

OSTEOPOROSIS VERTEBRAL INDUCIDA POR CORTICOIDES Y CICLOSPORINA EN UNA PACIENTE CON ENFERMEDAD DE STILL

JULIANA FASSI, LUISA PLANTALECH

Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano, Buenos Aires.

Resúmen Se presenta el caso de una paciente de 29 años quien recibió prednisona y ciclosporina en altas dosis como tratamiento de la enfermedad de Still. Consultó por dolores invalidantes. Se comprobaron fracturas vertebrales múltiples, densidad mineral ósea lumbar descendida en rango de osteoporosis, alta remodelación ósea e hipercalcemia. Fue tratada con pamidronato por vía endovenosa (225 mg en tres meses), calcitonina nasal (200-400 UI/día), tiazidas (25 mg/día) y kinesioterapia. Se obtuvo una rápida disminución del dolor y la paciente se movilizó por sus propios medios. Se discuten estas indicaciones en el marco de los conocimientos actuales sobre enfermedades metabólicas del hueso.

Palabras claves: osteoporosis corticoidea, pamidronato endovenoso, calcitonina, densitometría ósea, marcadores óseos.

Abstract *Vertebral osteoporosis due to high doses of corticoids and cyclosporine in a patient with Still disease.* We report on a 29-year-old patient who received high doses of prednisone and cyclosporine for the treatment of Still disease. She consulted about dorsolumbar pain leading to physical disability. She presented multiple vertebral fractures, decreased lumbar bone mineral density in the rank of osteoporosis, high bone turnover, and associated hypercalcaemia. Cyclosporine and corticoids induced severe changes in bone and mineral metabolism. All patients in treatment with these drugs should undergo radiology, bone densitometry and biochemical determinations of mineral metabolism at the beginning of therapy. Treatment with high doses of intravenous pamidronate (225 mg in 3 months), calcitonin (200/400 IU daily), thiazide (25 mg/daily), and kinesiotherapy mitigated the pain quickly and she recovered motility. We discuss this approach of treating osteoporosis with corticoids and immunosuppressors according to the present knowledge of bone biology.

Keywords: glucocorticoid induced osteoporosis, intravenous pamidronate, calcitonin, bone densitometry, biochemical markers of bone turnover.

Se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de enfermedad de Still, artritis crónica juvenil de presentación en adultos, que ejemplifica las complicaciones esqueléticas derivadas del tratamiento con corticoides y ciclosporinas.

Caso clínico

Una paciente de 29 años consulta por fracturas vertebrales múltiples. Su enfermedad comenzó hace 3 años (1996), cuando se le diagnosticó enfermedad de Still, por lo que recibió altas dosis de corticoides: 80 a 60 mg de prednisona durante seis meses, con disminución hasta llegar a una dosis de manteni-

miento de 8 mg/día. En 1997 presentó una reagudización de su enfermedad, por lo que se aumentó nuevamente la prednisona a 60mg/día y se agregó diclofenac, droga que se discontinuó por hepatitis tóxica. Se disminuyó progresivamente la dosis de prednisona hasta 8 mg/día. Por un nuevo rebrote de la artritis (1999) se incrementaron los corticoides a 80 mg/día y se le asoció ciclosporina 200 mg/día.

Su enfermedad actual comenzó hace 2 meses, en forma espontánea, con intensos dolores a nivel dorsal y lumbar, que le imposibilitaban la deambulacion por sus propios medios. El día de la consulta se encontraba confinada en su cama, con total dependencia para su higiene y alimentación, en posición fetal por la intensidad del dolor. La paciente refería menarca a los 12 años y ciclos menstruales regulares hasta el diagnóstico de la enfermedad de Still, presentando posteriormente amenorrea secundaria de 2 años de evolución.

Al examen físico, estando la paciente en posición decúbito dorsal lateral, se comprobó que la percusión de la columna era dolorosa desde la sexta vértebra dorsal hasta el sacro. Se solicitaron los estudios complementarios mínimos y necesarios por las dificultades en la movilización de la paciente.

Los datos bioquímicos (Tabla 1) indicaron un aumento de la remodelación ósea, puesta en evidencia por la hipercalcemia,

Recibido: 28-III-2000

Aceptado: 14-V-2001

Dirección postal: Dra. Luisa Plantalech, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano, Gascón 450, 1181 Buenos Aires, Argentina.

