



# Exploració del metabolisme fosfocàlcic

D. Yeste, F. Castelló\*, P. Domínguez\*\*, A. Carrascosa

Serveis d'Adolescents, \*Pediatría i \*\*Cures Intensives i Cremats. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

## Objectius formatius

1. Quina importància fisiològica tenen el calci, el fòsfor i el magnesi?
2. Quin interès per l'edat adulta pot tenir reconèixer anomalies en la mineralització de l'esquelet ossi durant la infància i l'adolescència?
3. Quins recursos diagnòstics estan actualment disponibles per l'estudi del metabolisme fosfocàlcic?
4. Quin paper juga la densimetria òssia en la valoració del contingut mineral ossi de l'esquelet?

## Introducció

Calci, fòsfor i magnesi són tres elements amb un paper important en processos biològics vitals per a l'organisme. A més, són absolutament necessaris per a una correcta mineralització de l'esquelet ossi. Per això, les desviacions de la normalitat durant la infància i l'adolescència poden repercutir sobre la incidència i gravetat de l'osteoporosi a l'edat adulta. Per ambdues raons, és important conèixer la metodologia diagnòstica que actualment permet estudiar el metabolisme fosfocàlcic (Taula I).

Al llarg de l'evolució de les espècies, el calci, el fòsfor i el magnesi han adquirit un caràcter de nutrients essencials. Encara que la fracció més important d'aquests elements es troba dipositada en el teixit ossi, la petita fracció present als líquids extracel·lulars tenen un paper fonamental en la regulació de nombrosos processos biològics i enzimàtics vitals per a mantenir la integritat de l'organisme (Fig. 1). L'homeostasi d'aquests elements té lloc mitjançant un control hormonal complex en el

### Correspondència:

Diego Yeste Fernández  
Servei d'Adolescents  
Hospital Universitari Materno-Infantil  
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.  
Treball rebut: 13.12.95. Treball acceptat: 21.03.96

Yeste D, Castelló F, Domínguez P, Carrascosa A.  
Exploració del metabolisme fosfocàlcic.  
Pediatr Catalana 1996; 56: 100-107.

**TAULA I**  
Exploracions útils per a l'estudi del metabolisme fosfocàlcic

### Determinacions bioquímiques en sang

Elements bàsics  
Calci total. Calci iònic  
Fòsfor  
Magnesi  
Hormones calciotrope  
PTH  
Metabòlits de la vitamina D  
Calcitonina.

### Determinacions bioquímiques en orina

Elements bàsics  
Calciúria. Índex calci/creatinina  
Test de Pak o de sobrecàrrega càlcica  
Reabsorció tubular de fosfats. TmP/FG  
Magnesúria. Índex magnesi/creatinina  
Excreció urinària d'AMPc

### Proves funcionals

Test d'Ellsworth-Howard  
Activitat enzimàtica de la proteïna Gs eritrocitària

### Marcadors bioquímics de recanvi ossi

Marcadors de formació òssia  
Fosfatasa alcalina  
Osteocalcina  
Propèptid carboxiterminal del procòlagen tipus I  
Marcadors de reabsorció òssia  
Hidroxiprolina  
Piridinolina  
Fosfatasa àcida resistent al tartrat

### Tècniques d'imatge

Radiologia òssia convencional  
Densimetria òssia  
Ultrasonografia òssia  
Gammagrafia òssia i retenció corporal de difosfonats

### Biòpsia òssia

que hi participen bàsicament les hormones calciotrope (hormona paratiroidè -PTH-, metabòlits de la vitamina D i calcitonina) i altres hormones sistèmiques i factors de regulació locals, que intervenen afavorint els fenòmens d'absorció intestinal i d'eliminació renal i actuant sobre el teixit ossi mineralitzat. El seu objectiu final és mantenir la concentració sèrica d'aquests elements en la sang en un marge molt estret, i facilitar tanmateix la mineralització del sistema esquelètic.

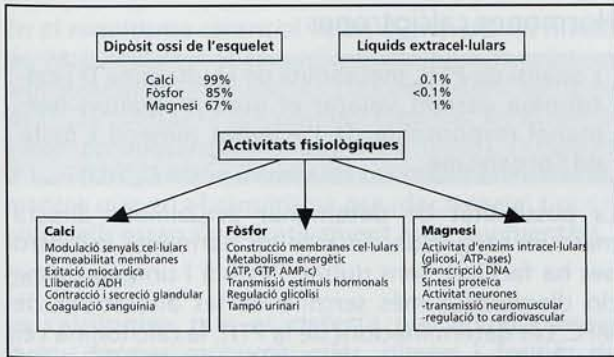


Fig. 1. Distribució i funcions del calci, fòsfor i magnesi en l'organisme.

Tant el calci com el fòsfor i el magnesi accedeixen de forma continuada a la sang procedents de la dieta, l'esquelet i altres teixits, fonamentalment del ronyó (encarregat de la seva recuperació després d'haver estat filtrats a nivell glomerular). A la vegada i simultàniament, aquests ions abandonen la sang per passar als teixits, preferentment a l'esquelet durant la infància i l'adolescència o bé per ser eliminats amb les excretes. El balanç dinàmic entre l'entrada i sortida d'aquests elements determinen finalment les seves concentracions a la sang (Fig. 2).

