

# MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL METABOLISMO ÓSEO EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C

D. LEDRO CANO, M. JIMÉNEZ SÁENZ, J.M. HERRERÍAS ESTEBAN, J.M. HERRERÍAS GUTIÉRREZ Y R. PÉREZ CANO\*

SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO. ÁREA HOSPITALARIA VIRGEN MACARENA Y \*DEPARTAMENTO DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE SEVILLA. SEVILLA.

Intentamos aportar el valor de los marcadores bioquímicos óseos en la evaluación de la osteosclerosis inducida por el virus C de la hepatitis. Fueron incluidos en este estudio 70 pacientes con serología positiva al virus C de la hepatitis (36 hombres y 34 mujeres). La edad media fue 56,4 (13,2) años. Evaluamos transaminasas, hormona paratiroidea (PTH), osteocalcina y desoxipiridinolina ajustada al aclaramiento de creatinina. En mujeres menores de 50 años, existió una correlación negativa entre las transaminasas y la PTH ( $r = -0,8$ ). En mujeres mayores de 50 años, la desoxipiridinolina ajustada por aclaramiento de creatinina fue 11,3 (6,9) nM/microgramos (normal: 5-7 nM/microgramos). En este último grupo, existe un remodelado óseo acelerado de la postmenopausa. La infección crónica por el virus C de la hepatitis inhibe la secreción de paratohormona en las mujeres menores de 50 años.

We try to show the value of biochemical markers in the assessment of virus hepatitis C-induced osteosclerosis. Were studied seventy patients who had virus hepatitis C positive serology (36 male and 34 female). Mean age was 56,4 (13,2) year-old. We evaluated transaminases, PTH, osteocalcin, creatinine clearance adjusted desoxyypyridinoline. In women younger than 50 year-old, there was a inverse correlation between transaminases and PTH ( $r = -0,8$ ). In women older than 50 year-old, creatinine adjusted desoxyypyridinoline was 11,3 (6,9) nM/micrograms (normals: 5-7 nM/micrograms). In the case of women older than 50 year-old, there was an accelerated postmenopausal bone remodelling. Chronic hepatitis C infection inhibits PTH secretion in women under 50 year-old.

**KEY WORDS:** *Hepatitis C, bone markers, osteosclerosis.*

**PALABRAS CLAVE:** *hepatitis C, marcadores óseos, osteosclerosis.*

## INTRODUCCIÓN

A principios de la década de los 90, Beyer et al<sup>1</sup> describieron el caso de una paciente afectada de osteosclerosis desarrollada en la vida adulta con dolor sordo en pelvis y piernas, además presentaba historia de drogadicción previa. El cuadro cedió sin tratamiento. El mecanismo invocado fue la presencia de alguna sustancia contaminante de la droga que estimulara a los osteoblastos. Dos nuevos pacientes que compartían similitudes con la anterior fueron expuestos por Villarreal et al<sup>2</sup> Una mujer de raza blanca (28 años) y un hombre de raza negra (38 años) quienes presentaban antecedentes de drogadicción vía parenteral y cuadro compatible con osteosclerosis difusa adquirida, así como parámetros de función hepática alterados. En los tres casos, se pudo comprobar el abandono mínimo de seis meses del hábito tóxico antes del diagnóstico de osteosclerosis.

En el primer caso<sup>3</sup> al practicar serología del virus de la hepatitis C (VHC), ésta resultó ser positiva y dado que los dos nuevos pacientes poseían serología positiva al VHC, los tres pacientes se intentaron encuadrar dentro de un mismo síndrome. Dos de ellos presentaban criterios de hepatitis crónica activa, pero ninguno de ellos recibió tratamiento con interferón alfa 2 b. Por lo tanto, intentamos demostrar el valor de los marcadores bioquímicos en la evaluación de la osteosclerosis inducida por el virus C de la hepatitis y si esta asociación es algo más que una coincidencia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se han incluido en este estudio 70 pacientes con serología positiva al VHC (36 hombres y 34 mujeres). La edad media fue 56,4 (13,2) años. Los criterios de exclusión fueron: a) tratamiento con interferón alfa 2b, b) tratamientos que afecten a la masa ósea y c) evolución a cirrosis, diagnosticada mediante ecografía abdominal con doppler y/o alteraciones en los tiempos de coagulación, cifra de plaquetas, bilirrubina y albúmina respecto a los valores de referencia, así como la presencia de complicaciones tales como la ascitis, la encefalopatía he-

