

La biòpsia òssia en la patologia òssia metabòlica*

S. Serrano i Figueras

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital del Mar. Barcelona.

L'os és un dels teixits més durs del cos humà, posseeix una resistència a la tensió semblant a la del ferro però és tres vegades més lleuger i deu vegades més flexible.

En l'esquelet adult, el 80 % del volum ossi correspon a os compacte i el 20 % restant a os esponjós.

L'os esponjós i el compacte són constituïts per un tipus especialitzat de teixit connectiu integrat, en la seva major part, per matriu òssia mineralitzada i en el qual s'observen 3 tipus de cèl·lules: osteòcits, osteoblasts i osteoclasts.

La matriu òssia posseeix components orgànics i inorgànics. Les fibres de col·lagen tipus I constitueixen el 95 % de la matriu orgànica; la resta correspon a material amorf integrat per proteoglicans i diverses glucoproteïnes. En condicions normals, el 99 % del volum de la matriu òssia presenta, a més, dipòsits de fosfat càlcic en forma de cristalls d'hidroxiapatita i en forma amorfa. L'1 % restant no presenta dipòsits de sals minerals i rep el nom d'osteòide. El component inorgànic constitueix el 50 % del pes de la matriu òssia un cop deshidratada.

La disposició de les fibres col·làgenes permet classificar el teixit ossi en un tipus madur o laminar i en un altre d'immadur o plexiforme. El teixit ossi madur constitueix la major part de l'esquelet adult i es caracteritza per la disposició ordenada, en làmines paral·leles, de les fibres col·làgenes de la matriu. L'os plexiforme té menys densitat mineral i es caracteritza per una disposició desordenada de les fibres col·làgenes.

La síntesi de la matriu orgànica de l'os i el control del dipòsit de sals minerals són portats a terme per l'osteoblast. Quan aquesta cèl·lula de forma cúbica, citoplasma basòfil i d'unes 30 µ de diàmetre queda envoltada per la matriu òssia que ha sintetitzat, adquireix forma estelada i rep el nom d'osteòcit. Tot i que desconeixem exactament l'origen de l'osteoblast, aquesta cèl·lula té probablement antecessors comuns amb altres de l'estroma medul·lar com els fibroblasts.

L'osteoclast és una cèl·lula multinucleada, de format més gran que l'osteoblast, de citoplasma acidòfil i que, en la seva superfície de contacte amb la matriu òssia, posseeix un frunziment característic de la membrana cel·lular. Aquesta cèl·lula actua reabsorbint l'os diposi-

tat pels osteoblasts. Els osteoclasts posseeixen els mateixos precursors que les cèl·lules del llinatge monòcito-macròfag, però es separen d'aquest tronc comú en una fase primerenca.

Remodelació òssia

El fet que l'esquelet sigui format, en la seva major part, per matriu extracel·lular i que no tingui parènquima, podria suggerir que és una estructura poc activa. Tanmateix, l'esquelet és un dels sistemes més dinàmics de l'organisme i presenta fenòmens de creixement, modelat, remodelat i reparació.

En l'adult, el 7,6 % del teixit ossi és renovat anualment, xifra que és superior en el jove i inferior en l'ancià. Aquest procés s'anomena remodelat ossi i impedeix que l'esquelet adult acumuli una fatiga mecànica excessiva. El remodelat ossi es porta a terme mitjançant l'acció successiva d'osteoclasts i osteoblasts sobre una mateixa superfície òssia. Cada cicle de remodelat consta de 3 fases: reabsorció, repòs o inversió i formació:

- Reabsorció: durant aquesta fase un grup d'osteoclasts excava una superfície òssia donant lloc a imatges en llevabocins conegudes com llacunes de Howship (John Howship, cirurgià anglès, 1781-1841). Aquest procés dura d'1 a 3 setmanes.

- Repòs o inversió: aquest període, d'inactivitat aparent, dura d'1 a 2 setmanes.

- Formació: en el curs d'aquesta fase, que dura uns 3 mesos, els osteoblasts reomplen amb os nou la zona excavada pels osteoclasts. Entre l'inici del dipòsit d'osteòide i l'inici de la seva mineralització existeix un temps de demora d'uns 10 a 20 dies (*Mineral Lag Time*). La mineralització s'inicia en la interfase entre l'osteòide i l'os mineralitzat preexistent i avança cap a la superfície al llarg d'un pla d'escombrat de 2 a 3 µ de gruix. Aquest pla integrat en part per mineral amorf, s'anomena *front de mineralització*. A mida que aquest front es desplaça va deixant rere seu matriu òssia mineralitzada en forma de cristalls d'hidroxiapatita. Conseqüentment, el gruix de l'osteòide, que en condicions normals és d'unes 9 µ, serà directament proporcional a la velocitat de formació de matriu orgànica i inversament proporcional a la velocitat d'avançament del front de mineralització (*Mineral Appositional Rate*).

El conjunt d'osteoclasts i osteoblasts que de manera coordinada actuen sobre una mateixa superfície òssia per a la seva remodelació, rep el nom d'*unitat de remodelat ossi* (*Bone Remodelling Unit*, BRU). El nou segment de teixit ossi que resulta de l'acció d'una BRU s'anomena *unitat estructural òssia* (*Bone Structural Unit*, BSU). El límit entre l'os preexistent i la nova

*Societat Catalana de Reumatologia.
Sessió del 3 d'abril del 1992.

Correspondència: S. Serrano
Servei d'Anatomia Patològica. Hospital del Mar.
Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona.

BSU és identificable morfològicament com una línia ondulada i rep el nom de *superfície d'inversió o de cementació*.

La remodelació d'un segment de teixit ossi cortical s'inicia quan un grup d'osteoclasts, partint d'un canal de Havers o de Volkmann, excava un túnel de secció circular en el gruix de l'os compacte. Per aquesta raó les BSU corticals, anomenades també *osteons* (sistema haversià) tenen forma cilíndrica (2,5 mm de longitud per 0,2 mm de diàmetre).

Les BSU trabeculars tenen forma de lent plano-convexa (1 mm de longitud per 0,6 mm d'amplada i per 0,04 mm de gruix mitjà) perquè en la remodelació de l'os esponjós els osteoclasts llauen, en la superfície de les trabècules, excavacions poc profundes i de base ampla.