És considerable l'interès per poder explorar el metabolisme fosfocàlcic (MFC) en el nen, tant per les repercussions que sobre ell tenen els canvis fisiològics

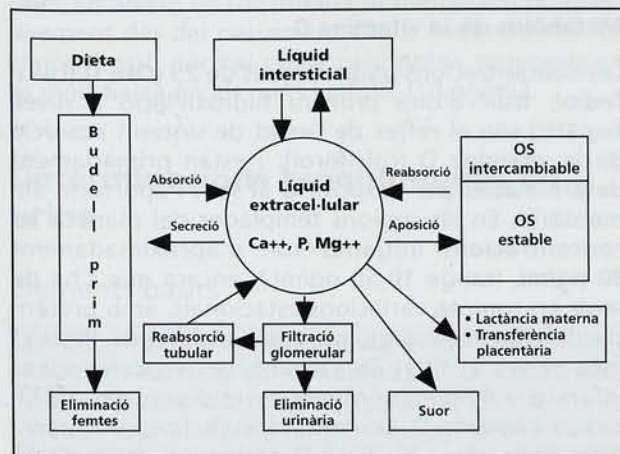


Fig. 2. Dinàmica de la homeostasi del calci, fòsfor i magnesi.

que es produeixen al llarg de la vida (període neonatal, lactància, pubertat) com per l'existència de nombrosos processos patològics que afecten significativament aquest apartat del metabolisme (osteopènia de la prematuritat, raquitismes, hipo i pseudohipoparatiroidismes, osteodistròfia renal,...). A més, aquest interès s'ha vist incrementat en els darrers anys per les implicacions que l'establiment d'una massa òssia inadequada pot tenir sobre l'aparició d'osteoporosi a l'edat adulta.

Actualment podem accedir a l'estudi del MFC fent ús de diferents determinacions bioquímiques en la sang i en l'orina dels seus elements constituents i dosificant directament els factors hormonals reguladors que intervenen en el seu metabolisme. També podem conèixer l'estat del teixit ossi, un dels òrgans diana per a l'acció de les hormones calciotrope, mitjançant l'estudi de diversos paràmetres bioquímics de reabsorció i d'aposisió òssia i amb diferents tècniques d'imatge. La possibilitat actual de determinar amb precisió cada un dels factors reguladors del MFC directament en sang ha reduït de forma considerable la necessitat de recórrer a la pràctica de complexos estudis funcionals; permetent-nos una aproximació més senzilla a l'estudi de les seves alteracions i per tant a una major precisió diagnòstica i terapèutica. En l'actualitat, la necessitat d'efectuar tests dinàmics o proves funcionals són escasses, estant limitades pràcticament a l'estudi de l'hipoparatiroidisme i de les diverses formes de pseudohipoparatiroidisme.

En aquest article es passa revista al conjunt de proves que permeten explorar el MFC en el nen, les quals apareixen resumides a la Taula I.

## Determinacions bioquímiques en sang

### Elements bàsics

L'hemòlisi espontània després de l'extracció de sang pot falsejar els valors dels elements bàsics: calci, fòsfor i magnesi.

Cal tenir en compte que les dosificacions en sang d'aquests elements s'han d'efectuar en dejuni, per punció venosa i sense excessiva compressió per tal d'evitar l'increment erroni de la dosificació de les proteïnes plasmàtiques; s'ha de procedir ràpidament a la separació del sèrum o del plasma donat que l'hemòlisi espontània pot incrementar falsament els valors del fòsfor i magnesi (ions predominants en el medi intracel·lular) i del calci, per increment de la permeabilitat eritrocitària.

### Calci

La determinació de la fracció ionitzada de calci sèric, juntament amb la calcèmia total, és un pas inicial obligat en l'estudi d'un trastorn del metabolisme fosfocàlcic.

En el plasma el calci està present en tres formes ben definides (lliure o ionitzat, unit a proteïnes plasmàtiques o bé formant complexos d'unió amb citrat i fosfat) que es mantenen en equilibri dinàmic. El calci ionitzat, que aproximadament representa el 40-50% de la calcèmia total, és la fracció biològicament activa. La seva determinació deu ser de pràctica obli-



gàtoria i ha d'acompanyar sempre a la de la calcèmia total. Donat que pràcticament el 45% del calci sanguini està lligat a proteïnes plasmàtiques, principalment a l'albumina (80%), les variacions en la concentració de l'albumina poden ocasionar grans variacions en la concentració de calci sèric total sense que per aquest motiu es produeixin canvis notables en la concentració de calci ionitzat plasmàtic. En termes generals, per la disminució de cada g/dL d'albumina la fracció de calci lligada a proteïnes es redueix 0.8 mg/dL. Tanmateix, la calcèmia està influenciada pel pH sanguini; els estats d'acidosis l'augmenten, mentre que l'alcalosi el disminueixen. Al llarg de la infància els valors normals de calci sèric total són discretament més elevats que els seus corresponents als adults i la seva concentració normal està situada en un rang comprès entre 8.8 i 11.5 mg/dL. Els valors normals de calci ionitzat són de 1.15-1.40 mmol/L.