pática y hemorragia por varices esofagogástricas. Evaluamos el valor de las transaminasas, los niveles de paratohormona (PTH), los niveles de osteocalcina (Instar Corp., Stillwater, MN, EE.UU.) y los valores de desoxipiridinolina ajustados al aclaramiento de creatinina (Ostex International Inc., Seattle, WA, EE.UU.). Se empleó la metodología del estudio estadístico. Utilizamos el programa SPSS 7.5 para Windows 95. Iniciamos el estudio con un análisis descriptivo de los datos. El análisis de la correlación se realizó mediante el coeficiente de Pearson. Utilizamos los valores de normalidad de referencia de nuestro laboratorio para las variables continuas que reflejaban los parámetros bioquímicos evaluados.

## RESULTADOS

Los valores medios de los diferentes parámetros quedan reflejados en la tabla 1. Podemos deducir que en nuestra población general estudiada existe una hipertransaminasemia de entre 1,5 y 2 veces los valores de normalidad y que existe una tendencia a una excesiva resorción ósea, dada la edad media de los pacientes. No existió ninguna correlación entre los niveles de transaminasas y cualquier mar-

Correspondencia: D. Ledro Cano  
Virgen de Luján 45 4°C  
Sevilla 41011  
Correo electrónico: dledro@supercable.es

Aceptado para su publicación el 14-IX-2000

**Tabla 1***Valores bioquímicos encontrados y sus valores de referencia de la población general de nuestro estudio*

Parámetro	Valor encontrado	Valores normales
Hormona paratiroidea (PTH)	66,88 (31) pg/ml	15-100 pg/ml
Osteocalcina	4,3 (2,9) ng/ml	3,5-10 ng/ml
Gr-Desoxipiridinolina	8,3 (4,7) nM/microgramos	5-7 nM/microgramos
GOT	67,5 (52,9) UI/ml	< 45 UI/ml
GPT	87,1 (71,7) UI/ml	< 45 UI/ml

cador bioquímico óseo excepto en el grupo de mujeres menores de 50 años, en que existió una correlación negativa entre las transaminasas y la PTH ( $r = -0,8$ ). La tabla 2 refleja los valores de PTH en los diferentes grupos de edad y de sexo, en ella observamos cómo para cada grupo dicho parámetro se encuentra dentro de los límites normales. De la misma manera, muestra los valores de osteocalcina en los diferentes grupos de edad y sexo, pudiendo observar cómo se encuentran dentro del rango de normalidad. Finalmente, muestra cómo en las mujeres mayores de 50 años los valores de desoxipiridinolina ajustados al aclaramiento de creatinina son francamente superiores a los valores de normalidad.

## DISCUSIÓN

Los marcadores bioquímicos séricos y urinarios del metabolismo óseo se encontraban dentro de los límites normales, excepto en el grupo de las mujeres mayores de 50 años de edad, en que los valores de desoxipiridinolina ajustados al aclaramiento de creatinina eran superiores a la normalidad, compatibles con el remodelado óseo acelerado de la postmenopausia. Nuestros datos se corresponden con la extrema rareza de este síndrome, del que los casos comunicados no llegan a la

