

Mujer de 39 años con dolor y debilidad muscular en cintura pelviana de 2 años de evolución

Carlos Gómez Alonso^a, Carme Mallofré^b y Xavier Tomás^c

^aServicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic. Barcelona.

^cServicio de Radiodiagnóstico. Centro de Diagnóstico por la Imagen. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Mujer de 39 años con dolor y debilidad muscular en cintura pelviana de dos años de evolución.

Coincidiendo con su tercer embarazo, dos años antes de ingresar, la paciente inició dolor y debilidad muscular de cintura pelviana, lo que le dificultaba realizar ciertas actividades cotidianas, como subir escaleras o levantarse de una silla. Esta sintomatología había ido en aumento, aunque no le impedía deambular, y a esto se añadió dolor lumbar de tipo mecánico y dolor difuso de la caja torácica, de las mismas características. Por todo esto acudió al Hospital Clínic de Barcelona (HCB), donde ingresó para ser examinada.

La paciente era natural de Pakistán, sólo hablaba su propio idioma y la anamnesis se llevó a cabo a través de su marido. No refería hábitos tóxicos y no tomaba fármacos; vivía en Barcelona desde hacía seis años y durante ese tiempo no había salido de la ciudad. Tenía dos hijos varones sanos de 10 y 7 años de edad fruto de dos embarazos anteriores con parto por cesárea (se desconocía el motivo), y refería hipermenorrea habitual. El tercer embarazo, dos años antes de su ingreso, concluyó con un parto por cesárea de un feto hipotónico que falleció a las seis semanas del nacimiento. En los controles preoperatorios se le detectó un bocio multinodular, con TSH inferior a 0,03 mU/l (n = 0,4-4) y T4 de 1,11 ng/dl (n: 0,8-2). Tras el alta, hasta su ingreso en el HCB la paciente no acudió a controles ambulatorios.

En la exploración física se observó que tenía una presión arterial (PA) de 120/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 80 lat/min y temperatura axilar de 36,7 °C. El estado general estaba estabilizado, había hiperpigmentación difusa de la piel, propia de su origen étnico, y no se palpaban adenopatías. Se observaba un aumento del diámetro del cuello por la presencia de una glándula tiroides aumentada de tamaño, de características multinodulares. La exploración de los aparatos respiratorio y cardiocirculatorio, y del abdomen fue normal. La fuerza muscular estaba concentrada en las extremidades superiores; en las inferiores había una pérdida de fuerza de 3/5 proximal y tenía dificultad para levantarse de la silla. Conservaba la sensibilidad, los reflejos osteotendinosos eran normales y simétricos, y el reflejo cutaneoplantar se producía en flexión. Presentaba dolor a la movilización de la columna lumbar, donde la presión de las apófisis espinosas era también dolorosa en diversos grados.

En los análisis que se le realizaron destacaba: VSG, 54 mm/hora; hematíes, $4,4 \times 10^{12}/l$; hemoglobina, 100 g/l; hematocrito, 0,32 l/l; VCM, 73 fl; HCM, 23 pg; leucocitos, $5,1 \times 10^9/l$ (fórmula normal); plaquetas, $267 \times 10^9/l$; índice de protrombina, 96%; glucemia, 79 mg/dl (4,4 mmol/l); BUN, 7 mg/dl (1,2 mmol/l); creatinina, 0,7 mg/dl (6,2 μ mol/l); ácido úrico, 3,6 mg/dl (214 μ mol/l); sodio, 144 mmol/l; potasio, 3,5 mmol/l; calcio, 8,8 mg/dl (2,2 mmol/l); fósforo, 2,7 mg/dl (0,87 mmol/l); sideremia, 57 μ g/dl (10,2 μ mol/l); ferritina, 4 ng/ml (n = 15-200); ASAT, 19 U/l; ALAT, 21 U/l; lactatodeshidrogenasa, 310 U/l (n = 250-450); gammaglutamiltranspeptidasa, 17 U/l; fosfatasa alcalina, 2.636 U/l (n = 90-290), con una fracción termolabile del 7%; bilirrubina total, 0,5 mg/dl (8,5 μ mol/l); colesterol, 142 mg/dl (3,7 mmol/l); triglicéridos, 91 mg/dl (1 mmol/l); creatinincinasa, 34 U/l (n = 33-140); proteínas totales, 70 g/l (albúmina 43 g/l); TSH, 0,084 mU/l y T4, 1,29 ng/dl. El sedimento de orina era normal. La radiografía posteroanterior de tórax evidenció un discreto aumento del tamaño de la silueta cardíaca, así como un ligero desplazamiento de la tráquea hacia la derecha. El ECG era normal. La determinación de anticuerpos antinucleares y los anticuerpos anti-ADN fueron negativos y el factor reumatoide fue inferior a 5 U/ml (n = 0-25). La determinación de anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana y frente al virus de la hepatitis C, así como la determinación del HBsAg, fueron negativas.

El estudio radiológico de los huesos puso de manifiesto la presencia de lesiones focales en 5.^a, 6.^a y 7.^a costillas derechas y en 7.^a, 8.^a y 9.^a izquierdas, algunas de ellas con remodelación ósea. Presentaba osteopenia difusa, vértebras dorsolumbares bicóncavas e imágenes radiolucientes simétricas, de bordes esclerosos, en ambos huesos ilíacos (más evidente en el derecho), adyacentes a la mitad inferior de la articulación sacroilíaca. En una gammagrafía ósea se evidenció una marcada representación del esqueleto axial y ausencia de captación de los riñones. La determinación de anticuerpos antiendomiso fue negativa. Se practicó asimismo un electromiograma que puso de manifiesto signos sugestivos de miopatía tanto en extremidades superiores como inferiores.

Durante el ingreso de la paciente se practicaron otras exploraciones complementarias que permitieron establecer el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dr. Carlos Gómez. Se trata de una mujer joven, emigrante de origen paquistaní, que presenta un cuadro de instauración insidiosa de debilidad muscular proximal con dolor me-

Conferencia celebrada el 13-2-2003 en el Hospital Clínic de Barcelona.