## Fòsfor

**La fosforèmia, sigui referida en mg/dL o mmol/L, expressa específicament la concentració sèrica de fòsfor elemental total i no la dels compostos químics dels que forma part.**

Els nivells de fòsfor sèric estan subjectes a una regulació fisiològica més laxa que la del calci. La concentració plasmàtica del fòsfor ve referida a l'ortofosfat i s'expressa en funció de la quantitat de fòsfor element. En contraposició a l'ió calci que experimenta mínimes variacions al llarg del dia, el fòsfor presenta unes variacions molt més acusades en relació a l'aportació i contingut del fòsfor de la dieta i presenta, a més, un ritme circadià. Pràcticament tot circula lliure en sang (85%) i està escassament influenciat, per tant, per la concentració sèrica de les proteïnes plasmàtiques. Les concentracions en sang de fòsfor són significativament més altes els primers anys de vida, disminuint progressivament amb l'edat. La concentració mitjana de fòsfor plasmàtic en nadons preterme és de 7.9 mg/dL (2.6 mmol/L), en nadons a terme 6.1 mg/dL (2.0 mmol/L), en nens i adolescents 4.6 mg/dL (1.5 mmol/L), i en adults de 3.5 mg/dL (1.1 mmol/L).

## Magnesi

Les concentracions de magnesi a la infància no difereixen excessivament dels valors dels adults, encara que en els dos primers anys de vida poden estar lleugerament més elevats. Pot ser d'utilitat la dosificació del magnesi intraeritrocitari en l'estudi dels estats carencials d'aquest element. Els nivells normals de magnesi en sèrum oscil·len entre 1.6 i 2.4 mg/dL o 0.7-1.0 mmol/L i sembla que es mantenen de forma força independent de la influència de les hormones calciotropes. Els nivells sèrics poden ser normals encara que tinguin lloc depleccions de les reserves de l'organisme properes a un 10-20%.

## Hormones calciotropes

**L'anàlisi de PTH, metabòlits de la vitamina D i calcitonina permet valorar el grau d'equilibri hormonal responsable de l'activitat mineral i òssia de l'organisme.**

La possibilitat de determinar actualment directament en sang cadascuna de les hormones calciotropes ha facilitat, sens dubte, l'estudi i una aproximació diagnòstica més senzilla de les alteracions del MFC. Les determinacions de la PTH, la calcitonina i els metabòlits de la vitamina D s'efectuen en els laboratoris de bioquímica clínica i permeten conèixer amb gran fidelitat el grau d'equilibri hormonal que controla l'activitat mineral òssia de l'organisme, encara que els seus resultats poden variar àmpliament en relació al mètode emprat per la seva determinació.

### Hormona paratiroidè

La dosificació de la PTH sèrica presenta l'inconvenient de l'heterogeneïtat de les formes circulants i fragments de l'hormona que varien notablement en la seva activitat biològica (PTH intacte, fragments aminoterminals i carboxiterminals). El mètode majoritàriament acceptat actualment és el de la dosificació de la PTH nativa o intacte mitjançant un mètode immunoradiomètric de doble anticòs. Els valors normals estan compresos entre 15-60 pg/mL, i es mantenen relativament constants en aquest rang durant la infància.

### Metabòlits de la vitamina D

Les concentracions plasmàtiques de 25 (OH) D (calcifediol; fruit d'una primera hidroxil·lació a nivell hepàtic) són el reflex de l'estat de síntesi i absorció de la vitamina D (calciferol), i estan primàriament determinades per l'exposició al sol i l'aportació alimentària. En les regions templades del planeta les concentracions mitjanes són d'aproximadament 30 ng/mL (range 10-50 ng/mL), encara que s'ha de tenir en compte variacions estacionals, amb presència de concentracions més altes al final de l'estiu i més baixes al final de l'hivern. Les concentracions inferiors a 8 ng/mL són indicatives d'un estat deficiària de vitamina D. En nens normals, la concentració plasmàtica de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D (calcitriol; fruit d'una segona hidroxil·lació a nivell renal) està compresa entre 25-85 pg/mL, amb valors més alts en el lactant i l'adolescent, reflex de l'increment de les necessitats d'absorció intestinal de minerals en aquestes èpoques de creixement ràpid. La concentració plasmàtica de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D no varia en relació a l'exposició solar. El 24,25 (OH)<sub>2</sub>D i el 25,26 (OH)<sub>2</sub>D (metabòlits secundaris de la 25 (OH) D) mostren variacions estacionals i les seves concentracions plasmàtiques es correlacionen positivament amb el 25 (OH) D. En nens normals la concentració plasmàtica de 24,25 (OH)<sub>2</sub>D és aproximadament el 3-6% del nivell de la 25 (OH)D, i la de 25,26 (OH)<sub>2</sub>D aproximadament l'1%.