FAX: (54-11) 4958-4564

e-mail: osteolitalia@osteored.com.ar

TABLA 1

Determinación	Basal	4 meses postratamiento	Valores de referencia
Calcemia	9.1	8.7	8.5-10.5 mg/dl
Fosfatemia	4.4	3.2	2.4-4.7 mg/dl
Índice Ca u/Cr u *	1015.6	177	≤ 110 mg/g
Cross Laps	860	144	10-400 ug/mMol creat.
F.A.T.	488	285	40-260 UI/l
F.A.O.	230	152	< 95 UI/l
FSH	4.1		4-13 mU/ml
Estradiol	13		20-178 pg/ml
25OH Vitamina D	24		10-60 ng/ml
DMO L2-L4	0.691 g/cm ²		
T score / Zscore	- 4.1 / -4.2		
DMO Fémur C.	0.772 g/cm ²		
T score / Z score	-1.9 / -1.9		

*Orina de ayunas.

Valores plasmáticos de calcio, fósforo, 25OH vitamina D, hormona foliculo estimulante (FSH), estradiol y de los marcadores de remodelación ósea: calcio urinario expresado por el índice (Ca_u / Cr_u), fragmentos del colágeno tipo I (Cross-laps), fosfatasa alcalina total (F.A.T.) y ósea (F.A.O.) antes y después del tratamiento con antiresortivos y tiazidas en una paciente con enfermedad de Still y osteoporosis vertebral. Densidad mineral ósea basal (DMO por DEXA) de regiones lumbar (L2-L4) y fémur completo (Fémur C.) expresada en g/cm², T score y Z score. (T score: número de desvíos estandares con respecto al promedio de la masa ósea del adulto joven de igual sexo ; Z score: número de desvíos estandares del promedio de masa ósea correspondiente a igual sexo y grupo etario)

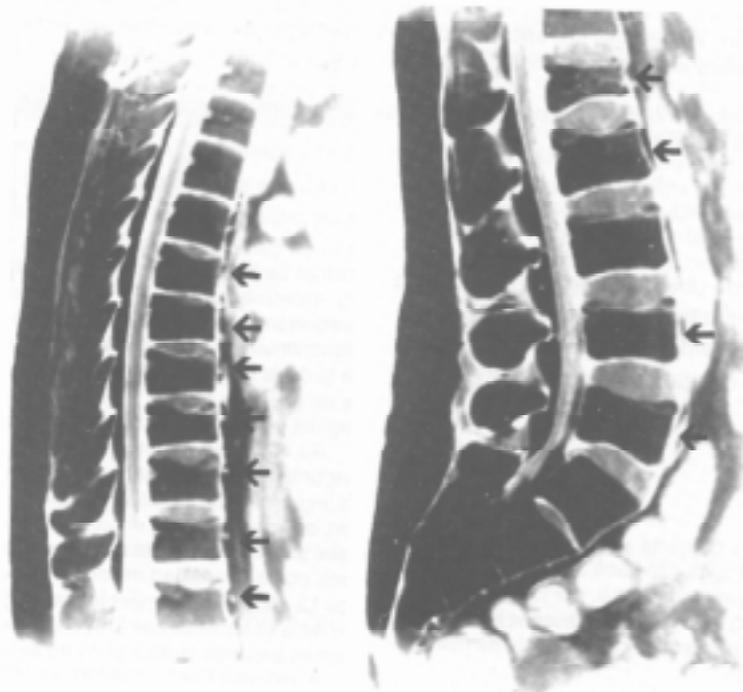


Fig. 1.— Resonancia nuclear magnética del raquis dorsal y lumbar en una paciente con enfermedad de Still, tratada con corticoides y ciclosporinas en altas dosis (T1). Obsérvese las fracturas vertebrales señaladas por las flechas. (D6 a D12; L1-L2-L4-L5).

la elevación de la fosfatasa (total e isoenzima ósea) y de la excreción urinaria de fragmentos del colágeno Tipo 1 (*cross laps*). Además, se infería un hipogonadismo normogonadotrófico e hipovitaminosis D.

Las imágenes de resonancia magnética nuclear (Figura 1) revelaban las múltiples fracturas (D6 a D12, L1, L3 y L4). La densidad mineral de la columna lumbar y la cadera presentaban valores en el rango de osteoporosis y osteopenia, respectivamente (Tabla 1).

Se inició un plan intensivo de tratamiento con 1) calcitonina por vía nasal en dosis de 200/400 UI/días alternos 2) hidroclorotiazida 25 mg/día 3) pamidronato por venoclisis (dos dosis de 90 mg cada una y una tercera de 45 mg, con un mes de intervalo entre dosis), 4) un gramo de calcio elemento por día, 5) kinesioterapia intensiva con electroanalgesia y magnetoterapia. Al mismo tiempo se redujo la dosis de prednisona a 34 mg/día, continuando con ciclosporina 200 mg/día.