Correspondencia: Dr. C. Gómez Alonso.

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral.

Hospital Central de Asturias.

Julián Clavería, s/n. 33006 Oviedo. Asturias. España.

Correo electrónico: cgomez@hca.es

Fig. 1. Radiografía posteroanterior de tórax. Aumento del índice cardioráquico indicativo de cardiomegalia en grado moderado. Desviación a la derecha de la luz traqueal.

Fig. 3. Radiografía lateral de cráneo. Reabsorción ósea en la calota de predominio apical.

Fig. 2 (A, B y C). Radiografía de la parrilla costal. Se evidencia la presencia de múltiples fracturas costales consecutivas en ambos hemitórax (costillas derechas, 5, 6 y 7, e izquierdas, 7, 8 y 9).

cánico lumbar y dolorimiento difuso torácico. En las pruebas diagnósticas practicadas destacan anemia hipocroma microcítica moderada, un marcado incremento de la fosfatasa alcalina, a expensas de la fracción ósea, con cifras de calcio sérico normales y fósforo sérico en límites bajos de la normalidad. El estudio radiológico puso de manifiesto osteo-

Fig. 4 (A y B). Radiografía lateral de columna dorsal y lumbar. Se objetiva un aumento difuso de la radiolucencia de las vértebras, con refuerzo del patrón trabecular. Aparición de acúñamientos en cuerpos vertebrales dorsales medios, junto a moderada morfología bicóncava en la región dorsal distal y lumbar.

penia difusa, lesiones focales y deformidades vertebrales. Antes de proceder a la discusión del caso, agradecería los comentarios del radiólogo.

Dr. Xavier Tomás. En la radiografía posteroanterior de tórax se objetivan un aumento del índice cardioráquico y una lateralización traqueal hacia la derecha (fig. 1). En las estructuras óseas se observa (figs. 2-4) osteopenia difusa de predominio axial, con reabsorción ósea de predominio apical en cráneo, vértebras bicóncavas objetivables en la unión dorsolumbar y múltiples fracturas costales consecutivas en ambos hemitórax. En la pelvis (fig. 5) se evidencian imágenes radiolucientes simétricas, de bordes esclerosos, en el tercio inferior de las articulaciones sacroilíacas, en el margen ilíaco. La gammagrafía ósea (fig. 6) puso de manifiesto una marcada representación del esqueleto axial, ausencia de captación por los riñones y captación irregular en las áreas sacroilíacas y ramas iliopúbicas.

Dr. C. Gómez. La debilidad muscular, como uno de los síntomas guía, invita a realizar el diagnóstico diferencial con las miopatías adquiridas (tabla 1). La historia clínica y las prue-

bas complementarias practicadas permiten descartar razonablemente las miopatías inflamatorias (el único dato positivo es una elevación moderada de la velocidad de sedimentación globular [VSG] explicable por la anemia ferropénica, secundaria a polimenorrea), tóxicas y medicamentosas. Dentro de las miopatías endocrinometabólicas hay tres posibles causas etiológicas que merecen ser discutidas en este caso. El hipertiroidismo se ha relacionado con 4 tipos de miopatía: miopatía tirotóxica crónica, oftalmoplejía exoftálmica, miopatía tirotóxica aguda y parálisis periódica tirotóxica¹. La miopatía tirotóxica crónica afecta principalmente a los músculos de la cintura pelviana, aunque también puede manifestarse por debilidad de la musculatura de la cintura escapular. La creatinina (CK) suele ser normal y el electromiograma (EMG) puede ser normal o presentar un patrón miopático. El examen histopatológico suele evidenciar una ligera atrofia de las fibras musculares de tipo I y II¹. En el caso que nos ocupa, la presencia de un bocio multinodular autónomo, con un hipertiroidismo subclínico ya diagnosticado desde el inicio del cuadro, podría inducir a establecer este diagnóstico. Además, la hiperfunción tiroidea se asocia a un incremento de la remodelación ósea, con pérdida de masa ósea². La ausencia de síntomas cardinales de hipertiroidismo junto con la extraordinaria repercusión ósea observada en el caso que nos ocupa hacen, sin embargo, poco probable este diagnóstico.

Los trastornos de la función paratiroidea pueden producir síntomas musculares, vinculados a la hipocalcemia y tetania en el caso de la hipofunción, y con características miopáticas en el hiperparatiroidismo^{1,3}. Las cifras normales de calcemia, con un fósforo sérico en los límites bajos de la normalidad, junto con la semiología radiológica y gammagráfica, inducen a pensar en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en esta paciente. Por su vinculación etiopatogénica con los trastornos de la vitamina D, los mecanismos fisiopatológicos se discutirán conjuntamente más adelante.

Los trastornos del sistema hormonal de la vitamina D, fundamentalmente los estados deficitarios, también producen afección miopática^{1,4}. La clínica muscular es la más prevalente (100% de los casos) en el raquitismo infantil⁵, está presente semiológicamente en el 97% de los pacientes con osteomalacia y constituye un síntoma relevante que puede anteceder a la afección ósea en el 30% de los casos⁶. Además, la disfunción muscular secundaria a estados deficitarios moderados de vitamina D se ha vinculado como factor asociado a las caídas y fracturas en ancianos con osteoporosis⁴.

El sistema hormonal de la vitamina D es complejo, de todos sus metabolitos el 25-hidroxicoalciferol es el que mejor refleja el estado de repleción y el 1-25-dihidroxicoalciferol, el metabolito más activo^{7,8}. La vitamina D actúa a través de receptores específicos (VDR) tanto en la membrana citoplasmática (acciones no genómicas) como a través de receptores nucleares (acciones genómicas) en múltiples órganos diana (fig. 7)⁹. La vitamina D conforma, junto con la parathormona (PTH), el principal mecanismo de regulación de la homeostasis mineral. Por ello, sus alteraciones, tanto por mecanismos directos como indirectos, tienen una repercusión clínica especial en el tejido óseo.

