

FRATURAS OSTEOPORÓTICAS POR HIPOGONADISMO EM HOMEM JOVEM

HYPOGONADISM OSTEOPOROTIC FRACTURES IN A YOUNG MAN

SÉRGIO MENDONÇA MELO JÚNIOR, ALESSANDRO QUEIROZ DE MESQUITA, BRUNO HERNANDEZ ALMEIDA DE ARAÚJO, HEBERSON BRITO BESSA, FERNANDA CRISTINA DE ABREU MENDES CLAUDINO, LUCIANA MENDES FERREIRA DA SILVA, FREDERICO BARRA DE MORAES

RESUMO

A produção e manutenção de níveis normais de testosterona séricos são fundamentais para o desenvolvimento da microestrutura óssea em homens. A deficiência androgênica dessa forma configura uma importante condição para o desenvolvimento de osteoporose no sexo masculino. Nesse trabalho relatamos um caso de um paciente masculino de 48 anos de idade com dor lombar crônica, sem tratamento regular, que apresentou como desfecho múltiplas fraturas osteoporóticas da coluna vertebral, secundárias a hipogonadismo hipergonadotrófico por suposta orquite pós-caxumba.

DESCRIPTORES: OSTEOPOROSE SECUNDÁRIA; FRATURA VERTEBRAL; HIPOGONADISMO; ORQUITE; DOR LOMBAR.

ABSTRACT

The production of testosterone at puberty and its maintenance at normal serum levels throughout life are fundamental for the development and maintenance of bone microstructure quality in men. Androgen deficiency is the main condition for the development of osteoporosis in males, generally being relevant mainly in senescence, when sex hormones serum levels decline. In this report we present the case of a 48-year-old male patient with chronic lumbar pain, who presented multiple osteoporotic fractures of the spine as a result secondary to hypergonadotrophic hypogonadism due to mumps orchitis. We will cover here the details of the diagnosis and treatment as well as its evolution.

KEYWORDS: SECONDARY OSTEOPOROSIS; VERTEBRAL FRACTURE; HYPOGONADISM; ORCHITIS; BACK PAIN.

INTRODUÇÃO

A osteoporose no sexo masculino é uma doença de importante impacto de saúde, frequentemente complicada com desfechos desfavoráveis com alta morbidade e mortalidade, como fraturas do fêmur proximal e coluna vertebral, tendo em vista que é frequentemente negligenciada, tanto em termos diagnósticos, quanto de tratamento ^(1,2). Em todo o mundo, cerca de um terço de todas as fraturas do quadril ocorrem em homens ⁽³⁾, com taxas de mortalidade pós-fratura em torno de 37% no primeiro ano, maior do que a observada em mulheres ⁽⁴⁾.

A osteoporose masculina de ocorrência anterior à sétima década de vida em geral se deve a causas secundárias, na maioria relacionada a tumores ósseos primários ou secun-

dários, uso de corticosteróides, ingestão excessiva de álcool, terapia de privação androgênica para tratamento de câncer de próstata e hipogonadismo ^(4,5).

O hipogonadismo masculino representa uma causa importante de osteoporose em homens, com taxas variando de 16 a 30 % como causa atribuível ⁽⁴⁾. Em homens com faixa etária abaixo da quinta década, o hipogonadismo representa cerca de 60 % das causas de osteoporose, sendo especialmente importante nessa população como causa de fraturas osteoporóticas ⁽⁵⁾.

Nesse artigo, trazemos o relato de caso de um paciente masculino de 48 anos de idade com dor lombar crônica que apresentou múltiplas fraturas osteoporóticas vertebrais secundárias a hipogonadismo por deficiência testicular primária.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 49 anos de idade, pedreiro, casado, natural e procedente do interior de Goiás, procura o ambulatório de ortopedia por queixa de dor em coluna torácica e lombar com dois anos de evolução e piora importante nos últimos cinco meses. Informa que a dor é difusa em toda a coluna, principalmente na região lombar, inicialmente relacionada somente aos esforços físicos, mas que passou a ser contínua nos últimos meses e eventualmente com sensação de choques e pontadas. Relata que sempre associou a dor ao trabalho pesado. Relata fadiga importante e baixo condicionamento físico, que atribui ao sobrepeso e sedentarismo. Procurou o pronto-socorro cinco vezes no último ano por lombalgia, sempre medicado com sintomáticos somente. Relata hipertensão arterial sistêmica há seis anos, em controle com losartana e metoprolol. Negava perda ponderal nem outras comorbidades. Negou traumas relevantes. Ao exame apresentava bom estado geral, sobrepeso (IMC=28,08 Kg/m²), ginecomastia discreta e rarefação difusa de pelos corporais, aumento da cifose torácica, postura antálgica discreta em extensão do tronco com dor significativa a flexão e lateralizações. Testes negativos para estiramentos radiculares lombares e exame neurológico normal. Escala visual analógica de dor (EVA) 8.