En el raquitisme carencial estan disminuïts els nivells de 25 (OH)D. En el raquitisme vitamina D-resistent hipofosfatèmic familiar les concentracions sèriques de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D hi són normals o baixes. En el raquitisme pseudocarencial tipus I els nivells circulants d'1,25 (OH)<sub>2</sub>D estan disminuïts o virtualment absents, mentre que en el raquitisme pseudocarencial tipus II els nivells estan significativament molt augmentats.

### Calcitonina

La calcitonina que es detecta per immunoassaig inclou formes monomèriques, dímers i formes de gran mida de l'hormona. El monòmer de calcitonina, la principal forma activa en la circulació, pot determinar-se utilitzant un mètode d'extracció-concentració seguit de radioimmunoassaig. Fins fa poc temps, les determinacions sèriques de calcitonina han tingut com a objecte, bàsicament, la detecció d'un increment de la seva secreció hormonal en pacients afectes de carcinoma medul·lar de tiroide (fonament del test de la pentagastrina). Els nivells de calcitonina són elevats en nadons a terme i molt especialment en nadons preterme, igual que en dones gestants i en època de lactància, cosa que ens fa pensar que aquesta hormona pot ser un agent clau en la prevenció de l'activitat reabsortiva excessiva que pot exercir la vitamina D sobre l'os en aquestes fases de la vida, al mateix temps que afavoreix l'absorció intestinal de calci en aquelles situacions en les que és precís una aportació suplementària de calci. Els nivells de calcitonina disminueixen progressivament des del naixement fins a l'edat adulta. La concentració normal de la calcitonina monomèrica és molt baixa en els nens i adults (10 pg/mL).

## Determinacions bioquímiques en orina

### Elements bàsics

El càlcul de paràmetres urinaris que tenen en compte l'excreció de creatinina (índex calci/creatinina, reabsorció tubular fraccional de fosfats i índex magnesi/creatinina) permeten una aproximació al maneig renal dels elements bàsics sense haver de dependre de recollides d'orina perllongades i estrictes.

### Calci

La calciúria s'ha de determinar preferentment en l'orina de 24 hores i recollir-se en recipients decalcificats. S'ha de tenir present que la seva determinació és dependent de l'aportació de calci proporcionat per la dieta. Els valors són expressats en mg/kg/dia i es consideren valors normals les determinacions inferiors a 4 mg/kg/dia. La calciúria està incrementada, entre d'altres, en aquells estats que comportin una sobrecàrrega salina, en la hipercalcèmia, en la

intoxicació per vitamina D, tubulopaties, hipertiroidisme, i en el tractament amb furosemda. Es troba disminuïda en aquells processos que cursen amb retenció salina, hipocalcèmia, dèficit de vitamina D, insuficiència renal, hipotiroidisme i en els pacients sotmesos a tractament amb tiacides.

Amb l'objecte d'obviar els problemes inherents a les recollides d'orina de 24 hores, aquest paràmetre pot expressar-se en forma de cocient de calci en relació a la creatinina urinària (ambdós expressats en les mateixes unitats de concentració, clàssicament en mg/dL). De la mateixa manera, pot evitar les variacions lligades a l'aportació de calci. Els valors normals són de  $0.14 \pm 0.06$  (concentracions expressades en mg/dL) o  $0.30 \pm 0.15$  (concentracions expressades en mmol/L). Un índex superior a 0.2 o 0.4, respectivament, s'ha de considerar patològic en el nen. Aquest cocient és alt en l'hiperparatiroidisme i està disminuït en l'hipoparatiroidisme.

En l'estudi de les hipercalcúries mantingudes és de gran utilitat el test de Pak o de sobrecàrrega càlcica, que té com a objecte diferenciar els estats d'hipercalcúria d'origen intestinal secundaris a hiperreabsorció de calci o per sensibilitat extrema a l'acció intestinal del calcitriol, de la hipercalcúria d'origen renal. En aquest test es determina la calciúria en condicions basals i al termini de 5 dies, després que el pacient hagi seguit una dieta pobre en calci (amb una aportació màxima de calci de 400 mg/dia). Al cinquè dia es recull una mostra d'orina i s'administra una dosi d'1 g de calci element / 1.73 m<sup>2</sup> per via oral i es determina la calciúria i la PTH al sisè dia. En els pacients amb hipercalcúria d'origen intestinal s'observa la normalització de la calciúria després de la restricció del calci i l'existència d'hipercalcúria després de la sobrecàrrega de calci. Pel contrari, la hipercalcúria d'origen renal es mostra insensible a la restricció de l'aportació de calci observant-se un increment significatiu de la hipercalcúria després d'efectuar-se la sobrecàrrega de calci.

### Fòsfor

El ronyó és pràcticament l'únic òrgan pel qual l'organisme pot eliminar l'excés de fosfats. La fosfatúria és un paràmetre d'escàs valor diagnòstic ja que està en relació directa amb la dieta, per això és millor fer la seva valoració en relació a l'aclariment renal de creatinina, mitjançant el càlcul de la reabsorció tubular fraccional de fosfats (RTP):

$$RTP = [1 - (P_o \times C_s / P_s \times C_o)] \times 100$$

P<sub>o</sub> = fòsfor urinari;

C<sub>s</sub> = creatinina sèrica;

P<sub>s</sub> = fòsfor sèric;

C<sub>o</sub> = creatinina urinària

La RTP ens permet valorar indirectament l'acció fosfatúrica de la PTH. Aquest índex és d'interpretació difícil quan la fosforèmia no és normal. Els valors normals de RTP són del 85-95% i estan incrementats en l'hipoparatiroidisme i disminuïts en l'hiperparatiroidisme i situacions de disfunció tubular proximal.



