

Osteomalacia

J.M. Senabre-Gallego⁽¹⁾, E. Salas⁽¹⁾, J. Rosas⁽¹⁾, G. Santos-Soler⁽¹⁾, C. Santos-Ramírez⁽²⁾, X. Barber⁽³⁾, M. Sánchez-Barrioluengo⁽⁴⁾.

⁽¹⁾Servicio de Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa (Alicante).

⁽²⁾Sección Reumatología, Hospital Marina Alta. Denia (Alicante).

⁽³⁾Centro de Operaciones e Investigación de la Universidad Miguel Hernández (Elche).

⁽⁴⁾INGENIO (CSIC-UPV), Universitat Politècnica de València.

CONCEPTO

La osteomalacia es una enfermedad del metabolismo óseo que consiste en un déficit de la mineralización del hueso, con un acúmulo de osteoide no mineralizado y una disminución de su resistencia. En la infancia, esta alteración de la mineralización se produce también en el cartílago de crecimiento y se denomina raquitismo.

ETIOPATOGENIA

La síntesis de osteoide, a cargo de los osteoblastos, y su posterior mineralización, a través del depósito de cristales de hidroxiapatita, son procesos que se suceden en la fase de formación del remodelado óseo. Esta mineralización requiere una concentración de calcio y fósforo suficiente, y que la función celular y la estructura de la matriz ósea estén conservadas.

La hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D son las principales reguladoras del metabolismo del calcio y del fósforo en el organismo. Así, las alteraciones de la PTH cursan con disminución de la densidad mineral ósea (DMO), y las alteraciones del metabolismo de la vitamina D y del fosfato son las principales causas de osteomalacia. Sin embargo, también existen otros procesos que pueden interferir la mineralización ósea, entre los que se incluyen las alteraciones de la fosfatasa alcalina (FA), algunos fármacos y trastornos de la propia matriz ósea (tabla 1).

Dividiremos las causas de osteomalacia en los siguientes grupos:

- Alteraciones relacionadas con la vitamina D.
- Alteraciones adquiridas del metabolismo del fósforo.
- Alteraciones hereditarias del metabolismo del fósforo.
- Otras causas.

Alteraciones relacionadas con la vitamina D

La alteración del metabolismo de la vitamina D es la causa más frecuente de osteomalacia⁽¹⁾. La vitamina

D del organismo tiene dos orígenes: exógeno, por el aporte en la dieta, y endógeno, la síntesis cutánea a partir de 7-dehidrocolesterol, que requiere de la radiación solar ultravioleta. La vitamina D procedente de la dieta es absorbida en el intestino delgado requiriendo la acción de las sales biliares y de los jugos pancreáticos. Este aporte dietético generalmente no es suficiente para cubrir las necesidades, pues la vitamina D está presente sólo en pequeñas cantidades en muy pocos alimentos (leche, huevos, pescado graso, hígado, etc.) por lo que la fuente principal es la síntesis cutánea. En ambos casos la vitamina D se transporta en la sangre mediante una proteína (vitamin D binding protein). En el hígado sufre la primera hidroxilación mediante la 25-hidroxilasa y se convierte en calcidiol o 25-OHD₃. En el riñón sufre la segunda hidroxilación mediante la 1 α -hidroxilasa, inducida por la PTH, la hipocalcemia y la hipofosforemia, convirtiéndose en calcitriol o 1,25-(OH)₂D₃. El calcitriol promueve el transporte activo de calcio y fósforo a través de la mucosa intestinal y aumenta la reabsorción tubular de calcio a nivel renal. La disminución del calcio sérico, a su vez, estimula la liberación de PTH que promueve la reabsorción de calcio en el túbulo distal, la secreción de fósforo en el túbulo proximal y la resorción de calcio del hueso.

Un déficit grave de vitamina D comporta la aparición de una osteomalacia establecida, mientras que un déficit menos acentuado produce un aumento secundario de la PTH y la aparición de osteoporosis. La determinación del calcidiol sérico es la mejor forma de conocer las reservas de vitamina D del organismo. Se consideran normales aquellos valores que no induzcan una elevación de la PTH sérica (entre 20 y 40 ng/ml ó entre 50 y 100 nmol/L). La osteomalacia aparece con valores de vitamina D inferiores a 10 ng/ml ó 25 nmol/L.