Dèficit reversibles de massa òssia i de mineral

Durant cada cicle de remodelat es produeix una pèrdua temporal de massa òssia que és reemplaçada de manera automàtica al final del cicle. L'*espai en remodelació o dèficit reversible de massa òssia* és tot el volum d'os que falta a causa dels cicles de remodelat en curs i equival al 0,7 % de la massa òssia. D'altra banda, hi ha també un *dèficit reversible de mineral* que és la suma del mineral que contenia l'os reabsorbit i del mineral que queda per dipositar en l'osteoide. El dèficit reversible de mineral equival a l'1,5 % del calci de l'esquelet.

Recanvi (turnover) i balanç ossis

El volum d'os preexistent que és recanviat per os nou, per unitat de temps, s'anomena recanvi o *turnover* ossi. Durant el creixement, el recanvi ossi s'efectua a càrrec del modelat, mentre que en l'adult passa a dependre del remodelat.

La diferència entre el volum d'os format i d'os reabsorbit, per unitat de temps, s'anomena balanç ossi. Si la reabsorció i la formació són idèntiques, el balanç serà igual a zero i, consegüentment, el volum ossi no variarà en funció del temps. En aquestes condicions el *turnover* es calcula en funció del balanç; si el volum d'os format és igual o inferior al d'os reabsorbit (balanç zero o negatiu), el *turnover* és igual al volum d'os format; al contrari, si el volum d'os format és superior al d'os reabsorbit (balanç positiu), el *turnover* és igual al volum d'os reabsorbit.

Tots els processos que, com la involució senil o l'osteoporosi, presenten, de manera característica, cicles de remodelat amb balanç negatiu, donen lloc a un *dèficit irreversible i acumulatiu de massa òssia i de mineral*. En canvi, tots els processos que, com l'hiperparatiroidisme, intensifiquen el recanvi ossi sense alterar el balanç dels cicles de remodelat, incrementen el *dèficit reversible de massa òssia i de mineral*.

Biòpsia òssia

Les dues tècniques més recomanables per fer una biòpsia de l'os són la biòpsia vertical a través de la cresta ilíaca o la biòpsia horitzontal de tipus transilíac. Ambdós mètodes es poden realitzar mitjançant anestèsia local, prèvia sedació del pacient.

La biòpsia vertical es realitza travessant la cresta ilíaca a uns 2 o 3 cm per darrere l'espina ilíaca antero-superior. Per a aquest tipus de biòpsia s'utilitzen trefi-

nes amb un diàmetre intern màxim de 5 mm que permeten obtenir cilindres de fins 4 cm de longitud. És una tècnica poc traumàtica però té el desavantatge que proporciona un teixit ossi cortical escàs.

La biòpsia transilíaca es realitza en el centre d'un triangle equilàter invertit de 5 cm de costat, la base del qual correspon al segment anterior de la cresta ilíaca. Aquesta tècnica permet utilitzar trefines de fins 10 mm de diàmetre intern. És una mica més traumàtica que l'anterior i, tot i que no acostuma a crear complicacions, els malalts poden presentar dolor persistent o hematoma en el lloc de la biòpsia. Mitjançant aquesta tècnica s'obté un cilindre de teixit ossi d'uns 15 mm de longitud que consta d'un segment central d'os esponjós limitat en els extrems per les corticals externa i interna de l'ilíac.

Per a l'estudi de les malalties òssies metabòliques és imprescindible distingir entre os mineralitzat i osteoide, per la qual cosa la biòpsia, en lloc de ser descalcificada, és inclosa directament en un material plàstic (metil-metacrilat) que, en polimeritzar-se, adquireix un grau de duresa semblant al del teixit ossi i confereix al bloc del qual resulta una consistència homogènia. Els talls histològics de les biòpsies incloses en metil-metacrilat es realitzen en microtoms especials per a teixits durs. Les tècniques de tinció que són utilitzades en major nombre d'ocasions per distingir la matriu que es troba mineralitzada de l'osteoide, són les de Von-Kossa i de Goldner.

Histomorfometria òssia

L'estudi histològic de les biòpsies transilíacques permet realitzar un estudi qualitatiu de l'estructura del teixit ossi que acostuma a ser suficient en aquells casos en què la biòpsia ha estat realitzada amb finalitats diagnòstiques. Per tal d'investigar les alteracions del remodelat s'han dissenyat, a més, tècniques d'anàlisi quantitativa dels diversos components que integren el teixit ossi (histomorfometria òssia). Mitjançant aquesta tècnica, és possible calcular, en una biòpsia, una sèrie de paràmetres com són: els volums cortical, trabecular i d'osteoide, les superfícies d'osteoide i amb reabsorció, el gruix mitjà de l'osteoide, etc. A més, mitjançant el marcatge amb tetraciclina és possible realitzar també un estudi de la dinàmica òssia. Aquest antibiòtic té la propietat d'unir-se al fosfat càlcic amorf dels fronts de mineralització i de ser fluorescent quan s'il·lumina amb llum blau-violeta. Per aquesta raó, si administrem a un malalt una tanda de tetraciclina apareixerà, en les zones de formació òssia, una banda fluorescent que indicarà la situació del front de mineralització durant l'administració del fàrmac; si després d'uns dies lliures de marcatge tornem a administrar una nova tanda de l'antibiòtic, obtindrem una segona banda fluorescent paral·lela a la primera que indicarà la posició del front durant la segona tanda. Si relacionem la distància que hi ha entre ambdues bandes fluorescentes amb el nombre de dies que ha transcorregut entre les 2 tandes de marcatge, obtindrem la velocitat de desplaçament del front de mineralització (*Mineral Appositional Rate; MAR*: velocitat d'aposió de mineral). Aquesta tècnica permet, així mateix, calcular el temps de demora de la mineralització (*Mineral Lag Time; MLT*: temps de demora de la mineralització) i el volum d'os format per

unitat de superfície òssia i per unitat de temps (*Bone Formation Rate*; BFR: velocitat de formació òssia).

Per efectuar els comptes i mesuraments en histomorfometria es poden utilitzar diferents mètodes: manuals, semiautomàtics i automàtics.

En els mètodes manuals, que són els més econòmics però també els més lents, s'utilitza un micròmetre i una retícula adaptables als oculars del microscopi. Els mètodes semiautomàtics són els mètodes amb millor relació cost/eficàcia. L'equip necessari consta d'un microscopi dotat d'una cambra lúcida o dispositiu per a dibuix o d'un dispositiu per a microprojectió i d'un sistema d'anàlisi d'imatge semiautomàtic amb cursor, tauler digitalitzador i ordinador amb programa per a histomorfometria. Els mètodes automàtics inclouen una cambra de televisió, un monitor de televisió, un ratolí interactiu i un ordinador amb programa per a histomorfometria mitjançant l'anàlisi d'escala de grisos. La imatge histològica es projecta sobre la pantalla on es mesuren els diferents components segons els seus nivells de gris. S'adapten perfectament al mesurament del volum ossi però no resulten adequats per mesurar superfícies remodeladores o paràmetres dinàmics i, a més, són incapaços de reconèixer artefactes de tall o de tinció, amb la qual cosa acaben convertint-se en semiautomàtics a causa de la intervenció necessària de l'observador.