decena en todo el mundo. Evaluamos los marcadores bioquímicos óseos, dado su bajo coste, alta reproducibilidad, escasa invasividad y mostrada eficacia en el seguimiento de enfermedades con resorción y formación ósea como la enfermedad de Paget<sup>4,5</sup>. El grupo del doctor AM Parfitt examinó las radiografías de 107 pacientes con serología positiva al VHC, sin poder encontrar aumento de la densidad ósea, con lo que se reafirmó la posibilidad de un contaminante de la droga como desencadenante, aunque la sustancia debería ser potente y de larga duración de acción, pues en uno de los casos de Villarreal et al<sup>6</sup>, se constató un aumento drástico de la masa ósea tras tres años de seguimiento con negación del hábito tóxico. Whyte et al<sup>7</sup> describen el caso de un hombre drogadicto vía parenteral de 38 años de edad que dejó el hábito tóxico a la edad de 27 años por temor al sida, presentaba serología del VHC y osteosclerosis difusa con agudizaciones a las edades de 35 y 38 años, así también pruebas hepáticas alteradas. La recurrencia de los síntomas se produjo sin reexposición a las drogas parenterales y podía ser el reflejo de una enfermedad viral reactivada o exacerbada. Nuestros hallazgos sobre la realización inversa entre la PTH y las transaminasas apoya esta tesis. Hassoun et al<sup>8</sup> presentan dos nuevos pacientes con este síndrome, aunque sólo uno de ellos tenía historia

previa de drogadicción. Al igual que los casos anteriores, en ambos era evidente el contacto con el VHC. El primer paciente (77 años) presentaba hipertransaminasemia y elevación de la fosfatasa alcalina, la serología al VHC era negativa, aunque la PCR para la detección del VHC en suero era positiva; asimismo, presentaba osteosclerosis y negaba historia de drogadicción vía parenteral. Es posible que el VHC pudiera haber infectado directamente a las células óseas o a sus precursores en una minoría de individuos, activando los osteoblastos y causando aposición de hueso. Alternativamente, el VHC podría provocar la síntesis hepática de un factor de crecimiento que causara un incremento en la actividad de los osteoblastos. Son necesarios más estudios para determinar si el VHC está relacionado con el desarrollo de osteosclerosis en estos pacientes. Al inicio de los primeros casos, la mayoría de los afectados habían contraído la infección por el uso de drogas por vía parenteral, por lo que se invocaron sustancias contaminantes. La descripción de varios casos desarrollados tras una transfusión<sup>9,10</sup>, llevó a la definición actual del síndrome como se conoce en la actualidad la osteosclerosis asociada a hepatitis C; la descripción de un caso fuera de Estados Unidos, internacionalizó el conocimiento de este síndrome<sup>11</sup>. Los mecanismos invocados recientemente para explicar el fenómeno de la osteosclerosis en pacientes infectados por el VHC son los factores de crecimiento similares a la insulina tipo I y tipo II (IGF-I e IGF-II), ambas con importantes acciones anabólicas, así como las proteínas transportadoras de estos factores de crecimiento. Se ha demostrado que la proteína IGFBP-II aumenta en estos pacientes y que unida al IGF-II E atraviesa la pared capilar, alcanzando la matriz ósea extracelular y estimulando a los osteoblastos<sup>12</sup>. Otro mecanismo implicado es la presencia de hiperparatiroidismo en estos pacientes<sup>13</sup>. Así, en nuestro estudio hemos llegado a la conclusión de que en mujeres menores de 50 años existía una relación inversa entre los valores de transaminasas y la PTH. Esto puede sugerir que la infección crónica por VHC inhibe la secreción de PTH en este grupo de edad. Insistimos en la extrema rareza de este síndrome.

**Tabla 2***Valores de la PTH, osteocalcina y desoxipiridinolina ajustados al aclaramiento de creatinina en los diferentes grupos de edad y sexo*

Parámetro media (DE)	Hombres	Mujeres < 50 años	Mujeres > 50 años
PTH pg/ml	61,2 (35)	81,5 (33,7)	68,1 (20,7)
Osteocalcina ng/ml	4 (2,2)	4,3 (4,4)	4,7 (3,3)
D-Piridinolina nM/mmg	6,8 (2,4)	7,1 (1,54)	11,3 (6,9)