Déficit de la síntesis endógena de vitamina D

Dado que la principal fuente de vitamina D es la síntesis cutánea, la falta de aporte nutricional tiene poca trascendencia si la exposición solar es

Tabla 1: **Causas de osteomalacia y raquitismo**

Alteraciones relacionadas con la Vitamina D

- Déficit dietético
- Exposición solar insuficiente
- Malabsorción/Trastornos digestivos
 - Enfermedad celíaca
 - Gastrectomía
 - Pancreatitis crónica
- Déficit de síntesis endógena
 - Insuficiencia renal crónica (osteodistrofia renal)
 - Insuficiencia hepática grave
 - Raquitismo vitamina D dependiente tipo I
 - Raquitismo vitamina D dependiente tipo II

Alteraciones adquiridas del metabolismo del fósforo

- Déficit dietético
- Trastornos tubulares renales (Sdr de Fanconi, mieloma múltiple)
- Ureterosigmoidostomía
- Osteomalacia hipofosforémica idiopática del adulto (oncogénica)

Alteraciones hereditarias del metabolismo del fósforo

- Raquitismo hipofosfatémico ligado a X
- Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante
- Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo
- Raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria
- Displasias fibrosas (Sdr McCune-Albright)

Fármacos

- Colestiramina
- Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital
- Rifampicina, isoniacida
- Aluminio, hierro
- Nutrición parenteral
- Bifosfonatos (etidronato, pamidronato)
- Metales pesados
- Fluoruro

Otras causas

- Hipofosfatasa
- Osteomalacia axial
- *Fibrogenesis imperfecta ossium*

hacia mediodía, para cubrir las necesidades fisiológicas.

El confinamiento, debido a la edad o al clima, o la hiperpigmentación cutánea son factores que se han relacionado con una síntesis cutánea insuficiente y con el desarrollo de osteomalacia. Esto ocurre en poblaciones emigrantes a climas más fríos, especialmente si usan indumentarias que cubren la mayor parte del cuerpo o si realizan una dieta vegetariana estricta⁽²⁾. En España, aunque se considera un país soleado, la deficiencia de vitamina D en población de edad avanzada se sitúa en torno al 30%⁽³⁾.

Déficit del aporte exógeno de vitamina D

El déficit puede ser secundario a síndromes de malabsorción. En este sentido, la gastrectomía y la enfermedad celíaca son responsables de la mayoría de los casos. En la enfermedad celíaca con síntomas digestivos poco relevantes, la osteomalacia puede ser el síntoma de presentación y en algunas series afecta hasta al 50% de los pacientes⁽⁴⁾. Hay que tener en cuenta la elevada prevalencia de esta entidad, cercana al 1%, y el retraso en su diagnóstico (el 30% de los pacientes se diagnostican después de los 60 años⁽⁵⁾).

En la cirugía bariátrica la prevalencia de hipovitaminosis D y malabsorción de calcio es alta, incluso tras suplementar la dieta con preparados polivitamínicos^(6,7). Otras causas menos frecuentes son la resección y el *by-pass intestinal*, la pancreatitis crónica, la fibrosis quística, la cirrosis biliar primaria, el esprúe tropical, el síndrome de Whipple, la esclerodermia, la enteritis regional, la amiloidosis, el síndrome del asa ciega y el linfoma. Por otra parte, la colestiramina produce una disminución de la absorción de vitamina D en el tracto gastrointestinal que puede conducir al desarrollo de osteomalacia.

Otras causas relacionadas con la vitamina D

Con poca frecuencia la hipovitaminosis se debe a los defectos de hidroxilación por enfermedades que afecten al funcionamiento hepático o renal, la pérdida de proteína transportadora o la falta de respuesta al calcitriol en los órganos diana.

Existen dos procesos hereditarios transmitidos de forma autosómica recesiva: el raquitismo vitamina D dependiente de tipo I (RVDD-I) y el tipo II (RVDD-II). En el primero existe un déficit de la actividad de la 1- α -hidroxilasa por una mutación del gen que la codifica. Mientras que en el segundo, que se conoce también como raquitismo hereditario resistente a calcitriol, existe una alteración en

adecuada. Se considera que basta una exposición del 5% de la superficie corporal (cara, cuello y manos) durante 5 minutos, 3 veces por semana,

sus receptores intracelulares. Ambos trastornos se suelen manifestar en los 2 primeros años de vida, y el RVDD-II además suele asociar alopecia.

Algunos fármacos anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina y fenobarbital), la rifampicina y la isoniacida aumentan el catabolismo de la 25-OH-D₃ y de sus metabolitos mediante la inducción de enzimas hepáticas. Se sabe que la fenitoína además tiene efecto directo para reducir la absorción de calcio y aumentar la resorción ósea.

También el hipoparatiroidismo y el pseudohipoparatiroidismo pueden cursar con niveles bajos de calcitriol, dando lugar a osteomalacia.