Así, en el intestino, favorece la absorción de calcio y fósforo, con una acción rápida mediada por VDR de membrana relacionados con la traslación, y una acción genómica, más lenta, aumentando la síntesis y actividad de diversas proteínas (CaBP, fosfatasa alcalina intestinal y actina, entre otras)⁹.

En las células óseas induce la diferenciación y maduración celular de los osteoclastos (necesarios para la resorción ósea) y de los osteoblastos, en los que estimula la vesiculación de fosfatasa alcalina y otras proteínas de la matriz

Fig. 5. Radiografía anteroposterior de pelvis. Imágenes radiolucientes simétricas, de bordes esclerosos, en tercio inferior de las articulaciones sacroiliacas, en el margen ilíaco.

Fig. 6. Gammagrafía con ⁹⁹Tc. Marcada representación del esqueleto axial, con ausencia de captación isotópica en los riñones. Captación irregular en áreas sacroiliacas y en ramas iliopubianas de predominio izquierdo.

ósea, así como citocinas reguladoras de la función osteoclástica, y proporciona unas concentraciones adecuadas de calcio y fósforo que permiten la mineralización de la matriz ósea con hidroxiapatita¹⁰.

TABLA 1

Miopatías adquiridas

Inflamatorias (infecciosas/Idiopáticas)
Toxicomedicamentosas
Endocrinometabólicas
Hipo/hipertiroidismo
Hipo/hiperparatiroidismo
Trastornos suprarrenales
Trastornos hipofisarios
Diabetes mellitus
Trastornos de la vitamina D
Síndrome carcinoide
Asociadas a enfermedades sistémicas

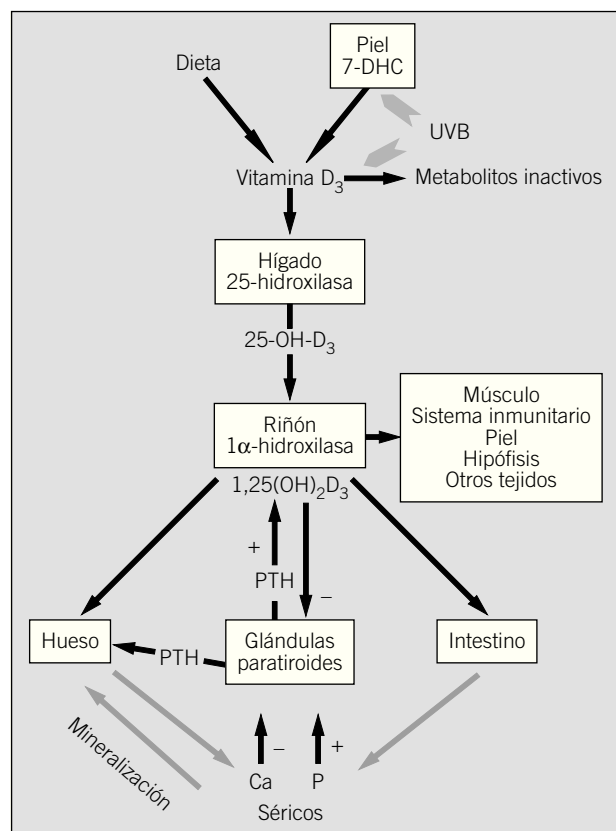


Fig. 7. Esquema de la síntesis, regulación y efectos del sistema hormonal de la vitamina D. UVB: rayos ultravioleta B.

En las glándulas paratiroides ejerce una función genómica supresora de la síntesis de PTH y junto con el calcio y el fósforo séricos regulan su función¹¹. La PTH, por su parte, es el mayor estimulador de las células óseas, tanto osteoblastos como, secundariamente, osteoclastos, activa la 1- α -hidroxilasa renal y promueve en el riñón la reabsorción tubular de calcio y la eliminación de fósforo¹¹.

En definitiva, el eje vitamina D-PTH tiene como fin primordial mantener una concentración sérica de calcio normal, mediante un equilibrio entre la absorción intestinal, los depósitos óseos y las pérdidas renales.

Las alteraciones del sistema de la vitamina D van a condicionar una menor absorción intestinal de calcio, magnificada si la dieta es deficitaria en calcio, con una tendencia a disminuir la calcemia, estimulando la secreción de PTH que, mediante la activación de la remodelación ósea, promueve la salida de minerales al torrente circulatorio y, en el riñón, reabsorbe calcio e inhibe la reabsorción tubular de fósforo. Bioquímicamente el calcio sérico se mantiene en límites normales, aunque en estadios muy avanzados puede observarse hipocalcemia, el fósforo se mantiene en límites bajos de la normalidad y se observa un notable incremento de la fosfatasa alcalina ósea¹². El incremento de la remodelación ósea mantenido condiciona una pérdida de masa ósea y los osteoblastos estimulados por la PTH sintetizan osteoide, pero éste no se mineraliza adecuadamente y se produce un cuadro de osteomalacia. Histológicamente se observa un incremento del espesor (más de 15 μ) y del volumen total del osteoide, con un retraso en la mineralización (más de 100 días)¹². Ocasionalmente, y en función del grado de hiperparatiroidismo secundario alcanzado, puede observarse fibrosis medular¹³.

Las manifestaciones clínicas son dolor óseo y debilidad muscular. El dolor afecta fundamentalmente a la columna lumbar, pelvis y caderas, empeora con la sobrecarga y contractura muscular, y es secundario al fracaso biomecánico del hueso¹². La debilidad muscular, con atrofia moderada sin fasciculaciones ni hiperreflexia, se produce tanto por efectos genómicos en el transporte y síntesis proteica de la célula muscular como por mecanismos no genómicos poco aclarados⁴. Además, el hiperparatiroidismo *per se* puede exacerbar la clínica miopática al incrementar la proteinólisis muscular, reducir el fosfato intracelular y alterar la oxidación de ácidos grasos de cadena larga, condicionando una atrofia intensa de las fibras musculares de tipo II¹⁴. El dolor y la debilidad muscular van a condicionar dificultades para iniciar la bipedestación y la marcha (aumento de la superficie de sustentación y marcha de pato).

