

Tratamiento de un caso de paraplegia pagética con clodronato y calcitonina

G. GIRONA CHENOLL*, J. BELTRÁN FÁBREGAT**, I. MÁÑEZ AÑÓN* y M. JORDÁ LLONA*

*Especialista de Medicina Física y Rehabilitación. **Especialista de Reumatología. Hospital General de Castellón.

Resumen.—La afectación del raquis en la enfermedad ósea de Paget (EOP) es frecuente. La compresión o afectación medular es excepcional, pero constituye una de las complicaciones más graves. Se presenta el caso de un varón de 57 años que, tras seis años de evolución de su EOP, inicia cuadro de debilidad lentamente progresiva en miembros inferiores, siendo diagnosticado de mielorradiculopatía dorsal de origen pagético. Cuando ingresó en la sala de Rehabilitación la marcha resultaba imposible y se había descartado cirugía descompresiva. Se detectó importante actividad reabsorptiva ósea con fosfatasa alcalina de 3018 UI (98-279), por lo que se inició pauta de clodronato intravenoso durante cinco días, seguido de clodronato oral, observándose recuperación progresiva de la movilidad de miembros inferiores y alcanzándose a los tres meses del inicio del tratamiento farmacológico y fisioterápico un radio de marcha de 50 metros con descenso de la cifra de fosfatasa alcalina a 1/3 de los valores iniciales.

El desarrollo de inhibidores específicos de la resorción ósea ha conseguido modificar el curso de la EOP y constituyen el tratamiento de elección cuando aparecen complicaciones neurológicas. La mejoría rápida con el tratamiento conservador orienta hacia una patogenia vascular, consiguiéndose una redistribución del flujo sanguíneo desde las vértebras pagéticas hiperactivas hacia la médula y eliminándose el fenómeno de isquemia medular previo. La evolución del paciente concuerda con la de otros casos publicados, haciendo innecesaria la cirugía, que se reserva para casos en los que los síntomas neurológicos tienen un comienzo agudo o fracasa el tratamiento conservador.

Palabras clave: *Paget. Paraplejía. Difosfonatos. Calcitonina.*

TREATMENT OF ONE CASE OF PAGETIC PARAPLEGIA WITH CLODRONATE AND CALCITONIN

Summary. —Rachis involvement in Paget's bone disease (PBD) is frequent. Spinal cord compression or involvement is rare, but is one of the most serious complications.

A case of a 57 year old male is presented. After 6 years of development of his PBD, a picture of slowly progressive weakness in the lower limbs began and the patient was diagnosed of Pagetic dorsal myeloradiculopathy. When he was admitted to the Rehabilitation ward, gait was impossible and decompression surgery had been discarded. Significant bone resorption activity with alkaline phosphatases of 3018 IU (98-279) was detected so that it was decided to initiate a regime of intravenous clodronate for 5 days, followed by oral clodronate. Progressive recovery of the lower limb movement was observed and a walking radius of 50 meters with a decrease in the alkaline phosphatase at 1/3 of the initial values was reached at 3 months of initiating drug treatment and physiotherapy.

The development of specific bone resorption inhibitors has succeeded in modifying the PBD course and it is the treatment of choice when neurological complications appear. The rapid improvement with conservative treatment orients towards a vascular pathogeny, obtaining a redistribution of the blood flow from the hyperactive Pagetic vertebrae towards the spinal cord and eliminating the previous spinal cord ischemia phenomenon. The course of the patient is in accordance with that of other cases published, making surgery unnecessary. This is reserved for cases in which the onset of the neurological symptoms is acute or when conservation treatment has failed.

Key words: *Paget. Paraplegia. Biphosphonates. Calcitonin.*

INTRODUCCIÓN

La afectación del raquis en la enfermedad ósea de Paget (EOP) es frecuente (1). La afectación medular es excepcional, pero constituye la complicación más grave. Su localización es preferentemente dorsal media, debido a la estrechez del canal raquídeo a ese nivel (2). Presentamos un caso de mielopatía en el que

se objetivó una excelente respuesta clínica y bioquímica al tratamiento médico con bifosfonatos de segunda generación y calcitonina.

