

OSTEOPOROSE SECUNDÁRIA EM ESPONDILITE ANQUILOSANTE

SECONDARY OSTEOPOROSIS IN ANKYLOSANT SPONDILITE

SÍLVIA CORDENONSI MICHELIN MACHADO, ÉRICA CECÍLIA ARANTES DE GERARD FERREIRA, FERNANDA DE MARCHI BOSI PORTO, LUIZ GUSTAVO FAGUNDES BORGES, MARCELA SILVA FREITAS, ANDRÉ ZAVALONI MELOTTI, MARCELO ZAVALONI MELOTTI, RENATO NIEVES BARREIRA, ROGÉRIO SAVOY MACHADO, EDUARDO LAVOR SEGURA

RESUMO

A osteoporose secundária é a perda óssea causada por distúrbios clínicos específicos ou uso de medicamentos, presente aproximadamente em 2/3 dos homens, 50% das mulheres pré menopausadas e 30% das mulheres pós menopausadas, podendo ser reversível. A investigação e identificação de doenças ou fatores que comprometem o metabolismo ósseo são fundamentais pois o tratamento adequado de uma causa subjacente pode ser suficiente para amenizar o aumento do risco de fratura. As espondiloartrites, em especial a espondilite anquilosante, presente em 0,1 a 1,4% da população caucasiana, apresenta incidência de osteoporose em 18,7% e 62% dos casos, podendo ser uma causa secundária da osteoporose. O objetivo deste trabalho é investigar falha de tratamento em paciente na pré menopausa com perda de densidade óssea após cinco ano de tratamento com bisfosfonato oral.

DESCRIPTORES: OSTEOPOROSE SECUNDÁRIA; ESPONDILITE ANQUILOSANTE; BISFOSFONATOS.

SUMMARY

Secondary osteoporosis is bone loss caused by specific clinical disorders or use of medications, present in approximately 2/3 of men, 50% of premenopausal women and 30% of postmenopausal women, and may be reversible. The investigation and identification of diseases or factors that compromise the bone metabolism are fundamental since the adequate treatment of an underlying cause may be enough to alleviate the increased risk of fracture. Spondyloarthritis, especially ankylosing spondylitis, present in 0.1 to 1.4% of the Caucasian population, has an incidence of osteoporosis in 18.7% and 62% of the cases and may be a secondary cause of osteoporosis. The objective of this study is to investigate the failure of treatment in premenopausal patients with loss of bone density after five years of treatment with oral bisphosphonate.

KEYWORDS: SECONDARY OSTEOPOROSIS; ANKYLOSING SPONDYLITIS; BIPHOSPHONATES.

INTRODUÇÃO

A osteoporose secundária é a perda óssea causada por distúrbios clínicos específicos ou uso de medicamentos, presente em cerca de 2/3 dos homens, em mais da metade das mulheres pré-menopausadas e em cerca de 30% das mulheres pós-menopausadas, podendo ser reversível.^{1,4} Diversas são as doenças que promovem a distúrbios do metabolismo ósseo² como, por exemplo, doenças reumatológicas (por exemplo Lúpus eritematoso sistêmico, a Artrite reumatoide e espondiloartrites), endocrinológicas (por exemplo: diabetes mellitus, cushing e doenças da tireoide), distúrbio de absorção (por exemplo a doença

celíaca), uso de medicações (por exemplo: corticóides e anti-convulsivantes), doenças hepáticas, renais entre outras. As doenças reumatológicas apresentam risco aumentado para osteoporose, provavelmente devido à inflamação sistêmica, ao uso de corticosteróides e por períodos de imobilização durante as crises.^{3,4}

A inflamação crônica sistêmica modula a reabsorção óssea através de dois mecanismos: primeiramente, as citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-6, IL-11 e IL-17) que são produzidas pelos linfócitos T, estimulam a produção de RANK-L promovendo a maturação de pré osteoclasto em osteoclasto. Em segundo lugar, o aumento da osteoclastogênese, que é regulada através

INSTITUIÇÃO

Grupo de Estudo de Doenças Ósteometabólicas de Campinas – SPT

da modulação do fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) produzido pelas células estromais da medula óssea.⁵

