

# Desplazamiento epifisario en niños con insuficiencia renal crónica

A. MORENO VEGA\*, A. CARRANZA BENCANO\*\* y J. FIJO LÓPEZ-VIOTA

\*Servicio de Nefrología Infantil. \*\*Departamento de Traumatología y Ortopedia, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

**Resumen.**—Para buscar la prevalencia y factores clínicos-bioquímicos implicados en el desarrollo de epifisiolisis en niños con insuficiencia renal crónica, estudiamos 48 pacientes de 8,1+4,2 años, 28 en tratamiento conservador y 20 sometidos a diálisis crónica. Se analizó edad cronológica y de aparición de la insuficiencia renal, años de evolución y de diálisis y enfermedad fundamental y se practicó estudio del metabolismo fosfocálcico y mapa óseo. Cuatro enfermos presentaron epifisiolisis, lo que supone una prevalencia en nuestro medio del 8,3%. Los 4 seguían tratamiento dialítico y la insuficiencia renal se presentó durante la lactancia por una enfermedad renal congénita o de aparición en período neonatal precoz. Bioquímicamente tenían el grado más severo de hiperparatiroidismo con cifras inapropiadamente bajas de calcio y fósforo a pesar de instauración del tratamiento sustitutivo mediante diálisis crónica.

## EP1PHYSIOLYSIS IN CHILDREN WITH CHRONIC RENAL FAILURE

**Summary.**—Clinical, biochemical and roentgenological features of 48 children with chronic renal failure have been analysed. The prevalence and factors implicated with slipped epiphysis outlined. Four of 48 patients (8.3%) shown roentgenological dates of epiphysiolysis. In this cases, the underlying renal disease was congenital or neonatal, developing renal failure in infancy (average 0.6 months) and had the most severe hyperparathyroidism associated with low calcium and phosphorus level in spite of dialytic treatment.

## INTRODUCCIÓN

En niños con insuficiencia renal crónica (IRC), la prevalencia de osteodistrofia renal (ODR) es mayor que en adultos debido a la alta tasa de remodelado óseo impuesta por el crecimiento (1-3). Aproximadamente el 80% de niños en IRC desarrollan ODR y de ellos un 30-40% presentan deformidades esqueléticas que pueden llegar a ser invalidantes y en un plazo sorprendentemente corto tras el diagnóstico (4, 5). Sin duda, genu valgo es la deformidad predominante (5-7), presentándose también coxa vara genu varo, tobillo varo y valgo, desplazamientos epifisarios y necrosis ósea (7).

### Correspondencia:

Dr. A. MORENO VEGA  
Servicio de Nefrología Infantil  
Hospital Universitario Virgen del Rocío  
41013 Sevilla

En 1975 Mhels et al. (8) encontraron desplazamiento epifisario en 10 de 30 niños (33%) en insuficiencia renal crónica no sometidos a tratamiento dialítico y 1 de 82 niños (1%) en diálisis crónica. Estos datos han sido interpretados recientemente (1) como un efecto beneficioso de la diálisis crónica sobre el curso de la patología ósea urémica.

En este trabajo examinamos la prevalencia del desplazamiento epifisario en nuestro medio y las circunstancias clínicas y bioquímicas que concurren en su desarrollo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra estudiada se componía de 48 pacientes en IRC, 28 en estadio de tratamiento conservador y 20 en estadio de insuficiencia renal terminal y sometidos a diálisis crónica (12 en la modalidad de diálisis peritoneal continua ambulatoria y 8 en hemodiálisis crónica hospitalaria). Los pacientes en estadio conservador y en he-

modiálisis seguían una dieta con restricción proteica; los enfermos sometidos a tratamiento mediante diálisis peritoneal crónica seguían dieta normal en proteínas. Todos los enfermos sin excepción tomaban carbonato cálcico como quelante de fósforo y dos terceras partes tratamiento con calcitriol, que fue suspendido 1 semana antes de las determinaciones bioquímicas.

En todos los pacientes se registró la causa de IRC o enfermedad fundamental, la edad cronológica al estudio, la edad de comienzo de la IRC, los años de evolución hasta el momento del estudio y los años de diálisis en los pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo.

Las determinaciones bioquímicas realizadas fueron las siguientes: creatinina, calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas, 25-hidroxicolecalciferol, calcitriol, PTH intacta y mapa óseo, incluyendo radiografía AP y lateral de caderas.

Las determinaciones de 25-hidroxicolecalciferol y calcitriol fueron realizadas mediante análisis radioisotópicos por unión competitiva, la PTH intacta mediante análisis radioinmunométrico. El resto de determinaciones bioquímicas se realizaron por técnicas estándar de laboratorio.