CASO CLÍNICO

Varón de 57 años que acudió al Servicio de Rehabilitación, remitido por su médico de familia, en marzo de 1999 por presentar un cuadro de paraparesia, precisando desde agosto de 1998 silla de ruedas. Seis años antes había sido diagnosticado casualmente de EOP, sin que recibiera tratamiento por permanecer asintomático. Refería desde hacía dos años un cuadro de pérdida de fuerza lentamente progresiva en miembros inferiores (MMII), por el que había sido estudiado en 1997, siendo diagnosticado de mielorradiculopatía L4-S1 bilateral por estenosis de canal dorso lumbar de origen pagético. La cirugía descompresiva fue contraindicada por la extensión de la enfermedad.

En la exploración clínica al ingreso resaltaba espasticidad de MMII con clonus agotable en miembro inferior izquierdo, reflejo cutáneo plantar extensor bilateralmente, reflejos osteotendinosos presentes, no era evidente un nivel sensitivo, observándose hipoes-tesia superficial y profunda en territorios L4, L5 y S1 a nivel bilateral y abolición de la sensibilidad vibratoria y artrocinética. No había alteración esfinteriana. La movilidad voluntaria estaba conservada en miembros superiores; en MMII la función motora residual no resultaba funcional por el trastorno sensitivo siendo imposible la bipedestación y la marcha. El Índice de Barthel era de 40. El paciente precisaba silla de ruedas y no conseguía realizar las transferencias sin ayuda. Se adaptaron bitutores largos que le permitían bipedestación y marcha con andador en trayectos cortos.

En el estudio radiológico y gammagráfico se apreciaba una afectación polioestótica (cervical, dorsal, lumbar, sacroiliacas, sacro, pelvis, 1/2 proximal de fémur derecho, escápula y húmero derechos, costillas 10.^a, 11.^a y 12.^a). La resonancia magnética de columna dorso lumbar demostraba cambios de intensidad de señal en los somas vertebrales con pérdidas de altura en la porción central de los mismos. En columna dorsal existía una estenosis de canal generalizada, más patente en los niveles D10, D11 y D12 en los que existía un abombamiento del muro posterior vertebral (Fig. 1). La resonancia magnética cervical mostraba un estrechamiento segmentario a nivel de la 3.^a y 5.^a vértebras, por retropulsión del muro posterior, sin cambios en la morfología medular. La posibilidad de evolución de las complicaciones neurológicas y un índice de actividad elevado con fosfatasas alcalinas (FA) de 3018 UI (98-279) nos llevó a consultar con el Servicio de Reumatología que indicó tratamiento con clodronato intravenoso (300 mg/día diluidos en

Fig. 1.—Imagen de Resonancia Magnética Dorsal donde se observan, a nivel de las vértebras pagéticas, estenosis de canal y mielomalacia.

500 ml de suero fisiológico en infusión continua de seis horas, durante cinco días), seguido de clodronato oral (800 mg/día en dos tomas). El tratamiento tuvo que ser suspendido a la semana debido a los efectos secundarios (dispepsia, anorexia) y a la complicación con una enfermedad respiratoria intercurrente; pese a ello el paciente obtuvo mejoría pudiendo deambular al alta unos 10 metros con bitutor largo en el miembro inferior derecho y con andador.

En visita de control un mes más tarde es ingresado en el Servicio de Reumatología, reiniciándose tratamiento con clodronato oral (800 mg/día), calcitonina de salmón nasal (200 UI/día), 1- α -25-dihidroxicolecalciferol (0,25 mcg), 500 mg de calcio elemento y omeprazol (20 mg/día), así como una pauta de tratamiento fisioterápico. Durante la 2.^a semana de tratamiento fue evidente la recuperación de movilidad en MMII, logrando levantarse de una silla sin ayuda y manteniendo bipedestación sin aparatos. Durante la 3.^a semana, el paciente había logrado dar unos pasos con andador y después del 3.^{er} mes era capaz de desplazarse 50 metros con andador y vencer resistencia con todos los grupos musculares de MMII. El radio de marcha estaba limitado por claudicación o fatigabilidad. La evolución de los parámetros biológicos fue paralela a la mejoría clínica y se muestra en la figura 2. Actualmente lleva 12 meses de tratamiento, con buena tolerancia y estabilización de la mejoría clínica.