Com relação ao uso do corticóide, é sabido que a perda óssea ocorre pela ação da medicação na redução da osteoblastogênese, através da diminuição da formação óssea bem como pela promoção da apoptose dos osteoblastos e osteócitos. Com relação à ação nos osteoclastos, há controvérsias, pois evidências clínicas demonstram que pode ocorrer um aumento da atividade osteoclástica nos meses iniciais do uso da medicação, além do aumento do RANKL e diminuição da osteoprotegerina 6. Outra ação negativa refere-se à diminuição da absorção do cálcio intestinal e da reabsorção tubular renal de cálcio comprometendo o estoque ósseo de cálcio.¹

Já a imobilização, esta suprime a formação óssea osteoblástica e aumenta acentuadamente a reabsorção óssea osteoclástica, causando dissociação completa dos dois processos resultando na perda maciça de cálcio a partir do esqueleto e, consequentemente, hipercalcemia e redução na densidade mineral óssea. (DMO)¹

As espondiloartrites são caracterizadas pela presença de artrites inflamatórias inter-relacionadas acompanhadas de dor inflamatória na região vertebral, oligoartrite periférica assimétrica (principalmente dos membros inferiores), entesopatia e envolvimento de órgãos específicos, como uveíte anterior, psoríase e doença intestinal inflamatória crônica. Dentre as espondiloartrites encontra-se a espondilite anquilosante (EA), o subtipo mais freqüente e mais grave, que afeta entre 0,1 e 1,4% da população caucasiana com uma incidência de cerca de 7,3 por 100.000 pessoas por ano.⁷ Acomete principalmente jovens na 2ª e 3ª décadas de vida, com frequência de duas a três vezes maior em homens do que em mulheres 8–10 e está associado ao antígeno HLA B27 em mais de 90% dos casos.¹¹ Seu nome deriva do grego, *ankylos* – “dobrado” (anquilose significa endurecimento ou fusão das articulações) e *spondylos* significa vértebra espinhal.⁹

A EA tem como característica principal o excesso de formação óssea observada principalmente nos ligamentos das articulações intervertebrais que é capaz de levar à formação de pontes ósseas, conhecidas por sindesmófitos entre as vértebras. Afeta principalmente as articulações sacroilíacas, vértebras e discos intervertebrais 12 e pode apresentar-se com envolvimento pélvico simples (sacroileíte) ou como doença multissistêmica e progressivamente grave.¹³

Na EA ocorrem dois processos aumentados de remodelação óssea nas proximidades da coluna, um destes processos são as novas formações ósseas patológicas na zona cortical das vértebras, nas articulações zigapofisárias e no aparelho ligamentar e, o outro processo, de ação oposta, é a perda excessiva de osso

trabecular no centro do corpo vertebral.³ Este aparecimento progressivo de sindesmófitos e ossificação podem apresentar um aumento espúrio da DMO, dificultando a avaliação e, desta forma, subestimando o diagnóstico de osteoporose pela DXA.¹⁴ Na literatura, a prevalência relatada de osteoporose em termos de baixa densidade mineral óssea (DMO) em pacientes com EA varia de 18,7% a 62% dos casos.¹⁵

A EA, assim como as doenças reumatológicas, são causas secundárias de osteoporose. Embora a osteoporose primária seja a causa mais comum, a investigação e identificação de doenças ou fatores que comprometem o metabolismo ósseo são fundamentais pois tratamento adequado de uma causa subjacente pode ser suficiente para amenizar o aumento do risco de fratura. As causas subjacentes devem ser suspeitadas em pacientes com densidade mineral óssea muito baixa ou naqueles sem fatores de risco "tradicionais" para fraturas.⁴

O objetivo deste trabalho é relatar um caso de investigação de osteoporose secundária em mulher na pré menopausa.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 42 anos, com queixa de perda de densidade mineral óssea ao exame de Densitometria Óssea (DXA) há 5 anos. Paciente referia procura médica ortopédica devido a fratura de 3º metatarso direito por trauma leve e, devido ao antecedente familiar de osteoporose, foi realizado DXA com diagnóstico de baixa massa óssea para a idade (figura 1). A paciente iniciou uso de suplementação de cálcio e vitamina D além de bisfosfonato oral semanalmente. Dois anos após a primeira DXA foi solicitado nova DXA (figura 2) que demonstrou que, apesar de ter sido realizado em serviços radiológicos diferentes, melhora na Densidade Mineral óssea (DMO) da coluna lombar e fêmur total.