Las muestras sanguíneas se tomaron en ayunas; en los enfermos sometidos a hemodiálisis hospitalaria la extracción se realizó en la sesión de diálisis a mitad de semana.

Los datos cuantitativos se expresaron en media y desviación estándar y en análisis comparativo se llevó a cabo agrupando a los pacientes según los hallazgos radiológicos con los siguientes criterios:

1. *AM* (alteración metafisaria pura o predominante). Lesiones óseas presentes exclusiva o predominantemente en placas de crecimiento.
2. *RSP* (resorción subperióstica puras o predominantes). Presencia de resorción subperióstica o subcondral a nivel de falanges medias y distales, pulpejos de los dedos o región metafisodiafisaria de huesos tubulares, con ausencia de alteraciones metafisarias.
3. *AM + RSP*. Presencia de ambas lesiones, sin evidencia de epifisiolisis.
4. *EPIF*. Presencia de epifisiolisis de la cabeza femoral, humeral o radial.

## RESULTADOS

La enfermedad fundamental que causó la IRC se recoge en la Tabla I.

La edad cronológica media fue de  $8,1 \pm 4,2$  años, la insuficiencia renal crónica comenzó a los  $3,6 \pm 3,2$  años y evolucionó durante un plazo medio de  $4,5 \pm 2,3$  años hasta el momento del estudio. Los 20 enfermos sometidos a tratamiento sustitutivo llevaban una media de  $1,8 \pm 1,6$  años de diálisis.

Las determinaciones bioquímicas en la muestra arrojaron los siguientes valores: creatinina,  $376 \pm 197 \mu\text{mol/l.}$ ; calcio,  $2,43 \pm 0,2 \text{ mmol/l.}$ ; fósforo,  $1,62 \pm$

**Tabla I:** Enfermedad fundamental

Enfermedad	
— Glomerulopatía:	9 (18,7%).
— Nefritis hereditaria:	3 (6,2%).
— Pielonefritis crónica:	17 (35,0%).
— Hipoplasia displasia:	8 (16,6%).
— Tubulopatías:	3 (6,2%).
— Síndrome hemol. urémico:	3 (6,2%).
— Otras:	5 (10,4%).

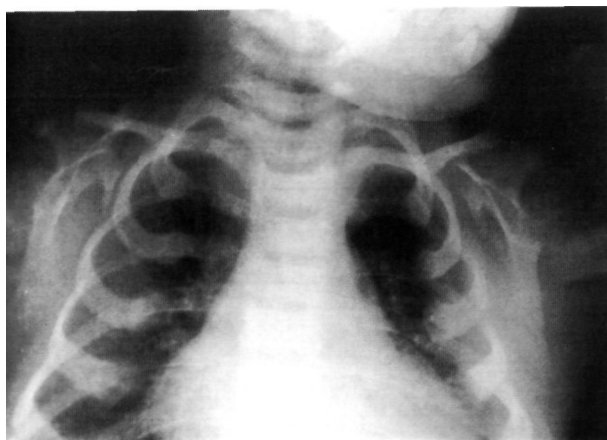
$0,4 \text{ mmol/l.}$ ; fosfatasas alcalinas,  $696 \pm 406 \text{ U/l.}$ ; metabolitos de vitamina D, 25-hidroxicolecalciferol  $17 \pm 9,4 \text{ ng/ml.}$ , y calcitriol,  $25 \pm 11 \text{ pg/ml.}$  La cifra media de parathormona molécula intacta fue  $245 \pm 219 \text{ pg/ml.}$

El análisis radiológico identificó 22 pacientes (46%) sin lesión ósea aparente. Los 26 restantes (54%) presentaron lesiones de osteodistrofia renal, con las siguientes características:

- Alteraciones metafisarias puras o predominantes tuvieron 5 enfermos.
- Resorción subperióstica puras o predominantes, 6 pacientes.
- Resorción subperióstica y alteraciones metafisarias, 11 casos.
- Epifisiolisis, además de resorción subperióstica y alteraciones metafisarias, presentaron 4 pacientes. En 2 casos el desplazamiento epifisario se circunscribía a la afectación unilateral de la cabeza femoral. En un tercero estaban afectas ambas cabezas femorales (Fig. 1) y las epífisis proximal de húmero y distal de radio. En el cuarto, además de



**Figura 1.** Coxa vara bilateral provocada por reabsorción inferomedial del cuello femoral con desencadenamiento de epifisiolisis en niño con insuficiencia renal terminal en tratamiento sustitutivo mediante hemodiálisis.