Així doncs, mitjançant la histomorfometria òssia es pot valorar no solament la massa òssia sinó que es poden valorar també altres factors, relacionats amb l'estructura i la dinàmica òssies, que es troben alterats en les malalties òssies metabòliques. Això no obstant, els resultats de la histomorfometria òssia estan condicionats per una sèrie de factors com són les diferències estructurals que existeixen entre distintes zones de l'iliac, les diferències entre els ilíacs de distintes individus en funció de l'edat, del sexe, la raça, etc. i les diferències entre les metodologies utilitzades en diferents laboratoris. Conseqüentment, la histomorfometria òssia només és útil per estudiar grups homogenis de pacients i té un valor pràctic escàs en casos individuals.

Osteoporosi

L'osteoporosi és una síndrome causada per mecanismes diversos en la qual, com a conseqüència d'una disminució de la massa òssia, es produeixen fractures espontànies o enfront de traumatismes mínims. El terme osteopènia s'acostuma a reservar per a aquells casos en què, malgrat que no presenten fractures, hom detecta una disminució de la massa òssia per sota dels valors considerats normals per a l'edat i el sexe del subjecte.

Alguns autors anomenen també osteoporosi aquesta última situació i consideren que aquests individus estan sotmesos a un risc més elevat de patir fractures.

La disminució de massa òssia que es detecta en l'osteoporosi es pot produir per una pèrdua excessiva d'os i/o per no haver assolit, durant la joventut, un valor normal de massa òssia (factores genètics o constitucionals, alimentació, etc.). De manera tradicional, l'osteoporosi ha estat classificada en primària i secundària, segons l'absència o presència d'altres malalties, intervencions quirúrgiques o medicacions que puguin contribuir al desenvolupament del procés.

L'osteoporosi primària de tipus involutiu és la forma més freqüent d'osteoporosi. Aquest procés es caracteritza per una exageració de la pèrdua de massa òssia que ja en condicions normals es produeix com a conseqüència de l'edat en els dos sexes i de la menopausa en les dones. Tanmateix, és possible que en alguns casos, el fet de no haver assolit una massa òssia adequada durant la joventut sigui un factor decisiu perquè aquests individus desenvolupin amb els anys una osteoporosi sense que necessàriament hagin de perdre massa òssia a un ritme superior al de la població normal.

Histofisiologia

En l'osteoporosi involutiva, la pèrdua excessiva de massa òssia és deguda a un increment del balanç negatiu que ja en condicions normals s'instaura a partir de la tercera dècada. En la població normal, a partir d'aquesta edat, cada BRU que s'activa genera localment un balanç negatiu que és acumulatiu (déficit *irreversibles* de massa òssia i mineral). En aquestes condicions de dinàmica òssia, el balanç negatiu que té lloc en el conjunt de l'esquelet es pot incrementar per una sèrie de mecanismes que poden variar segons els malalts i/o la fase del procés:

A. Un augment temporal del nombre de BRU sense que augmenti el balanç negatiu que ja genera cada una d'elles.

B. Un augment del balanç negatiu que ja genera cada BRU, per un increment de la reabsorció, per una disminució de la formació o per ambdós, sense que augmenti el nombre de BRU o fins i tot disminueixi.

C. Una combinació dels mecanismes A i B.

Histologia

Os esponjós. En el malalt osteoporòtic, els envans trabeculars es perforen i es converteixen en espícules o desapareixen. Aquest fenomen es tradueix, en els talls histològics, en una disminució del grau d'interconnexió que existeix entre les trabècules. La perforació trabecular es produeix perquè els osteoclasts, durant la fase de reabsorció dels cicles de remodelat, excaven cavitats de profunditat superior a l'habitual. A aquest mecanisme de pèrdua ràpida de massa òssia se suma un altre de més lent que consisteix en una reducció del volum d'os dipositat pels osteoblasts durant la fase de formació. La disminució de l'activitat de les cèl·lules formadores d'os es tradueix en un aprimament progressiu de les trabècules cosa que, a la vegada, facilita la perforació.

Os compacte. En l'os compacte els mateixos mecanismes de pèrdua de massa òssia (augment de la reabsorció i disminució de la formació) que en el trabecular, però amb resultats diferents. La cortical, de manera progressiva, es fa més porosa i s'aprima fins a adquirir un aspecte semblant al de l'os trabecular (trabecularització). Aquest fenomen és el resultat del balanç negatiu generat per les BRU que actuen en el gruix de l'os compacte (augment de la porositat) i en la superfície cortical interna (aprimament).

Repercussions biomecàniques dels canvis en l'estructura i la dinàmica òssies

Sovint es considera que la fragilitat de l'os osteoporòtic és responsabilitat exclusiva d'un déficit en la massa

òssia. Això no obstant, hi ha altres factors relacionats amb l'estructura i la dinàmica òssies que contribueixen de manera decisiva a l'aparició de fractures.

En l'os esponjós, el canvi estructural ocasionat per la perforació i la pèrdua de trabècules (disminució del grau d'interconnexió tridimensional) determina un augment de la fragilitat molt superior al que caldria esperar com a conseqüència de la massa òssia perduda.

La disminució del recanvi ossi causa un envelliment de l'os compacte i esponjós que determina un augment de la fragilitat per acumulació de fatiga de materials. L'existència de diferències estructurals i dinàmiques podria explicar, almenys en part, les diferències de fragilitat que hi ha entre els esquelets d'individus amb massa òssia anàloga.

Classificació de l'osteoporosi segons el recanvi ossi

Hom ha tractat de classificar els malalts amb osteoporosi involutiva segons el grau de recanvi ossi.

Osteoporosi amb recanvi ossi augmentat (osteoporosi activa). L'augment del nombre de BRU es tradueix en un increment de les superfícies amb formació (osteoides, de gruix normal o disminuït, en relació amb osteoblasts) i de les superfícies amb reabsorció (lacunes de Howship amb osteoclasts). L'augment de les superfícies amb formació es tradueix en un increment de les superfícies que presenten marcatges dobles de tetraciclins i, consegüentment, en un augment de la BFR.

