

## OSTEOPOROSIS GRAVE CON APLASTAMIENTOS VERTEBRALES EN DERMATOMIOSITIS JUVENIL. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON ALENDRONATO ORAL

CRISTINA TAU<sup>1</sup>, RICARDO RUSSO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Metabolismo Cálculo y Oseo, Endocrinología y <sup>2</sup>Reumatología, Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires

**Resumen** Los glucocorticoides son usados comúnmente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunes, enfermedades malignas, y en la prevención de rechazo de órganos trasplantados. Un efecto secundario frecuente del tratamiento prolongado es la pérdida de masa ósea que se produce por varios mecanismos y es causa de osteoporosis y fracturas vertebrales. El tratamiento con disfosfonatos ha sido propuesto para esta situación. Presentamos un caso clínico de osteoporosis grave en una niña con dermatomiositis juvenil, que respondió favorablemente al tratamiento con disfosfonatos orales.

**Palabras claves:** osteoporosis, dermatomiositis juvenil, alendronato

**Abstract** *Severe osteoporosis with vertebral crushes in juvenile dermatomyositis. Effect of oral alendronate therapy.* Glucocorticoids are used for the treatment of inflammatory and autoimmune diseases, cancer, and in prevention of organ rejects. A frequent secondary effect of longterm treatment with corticoids is the loss of bone mass, caused by several mechanisms: decrease in the intestinal calcium absorption, increase of the renal calcium excretion at the distal renal tubule, suppressive effect on the osteoblast and also in apoptosis of osteoclasts, inhibition in local production of IGF I (Insulin-like growth factor) and IGF-BPs (binding IGF I proteins necessary for bone metabolism), and decrease on osteocalcin production. Longterm treatment with corticoids is associated with osteoporosis and vertebral fractures. To improve this condition, treatment with bisphosphonates has been proposed. We present here a clinical case of a girl with dermatomyositis and severe osteoporosis with vertebral crushes, who responded well to oral bisphosphonate treatment.

**Key words:** osteoporosis, juvenile dermatomyositis, alendronate

### Caso clínico

Una niña afectada de dermatomiositis juvenil (DMJ) desde los 5 años, consulta a los 11 años y 3 meses de edad por dolores óseos coincidiendo con la tercera recaída de su enfermedad. La misma había comenzado con pérdida generalizada de la fuerza muscular, *rash* típico, aumento de CPK 9350 UI/l (v.n. 5-30), aldolasa 130 UI/l (v.n. <7), LDH 941 UI/l (v.n. 100-300) séricas y cambios típicos en la biopsia muscular. De los antecedentes familiares, se destaca que la madre padece enfermedad de Cushing, y una hermana de artritis reumatoidea juvenil.

Inició tratamiento con metilprednisona a 2 mg/kg/día (30 mg/día), agregándose 4 meses después metotrexate 20 mg/semana. Desde el diagnóstico hasta los 10 años y 6 meses de edad presentó 3 recaídas de la DMJ, con debilidad muscular franca y aumento de niveles plasmáticos de las enzimas musculares. En cada recaída se incrementó la dosis de es-

teroides, 2 mg/kg/día, con posterior descenso paulatino, y a los 8 años de edad se agregó hidroxycloquina 6 mg/kg/día. A los 10 años y 6 meses, presentó debilidad muscular y artritis de rodillas que le imposibilitaban subir un escalón. Al examen físico tenía dolor a la palpación de cuerpos vertebrales dorsales y lumbares, además de vasculitis cutánea. Se indicó nuevamente metilprednisona, 2 mg/kg/día y metotrexate 20 mg/semana. Evolucionó favorablemente, se disminuyó la dosis de metilprednisona, y a los 11 años de edad la metil-prednisona se reemplazó por deflazacort 30 mg/día. La paciente no recibía ningún suplemento de calcio. Su ingesta de lácteos, abundante a los 11 años, había sido escasa a los 5 años de edad. Se agregó vitamina D 2000 UI/día.