A los cuatro meses la paciente presentaba una notable mejoría clínica (Tabla 1) y deambulaba por sus propios medios.

Discusión

La paciente presentó una buena evolución al poco tiempo de iniciado el tratamiento, observándose la desaparición de los dolores y la recuperación de su independencia para la deambulación y el autocuidado. Esta mejoría se atribuye al uso de drogas antiresortivas y al tratamiento fisiátrico.

La calcitonina, en su forma nasal y en altas dosis inhibe la resorción ósea por un efecto directo sobre el osteoclasto activo, y además presenta un efecto analgésico por la liberación de endorfinas¹. El pamidronato endovenoso indicado en altas dosis se ha usado ampliamente en pacientes con mieloma múltiple, enfermedad de Paget e hipercalcemias tumorales, observándose mejorías del dolor, permitiendo una mejor calidad de vida. Su efecto inhibitorio óseo es rápido y persiste en el tiempo. La disminución del componente inflamatorio del hueso alivia el dolor. El uso de los bisfosfonatos por vía intravenosa sortea la barrera intestinal e ingresa directamente en el tejido óseo inhibiendo rápidamente la actividad resortiva². Con el uso de ambas drogas, en esta paciente se obtuvo un descenso de la calciuria y la normalización de otros marcadores de la resorción ósea como los *cross laps*. Las tiazidas se utilizaron con el objeto de aumentar la reabsorción tubular renal de calcio coadyuvando con el tratamiento antiresortivo.

El trabajo conjunto con técnicas de kinesioterapia como electroanalgesia, magnetoterapia y masoterapia en etapas tardías contribuyó favorablemente en la recuperación de la paciente.

Dado que la pérdida ósea más rápida se produce en los primeros meses del tratamiento por las altas dosis de corticoides y ciclosporinas, es fundamental la prevención primaria de todo paciente que será sometido a estos tratamientos. La evaluación basal debería incluir la densitometría ósea y las pruebas de laboratorio del

metabolismo óseo y mineral, para así tomar las medidas preventivas adecuadas.

Existe consenso en que para la prevención de la osteoporosis corticoidea es necesario un aporte de 400 a 800 U/día de vitamina D y 1.5 g/día de calcio³. Otros autores sostienen la necesidad de un tratamiento preventivo con sustitución hormonal.

Una correcta evaluación basal discrimina la terapéutica a adoptar, como en esta paciente en que la importante hipercalciuria hizo necesario el uso de tiazidas junto a los antiresortivos y el uso de vitamina D quedó contraindicado.

Los bisfosfonatos no solamente se han utilizado con éxito en el tratamiento de la osteoporosis metacorticoidea, sino que también fueron indicados en la prevención de la misma principalmente cuando existe alto recambio óseo¹. Con el uso preventivo de pamidronato por vía endovenosa en forma trimestral más un adecuado aporte de calcio, se ha observado aumentos de la densidad mineral ósea, tanto en la columna lumbar como en el cuello femoral (3.2% y 2.2% respectivamente), en contraste con la pérdida ósea con el aporte único de sales de calcio (5.3% en ambos sitios) en pacientes tratados con glucocorticoides⁵⁻⁶. La calcitonina, tanto por vía subcutánea como por vía nasal, también disminuye la pérdida ósea por corticoterapia³⁻⁷.

Comentarios adicionales sobre efectos de la administración de corticoides y ciclosporinas sobre el tejido óseo

La osteoporosis y las consecuentes fracturas son una de las principales complicaciones de la corticoterapia crónica. La pérdida de masa ósea se produce de una manera bifásica, con una primera fase de pérdida rápida, de 8 a 12% en los primeros seis meses, y una segunda fase de pérdida más lenta, de 2 a 5% anual. Esto se observa tanto a nivel del hueso cortical como del trabecular, aunque con predominio de éste último, siendo las principales fracturas, las vertebrales y las costales, sitios ricos en tejido esponjoso⁸.

La pérdida ósea se correlaciona con la dosis diaria de corticoides, la dosis acumulativa y el tiempo de tratamiento. No existe una dosis umbral para la aparición de éstas complicaciones ya que se ve aún a bajas dosis y también por corticoides administrados por vía inhalatoria. Los pacientes que presentan alta remodelación parecen ser más afectados, como por ejemplo los niños, las mujeres postmenopáusicas y los pacientes inmovilizados⁹.