**Figura 2.** Desplazamiento bilateral de cabezas humerales en niño con insuficiencia renal terminal tratada mediante diálisis peritoneal continua ambulatoria. Se observa marcado rosario costal.

la afectación bilateral de la cabeza femoral, existía desplazamiento epifisario bilateral de la cabeza del húmero (Fig. 2).

Los 4 casos estaban sometidos a tratamiento dialítico.

La edad media cronológica, edad de comienzo de IRC, años de evolución de la insuficiencia renal y de diálisis de cada una de las diferentes lesiones radiológicas citadas anteriormente se resumen en la Tabla II.

La media y desviación estándar de los valores de calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas, 25-OH-colecalciferol, calcitriol y PTH en estos pacientes se presentan en la Tabla III.

## DISCUSIÓN

Las enfermedades fundamentales que causaron la IRC en nuestros 48 pacientes y sus frecuencias relativas (Tabla I) son superponibles a los datos publicados en la literatura (9, 10) y absolutamente representativas de las causas de IRC en nuestro medio (11). De especial interés es la escasa prevalencia

**Tabla II:** Edad cronológica y de comienzo, años de evolución y de diálisis

	Epif. (n=4)	AM (n=5)	RSP (n=6)	RSP+AM (n=11)
E. cronol.	7±4,7	10±2,2	10,4±2,5	5,5±4,7
E. IR	0,5±0,4	3,6±2,7	5,2±2,8	2,7±2,9
Evol.	6,5±4,0	6,6±2,2	5,0±2,6	2,8±2,2
A. diál.	1,7±1,6	1,1±1,2	1,3±0,5	1,8±2,0

E. cronol.: Edad cronológica (años). E. IR: Edad comienzo IRC (años). Evol.: Años de evolución de la IRC. A. diál.: Años de diálisis. Epif.: Epifisiolisis. AM: Alteraciones metafisarias. RSP: Resorción subperióstica.

**Tabla III:** Datos bioquímicos

	Epif.	AM	RSP	RSP+AM
Calcio	2,3±0,2	2,4±0,2	2,4±0,2	2,5±0,2
Fósforo	1,3±0,3	1,4±0,3	1,6±0,2	1,5±0,2
F. alc.	1.296±726	608±185	554±668	864±398
25-OH-D <sub>3</sub>	9±5	19±11	13±9	22±8
Calcitriol	27±9	29±11	24±9	29±12
PTH	603±327	171±58	281±275	309±194

Calcio y fósforo en mmol/l. F. alc.: Fosfatasas alcalinas en UI/l. 25-OH-D<sub>3</sub> en ng/ml. Calcitriol en pg/ml. PTH en pg/ml.

(6,2%) de tubulopatías complejas, entidades asociadas con severas alteraciones del metabolismo fosfocálcico y, por tanto, con gran potencial para provocar por sí mismas desplazamientos epifisarios. En los 4 casos con epifisiolisis la IRC tuvo su origen en uropatías obstructivas (2 casos) y necrosis cortical isquémica padecidas durante el período neonatal en otros 2.

El grado de IRC medio es severo a juzgar por la cifra media de creatinina (376±197 umol/L); en cambio, las cifras medias de calcio y fósforo están dentro de límites normales a pesar de la disminución de ambos metabolitos de vitamina D; en gran parte esta normalidad en los niveles medios de calcio se consigue al precio de un grado importante de hiperparatiroidismo secundario (245±219 pg/rnl.). A este respecto hay que resaltar que la determinación de PTH intacta, el mejor marcador biológico del hiperparatiroidismo (12-14) convierte el hiperparatiroidismo secundario en una complicación prácticamente universal de la IRC (15-23).

Manifestaciones radiológicas de ODR identificamos en el 56% (26/48) de los pacientes, porcentaje similar al publicado por otros autores (4, 5). En nuestra serie 4 pacientes (8,33%) (los 4 en tratamiento dialítico) presentaron desplazamiento epifisario. Estos datos contrastan con los publicados por Mhels et al. (8), que encontraron un 33% de epifisiolisis en enfermos en tratamiento conservador y en un 1% en enfermos dializados. La introducción de la técnica de diálisis peritoneal continua ambulatoria, que permite el tratamiento dialítico crónico de niños de muy bajo peso (24-26), niños que anteriormente eran mantenidos obligatoriamente con tratamiento conservador, es en nuestro criterio responsable del cambio tanto cualitativo como cuantitativo que hemos observado; sin embargo, a juzgar por nuestros resultados, la utilización de diálisis no elimina el riesgo de desplazamiento epifisario como sugieren otros autores (1), puesto que existen otros

factores (clínicos y bioquímicos) como se desprende del análisis comparativo de los datos ofrecidos en las Tablas II y III de los pacientes de nuestra serie con lesiones óseas concretas.