A los 7 años su talla había sido de 111 cm (percentilo 3 -10, Z-Score -1.45). A los 11 años y 3 meses de edad, la paciente tenía peso 40.3 kg (P: 75), talla 122.5 cm (P<3, Z-Score -2.44) y signos clínicos de síndrome de Cushing: obesidad centrípeta, hipertricosis, estrías en muslos, abdomen y axilas, caries dentarias y dolor espinal. La dosis acumulada de corticoides hasta este momento era de 30.8 g. Presentaba dolor espinal espontáneo y a la palpación dorsal y lumbar, y radiológicamente se comprobó osteopenia severa con múltiples aplastamientos vertebrales dorsales y lumbares: disminución de altura de los cuerpos vertebrales 3<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup> y 5<sup>a</sup> lumbares y acúñamientos de las 11<sup>a</sup> y 12<sup>a</sup> dorsales, 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup> lumbares (Fig. 1a). La densidad mineral ósea lumbar (L2-L4,

Recibido: 5-I-2006

Aceptado: 7-VIII-2006

**Dirección postal:** Dra Cristina Tau, Metabolismo Cálculo y Oseo, Endocrinología, Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4308-5325 e-mail: cristinatau1@yahoo.com.ar

*Prodigy*, Lunar) era de 0.36 g/cm<sup>2</sup>, Z-score: -5.7, indicando osteoporosis grave. Los datos de laboratorio mostraron aumento de glóbulos blancos (12 100/mm<sup>3</sup>), hemoglobina y plaquetas normales (13 g/dl y 358 000/mm<sup>3</sup>), LDH elevada (459 UI/l), creatinina normal (0.49 mg/ml). Los valores de metabolismo cálcico fueron normales para calcio: 9.4 mg/dl (v.n.: 8.8-10.6), fósforo: 4.4 mg/dl (v.n.: 3.7-5.4), fosfatasas alcalinas totales (FAL): 200 UI/l (v.n.: 100-350), PTH: 33 pg/ml (v.n.: 12-72 pg/ml) e hidroxiprolina urinaria: 61 mg/g de creatinina (v.n.: 98± 32), pero los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (13 ng/ml, v.n.: 15-45) estaban disminuidos, y la calciuria de 24 horas elevada (4.4 mg/kg/día, v.n.: <4 mg/kg/día). Con el consentimiento informado de los padres, se inició tratamiento con alendronato oral 10 mg/día (*Regénesis*, *Elea*), calcio 500 mg y vitamina D 2000 UI/día. Tuvo buena tolerancia y a los 3 meses el dolor espinal espontáneo desapareció, aunque a la palpación persistió hasta los 6 meses.

A los 6 meses de tratamiento (11 años y 9 meses de edad) manifestaba una franca mejoría, las radiografías de columna mostraban signos de remineralización aunque persistían la osteopenia y los acuñaamientos vertebrales. La talla era de 126 cm (percentilo <3, Z-Score -2.32), la densitometría mostraba aumento de 69% de la masa ósea en columna lumbar (L2-L4: 0.61 g/cm<sup>2</sup>, Z-Score -3.1). La hidroxiprolina urinaria (80 mg/g creatinina) y la calciuria (3.3 mg/kg/día) estaban en valores normales.

Al año de tratamiento (12 años y 3 meses), la paciente estaba clínicamente aún mejor, más activa, subía escaleras sin manifestar dolor, las radiografías mostraban las vértebras en remineralización con aumento de alturas de todos los cuerpos vertebrales, solo persistían con acuñaamientos las vértebras 11<sup>a</sup>, 12<sup>a</sup> dorsales y 1<sup>a</sup> lumbar. La masa ósea lumbar recuperó 9% más: L2-L4: 0.64, Z-Score: -2.6, aunque en ese momento la niña presentaba la 4<sup>a</sup> recaída de DMJ con manifestaciones clínicas y aumento de enzimas (LDH 2166 UI/l, CPK: 14244 UI/l). El laboratorio mostraba 25 OHD en el límite inferior del valor normal (14 ng/ml); PTH (22 pg/ml), calcio (10.8 mg/dl), fósforo (5.7 mg/dl), FAL (252 UI/l) y fosfatasas alcalinas óseas (normales 180 UI/l, v.n.: 150-350). Se unificó la dosis de alendronato en una toma semanal de 70 mg, y se aumentó la dosis de vitamina D a 25 000 UI/semana. Ante esta nueva recaída, que mostraba signos de gravedad (discapacidad funcional grado IV, postración), se suspendió el deflazacort y recomenzó tratamiento con metilprednisona 68 mg/día (2 mg/kg/día), iniciando gammaglobulina ev (*Endobulin*) a 2 g/kg/ mensual durante un año, y ciclofosfamida oral 2 mg/kg/día. La mejoría fue lenta pero sostenida. Se constataron frecuentes episodios de hipercalciuria, por lo que debió agregarse hidroclorotiazida 25 mg/día durante 4 meses. La talla era 127 cm y el Z-Score -2.50. A los 2 años de tratamiento con alendronato, la masa ósea lumbar mejoró un 8% (L2-L4: 0.69g/cm<sup>2</sup>, Z-Score -3.1) y la talla fue de 135 cm,

