

## LA ENFERMEDAD DE KASHIN-BECK

El selenio es uno de los 90 elementos estables de la corteza terrestre. Su peso atómico es de 78,96 y su número atómico el 34. Fue descubierto en 1817 por el químico sueco Berzelius, y considerado durante mucho tiempo carente de propiedades biológicas. En 1973, Rotruck<sup>1</sup> lo identificó en el centro activo de la enzima glutation-peroxidasa de los mamíferos y, posteriormente, en 1983 Levander<sup>2</sup> descubrió su importancia antioxidante al intervenir en el metabolismo del peróxido de hidrógeno y de los peróxidos lipídicos. En 1994, Beckett<sup>3</sup> describió que la enzima iodotironina 5'deiodinasa tipo 1, que cataliza la 5'desiodación de la T<sub>4</sub> (tiroxina) en T<sub>3</sub> (biológicamente más activa), es selenio-dependiente. En 1981, otra evidencia del papel esencial del selenio en el hombre fue reportada, por Johnson<sup>4</sup>, en pacientes con nutrición parenteral a muy largo plazo.

El déficit de selenio ha demostrado producir patología no sólo en los animales, sino también en el ser humano. En 1979 se descubrió el efecto profiláctico del selenio en la enfermedad de Keshan<sup>5</sup>. En la región china de Keshan murió durante decenios un elevado porcentaje de niños adolescentes y mujeres jóvenes por fallo cardíaco. Se descubrió la carencia de selenio en sangre, pelo y orina de los habitantes de esta región (unos 50 millones). Tras la suplementación con 0,3 mg de selenio por semana la enfermedad pudo erradicarse casi por completo.

La enfermedad de Kashin-Beck es una afectación osteoarticular degenerativa endémica en ciertas áreas del Tibet, donde la deficiencia de selenio es también endémica<sup>6</sup>. Se estima que la enfermedad de Kashin-Beck afecta a 1-3 millones de personas en toda China.

La principal manifestación clínica de la enfermedad es la corta estatura de los individuos afectados, debido a necrosis focales múltiples de los condrocitos hipertróficos en la base del cartílago articular y de crecimiento del hueso tubular<sup>7</sup>. El cartílago presenta atrofia y necrosis, con zonas de reparación y osificación encondral. Existe presencia de condronecrosis con proliferación de los condrocitos indemnes en racimos, lo cual provoca un aumento de tamaño de las articulaciones (especialmente a nivel de los dedos de las manos y los pies, codos y rodillas), acortamiento de los dedos y extremidades y, en los casos más graves, enanismo. Esto conduce secundariamente, algunas veces, a una osteoartritis severa<sup>7</sup>.

Esta enfermedad tiene su máxima incidencia entre los niños de edades comprendidas entre los 6 y 15 años; sin embargo, el examen radiológico facilita el diagnóstico a edades más precoces, siendo posible diagnosticarla a las 13 semanas de vida en áreas endémicas.

Aunque la enfermedad fue descrita por primera vez en Rusia, en la zona de Bajkal, por Kashin en 1848, y después en 1906 por Beck, la literatura moderna proviene principalmente de China. La teoría etiológica originariamente propuesta por los investigadores rusos fue que la enfermedad era causada por un efecto tóxico de micotoxinas<sup>8</sup>. El problema de la enfermedad se desplazó gradualmente hasta China donde la teoría causal se ha basado en la deficiencia de selenio y su interacción con micotoxinas. Estas hipótesis principales se unifican en la actualidad en una teoría multifactorial, donde intervendría una deficiencia de selenio, una elevada concentración de materia orgánica (principalmente ácido fúlvico y ácido húmico provenientes de la descomposición de los bosques) en agua de consumo y una contaminación de los cereales por hongos (*Fusarium oxysporum* o *Alternaria alternata*)<sup>9,10</sup>.

Diferentes estudios han puesto de manifiesto la implicación del selenio en la patogenia de la enfermedad. En 1991, Xu et al<sup>11</sup> determinaron que el contenido medio de selenio en la dieta diaria en zonas donde la enfermedad de Kashin-Beck es endémica era de 0,009 µg/g (en tejido seco), frente a los 0,021 µg/g de la dieta de zonas donde la enfermedad no es endémica. En 1993, Yang et al<sup>10</sup>, revelaron que la deficiencia de selenio y la suplementación con ácido fúlvico del agua de consumo inducía degeneración del cartílago articular en la articulación de la rodilla en ratones. Posteriormente, en 1994 Sasaki et al<sup>12</sup> estudiaron en ratas los efectos producidos por una dieta pobre en selenio, observando que a los 5 meses el 60% de los animales presentaba alopecia y degeneración de los condrocitos. En 1997, Turan et al<sup>13</sup> observaron que un grupo de conejos alimentados con una dieta deficiente en selenio y vitamina E sufrían osteomalacia ósea y acortamiento significativo de los huesos con respecto a un grupo de control.

