

EVALUACION CLINICA, HUMORAL Y CENTELLOGRAFICA DE UN BISFOSFONATO COMO POSIBLE TRATAMIENTO EN DOS CASOS DE DISPLASIAS DIAFISARIAS: LAS ENFERMEDADES DE RIBBING Y CAMURATI-ENGELMANN

ZULEMA S. de RUBIN, GUALTERIO GHIRINGHELLI, JOSÉ L. MANSUR

Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.

Resumen: Se presenta la evolución a corto plazo de 2 casos de displasias diafisarias, uno de enfermedad de Ribbing y el otro de Camurati-Engelman, tratados con pamidronato disódico, por vía oral. El diagnóstico se verificó por el cuadro clínico, bioquímico y radiológico, este último mostrando el típico engrosamiento de las corticales diafisarias. Aunque tratándose de patologías condensantes, la medicación se administró porque ambos casos presentaban recambio óseo acelerado, evidenciado por los marcadores bioquímicos del metabolismo fosfo-cálcico y la hipercaptación en la centellografía esquelética. El bisfosfonato produjo mejorías clínicas, reduciendo el dolor óseo, mejorando la deambulación de las pacientes y normalizando la actividad metabólica. Se consideran a estos efectos como francamente positivos en estas displasias, carentes de tratamiento específico.

Palabras clave: enfermedad de Ribbing, enfermedad de Camurati-Engelmann, pamidronato

La *Enfermedad de Ribbing*, descrita por este autor en 1949, con el nombre de Esclerosis Diafisaria Múltiple, es una entidad poco común, de tipo heredo-familiar, caracterizada por un exceso de aposición ósea¹. Se presenta en edades post-puberales, y es importante para el diagnóstico diferencial la falta de compromiso neuromuscular, con la conservación de la marcha. Otras características son la poca extensión esquelética, pudiendo presentarse en forma asimétrica en un comienzo. Aún se discute si se trata de una enfermedad independiente heredada en forma autosómica recesiva, o una forma de evolución más benigna, del adulto², de la *Enfermedad de Camurati-Engelmann* o Displasia

Diafisaria Progresiva (DDP), anteriormente descrita^{3,4} en 1929.

La *Enfermedad de Camurati Engelmann* es un raro trastorno genético heredado en forma autosómica dominante⁽⁵⁾. Las características clínicas mas relevantes son su temprana edad de aparición, entre los 4-12 años de edad. La dificultad en la marcha, atrofia y debilidad muscular, fatigabilidad, dolor e hipersensibilidad predominantes en miembros inferiores (dolores osteocopos) completan el cuadro clínico. Radiológicamente, se observa el engrosamiento cortical diafisario (peri y endostal), con compromiso metafisario y epífisis libres, lesiones habitualmente simétricas. Es raro el compromiso en pies, manos, pelvis, costillas, clavículas y escápulas, pero ocasionalmente toma la base de cráneo. La Tomografía Computada muestra procesos osteoescleróticos de aparición irregular⁶. En es-

Dirección Postal: Dra. Zulema S. Rubin, Sección de Osteopatía, Hospital de Clínicas, Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina

tos pacientes, el electromiograma tiene características miopáticas. La biopsia muscular revela las siguientes anomalías: Atrofia de fibras musculares aisladas, acumulación de fibrillas colágenas en el endomisio, engrosamiento de la membrana basal perivascular⁷. También se le han descrito alteraciones de las células mononucleares, hecho sugerente de un desorden inmunológico en su patogénesis⁸.

Estas patologías carecen de un tratamiento específico. Por ello, se describe en dos casos diagnosticados, su evolución bajo el tratamiento con pamidronato disódico oral, una medicación que es activa sobre el metabolismo fosfo-cálcico.

Caso Clínico de enfermedad de Ribbing

Paciente del sexo femenino, caucásica, de 69 años de edad, derivada a nuestro servicio por presentar una elevación persistente de las cifras de fosfatasa alcalina sérica y con dolores osteocópicos de jerarquía, en miembros inferiores.