Los hallazgos radiológicos más habituales incluyen osteopenia difusa, sin remaque de corticales y con aspecto de vidrio deslustrado, imágenes radiolucientes de bordes esclerosos (seudofracturas de Looser) en pelvis, escápula, diáfisis femoral o costillas¹². La imagen gammagráfica característica es un aumento difuso de captación del radiotrazador por los huesos de predominio trabecular y, en las zonas de pseudofracturas, reflejo del aumento de actividad metabólica ósea secundaria al hiperparatiroidismo, sin observarse la silueta renal al existir un retraso en la eliminación del radiotrazador¹⁵.

El cuadro clínico de la paciente es perfectamente superponible al descrito; queda por discutir las diferentes posibilidades etiológicas. Las causas de osteomalacia se pueden clasificar en tres grandes apartados: vinculadas a trastornos de la vitamina D, asociada a depleción de fosfato y defectos primarios de la mineralización (tabla 2). No voy a entrar en la discusión de los dos últimos grupos ya que los datos analíticos y de anamnesis aportados permiten excluir razonablemente dichas etiologías. Los trastornos hereditarios, raquitismos tipo I y II dependientes de la vitamina D, presentan cuadros clínicos similares a los carenciales, si bien se presentan en la primera infancia (tipo I) o presentan ciertas pe-

TABLA 2

Clasificación etiológica de la osteomalacia

Asociada a trastornos de la vitamina D	
Déficit extrínseco de vitamina D	
Déficit dietético	
Déficit de síntesis cutánea	
Déficit intrínseco de vitamina D	
Malabsorción intestinal/ruptura del circuito enterohepático	
Enfermedad celíaca	
Gastrectomía	
Enfermedad hepatobiliar	
Insuficiencia pancreática	
Catabolismo acelerado de la vitamina D	
Anticomiciales, rifampicina, barbitúricos	
Trastornos adquiridos de la 1- α -hidroxilasa	
Insuficiencia renal crónica	
Trastornos hereditarios	
Raquitismo dependiente de la vitamina D tipo I (déficit de 1 α -hidroxilasa renal)	
Raquitismo dependiente de la vitamina D tipo II (trastornos del VDR)	
Asociada a depleción de fosfatos	
Dietética	
Acidosis metabólica crónica	
Tubulopatías	
Fármacos (acetazolamida)	
Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X	
Osteomalacia oncogénica	
Asociada a defectos primarios de la mineralización	
Hipoposfatasa	
Medicamentos (etidronato/flúor)	
Intoxicación aluminica	

VDR: receptor específico de la vitamina D.

cularidades asociadas, como alopecia, quistes sebáceos u oligodoncia en el tipo II⁹. Por ello, voy a centrar la discusión en las causas que motivan déficit de vitamina D.

Los factores que condicionan las concentraciones de vitamina D se pueden agrupar en torno a tres grandes grupos⁷. En primer lugar, los que afectan a la síntesis cutánea de vitamina D por acción de la radiación ultravioleta, que incluyen la edad, el contenido de melanina de la piel y los factores que modulan la exposición solar (estación, latitud, altitud, tipo de vestimenta e incluso el uso de cremas solares). En segundo lugar están los factores nutricionales, que influyen en la segunda fuente de vitamina D, como hábitos dietéticos (consumo de pescado, pescado crudo o lácteos) e incluso el consumo de polivitamínicos o la fortificación sistematizada de los productos lácteos y grasas vegetales que se efectúa en algunos países⁷. En tercer lugar se encuentran los factores que pueden modificar el metabolismo de la vitamina D, tanto en su absorción y reabsorción intestinal como alteraciones hepáticas y renales, que afectan a la capacidad de la 25-hidroxilación y 1-alfahidroxilación, respectivamente, y el consumo de medicamentos que aceleren su catabolismo⁸.

A la hora de definir la deficiencia de vitamina D y el estado adecuado de la misma no hay un consenso definitivo. Clásicamente se reconoce que valores de 25-hidroxivitamina D por debajo de 5-7 ng/ml inducen osteomalacia; valores inferiores a 10-12 ng/ml condicionan hiperparatiroidismo secundario y osteoporosis, y podrían considerarse normales concentraciones superiores a 18-20 ng/ml^{16,17}. Recientemente se ha propuesto una clasificación menos conservadora, que define como «deseables» unos valores superiores a 40 ng/ml, hipovitaminosis D cuando la concentración se sitúa entre 20 y 40 ng/ml, insuficiencia de vitamina D para concentraciones entre 10 y 20 ng/ml y deficiencia de vitamina D para valores inferiores a 10 ng/ml¹⁸.

La prevalencia del déficit de vitamina D depende tanto del punto de corte que se utilice como del tipo de población que se analice, pero en cualquier caso es un problema muy frecuente. Así, se han encontrado estados de déficit de vitamina D (< 10 ng/ml) en prácticamente el 100% de los pacientes ingresados en hospitales geriátricos¹⁹. En población anciana sana europea el estudio Séneca demostró que un 36% de los varones y un 47% de las mujeres presentaban concentraciones de 25-hidroxivitamina D inferiores a 12 ng/ml²⁰. En Asturias, hasta un 30% de la población de entre 55 y 65 años presentó valores de 25-hidroxivitamina D inferiores a 10 ng/ml en invierno y, considerando los valores deseables, hasta un 90% de la población mayor de 55 años estaría por debajo de dicho punto de corte, incluso en la época más favorable del año²¹.

