

OSTEOMALACIA

Para una estructura y función normal del hueso necesitamos:

- Actividad osteoblástica normal
- Niveles normales de Ca y P para que precipite correctamente el fosfato cálcico
- Inexistencia de factores inhibidores de la mineralización normal (fármacos, tóxicos,)

OSTEOMALACIA (en el adulto) o **RAQUITISMO** (en el niño) = Hueso inadecuadamente mineralizado, con una matriz ósea bioquímicamente anormal (acúmulo de osteoide no mineralizado).

CAUSAS DE OSTEOMALACIA

Alteraciones del metabolismo de la vitamina D:

- 1) Déficit dietético más ausencia de exposición solar.
- 2) Malabsorción.
- 3) Déficit de la hidroxilación hepática (enfermedades hepáticas).
- 4) Aumento del metabolismo de la vitamina D o de sus metabolitos activos (hepatopatías, anticonvulsivantes).
- 5) Déficit de hidroxilación 1 alfa renal:
 - a. Insuficiencia renal crónica.
 - b. Déficit de la 1 alfa hidroxilasa renal familiar (Raquitismo vitamina D dependiente tipo 1).
- 6) Resistencia familiar al calcitriol (Raquitismo vitamina D dependiente tipo 2).

HIPOFOSFATEMIA

Diabetes de fosfatos simple (Tubulopatía pierde fosfatos) o **Raquitismo hipofosfatémico vitamina D resistente** (Albright).

-ligado al cromosoma X: mutación inactivadora en el gen que codifica la proteína PHEX *-phosphate endopeptidase X-*, una endopeptidasa que cataboliza la “fosfatona” (probablemente un grupo heterogéneo de sustancias que promueven la fosfaturia e inhiben la actividad de la 1 alfa hidroxilasa renal)

-autosómico dominante: mutación en el gen que codifica la proteína FGF23, que se vuelve resistente al efecto degradador de las enzimas (hay una causa rara de hipofosfatemia asociada a litiasis renal y osteoporosis, debida a mutación en el gen del cotransportador Na/P tipo 2a. El número de casos publicados es muy bajo y no sabemos si llega a producir osteomalacia. La hipofosfatemia en este caso induce aumento del calcitriol e hiperabsorción intestinal de calcio, de manera que hay hipercalciuria e hiperfosfaturia que condiciona la litiasis. Normalmente la PTH y el FGF23 actúan disminuyendo estos transportadores, de manera que el P no se puede reabsorber y se elimina por la orina; por el contrario la hipofosfatemia induce estos transportadores para aumentar la reabsorción de P).

OSTEOMALACIA ONCOGÉNICA

Hipersecreción tumoral de FGF23 (no explica todos los casos).

Otros factores posibles son FRP4 (*frizzle related protein 4*) y MEPE (*matrix extracelular phosphoglycoprotein*), un factor fosfatúrico y la minihibina (inhibidor de la mineralización).

Las fosfatoninas inhiben la 1 alfa hidroxilasa renal y producen niveles bajos de calcitriol. Este es un hallazgo aparentemente paradójico ya que la hipofosfatemia, como la PTH, normalmente activa la 1 alfa hidroxilasa renal y aumenta los niveles de calcitriol.

Hipofosfatemia asociada a otras alteraciones:

Enfermedad de Dent: hipofosfatemia con hipercalciuria familiar ligada al cromosoma X. Difiere de las anteriores porque el calcitriol está alto en lugar de bajo y por ello hay hiperabsorción intestinal de calcio

e hipercalciuria. Condiciona nefrolitiasis y nefrocalcinosis e insuficiencia renal al final. Se debe a una mutación en el gen de un canal del cloro localizado en el asa de Henle CLCN5. Además asocia microproteinuria (alfa1 y alfa 2 microglobulina, RBP, etc). La situación empeora si se da vitamina D.

Síndrome de Fanconi (término general para referirse a una tubulopatía múltiple). Asocia más o menos variablemente acidosis metabólica, aminoaciduria, proteinuria, glucosuria, retraso del crecimiento, hipofosfatemia y raquitismo. Insuficiencia renal crónica en la tercera década. Herencia autosómica dominante. Cromosoma 15q15.3. Puede ser secundaria a otros agentes tóxicos para el túbulo renal.

Otras causas de hipofosfatemia secundaria (por ej DM descompensada crónicamente) rara vez son tan prolongadas como para llegar a producir osteomalacia (aparecen antes las manifestaciones de la hipofosfatemia o de la enfermedad causal).