Alteraciones adquiridas del metabolismo del fósforo

La hipofosforemia crónica intensa (<1 mg/dl) puede, entre otros efectos, provocar osteomalacia. El fósforo se encuentra de manera abundante en los alimentos, por lo que un déficit dietético sólo se observa en estados de carencia máxima. Sin embargo, puede producirse en pacientes que utilizan hidróxido de aluminio de forma prolongada para tratar la dispepsia, ya que es quelante del fósforo, o en situaciones de nutrición enteral o parenteral en las que no se aporten suplementos.

El riñón es el principal regulador de la homeostasis del fosfato a través de su reabsorción en el túbulo proximal y, en la mayoría de los casos, la hipofosforemia es consecuencia de defectos tubulares en los que existe una excreción urinaria de fosfato aumentada.

Desde hace años se postulaba la existencia de otro regulador de la homeostasis del fosfato, junto al efecto de la vitamina D y la PTH, que inicialmente se denominó «fosfatona». En la última década se ha atribuido este papel al factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) 23, un factor humoral fosfatúrico cuya función fundamental es mantener las concentraciones séricas de fosfato dentro de un estrecho rango. El FGF-23 se secreta en el hueso, fundamentalmente en los osteocitos, y en el riñón modula la reabsorción tubular de fosfato y la producción de calcitriol. Actualmente, se le considera uno de los principales reguladores del metabolismo del fosfato⁽⁸⁾ y está relacionado con el desarrollo de varios tipos de osteomalacia hipofosfatémica, tanto congénitas como adquiridas.

Entre las causas de hiperfosfaturias adquiridas se encuentran los trastornos tubulares y la osteomalacia hipofosforémica idiopática del adulto.

Trastornos tubulares

En los trastornos tubulares es frecuente el desarrollo de osteomalacia, como en el síndrome de Fanconi y en la acidosis tubular renal. La acidosis tubular renal se divide en distal (tipo I), proximal (tipo II) o hiperpotasémica (tipo IV). La osteomalacia es más frecuente en la tipo II.

El síndrome de Fanconi consiste en una disfunción múltiple del túbulo proximal con una alteración de la reabsorción de glucosa, aminoácidos y fósforo, que suele ir acompañada de acidosis metabólica secundaria a la pérdida tubular proximal de bicarbonato (acidosis tubular renal tipo II). Este síndrome puede ser de causa desconocida, asociarse a enfermedades hereditarias y adquiridas, o ser causado por fármacos, metales pesados o tóxicos. El mieloma múltiple oculto es la causa más frecuente de acidosis tubular renal proximal, como consecuencia del depósito de proteína de Bence-Jones en los túbulos renales proximales.

Recientemente se ha comunicado que tenofovir, un análogo nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa, utilizado en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, puede producir hipofosfatemia en el contexto de un síndrome de Fanconi y como consecuencia osteomalacia⁽⁹⁾.

La acidosis metabólica hiperclorémica que ocurre tras la práctica de una ureterosigmoidostomía puede causar osteomalacia a los pocos años de la intervención. Además la acidosis metabólica favorece la hipofosfatemia y disminuye la hidroxilación de la vitamina D en el riñón.

También la administración de hierro intravenoso se ha relacionado con el desarrollo de osteomalacia hipofosfatémica por un aumento de FGF-23⁽¹⁰⁾.

Osteomalacia hipofosforémica idiopática del adulto

Es un proceso no hereditario que imita las formas genéticas de raquitismo hipofosfatémico y cursa con hiperfosfaturia sin otras alteraciones bioquímicas. Suele desarrollarse entre los 20 y los 50 años y en ocasiones se asocia a tumores. Se postula que el FGF-23 producido por los tumores asociados sería el responsable de la inhibición del transporte tubular de fosfato y de la hiperfosfaturia de una manera PTH independiente. El FGF-23 disminuye la conversión de 25-OHD₃ en 1,25(OH)₂D₃ lo que hace que se observen niveles séricos de vitamina D menores de lo esperado para los niveles de fosfato sérico. Los tumores a los que principalmente se asocia son de pequeño tamaño y benignos, generalmente mesenquimato-

sos, de hueso y tejidos blandos, entre los que se incluyen el hemangiopericitoma (el más común), tumores de células gigantes de tejidos blandos y hueso, condroblastomas, fibromas osificantes y no osificantes, fibroangioma y variantes de tejido conectivo mixto. En pocas ocasiones se asocia con tumores malignos como el mieloma múltiple y los carcinomas de próstata, *oat cell* o mama.

Alteraciones hereditarias del metabolismo del fósforo

Las causas hereditarias de hipofosforemia con hiperfosfatemia conforman los tradicionalmente denominados raquitismos resistentes a la vitamina D.

Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X
De carácter dominante, es la causa más frecuente de osteomalacia hereditaria (80% de las hipofosfatemias congénitas) y se debe a una mutación del gen PHEX (phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome) situado en el locus genético en el Xp22.1. Se caracteriza por hiperfosfatemia con valores de PTH, 25-OHD₃ y 1,25-(OH)₂D₃ normales, incluso bajos en relación a la hipofosfatemia. Estas alteraciones se atribuyen al aumento sérico de FGF-23 observado en estos pacientes⁽¹¹⁾.

Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (ADHR)

De penetrancia incompleta y debido a mutaciones del gen que codifica el FGF-23, situado en el cromosoma 12p13, que lo hacen resistente a las proteasas.

Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo (ARHR)

Sin hipercalciuria, muy raro y de causa desconocida. La mutación se localiza en el gen DMP1 (dentin matrix protein 1) y resulta en un aumento de la expresión de FGF-23 y un defecto de la maduración de los osteocitos.

Raquitismo hipofosfatémico hereditario asociado a hipercalciuria

La alteración genética se localiza en el gen SLC34A3 afectando a uno de los co-transportadores sodio-fosfato del riñón y se hereda de forma autosómica recesiva. En esta entidad la respuesta de la 1,25-(OH)₂D₃ a la pérdida renal de fosfatos está conservada, lo que induce un marcado aumento de los valores de séricos de 1,25-(OH)₂D₃, que es la causa de la hipercalciuria.

Asimismo, debido a que el FGF-23 parece actuar a través del co-transportador sodio-fosfato, la concentración sérica de este factor en este proceso es normal⁽¹²⁾.

Existen otras dos enfermedades hereditarias que pueden cursar con hipofosfatemia e hipercalciuria. La primera es la enfermedad de Dent, un síndrome ligado al cromosoma X, que se hereda de forma recesiva, en el que un defecto primario en el túbulo proximal resulta en proteinuria, hipercalciuria, nefrocalcinosis, litiasis renal, insuficiencia renal y en algunos casos raquitismo. La segunda es la hipercalciuria idiopática que se asocia con nefrolitiasis y, a menudo, con hipofosfatemia y niveles elevados de calcitriol⁽¹³⁾.

La displasia fibrosa, aislada o asociada al síndrome de McCune Albright, también puede asociarse a una hipofosfatemia por un aumento de la secreción de FGF-23 y al desarrollo de osteomalacia. De hecho, alrededor del 50% de los pacientes con displasia fibrosa presentan una alteración en la reabsorción tubular de fosfatos que se relaciona con la extensión de la enfermedad y con la expresión de FGF-23 en el tejido óseo⁽¹⁴⁾.

Otras causas de osteomalacia

Entre las causas no relacionadas con el metabolismo del fosfato ni de la vitamina D se encuentran: la hipofosfatemia, la osteomalacia axial, la fibrogénesis imperfecta y el uso de algunos fármacos.

Hipofosfatemia

La hipofosfatemia es un proceso congénito infrecuente que afecta a la isoenzima específica de FA del hueso, hígado y riñón, sin afectar al tejido intestinal, placentario o células germinales. Las manifestaciones del síndrome varían en relación con la edad de inicio. En la infancia, puede producir graves anomalías esqueléticas o dentarias y en el adulto, únicamente manifestarse por fracturas de estrés, condrocalcinosis articular o tendinitis cálcica. Las formas graves se heredan de forma autosómica recesiva. Se acumulan endógenamente fosfoetanolamina, pirofosfato y piridoxal-5-fosfato que están elevados en sangre y orina, por lo que son útiles para el diagnóstico. No hay una terapia médica establecida⁽¹⁵⁾.

Osteomalacia axial

Es un trastorno esquelético que suele aparecer en varones de mediana edad o edad avanzada y cursa con dolor axial crónico. Consiste en una alteración de la mineralización ósea con presencia de una trama ósea irregular en el esqueleto

axial, pero no de las extremidades. Los parámetros del metabolismo fosfo-cálcico en este proceso son normales, aunque en ocasiones, existe un aumento de la FA. La biopsia tras marcado con tetraciclina confirma una mineralización esquelética defectuosa. Ningún tratamiento ha demostrado ser eficaz, sin embargo su evolución es benigna⁽¹⁶⁾.

Fibrogenesis imperfecta ossium

Es un trastorno genético infrecuente en el que existe una anomalía en el colágeno de la matriz ósea que dificulta su mineralización. La biopsia ósea muestra hueso desorganizado y haces de colágeno adelgazados. Los síntomas aparecen en la edad adulta a partir de los 50 años, cursan con dolor esquelético generalizado, debilidad y fracturas múltiples que afectan a todo el esqueleto. No tiene tratamiento.