Figura 1: Radiografias da coluna torácica e lombar em perfil evidenciando múltiplas fraturas por fragilidade óssea.

O exame radiográfico da coluna torácica e lombar evidenciou rarefação óssea difusa com fraturas por compressão dos corpos vertebrais de T7, T8, T9, T11, L2, L3, L4 e L5, com perdas variáveis de alturas em torno de 30 a 70 % em cada nível, além de leves alterações degenerativas difusas (Figura 1).

Nesse momento foi indicado ortetização da coluna tóraco-lombar com colete tipo Jewet, restrição total das atividades de trabalho e repouso relativo. Foi iniciado tratamento medicamentoso para dor crônica de característica mista (nociceptiva

e neuropática), com cetoprofeno 320 mg diários, pregabalina 150 mg diários e associação de paracetamol 500mg e codeína 30 mg três vezes ao dia, além da solicitação de exames para avaliação de osteometabolismo.

Uma semana depois o paciente retorna para reavaliação. Relatava melhora discreta do quadro algico, agora EVA 6. Trazia os seguintes exames laboratoriais (quadro 1) e exame de densitometria óssea (figura 2).

Quadro 1: Exames laboratoriais de osteometabolismo.

Parâmetro laboratorial	Resultado	Valor referencial
Hemácias	3,81 milhões/mm ³	4,50 a 5,90 milhões/mm ³
Hemoglobina	12,0 g/dl	13,5 a 17,5 g/dl
Hematócrito	35,3%	41,0 a 53,0%
Ureia	36,0 mg/dl	19,0 a 44,0 mg/dl
Creatinina	0,72 mg/dl	0,70 a 1,30 mg/dl
Cálcio sérico	9,0 mg/dl	8,6 a 10,3 mg/dl
Fsforo sérico	3,9 mg/dl	2,6 a 4,5 mg/dl
Calciúria de 24 h	108,0 mg/24 h	Inferior a 300 mg/24 h
25-OH-Vitamina D	29,2 ng/dl	Superior a 30,0 ng/dl
Testosterona total	12 ng/dl	175 a 781 ng/dl
Testosterona livre	0,21 ng/dl	3,17 a 19,04 ng/dl
LH	6,27 mUI/ml	1,24 a 8,62 mUI/ml
FSH	39,32 mUI/ml	1,27 a 19,26 mUI/ml
Prolactina	16,7 ng/ml	2,1 a 19,0 ng/ml
PSA	Indetectável	Inferior a 2,50 ng/dl
Eletroforese de proteínas	Ausência de pico monoclonal	Ausência de pico monoclonal

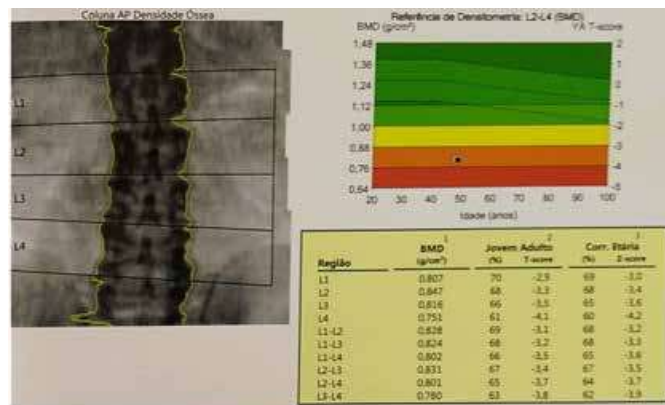


Figura 2: Exame de densitometria óssea evidenciando osteoporose secundária da coluna lombar (L1-L4) com T-score = -3,5 e Z-score = -3,6.

Nessa consulta, fizemos nova avaliação do paciente e questionamentos sobre a vida sexual. Informou ser casado há 18 anos, vida sexual ativa, sem filhos. Nunca usaram métodos contraceptivos. Relatou ausência total de fluido ejaculatório. Exame físico genital revelou diminuição de pelos, pênis de tamanho normal, testículos de consistência aumentada e diminuídos de tamanho bilateralmente.