En esta paciente no existen causas de déficit intrínseco de vitamina D. Se descartó la posibilidad de una enfermedad celíaca oligosintomática mediante la determinación de los anticuerpos antiendomisio que ofrecen una alta sensibilidad²², ya que hasta un 50% de las osteomalacias diagnosticadas en población caucásica son por cuadros de malabsorción intestinal²³. En una mujer joven, podría resultar poco verosímil que la síntesis cutánea y el aporte dietético sean insuficientes, máxime teniendo en cuenta que, con una función renal normal, la capacidad de síntesis de 1-25-hidroxivitamina D es independiente del sustrato hasta estadios muy avanzados²⁴. En este punto, es necesario considerar las peculiaridades étnicas y socioculturales de la paciente. Su origen paquistaní con piel hiperpigmentada supone una menor capacidad para la síntesis cutánea de vitamina D por la radiación ultravioleta. Esta hiperpigmentación es un factor de protección en su país de origen, con una latitud de 20-30°,

donde la radiación solar es efectiva para sintetizar vitamina D todo el año, mientras que en Europa, con latitudes entre 40 y 50°, la radiación ultravioleta solar sólo es efectiva de marzo a octubre²⁵. La posible utilización de la indumentaria tradicional de su país de origen, que cubre gran parte de la superficie cutánea, dificultaría aún más la irradiación solar. Existen diversos estudios epidemiológicos que encuentran una elevada prevalencia de déficit de vitamina D en mujeres de países islámicos e indoasiáticos pese su alta irradiación solar^{26,27}. Además, se ha demostrado que en mujeres jóvenes de Turquía, categorizadas en función de su indumentaria, los valores de 25-hidroxivitamina D fueron significativamente superiores en las que utilizaban una indumentaria europea (22 ± 16 ng/ml) frente a las que llevaban una vestimenta tradicional con la cara y las manos descubiertas (13 ± 9 ng/ml) y frente a las que vestían una indumentaria islámica (4 ± 2 ng/ml)²⁸. En este caso, con residencia en una gran ciudad, sin haber salido de ella en los últimos 6 años, puede sobreañadirse el filtro solar de la contaminación atmosférica a las circunstancias anteriormente señaladas²⁵.

La otra fuente de vitamina D, la dietética, también puede verse condicionada por las características socioculturales. En estudios realizados en poblaciones socioculturalmente homogéneas, los valores de 25-hidroxivitamina D se correlacionan inversamente con la latitud geográfica de residencia²⁹, mientras que en poblaciones más heterogéneas, como se observó en el estudio europeo Séneca, los valores de 25-hidroxivitamina D presentaron una correlación directa con la latitud, siendo los países más meridionales los que tuvieron unos valores de 25-hidroxivitamina D inferiores, contrariamente a lo que cabría esperar y probablemente reflejo de los hábitos nutricionales²⁰.

En esta paciente probablemente se mantenga un escaso consumo de lácteos, como ocurre en su país de origen, quizá debido a la alta prevalencia de intolerancia a la lactosa³⁰, y tenga un alto consumo de alimentos ricos en fitatos, entre los que destaca el *chapati* (pan de harina de trigo integral elaborado sin levadura, que cataboliza parte de los fitatos), que dificultaría la absorción intestinal de calcio magnificando el hiperparatiroidismo secundario²⁵. Estas circunstancias se han visto reflejadas en diversos artículos científicos, algunos españoles, y programas de prevención del déficit de vitamina D en inmigrantes de origen indoasiático^{25,31,32}.

El inicio del cuadro clínico, en el último embarazo, pudo estar precipitado por los requerimientos superiores en dicho estado y la prioridad fetal³³. El cuadro de hipotonía presente en el neonato es la manifestación más común del raquitismo congénito⁵ y, aunque se desconocen las causas de su fallecimiento, se ha descrito un incremento de morbilidad y mortalidad asociadas con mielofibrosis, fallo cardíaco, tetania y muerte súbita^{13,34}.

En mi opinión, el diagnóstico más probable de esta paciente sería déficit grave de vitamina D carencial, con osteomalacia, miopatía e hiperparatiroidismo secundarios. Las pruebas complementarias para confirmar el diagnóstico serían la determinación de metabolitos de vitamina D, fundamentalmente 25-hidroxivitamina D, y PTH, y es opcional la biopsia ósea procesada sin descalcificar.

Prof. Ciril Rozman. ¿Se observó el característico tórax acampanado?

Dr. X. Tomás. Sí, tenía un aspecto acampanado, aunque no de forma muy pronunciada. Era más patente la presencia de hallazgos inespecíficos de pérdida de masa ósea, como las líneas corticales a lápiz o la escasa formación de callo óseo; no se observaban signos que se describen más aso-

ciados a osteopenia por glucocorticoides, como la esclerosis de plataformas vertebrales.

Prof. Álvaro Urbano-Márquez. La miopatía de la osteomalacia, ¿tiene algún sustrato histológico específico o es más bien consecuencia de un trastorno funcional?

Dr. C. Gómez. Se ha descrito atrofia moderada, fundamentalmente de las fibras tipo II, aunque es más evidente en el hiperparatiroidismo que en el déficit de vitamina D. Aunque se ha descrito un aumento del espacio interfibrilar e infiltración de grasa, fibrosis y granulaciones de glucógeno, estos cambios no son específicos y pueden ser funcionales, ya que se produce un trastorno en el transporte del calcio al retículo sarcoplásmico, lo que ralentiza la contracción/relajación muscular que conduce a la atrofia. En modelos experimentales se ha demostrado su total reversibilidad.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Déficit de vitamina D con osteomalacia y miopatía secundarias.

DIAGNÓSTICO DEL DR. C. GÓMEZ

Déficit de vitamina D, con osteomalacia, miopatía e hiperparatiroidismo secundarios.

DISCUSIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

Dra. Carme Mallofré. Se practicaron determinaciones de vitamina D y hormonales que evidenciaron: 25-OH vitamina D < 5 ng/ml (valor normal [VN], 10-42); 1,25-DOH vitamina D, 15 pg/ml (VN, 18-70); PTH intacta, 473 pg/ml (VN, 10-65), excreción urinaria de calcio, 31,5 mg/24 h (VN, 100-240); excreción urinaria de fósforo, 255 mg/24 h (VN, 400-1.300). Todo esto fue altamente indicativo de déficit de vitamina D con hiperparatiroidismo secundario.

