

**Delgado Casado N, Tirado Miranda R, Aranda Valle C, Guisado Espartero E, Mejías Real I, Navarro Hidalgo D**

Servicio de Medicina Interna - Hospital Infanta Margarita - Cabra (Córdoba)

## Patrón tomográfico de permeabilidad ósea sugestivo de osteoporosis secundaria

Correspondencia: Raimundo Tirado Miranda - José de la Peña y Aguayo, 21 (bloque 1º-3ºA) - 14949 Cabra (Córdoba)

Correo electrónico: subbetica2007@gmail.com

### Introducción

La OP es una enfermedad generalizada del esqueleto caracterizada por una masa ósea baja y una alteración de la microarquitectura del hueso, con aumento de la fragilidad del mismo y consecuentemente una mayor tendencia a fracturarse<sup>1</sup>. La OP primaria es aquella en la que la disminución de la masa ósea puede ser explicada por los cambios involutivos del envejecimiento, así como por los cambios hormonales que se producen en la menopausia; reservándose el concepto de OP secundaria para la que puede ser causada o exacerbada por otras patologías o medicaciones<sup>2</sup>. La prevalencia de OP secundaria es muy variable, dependiendo de la edad, sexo, grupo racial, etc. Además, no siempre se puede hablar de una causa aislada como origen de muchos casos de osteoporosis, sino que es relativamente frecuente encontrar una etiología multifactorial. Así, mientras la prevalencia de casos de OP secundaria en los varones alcanza el 64%<sup>3</sup>, en mujeres perimenopáusicas la prevalencia está próxima al 50%, disminuyendo después de la menopausia hasta un nivel no desdeñable del 20 al 30%<sup>2</sup>.

La OP es una enfermedad multifactorial a cuya génesis contribuyen numerosos factores genéticos y ambientales; cada factor posee un peso relativamente pequeño en el desarrollo de la enfermedad, a excepción del envejecimiento y la menopausia. Las causas de OP secundaria son múltiples, y abarcan desde enfermedades genéticas, endocrinológicas, gastrointestinales y hematológicas hasta nutricionales y farmacológicas.

Aunque el diagnóstico de OP se establece mediante criterios densitométricos, apoyado en ocasiones por criterios clínicos<sup>4</sup>, existen alteraciones en otras pruebas de imagen –radiología convencional, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM)– que deben hacernos sospechar dicho diagnóstico. Así, muchos casos de OP pueden ser sospechados de manera casual mediante una exploración radiológica por otra causa o en sujetos con fracturas y factores de riesgo para la enfermedad.

El hecho que impulsa a la publicación de este caso clínico en nuestro medio se basa en tres aspectos fundamentales: 1) la importancia de determinadas exploraciones radiológicas distintas a la densitometría ósea en el diagnóstico de la OP y 2) revisión, en términos prácticos, de la epidemiología de la OP secundaria y 3) la necesidad de mantener una alta sospecha clínica en pacientes seleccionados, con negatividad en las pruebas de cribaje habituales, que nos permitan establecer un diagnóstico precoz de enfermedades potencialmente curables y cuyo retraso diagnóstico puede conllevar una alta morbimortalidad.

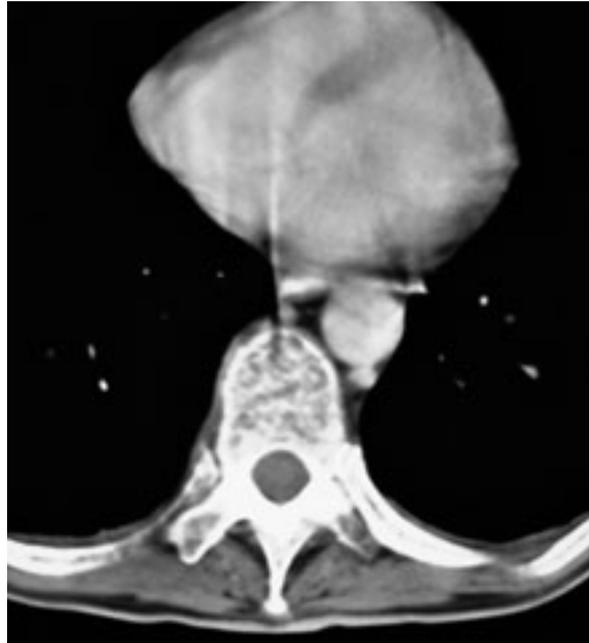
### Caso clínico

Paciente varón de 46 años de edad, alérgico a penicilina y roxitromicina, empresario de profesión, con gran parte de su tiempo laboral en sedestación. Comienza dos meses previos al inicio del estudio con dolor en región dorsal baja de características mecánicas, con irradiación hacia

Figura 1. RM de columna dorso-lumbar. Acuñaamiento vertebral anterior de D7



Figura 2. TC torácica. Patrón permeativo óseo vertebral



región abdominal, que fue tratado con analgesia y relajantes musculares con mejoría parcial. Meses antes había sufrido traumatismo accidental de intensidad moderada en zona costal derecha, con dolor intenso de tipo lancinante que se autolimitó en unas semanas.

