

Tema 8. DEPÓSITOS MINERALES Y CRISTALES. Minerales. Calcificaciones patológicas: tipos. Osteopatías metabólicas. Litiasis: concepto y tipos. Cristales patológicos.

CALCIFICACIONES PATOLÓGICAS

Los procesos de mineralización patológicos consisten fundamentalmente en la deposición anómala de sales cálcicas, junto con trazas de otras sales minerales (féricas, magnésicas, etc.), en diferentes localizaciones orgánicas. Según su patogenia existen dos tipos de calcificaciones patológicas diferentes:

Calcificaciones distróficas y metastásicas.

CALCIFICACIÓN DISTRÓFICA:

Este tipo de calcificaciones se observa siempre sobre células muertas o zonas de necrosis y no es consecuencia de alteraciones en la concentración del calcio sérico o del metabolismo del calcio.

Cualquier zona del organismo en la que se ha producido necrosis por coagulación, necrosis caseosa o *necrosis en sentido amplio* es susceptible de mineralización distrófica por deposición de sales cálcicas (fosfato cálcico cristalino principalmente) si la necrosis persiste durante tiempo suficiente.

Ejemplos frecuentes de mineralización distrófica son los siguientes:

- . Zonas de necrosis *sensu lato* .
- . Granulomas tuberculosos
- . Granulomas parasitarios . . Infartos
- . Ateromas (especie humana)
- . Degeneración hialina de Zenker (enfermedad del músculo blanco) .
- . Endocarditis valvulares
- . Calcinosis cutis, etc.

Macroscópicamente

Independientemente de su localización los depósitos de sales cálcicas presentan un aspecto finamente granular ("arenoso") de coloración blanquecina que por acreción gradual puede formar grandes grumos.

Microscópicamente

Este tipo de depósitos cálcicos finamente granulares presenta una coloración basófila característica.

Tipos

Las calcificaciones patológicas pueden ser de carácter intracelular *y/o* extracelular.

Los procesos de calcificación intracelular se inician en las mitocondrias de células degeneradas. El estado de hipoxia y de acidosis progresivas que se instaura en una célula en fase de degeneración induce, finalmente, la liberación masiva del ión calcio al citosol celular, hecho este último que favorece a su vez la calcificación de toda la célula. Estas células necróticas y mineralizadas actúan entonces como núcleos de precipitación que favorecen la mineralización extracelular. No obstante, la propagación de estos procesos de calcificación en el compartimento extracelular depende de las condiciones concretas de la zona en la que se produce: pH, concentración de Ca^{++} e ión fosfato (PO_4^{+++}), grado de colagenización, etc.

Aunque la calcificación distrófica en sí misma no tiene una gran trascendencia patológica, en ocasiones puede provocar disfunciones orgánicas secundarias graves; tal es el caso de la mineralización distrófica de las endocarditis valvulares, de los ateromas, etc.

CALCIFICACIÓN METASTÁSICA:

Este tipo de mineralización patológica se produce cuando la deposición de sales cálcicas ocurre sobre células o zonas normales -no lesionadas- del organismo.

Etiopatogénicamente es consecuencia de alteraciones del metabolismo del calcio, en concreto de estados de hiperparatiroidismo y -aunque no necesariamente- de hipercalcemia ($[\text{Ca}^{++}] \text{ sérico} > 12 \text{ mg/dl}$).

Las causas más importantes de calcificación metastásica en lós a.a.d.d. (animales de compañía fundamentalmente son las siguientes:

Hiperparatiroidismo primario

La hipersecreción de hormona paratiroidea (PTH) tiene como consecuencia principal la instauración de un estado de hipercalcemia (hipofosfatemia). Las causas más comunes de hiperparatiroidismo primario son la hiperplasia y los adenomas de glándula paratiroides. La hipercalcemia como consecuencia ;de hiperparatiroidismo primario se produce por:

- Movilización de Ca^{++} procedente de los huesos mediada por la activación de los osteoclastos.
- Aumento de la reabsorción renal (túbulos distales) de Ca^{++} .
- Estimulación de la absorción intestinal de Ca^{++} mediada por la vitamina D.

Hipervitaminosis D [$1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$]

Las funciones principales de la vitamina D son las siguientes:

- Aumento de la absorción intestinal de Ca^{++} y PO_4^{+++} .
- Colabora con la PTH en la reabsorción y movilización. del calcio óseo.
- Estimulación de la reabsorción renal de Ca^{++} dependiente de la PTH (túbulos distales).

Puesto que las funciones de la vitamina D son básicamente estimuladoras de hipercalcemia, el exceso de vitamina D en la dieta o una intoxicación por esta vitamina será causa de calcificaciones metastásicas.

Hiperparatiroidismo secundario

En los, a.a.d.d. la causa más común e importante de hiperparatiroidismo secundario es la insuficiencia renal crónica (si se desea conocer su etiopatogenia consultar un texto de patología).