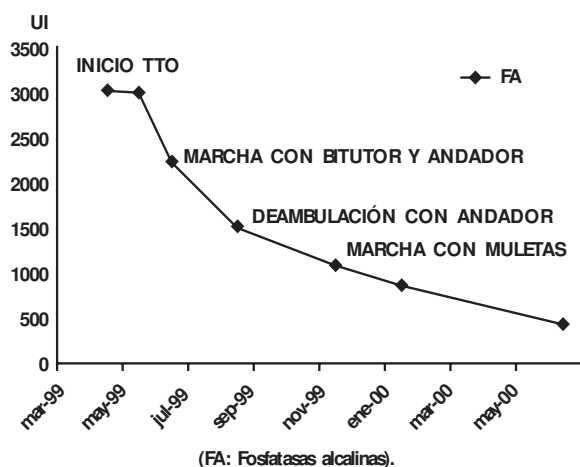


Fig. 2.—Evoluci3n de los parámetros biológicos y funcionales

DISCUSI3N

La posibilidad de compresi3n medular en el curso de la EOP es excepcional, pero constituye la complicaci3n m3s grave. Su localizaci3n es preferentemente cervical y dorsal media (1). Clínicamente se trata de una paraparesia de instauraci3n progresiva, que puede acompañarse de un síndrome lesional discreto con dolores costales o en cintur3n, trastornos sensitivos leves y trastornos esfinterianos tardíos (2-4). Cuando se sospecha, la tomografía axial o la resonancia magnética tienen una indicaci3n preferente (2), ya que permiten precisar la localizaci3n, extensi3n y elementos anatómicos responsables de la compresi3n. Varios mecanismos parecen asociarse en la génesis de la alteraci3n medular: la estenosis del canal central y lateral por ensanchamiento de las vértebras y pagetizaci3n del ligamento amarillo, el edema de partes blandas, la distensi3n de los vasos epidurales debido a la actividad de la EOP y un fenómeno de isquemia medular resultante de la compresi3n parcial de las arterias nutrientes y/o de un robo vascular por las altas necesidades de vascularizaci3n del hueso pagético (1, 2, 4-8). Hadjipavlou y Lander (1) citan otras causas como fractura vertebral, subluxaci3n C1-C2 e impresi3n basilar.

La mejoría rápida con tratamiento médico es un elemento a favor de la patogenia vascular (2, 7, 8), lográndose una redistribuci3n del flujo sanguíneo hacia la médula. La mejoría ocurre días o semanas después del inicio del tratamiento médico y no necesariamente se asocia con cambios en el diámetro del canal raquídeo (2, 5, 6-8).

El desarrollo de inhibidores específicos de la resorci3n ósea (calcitonina, difosfonatos y mitramicina) ha revolucionado el tratamiento de la EOP en los últimos 20 años (7). Los primeros resultados de tratamiento

de paraplegias pagéticas con difosfonatos fueron presentados por Alexandre et al (4), que trataron con éxito tres pacientes con etidronato y un paciente con clodronato.

Los difosfonatos siguen siendo el fármaco de elecci3n en la EOP y en la complicaci3n medular secundaria (9-11), observándose una respuesta clínica favorable hasta en el 90% de los pacientes (7). Resulta aconsejable tratar también a los pacientes asintomáticos cuando se detecte afectaci3n de cráneo y/o vértebras, ya que existe evidencia de que el tratamiento mejora la histología ósea y reduce las complicaciones a largo plazo (4, 6).

El clodronato es un derivado de segunda generaci3n, con un efecto 10 veces superior al etidronato y se ha utilizado tanto por vía oral (a dosis entre 800 y 1.600 mg/día) como intravenosa (10, 12, 13). Puede ser útil la terapia combinada con calcitonina (5, 6), y se debe ańadir 1 g de calcio elemento y 800 UI/día de vitamina D2, para prevenir un hiperparatiroidismo secundario (11).