En el aspecto clínico (Tabla II), la edad al comienzo de la IRC parece jugar un papel relevante; en nuestra experiencia, los 4 enfermos con epifisiolisis padecieron la IRC en la lactancia ( $0,5 \pm 0,4$  años), bien por enfermedades renales congénitas como en los casos de Mehls et al. (8) o padecidas en el período neonatal inmediato.

Entre los datos bioquímicos (Tabla III), los pacientes que desarrollaron desplazamiento epifisario se caracterizan por profundas alteraciones del metabolismo mineral y hormonal: el más bajo nivel medio de calcio y fósforo y el grado más severo de hiperparatiroidismo secundario. Es cierto que el nivel medio de calcio cae dentro de los límites inferiores de la normalidad ( $2,3 \pm 0,2$  mmol/l.); sin embargo, esta calcemia debe considerarse «inapropiadamente baja» en el contexto de IRC, donde se ha demostrado la necesidad de mayores concentraciones plasmáticas de calcio iónico para frenar el 50% de la máxima secreción de PTH, fenómeno conocido como alteración del «set-point» en la relación calcio-PTH (27). Del mismo modo, el nivel medio de fósforo ( $1,3 \pm 0,3$  mmol/l.) es una cifra de franca hipofosfatemia (28) para la edad media de los pacientes con epifisiolisis.

Desde el punto de vista hormonal llama la atención la profunda depleción de 25-OH-D<sub>3</sub>, probablemente en relación con el método de tratamiento mediante diálisis peritoneal crónica, que provoca

pérdidas peritoneales de dicho metabolito (29), aunque no puede descartarse déficit preexistente de vitamina D. En cambio, el nivel de calcitriol, muy por debajo de los niveles publicados para niños normales (30) como reflejo de la pérdida de masa nefrónica, es similar en nuestros pacientes con indiferencia del tipo de lesión ósea, probablemente el diferente nivel de fósforo, que es un poderoso estímulo de la síntesis endógena de calcitriol (31, 32) justifica este resultado.

Los 4 pacientes con epifisiolisis presentaban el grado más severo de hiperparatiroidismo secundario y de hecho esta complicación ha sido reconocida como el factor fisiopatológico de mayor importancia en el desplazamiento epifisario, al menos a nivel de epifisis femoral (6, 8, 16), dado que la resorción subperióstica del córtex inferomedial a nivel del cuello cervical, disminuye el ángulo cervicodifisario verticalizando la disposición horizontal de la placa de crecimiento que se ve sometida a fuerzas de cizallamiento durante el soporte corporal. Este aspecto subraya la importancia de la edad en el desarrollo de esta complicación.

## CONCLUSIONES

El desplazamiento epifisario continúa desarrollándose en niños con insuficiencia renal crónica (8,3% en nuestra serie) a pesar del tratamiento dialítico.

El comienzo de la insuficiencia renal en la lactancia, un severo hiperparatiroidismo secundario asociado a niveles inapropiadamente bajos de calcio y fósforo son los factores clínicos y bioquímicos involucrados en el desarrollo de esta complicación.

## Bibliografía

1. Chesncy RW, Avioli LV. Childhood renal osteodystrophy. En: Edelmann CH Jr., ed. *Kidney pediatric disease*. 2nd ed. Boston. Little Brown, 1992; 28: 647-84.
2. Witmer G, Margolis A, Fontaine O, Frith J, Lenoir G, Broyer M, Balsan S. Effects of 25-hydroxicholecalciferol on bone lesions of children with terminal renal failure. *Kidney Int.* 1976; 10: 395-408.
3. Balsan S. Osteodystrophies renales. En: Rover P, Habib R, Mathieu H, Broyer M, eds. *Nephrologie pediatrique* 3<sup>ème</sup> ed. Paris. Flammarion, 1983; 452-62.
4. Hsu AC, Kooh SW, Fraser D, Cumming WA, Fornasier VL. Renal osteodystrophy in children with chronic renal failure: An unexpectedly common and incapacitating complication. *Pediatrics* 1982; 70: 742-50.
5. Davids JR, Fisher R, Lum G, Von Glinski S. Angular deformity of the lower extremity in children with renal osteodystrophy. *J Pediatr Orthop* 1992; 12: 291-9.
6. Mehls O. Renal osteodystrophy in children: Etiology and clinical aspects. En: Fine RN, Grushkin AB, eds. *End stage renal disease in children*. Philadelphia. WB Saunders Company, 1984; 227-50.
7. Apel DM, Millar EA, Moel DI. Skeletal disorders in a pediatric renal transplant population. *J Pediatr Orthop* 1989; 9: 505-11.
8. Mehls O, Eberhard R, Krempien B, Gilli G, Link K, Willich E, Scharer K. Slipped epiphyses in renal osteodystrophy. *Arch Dis Child* 1975; 50: 545-54.
9. Hanna JD, Foreman JW, Chan JCM. Chronic renal insufficiency in infants and children. *Clin Pediatr* 1991; 30: 365-84.
10. Broyer M. Incidency and etiology for ESRD in children. En: Fine RN, Gurskin AB, eds. *End stage renal disease in children*. Philadelphia. Saunders Company, 1984; 2: 9-16.