Los corticoides afectan el metabolismo óseo y mineral de diversas formas:⁴

1- Disminuyen la formación ósea por un efecto directo sobre los osteoblastos.

- 2- Aumentan la resorción ósea, probablemente por hiperparatiroidismo secundario y por acción directa sobre los osteoclastos.
- 3- Alteran la absorción de calcio por bloqueo de la actividad de la vitamina D a nivel intestinal.
- 4- Aumentan la excreción urinaria de calcio, por la inhibición corticoidea de su reabsorción tubular.
- 5- Promueven el hipogonadismo secundario por freno hipofisario de la secreción de gonadotrofinas.
- 6- Otros mecanismos involucrados son la disminución de la masa muscular y los probables efectos inhibitorios sobre el sistema de hormona de crecimiento, somatotrofina y factores locales de crecimiento en el tejido óseo como los TGFb.

A nivel de biología celular ósea se ha comprobado que en la primera fase los corticoides incrementan la actividad resortiva de los osteoclastos. En una segunda etapa existiría una disminución de la osteoblastogénesis y osteoclastogénesis. Se ha observado también un incremento de la apoptosis de osteoblastos y osteocitos, esto último también favorecería la osteonecrosis y las fracturas observadas en pacientes tratados con corticoides⁹⁻¹⁰. Estudios recientes *in vitro*, han demostrado que tanto los bisfosfonatos como la calcitonina previenen la apoptosis de los osteoblastos y osteocitos en cultivos de células óseas tratados con corticoides¹¹.

Con respecto a la ciclosporina, los efectos sobre el hueso son menos claros. La ciclosporina produce un aumento de la remodelación ósea con predominio de la resorción y balance óseo negativo, que aparentemente sería mediado por citoquinas¹². Los estudios de histomorfometría ósea en animales muestran osteopenia, efecto dosis y tiempo dependiente. Este incremento de la remodelación ósea se expresa por los niveles de osteocalcina, marcador de la actividad de los osteoblastos¹³. El deterioro de la función renal y el hipogonadismo asociados al uso de esta droga, podrían jugar un papel adicional¹². Recientes estudios demuestran que nuevas drogas inmunosupresoras como el sirolimus, no producen osteopenia y que su asociación con ciclosporina en dosis baja presenta una acción

inmunosupresora adecuada sin inducir pérdida del tejido óseo¹⁴.

Bibliografía

1. Lane N, Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1998; 27: 465-83.
2. Fleisch H. Biphosphonates in bone disease, 2nd ed. London. Parthenon.1995.38-62
3. Libanatti C, Baylink D. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Chest* 1992;102:1426-35.
4. Lane N, Luckert B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1998; 27: 465-83.
5. Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Stoffel M, Devogelaer J. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intermittent intravenous pamidronate: a randomized trial. *Calcif Tissue Int* 1997, 61:266-71.
6. Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous Pamidronate and Calcium: A prospective controlled 1 year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone and Miner Res* 2001; 16: 104-12.
7. Reid I. Glucocorticoid-osteoporosis: mechanisms and management. *Eur J. Endocrinol* 1997; 137: 209-17.
8. Manolagas S, Weinstein R. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1061-66.
9. Weinstein R, Jilka R L, Parfitt A M, Manolagas S C. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblast and osteocytes by glucocorticoids: potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102: 274-82.
10. Weinstein R et al.. Anatomical juxtaposition of apoptotic osteocytes and avascular necrosis in femurs from patients with glucocorticoid excess. *Bone* 1998; 23 (suppl): S 461.
11. Plotkin L, Weinstein R, Parfitt A, Robertson P, Manolagas S, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by biphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 109:1363-74.
12. Epstein S.; Shane E.; Bilezikian, J. Organ transplantation and osteoporosis. *Current Opinion in Rheumatology* 1995; 7:255-61.
13. Epstein S. Post transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res* 1996;11:1-7.
14. Goodman GR, Dissanayake IR, Sodam BR, Gorodetsky E, Lu J, Ma YF, Jee WSS, Epstein S. Immunosuppressant use without bone loss. Implications for bone loss after transplantation. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 72-8.

¡Cuántos hechos, al parecer triviales, han conducido a ciertos investigadores, adecuadamente preparados por el conocimiento de los métodos, a grandes conquistas científicas!

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)

Reglas y consejos sobre investigación científica. Los tónicos de la voluntad. 7ª edición, Madrid, 1935, p 39