De tota manera, el millor índex de maneig renal del fòsfor és la taxa màxima de reabsorció tubular de fòsfor en relació al fosfat filtrat a nivell glomerular o dintell renal de fosfats (TmP/FG). Aquest índex pot calcular-se fàcilment mitjançant la determinació de la concentració de fòsfor sèric i de la reabsorció tubular de fosfats, que posteriorment són referits a un nomograma. Els valors normals són dependents de l'edat. En l'adult s'estabilitzen després dels 18 anys. Els valors normals dels nens estan compresos entre 4-8 mg/dL, disminuint fins a valors de 2.5-4.2 en l'edat adulta. Aquest índex és baix en l'hiperparatiroidisme i alt en l'hipoparatiroidisme.

### Magnesi

El magnesi urinari depèn directament de la ingesta, de les reserves orgàniques i de la seva reabsorció tubular. Els valors normals de magnesi urinari són  $1.6 \pm 0.8$  mg/kg/dia. L'índex de magnesi<sub>u</sub>/creatinina<sub>o</sub> normal és de 0.1 (concentracions expressades en mg/dL).

### AMP cíclic (AMPc)

**Els canvis en l'eliminació urinària d'AMPc depenen principalment de l'actuació de l'hormona paratiroidè sobre el ronyó, motiu pel qual la seva anàlisi serveix per a l'estudi d'estats d'hipotiroidisme o hiperparatiroidisme i pseudohipoparatiroidisme.**

L'AMPc és un nucleòtid essencial en l'intercanvi d'informació hormonal i en la resposta metabòlica específica. La totalitat de l'AMPc urinari procedeix del plasma i el ronyó (l'AMPc plasmàtic es filtra en el ronyó i no es reabsorbeix). El AMPc filtrat representa aproximadament el 50% de l'AMPc urinari. L'altra meitat, denominada AMPc nefrogènic, és generada pel ronyó, principalment sota la influència de la PTH, encara que també depèn de l'activitat de l'hormona antidiurètica. En circumstàncies normals d'hidratació, els canvis en l'eliminació d'AMPc urinària depenen bàsicament de l'activació de les adenilciclases de les cèl·lules renals en resposta a l'acció de la PTH. La determinació d'AMPc urinari pot servir, doncs, com una anàlisi «in vivo» de l'activitat de la PTH circulant. L'AMPc urinari total pot expressar-se en relació a la creatinina plasmàtica o al filtrat glomerular. L'eliminació urinària resta relativament constant al llarg de la infància. Els valors normals són inferiors a  $1.95 \pm 0.07$  µmol/m<sup>2</sup>/dia. Aquest índex és baix o normal en pacients amb secreció o acció disminuïda de la PTH (hipotiroidisme i pseudohipotiroidisme) i està augmentat en l'hiperparatiroidisme.

### Proves funcionals

**Les indicacions actuals per realitzar proves funcionals són escasses, estant limitades pràcticament a l'estudi de l'hipoparatiroidisme i de les diverses formes de pseudohipoparatiroidisme.**

Els pocs estudis funcionals que actualment es practiquen en l'exploració dels trastorns del metabolisme

fosfocàlcic es limiten a l'estudi de la resposta de l'òrgan renal a l'acció de la PTH, permetent-nos diferenciar els estats d'hipoparatiroidisme dels de pseudohipoparatiroidisme.

### Test d'Ellsworth-Howard

La finalitat d'aquest test és estudiar la sensibilitat del receptor renal a l'acció de la PTH. Valora doncs, la resposta fosfatúrica després de ser injectat un extracte de PTH. Per efectuar-se aquest estudi és precis l'existència d'uns nivells de calci i vitamina D normals. El pacient ha d'estar en dejú. Es procedeix a una primera extracció basal per determinació d'AMPc urinari, AMPc plasmàtic i fosfatúria. A continuació s'administra una forma de PTH (Parathar<sup>®</sup>; hPTH 1-34) en injecció endovenosa lenta durant dos minuts a una dosi de 3 U/kg pes o 100 U/m<sup>2</sup>. Es programen les extraccions als 0, 5, 10 i 60 minuts per determinar l'AMPc en plasma i a les 1 i 4 hores per la fosfatúria i l'AMPc en orina. S'observa l'increment de l'AMPc sèric i urinari en els pacients afectes d'hipotiroidisme però no en els pacients afectes de pseudohipoparatiroidisme.