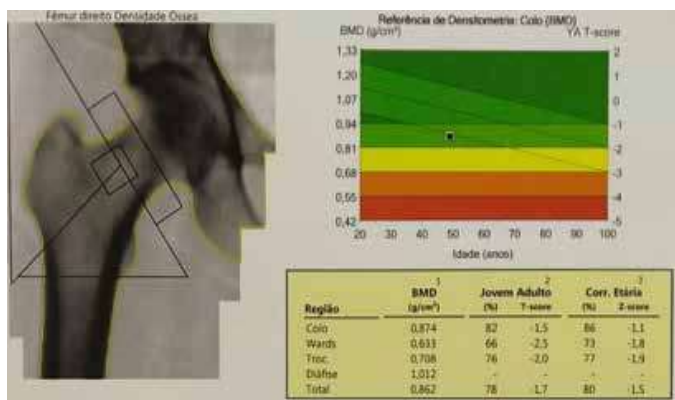


Figura 3: exame de densitometria óssea evidenciando osteopenia do colo femoral (T-score = -1,1) e fêmur total (T-score = -1,5).

Interrogado sobre antecedentes e doenças geniturinárias, informou ter apresentado infecção por caxumba por volta dos 16 anos de idade e quadro de dor testicular intensa com sinais inflamatórios locais, segundo descrição, que surgiu alguns dias depois do quadro inicial. Nesta época morava em zona rural e foi tratado apenas com medicações caseiras sem avaliação médica. Evoluiu com melhora progressiva dos sintomas alguns dias depois e não mais se preocupou com o ocorrido.

Foi então solicitado exame ultrassonográfico de bolsa escrotal e exame de cariotipagem sanguínea para avaliação de alterações cromossômicas. Nesse momento foi realizado otimização do tratamento medicamentoso da dor, com suspensão do cetoprofeno (já estava há 10 dias em uso), manutenção de pregabalina 150 mg diários, aumento da dosagem de paracetamol 500 mg/codeína 30 mg para 4 vezes ao dia e introdução de duloxetine 30 mg diários. Além disso, iniciou-se tratamento para osteoporose com risedronato 35 mg semanal, citrato de cálcio 500 mg e vitamina D 2.000 UI diários.

Duas semanas depois o paciente retorna com melhora significativa do quadro álgico (EVA 3). Queixou sonolência, tonturas e náuseas na primeira semana do ajuste da medicação, então controlados. Exame de cariotipagem sanguínea revelou cariótipo 46, XY, sem nenhuma alteração cromossômica. O exame ultrassonográfico com avaliação de fluxo ao Doppler revelou testículos tópicos, de dimensões reduzidas com volume de 4,3 cm³ a direita e 3,9 cm³ a esquerda (valor de referência entre 12,5 e 19,0 cm³), contornos regulares e ecotextura difusa e grosseiramente heterogênea, sem nenhum fluxo ao doppler em ambos os testículos (figura 4).

Foi iniciado tratamento de reposição hormonal de testosterona com cipionato de testosterona 200 mg por via intramuscular a cada 2 semanas, sob orientação do médico urologista e manutenção do tratamento da dor e uso do colete tóraco-lombar.



Figura 4: Ultrassom da bolsa escrotal evidenciando volume testicular diminuído.

O paciente retorna aproximadamente 60 dias depois com relato de melhora da dor, agora EVA 2, negava dor em repouso. Relatou melhora significativa da fadiga e início de saída de fluido ejaculatório, além de melhora significativa da libido e vida sexual. Realizado novo exame radiográfico da coluna torácica e lombar o qual não revelou piora do padrão radiológico nem diminuição das alturas dos corpos vertebrais em relação ao primeiro exame. Foi suspenso o uso do colete, orientado restrição para esforços físicos e ajustado medicação para dor, permanecendo em uso somente de duloxetine 30 mg e pregabalina 75 mg uma vez ao dia.

Na presente data o paciente encontra-se bem e satisfeito com o tratamento. Ainda em uso das medicações acima, além do tratamento da osteoporose e terapia de reposição de testosterona. Aguarda nova visita ambulatorial para novos ajustes das medicações e realização de novo exame de densitometria óssea.