### Exploración física

El paciente presentaba un buen estado general, se encontraba orientado sin referir sintomatología neurológica alguna, buena hidratación y perfusión cutáneo-mucosa, eupneico en reposo, con unas cifras tensionales de 140/70 mmHg y una frecuencia cardíaca de 80 lpm, afebril, peso 60 kg, talla 180 cm, IMC 19 kg/cm<sup>2</sup>. La región cervical era normal. Los tonos cardíacos eran rítmicos, sin soplos y el murmullo vesicular estaba conservado. Sin alteraciones a la exploración abdominal y en los cuatro miembros. Discreta cifosis dorsal, con dolor a la palpación en la musculatura paravertebral derecha baja, pero no reproducible en las apófisis espinosas. La maniobra de Lassegue fue negativa. Los genitales externos y caracteres sexuales secundarios eran normales. Adoptaba una postura antiálgica.

### Exploraciones complementarias

El hemograma presentaba una hemoglobina de 11,2 g/dL (valores normales 13-18), hematócrito 31,9% (valores normales 39-54%), volumen corpuscular medio 93,5 fL (valores normales 80-99), con plaquetas y serie blanca dentro de la normalidad. La velocidad de sedimentación globular fue normal. En la bioquímica destacaba urato de 7,2 mg/dL (valores normales 3,40-7), fosfato 4,6

mg/dL (valores normales 2,7-4,5), alanina aminotransferasa 45 UI/L (valores normales 2-41), siendo los valores de la función renal, hormonas tiroideas, hormona paratiroidea, ácido fólico, vitamina B12, parámetros férricos, perfil lipídico, perfil hepático, lactato deshidrogenasa, proteínas, calcio, proteína C reactiva, cortisol y testosterona normales. El estudio de coagulación fue normal así como la excreción de iones en orina. La serología para brucella y las baciloscopias de orina fueron negativas. Los marcadores tumorales digestivos, de pulmón y de próstata fueron normales. El estudio inmunoquímico mostró una hipogammaglobulinemia con valores de IgG 335 mg/dL (valores normales 700-1600), IgA 119 mg/dL (valores normales 70-400), IgM 5 mg/dL (valores normales 40-230). La intradermoreacción de Mantoux fue negativa en su lectura a las 48 y 72 horas.

En la radiografía simple de columna dorsolumbar se observaba un leve acuñaamiento del cuerpo vertebral de D7. La RM dorsal mostró un acuñaamiento anterior de D7 que afectaba fundamentalmente a plataforma epifisaria superior, sin afectación del muro posterior ni masa de partes blandas adyacente (Figura 1). La gammagrafía ósea evidenció un refuerzo en la captación del trazador a nivel de D7 compatible con aplastamiento vertebral. La TC tóraco-abdomino-pélvica no mostró alteraciones en ningún órgano sólido ni adenopatías en ninguna de las cadenas linfáticas estudiadas. No obstante, existía un patrón permeativo óseo prácticamente en todos los huesos, con algunas imágenes de sangrado festoneado endóstico, incluso con interrupción de la cortical (Figura 2).

