

DENOSUMABE NO TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE SECUNDÁRIA POR CORTICOIDE EM PACIENTE COM PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA: RELATO DE CASO

GLUCORTICOID INDUCED OSTEOPOROSIS TREATED WITH DENOSUMAB IN IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA PATIENT: CASE REPORT

TÂNIA MARIA DOS SANTOS ZANOTTO, BRUNO PAIVA PEREIRA, RODRIGO MARQUES PARANAHYBA, FÁBIO LOPES CAMARGO, LINDOMAR GUIMARÃES OLIVEIRA, FREDERICO BARRA DE MORAES

RESUMO

O objetivo é relatar o uso do denosumabe em paciente com púrpura trombocitopênica idiopática e fraturas osteoporóticas associadas ao uso prolongado de corticoide. Paciente de 41 anos apresentou quadro de fraturas vertebrais osteoporóticas não responsivas ao uso de antireabsorptivos orais ou inalatórios e impossibilitada de usar outros tratamentos, devido à púrpura trombocitopênica idiopática. Foi optado pelo Denosumabe 60mg com dose semestral subcutânea, por três anos até troca do corticoide por imunobiológico, obtendo recuperação da massa óssea de L1-L4, passando de 0,812g/cm² para 0,898g/cm², o que representou melhora de 7% na coluna lombar. A paciente no início do tratamento possuía 38 anos e um IMC de 23, com L1 a L4 de 0,812 g/cm², o que representa em T-score -3.1, perda óssea de 31% e Z-score de -2,8. Após três anos com 41 anos, a paciente conta com IMC de 20, com massa na coluna lombar de L1 a L4 de 0,898g/cm², representando em T-Score -2,3, perda de massa óssea de 24% e Z-score de -2,3. Além disso, não apresentou eventos adversos.

DESCRIPTORES: DENOSUMABE; PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA; OSTEOPOROSE SECUNDÁRIA POR CORTICOIDES.

ABSTRACT

The objective is to report the use of denosumab in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura and osteoporotic fractures associated with prolonged use of corticosteroids. A 41-year-old patient presented with osteoporotic vertebral fractures that were not responsive to the use of oral or inhaled antireabsorptives and was unable to use other treatments due to idiopathic thrombocytopenic purpura. Denosumab 60mg with a subcutaneous every six months, was chosen for three years until the steroid was replaced by immunobiological, obtaining a recovery of the L1-L4 bone mass, from 0.812g / cm² to 0.888g / cm², which represented a 7% improvement in lumbar spine. The patient at the beginning of the treatment had 38 years and a BMI of 23, with L1 to L4 of 0.812 g / cm², which represents in T-score -3.1, loss of bone of 31% and Z-score of -2.8. After three years at 41 years, the patient has a BMI of 20, with mass in the lumbar spine of L1 to L4 of 0.888g / cm², representing in T-Score -2.3, loss of bone mass of 24% and Z- Score of -2.3. In addition, there were no adverse events.

KEY WORDS: DENOSUMAB; IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA; OSTEOPOROSIS INDUCED BY STEROIDS

INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença óssea sistêmica caracterizada por alterações da quantidade e da qualidade dos ossos, as quais condicionam diminuição da resistência e aumento da fragilidade óssea, predispondo a um maior risco de fratura. A osteoporose induzida por corticoides (OIC) é a causa mais frequente de osteoporose secundária,

correspondendo a 25% de todas essas causas de osteoporose. Metade dos doentes que realizam corticoterapia por mais de seis meses têm osteoporose e cerca de 1/3 desenvolve fraturas, se o tratamento se prolongar por um ano ou mais ⁽¹⁾.

As fraturas osteoporóticas vertebrais e dos ossos longos são causa de morbidade e associam-se a diminuição da ex-

INSTITUIÇÃO

Brazilian Osteometabolic Network Service - BONES.

pectativa média de vida em idades avançadas. Os corticoides provocam um desequilíbrio no metabolismo de remodelação óssea normal, aumentando a reabsorção e diminuindo a formação óssea, também produzem uma supressão da síntese de osteoprotegerina e um aumento de RANKL, estimulando a osteoclastogênese ⁽²⁾.

O Denosumabe é um anticorpo monoclonal inteiramente humano, contra o ligante do receptor ativador de fator nuclear kappa B (RANKL), citocina pertencente à família do TNF. Inibindo a ação do RANKL, este anticorpo reduz a diferenciação, a atividade e a sobrevivência dos osteoclastos. É usado para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa ou para tumores metastáticos ⁽³⁾.

A Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI) é uma doença de causas aparentemente desconhecidas com alterações do sistema imunológico, que resultam na produção de anticorpos que auto-destróem as plaquetas, resultando em diminuição acentuada no número dessas células. Os sintomas mais comuns são pequenas hemorragias cutâneas. Algumas vezes, estas hemorragias cutâneas são generalizadas e podem ser acompanhadas de hemorragias das mucosas, hematúria, metrorragia e melena. Raramente, surgem hemorragias intracranianas ou em outros órgãos ^(4,5). Objetivo é relatar o uso do denosumabe em paciente com PTI e fraturas osteoporóticas associadas à OIC.

RELATO DO CASO

Paciente de 41 anos, feminino, com IMC de 20, com menopausa há aproximadamente 06 anos, caucasiana, advogada, procedente de Goiânia. Nega etilismo e tabagismo, sem fraturas por fragilidade prévias. Refere uso frequente de corticoides por 23 anos, com alguns pulsos de corticoides para tratamento de PTI com plaquetas em $75.000/\text{mm}^3$. Tentou tratamento de OIC com raloxifeno, bisfosfonatos orais e ranelato de estrôncio, mas evoluiu com sintomas gastrointestinais e hemorragia digestiva alta.

Relata tratamento para osteoporose há aproximadamente 03 anos com calcitonina spray 200 UI/dose, carbonato de cálcio 1000 mg ao dia e vitamina D 2000 UI ao dia, porém evoluiu com dorralgia, diminuição da altura em 03 cm e cifose dorsal aumentada. Avaliação através de exames de imagem revelaram em radiografias da coluna dorsal, fraturas em dois corpos vertebrais T6 e T10, com acunhamento de 30% (figura 1). Densitometria óssea do início do tratamento com calcitonina evoluiu sem melhora. A paciente nesse exame possuía 38 anos e um IMC de 23, com massa na coluna lombar de L1 a L4 de $0,812 \text{ g/cm}^2$, o que representa em T-score -3.1, perda óssea de 31% e Z-score de -2,8 (figura 2). O quadril se mostrava apenas com osteopenia (figura 3).

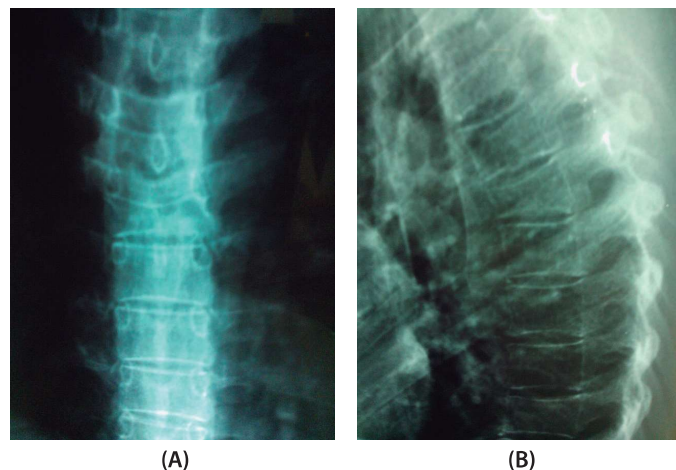


Figura 1 – Radiografia da coluna dorsal em incidência anteroposterior (A) e em perfil (B). As imagens revelaram fraturas em dois corpos vertebrais T6 e T10, com acunhamento de 30%.

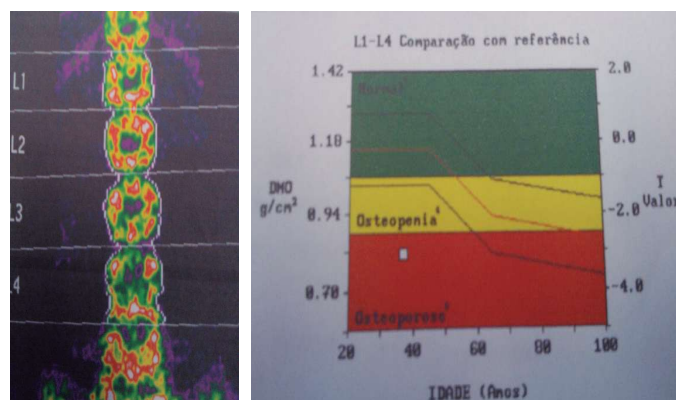


Figura 2 – Densitometria óssea da coluna lombar L1-L4, pré-tratamento com Denosumabe 60mg.