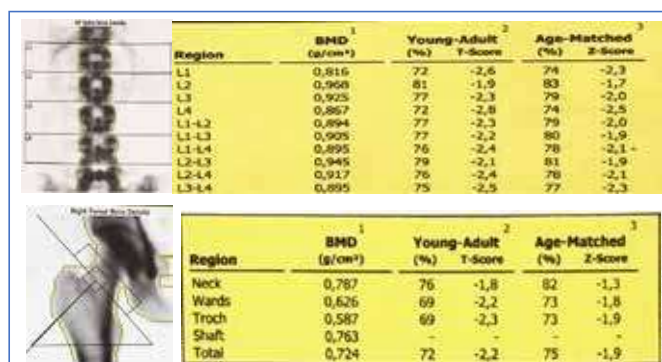


Figura 1 - Densitometria Óssea (10/09/2013)

Durante acompanhamento e tratamento médico, paciente repetiu nova DXA que demonstrou perda de massa óssea nos sítios pesquisados (coluna e fêmur total) (Figura 3) e, preocupada com a evolução, procurou endocrinologista para investigação.

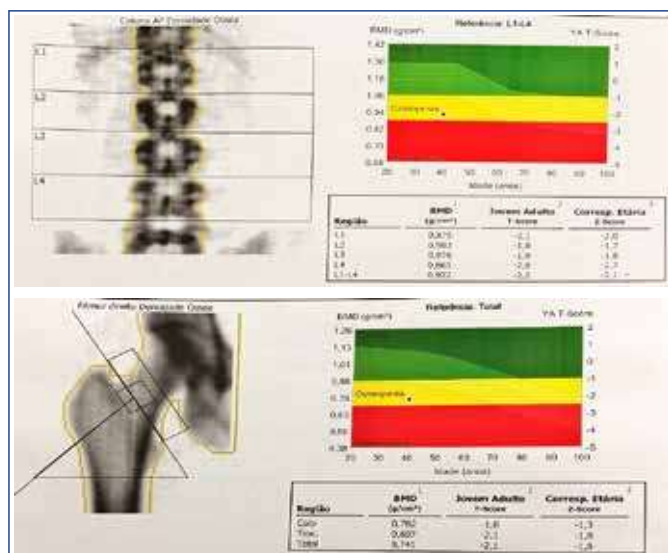


Figura 2 – Densitometria Óssea 26/07/2016

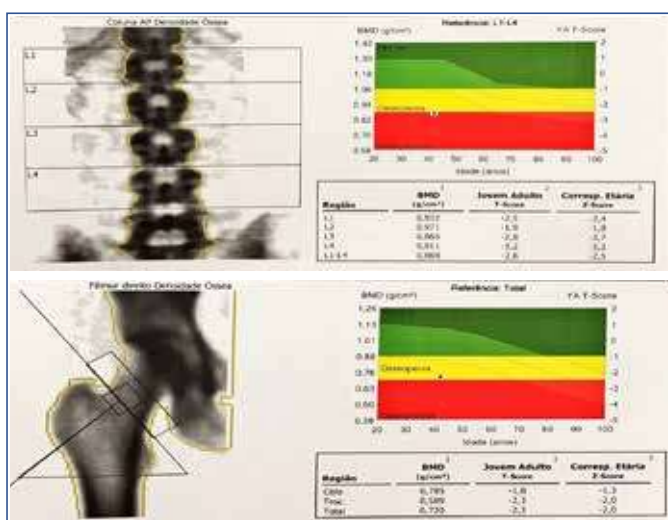


Figura 3 – Densitometria Óssea 16/02/2018

Na história clínica, paciente refere suspensão de exercícios físicos durante a infância devido à problemas familiares e, por este motivo, diversas queixas de dores lombares e articulares foram atribuídos à falta de atividade física. Há 10 anos refere retorno aos exercícios (pilates e aeróbicos três vezes por semana) mantendo queixas de dores especificamente cervicais e lombo-sacra. Menstruação regular e dieta pobre em cálcio por intolerância à lactose desde a infância, atualmente em suplementação de cálcio e vitamina D. Realizado exames para investigação de causas de osteoporose secundária:

- TSH: 2,98 mU/l - Prolactina: 20,6 mU/l
- FSH: 17,72 mU/l - Anti endomisio e anti Transglutaminase não reagentes
- PTH: 51 pg/ml - Calciúria de 24h: 117 mg/24h
- Vitamina D: 25,1 ng/ml - Cálcio total: 9,8 mg/dl
- FAN: 1:80 Padrão nuclear pontilhado fino denso

- Reação de Waaler Rose: Reagente
- Sorologias para Hepatite C, Hepatite B e HIV: Não reagentes

Solicitado RNM de articulações sacroilíacas que demonstrou mínima irregularidade de contornos com discreto hipersinal em STIR, associado a leve captação pelo contraste. Impressão diagnóstica: compatíveis com sacroileíte bilateral incipiente. Após os achados laboratoriais e imagem, a paciente realizou a tipagem HLA B27 que se apresentou positiva. A paciente foi então encaminhada para o serviço de reumatologia para tratamento de sua doença onde foi introduzido adalimumabe, escitalopram e duloxetine. Devido ao diagnóstico de osteoporose secundária, optou-se pela manutenção do bisfosfonato e da suplementação do Cálcio e vitamina D.

DISCUSSÃO

A osteoporose é uma doença de alta prevalência e incidência, visto que a população idosa está crescendo vertiginosamente especialmente nos países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil, por exemplo. Segundo dados do IBGE de 2017 houve um aumento de 18% na população idosa nos últimos 5 anos ultrapassando 30 milhões em 2017.¹⁵

Apesar da osteoporose ser altamente prevalente em mulheres na pós menopausa, cerca de 30% desta população, mais de 50% das mulheres pré menopausadas e 2/3 dos homens com osteoporose apresentam causas secundárias ou fatores de risco associados podendo não ser identificados pelo médico assistente no momento diagnóstico.^{1,16}

Diante de um paciente com osteoporose, toda a investigação diagnóstica deve ser feita através da anamnese, exame físico e exames complementares a fim de identificar possíveis causas secundárias pois a não identificação destes fatores leva ao insucesso do tratamento. A presença de um Z-escore igual ou inferior a -2,0 DP, demonstrando baixa massa óssea do indivíduo em comparação com a média da densidade da população de referência do mesmo sexo, idade e etnia sugere a presença de osteoporose secundária sendo mandatório a investigação.^{4,17}

As doenças reumatológicas devem ser investigadas em pacientes com osteoporose, por terem como característica a inflamação sistêmica crônica, imobilidade osteoarticular e a corticoterapia como fatores principais que comprometem o metabolismo ósseo. Entre as doenças reumatológicas, encontra-se a espondilite anquilosante, que se caracteriza pela inflamação crônica persistente das articulações sacroilíacas e coluna, comprometendo o osso trabecular e cortical inferindo na diminuição da qualidade óssea e consequentemente levando ao risco de osteoporose e fratura por fragilidade.¹⁸

Portanto o foco do tratamento deverá ter como alvo o controle da doença de base, visto que somente a utilização de agentes anti osteoporóticos indubitavelmente levará a falha do tratamento da osteoporose

Na paciente em questão, o diagnóstico de osteoporose secundária foi realizado ocasionalmente através da solicitação da DXA pela paciente devido a fratura de metatarso, apesar de não ser sítio diagnóstico para osteoporose¹⁹, e a história familiar de osteoporose. Apesar das frequentes queixas de dor em coluna cervical e lombossacra a investigação diagnóstica para doença reumatológica foi negligenciada, o que possivelmente retardou o tratamento adequado e a prevenção da osteoporose de causa secundária. Diante da possibilidade de um diagnóstico precoce da espondilite anquilosante, a perda de massa óssea poderia ser minimizada precocemente com o tratamento adequado da doença de base. No entanto, em vigência de exame de densitometria demonstrando baixa massa óssea para a idade, optou-se pela utilização de bifosfonato como agente antirreabsortivo.²⁰