Tabla 1. Causas de osteoporosis secundaria

Estados hipogonadales	Trastornos endocrinos	Enfermedades gastrointestinales
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insensibilidad a andrógenos</li> <li>- Trastornos de la conducta alimentaria</li> <li>- Amenorrea de las atletas</li> <li>- Hiperprolactinemia</li> <li>- Panhipopituitarismo</li> <li>- Menopausia precoz</li> <li>- Síndrome de Turner y de Klinefelter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acromegalia</li> <li>- Insuficiencia suprarrenal</li> <li>- Enfermedad de Cushing</li> <li>- Diabetes mellitus tipo I</li> <li>- Hiperparatiroidismo</li> <li>- Secreción tumoral de PTH</li> <li>- Hipertiroidismo</li> <li>- Déficits nutricionales de Ca, Mg, vit D</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad celiaca</li> <li>- Gastrectomía</li> <li>- Malabsorción</li> <li>- Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>- Cirrosis biliar primaria</li> <li>- Enfermedad hepática grave</li> <li>- Insuficiencia pancreática exocrina</li> </ul>
Trastornos genéticos	Trastornos hematológicos	Drogas
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemocromatosis</li> <li>- Hipofosfatasa</li> <li>- Osteogénesis imperfecta</li> <li>- Síndrome de Ehler-Danlos</li> <li>- Síndrome de Marfan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mieloma múltiple</li> <li>- Leucemias y linfomas</li> <li>- Mastocitosis sistémicas</li> <li>- Anemia perniciosas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anticoagulantes: heparinas y dicumarínicos</li> <li>- Anticomieles</li> <li>- Ciclosporina y tacrolimus</li> <li>- Drogas citotóxicas</li> <li>- Glucocorticoides y ACTH</li> <li>- Metotrexate</li> </ul>
Enfermedades reumáticas	Trasplante de órganos	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Artritis reumatoide</li> <li>- Espondilitis anquilosante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trasplante de médula</li> <li>- Trasplante de riñón, hígado, pulmón o corazón</li> </ul>	

Ante los hallazgos óseos y manteniendo un alto índice de sospecha clínica, a pesar de no existir hipergammaglobulinemia de aspecto monoclonal se solicitó aspirado de médula ósea que citológicamente fue compatible con gammapatía monoclonal tipo mieloma múltiple (MM). La inmunofijación de orina detectó proteína de Bence Jones tipo *kappa*. Con el diagnóstico de MM tipo Bence-Jones *kappa* estadio IIIB se inició tratamiento poliquimioterápico según el protocolo VAD (Vincristina, Adriamicina y Dexametasona) junto con ácido zolendrónico, durante 4 ciclos, con respuesta parcial. Precisó la colocación de corsé ortopédico para fijar la lesión dorsal, y pautas de cinesiterapia. Posteriormente se realizó autotrasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica como tratamiento de consolidación, y al contar con hermano HLA idéntico, se realizó un trasplante alogénico, con muy buena repuesta, estando el paciente actualmente en remisión completa después de un seguimiento de tres años.

## Discusión

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por una acumulación incontrolada de células plasmáticas clonales en la médula ósea junto con la producción de una inmunoglobulina monoclonal detectable en suero y/o orina. Clínicamente se manifiesta por signos y síntomas derivados de la afectación orgánica como son anemia por insuficiencia medular, disfunción inmune con infecciones recurrentes, lesiones esqueléticas con hipercalcemia y afectación renal<sup>5-10</sup>. Las lesiones óseas pueden tener varios

patrones, siendo la presentación más común las lesiones osteolíticas múltiples, y mucho menos frecuente el desarrollo de una osteopenia difusa<sup>11</sup>, debidas ambas a un aumento de la actividad osteoclastica.

El MM se presenta principalmente en sujetos mayores de 50 años (sólo un 15% en menores de 50 años), con una mediana de incidencia en 65 años, sin diferencia de sexos y siendo más frecuente en la raza negra<sup>6</sup>. En nuestro caso, ni los datos epidemiológicos ni los valores analíticos iniciales eran compatibles con el diagnóstico inicial de MM. La ausencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal o hipergammaglobulinemia, típicas en el MM, junto con una clínica anodina pueden dirigir nuestros esfuerzos diagnósticos hacia otras patologías más probables. Tan sólo el mantener una alta sospecha clínica en pacientes con fractura de baja intensidad y patrón tomográfico de permeabilidad ósea, aunque presenten otros factores para baja masa ósea o incremento del riesgo fracturario, pueden llevar a un diagnóstico correcto.

Las lesiones óseas en el MM se deben a una asincronía entre la formación y la destrucción ósea, donde el incremento de la actividad de los osteoclastos no se encuentra equilibrado por una actividad comparable de formación ósea<sup>12,13</sup>. Las células mielomatosas estimulan la formación y la activación de osteoclastos, debido a la interacción que sucede entre el receptor de activación del factor nuclear  $\kappa B$  (RANK) de la superficie del osteoclasto y el ligando RANKL existente en las células estromales de la médula ósea. Las células mielomatosas aumentan la expresión del RANKL, por

mecanismo de contacto célula-célula<sup>14,15</sup>. La señal RANK-RANKL es normalmente contrarrestada por la osteoprotegerina, la cual disminuye por acción directa de las células mielomatosas<sup>16</sup>. Existe además, en estadios de enfermedad ósea avanzada, una resistencia de las células mielomatosas a algunos quimioterápicos, que en parte podría ser debido a esta misma interacción con los osteoclastos<sup>17,18</sup>.