ALTERACIÓN DE LOS OSTEOLASTOS O DE LA MATRIZ ÓSEA

Fármacos: flúor, difosfonatos de primera generación (etidronato) en dosis altas, aluminio.

Hipofosfatasa familiar (aumento de sustancias del tipo pirofosfato al no haber fosfatasa).

Fibrogenesis imperfecta ossium u osteomalacia axial.

Acidosis sistémica prolongada (existencia de sensores de protones en los osteoclastos que activan la resorción ósea).

FISIOPATOLOGÍA

Descenso o resistencia al calcitriol → disminución de la absorción de calcio en el intestino → descenso del calcio sérico → elevación de la PTH

El hiperparatiroidismo secundario puede compensar la tendencia a la hipocalcemia, pero produce al principio osteoporosis de alto turnover. El fosfato baja por el efecto fosfatúrico de la PTH

Si bajan el calcio y el fosfato, baja el producto $Ca \times P$ y se produce una inadecuada mineralización

CLINICA

Adultos:

- Hipocalcemia, tetania (poco frecuente).
- Hipofosfatemia.
- Dolores óseos inespecíficos.
- Miopatía proximal: marcha anserina o de pato.

Niños:

- Esqueleto maleable.
- Deformidades y fracturas.
- Craneotabes (aplanamiento posterior del cráneo).
- Suturas craneales ensanchadas.
- Rosario raquíptico (articulaciones condrocostales prominentes).
- Surco de Harrison (alteración del tórax por la tracción de las inserciones del diafragma).
- Deformidades de los huesos largos (genu varo o valgo).
- Dificultades para caminar.
- Antiguamente deformidades de la pelvis → muerte en el parto.

Radiología:

- Metáfisis en copa.
- Trastornos de la mineralización del cartílago.

En el adulto los fenómenos tardan más en instaurarse: se renueva el 5% del esqueleto anualmente

DMO muy baja. OJO: anomalías bioquímicas en Ca, P, PTH, 25 OH CC y 1,25 (OH)₂ CC. No confundir con osteoporosis.

Pseudofracturas o líneas de Milkman-Looser (efecto de la arteria, fracturas de estrés o microfracturas por fatiga).

Biopsia ósea:

- Estática: aumento de osteoide, datos de HPT (activación osteoclastos).
- Dinámica: doble marcaje con tetraciclina (no hay distancia adecuada entre las dos líneas de marcaje).

TRATAMIENTO

Hipovitaminosis D

5000 a 20.000 UI/día de vitamina D las primeras semanas, luego 5000 UI/semana. Seguir el tratamiento dependiendo de la causa de por vida.

También se puede utilizar calcifediol (25 OH vitamina D) o Calcitriol (1-25 dihidroxivitamina D) 1 a 3 microg/día.

Raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D

El cuadro clínico puede ser complejo o no, familiar o no

Si se asocia acidosis tubular renal dar bicarbonato para corregir la acidosis.

En la forma oncogénica extirpar el tumor.

Si se debe a medicamentos: Suspendarlos y si es posible cambiarlos por otros (etidronato → alendronato, risedronato). Hoy rara vez se usa etidronato en pauta cíclica a dosis bajas en el tratamiento de la osteoporosis.

OSTEOPETROSIS o ENFERMEDAD DE LOS HUESOS MARMÓREOS o ENFERMEDAD DE ALBERS-SCHOENBERG

La osteopetrosis se origina por inadecuada actividad de los osteoclastos, debida a diferentes causas congénitas y hereditarias que originan defectos en la diferenciación o función de los osteoclastos.

Las formas más graves, en niños, originan anemia, hepatoesplenomegalia y muerte por infecciones.

Tratamiento:

- Trasplante de médula ósea.
- Las formas que afectan al adulto son menos marcadas.
- En la Rx se pierde la diferenciación entre el hueso cortical y el trabecular.
- Hay aumento de la densidad ósea, sobre todo en los huesos largos.
- Metáfisis en maza o en matraz de Erlenmeyer (aspecto achaflanado).

DISPLASIA FIBROSA MONO o POLIOSTÓTICA de ALBRIGHT

Anomalía del desarrollo del mesénquima óseo → tejido fibroso con áreas de hueso inmaduro y cartílago (imagen aparentemente quística, pero que es sólida, en “hueso expandido”). Excepto en el cartílago recuerda la OFQ del HPT.

Afectación LOCAL, no generalizada del hueso. No se debe a exceso de PTH sino a mutación activadora de la proteína Gs de la PTH en los tejidos afectados.