Fármacos

Algunos fármacos pueden causar osteomalacia al inhibir la mineralización ósea, como el fluoruro, el aluminio parenteral y el etidronato. El fluoruro se utilizó como fármaco experimental para el tratamiento de la osteoporosis, aunque ya se habían descrito casos de osteomalacia endémica tras la ingestión prolongada de agua con contenido de flúor elevado. El aluminio inhibe la liberación de PTH, la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa y la de los osteoblastos en enfermos que reciben nutrición parenteral total o en hemodiálisis. El etidronato afecta de forma directa a la mineralización ósea, al inhibir la resorción, especialmente cuando se administra de forma prolongada y a dosis elevadas (20 mg/kg).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los estadios iniciales la osteomalacia suele ser una enfermedad asintomática. Los síntomas característicos aparecen más tarde, como el dolor óseo espontáneo o a la presión, deformidades óseas, debilidad en la musculatura proximal y fracturas. El dolor óseo suele ser difuso y con aumento progresivo de la intensidad, predominante en la columna lumbar, pelvis, costillas y extremidades inferiores. Las fracturas, espontáneas o asociadas a traumatismos de intensidad leve, suelen afectar a costillas, vértebras y huesos largos. Muchos de estos pacientes (hasta el 80%) tienen criterios densitométricos de osteoporosis⁽⁵⁾.

En algunos casos graves de larga evolución pueden aparecer deformidades óseas en el tórax ("en campana"), esternón ("en quilla"), pelvis ("en trébol") e incurvación de los huesos largos. La debilidad muscular se relaciona con el transporte defectuoso de calcio en el retículo sarcoplásmico. Suele afectar a la cintura pelviana y puede dificultar la deambulación dando lugar, en ocasiones, a una marcha antiálgica o "de pato" (anserina), pero sin elevación de enzimas musculares ni alteraciones electromiográficas. Incluso puede aparecer tetania cuando la hipocalcemia es intensa.

Cuando aparece en la infancia el cuadro clínico de raquitismo es característico. Afecta al cráneo (agrandamiento y deformidad frontoparietal) y posteriormente a la parrilla costal ("rosario costal" por engrosamiento de uniones condrocostales), extremidades superiores (engrosamiento epifisario de muñecas) y las inferiores (coxa vara, genu varum) acompañado de retraso del crecimiento y alteraciones dentales.

RADIOLOGÍA

La manifestación radiológica más característica es la osteopenia, pero algunos pacientes presentan alteraciones más típicas como cambios en los cuerpos vertebrales y las líneas de Looser-Milkman o pseudofracturas (Figuras 1 y 2).

En los huesos largos es frecuente observar radiolucidez intracortical y bordes corticales periósticos y endoósticos borrosos, debido al aumento de osteoide y a los canales haversianos irregulares y expandidos, de forma que los huesos aparecen como desenfocados y las radiografías parecen de baja calidad.

Las líneas de Looser-Milkman son líneas radiotransparentes perpendiculares a la cortical del hueso, generalmente bilaterales y simétricas. También se pueden encontrar en la osteogénesis imperfecta y en la enfermedad de Paget. Constituyen una forma de fractura por insuficiencia y, en ocasiones, pueden progresar a fracturas completas. Su localización más frecuente son las costillas, escápulas, huesos largos, ramas púbicas y metatarsianos. La gammagrafía ósea es más sensible que las radiografías para su localización y muestra focos hipercaptantes múltiples que no deben confundirse con metástasis. También puede observarse un aumento de captación isotópica en cráneo, mandíbula y articulaciones condrocostales, debido al hiperparatiroidismo secundario.



Figura 1. **Líneas de Looser en ramas pubianas derechas, con fracturas en rama superior.** Cortesía del Fondo de imagen de la SER (Autor: Dr. M.A. Aragonés. Centro Euromutua, Zaragoza)



Figura 2. **Línea de Looser en tercio proximal de fémur.** Cortesía del Fondo de imagen de la SER (Autor: Dr. C.J. Bruscas. Zaragoza)

En los cuerpos vertebrales se observa una disminución en la densidad y el número de trabéculas y los bordes mal definidos adquiriendo un aspecto de "cristal esmerilado". En casos más avanzados pueden observarse acuñamientos vertebrales y concavidad ("vertebras en diábolo").