11. **Sección de Nefrología Infantil de la AEP.** Registro estatal de pacientes pediátricos en insuficiencia renal terminal. *Nefrología* 1988; 7: 212-8.
12. **Hellman P, Backman U, Danielson BG, Akerstrom G, Bastad J, Wide L, Ljunghall S.** Values of intact parathyroid hormone in different stages of renal insufficiency. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 25: 227-32.
13. **Solal M, Sebert JL, Boudailliez B.** Comparison of intact, midregion and carboxiterminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialyzed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 516-24.
14. **Deschennes J, Souberbielle JC, Brunelle F, Dechaux M.** Evaluation des nouveaux marqueurs du métabolisme osseux dans l'ostéodystrophie rénale de l'enfant. *Ann Pediatr* 1990; 37: 120-2.
15. **Pórtale AA, Morris RG.** Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism in chronic insufficiency. *Miner Electrolyte Metab* 1991; 17:211-20.
16. **Norman ME, Mazur AT, Borden S, Grushkin AB, Anast C, Baron R, Rasmussen H.** Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy. *J Pediatr* 1980; 97: 226-32.
17. **Arnaud CD.** Hyperparathyroidism and renal failure. *Kidney Int* 1973; 4: 89-95.
18. **Massry SG, Coburn JW, Lee DBN, Jowsev J, Kleeman CR.** Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure. *Ann Int Med* 1973; 78: 357-64.
19. **Llach F, Massry SG, Singer FR, Kurokawa K, Kaye JH, Coburn JW.** Skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure. A possible cause for secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41:339-45.
20. **Von Liliensfeld-Toal H, Gerlach I, Klehr HU, Issa S, Keck E.** Immunoreactive parathyroid hormone in early and advanced renal failure. *Nephron* 1982; 31: 116-22.
21. **Llach F, Massry SG.** On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 601-6.
22. **Wilson I, Felsenfeld A, Drezner MK, Llach F.** Altered divalent ion metabolism in early renal failure: Role of 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. *Kidney Int* 1985; 27: 565-73.
23. **Pitts TO, Piraino BH, Mitro R, Chen TC, Segre GV, Greemberg A, Puschett JB.** Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxvitamin D deficiency in mild, moderate and severe renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 876-81.
24. **Brem AS, Toscano AM.** Continuous-cycling peritoneal dialysis for children: An alternative to hemodialysis treatment. *Pediatrics* 1984; 74: 254-8.
25. **Alliapoulos JC, Salusky IB, Hall T, Nelson P, Fine RN.** Comparison of continuous cycling peritoneal dialysis with continuous ambulatory peritoneal dialysis in children. *J Pediatr* 1984; 105: 721-5.
26. **Fine RN, Salusky IB.** CAPD/CCPD in children: Four years' experience. *Kidney Int* 1986; 30: S7-S10.
27. **Brown EM, Wilson RE, Eastman RC, Pallotta J, Marynick SP.** Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 172-9.
28. **Harrison HE, Harrison HC.** Bone. En: Harrison HE, Harrison HC, eds. Disorders of calcium and phosphate metabolism in childhood and adolescence. Philadelphia. WB Saunders Company, 1979; 1: 1-14.
29. **Koenig KJ, Lindberg JS, Zerwekh JE, Padalino PK, Cushner HM, Copley JB.** Free and total 1,25-dihydroxvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int* 1992; 41: 161-5.
30. **Chesney RW, Rosen JF, Hamstra AJ, De Luca HF.** Serum 1,25-dihydroxvitamin D levels in normal children and in vitamin D disorders. *Am J Dis Child* 1980; 134: 135-9.
31. **Kumar K.** The metabolism and mechanism of action of 1,25-dihydroxvitamin D<sub>3</sub>. *Kidney Int* 1986; 30: 793-803.
32. **Reichel H, Koeffler HP, Norman AW.** The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 980-91.