Seguidamente se realizó una biopsia ósea transilíaca. La muestra ósea se procesó sin descalcificar mediante inclusión en metacrilato y se realizaron secciones sin teñir para estudio de la marcación de tetraciclinas, y secciones que se tiñeron con Von Kossa y tricrómico de Goldner. La tinción de Von Kossa tiene la particularidad de teñir de negro los tejidos calcificados y de rojo los no calcificados. Por ello es la tinción de más utilidad para el estudio de alteraciones óseas de tipo metabólico. Asimismo la tinción de tricrómico es de gran utilidad para distinguir las áreas fibrosadas de las zonas que no lo están. El estudio de marcación con tetraciclinas permite evaluar el tiempo de mineralización, así como si dicha mineralización sigue un proceso adecuado³⁵. En las secciones histológicas del hueso destacaba ya a pequeño aumento, tanto con la tinción de Von Kossa como con la tinción de tricrómico, la gran cantidad de superficie ósea recubierta por osteoide no mineralizado (fig. 8). Más del 50% de la superficie trabecular y cortical estaba revestida por osteoide no mineralizado. Llamaba la atención su gran grosor, que en la mayor parte de los campos era superior a 4 lamelas óseas. Ello se corroboró mediante el estudio con luz polarizada. Igualmente mediante luz polarizada se pudo constatar que se trataba en su mayor parte de osteoide laminar, maduro (fig. 9). Cuando se analizó la muestra con fluorescencia para visualizar el patrón de tetraciclinas, se pudo comprobar la presencia de un patrón con bandas simples y difusas alternando con áreas con marcaciones dobles y difusas, y áreas con ausencia de marcación. En la médula ósea había áreas de fibrosis paratrabecular, así como abundantes focos de osteoide inmaduro, plexiforme (fig. 10). Las

características histológicas del hueso indicaban que se trataba, básicamente, de una alteración de la mineralización ósea en forma de déficit de la misma. Existen varias entidades que cursan con defecto de osificación. La más frecuente es la osteoporosis, que se caracteriza por el adelgazamiento de hueso tanto cortical como medular. Puede ser de causa variada y la más frecuente es la forma generalizada de tipo involutivo³⁶. Histológicamente se identifican trabéculas delgadas, ocasionales microfracturas y, al contrario de este caso, disminución de las superficies recubiertas por osteoide no mineralizado, así como una disminución de su grosor. Otros procesos, tales como la enfermedad de Paget o el hiperparatiroidismo en cualquiera de sus formas, cursan con un aumento de reabsorción ósea que se manifiesta histológicamente con un aumento de los osteoclastos y sin el aumento tan evidente del grosor de las bandas de osteoide³⁶. La osteomalacia es una alteración en la mineralización ósea de los adultos comparable al raquitismo en la infancia y pubertad. Sus causas pueden ser muy variadas: déficit de vitamina D, falta de calcio, insuficiencia renal, tóxicos y defecto del órgano diana, entre otras³⁷. En España es infrecuente el hallazgo de osteomalacia o la forma infantil de la enfermedad, el raquitismo, por déficit de ingesta. En los países desarrollados pueden diagnosticarse casos aislados, especialmente entre la población anciana recluida en residencias o centros hospitalarios³⁸. Curiosamente, se ha descrito un aumento en la incidencia de osteomalacia entre la población adulta como consecuencia de la campaña para la prevención del cáncer de piel secundario a la exposición solar³⁹. En países en vías de desarrollo estos trastornos son mucho más frecuentes debido a falta de ingesta de calcio, a costumbres que implican poca exposición solar e incluso a factores raciales, como el color más oscuro de la piel, que hace de pantalla solar⁴⁰. El aumento de la inmigración en Europa, y concretamente en España, ha hecho que se detecten múltiples casos de raquitismo y osteomalacia, especialmente entre inmigrantes asiáticos y de cultura musulmana⁴¹⁻⁴². Según un estudio realizado por el Servicio de Pediatría del Hospital San Juan de Dios de Barcelona, en la etiopatogenia de este trastorno influyen, como ya se ha indicado anteriormente, factores socioculturales como la indumentaria (que cubre gran parte del cuerpo), tipo de vida, que suele transcurrir en su mayor parte en el interior de las viviendas (especialmente la población femenina), la alimentación (escasa en contenido lácteo y rica en fitatos que interfieren en la absorción del calcio). Desde el punto de vista histológico, la osteomalacia se caracteriza por presentar un aumento del osteoide no mineralizado. Para poder realizar el diagnóstico de osteomalacia se requiere la identificación de un mínimo del 25% de hueso recubierto por osteoide no mineralizado con un grosor superior a 11 μ , lo que suele representar un grosor superior a 4 lamelas⁴³. Según algunos autores, existen dos tipos de osteomalacia: osteomalacia con recambio aumentado o activa, y osteomalacia con recambio disminuido o inactiva⁴³. La diferencia entre ambas formas es la presencia o ausencia de hueso plexiforme, respectivamente, así como el distinto patrón de marcación con tetraciclinas. En la forma activa existe un mayor número de bandas dobles y simples de tetraciclinas, mientras que en la forma inactiva están prácticamente ausentes. En la forma de osteomalacia activa existe, asimismo, un cierto grado de fibrosis paratrabecular y la presencia de osteoclastos debido a un aumento compensatorio de secreción de hormona paratiroidea. En los casos en que se observan alteraciones histológicas propias de hiperparatiroidismo es muy probable que la etiología de la osteomalacia sea por déficit. En el caso que se comenta, existía un patrón histológico evidente

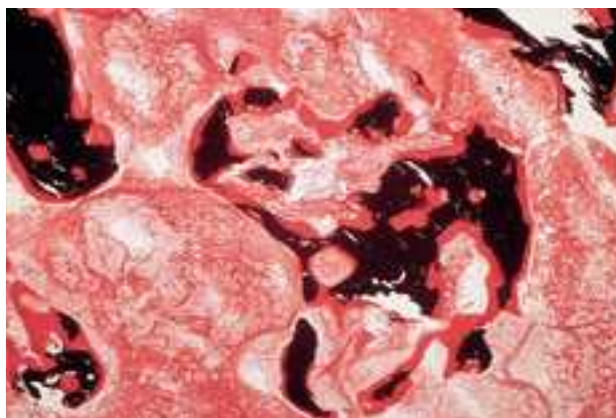


Fig. 8. Biopsia ósea. La mayor parte de las trabéculas óseas están recubiertas por osteoide no mineralizado (hueso mineralizado en negro; hueso no mineralizado en rojo). (Tinción de Von Kossa, x200.)