Otras alteraciones radiológicas son la imagen en "sal y pimienta" de la calota craneal, el ensanchamiento de las articulaciones sacroilíacas y de la sínfisis del pubis. Asimismo podemos encontrar arqueamiento de los cuellos femorales, deformidad en "cayado de pastor" e invaginación basilar, que aparecen también en la enfermedad de Paget y en la displasia fibrosa.

En las osteomalacias hipofosfatémicas congenitas podemos encontrar entesofitos y calcificaciones ligamentosas que pueden confundirse con otros procesos como la fluorosis, las espondiloartritis o la hiperostosis idiopática⁽¹⁷⁾.

En el raquitismo los signos radiológicos son precozes. Aparece un agrandamiento e incurvación en cúpula de la línea metafisaria, que progresivamente adquiere un aspecto borroso y festoneado. En la diáfisis se evidencia disminución de la densidad. Frecuentemente se produce un retraso de los núcleos de osificación.

Tabla 2. **Alteraciones bioquímicas en la osteomalacia**

	Déficit Vitamina D	RVDD tipo I	RVDD tipo II	Hipofosfate-mia ligada al cromosoma X	Hipofosfatemia tumoral	Hipofosfate-mia asociada a hipercalcúria	Hipofosfatasia
Calcemia	↓ o N	↓	↓	N	N	N	N
Fosfatemia	↓ o N	↓	↓	↓	↓	↓	N o ↑
FA	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓↓
25-OHD	↓↓	N	N	N	N	N	N
1,25-(OH)2D	↓ N o ↑	↓↓	↑↑	N o ↓	↓	↑	N
PTH	↑	↑	↑	N	N	N	N
Calciuria	↓↓	↓	↓	N	N	↑	N
Fosfaturia	N	N o ↑	N o ↑	↑↑	↑↑	↑↑	N

RVDD: raquitismo vitamina D dependiente; FA: Fosfatasa alcalina; N: normal; PTH: parathormona

DATOS DE LABORATORIO

Los datos analíticos de los pacientes con osteomalacia reflejan el proceso fisiopatológico subyacente, dependiendo de la causa y de la respuesta biológica compensatoria (tabla 2).

Osteomalacia secundaria a déficit de vitamina D

La disminución en la absorción de calcio provoca hiperparatiroidismo secundario por lo que los niveles de calcio son habitualmente normales o ligeramente disminuidos, el fósforo suele estar disminuido y la FA elevada. En el RVDD-1 y RVDD-2 suele existir hipocalcemia e hipofosforemia, aumento de la FA y de la PTH, con normalidad de la 25-OH-D₃.

Osteomalacia secundaria a déficit de fosfatos

Generalmente son debidas a una reabsorción tubular renal de fosfatos disminuida, que se muestra como hipofosfatemia e hiperfosfaturia. Los valores de 25-OH-D₃ y de la PTH suelen ser normales. En el síndrome de Fanconi, se acompañan de hipouricemia, aminoaciduria y glucosuria. Cuando la hipofosforemia es debida al uso de antiácidos se observa una disminución importante del fósforo en orina, con aumento de la 1,25(OH)₂D₃ que da lugar a hipercalcúria y, en ocasiones, a hipercalcemia.

En el raquitismo hipofosfatémico, habitualmente hay normocalcemia hiperfosfaturia, hipofosfatemia y 1,25(OH)₂D₃ normal en relación al grado de hipofosfatemia, mientras que los niveles de FA son normales o están aumentados. Puede haber niveles elevados de FGF-23 por la supresión de su degradación, a diferencia de la osteomalacia oncogénica donde hay una hiperproducción. Recientemente se han desarrollado varios ensayos de tipo ELISA que permiten cuantificar su nivel. Hay que tener en cuenta que puede aumentar en la insuficiencia renal.

Osteomalacia en hipofosfatasia

Se asocia a niveles bajos de FA sérica y ósea, con niveles elevados séricos y urinarios de fosfoetanolamina, pirofosfato y piridoxal-5-fosfato.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El exámen anatomopatológico del hueso es el criterio fundamental para establecer el diagnóstico de osteomalacia. La biopsia se analiza sin descalcificar el hueso, previo marcaje doble con tetraciclina que se fija en los lugares que están siendo mineralizados. Para el diagnóstico de osteomalacia se requiere un aumento del grosor y del volumen del osteoide (>15µm de grosor y >10% de volumen) junto a un tiempo de desfase de mineralización >100 días.

DIAGNÓSTICO

En las fases avanzadas de la enfermedad, la presencia de alteraciones radiológicas y analíticas características (hipocalcemia, hipofosfatemia, aumento de FA) es altamente sugestiva de osteomalacia. En fases más precoces es frecuente recurrir a la práctica de una biopsia.