Síndrome de McCunne-Albright: chicas jóvenes, pubertad precoz (periférica, no central), hipertiroidismo, manchas café con leche en formas de parches de bordes irregulares tipo costa de Maine o costa gallega, no tipo costa de California).

Rx:

- Imágenes quísticas en las metáfisis de los huesos largos, generalmente unilaterales.
- Fémur: imagen en cayado de pastor. Se ve también en la pelvis y en el cráneo (lesiones neurológicas por atrapamiento).
- Tratamiento ortopédico, si es necesario.

ENFERMEDAD DE PAGET u OSTEITIS DEFORMANTE

Enfermedad LOCALIZADA del hueso, no generalizada.

Se caracteriza por la aparición de un aumento de la remodelación ósea desordenada, no es una osteítis en sentido estricto.

Activación local de osteolisis seguida de osteogénesis desordenada: imagen histológica en mosaico, hueso fibroso o entretejido (*woven bone*), se pierde la disposición característica del hueso haversiano.

Puede haber huesos con fases de osteolisis, mientras que otros tienen fases de osteocondensación.

3% de la población de más de 40 años.

Más del 10 % pasados los 70 años. Más frecuente en varones.

Hay una forma esporádica, la más frecuente, que puede ser de origen vírico (cuya incidencia aparentemente está descendiendo, quizás una cepa extinta del virus del sarampión, se han identificado en los osteoclastos partículas del tipo paramixovirus). También hay una forma familiar debida a mutación en el gen SQSTM1 localizado en el cromosoma 5 q 35, que codifica la sequestosoma 1 (o p62), una proteína fijadora de ubiquitina, que parece regular la respuesta de factor NF-kappa B de los osteoclastos a las citocinas inflamatorias, de manera que al fallar se activaría este factor y con ello se activaría la función osteoclástica. También se han descrito otras mutaciones raras en pacientes con Paget familiar en proteínas que tienen que ver con el sistema ubiquitina-proteasoma.

Queda por explicar por qué siendo una enfermedad vírica o genética sólo produce trastornos locales en el hueso (quizás las lesiones aparecen inicialmente en los lugares de más tracción del hueso).

Enfermedades similares en jóvenes por mutación inactivadora en el gen de la osteoprotegerina (TNFRSF 11B): Paget juvenil o por mutación activadora en el gen del RANKL (TNFRSF 11A): Hiperfosfatasa expansiva del esqueleto (hiperostosis progresiva).

Clínica

- Asintomático en el 90% de los casos.
- Hueso más típicamente afectado: pelvis (72% de los casos).
- Dolor óseo.
- Afectación del cráneo (cefalea. Inestabilidad, vértigo –VIII par-, afectación de pares craneales, impresión basilar.
- Vértebra enmarcada o en marco.
- Fractura vertebral patológica, con daño neurológico.
- Deformidades tibiales (tibia en sable).
- Osteoporosis circunscripta (ondas de osteolisis).
- Aumento del gasto cardiaco (shunts AV en el hueso).
- Riesgo de degeneración sarcomatosa.
- Aumento fosfatasa alcalina, hidroxiprolina urinaria y en general de los marcadores de remodelación ósea.
- Hipercalciuria e hipercalcemia, si inmovilización.

Diagnóstico

- Gammagrafía ósea (áreas activas), radiología (menos sensible).
- Imágenes osteocondensantes entra en el DD de las metástasis osteoblásticas del cáncer de próstata o del linfoma).

Tratamiento

- Indicado si hay dolor óseo, complicaciones neurológicas o riesgo de ellas, hipercalcemia, riesgo de fracturas, para prevenir deformidades en jóvenes, insuficiencia cardiaca de alto gasto.

Tratamiento

Calcitonina de salmón 50-100 U/día.

Efectos colaterales-

Resistencia por *down regulation* de los receptores.

Se valora la respuesta de la fosfatasa alcalina e hidroxiprolina urinaria.

Bisfosfonatos

Dosis mucho más altas que en la osteoporosis (60 mg día de alendronato vs 10 mg día en la osteoporosis o 30 mg día de risedronato vs 5 mg día en la osteoporosis). Es decir dosis seis veces las que se usan en osteoporosis. Tandas de 6 meses de tratamiento.

Recientemente se ha comprobado que es más eficaz una dosis de 5 mg de zoledronato iv que 60 días de 30 mg de risedronato oral a los 6 meses, pero no hay estudios a más largo plazo

Si se usa etidronato cuidado con el riesgo de osteomalacia, no usar de forma continuada.

Se valora la respuesta de la fosfatasa alcalina e hidroxiprolina urinaria.