Entre los antecedentes personales se destacan los de hipertiroidismo, tratado con radioyodo, pero posteriormente se vuelve hipotiroidea. Es medicada actualmente con levotiroxina, 200 ug/día. Presenta un bloqueo A-

V completo, con arritmia severa, llevando un marcapaso desde hace 8 años. Tiene episodios de litiasis biliar y un cuadro de espondilo-artrosis severa en vértebras lumbares. La radiología muestra, como hallazgo positivo, el engrosamiento marcado de las corticales diafisarias en ambos fémures, tibias, peronés y metatarsos. El estudio centellográfico del esqueleto, con ^{99m}Tc MDP, evidencia hipercaptación uniforme y simétrica en las áreas esqueléticas antes mencionadas (foto 1).

Las variables bioquímicas de laboratorio, tales como calcemia, fosfatemia, calciuria en orina colectada durante 24 hs, y creatinina sérica arrojaron cifras dentro del rango normal. En cambio, se observó un discreto aumento de la hidroxiprolina urinaria de 60 mg/24hs (normal hasta 40 mg/24hs) y una franca elevación de la fosfatasa alcalina a 57 UKA (normal hasta 15 UKA). La osteocalcina también estaba elevada, 40 ng/ml (normal hasta 15,7 ng/ml).

Tanto la centellografía como el aumento de los marcadores del recambio metabólico óseo mostraban una fase activa de la enfermedad, por lo que se decidió iniciar tratamiento con pamidronato, en dosis de 400 mg/día (4 cápsulas blandas con cubierta gastro-resistente) y un suplemento de calcio oral 1g/día, para prevenir el posible hiperparatiroidismo secundario a las dosis altas del bisfosfonato. Luego las dosis se redujeron progresivamente hasta los 200mg/día.

Al mes se observó la normalización en las cifras de la hidroxiprolina urinaria, manteniéndose en ese rango aún después del año de tratamiento (Figura 1). La fosfatasa alcalina sérica igualmente descendió de 57

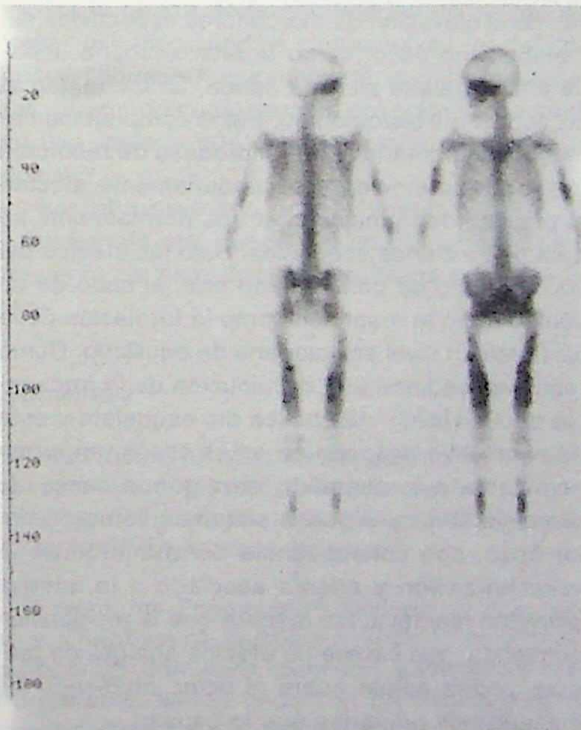


Foto 1: Centellograma óseo de la paciente con enfermedad de Ribbing. Obsérvese la captación aumentada de ^{99m}Tc MDP en el área cortical de ambas tibias y también en fémures e ilíacos.