Z-Score -2.56. A los 3 años de tratamiento y coincidiendo con la menarca (14 años y 3 meses de edad), la masa ósea lumbar aumentó 25% más (L2-L4 0.86 g/cm<sup>2</sup>, Z-Score -1.9), pero la talla tuvo muy poco progreso: 136 cm (Z-Score -3.35) (Tabla 1, Fig. 2). Las radiografías mostraban remineralización casi completa de todos los cuerpos vertebrales, sin cuñas vertebrales (Fig 1B). La 25 OHD se normalizó a 27ng/ml. Una medición de *Cross-Laps* urinarios presentó valores elevados para la edad: 1791 µg/mmol/ creatinina (vn: 400-1300), indicando una aceleración de la remodelación ósea, por lo que el metabolismo óseo no estaba siendo bloqueado por acción del tratamiento prolongado con disfosfonatos.

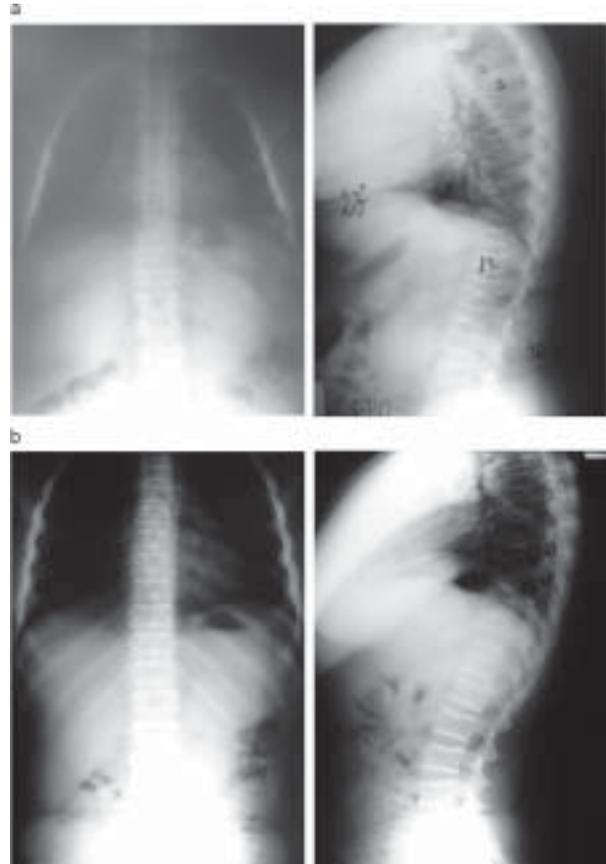


Fig. 1.- a: Rx de frente y perfil de columna dorsolumbar antes de tratamiento. b: Rx de frente y perfil de columna dorsolumbar a los 2 años de tratamiento.

TABLA 1.- Talla, densidad mineral ósea (DMO) lumbar, en valores absolutos y en Z-scores, y dosis acumulada de metilprednisona

Tratamiento con ALD oral (años)	Edad (años)	Talla (cm)	Z-Score de la Talla	DMO Lumbar L2-L4 (g/cm <sup>2</sup> )	Z-Score de la DMO lumbar	CMO (g)	Metilprednisona, dosis acumulada (g)
0	11.3	122.5	-2.44	0.36	-5.7	-	30.8
0.5	11.8	126	-2.32	0.61	-3.0	-	33.0
1	12.3	127	-2.50	0.64	-2.6	-	34.1
2	13.3	135	-2.56	0.69	-3.1	16	49.5
3 (menarca)	14.3	136	-3.35	0.86	-2.1	21.7	Aprox. 50.0

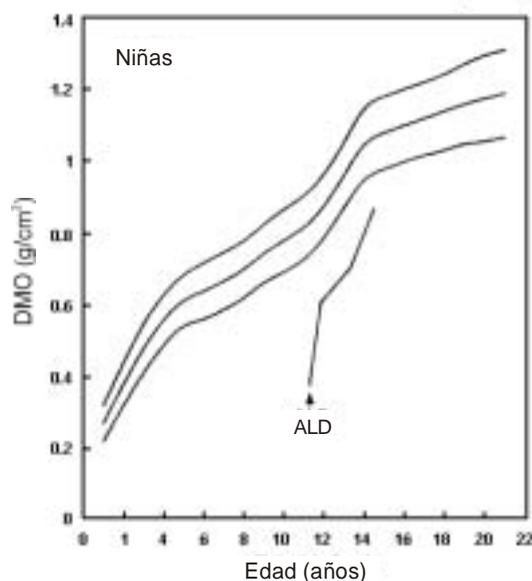


Fig. 2.— Evolución de la densidad mineral ósea (DMO) lumbar en g/cm<sup>2</sup> antes y durante el tratamiento.