### Dosificació de l'activitat de la proteïna Gs eritrocitària

La resposta de les cèl·lules diana a l'acció de la PTH depèn de la integritat d'un receptor de membrana. La unió de la PTH amb aquest receptor activa l'enzim adenilciclaasa i genera la formació intracel·lular d'AMP cíclic. Aquest efecte està mitjançat per la proteïna Gs, que és una proteïna de membrana. La dosificació de l'AMPc generat a partir de membranes d'hematies pot ser d'una gran utilitat en la diferenciació del pseudohipoparatiroidisme IA del tipus IB. Els pacients afectes de pseudohipoparatiroidisme tipus IA mostren una reducció per sota del 75% d'aquesta activitat enzimàtica.

### Marcadors bioquímics de recanvi ossi

**Ja que el teixit ossi està permanentment sotmès a cicles periòdics d'activitats de remodelat ossi en el que s'alternen successivament fenòmens de reabsorció òssia i d'aposisió òssia, la determinació d'aquests marcadors són d'una gran utilitat en el coneixement de cap a quina direcció està dirigida l'activitat òssia, és a dir, si envers els fenòmens de destrucció o de formació òssia.**

### Marcadors de formació òssia

#### Fosfatasa alcalina

La fosfatasa alcalina és un enzim que contenen els osteoblastes en la membrana plasmàtica i està directament implicat en el procés de mineralització de la



matriu òssia. La fosfatasa alcalina està present, a més del teixit ossi, en la placenta, budells, fetge, ronyó i en els leucòcits. En condicions normals les isoenzimes que contribueixen a l'activitat total de la fosfatasa alcalina són les fraccions òssia i hepàtica. La fosfatasa alcalina òssia pot diferenciar-se parcialment de l'isoenzima hepàtica, per l'estudi de la seva mobilitat electroforètica i de la major labilitat a l'exposició al calor i a la presència d'urea.

Les concentracions sèriques en els nens són més grans que ens els adults i es caracteritzen per l'existència de pics secretoris. En els primers anys de vida l'activitat d'aquest enzim és més intensa, disminuint progressivament fins l'adolescència, moment en el que s'incrementa considerablement coincidint amb el brot de creixement puberal. Posteriorment declina cap a nivells de l'adult, una vegada ha finalitzat la pubertat. En l'adult, ambdós isoenzims es troben en el sèrum en una proporció similar i contribueixen al lleuger increment que experimenta l'activitat total amb els anys, increment que sembla més notable en les dones, especialment després de la menopausa.

La determinació de l'activitat fosfatasa alcalina s'utilitza rutinàriament com a marcador de formació òssia en absència de processos patològics, principalment aquells d'origen hepatobiliar o bé de qualsevol origen extraossi de l'enzim. La seva determinació ha d'efectuar-se en condicions de dejuni per tal d'evitar l'increment que es produeix després de la ingesta i que té el seu origen en l'isoenzim intestinal.

La determinació de l'activitat fosfatasa alcalina és un índex vàlid, sobre tot en aquelles malalties que presenten un increment significatiu d'aquesta activitat metabòlica, com en la malaltia òssia de Paget, en l'osteomalàcia, en l'hipoparatiroidisme i en l'osteodistrofia renal. Però, donada la seva mancança d'especificitat (origen ossi o extraossi), la fosfatasa alcalina no té capacitat discriminativa per detectar els canvis metabòlics lents i progressius que acompanyen als fenòmens de remodelat ossi com els que tenen lloc en l'osteoporosi.

### Osteocalcina

L'osteocalcina (BGP: Bone Gla-Protein) és una proteïna no colàgena sintetitzada pels osteoblastes i que està present en la matriu del teixit ossi, en la dentina i en d'altres teixits mineralitzats de l'organisme. Després del colàgen, constitueix el component majoritari de la matriu òssia. Comprèn aproximadament el 10-20% de les proteïnes no colagèniques i, aproximadament, el 2% de les proteïnes totals de l'os. La seva estructura química li confereix la capacitat de lligar-se al calci, i de forma més específica, a l'hidroxiapatita, així que la proporció més important de l'osteocalcina sintetitzada per l'osteoblaste resta a l'os. De tota manera, una petita porció de l'osteocalcina escapa de l'os i es pot detectar en el sèrum. La seva eliminació és renal.

Les concentracions sèriques d'osteocalcina són més elevades en el nen que en els adults, i els seus nivells màxims s'obtenen coincidint amb el brot de creixement puberal. Durant l'adolescència, s'ha demostrat una correlació significativa entre els nivells sèrics d'osteocalcina i l'activitat fosfatasa alcalina, l'IGF-I, la testosterona i, per últim, amb els nivells d'hidroxi-prolina urinària.

En termes generals, l'osteocalcina es correlaciona positivament amb la velocitat de creixement òssia i es troba elevada en aquelles situacions en les que existeix un increment de l'activitat de remodelat ossi, especialment en l'osteomalàcia i en els pacients amb dèficit d'hormona de creixement que comencen tractament substitutiu; al mateix temps és un marcador específic de formació òssia, sempre que la funció renal sigui normal.