Els malalts amb osteoporosi i augment del recanvi ossi, tot i que són els que formen més os, són també els que el perden amb més rapidesa ja que l'acceleració del recanvi (augment del nombre de BRU) amplifica l'efecte corporal del balanç negatiu local que genera cada unitat de remodelat.

Osteoporosi amb recanvi ossi normal. En aquests malalts hi hauria un nombre normal de BRU i, per tant, les superfícies amb formació i reabsorció serien les habituals. En aquests casos, la BFR es troba també dins els límits de la normalitat.

Osteoporosi amb recanvi ossi disminuït (osteoporosi inactiva). La disminució del nombre de BRU es tradueix en una reducció de les superfícies amb formació i de les superfícies amb reabsorció. Per aquesta raó, les superfícies que presenten marcatges de tetraciclins són escasses o estan absents, cosa que es tradueix en una disminució de la BFR.

La classificació dels malalts amb osteoporosi en 3 grups es basa en estudis transversals. Tot i que no existeixen estudis longitudinals que ho demostrin, és probable que aquests grups no corresponguin a malalties diferents sinó a fases distintes del procés de pèrdua de massa òssia que té lloc en el malalt amb osteoporosi.

Osteomalàcia

L'osteomalàcia és una malaltia caracteritzada per una mineralització deficient de la matriu orgànica de l'os. En aquestes condicions, l'os mineralitzat preexistent és substituït, mitjançant cicles successius de remodelat, per osteoide que no es mineralitza o ho fa de manera incompleta. Com a conseqüència d'aquest procés es produeix, de forma progressiva, un augment de la proporció d'osteoide en relació amb la d'os mineralitzat (augment del volum relatiu d'osteoide).

Criteris per al diagnòstic histològic

El volum relatiu d'osteoide pot augmentar com a conseqüència d'un dèficit en la mineralització o d'un excés en la producció de matriu. Per tant, aquesta dada és insuficient, per ella mateixa, per al diagnòstic d'osteomalàcia. A més, cal demostrar que hi ha un dèficit en la mineralització mitjançant l'estudi del marcatge amb tetraciclins (disminució de la velocitat d'aposició de mineral i prolongació del temps de demora de mineralització).

Malgrat que sense disposar del marcatge amb tetraciclins no és possible un diagnòstic de certesa d'osteomalàcia, podem tenir una idea, encara que sigui aproximada, de si existeix o no un dèficit de la mineralització sempre que considerem per separat cada un dels paràmetres que condicionen el volum d'osteoide (superfície i gruix).

Superfície d'osteoide. En els processos que, com l'hiperparatiroidisme, cursen amb un increment de la remodelació, la superfície d'osteoide augmenta a causa de l'increment del nombre de BRU, els quals es troben en un moment donat en fase de formació. Al contrari, en els processos en què hi ha una mineralització deficient, la superfície d'osteoide augmenta perquè la matriu que s'hi diposita no arriba a mineralitzar-se. Així l'increment de la superfície d'osteoide proporciona una informació escassa sobre el mecanisme patològic de base.

Gruix d'osteoide. En els processos amb augment de la remodelació, el gruix d'osteoide es pot incrementar perquè la velocitat de producció de matriu s'accelera fins superar la velocitat d'aposició de mineral. Quan la matriu és produïda a gran velocitat les fibres col·làgenes que la integren deixen de disposar-se ordenadament i l'osteoide adquireix una estructura plexiforme. El gruix d'osteoide també augmenta quan disminueix la velocitat d'aposició de mineral sense que es modifiqui la velocitat de producció de matriu, tal com passa en l'osteomalàcia. En aquest cas, els rivets d'osteoide seran gruixuts però conservaran l'estructura laminar. Per tant, un osteoide d'estructura laminar i de gruix augmentat suggereix indirectament un trastorn de la mineralització.

En resum, el criteri més fiable per al diagnòstic d'osteomalàcia és la troballa d'un osteoide d'estructura laminar i de gruix superior a l'habitual, sumat a una disminució de la velocitat d'aposició de mineral i a un increment del temps de demora que es produeix durant la mineralització.

Troballes histològiques en l'osteomalàcia

En les biòpsies dels malalts amb osteomalàcia s'observa un augment d'osteoide tant en l'os cortical com en el trabecular. En els casos severos, la majoria de les trabècules es troben revestides per rivets de gruix augmentat els quals, en ser estudiats amb llum polaritzada, presenten més de 4 laminetes birefringents. Si no s'inicia el procés de mineralització, l'osteoide roman en contacte directe amb la superfície de ciment, la qual és de forma irregular. Contràriament, si hi ha un avançament lent de la mineralització o aquesta s'atura un cop iniciada, la superfície de contacte entre l'osteoide i l'os mineralitzat és llisa.

En l'osteomalàcia no hi ha raons perquè s'alteri la massa òssia (volum d'osteòide més volum d'os mineralitzat). En aquells casos en què l'osteomalàcia s'associa a una osteoporosi, l'augment del volum relatiu d'osteòide va acompanyat d'una reducció de la massa òssia. Des d'un punt de vista histològic, l'osteomalàcia es pot classificar en dos grans grups:

1. **Osteomalàcia amb augment del recanvi (activa).** Es caracteritza perquè, a més de les lesions pròpies de l'osteomalàcia, presenta: focus d'osteòide plexiforme, augment del nombre d'osteoblasts, fibrosi paratrabecular i augment de la reabsorció. Aquests canvis indiquen que a les lesions característiques de l'osteomalàcia s'han superposat les de l'afectació òssia per hiperparatiroidisme. Efectivament, quan l'osteomalàcia és causada per un dèficit de vitamina D, la hipocalcèmia que en resulta determina una hipersecreció secundària d'hormona paratiroidal (hiperparatiroidisme secundari).
2. **Osteomalàcia amb recanvi disminuït (inactiva).** És la que presenta els trets més característics. L'osteòide és laminar i els osteoblasts i els osteoclasts són molt escassos. Aquestes troballes poden reflectir:
 - a) Un estadi avançat del procés en el qual totes les superfícies òssies es troben revestides per osteòide i, consegüentment, encara que hi hagi una hipersecreció secundària d'hormona paratiroidal, no es poden iniciar nous cicles de remodelat perquè els osteoclasts, que són incapaços de reabsorbir osteòide, no troben superfícies mineralitzades sobre les quals actuar.
 - b) Una absència d'hiperparatiroidisme secundari, tal com passa en l'osteomalàcia hipofosfatèmica.