DISCUSSÃO

O Hipogonadismo é uma causa frequente de osteoporose em homens, com taxas variando de 16 a 30 % como causa atribuível, em geral sendo especialmente importante na senilidade, período no qual responde por boa parte das fraturas vertebrais e não-vertebrais, em geral com taxas de morbimortalidade maiores que no sexo feminino⁽⁴⁾. Em homens jovens, o hipogonadismo representa cerca de 60% das causas de osteoporose, em geral sendo frequentemente subdiagnosticado, fato que agrava sobremaneira a ocorrência de fraturas nessa população, gerando grande impacto social e econômico⁽⁵⁾.

O hipogonadismo pode ser classificado em hipogonado-

trófico, quando se deve a uma disfunção do eixo hipotálamo-hipófise, cursando com baixos níveis séricos de gonadotrofinas (FSH e LH) ou em hipergonadotrófico no qual há disfunção gonadal primária, cursando em geral com altos níveis de gonadotrofinas. Em homens, o hipogonadismo hipergonadotrófico, ou deficiência testicular primária representa o tipo mais frequente e em geral pode ser atribuído há diversas causas (quadro 2):

Avaliando os dados de exames apresentados no caso em

Quadro 2: principais causas de Hipogonadismo hipergonadotrófico ou primário:

Hipogonadismo hipergonadotrófico ou primário
Síndrome de Klinefelter
Homens XX
Disgenesia gonadal mista XY/X0
Síndrome de Ullrich-Noonan
Miotonia distrófica
Síndrome de Sertoli (del Castillo)
Castração funcional pré-puberal
Defeitos enzimáticos envolvendo a síntese de testosterona
Deficiência de 5- α -redutase
Testículo resistente ao LH
Pseudo-hermafroditismo masculino
Orquite da caxumba
Hanseníase
Irradiação testicular
Falência testicular auto-imune
Quimioterapia

questão, percebemos então se tratar de um paciente com osteoporose secundária da coluna lombar (Z score < -2,0) com múltiplas fraturas vertebrais por compressão; apresenta ainda anemia normocítica-normocrômica de grau leve, segundo os parâmetros do hemograma, quadro comum em pacientes com déficit dos níveis de testosterona por diminuição da produção de eritropoietina; a função renal estava normal; valores discretamente baixos de vitamina D configurando insuficiência leve que, entretanto, descartam a possibilidade de osteomalácia; déficit importante de testosterona com aumento do hormônio folículo estimulante, hormônio luteinizante e prolactina normais, configurando um quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico.

A partir do diagnóstico síndrome de hipogonadismo hipergonadotrófico a principal hipótese diagnóstica é a Síndrome de Klinefelter em virtude de sua prevalência de 1: 400 na população masculina ⁽⁶⁾. Esse diagnóstico foi, entretanto, descartado pela confirmação do cariótipo 46, XY sem nenhuma alteração cromossômica. Da mesma forma excluíram-se outros possíveis diagnósticos diferenciais que cursariam com alterações cromossômicas como Disgenesia gonadal mista, Síndrome de Ullrich-Noonan, Síndrome do Homem XX e Miotonia distrófica.

Como o paciente apresentava testículos tópicos na bolsa

escrotal, excluíram-se as possibilidades de criptorquidia e anorquidia como diagnósticos diferenciais.

Diante de um paciente com fenótipo masculino e cariótipo normal 46 XY, com níveis baixos de testosterona e aumento do FSH, sem nenhuma outra comorbidade relacionável, sem histórico de tumores, quimioterapia ou radioterapia, e com história altamente sugestiva de orquite da caxumba, esse foi o diagnóstico final.

A caxumba é uma infecção viral aguda causada por um paramyxovírus, se apresentando como um inchaço doloroso de uma ou ambas as glândulas parótidas. Também pode envolver outras glândulas salivares, meninges, pâncreas e as gônadas ⁽⁷⁾. Na era pré-vacinação, a caxumba era uma doença endêmica na infância, com picos epidêmicos a cada 2-5 anos e a maioria dos casos entre 5 e 9 anos de idade, geralmente se apresentando como uma doença leve, embora até 15% dos pacientes com caxumba possam desenvolver alguma tipo de complicação como meningite, encefalite, orquite, ooforite, mastite, pancreatite e surdez ⁽⁸⁾.

O desenvolvimento de orquite é uma complicação universalmente conhecida da caxumba. Ela se manifesta alguns dias após o aparecimento do edema parotídeo, mas ocasionalmente pode precedê-lo, e raramente pode se manifestar mesmo sem o edema da parótida. A orquite associada à caxumba resulta em dor intensa, inchaço e sensibilidade no local afetado e é frequentemente associada a febre alta, náusea, vômito e dor abdominal ⁽⁹⁾. O quadro se resolve em geral ao longo de uma semana, embora a sensibilidade gonadal possa persistir por muito tempo. A possibilidade de esterilidade que ocorre em homens empresta particular interesse visto que esta é a complicação em geral mais importante da síndrome de caxumba ^(10,11).