### Propèptid carboxiterminal del procòlagen tipus I (PCPI)

En els últims anys s'ha aprofundit molt més en el coneixement del colagen tipus I. És el component majoritari de la matriu orgànica de l'os mineralitzat (prop del 90%) i un important constituent dels teixits connectius tous de l'organisme. El PCPI es troba en forma lliure tant en el líquid intersticial com en la sang. Donat que aquest colagen tipus I d'origen ossi és sintetitzat per l'osteoblaste, la determinació dels seus nivells sèrics poden ser considerats un paràmetre excel·lent d'activitat de formació òssia, tot i en situacions d'insuficiència renal crònica, donat que el seu catabolisme està mediat per les cèl·lules hepàtiques. Aquest PCPI s'incrementa durant tota la fase activa de creixement i en els estats d'insuficiència hepàtica. Està disminuït en nens amb dèficit d'hormona de creixement i s'eleva després d'iniciar-se tractament substitutiu. Alguns autors, consideren que el PCPI presenta una correlació més gran amb els fenòmens de formació de l'os trabecular, mentre que l'activitat fosfatasa alcalina seria un índex de formació de l'os cortical. Per això, la seva determinació es considera d'escassa utilitat en l'estudi de malalties òssies metabòliques no excessivament actives. Pot ser més rendible la seva determinació en situacions en les que existeix una manca d'acoblament entre fenòmens de formació i reabsorció òssia.

## Marcadors de reabsorció òssia

### Hidroxi-prolina

La hidroxi-prolina és l'aminoàcid més abundant de les fibres de colagen (representa prop del 13% del contingut total d'aminoàcids de la molècula), i d'altres proteïnes relacionades amb el colagen. Tenint en compte que la hidroxi-prolina alliberada per la matriu òssia no es torna a reutilitzar en la síntesi de noves fibres de colagen, l'excreció urinària d'aquest aminoàcid derivat de la hidroxil·lació de la prolina, pot ser un índex excel·lent d'activitat de reabsorció òssia.



L'excreció d'hidroxirolina en valors absoluts és més gran en nens que en adults. Comença a disminuir després del primer mes de vida i presenta un pic secundari d'eliminació coincidint amb l'inici de la pubertat. La seva eliminació urinària està influenciada per la dieta, motiu pel qual és precís efectuar una ingesta exempta de gelatines les 48 hores prèvies a la seva determinació. Degut que la seva eliminació és dependent del filtrat glomerular, és convenient expressar els seus resultats en forma de cocient hidroxirolina/creatinina.

### Piridinolina

Els estudis de l'estructura del colagen han conduït al descobriment d'aminoàcids amb enllaços encreuats intermoleculars que són pràcticament exclusius de les molècules de colagen i de l'elastina. Entre d'altres, l'hidroxisil-piridinolina o piridinolina (HP) i la lisil-piridinolina (LP). Aquestes molècules amb enllaços encreuats confereixen més estabilitat a l'estructura del colagen i, per tant, a la matriu extracel·lular madura. Els fenòmens de reabsorció òssia produeixen l'alliberació de LP i HP que posteriorment són excretats per l'orina. El 70% són eliminades unides a pèptids i el 30% restant en forma lliure. La determinació d'ambdues piridinolines són certament una expressió de la destrucció del teixit d'on procedeixen.

### Fosfatasa àcida resistent al tartrat

La fosfatasa àcida és un enzim lisosomal present en l'os, melsa, pròstata, eritròcits i plaquetes. L'isoenzim cinquè, d'origen ossi, és resistent a l'acció del tartrat, motiu pel qual és conegut com fosfatasa àcida resistent al tartrat (FART).

La FART s'utilitza com a marcador citoquímico de l'activitat dels osteoclastes i per tant dels fenòmens de reabsorció òssia. Es troba augmentada en els pacients afectes de malaltia de Paget, pacients sotmesos a hemodiàlisi crònica, hiperparatiroidisme primari, metàstasi òssies i en l'osteoporosi activa. Sembla ser més sensible que el cocient urinari hidroxirolina/creatinina en la detecció de canvis mínims en els fenòmens de remodelatge ossi, com els que tenen lloc en l'osteoporosi. Donada l'alta correlació negativa amb el contingut mineral ossi, i la senzillesa i baix cost del mètode, podria ser utilitzada com un procediment òptim per discriminar el risc de desenvolupar osteoporosi.

## Mètodes no invasius per a la quantificació de la massa òssia

### Avaluació radiològica convencional de l'esquelet

Els mètodes radiològics convencionals (índex de Shing i de deformitat vertebral) detecten canvis de

la massa òssia tan sols després de modificacions notables (pèrdua d'un 30-40% de la massa òssia), no tenen caràcter quantitatiu i no són precisos per valorar de forma acurada la massa òssia. Tanmateix, la radiologia òssia convencional segueix essent una eina molt útil en el coneixement de la naturalesa, gravetat i extensió de la malaltia òssia. Alguns exemples del que pot aportar l'estudi radiològic són la valoració d'alteracions en la densitat, estructura, grandària i forma dels ossos, la detecció d'eixamplament de les plaques epifisàries de creixement i, per últim, la documentació de fractures.