As causas secundárias da osteoporose são menos comuns do que a osteoporose primária, mas o tratamento correto de uma causa subjacente pode ser suficiente para amenizar o aumento do risco de fratura.⁴

REFERÊNCIAS

1. Clifford J, Rosen M. Manual de Doenças Osteometabólicas e Distúrbios do Metabolismo Mineral - 8a Edição. 2014.
2. Kelman, Ariella & Lane N. The management of secondary osteoporosis. Best practice & research. Clin Rheumatol. 2005;19(10.1016):1021–37.
3. Soran N, Tabur H, Demirkol A. Bone Mineral Density in Patients with Ankylosing Spondylitis Ankilozan Spondilit Hastalar›nda Kemik Mineral Yo‰ unlu ‹u u. 2008;56(2319):42–5.
4. Sheu A, Diamond T. Secondary osteoporosis. Aust Prescr. 2016;39(3):85–7.
5. Lacativa PGS, Farias MLF de. Osteoporosis and inflammation TT - Osteoporose e inflamação. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2010;54(2):123–32. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302010000200007
6. Souza MC, Assemany FS, Lima ATC, Souza RF. Glicocorticoides e osteoporose – artigo de revisão. Rev Ciências Médicas e Biológicas. 2010;9(1):57–64.
7. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: A review. Current Rheumatology Reports. 2013.
8. Elbey B. Ankilozan spondilitli hastalarda güncel tedavi yaklaşımları. Dicle Med J / Dicle Tip Derg [Internet]. 2015;42(1):123–7. Available from: <http://dergipark.gov.tr/doi/10.5798/diclemedj.0921.2015.01.0546>
9. Jeet Singh HJ, Nimarpreet K, Ashima, Das S, Kumar A, Prakash S. Study of bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. J Clin Diagnostic Res. 2013;7(12):2832–5.
10. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at Disease Onset and Diagnosis Delay in HLA-B27 Negative vs. Positive patients with Ankylosing Spondylitis. Rheumatol Int. 2003;
11. El Maghraoui A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. Jt Bone Spine. 2004;71(4):291–5.
12. Klingberg E, Lorentzon M, Mellström D, Geijer M, Göthlin J, Hilme E, et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis - prevalence, risk factors and methods of assessment. Arthritis Res Ther. 2012;14(3):1–12.
13. O.R. M. Bone mineral density and fracture risk in patients with ankylosing spondylitis. Ugeskr Laeger [Internet]. 2008;170(48):3956–60. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L352792096%0Ahttp://www.ugeskriftet.dk/LF/UFL/2008/48/pdf/VP04080217.pdf%0Ahttp://limo.libis.be/resolver?&sid=EMBASE&issn=00415782&id=doi:&atitle=Bone+mineral+densi>
14. ty+and+fracture+ri Vosse D, de Vlam K. Osteoporosis in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol. 2009;27(4 Suppl 55):S62–7.
15. Rupa Bessant AK. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? J Rheumatol. 2002;29(7):1511–9.
16. IBGE. Número de idosos cresce 18% em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2017 [Internet]. 26/04/2018. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/20980-numero-de-idosos-cresce-18-em-5-anos-e-ultrapassa-30-milhoes-em-2017>
17. Holm JP, Hyldstrup L, Jensen JEB. Time trends in osteoporosis risk factor profiles: a comparative analysis of risk factors, comorbidities, and medications over twelve years. Endocrine. 2016;
18. John P. Bilezikian, MD P. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 436-438 p.
19. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, Baker D, Gathany T, Han J, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. Ann Rheum Dis. 2008;67(4):511–7.
20. Bandeira F, Carvalho EF De. Prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa atendidas em serviços de referência. Rev Bras Epidemiol. 2007;10(1):86–98.
21. Toussiroit E, Wendling D. Bone mass in ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol. 2000;18(5 SUPPL. 21):16–20.