Marcatge amb tetraciclina

En les formes més severes d'osteomalàcia la mineralització es troba completament aturada, per la qual cosa no s'observen marcatges de tetraciclina (velocitat d'apòsició de mineral = 0 i temps de demora de la mineralització = infinit). Si hi ha un cert grau de dipòsit de sals minerals s'observen marcatges però de configuració anormal.

En condicions normals, les bandes de marcatge de tetraciclina es formen perquè aquest antibiòtic fluorescent es fixa al fosfat càlcic amorf (mineral immadur) dels fronts de mineralització, però no al fosfat càlcic cristal·litzat (mineral madur), que forma part de la resta de la matriu. En l'osteomalàcia, el fosfat càlcic amorf dels fronts de mineralització es transforma molt més lentament en hidroxiapatita i això fa que, diferentment del que passa en condicions normals, el front en avançar deixa rere seu mineral immadur. En aquestes circumstàncies, les tetraciclina es fixen difusament en zones extenses del teixit ossi ja que la presència de mineral amorf deixa d'estar limitada al front de mineralització.

Valor de la biòpsia òssia

La biòpsia òssia no descalfificada, després del marcatge amb tetraciclina és, avui dia, l'única tècnica que proporciona un diagnòstic de certesa d'osteomalàcia.

Lesions òssies en l'hiperparatiroidisme primari

L'hiperparatiroidisme primari és una malaltia causada per una secreció excessiva d'hormona paratiroidal

(PTH), com a resultat d'un adenoma, una hiperplàsia o un carcinoma de les glàndules paratiroides.

Accions de la PTH sobre la dinàmica cel·lular del teixit ossi

La PTH incrementa la freqüència d'aparició de noves unitats de remodelat (freqüència d'activació). Cada cicle de remodelat ossi s'inicia mitjançant una fase de reabsorció. Consegüentment, seria lògic pensar que la PTH actués estimulants directament les cèl·lules responsables de la reabsorció òssia. Tanmateix, hi ha indicis que aquesta hormona, en primer lloc, faria un senyal als osteoblasts i aquests, a la vegada, enviarien un altre senyal als osteoclasts i els seus precursors. Aquest últim provocaria l'inici de la reabsorció i el reclutament de preosteoclasts (cèl·lules de llinatge monòcito-macròfag).

Per tant, la hipersecreció d'hormona paratiroidal *accelera el recanvi ossi* donant lloc a un *increment del dèficit reversible* de massa òssia i del dèficit reversible de mineral. Per raons desconegudes, aquest efecte és més intens sobre l'os compacte que no sobre l'esponjós.

Histologia

Les lesions òssies en l'hiperparatiroidisme primari (HPP) es poden classificar en 4 estadis:

1. **Estadi 1.** Biòpsies sense canvis significatius. Representen aproximadament un 5 % del total dels casos. S'interpreta que en aquests malalts l'augment del recanvi és encara molt focal. Per tant, el volum de teixit ossi contingut en la biòpsia és insuficient per evidenciar uns canvis tan incipients i dispersos.

2. **Estadi 2.** Augment de les superfícies sotmeses a remodelat en l'os cortical i trabecular. Els malalts que es troben en aquest estadi representen al voltant del 40 % dels casos. L'augment de les superfícies amb formació (és la troballa més constant) i amb reabsorció que presenten aquests malalts, és poc específic i es pot observar en altres endocrinopaties que cursen amb augment del remodelat ossi, com és el cas de l'hipertiroidisme.

3. **Estadi 3.** Augment de les superfícies sotmeses a remodelat amb presència de fibrosi paratrabecular (osteïtis fibrosa, fibroosteoclàsia). Els malalts que es troben en aquest estadi representen al voltant del 40 % dels casos. La troballa simultània de fibrosi paratrabecular i d'augment de les superfícies sotmeses a remodelat fa molt probable el diagnòstic d'afectació òssia secundària a hiperparatiroidisme.

La disposició paratrabecular de la fibrosi medul·lar induïda per la hipersecreció de PTH permet distingir-la de la fibrosi medul·lar difusa que s'observa en algunes alteracions hematològiques (processos mieloproliferatius i limfoproliferatius), processos inflamatoris (osteomielitis) i metàstasis. No hi ha una explicació definitiva sobre el significat de la proliferació fibroblàstica paratrabecular induïda per la hipersecreció de PTH. És, tanmateix, atractiu suposar que aquest fenomen és conseqüència d'un reclutament més elevat de cèl·lules medul·lars precursors dels osteoblasts (DOPC: *determined osteogenic precursor cells*). Aquestes cèl·lules serien de tipus fibroblàstic i se situarien en la medul·la adjacent a les trabècules.

En aquests casos, en l'os esponjós, la reabsorció pot perdre el seu caràcter superficial i els osteoclasts penetrar profundament en el gruix de les trabècules escindint-les longitudinalment (osteoclàsia dissecant).

En els malalts en aquest estadi la matriu òssia es pot disposar a gran velocitat, per la qual cosa és freqüent la troballa d'osteoides i os amb estructura plexiforme. Sovint s'observa, així mateix, un augment del remodelat subperiòstic (imatges radiològiques de reabsorció subperiòstica) i un augment del diàmetre de les llacunes osteocitàries. Es discuteix si aquest augment de diàmetre és degut a: a) osteòlisi osteocitària induïda per la PTH; b) incorporació en l'os d'osteoblasts de format superior a l'habitual, especialment durant la formació d'os plexiforme, i c) augment del nombre d'osteòcits joves. Els osteoblasts acabats d'incorporar a l'os (osteòcits joves) triguen un cert temps a completar la síntesi de la matriu que constitueix la paret de les llacunes osteocitàries. Conseqüentment, estan situats de manera temporal en llacunes de més diàmetre. La hipersecreció de PTH, en augmentar el nombre de superfícies amb formació, provocaria un increment de la proporció d'osteòcits joves.

4. *Estadi 4.* Osteïtis fibrosa quística. El diagnòstic d'aquest estadi es realitza si l'estudi radiològic de l'esquelet revela lesions lítiques i, en la biòpsia de cresta ilíaca, s'observen canvis d'intensitat igual o superior als de l'estadi 3. Si l'afectació esquelètica és molt severa, el procés s'acostuma a denominar osteïtis fibrosa quística generalitzada o malaltia d'Engel-Recklinghausen.