## Discusión

La pérdida de masa ósea es un efecto secundario frecuente del tratamiento prolongado con corticoides y se produce por varios mecanismos, a saber: disminución de la absorción intestinal de calcio<sup>1</sup>, aumento de la excreción de calcio a nivel del túbulo distal renal, efecto supresivo de la formación osteoblástica, aumento de la sobrevivencia de los osteoclastos<sup>2</sup>, inhibición de la expresión de IGF I (*Insulin-like growth factor*) y de las IGFbps, proteínas portadoras indispensables para el metabolismo óseo, disminución de la producción de osteocalcina, proteína segregada por el osteoblasto durante la osteogénesis. La osteoporosis, frecuente efecto secundario del tratamiento prolongado con corticoides, se presenta frecuentemente en adultos y niños en el curso de enfermedades reumatológicas, como artritis reumatoidea juvenil, lupus eritematoso sistémico o dermatomiositis<sup>3, 4</sup>. Puede también presentarse antes del tratamiento de la enfermedad de base o en etapas en las que la enfermedad se encuentra en remisión. En estas enfermedades el tratamiento es habitualmente prolongado y la administración de drogas variadas como esteroides, ciclosporina, metotrexate, hidroxiclороquina, gammaglobulina ev, azatioprina, ciclofosfamida, suman un efecto negativo sobre la masa ósea<sup>5</sup>. La osteoporosis de los cuerpos vertebrales puede ocasionar fracturas por compresión que determinan dolor incapacitante en muchas ocasiones<sup>6</sup>. Las causas de osteoporosis son múltiples: factores intrínsecos de la enfermedad de base que tienen acción negativa directa o indirecta sobre el hueso, la cronicidad de la

enfermedad, la inactividad y la inapetencia con escasa ingesta de productos lácteos, proteínas y otros nutrientes necesarios para mantener la salud ósea. A ellos se suma la administración concomitante de drogas que son negativas para el balance cálcico del organismo, como lo son los corticosteroides.

Presentamos una paciente con dermatomiositis juvenil tratada con distintas drogas, que presentó osteoporosis severa con dolores óseos y aplastamientos vertebrales múltiples, y que respondió favorablemente al tratamiento con disfosfonatos orales, calcio y vitamina D.

Los disfosfonatos son drogas que se utilizan ampliamente para el tratamiento de osteoporosis del adulto. Análogas a pirofosfato, cuando se administran por vía oral o parenteral, se adsorben a los cristales de hidroxapatita del hueso volviéndolo resistente a su degradación enzimática. Inhiben principalmente la acción osteoclástica, aunque algún efecto sobre la formación ósea ha sido descrito. Reducen el remodelamiento óseo, que es más rápido en los niños durante el crecimiento comparados con los adultos. Desde hace algunos años su eficacia ha sido bien documentada en pacientes con osteogénesis imperfecta<sup>7</sup>. Aunque su utilización se extiende cada vez más a otras enfermedades, el consenso actual es que se deben usar con cautela en niños, y deben monitorearse los parámetros bioquímicos en forma periódica durante su utilización. En pediatría, el pamidronato endovenoso se ha usado en el tratamiento de hipercalcemias, osteogénesis imperfecta, osteoporosis idiopática juvenil<sup>8</sup>, hiperfosfatasa idiopática o Paget juvenil, osteoporosis corticoidea, osteoporosis por inmovilización, displasia fibrosa poliostótica, enfermedad de Gaucher, miositis osificante e histiocitosis<sup>9</sup>. Existen datos de su utilización en enfermedades reumatológicas como DMJ<sup>3, 10</sup>. El tratamiento con disfosfonatos en niños que padecen osteoporosis corticoidea mejora la masa ósea y disminuye el número de fracturas<sup>10, 11, 12</sup>. En enfermedades reumatológicas, la efectividad de los disfosfonatos orales ha sido descrita<sup>11</sup> antes que se produzca osteopenia, con el objetivo de prevenir la pérdida ósea. Su uso en niños parece ser relativamente seguro aun cuando se usara por largos períodos. Dosis de hasta 20 mg/día de alendronato oral en adultos, dosis de 5 mg/día utilizadas en pacientes pediátricos con peso menor de 40 kg y 10 mg/día en niños con peso mayor de 40 kg, son bien toleradas<sup>13</sup>. Los efectos secundarios del tratamiento oral son cefaleas, náuseas, fiebre, dolor abdominal y dolores óseos. El tratamiento induce también cierto grado de hipocalcemia, que en general es irrelevante. Cuando el tratamiento es prolongado, es necesario realizar un consentimiento firmado por los padres a quienes se les debe explicar que por ahora ningún disfosfonato está aprobado para su uso en niños y que la seguridad a largo plazo es limitada. Nuestra paciente presentaba osteoporosis grave con múltiples aplastamientos verte-

