti P, Julian B, Malluche HH: «Aluminium-related bone disease in mild and advanced renal failure: Evidence for high prevalence and morbidity and studies on etiology and diagnosis». *Am J Nephrol* 6:275-283, 1986.
9. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Sherrard D, Segre G, Manuel A, Saiphoo C, Fenton S: «Non-invasive prediction of aluminium bone disease in hemo-and peritoneal dialysis patients». *Kidney Int* 41:1374-1382, 1992.
10. Vicenti F, Arnaud S, Meker R, Genant H: «Parathyroid and bone response of the diabetic patients to uremia». *Kidney Int* 25:677-682, 1984.
11. Marie PJ, Lomri A, De Vernejoul MC, Llach F: «Relationships between histomorphometric features of bone formation and bone characteristics *in vitro* in renal osteodystrophy». *J Clin Endocrinol Metab* 69:1166-1173, 1989.
12. Zerwekh JE: «Bone metabolism». *Semin Nephrol* 12:79-90, 1992.