En el adulto, cuando no hay causa que justifique la osteomalacia, la presencia de un tumor oculto debe ser considerada. La identificación del tumor mediante técnicas radiológicas habituales no siempre es fácil y puede ser necesaria a la utilización de ocreótido marcado con In o a la realización de una tomografía de emisión de positrones (PET).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras causas de fracturas óseas, dolor óseo y disminución de la DMO son: osteoporosis, tumores, enfermedad de Paget e hiperparatiroidismo. En la mayor parte de los casos estos diagnósticos se descartan mediante la historia clínica y exploración física, junto con estudios radiológicos y de laboratorio. La biopsia raramente es necesaria.

Osteoporosis

Es más frecuente en mujeres postmenopáusicas, edad avanzada y pacientes en tratamiento crónico con glucocorticoides. Los niveles de calcio, fosfato y FA son normales. Pueden existir niveles bajos de 25-OH₂D₃ (pero raramente por debajo de 10 ng/mL) e hiperparatiroidismo secundario. La disminución de la DMO no distingue la osteoporosis de la osteomalacia.

Enfermedad ósea de Paget

La FA está elevada y los hallazgos gammagráficos y radiológicos son patognomónicos. Las radiografías simples de las áreas involucradas revelan un engrosamiento cortical, dilatación y áreas mixtas de esclerosis y radiolucencia.

Mieloma múltiple

Es común la fatiga, la debilidad y el dolor óseo. Pueden encontrarse lesiones líticas en las radiografías simples, así como osteopenia difusa y fracturas vertebrales. La anemia y las alteraciones de la función renal son frecuentes. La FA suele ser normal y la calcemia puede estar elevada. Por otra parte puede existir osteomalacia asociada a acidosis tubular renal tipo 2.

Hiperparatiroidismo

Existe una elevación del calcio sérico y la PTH, mientras que en la osteomalacia la calcemia suele ser normal.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de la osteomalacia consiste en aumentar la ingesta de calcio y vitamina D y si existe una causa modificable se debe tratar cuando sea posible. Las dosis necesarias para revertir la osteomalacia son variables en cada paciente. Tras los primeros meses de tratamiento las alteraciones clínicas, radiológicas y humorales suelen desaparecer y la DMO aumenta⁽¹⁸⁾.

Tratamiento de la osteomalacia por déficit de vitamina D

En la osteomalacia provocada por una aporte insuficiente de vitamina D hay que corregir la dieta, promover la exposición solar adecuada y administrar suplementos de 1000-2000 mg/día de calcio y 800-4000 UI/diarias de vitamina D (o con 10000 UI cada 2-4 semanas). En la osteomalacia secundaria a gastrectomía o malabsorción pueden ser necesarias dosis mayores, de hasta 50000 UI semanales. El ajuste de dosis debe realizarse de forma individualizada en cada paciente, monitorizando el calcio sérico y urinario, el fósforo y la fosfatasa alcalina. Es recomendable mantener unos valores de 25-OH-D₃ en plasma entre 30 y 40 ng/ml y evitar la hipercalcemia (superior a 250-300 mg/24 h). El tratamiento de la osteomalacia secundaria a enfermedad celíaca es la dieta sin gluten, aunque suele requerir la administración de formas hidroxiladas de vitamina D. El tratamiento con bifosfonatos o teriparatida en la osteomalacia por déficit de vitamina D no es adecuada e incluso puede exacerbar la hipocalcemia⁽¹⁹⁾.

En los casos de pacientes con resistencia periférica a la vitamina D, debe realizarse tratamiento con calcitriol y deben monitorizarse los niveles de calcio plasmático y su excreción urinaria para prevenir la hipercalcemia e hipercalcemia.

Tratamiento de la osteomalacia hipofosfática no oncogénica

En la osteomalacia hipofosfatemia, debe administrarse fosfato por vía oral (1-3 g/día), repartido en 3-4 tomas y calcitriol (1-1,5 µg/día). Este último no debe administrarse en la hipofosfatemia asociada a hipercalcemia por la alta incidencia de litiasis renal.

En el síndrome de Fanconi, el tratamiento es el de su etiología subyacente cuando sea posible. El tratamiento con alcalinos (bicarbonato oral 10-20 mEq/kg/día) puede corregir la acidosis tubular renal proximal. El dipiridamol ha sido indicado como tratamiento para facilitar la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal, en adultos con hiperfosfaturia idiopática.