brales dorsales y lumbares que se manifestaban clínicamente por intenso dolor óseo espontáneo en la región espinal. En el transcurso de la terapia con alendronato oral evolucionó muy bien, desapareció el dolor óseo espontáneo a los 3 meses, y recuperó la movilidad hasta llegar a 3 años de tratamiento casi sin secuelas clínicas ni radiológicas del severo desorden óseo que padeció. Si bien la niña era prepuberal durante el primer año de tratamiento, la acentuada recuperación de la masa ósea ha sido probablemente influida también por cambios hormonales de la pubertad. Es de señalar que, aunque la vía endovenosa es considerada de elección en casos de osteoporosis grave espinal con aplastamientos vertebrales<sup>8</sup>, nuestra paciente respondió muy bien a los disfosfonatos orales. Las causas de osteoporosis de nuestra paciente fueron diversas: la enfermedad de base, la escasa actividad física, la escasa ingesta de lácteos, la alta dosis acumulada de corticoides, la concomitante administración de otras drogas, y posiblemente la falta de administración de suplemento de calcio y vitamina D al iniciar el tratamiento corticoideo.

El rol de la ingesta de calcio y vitamina D es conocido como un factor condicionante para la adecuada mineralización del esqueleto durante la niñez. Trabajos publicados<sup>14, 15</sup> sugieren que es necesaria la suplementación de rutina con calcio en niños afectados con enfermedades reumáticas.

La respuesta al tratamiento fue muy favorable en nuestra paciente, y propone una alternativa en la osteología pediátrica para el tratamiento de la osteopenia secundaria a dermatomiositis, con bisfosfonatos, vitamina D y calcio, siendo éstos efectivos para los casos de osteoporosis corticoidea muy grave en el contexto de una enfermedad reumática como la presentada en este caso.

**Agradecimientos:** Se agradece a Laboratorios Elea Argentina que ha provisto gentilmente el alendronato para el tratamiento de la paciente, y colaboración en los gastos de publicación.

## Bibliografía

1. Reid IR. Glucocorticoid osteoporosis-mechanisms and management. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 209-17.
2. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102: 274-82.
3. Stewart WA, Acott PD, Salisbury SR, Lang BA. Bone mineral density in juvenile dermatomyositis: assessment using dual x-ray absorptiometry. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2294-8.
4. Alsufyani KA, Ortiz-Alvarez O, Cabral DA, et al. Bone Mineral Density in children and adolescents with systemic lupus erythematosus, juvenile dermatomyositis, and systemic vasculitis: relationship to disease duration, cumulative corticosteroid dose, calcium intake and exercise. *J Rheumatol* 2005; 32: 729-33.
5. Shane E, Epstein S. Immunosuppressive therapy and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab* 1994; 5: 169-75.
6. Perez MD, Abrams SA, Koenning G, Stuff JE, O'Brien KO, Ellis KJ. Mineral metabolism in children with dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994; 21: 2364-9.
7. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G and Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 947-52.
8. Hoekman K, Papapoulos SE, Peters ACB, Bijvoet OLM. Characteristics and biphosphonate treatment of a patient with Juvenile Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 952-6.
9. Allgrove J. Biphosphonates. *Arch Dis Child* 1997; 76: 73-5.
10. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1960-6.
11. Saag K, Emkey R, Schnitzler TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 292-9.
12. Gandrud LM, Cheung JC, Daniels MW, Bachrach LK. Low dose intravenous pamidronate reduces fractures in childhood osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 887-92.
13. Ward LM, Denker AE, Porras A, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of alendronate 35 and 70 milligram tablets in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4051-6.
14. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increase in bone mineral density in children. *N Eng J Med* 1992; 327: 82-7.
15. Warady BD, Lindsley CB, Robinson FG, Lukert BP. Effects of nutritional supplementation on bone mineral status of children with rheumatic disease receiving corticoid therapy. *J Rheumatol* 1994; 21: 530-5.

----

*Facts are the air of science. Without them you never can fly.*

Los hechos son el aire de la ciencia. Sin ellos nunca se puede volar.

Ivan Pavlov (1849-1936)  
Premio Nobel 1904