Neoplasias

Los estados de hipercalcemia que se observan en algunos casos de personas o animales que padecen neoplasias malignas se incluyen en lo que se denominan síndromes paraneoplásicos esto es, síntomas complejos no achacables directamente a las neoplasias concretas que afectan a un individuo. Esta asociación entre neoplasias malignas y estados de hipercalcemia se ha descrito en neoplasias tales como carcinomas de células escamosas, mielomas múltiples, linfomas, etc. y se atribuye a la capacidad de estos tumores para sintetizar factores de activación de osteoclastos que provocan reabsorción y movilización anómala del calcio óseo.

Aunque las calcificaciones metastásicas pueden ocurrir en todo el organismo localizaciones especialmente predisuestas son **los intersticios de órganos tales como los pulmones, riñones, la mucosa gástrica y el sistema cardiovascular (endocardio, íntima de la aorta, venas pulmonares, etc.)**. Una manifestación especial de los estados de hipercalcemia independientemente de su etiología, es la tendencia a padecer problemas de **litiasis** (cole y urolitiasis).

Las consecuencias clinicopatológicas de la calcificación metastásica dependen del órgano y de la intensidad con que esta mineralización se produce.

Casos especialmente graves son aquellos en los que se observa una mineralización difusa del estroma de los pulmones o de los riñones (nefrocalcinosis), circunstancia que puede provocar problemas de insuficiencia respiratoria o renal de gravedad variable.

LITIASIS

Una definición genérica de litiasis podría ser la formación de masas sólidas de aspecto y composición variables en el interior de conductos excretores. Los fenómenos más importantes de litiasis son **la urolitiasis y la colelitiasis**.

UROLITIASIS

Es la formación y la presencia de cálculos en las vías urinarias. Estos cálculos o urolitos están constituidos por una asociación de agregados de solutos urinarios precipitados y materiales orgánicos, fundamentalmente proteínicos. La apariencia en cuanto a tamaño, forma, cantidad, consistencia, coloración y composición son muy variables, pero hay una serie de tipos de cálculos principales como son la estruvita, los cálculos de oxalato cálcico, uratos, silicatos, cistina, etc.

La urolitiasis es un problema:

- frecuente en rumiantes, carnívoros domésticos y la especie humana,
- en los équidos tiene muy poca importancia y en la especie porcina es irrelevante.

Factores predisponentes

Se admite actualmente que la formación de urolitos requiere la existencia de un "núcleo de precipitación inicial. a partir del cual se produce el acrecentamiento progresivo del cálculo si existen factores predisponentes adecuados para ello. La naturaleza de este núcleo de precipitación inicial es controvertida y variable pero, en general, se admite que se trata de una matriz orgánica protéica. Independientemente del tipo de cálculo de que se trate hay una serie de factores que condicionan -favoreciendo o inhibiendo- la formación de urolitos. Los más importantes son:

* **pH urinario:** existen valores de pH óptimos para la insolubilización y precipitación de los componentes principales de los diferentes tipos de cálculos. Así por ejemplo, la estruvita necesita de un pH alcalino para su formación, mientras que los cálculos de cistina sólo son posibles en medio ácido.

* **Sobresaturación de la orina** (respecto de un soluto dado): la sobresaturación de la orina respecto de los solutos de los diferentes tipos de cálculos está condicionada por dos aspectos principales, la dieta y la disponibilidad de agua de bebida de los animales.

. Dietas inadecuadas: tanto en especies de compañía como en especies de abasto las dietas pueden ser inadecuadas y contener concentraciones de sales y componentes minerales favorecedoras de urolitiasis.

. Disponibilidad de agua de bebida: este aspecto es especialmente importante en especies animales de granja y de explotación intensiva. La disponibilidad de agua condiciona grandemente el grado de concentración de la orina y por lo tanto puede aumentar el riesgo de sobresaturación de la orina respecto de algunos solutos.

* **Infecciones bacterianas urinarias:** la existencia de infecciones bacterianas de las vías urinarias puede predisponer a la formación de cálculos por modificaciones en el pH de la orina y por favorecer la existencia de núcleos de precipitación que permitan la formación posterior de cálculos.

Localización:

La urolitiasis puede observarse en cualquier nivel de las vías urinarias, desde la pelvis renal hasta el final de la uretra. No obstante, la presencia de cálculos es más común en determinadas localizaciones que varían en función de las distintas especies de a.a.d.d. Así por ejemplo, en la especie humana la urolitiasis se observa fundamentalmente en la pelvis renal y en la vejiga urinaria, mientras que en la especie canina la mayoría de las urolitiasis se localizan en la vejiga urinaria (90- 95%).