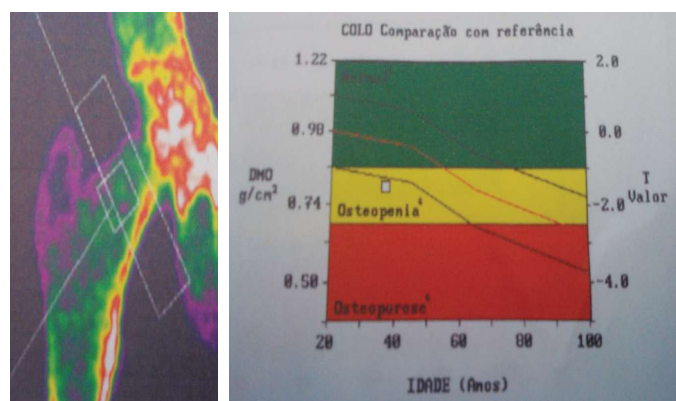


Figura 3 – Densitometria óssea do quadril pré-tratamento evidencia apenas osteopenia.

Foi indicada a mudança da medicação para o tratamento das fraturas osteoporóticas, como primeira escolha a Teriparatida 20 mcg por dia por dois anos, porém a hematologista desaconselhou devido a via de administração ser subcutânea diária, com riscos de hematomas. Foi então discutida a possibilidade de uso do Ácido Zoledrônico 5 mg, endovenoso, com administração anual, por três anos, porém também foi

desaconselhada por sua elevada depuração renal, com riscos de “flu-like” aumentado. Após deliberação em conjunto com a hematologia, foi utilizado o Denosumabe 60 mg subcutâneo com uma dose a cada seis meses, por ter segurança renal e aplicação mais espaçada, por três anos, totalizando seis aplicações. Após essas seis aplicações o corticoide foi substituído por um imunobiológico para PTI, o que diminuiu o risco de fraturas osteoporóticas e a perda de massa óssea. Foi mantido cálcio e vitamina D.

A paciente não apresentou mais fraturas nesses três anos e melhorou a sua massa óssea, passando de 0,812g/cm² para 0,898g/cm² de massa óssea, o que representou melhora de 7% na coluna lombar L1-L4. Além disso, não apresentou eventos adversos, a não ser por uma discreta equimose no local da aplicação. Nessa segunda densitometria óssea a paciente estava com 41 anos, IMC de 20, perda de massa óssea de 24% e T-Score de -2,3 e Z-score de -2,3. Na densidade óssea do quadril não foi observado mudança significativa da massa óssea pós uso de Denosumabe em três anos (figura 4).

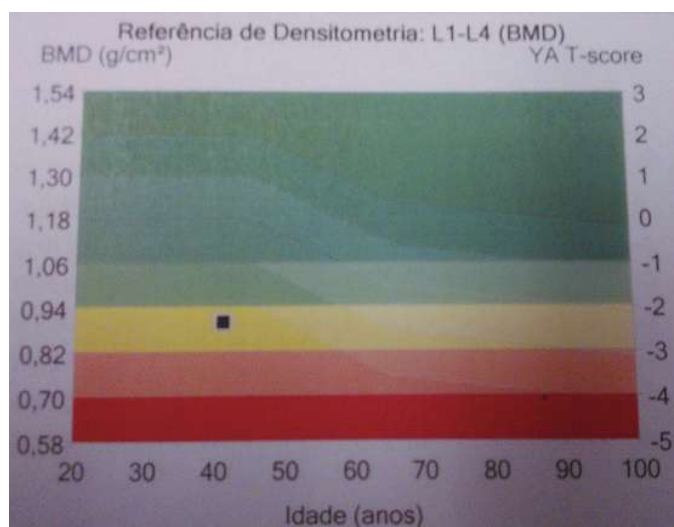


Figura 4 – Densitometria da coluna lombar L1-L4 após tratamento com Denosumabe 60 mg por três anos.

DISCUSSÃO

A prevenção e o tratamento da OIC envolvem medidas gerais e farmacológicas. É imprescindível corrigir os fatores de risco modificáveis de osteoporose como o tabagismo e o consumo excessivo de álcool, adquirir hábitos dietéticos saudáveis que assegurem uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D, realizar exercício físico regular e programado. Os corticoides devem ser utilizados com cautela, na menor dose eficaz, pelo menor período de tempo necessário e, sempre que possível, em preparações tópicas. Os doentes medicados por períodos prolongados, mais de 3 meses, devem iniciar terapêutica com

cálcio e vitamina D no sentido de prevenir o aparecimento da osteoporose secundária ⁽⁶⁾.

A PTI afeta predominantemente as mulheres em idade fértil, durante a 3ª e 4ª décadas de vida, mas pode ocorrer em ambos os sexos e em qualquer idade. Existe uma forma aguda, auto-limitada, em crianças, de gênese provavelmente infecciosa. A incidência atual não foi determinada com precisão, mas uma estimativa aponta para uma prevalência de, aproximadamente, 1 em cada 10.000 pessoas, na população em geral. Um estudo indica essa doença é responsável por 0.18% das admissões hospitalares. É, no entanto, uma doença frequente e muito prevalente nos consultórios médicos dos hematologistas ^(4,5).