PTH: parathormona.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Beyer HS, Parfitt AM, Shinh MS, Anderson Q, Heath III H. Idiopathic diffuse osteosclerosis in a young woman. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 1.257-1.263.
2. Villareal DT, Murphy WA, Teitelbaum SL, Arens MQ, Whyte MP. Painful diffuse osteosclerosis after intravenous drug abuse. *Am J Med* 1992; 93 (4): 371-381.
3. Beyer HS, Anderson Q, Shinh MS, Parfitt AM, Heath III H. Diffuse osteosclerosis in intravenous drug abusers. *Am J Med* 1993; 95 (6): 660-662.
4. Álvarez L, Ricos C, Peris P, Guañabens N, Monnegal A, Pons F, Ballesta AM. Components of biological variation of biochemical markers of bone turnover in Paget's bone disease. *Bone* 2000; 26 (6): 571-576.
5. Del Campo MT, González-Casaus ML, Aguado P, Bernad M, Carrera F, Martínez ME. Effects of age, menopause and osteoporosis on free, peptid-bound and total pyridinium cross-link excretion. *Osteoporosis Int* 1999; 9 (5): 449-454.
6. Whyte MP, Murphy WA, Villareal DT, Teitelbaum SL, Arens MQ. Diffuse osteosclerosis in intravenous drug abusers (Reply letter). *Am J Med* 1993; 95 (6): 661-662.
7. Whyte MP, Teitelbaum SL, Reinus WR. Doubling skeletal mass during adult life: The syndrome of diffuse osteosclerosis after intravenous drug abuse. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (4): 554-558.
8. Hassoun A, Nippoldt TB, Tieg RD, Khosla S. Hepatitis C -associated osteosclerosis (H.C.A.O.). *J Bone Miner* 1995. 10 (Suppl 1) S404 (Abstract).
9. Shaker JL, Reinus WR, Whyte MP. Hepatitis C-associated osteosclerosis: late onset after blood transfusion in an elderly woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (1): 93-98.
10. Whyte MP, Reasner CA. Hepatitis C-associated osteosclerosis after blood transfusion. *Am J Med* 1997; 102 (2): 219-220.
11. Diamond T, Depczynski B. Acquired osteosclerosis associated with intravenous drug use and hepatitis C infection. *Bone* 1996; 19 (6): 679-683.
12. Khosla S, Hassoun A, Baker BK, Liu F, Zein NN, Whyte MP, et al. Insulin-like growth factor system abnormalities in hepatitis C-associated osteosclerosis. Potential insights into increasing bone mass in adults. *J Clin Invest* 1998; 101 (10): 2.165-2.173.
13. Shaker JL, Moore BP, Whyte MP. Hyperparathyroidism and increased serum IGF-binding protein-2 levels in hepatitis C-associated osteosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (1): 384-385.

**NOTICIAS****SEGUNDO CURSO DE ACREDITACIÓN EN TÉCNICAS DE MEDICIÓN ÓSEA****23-27 Abril, 2001. Barcelona***Información:*

Rosa Díez  
 Servicio de Medicina Interna  
 Hospital de Mar  
 Paseo Marítimo, 25-29  
 08003 Barcelona.  
 e-mail: 18211@imas.imin.es

**NOTICIAS****PREMIOS DE INVESTIGACIÓN FAES 2000**

La concesión de estos premios se efectuó con ocasión de la V Reunión Monográfica de la SEIOMM (Sevilla, 5-6 de octubre de 2000).

El trabajo premiado sobre la 25 OH vitamina D fue el firmado por el Dr. Javier del Pino, el Dr. Benito, Dr. Fernández-Salazar, Dr. Coveñas, Dr. Calvo, todos ellos de la Universidad de Salamanca, y el Dr. José Manuel Quesada, del Hospital Universitario "Reina Sofía", de Córdoba. El trabajo llevaba por título "Efecto del calcitriol sobre la evolución de la diabetes y el metabolismo óseo en la rata diabética".

El trabajo premiado en la categoría del metabolismo mineral en general fue "Las células de carcinoma prostático humano producen un aumento de la síntesis de interleucina-6 por osteoblastos humanos en cultivo". Estaba firmado por las Dras. M.ª Luisa Traba, Carmen García-Moreno, Cioly Néñez-Dávila, Nilda Castro-Errecaborde y Concha de la Piedra, todas ellas del Departamento de Bioquímica (Sección de Fisiopatología Ósea) de la Fundación Jiménez Díaz, de Madrid.