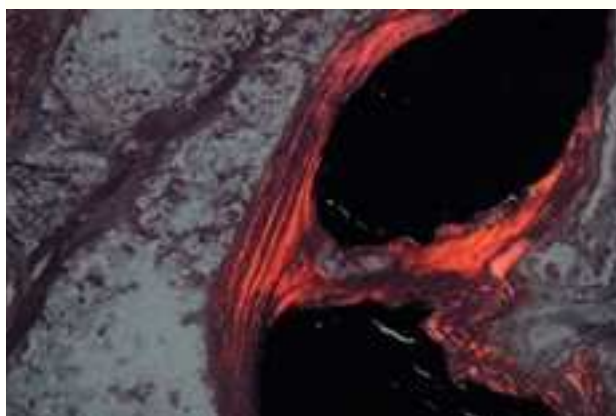


Fig. 9. Biopsia ósea. Mediante luz polarizada se observa la disposición de las lamelas óseas no mineralizadas de forma paralela y en número superior a 4. (Tinción de Von Kossa, x400.)

de osteomalacia, con un aumento superior al 50% de recubrimiento por osteoide no mineralizado y con un grosor superior a 4 lamelas. Existía, además, un patrón mixto de marcación con tetraciclinas y la presencia de osteoide plexiforme no mineralizado. Dicho osteoide no mineralizado podía corresponder a un intento de reparación de microfracturas debidas a la debilidad ósea o bien a un hiperparatiroidismo secundario a la hipocalcemia. La miopatía osteomalácica se ha descrito especialmente desde el punto de vista clínico³⁹⁻⁴⁴, aunque se conoce poco sobre su fisiopatología. La alteración morfológica más frecuentemente descrita en relación con la miopatía osteomalácica es la atrofia de las fibras musculares tipo 2B^{45,46}.

Dr. Josep M. Grau. ¿Cuál fue la evolución de la paciente?

Dra. Núria Guañabens. Tras el diagnóstico la paciente recibió tratamiento con calcio y vitamina D en forma de 25-hidroxivitamina D (dosis inicial de 180.000 UI y posteriormente 16.000 UI/semana). Al poco tiempo mejoraron de forma importante el dolor y la debilidad muscular. A los tres meses la paciente estaba asintomática. En las determinaciones de laboratorio destacaba una normalización de los valores de 25-OHD (48 ng/ml) y una reducción a un tercio de los valores iniciales de fosfatasa alcalina total y PTH (fosfatasa alcalina de 833 U/l y PTH de 128 pg/ml). La paciente se trasladó a Pakistán un mes más tarde.

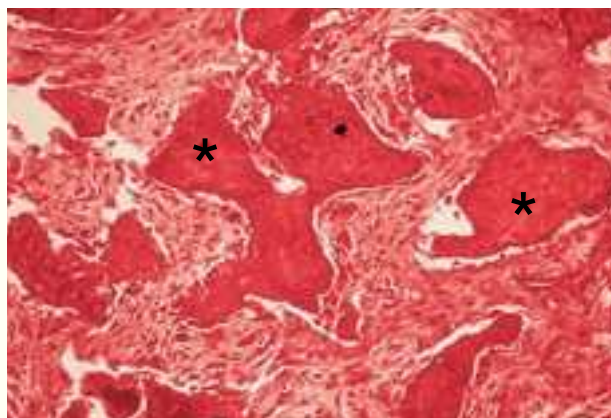


Fig. 10. Hueso no mineralizado plexiforme (asterisco) con marcada fibrosis de la estroma atribuible a hiperparatiroidismo secundario. (Tinción de Von Kossa, x400.)

Dra. Irene Halperín. En pacientes inmigrantes no es frecuente encontrar datos indicativos de hipovitaminosis D con hiperparatiroidismo secundario. Nosotros, en endocrinología, hemos asistido a pacientes procedentes de estos países que, por los embarazos y lactancias prolongadas, llegan a desarrollar hipocalcemia grave.

Dra. N. Guañabens. De hecho, en Inglaterra, donde existe un índice de inmigrantes de estos países muy elevado, se han descrito casos de hipovitaminosis D con relativa frecuencia. Ello hace pensar que en el futuro podamos asistir a un número mayor de estos pacientes.

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

Osteomalacia grave con recambio aumentado.

Agradecimiento

Al Dr. Josep M. Grau, del Servicio de Medicina Interna, por la aportación del caso, y a las Dras. Ana Monegal y Núria Guañabens, del Servicio de Reumatología, por su colaboración en la preparación del mismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Urbano-Márquez A, Grau JM, Casademont i Pou J. Enfermedades musculares. En: Farreras P, Rozman C, editores. Medicina Interna. Barcelona: Ediciones Doyma, 1992; p. 1506-23.
2. Jodar E, Muñoz-Torres M, Escobar-Jiménez F, Quesada-Charneco M, Lund del Castillo JD. Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of aetiology and menopause. Clin Endocrinol (Oxf) 1997;47:279-85.
3. Chou FF, Lee CH, Chen JB. General weakness as an indication for parathyroid surgery in patients with secondary hyperparathyroidism. Arch Surg 1999;134:1108-11.
4. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. Osteoporosis Int 2002;13:187-94.
5. Garabedian M, Ben-Mekhbi H. Rickets and vitamin D deficiency. In: Holick MF, editors. Vitamin D: physiology, molecular biology and clinical applications. Totowa, NJ: Humana Press Inc., 1999; p. 273-86.
6. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. Calcif Tissue Int 2000;66:419-24.
7. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. Am J Med 1992;93:69-77.
8. Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, Segaut S, Verstuyf A. Vitamin D metabolism and action. Osteoporosis Int 1998;8 (Suppl 2):13-9.
9. Quesada Gómez JM, Escobar-Jiménez F. Alteraciones en el metabolismo de la vitamina D y osteopatías. En: Escobar Jiménez F, Hawkins F, editores. Alteraciones del metabolismo mineral en endocrinología. Madrid: Aula Médica, 2002; p. 71-89.