Apesar do interesse e atenção direcionados à doença, há relativamente pouco conhecimento sobre a orquite da caxumba causando hipogonadismo propriamente. Não encontramos na plataforma PubMed estudos relacionando a orquite pós infecção da caxumba com o desenvolvimento de osteoporose secundária por hipogonadismo.

Os hormônios sexuais exercem papel importante no metabolismo ósseo e na manutenção de sua homeostase. A sua depleção, tanto no sexo masculino, quanto feminino, esta relacionada ao aparecimento da osteoporose ⁽¹²⁾. Apesar do maior interesse de estudo sobre a osteoporose masculina na atualidade, o real papel da testosterona sobre o metabolismo osseo ainda permanece controverso. A testosterona sabidamente exerce papel direto sobre a microarquitetura óssea via receptor androgênico. Controversamente, o efeito indireto da testosterona via aromatase e sua conversão em estrogênio parece exercer função mais importante na deposição de massa óssea através da atenuação da apoptose de

osteoblastos e osteócitos, além de suas ações pró-apoptóticas em osteoclastos ^(13,14).

O tratamento da osteoporose secundária no hipogonadismo masculino através da terapia de reposição de testosterona tem resultados conflitantes em diversos estudos. De forma geral a terapia androgênica promove ganhos significativos na densidade mineral óssea, sobretudo do osso trabecular, o que justifica maiores ganhos densitométricos na coluna lombar do que no colo femoral ^(13,14). Paradoxalmente, parece não haver correlação entre os ganhos de DMO observados e a diminuição do risco de fraturas ⁽¹⁵⁾. Em face desta constatação, ainda não é possível estabelecer de forma clara a reposição de testosterona com uma possibilidade efetiva e segura no tratamento da osteoporose secundária ao hipogonadismo masculino. Dessa forma as evidências atuais apontam que o tratamento da osteoporose secundária ao hipogonadismo masculino deve ser realizada preferencialmente com bifosfonados, teriparatida ou denosumabe, podendo ou não ser associados à terapia de reposição androgênica ^(15,16).

REFERÊNCIAS

1. Gielen E, Vanderschueren D, Callewaert F, Boonen S. Osteoporosis in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;
2. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2008;
3. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int.* 1997;
4. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES FJ, Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Jun;97(6):1802-1822. 2012;
5. Golds G, Houdek D, Arnason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *Int J Endocrinol.* 2017;
6. Radi S, Karaplis AC. A Case of Male Osteoporosis: A 37-Year-Old Man with Multiple Vertebral Compression Fractures. *Case Rep Endocrinol. United States;* 2017;2017:6328524.
7. Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A. Mumps and mumps vaccine: A global review. *Bulletin of the World Health Organization.* 1999.
8. Gouma S, Koopmans MPG, van Binnendijk RS. Mumps virus pathogenesis: Insights and knowledge gaps. *Hum Vaccines Immunother.* 2016;
9. Masarani M, Wazait H, Dinneen M. Mumps orchitis. *J R Soc Med.* 2006;
10. Casella R, Leibundgut B, Lehmann K, Gasser TC. Mumps orchitis: report of a mini-epidemic. *J Urol. United States;* 1997 Dec;158(6):2158-61.
11. Punab M, Poolamets O, Paju P, Vihlajev V, Pomm K, Ladv R, et al. Causes of male infertility: A 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod.* 2017;
12. Bliuc D, Nguyen ND, Alarkawi D, Nguyen T V, Eisman JA, Center JR. Accelerated bone loss and increased post-fracture mortality in elderly women and men. *Osteoporos Int.* 2015;
13. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev. United States;* 2017 Jan;97(1):135-87.
14. De Oliveira DHA, Figuera TM, Bianchet LC, Kulak CAM, Kulak J. Androgens and bone. *Minerva Endocrinol. Italy;* 2012 Dec;37(4):305-14.
15. Boonen S, Vanderschueren D, Geusens P, Bouillon R. Age-associated endocrine deficiencies as potential determinants of femoral neck (type II) osteoporotic fracture occurrence in elderly men. *International Journal of Andrology.* 1997.
16. Kanis JA, Bianchi G, Bilezikian JP, Kaufman JM, Khosla S, Orwoll E, et al. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011;