La prevalencia de la enfermedad continúa siendo elevada en nuestros días. En 1990, Zhai et al<sup>7</sup> llevaron a cabo un estudio transversal en la República de China en 7 ciudades de la zona donde la enfermedad se considera endémica. Un total de 425 niños fueron examinados, de los cuales 71 estaban afectados de la enfermedad. El desarrollo completo de la enfermedad se producía entre los 4 y los 13 años. Lo primero que se afectaba eran las articulaciones de los dedos o un tobillo; muchos de estos niños también presentaban decoloración de los dientes.

Estudios más actuales, como el llevado a cabo por Moreno-Reyes et al<sup>14</sup> en 1998, demostraron que de 575 niños (con una edad comprendida entre los 5 a 15 años de edad) provenientes de 12 poblaciones del Tibet, 280 (49%) presentaban enfermedad de Kashin-Beck, 267 (46%) tenían bocio, y 7 (1%) padecían cretinismo. La deficiencia de selenio fue documentada en todas las poblaciones en estudio. La conclusión a la que se llegó es que cuando la deficiencia de selenio severa es endémica, el déficit de yodo es un factor de riesgo de la enfermedad de Kashin-Beck.

El selenio, la vitamina C, las vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, y la vitamina E, las cuales inhiben la formación de radicales libres, serían considerados como protectores ante la enfermedad<sup>15,16</sup>.

El contenido de selenio varía mucho de unas regiones a otras. En España hay tierras deficitarias, como Galicia. En nuestro medio, un grupo de investigadores de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza<sup>17</sup>, lleva a cabo estudios en los que han demostrado que el ganado de la región es deficitario en selenio, medido por la actividad de la glutacion peroxidasa. Han comprobado que la administración de selenio al animal gestante y a su producto de parto (vacas y ovejas) evita la aparición de ciertas enfermedades osteoarticulares y musculares (enfermedad de músculo blanco). Se sabe que son deficitarias la ribera del Ebro (sobre todo cercanías de Zaragoza, capital), ribera del Jiloca y en su confluencia con el río Jalón, y las zonas de mayor altitud del norte de la provincia como las comarcas de las Cinco Villas, proximidades del Moncayo y puntos al pie del Sistema Ibérico.

En nuestro hospital pretendemos determinar los niveles de selenio en la población normal. Y aunque en ningún caso se observan valores de selenio tan bajos como los reportados en la enfermedad de Kashin-Beck, hemos podido comprobar que existen distintos grupos, como embarazadas<sup>18</sup>, recién nacidos<sup>19</sup>, personas que acuden a urgencias con infarto agudo de miocardio (IAM)<sup>20</sup>, hemodializados<sup>21</sup>,

pacientes con cáncer de próstata<sup>22</sup>, en los que los niveles de selenio son menores que en grupos control.