10. Rosen CJ. Vitamin D and bone health in adults and the elderly. In: Holick MF, editor. Vitamin D: physiology, molecular biology and clinical applications. Totowa, NJ: Humana Press Inc., 1999; p. 287-305.
11. Jüppner H, Brown EN, Kronenberg HM. Parathyroid hormone. In: Favus MJ, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; p. 80-91.
12. Olmos Martínez JM. Osteopatías metabólicas. En: Rodés Teixidor J, Guardia Massó J, editores. Medicina Interna. Barcelona: Masson S.A., 1997; p. 2797-819.
13. Stephan JL, Galambun C, Dutour A, Freycon F. Myelofibrosis: an unusual presentation of vitamin D-deficient rickets. Eur J Pediatr 1999; 158:828-9.
14. Baczynski R, Massry SG, Magott M, El-Belbessi S, Kohan R, Brautbar N. Effect of parathyroid hormone on energy metabolism of skeletal muscle. Kidney Int 1985;28:722-7.
15. Fogelman I, Cook JRG. Scintigraphy in metabolic bone disease. En: Favus MJ, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; p. 146-59.
16. Ringe JD. Vitamin D deficiency and osteopathies. Osteoporosis Int 1998;8:S35-S9.
17. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr 1999;69:842-56.
18. McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. Osteoporosis Int 1998;8:S3-S6.
19. Scharla SH. Prevalence of subclinical vitamin D deficiency in different European countries. Osteoporosis Int 1998;8:S7-S12.
20. Van der Wielen RP, Lowik MR, Van den Berg H, De Groot LC, Haller J, Moreiras O, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. Lancet 1995;346:207-10.
21. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL, Díaz-López JB, Fernández-Coto MT, Cannata-Andía JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: the importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels [en prensa]. Kidney Int 2003;63.
22. Farrell LJ, Kelly CP. Celiac sprue. N Engl J Med 2002;346:180-8.
23. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B, Agha A. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. Semin Arthritis Rheum 1999;28:287-304.
24. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Rodríguez García M, Fernández-Martín JL, Cannata Andía JB. Revisión del concepto de «suficiencia e insuficiencia» de vitamina D. Nefrología 2003;23(Supl 2):73-7.
25. López Segura N, Bonet Alcaina M, García Algar O. Raquitismo carencial en inmigrantes asiáticos. An Esp Pediatr 2002;57:227-30.
26. Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. J Bone Miner Res 2000;15:1856-62.
27. Goswami R, Gupta N, Goswami D, Marwaha RK, Tandon N, Kochupillai N. Prevalence and significance of low 25-hydroxyvitamin D concentrations in healthy subjects in Delhi. Am J Clin Nutr 2000;72:472-5.
28. Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarmar S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. Endocrinol Invest 2000;23:173-7.
29. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporosis Int 1997;7:439-43.
30. Ahmad H, Flatz G. Prevalence of primary adult lactose malabsorption in Pakistan. Hum Hered 1984;34:69-75.
31. Heckmatt JZ, Peacock M, Davies AE, McMurray J, Isherwood DM. Plasma 25-hydroxyvitamin D in pregnant Asian women and their babies. Lancet 1979;2:546-8.
32. Dunnigan MG, Glekin BM, Henderson JB, McIntosh WB, Sumner D, Sutherland GR. Prevention of rickets in Asian children: assessment of the Glasgow campaign. Br Med J (Clin Res Ed) 1985;291:239-42.
33. Taha SA, Dost SM, Sedrani SH. Hydroxyvitamin D and total calcium: extraordinarily low plasma concentrations in Saudi mothers and their neonates. Pediatr Res 1984;18:739-41.
34. Uysal S, Kalayci AG, Baysal K. Cardiac functions in children with vitamin D deficiency rickets. Pediatr Cardiol 1999;20:283-6.
35. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH. Bone histomorphometry, standardization of nomencl. symbols. J Bone Miner Res 1987;2:595-610.
36. Adler CP. Osteoporosis and osteopathies en Bone diseases. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2000; p. 66.
37. Klein GL. Nutritional rickets and osteomalacia. En: Favus MJ, editor. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. Basilea: Lippincott-Williams, 1999; p. 173.
38. Reeker RR. Bone biopsy and histomorphometry in clinical practice. En: Recker RR, Favus MJ, editors. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. Basilea: Lippincott-Williams, 1999; p. 169.
39. Carpenter S, Holick MF. Sunlight «D»ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. Lancet 2001;357:4-5.
40. Al Jurayyan NA, El Desouki ME, Al-Herbish AS, Al-Mazyad AS, Al-Qhtani MM. Nutritional rickets and osteomalacia in school children and adolescents. Saudi Med J 2002;23:182-5.
41. Iqbal SJ, Featherstone S, Kaddam IMJ, Manning D. Family screening is effective in picking up undiagnosed Asian vitamin D deficient subjects. J Hum Nutr Diet 2001;14:371-6.
42. Jensen JE, Hitz MF. Osteomalacia: a frequently overlooked condition among refugees and immigrants. Ugeskr Laeger 2000;162:6250-1.
43. Serrano S, Aubia J, Mariñoso ML. Bases histológicas de la histomorfometría ósea. En: Serrano S, Aubia J, Mariñoso ML, editores. Patología ósea metabólica. Barcelona: Doyma, 1990; p. 60-1.
44. Teitelbaum SL. The histopathology of osteomalacia. In: Jee WSS, Parfitt AM, editors. Bone histomorphometry, tirad International Workshop. Paris: Armour Montagu, 1981; p. 475-82.
45. Karpati G. Structural and molecular basis of skeletal muscle diseases. Basilea: ISN Neuropath Press, 2002; p. 279-328.
46. Carpenter S, Karpati G. Pathology of skeletal muscle. New York: Oxford University Press, 2001; p. 612-3.