A terapêutica inicia-se em pacientes com contagem de plaquetas inferior a 30.000 com corticosteroides orais, sendo o mais usado a prednisona, na dose de 1 mg/kg de peso corporal por dia, se a contagem de plaquetas está entre 10.000-30.000, sem hemorragias importantes. Para trombocitopenias mais severas, ou seja, menor de 10.000, e na presença de hemorragias importantes, a dose inicial deve ser de 2mg/kg/dia. Na maioria dos doentes, a contagem de plaquetas aumenta entre 2 a 7 dias. A prednisona pode então ser progressivamente reduzida para a dose necessária para manter a contagem de plaquetas acima de 30.000. Os corticosteroides devem ser mantidos em média por um período de 3 meses, de forma a permitir a remissão da doença. Se, após estes 3 meses, altas doses de corticosteroides ainda forem requeridas para controlar a doença, se faz necessário a esplenectomia. Após a esplenectomia, 50% dos doentes têm uma completa e permanente remissão, e em 30% a contagem de plaquetas sobe para valores seguros entre 30.000 a 150.000 ^(4,5).

A calcitonina pode ser uma alternativa terapêutica aos bisfosfonatos nos doentes com perda de massa mineral óssea, especialmente nos casos em que os últimos se encontram contraindicados ou mal tolerados. No entanto, os estudos realizados sobre os efeitos da calcitonina na prevenção da osteoporose secundária foram inconsistentes e não revelaram redução do risco de fraturas ósseas ⁽²⁾. No nosso paciente a calcitonina não preveniu a fratura vertebral por fragilidade pela OIC.

O ácido zoledrônico é um potente bisfosfonato de administração endovenosa anual. Esta droga tem sido associada a significativa redução no risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais, em especial de quadril, em mulheres com osteoporose pós-menopausa e prevenção da osteoporose induzida por glicocorticoides ⁽¹⁾. Porém, houve uma contra-indicação formal pela hematologia devido ao risco de aumento de “flu-like” para essa paciente.

A teriparatida é um medicamento usado para tratar a osteoporose. É um análogo do hormônio paratireoide humano

e compreende a parte ativa do hormônio. Atua promovendo a formação de osso novo, estimula as células ósseas e na formação de osteoblastos, aumenta a absorção de cálcio pelo intestino e reduz a excreção de cálcio pelos rins. À medida que a soma de todos estes efeitos aumentam, o paciente diminui a probabilidade de ocorrência de fraturas por fragilidade óssea⁽⁷⁾. Porém, houve uma contraindicação formal pela hematologia devido ao risco de hematomas locais diários nessa paciente.

Não foram encontrados estudos que utilizaram denosumabe em tratamento de OIC de pacientes com PTI, mas achamos estudos que comparam o uso de denosumabe e ácido zoledrônico em pacientes com tumores sólidos, sendo o denosumabe mais eficiente neste estudo⁽⁸⁾. O uso do denosumabe nesta paciente foi um tratamento realizado por exclusão, devido à necessidade de se mudar a medicação por falha terapêutica no tratamento da OIC, sem piorar a sua doença de base⁽⁹⁾. Esta paciente teve uma melhora de 7% de sua massa óssea em três anos de tratamento, na coluna lombar, conforme visto na densitometria.

REFERÊNCIAS

1. Stolnick B, Oliveira LG. Osteoporose: para que a primeira fratura seja a última. *Rev Bras Ortop*, 2015. 48 (5): 300-4.
2. Patrício JP. Osteoporose Induzida por Corticoides, *Arquivos de Medicina*, 2008, 20 (5): 10-18.
3. Canhão H, Fonseca JE, Queiroz MV. Diagnóstico e terapêutica da osteoporose. *Acta Méd Port*, 2004. 17: 385-90.
4. Púrpura trombocitopênica trombótica: dois relatos de caso. *Universitas: Ciências da Saúde*. 2013. 11 (1): 71-4.
5. Púrpura trombocitopênica imunológica associada à hepatite A: relato de caso. *Pediatria*. 2004. 26 (1): 59-62.
6. Gutiérrez-Polo R. Glucocorticoid induced osteoporosis. *Na Sist Navar*. 2003; 26: 63-80.
7. Osteoporose no climatério II: prevenção e tratamento. *FEMINA*. 2012, 40 (4).
8. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors, *Support Care Cancer*. 2014. 22:679-87.
9. Rituximab for the Treatment of Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP): Report of Three Cases, *American Journal of Hematology*. 2005. 78:49-54.