La reducci3n de actividad se mantiene meses o ańos después de la interrupci3n del tratamiento (7, 8, 11). Las remisiones m3s largas se consiguen con dosis de 1.600 mg/día durante seis meses (12, 14) y en los casos en que las FA retornan a un valor normal, lo cual no suele suceder en los casos de Paget poliost3tico (8, 14).

La mejoría clínica se correlaciona con el descenso de los parámetros biológicos de recambio óseo, siendo especialmente útil la determinaci3n de las FA (8). Típicamente los valores de FA e hidroxiprolinuria se reducen al 50% de los valores pretratamiento y alcanzan una meseta aproximadamente a los tres meses (6, 11).

La evoluci3n concuerda con casos publicados previamente (3-5, 7), lográndose una recuperaci3n funcional de la paraplejia únicamente con tratamiento farmacológico y fisioterapia a pesar del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas. Persisten síntomas de fatigabilidad en MMII por claudicaci3n medular intermitente, descritos frecuentemente en estos pacientes (3, 9). No se ha considerado oportuno interrumpir el tratamiento porque se ha observado un descenso de FA en el último control realizado a los ocho meses, manteniéndose la dosis mínima recomendada por ser mejor tolerada.

La bibliografía sugiere que los bifosfonatos de segunda y tercera generaci3n son el tratamiento de elecci3n en las compresi3nes medulares pagéticas (4-7, 11), reservándose el tratamiento quirúrgico para los casos con síntomas neurológicos de comienzo agudo o en los que fracasa el tratamiento conservador a los tres meses (2, 7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hadjipavlou A, Lander P. Paget disease of the spine. *J Bone Joint Surg* 1991;73A:1376-81.
2. Renier JC. Enfermedad ósea de Paget. En: EMQ. Ap. Locomotor 14-105.
3. Hubault A, Bourgeois P. Les complications neurologiques de la maladie de Paget. *Rev Rhumatisme* 1975; 42:563-71.
4. Alexandre C, Trillet M, Meunier P, Fischer C. Traitement des paraplégies pagétiques par les diphosphonates. *Rev Neurol* 1979;135:625-32.
5. Wallace E, Wong J, Reid I. Pamidronate treatment of the neurologic sequelae of Pagetic Spinal Stenosis. *Arch Intern Med* 1995;155:1813-5.
6. Hamdy R. Clinical features and pharmacologic treatment of Paget's disease. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1995;24:421-36.
7. Douglas D, Duckworth T, Kanis JA, Jefferson AA, Martin T, Russell R. Spinal cord dysfunction in Paget's disease of bone. *J Bone Joint Surg* 1981;63B:495-503.
8. Kanis J, Gray R. Long-term follow-up observations on treatment in Paget's disease of bone. *Clin Orthop* 1987;217:99-125.
9. Guañabens N. Enfermedad de Paget. Epidemiología y etiología. *Rev Esp Reumatol* 1992;19:89-129.
10. Arboleya L, Sánchez J, Iglesias G, Arranz J. Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget con clodronato en infusión intravenosa. *Rev Esp Reumatol* 1998;25:13-7.
11. Chapurlat R, Meunier P. Biphosphonates et remodelage osseux: efficacité dans la maladie de Paget, la dysplasie fibreuse et l'ostéoporose. *Rev Chir Orthop* 1998; 84:743;51.
12. Mazières B. Traitement de la maladie osseuse de Paget par les bisphosphonates. *Rev Rhum (Ed Fr)* 1995;62:75-81.
13. Yates A, Gray R, Urwin G, Preston C, Russell R, Percival R, et al. Intravenous clodronate treatment and retreatment of Paget's disease of bone. *Lancet* 1985;1: 1474-7.
14. Khan S, McCloskey E, Nakatsuka K, Coombes G, Kanis J. Duration of response with oral clodronate in Paget's disease of bone. *Bone* 1996;18:185-90.

Correspondencia:

I. Máñez Añón
Beata Genoveva Torres, 26-11
46019 Valencia