Consecuencias clínico-patológicas:

En todas las especies (incluida la especie humana) la urolitiasis es principalmente asintomática pero, potencialmente, puede tener consecuencias más desfavorables. A saber:

.Infecciones bacterianas secundarias. Ocasionalmente, estas infecciones pueden afectar retrógradamente a la vejiga urinaria o incluso a los riñones, dependiendo de su localización.

. Necrosis por compresión y ulceración de la mucosa uretral.

.Obstrucción uretral. Ocasionalmente, puede llegar a provocar rotura uretral. La urolitiasis obstructiva es más frecuente en la flexura sigmoidea de la uretra de los rumiantes, en el apéndice vermiforme de los moruecos, en la uretra peneana canina y en cualquier parte de la uretra del gato (macho).

Tipos de urolitiasis

Aunque existen varios tipos principales de urolitiasis, únicamente comentaremos algunos de ellos considerados más representativos o útiles desde un punto de vista docente.

. Estruvita (fosfato amónico-magnésico).

Su prevalencia es especialmente significativa en las especies canina (-57%), felina (-85%) y rumiantes (particularmente en cebaderas). En la especie humana tiene también una prevalencia apreciable (10-15%).

En la especie canina las hembras están más predispuestas que los machos.

En concreto, los cálculos de estruvita suponen -del 80-97% de la urolitiasis en las hembras de esta especie.

En las especies humana y canina el factor predisponente principal para la formación de cálculos de estruvita son las infecciones bacterianas urinarias, particularmente bacterias ureasa positivas como por ejemplo, *Proteus* y *Staphylococcus spp.* La patogenia de este tipo de cálculos se explica porque la ureasa bacteriana transforma la urea en amonio, alcalinizándose de esta manera la orina y permitiendo la insolubilización y precipitación del fosfato amónico-magnésico.

Además, las bacterias pueden favorecer la existencia de núcleos de precipitación iniciales que permitan el desarrollo posterior de cálculos urinarios. -

En el gato doméstico la prevalencia de cálculos de estruvita es similar entre machos y hembras. En esta especie y a diferencia de lo ocurrido en las especies humana y canina, la existencia de infecciones bacterianas urinarias no es un factor predisponente para la existencia de urolitiasis por estruvita. En el caso del gato doméstico se considera que inciden diferentes factores predisponentes, considerándose los aspectos **dietéticos** y de **manejo** como los más importantes en la significativa prevalencia de este problema en esta especie.

Uno de los problemas más importantes de la urolitiasis en el gato doméstico es la **urolitiasis obstructiva**, mucho más frecuente en los machos que en las hembras, y que ocasiona el denominado **síndrome urológico felino** (para más información consultar un texto de patología especializado).

En los rumiantes de cría intensiva (cebaderas) los factores predisponentes principales para el desarrollo de cálculos de estruvita son también de tipo dietético y de manejo.

. **Uratos** (urato amónico principalmente)

La formación de cálculos de uratos en la especie canina es relativamente poco frecuente (- 5 %) pero es especialmente significativa en la raza dálmata, raza en la que aproximadamente el 75% de las urolitiasis son por uratos. Complementariamente, del orden del 60% de las urolitiasis por uratos en la especie canina se observan en esta raza.

Esta predisposición racial se explica por la existencia de una deficiencia genética de uricasa en los perros de esta raza, enzima que transforma el ácido úrico en alantoína; metabolito este último mucho más soluble y fácilmente excretable por la orina que el primero (por esta razón, la concentración de ácido úrico excretado por la orina en perros dálmatas es del orden de 10 veces superior que en el resto de razas caninas).

En la especie humana la prevalencia de urolitiasis por uratos es también relativamente poco importante (- 6%) y, o bien son idiopáticas (sin causa predisponente conocida), o bien se asocian a estados de hiperuricemia.

. **Oxalato cálcico**

En la especie canina la urolitiasis por oxalato cálcico tiene una prevalencia relativamente importante (-19%), pero es mucho más frecuente en la especie humana (del orden del 75%). En esta última especie la predisposición a este tipo de urolitiasis se asocia, en general, a trastornos del metabolismo del calcio (independientemente de su etiopatogenia). También tiene una prevalencia significativa la urolitiasis por oxalato cálcico en la especie ovina.

COLELITIASIS

La colelitiasis tiene una prevalencia poco significativa en los a.a.d.d. Por el contrario, en la especie humana es un problema bastante frecuente (8% en varones y 20% en mujeres). La colelitiasis puede observarse en cualquier nivel del sistema biliar, pero es mucho más frecuente en la vesícula biliar. La mayoría de los cálculos biliares (70-85%) tienen como principal componente el colesterol, siendo el resto sales cálcicas diversas (carbonatos, fosfatos, bilirrubinatos, etc.).

La mayoría de las colelitiasis son asintomáticas (- 70%). Las consecuencias patológicas más importantes de la colelitiasis son:

- . Colecistitis aguda o crónica (con o sin infección bacteriana secundaria: *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, etc.).
- . Obstrucción biliar.