Los bifosfonatos son un componente esencial en el tratamiento del MM, ya que disminuyen la morbilidad esquelética. En Europa únicamente están aprobados clodronato, pamidronato y zolendronato para pacientes con MM y lesiones osteolíticas. La elección entre ellos depende fundamentalmente de la vía de administración y el tratamiento concomitante del paciente. Tanto pamidronato como zolendronato son igualmente efectivos y su uso es vía intravenosa, con menor duración del tiempo de infusión en este último. Zolendronato ha demostrado capacidad para prevenir el desarrollo de lesiones osteolíticas y disminuir la carga tumoral ósea en pacientes con MM, así como una disminución en el número de fracturas óseas en pacientes con OP<sup>19</sup>.

La OP es una enfermedad tradicionalmente considerada propia de la mujer, pero hoy se conoce que tiene gran importancia en el sexo masculino. En los varones la OP aparece más tarde, debido a su mayor pico de masa ósea en la juventud, y la menor pérdida de masa ósea al carecer de un periodo de pérdida ósea tan marcado como la menopausia en la mujer, por lo que las complicaciones derivadas de la osteoporosis se darán mucho más tarde que en éstas. La OP causante del síndrome de aplastamiento-fractura vertebral difiere en su etiología entre sexos. Mientras que en la mujer postmenopáusicas, el 70-75% de los casos se debe a la propia menopausia, en el varón las formas secundarias constituyen hasta el 50% de los casos. El resto de las formas masculinas de este síndrome se catalogan de idiopáticas<sup>18,20</sup>. Las tres causas más importantes de osteoporosis en el varón son el alcoholismo, el exceso de glucocorticoides (tanto el síndrome de Cushing como el tratamiento crónico con esteroides) y el hipogonadismo<sup>18</sup>, aunque hay que tener en cuenta una larga lista de causas de OP secundaria (Tabla 1). Hay que incidir en la búsqueda de una patología malabsortiva gastrointestinal cuando no encontremos proceso causante de la OP.

En el varón a partir de 70 años, debido a la pérdida de masa ósea asociada con la edad, consideraremos la OP explicada por el mismo envejecimiento, sin incidir en la búsqueda de causas secundarias<sup>20</sup>. No obstante, encontraremos varones menores de 70 años con este tipo de OP y otros de mayor edad en los que la sospecha clínica nos lleve a incidir en la búsqueda de causas secundarias de OP.

En conclusión, las causas de la OP son múltiples, más aún en varones, incluido el mismo envejecimiento, por lo que hay que mantener siempre

una elevada sospecha clínica para, a pesar de los datos clínicos poco específicos, poder llegar a un diagnóstico correcto de la enfermedad de base, disminuyendo así la morbimortalidad del paciente.

## Bibliografía

1. NIH consensus panel: Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
2. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:115-34.
3. Harper KD, Weber TJ. Secondary osteoporosis: diagnostic considerations. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998;27:325-48.
4. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929-36.
5. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma [published correction appears in *N Engl J Med*. 2005;352:1163]. *N Engl J Med* 2004;351:1860-73.
6. Kyle RA, Gertz MA, Witzing TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1207 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
7. International Myeloma working Group: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-57.
8. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fonseca R, Lacy MQ, Geyer S, Lust JA, et al. Thalidomide for the previously untreated indolent or smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2001;15:1274-6.
9. Rajkumar SV, Greipp PR. Prognostic factors in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:1295-314.
10. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and Management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2005;132:410-51.
11. Mundy GR. Myeloma bone disease. *Eur J Cancer* 1998;34:246-51.
12. Hjertener O, Standal T, Borset M, Sundan A, Waage A. Bone disease in multiple myeloma. *Medical Oncology* 2005;23:431-41.
13. Berenson JR. Myeloma bone disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:653-72.
14. Pearce RN, Sordillo EM, Yaccoby S, Wong BR, Liao DF, Colman N, et al. Multiple myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:11581-6.
15. Giuliani N, Bataille R, Mancini C, Lazzaretti M, Barillé S. Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. *Blood* 2001;98:3527-33.
16. Toshiro Matsumoto and Masahiro Abe. *BoneKEY-Osteovision* 2006;3:8-14.
17. Abe M, Hiura K, Wilde J, Shioyasono A, Moriyama K, Hashimoto T, et al. Osteoclasts enhance myeloma cell growth and survival via cell-cell contact: a vicious cycle between bone destruction and myeloma expansion. *Blood* 2004;104:2484-91.
18. Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3431-4.
19. E. Terpos, O. Sezer, P.I. Croucher, García-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009;20:1303-17.
20. Burgess E, Nanes MS. Osteoporosis in men: pathophysiology, evaluation and therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:421-8.