Tratamiento de la osteomalacia oncogénica

Cuando la osteomalacia es secundaria a una neoplasia, su extirpación quirúrgica corrige las alteraciones bioquímicas y logra la remisión de la sintomatología en prácticamente en todos los pacientes. Si la exéresis no es posible se puede administrar calcitriol y dosis elevadas de fósforo que, a veces, no son toleradas por sus efectos secundarios gastrointestinales. Se ha utilizado el cinacalcet para permitir la disminución del aporte de fósforo, ya que este fármaco produce un incremento de la reabsorción de fosfato seguida de un aumento de los niveles de fósforo en sangre⁽²⁰⁾.

Recientemente se han publicado casos aislados del tratamiento de la hipofosfatasa con teriparatida o PTH con resultados variables en la consolidación de fracturas⁽²¹⁾.

Reconocimiento: este trabajo ha sido patrocinado por la Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa (AIRE-MB), 2012.

BIBLIOGRAFÍA

- Bonilla Hernán M G. Osteomalacia. En: Arbolea Rodríguez L, Pérez Edo L, directores. Manual de Enfermedades Óseas (SER). 2ª ed. Buenos Aires: Madrid: Médica Panamericana. 2010. P 381-387.
- Finch PJ, Eastwood JB, Maxwell JD. Clinical and histological spectrum of osteomalacia among Asians in south London. *Q J Med.* 1992;302:439-48.
- Nolla Solé JM. Osteomalacia y otras enfermedades óseas. En: Cañete Crespillo JD, Gómez-Reino Carnota JJ, González-Gay Mantecón MA, Herrero-Beaumont Cuenca G, Morillas López L, Pablos Álvarez JL, Sanmartí Sala R, editores. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 5ª ed. Buenos Aires: Madrid: Médica Panamericana. 2008. p. 405-409.
- Peris P. Diagnóstico y tratamiento de la osteomalacia por el reumatólogo. *Reumatol Clin.* 2011;7(S2): S22-S27.
- Gifre L, Peris P, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Alvarez L, Guañabens N. Osteomalacia revisited. A report on 28 cases. *Clin Rheumatol.* 2011;30:639-45.
- Ruiz-Eskide V, Peris P, Gifre L, Guañabens N. Alteraciones del metabolismo óseo en la cirugía bariátrica. *Med Clin (Barc).* 2011;136:215-21.
- McMahon MM, Sarr MG, Clark MM, Gall MM, Knoetgen J, Service FJ, et al. Clinical management after bariatric surgery: value of a multidisciplinary approach. *Mayo Clin Proc.* 2006;81 Suppl 10:S34-45.
- Weber TJ, Shuguang L, Indridason OS et al. Serum FGF-23 levels in normal and disordered phosphorous homeostasis. *Journal of Bone & Mineral Research* 2003; 18: 1227-1234.
- Roselló L, Gort A, Planella R, Cabau J. Hipofosfatemia y múltiples fracturas en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y en tratamiento con tenofovir. *Medicina Clínica*, Volume 129, Issue 5, June 2007, p. 197.
- Shimizu Y, Tada Y, Yamauchi M, Okamoto T, Suzuki H, Ito N, et al. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric oxide: Another form of FGF23-related hypophosphatemia. *Bone.* 2009;45:814-6.
- Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi Y, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2003;348: 1656-63.
- Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, Tenenbaum-Rakover Y, Wagenstaller J, Tiosano D, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am J Hum Genet.* 2006;78:193-201.
- Scheinman SJ, Agus ZS, Drezner MK. Hereditary Hypophosphatemic rickets and tumor-induced osteomalacia. En: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
- Kobayashi K, Imanishi Y, Koshiyama H, Miyauchi A, Wakasa K, Kawata T, et al. Expression of FGF23 is correlated with serum phosphate level in isolated fibrous dysplasia. *Life Sci.* 2006;78:2295-301.
- Mornet E. Hypophosphatasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:113-27.
- Whyte MP. Trastornos óseos esclerosantes. En: Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 6ª ed. Barcelona. Medical Trends. 2007. p. 495-496.
- Burnstein MI, Lawson JP, Kottamasu SR, Ellis BI, Micho J. The enthesopathic changes of hypophosphatemic osteomalacia in adults: Radiologic findings. *AJR.* 1989;153:785-90.

18. Bhambri R, Naik V, Malhotra N, Taneja S, Rastogi S, Ravishanker U, et al. Changes in bone mineral density following treatment of osteomalacia. *J Clin Densitom.* 2006;9:120-7.
19. Menkes CJ. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of osteomalacia. En: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
20. Geller JL, Khosravi A, Kelly MH, Riminucci M, Adams JS, Collins MT. Cinacalcet in the management of tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res.* 2007 Jun;22(6):931-7.
21. Laroche M. Failure of teriparatide in treatment of bone complications of adult hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int.* 2012 Mar;90(3):250.