### Densimetria òssia

**La densimetria òssia és en aquests moments la tècnica idònia per la valoració del contingut mineral de l'esquelet ossi. S'han pogut establir pels nostres nens els patrons de normalitat per diferents períodes de la vida. Això pot servir per detectar desviacions en poblacions de risc i definir el seu impacte potencial en l'osteoporosi de l'adult.**

Els avenços tecnològics dels últims anys, han permès el desenvolupament de tècniques no invasives per quantificar la massa òssia d'un individu, determinant amb precisió la densitat òssia i el contingut mineral de l'esquelet. Aquestes tècniques s'han utilitzat tant en el camp de la investigació com en el clínic, on han resultat aplicables tant en el diagnòstic i seguiment de l'afectació òssia en diverses malalties metabòliques, com en la valoració de la resposta als tractaments de les mateixes. Entre els diversos mètodes emprats han destacat per la seva precisió i reproductibilitat els procediments basats en l'absorciometria fotònica (monofotònica i de doble energia) i la tomografia computada. Recentment han estat publicats els patrons de normalitat dels nens i adolescents del nostre entorn fent ús de la densimetria radiològica de doble energia.

### Ultrasonografia òssia

L'atenuació dels senyals d'ultrasons en la seva travessa per l'os poden determinar indirectament, degut a la reducció de l'amplitud del senyal dels ultrasons, la massa òssia. Aquesta propietat ha estat utilitzada per estimar indirectament la densitat mineral òssia a nivell de l'os calcani i de les falanges dels dits.

### Gammagrafia òssia i retenció corporal de difosfonats

Els estudis gammagràfics bàsics no són eficaços en l'estudi de la massa òssia. En canvi, l'anàlisi de la fixació esquelètica dels marcadors isotòpics, especialment els difosfonats marcats amb tecneci radioactiu ( $Tc^{99m}$ ) que tenen la capacitat de fixar-se en les superfícies dels cristalls ossis, permeten la detecció de regions de recanvi ossi accelerat i de vascularització incrementada, sempre que la funció renal sigui normal. És per això que té utilitat l'estudi gammagràfic de la retenció corporal de difosfanats al llarg de 24 hores.



Si bé aquestes tècniques són especialment útils per la identificació de lesions òssies heterogènies com tumors, fractures i abscessos, també són d'utilitat en l'estudi de processos que impliquen un recanvi ossi molt ràpid, com l'hiperparatiroidisme i la tireotoxicosi.

## Biòpsia òssia

La quantificació directa de la massa òssia i l'anàlisi histològic de l'os requereixen la pràctica de mètodes invasius. No obstant això, les indicacions de la biòpsia òssia en l'edat pediàtrica estan pràcticament limitades als estudis d'investigació. Poden ser d'utilitat en l'estudi de diferents patologies òssies que cursen amb trastorns estructurals i metabòlics del teixit connectiu ossi, però també davant la sospita d'intoxicacions per metalls, en especial per alumini.

## Bibliografia

- 1 Aarskog D, Harrison H. Disorders of calcium, phosphate, PTH and Vitamin D. A: Kappy M, Blizzard R, Migeon C, eds. The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Illinois: Thomas, 1994; 1027-1083.
- 2 Carrascosa A, Del Río L, Gussinyé M, Yeste D, Audi L. Mineralización del esqueleto óseo durante la infancia y adolescencia. Factores reguladores y patrones de normalidad. An Esp Pediatr 1994; 40: 246-252.
- 3 Carrascosa A, Gussinyé M, Del Río L, Yeste D, Audi L. L'osteoporosi és també una malaltia pediàtrica? But Soc Cat Pediatr 1995; 55: 9-13.
- 4 Del Río L, Carrascosa A, Pons F, Gussinyé M, Yeste D, Domenec FM. Bone mineral density of the lumbar spine in caucasian mediterranean Spanish children and adolescents. Changes related to age, sex and puberty. Pediatric Research 1994; 35: 362-366.
- 5 Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assesment of metabolic bone disease. Endocrinol Metab Clin North Am 1990; 19: 1-18.
- 6 Garabedian M, David L, Dumas R, Mallet R, eds. Métabolisme phosphocalcique normal et pathologique chez l'enfant. Paris: Flammarion, 1993.
- 7 McKay CP, Speaker BL, Tsang RC, Chesney RW. Mineral metabolism during childhood. A: Coe LF, Favus MJ, eds. Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York: Raven Press, 1992; 395-416.
- 8 Tovey FL, Stamp TCB. The measurement of metabolic bone disease. New York: Parthenon, 1995.
- 9 Yeste D. Contenido mineral óseo en niños y adolescentes. Influencias de factores nutricionales y hormonales (Tesi Doctoral). Bellaterra, Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona, 1993.
- 10 Yeste D, Carrascosa A, Audi L. Fisiopatología del metabolismo calcio-fósforo. A: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, eds. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Madrid: Editores Médicos, 1995; 551-566.

## FE D'ERRADES

En l'article «El nen amb acidosi metabòlica: bases fisiològiques i aproximació diagnòstica» (But Soc Cat Pediatr 1995; 55: 146-154) apareix una errada en els signes de la fórmula (7) de la pàgina 153. La fórmula correcta és la següent:

$$NH_4^+ = 0.5 [\text{Osmolitat mesurada} - (2 [Na^+ + K^+] + \text{glucosa} + \text{urea})]$$