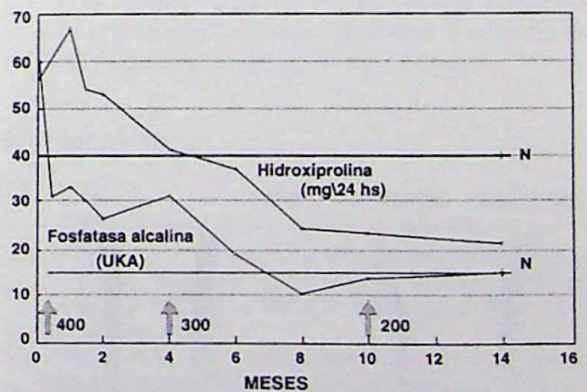


Figura 1: Evolución del metabolismo óseo en un caso de enfermedad de Ribbing tratado con pamidronato oral (Las flechas indican los cambios posológicos y a la derecha de las mismas la dosis diaria). La hidroxiprolina urinaria expresa la actividad de la resorción ósea y la fosfatasa alcalina expresa la formación ósea. N = rango superior normal para cada variable.

UKA basal a 21 UKA en dicho período, como asimismo la osteocalcina, que llegó a cifras 8 ng/ml (ver tabla adjunta).

La centellografía mostró, luego de un año de tratamiento, una menor intensidad de la captación (comparativamente a la basal).

La densidad mineral ósea (DMO) del fémur proximal, medido por DEXA, se mantuvo siempre en valores altos.

Caso Clínico de enfermedad de Camurati-Engelmann

Se trata de una paciente de sexo femenino, de 17 años de edad; 1,47 m de altura, 32 kg de peso corporal, y aparición de su menarca a los 15 años. Presenta las características clínicas antes descritas, con una creciente dificultad para la deambulación.

La radiología permite ver el engrosamiento simétrico e irregular de diáfisis de tibias, fémures y humeros (foto 2). El laboratorio muestra los siguientes resultados: calcemia 9 mg%; fosfatemia 4,8 mg%; calciuria 27 mg/24 hs; fosfatasa alcalina sérica 32 UKA; hidroxiprolina urinaria 95 mg/24 hs y creatininuria 447 mg/24 hs. La centellografía ofrece imágenes de múltiples focos de hipercaptación en los huesos radiológicamente afectados⁽⁹⁾. Se midió la DMO en columna lumbar, L2-L4,

2.010 g/cm², cifra que representa el 167,5% más que el promedio de la mujer adulta joven. El DMO de cuello femoral da 1.365 g/cm², 139,3% de la adulta joven. En el triángulo de Ward se obtuvo 0,765 g/cm², 84,0% más que la adulta joven. En trocánter, 0,748 g/cm², un 94,6% superior al promedio de la adulta joven y en el esqueleto total, 1.476 g/cm², 130,6% más.

En este caso el cuadro clínico y radiológico apoyan el diagnóstico presuntivo. Dado que también en este caso, las cifras elevadas de hidroxiprolina urinaria, fosfatasa alcalina sérica y la centellografía ósea revelaban una fase metabólicamente activa de la enfermedad, se inicia el tratamiento con pamidronato oral, en dosis de 100 mg (1 cápsula), más 1 g de calcio elemental diarios. Se intenta mejorar la sintomatología dolorosa y frenar la frecuencia de recambio óseo.

Después de dos meses de tratamiento, la deambulación mejoró y cedió significativamente el dolor espontáneo. No hubo modificaciones de la fosfatasa alcalina. A los seis meses se observó una notoria disminución de la hidroxiprolina urinaria, 48 mg/24 hs, con escasa reducción de la fosfatasa alcalina, a 26 UKA, sin cambios notables en la centellografía.

Discusión

El recambio óseo acelerado, evidenciado a través de la elevación de marcadores específicos del metabolismo óseo, como la hidroxiprolina urinaria y la fosfatasa alcalina sérica, fundamentan la utilización del bisfosfonato. Estos compuestos tienen efecto primario sobre el proceso de resorción ósea, al que inhiben y secundariamente afectan al proceso de formación, ya que normalmente se trata de funciones acopladas. Bajo los efectos del uso continuo de pamidronato oral, al cabo de un tiempo tanto la resorción como la formación ósea alcanzan un nivel estacionario de equilibrio. Como resultado se tiene una disminución de la frecuencia de activación metabólica del esqueleto y este es el objetivo deseado en estos casos, en forma semejante a lo sucedido en algunos casos de displasia fibrosa. Algunos síntomas como el dolor óseo, son consecuencia del aumento de la vascularización y edema asociado a la intensa actividad resorptiva. De manera que la medicación empleada, que carece de efectos analgésico propios, podría actuar sobre el dolor inhibiendo los mecanismos primarios que lo causan.