El nombre de malalts que actualment arriben a aquest estadi és escàs i representen menys del 5 % dels casos.

En aquests malalts, la proliferació fibroblàstica es pot haver estès a la totalitat de la cavitat medul·lar (fibrosi medul·lar difusa). El remodelat presenta un caràcter anàrquic i l'os que en resulta no obeeix a les necessitats mecàniques de l'organisme.

Apareixen així diverses deformitats esquelètiques i lesions lítiques de 2 tipus:

1. *Quists.* Són lesions lítiques que contenen teixit fibrós en el qual apareixen espais quístics el volum dels quals varia des de menys d'1 mm fins a més centímetres (els més grans són sovint multiloculats). Aquests quists poden estar buits o contenir material coagulat d'aspecte proteic o hemàtic.

2. *Tumors bruns.* Són lesions lítiques que contenen una proliferació de cèl·lules d'aspecte fibroblàstic, cèl·lules gegants de tipus osteoclàstic i macròfags. En aquesta proliferació s'observen focus d'hemorràgia intersticial que s'associen a dipòsits d'hemosiderina en el citoplasma dels macròfags. Aquest pigment és el responsable del color bru que presenta la lesió.

Hom creu que almenys una part dels tumors bruns és secundària a hemorràgies intraquístiques.

Els tumors bruns de l'hiperparatiroidisme presenten una histologia similar a la dels tumors de cèl·lules gegants de l'os. Conseqüentment, de vegades cal recórrer a criteris clínics (edat, localització, dades de laboratori) per poder realitzar el diagnòstic diferencial entre ambdues lesions.

La intensitat dels canvis ossis induïts per l'hiperparatiroidisme pot variar, en certa mesura, segons la topografia (les zones més vascularitzades presenten una

afectació més severa). Així doncs, els estudis de la classificació anterior no s'han d'interpretar amb una rigidesa absoluta, tot i que en la majoria dels casos la gradació histològica pot proporcionar informació útil sobre la severitat de l'hiperparatiroidisme.

Valor de la biòpsia òssia

La biòpsia òssia es diagnostica en prop del 50 % dels malalts amb HPP (estadis 3 i 4). En la resta dels casos (estadis 1 i 2), tot i que les troballes histològiques no són tan específiques, la biòpsia pot ajudar a descartar altres processos associats amb hipercalcèmia, com sarcoïdosi, mieloma o metàstasi entre altres.

Marcatge amb tetraciclina

L'augment del recanvi ossi induït per l'HPP es tradueix en un augment de les superfícies òssies amb marcatges simples i dobles de tetraciclina.

Evolució de les lesions òssies de l'HPP després de la paratiroidectomia

Els canvis ossis induïts per l'hiperparatiroidisme remeten després de l'extirpació del teixit paratiroidal anòmal (dèficit *reversibles* de massa òssia i mineral). El nombre d'osteoclasts disminueix en qüestió d'hores, el nombre d'osteoblasts triga algunes setmanes a normalitzar-se i la fibrosi paratrabecular és reabsorbida després d'alguns mesos. Per tant, després de la paratiroidectomia, els ossos van recuperant el seu aspecte normal, però les lesions lítiques, si són de gran format, poden persistir.

Osteodistrofia renal

L'osteodistrofia renal és el resultat de la combinació en proporció variable de les lesions òssies pròpies de l'hiperparatiroidisme i de l'osteomalàcia, en el context d'una massa òssia reduïda, normal o augmentada.

Patogènia

La insuficiència renal crònica induïx una hiperfunció de les glàndules paratiroidals i un dèficit en la mineralització.

– *Hiperparatiroidisme.* La hiperfunció de les glàndules paratiroidals seria secundària a un estat d'hipocalcèmia que es produiria per: a) hiperfosfatèmia; b) dèficit de vitamina D, i c) resistència de l'esquelet a l'acció de la PTH (hipoparatiroidisme relatiu).

– *Dèficit en la mineralització.* En la insuficiència renal, el dèficit en la mineralització seria conseqüència de la hipercalcèmia (hiperfosfatèmia, resistència esquelètica a l'acció de la PTH, dèficit de vitamina D) i/o d'una sobrecàrrega aluminica.

En alguns malalts sotmesos a hemodiàlisi, l'associació d'osteomalàcia inactiva i encefalopatia per alumini feu considerar la possibilitat que aquest metall tingués un paper etiològic en el procés ossi.

En els malalts sotmesos a hemodiàlisi crònica, l'alumini pot procedir: a) del líquid de diàlisi; b) del tractament amb quelants dels fosfats, i c) de l'aigua potable i/o altres begudes o aliments. L'alumini procedent del líquid de diàlisi és el que ha donat lloc a sobrecàrregues més severes però actualment, després de la introducció de l'òsmosi inversa, aquesta font d'alumini ha deixat de tenir importància.

L'alumini podria actuar mitjançant: *a)* inhibició de la maduració del mineral amorf. Se suposa que els dipòsits d'alumini situats en la interfase osteoide/os mineralitzat bloquegen l'avançament de la mineralització en unir-se al mineral amorf del front de mineralització. Aquest mecanisme, contràriament a allò que hom havia suposat, no sembla tenir una importància fonamental ja que, en determinades circumstàncies (trasplantament renal) l'alumini dipositat en l'os no impedeix la mineralització; *b)* inhibició de l'activitat dels osteoblast i/o diferenciació dels seus precursors; *c)* inhibició de l'alliberació de PTH per acció directa sobre els grànuls de secreció de les cèl·lules principals de la paratiroide. Aquesta acció podria agreujar, en alguns malalts, l'estat d'hipoparatiroidisme relatiu, i *d)* inhibició de l'activitat de la C1-alfahidroxilasa renal i extrarenal.

Histologia

Les biòpsies d'aquests malalts es poden classificar en 4 grans grups:

1. *Biòpsies en les quals predominen els canvis que suggereixen hiperparatiroidisme.* En aquestes biòpsies s'observen canvis anàlegs als descrits en l'hiperparatiroidisme primari.

2. *Biòpsies en les quals predominen els canvis que suggereixen osteomalàcia amb recanvi disminuït.* En aquestes biòpsies s'observen canvis anàlegs als descrits en l'osteomalàcia inactiva. Les tincions per a la detecció d'alumini acostumen a demostrar dipòsits extensos d'aquest metall en la interfase osteoide/os mineralitzat.