Todo lo anterior permite resaltar la importancia de dos hechos: 1) en nuestro país, existen zonas claramente deficitarias en selenio, consecuencia de las enormes diferencias geográficas (en cuanto a los vegetales) del contenido y disponibilidad de selenio del suelo, y 2) existen poblaciones de individuos deficientes en selenio, en los que las concentraciones séricas son menores que en la población normal. En consecuencia, parece necesario un estudio más sistemático de este oligoelemento, con especial atención a la clínica y etiopatogenia humanas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179: 588-590.
2. Levander OA, Alfihan U, Arvilomni H, Gref CG, Huttunen JK, Kataja M. Bioavailability of selenium to Finnish men assessed by platelet glutathione peroxidase activity and other blood parameters. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 887-897.
3. Beckett GJ, Russell A, Nicol F, Sahu P, Wolf CR, Arthur JR. Effect of selenium deficiency on hepatic type I 5-iodothyronine deiodinase activity and hepatic thyroid hormone levels in the rat. *Biochem J* 1992; 282: 483-486.
4. Johnson RA, Baker SS, Fallon JT, Maynard EP 3d, Ruskin JN, Wen Z, et al. An occidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency. *N Engl J Med* 1981; 304: 1.210-1.212.
5. Keshan Disease Research Group of the Chinese Academy of Medical Sciences. Observations on effect of sodium selenite in prevention of Keshan disease. *Chin Med J* 1979; 92: 471-482.
6. Ge K, Yang G. The epidemiology of selenium deficiency in the etiological study of endemic diseases in China. *Am J Clin Nutr* 1993; 57 (2): 2.595-2.635.
7. Zhai SS, Kimbrough RD, Meng B, Han JY, Le Vois M, Hou X, Yin XN. Kashin-Beck disease: a cross-sectional study in seven villages in the People's Republic of China. *J Toxicol Environ Health* 1990; 30 (4): 239-259.
8. Litov RE, Combs Jr GF. El selenio en nutrición pediátrica. *Pediatrics* (ed. esp.) 1991; 31 (3): 159-171.
9. Allander E. Kashin-Beck disease. An analysis of research and public health activities based on a bibliography 1849-1992. *Scand J Rheumatol Suppl* 1994; 99: 1-36.
10. Yang C, Wolf E, Rjoser K, Delling G, Myuller PK. Selenium deficiency and fulvic acid supplementation induces fibrosis of cartilage and disturbs subchondral ossification in knee joints of mice: an animal model study of Kashin-Beck disease. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993; 423 (6): 483-491.
11. Xu LQ, Sen WX, Xiong QH, Huang HM, Schramel P. Selenium in Kashin-Beck disease areas. *Biol Trace Elem Res* 1991; 31 (1): 1-9.
12. Sasaki S, Iwata H, Ishiguro N, Habuchi O, Miura T. Low-selenium diet, bone, and articular cartilage in rats. *Nutrition* 1994; 10 (6): 538-543.
13. Turan B, Balcik C, Akkas N. Effect of dietary selenium and vitamin E on the biomechanical properties of rabbit bones. *Clin Rheumatol* 1997; 16 (5): 441-449.
14. Moreno-Reyes R, Suetens C, Mathieu F, Begaux F, Zhu D, Rivera MT, et al. Kashin-Beck osteoarthropathy in rural Tibet in relation to selenium and iodine status. *N Engl J Med* 1998; 339 (16): 1.112-1.120.
15. Peng A, Yang C, Rui H, Li H. Study on the pathogenic factors of Kashin-Beck disease. *J Toxicol Environ Health* 1992; 35 (2): 79-90.
16. Wilhelmi G. Potentielle Einfüsse der Nahrung samt Zusatzstoffen auf gesunde und arthrotische Gelenke. *Nahrungsquantität, Zusatzstoffe, Kontaminationen. Z Rheumatol* 1993; 52 (4): 191-200.
17. Sáez-Gutiérrez I, Marca MC, Ramos JJ, Verde MT, Fernández A, Sanz MC. Detección de carencias de selenio en el ganado ovino de la provincia de Zaragoza mediante la medición de la actividad glutatión-peroxidasa selenio-dependiente. *I.T.E.A.* 1995; 91A (1): 5-11.
18. Pérez-Beriaín RM, García de Jalón A, Calvo Ruata ML, Guirado F, Rebaje V, Guerra M. Are the characteristics of the newborn child (NC) related to the concentration of selenium in the mother? En: Centeno JA, Collery Ph, Veruet G, Fiukelman RB, Gibb H, Etienne JC, eds. *Metal ions in Biology and Medicine*, vol. 6 Paris: John Libbey Eurotext, Paris 2000, 264-266.
19. Pérez-Beriaín RM, García de Jalón A, Calvo Ruata ML, Pérez-Beriaín T, Mayayo E, Bocas JP. Does Hyposeleniaemia exist in newborn children (NC)? En: Centeno JA, Collery Ph, Veiner G, Finkelman RB, Gibb H, Etienne JC, eds. *Metal Ions in Biology and Medicine*. París: vol 6. John Libbey Eurotext, 2000, 267-269.
20. Pérez-Beriaín RM, García de Jalón A, Pérez-Beriaín T, Calvo Ruata ML, Escanero JF, Cabeza A. Serum selenium and acute myocardial infarction (AMI). En: Centeno JA, Collery Ph, Vern G, Finkelman RB, Gibb H, Etienne JC, eds. *Metal Ions in Biology and Medicine*. vol 6. John Libbey Eurotext, 2000, 629-631.
21. Pérez-Beriaín RM, García de Jalón A, Calvo Ruata ML, García Pascual MP, Escanero FF, Pérez-Beriaín T. Concentraciones séricas de selenio en pacientes hemodializados. *REEMO* 2000; 9 (1): 52.
22. Pérez-Beriaín RM, García de Jalón A, Castrillo J, Allepuz C, García de Jalón Martínez A, Zapatero MD. Selenio y cáncer. *Química Clínica* 2000; 19 (2): 154.

R.M. PÉREZ BERIAÍN,  
A. GARCÍA DE JALÓN COMET,  
J.F. ESCANERO MARCÉN \*

*Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.*

\* *Cátedra de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.*