En ambos tipos de displasias diafisarias, se encuentra un franco aumento de la aposición ósea, según se evidencia por los métodos de imágenes empleados y por las determinaciones de la

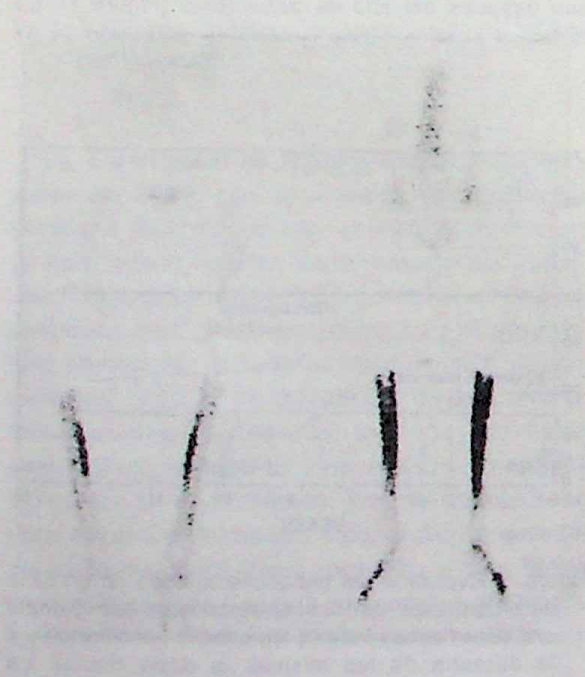


Foto 2: Centellograma óseo de la paciente con enfermedad de Camurati-Engelmann, con aumento de captación en áreas corticales diafisarias, especialmente en ambas tibias.

DMO en regiones esqueléticas con predominio de hueso trabecular y cortical. La administración de drogas antiosteolíticas como el pamidronato, consigue disminuir dicho exceso de formación por un mecanismo no bien dilucidado. Posiblemente a través del efecto inhibitorio secundario sobre los osteoblastos y la formación ósea, o quizás por la inhibición metabólica general que produce una vez que tanto la resorción como la formación encuentran un estado de equilibrio. El hallazgo no es sorprendente ya que un efecto similar se observa en las metástasis tumorales blásticas.

En cuanto a las dosis, se han utilizado dos niveles posológicos distintos. Los bisfosfonatos presentan una muy baja absorción (alrededor del 1%) y la sintomatología clínica está más relacionada con el grado de actividad resorptiva de la enfermedad que con la posología. Sin embargo las dosis menores se prefieren para mejorar la tolerabilidad. A raíz del mantenimiento de la efectividad al reducir las cantidades diarias administradas en la paciente con enfermedad de Ribbing, se usaron solo 100 mg/día en la de Cammurati-Engelmann. En los casos aquí tratados ambos esquemas parecieron adecuados.

Por la rareza de la enfermedad no es posible lograr estudios clínicos comparativos, ni del tipo dosis-respuesta. En intentos terapéuticos anteriores, utilizando corticoterapia prolongada, se obtuvo una mejoría que desapareció al disminuir las dosis⁹⁻¹¹.

Por ello creemos que la administración de pamidronato oral puede ser de utilidad en el tratamiento de este tipo de displasias condensantes.