3. *Biòpsies que presenten a la vegada canvis d'hiperparatiroidisme i d'osteomalàcia (osteodistròfia renal de tipus mixt).* En aquests casos s'observen troballes anàlogues a les descrites en l'osteomalàcia activa. Els dipòsits d'alumini acostumen a ser menys extensos que en el tipus anterior.

4. *Biòpsies amb canvis que suggereixen una reducció marcada del recanvi ossi i en les quals el volum i el gruix de l'osteoide són normals o disminuïts (malaltia òssia urèmica de tipus adinàmic, síndrome de l'os mort, malaltia òssia urèmica de tipus aplàsic).* En aquests casos el volum trabecular acostuma a estar també disminuït i l'aparença de les biòpsies és similar a la d'una osteoporosi inactiva. No es coneix exactament el lloc que ocupen aquestes lesions òssies en els mecanismes patogenètics de l'osteodistròfia renal, tot i que sorprèn el gran percentatge de malalts adinàmics entre els diabètics sotmesos a hemodiàlisi crònica.

Aquests 4 tipus d'osteodistròfia renal es correlacionen de manera diferent amb els nivells sanguinis de PTH. En el primer i el tercer tipus existeix un augment de la concentració sanguínia d'aquesta hormona (hiperparatiroidisme), mentre que en el segon i quart els nivells sanguinis de PTH acostumen a trobar-se dins els límits de la normalitat (hipoparatiroidisme relatiu).

Altres troballes histològiques

En les biòpsies dels malalts amb insuficiència renal es pot trobar, a més: amiloide, cristalls d'oxalat càlcic o sílicona.

Amiloide. En els malalts amb amiloidosi i insuficiència renal, les biòpsies òssies realitzades per estudiar l'os-

teodistròfia poden demostrar la presència d'amiloide en les parets dels vasos situats en la medul·la òssia.

Cristalls d'oxalat càlcic. Es localitzen en la medul·la òssia i en l'os de malalts amb oxalosi primària o secundària. Aquests cristalls birefringents poden tenir forma acicular i orientació radial o disposar-se en forma de petites escames apilades. En l'oxalosi primària, la formació massiva de cristalls d'oxalat càlcic pot donar lloc a una determinació d'os trabecular i/o cortical.

Silicona. La sílicona, que forma part del material utilitzat per fabricar les línies d'alguns sistemes d'hemodiàlisi, es pot desprendre en forma de petites partícules molt refringents, les quals es poden dipositar en la medul·la òssia i provocar una reacció granulomatosa. Actualment, aquest defecte s'ha solucionat.

Evolució de l'osteodistròfia renal després del trasplantament renal

El trasplantament renal, si té resultats funcionals satisfactoris, determina una ràpida regressió de l'osteodistròfia del malalt urèmic. En aquestes condicions, els dipòsits ossis d'alumini no sembla que afectin la recuperació. Els malalts trasplantats estan sotmesos a pautes d'immunosupressió que contenen corticosteroides. Per aquesta raó, la troballa d'una osteopènia és bastant freqüent.

Valor de la biòpsia òssia

La biòpsia òssia és l'única exploració que permet conèixer amb precisió el tipus i la gravetat de la lesió, planificar el tractament i avaluar-ne el resultat.

Malaltia de Paget de l'os

El 1877 Sir James Paget, cirurgià anglès (1814-1899), efectuà la primera descripció clínica i anatòmica completa de la malaltia que avui porta el seu nom. En la seva descripció original, Sir James Paget denominà aquesta malaltia osteïtis deformant. El terme osteïtis el va utilitzar per interpretar la malaltia com una resposta inflamatòria de l'os enfront d'un agent infecciós i el terme deformant, perquè el procés era capaç de causar greus deformitats esquelètiques. Més tard, s'abandonà l'etiologia infecciosa i l'osteïtis deformant fou inclosa en el grup de les malalties òssies d'origen metabòlic. Aquest fet, sumat a la troballa de formes que no cursaven amb deformitats, donà lloc a que el terme osteïtis deformant fos substituït progressivament pel de malaltia de Paget de l'os. Actualment, hom discuteix el possible origen víric del procés. Si en el futur aquesta etiologia es confirma, la malaltia de Paget haurà de ser inclosa de nou dins la patologia òssia d'origen infecciós.

Histofisiologia

La malaltia de Paget de l'os es pot definir com una acceleració intensa focal, temporal i desordenada de la remodelació òssia que cursa amb un balanç positiu. En els focus d'aquesta malaltia, el procés s'inicia amb una activació brusca de la reabsorció (imatges radiològiques de tipus lític), però aquest fenomen és seguit d'un dipòsit d'os mineralitzat que excedeix al d'os reabsorbit inicialment (imatges radiològiques de tipus osteoscleròtic). En els ossos llargs, la malaltia de Paget es sol iniciar en un extrem i de manera progressiva s'estén a la diàfisi. En aquests casos, la radiologia permet obser-

var un front d'avançament de caràcter lític, en forma de V, seguit d'una zona d'osteosclerosi.

En la malaltia de Paget hi ha, a més, una reactivació focal i anòmala de la modelació òssia. Aquesta reactivació pot determinar que el diàmetre extern i el gruix de la cortical dels ossos afectats augmenti de forma irregular (neoformació subperiòstica de teixit ossi) i és la responsable que apareixin deformitats òssies.

Histologia

L'estudi histològic de la malaltia de Paget no acostuma a ser necessari per al diagnòstic i la biòpsia. Solament cal iniciar-lo en aquells casos que plantegin problemes de diagnòstic diferencial, per exemple amb una metastasi òssia. El caràcter focal del procés determina a més que, en la majoria dels casos, la biòpsia transilaci amb trocar de Bordier no porti material diagnòstic i calgui recórrer a la biòpsia quirúrgica de la zona afectada.

En la histologia de les lesions òssies es poden diferenciar 3 fases successives: lítica, mixta i osteoscleròtica.

1. *Fase lítica (osteoporosi circumscrita)*. Correspon a l'augment de la reabsorció provocat per un increment focal i sobtat de la freqüència d'activació dels cicles de remodelat.

Les biòpsies mostren un augment del nombre d'osteoclasts. Aquestes cèl·lules presenten un volum superior a l'habitual, un citoplasma sovint vacuolat i un augment en el nombre de nuclis (sovint més de dotze). Aquests nuclis estan augmentats de diàmetre i contenen un o més nucleòls prominents.

En la medul·la s'observa una activació dels fibroblasts paratrabeculars (fibrosi paratrabecular) i un increment de la vascularització. Aquest últim fenomen confereix a les lesions que es troben en aquesta zona un aspecte macroscòpic vermellós.

En aquesta fase, la disminució de la resistència mecànica de la zona lesionada pot donar lloc a l'aparició de fractures.

2. *Fase mixta*. Correspon a la superposició de la fase anterior (fase de reabsorció dels cicles de remodelació) amb el desenvolupament de la fase de formació en moltes de les BRU reclutades.

En aquesta fase, a més d'un increment de la reabsorció, s'observa un augment marcat del nombre d'osteoblasts i de les superfícies òssies revestides per osteoide. Les superfícies amb marcatges de tetraciclina estan també augmentades i moltes d'elles mostren marcatges de tipus doble.

Com a conseqüència de l'augment desordenat de la remodelació òssia es perden de manera progressiva les diferències arquitecturals que existeixen entre l'os cortical i el trabecular, per la qual cosa les biòpsies tendeixen a adquirir un aspecte uniforme.

3. *Fase osteoscleròtica*. És el resultat d'una disminució progressiva del recanvi ossi local sumada a l'efecte del balanç positiu que presenten les BRU que havien estat reclutades en les fases inicials.

En aquesta fase, les biòpsies mostren bandes gruixudes anastomosades de teixit ossi, sense que sigui possible distingir entre la cortical i l'os esponjós. La remodelació intensa a què ha estat sotmès l'os lesionat deixa com a seqüela la presència de nombroses superfícies d'inversió (superfícies de cementació), de disposició irregular, que confereixen al teixit ossi un aspecte "en

mosaic" en el qual alternen zones d'estructura laminar amb altres d'estructura plexiforme.

Els osteoclasts i els osteoblasts disminueixen de manera progressiva. La medul·la residual redueix la seva vascularització i és recolonitzada per cèl·lules adiposes i hematopoètiques. En aquesta fase i macroscòpicament, l'os presenta una coloració blanco-grisosa i una consistència molt dura.

Diagnòstic diferencial

Les lesions lítiques i mixtes de la malaltia de Paget presenten una histologia similar a la de les lesions òssies de l'hiperparatiroidisme. Això no obstant, en aquest darrer procés, els osteoclasts acostumen a tenir menys volum i menys nombre de nuclis que en la malaltia de Paget. En cas de dubte, la troballa d'osteoclasts amb més de 12 o 15 nuclis és un criteri útil per inclinar-nos pel diagnòstic de la malaltia de Paget.

Així mateix, en la malaltia de Paget de l'os, la microscòpia electrònica ha permès demostrar en els osteoclasts l'existència d'inclusions semblants a virus que se situen en el nucli i, menys sovint, en el citoplasma. Aquestes inclusions, que són morfològicament anàlogues a les observades en les infeccions per paramixovirus, són constituïdes per estructures túbulo-filamentoses de 15 mμ de diàmetre (microcilindres), amb una periodicitat longitudinal de 5 mμ i, de vegades, adopten una disposició paracristalina. Això no obstant, aquestes inclusions no són específiques de la malaltia de Paget i també han estat descrites en altres processos aparentment no relacionats amb una infecció vírica.

A més, les lesions lítiques i mixtes cal diferenciar-les respectivament de les metastasis osteolítiques i osteoblàstiques dels carcinomes. Per diagnosticar una metastasi és necessari identificar, en el si de la fibrosi reactiva que ocupa l'espai medul·lar, les cèl·lules neoplàsiques que, de vegades, poden ser molt escasses.

Les lesions osteoscleròtiques no permeten un diagnòstic categòric, ja que l'augment de superfícies de cementació pot ser un efecte residual de qualsevol procés que hagi produït una acceleració temporal del recanvi.

Complicacions òssies

L'aparició de tumors ossis malignes és la complicació òssia més greu de la malaltia de Paget. La incidència de tumors ossis malignes en aquests pacients és de l'1 % i la seva presentació acostuma a ser multicèntrica. No hi ha diferències d'edat entre els pacients amb tumors i els que no presenten aquesta complicació. Un 30 % dels tumors ossis malignes que apareixen en malalts de més de 40 anys es pot relacionar amb la malaltia de Paget. Conseqüentment, qualsevol pacient de més de 40 anys que presenti un sarcoma ossi ha de ser estudiat amb la finalitat de descartar aquesta malaltia.

L'osteosarcoma és el tipus de tumor que apareix més sovint en aquests malalts, però també poden desenvolupar-se histiocitomes fibrosos malignes, condrosarcomes i fibrosarcomes entre d'altres. Els sarcomes originats en lesions de Paget tenen un pronòstic pitjor que els que no estan relacionats amb la malaltia (el 30 % dels malalts presenten metastasi en el moment del diagnòstic i la supervivència global als 5 anys és del 8 %). Aquest fet ha estat atribuït a la major vascularització que presenten les lesions òssies de la malaltia de Paget.

Una altra complicació òssia menys important seria l'aparició d'artrosi en les articulacions properes a focus de la malaltia (l'articulació coxo-femoral és la més afectada). Aquesta complicació podria relacionar-se amb: a) canvis en l'arquitectura de l'os subcondral originats per la malaltia, i b) sobrecàrrega mecànica que sobre les articulacions condiciona l'aparició de deformitats òssies.

Valor de la biòpsia òssia

La biòpsia es diagnostica en les fases lítica i mixta. En la fase osteoscleròtica només permet un diagnòstic de sospita. En qualsevol cas permet el diagnòstic diferencial amb una metàstasi òssia.

Efectes del tractament sobre la histologia òssia

Actualment, la malaltia de Paget és tractada mitjançant fàrmacs que inhibeixen la reabsorció òssia com la calcitonina i els difosfonats.

La calcitonina exerceix una acció tòxica directa sobre els osteoclasts. Les biòpsies dels malalts tractats amb aquest fàrmac mostren una reducció dràstica del nombre d'aquestes cèl·lules. Els osteoclasts residuals són petits, es troben separats de les superfícies òssies i presenten un aspecte inactiu. En fases posteriors disminueix també el nombre d'osteoblasts i el recanvi es normalitza. En els malalts en els quals, després d'un període més o menys prolongat de tractament apareix resistència a la calcitonina, les lesions es reactiven.

Els difosfonats de primera generació presenten l'inconvenient que, si són utilitzats a dosis elevades, fins i tot durant períodes curts de temps, poden provocar trastorns de la mineralització. A dosis menors la seva efectivitat es redueix i, a llarg termini, els difosfonats (efecte acumulatiu), també poden provocar osteomalàcia.