Summary

Clinical, humoral and centellographic assessment of pamidronate as potential treatment of diaphyseal dysplasia: Ribbing and Cammurati-Engelmann diseases

Cammurati-Engelmann's Disease or Progressive Diaphyseal Dysplasia (PDD), is a rare autosomal dominant disorder, sometimes non hereditary, which begins in childhood, and is characterized by symmetrical excess of osseous apposition in diaphysis and metaphysis of long bones. In severe cases skull and vertebrae could be involved. Clinically, patients refer limb pain,

muscular weakness and atrophy, easy fatigability and waddling gait. Later on, S. Ribbing described an illness that he thought was a separate entity with sclerosis and enlargement of diaphysis of femora and tibiae, which begins after puberty, is less extensive, not always symmetric and without gait or neurological involvement. Some authors think it may be an adult form of the PDD. As no specific treatments are available we report one case of each entity, treated with the bisphosphonate pamidronate, by the oral route.

A white female, 69 years old, with clinic and radiology of Ribbing's Disease, had positive scintigraphy in the affected areas and elevated bone biochemical markers: Serum alkaline phosphatase (SAP): 57 UKA. Total urinary hydroxyproline (THP): 60 mg/24 h. Bone Gla protein (BGP): 40 ng/ml. Considering the high bone turnover treatment with oral pamidronate, 400 mg/day plus Calcium 1g/day was started, dose was then progressively reduced. After two months pain almost disappeared, and THP became normal: 14 mg/24 h; with normalization of BGP values: 8 ng/ml, and a decrease of SAP: 21 UKA. ^{99m}Tc MDP uptake by affected bones decreased after 1 year of treatment.

Because of these results we decided to begin treatment in a white female 17 years old, 32 kg weight, 1.47 m height with PDD characteristics and also a high bone turnover (THP: 95 mg/24 h, SAP: 32 UKA). After six months of Calcium 1g/day, given with meals, and oral pamidronate 100 mg/day, she became painless with normal strength and gait, almost normalization of THP (48 mg/24 h). Although a small decrease of SAP, and no changes in scintigraphy. These results obtained with pamidronate suggest that it may be useful to treat dysplasias with high bone turnover.

Bibliografía

1. Ribbing S. Hereditary, multiple, diaphyseal sclerosis. *Acta radiol* 1949; 31: 522-536.
2. Shier K, Krasisky G, Ellis B, Berant M. Ribbing's disease: radiographic correlation and comparative analysis with Engelmann's disease. *J Nucl Med* 1987; 28: 244-8.
3. Camurati M. Di un raro caso di osteite simmetrica ereditaria degli arti inferiori. *Chir Organi* 1922; 6: 662-665.
4. Engelmann G. Ein fall von osteopathia hyperostotica (sclerotisans) multiplex infantilis. *Fortschr Roentgenstr* 1929; 39: 1101-6.
5. Naveh Y, Kaftori J, Alon V, Ben-David J. Progressive diaphyseal dysplasia: Genetics and clinical and radiologic manifestations. *Pediatrics* 1984; 74: 399-405.

6. Kaftori J, Kleinhaus V, Naveh Y. Progressive Diaphyseal Dysplasia (Camurati Engelmann): Radiographic follow up and CT findings. *Radiology* 1987; 164: 777-82.
7. Naveh Y, Ludatshcer R, Alon V, Sharf B. Muscle involvement in progressive diaphyseal dysplasia. *Pediatrics* 1985; 76: 944-9.
8. Naveh Y, Pollack S, Naveh Y, Katz R. Immunological Investigations in 2 families with progressive diaphyseal dysplasia. *J Rheumatol* 1989; 16: 1259-62.
9. Kumar B, Murphy WA, Whyte MP. Progressive diaphyseal dysplasia (Engelmann's Disease): Scintigraphic-radiographic-clinical correlations. *Radiology* 1981; 140: 87-92.
10. Verbruggen L, Bossuyt A, Schrevel R, Somers G. Clinical and scintigraphic evaluation of corticosteroid treatment in a case of progressive diaphyseal dysplasia. *J Rheumatol* 1985; 12: 809-813.
11. D'Addabbo A, Macarini L, Rubini G, Rubini D, Salzillo F, Lauriero F. Correlation between bone imaging and the clinical picture in two unsuspected cases of Progressive Diaphyseal Dysplasia (Engelmann's Disease) *Clin Nucl Med* 1993; 18: 324-328.