

Salud ósea en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos: un nuevo problema a considerar

PABLO FLORENZANO¹, DANIEL ERNST², NICOLE LUSTIG¹, PATRICIO ROJAS², PABLO RAMÍREZ², CLAUDIA CAMPUSANO¹

Vitamin D and parathyroid hormone levels and bone mineral density in patients undergoing hematopoietic cell transplantation

Background: Patients undergoing hematopoietic cell transplantation (HCT) are at increased risk of developing osteoporosis. **Aim:** To determine the frequency and severity of Vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and low bone mass in patients undergoing HCT. **Patients and Methods:** Analysis of the database of patients undergoing HCT in our institution in the 2010-2015 period. We searched for patients with measurements of 25-OH vitamin D (25OHD), parathyroid hormone (PTH) and bone densitometry by double beam X ray absorptiometry (DXA) prior and up to one year after HCT. **Results:** Ninety patients were included, 53 were evaluated prior to HCT and 37 after HCT. They represent 73% of all patients undergoing HCT in the period. Median 25OHD was 12 ng/ml (range 4-41.4). Ninety seven percent of patients had levels considered insufficient and 85% compatible with deficiency. Median PTH was 60.5 pg/ml (range 21-186). Forty five percent of patients had secondary hyperparathyroidism. DXA was performed in 65 patients (prior to HCT in 54 and after HCT in 11). Of these, 11% had had a low bone mineral density. **Conclusions:** Patients undergoing HCT have a high risk of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and low bone mineral density.

(Rev Med Chile 2016; 144: 1119-1124)

Key words: Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Hyperparathyroidism Secondary; Osteoporosis; Vitamin D.

¹Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Departamento de Hemato-Oncología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 8 de marzo de 2016, aceptado el 21 julio de 2016.

Correspondencia a: Pablo Florenzano V. Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Lira 85, Cuarto piso. Santiago Centro, Santiago, RM, Chile.

Teléfono: 56-22-3543095

pflorenz@uc.cl

Los avances en las terapias oncológicas han hecho que los pacientes sobrevivan más tiempo y, en muchos casos, logren una curación definitiva. Este éxito no ha estado libre de complicaciones asociadas, ya que estos pacientes tienen un alto riesgo de eventos cardiovasculares y de un segundo cáncer, entre otros problemas¹.

La osteoporosis en general es una causa conocida de disminución de la capacidad funcional, altos gastos para el sistema de salud, elevado

ausentismo laboral y disminución de la esperanza de vida cuando se asocia a fracturas. En EE. UU, se estima que alrededor de 40% de las mujeres y el 13% de los hombres de la población sobre 50 años tendrán una fractura osteoporótica. Esta prevalencia justifica el tamizaje de la población de mayor riesgo y en especial en subgrupos con enfermedades o tratamientos que favorezcan el deterioro de la salud ósea^{2,3}. Específicamente, en los pacientes oncológicos se agrupan con alta frecuen-

cia varios factores de riesgo de osteoporosis: edad avanzada, corticoides, agentes quimioterapéuticos e inmunosupresores, hipogonadismo inducido por drogas y alteraciones nutricionales. El uso de corticosteroides está altamente asociado con osteoporosis y fracturas. Alrededor de un tercio de las mujeres que utilizan prednisona en dosis suprafisiológicas (7,5 mg de prednisona por día o equivalente) por más de 6 meses tendrán fracturas vertebrales⁴. Muchos pacientes con cáncer son expuestos a altas dosis de corticoides, especialmente los portadores de cáncer hemato-linfoide. Además, la terapia antineoplásica incrementa la pérdida de densidad mineral ósea en 0,5-5% cada año. Hasta el momento, sólo en terapia de ablación hormonal para cáncer de mama y próstata, se han establecido protocolos de prevención o tratamiento de pérdida ósea⁵.

En pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) se ha descrito que la mayor pérdida de masa ósea ocurre 6-12 meses después de la exposición a quimioterapia o drogas inmunosupresoras y que luego mejora progresivamente en los 3-4 años siguientes alcanzando niveles cercanos al basal en la columna, pero aparentemente no a nivel de cuello femoral⁶.

Este grupo de pacientes parece tener un riesgo de osteoporosis incluso más alto que otros pacientes oncológicos. Todos los factores de riesgo mencionados anteriormente están presentes en esta población y el tiempo de exposición a drogas, en especial a corticoides, es usualmente más largo. Debe considerarse además que en estos pacientes, el ambiente de la médula ósea también está dañado debido al régimen de acondicionamiento y la eventual presencia de neoplasia hematológica activa. Un agravante a todo lo enunciado ocurre si se agrega la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, sigla en inglés derivada de *Graft versus Host Disease*) ya que el estado inflamatorio crónico y las terapias inmunosupresoras para el tratamiento de ella, son un estímulo a la resorción ósea y un freno a la formación.

La deficiencia de vitamina D ha sido recientemente descrita en 70-90% de los pacientes con TPH⁷. Evidencia reciente muestra que esto parece ser un factor relevante en la evolución de pacientes con neoplasias hematológicas. Bittenbring et al reportaron que los pacientes con Linfoma difuso de células B y niveles de vitamina D < 8 ng/mL tratados con Rituximab tenían peores outcomes

de sobrevida libre de evento y sobrevida global que aquellos con niveles de vitamina D > 8 ng/mL y la misma terapia⁸.

Drake et al publicó en este mismo grupo de pacientes que, luego de ajustar por factores de riesgo conocidos en Linfoma, aquellos pacientes con niveles insuficientes de vitamina D tendrían sobrevidas libre de evento y sobrevida global menores⁹. Concordante a lo anterior Wallace et al encontró que el déficit de Vitamina D (< 20 ng/mL) 100 días post TPH en niños se asociaba a disminución significativa en la sobrevida global¹⁰. Glotzbecker et al demostró en pacientes evaluados pre TPH alogénico, que aquellos con déficit de vitamina D (< 25 ng/mL) tenían incidencia acumulada de GVHD crónico a dos años significativamente mayor que aquellos con niveles sobre 25 ng/mL¹¹. Por último con respecto a Vitamina D y neoplasias hematológicas Kelly et al reportó una asociación inversa entre el riesgo de Linfoma no Hodgkin y el tiempo de exposición solar en pacientes de 13 a 21 años, presuntamente mediada por cambios en el metabolismo de vitamina D y su receptor¹².

Las estrategias de prevención y tratamiento de la pérdida ósea en pacientes con TPH no están bien establecidas. Se desconocen los requerimientos nutricionales exactos ya que los pacientes con TPH, en especial los con GVHD gastrointestinal, a menudo tienen una menor ingesta de calcio y disminución de los niveles de vitamina D lo que dificulta la homeostasis fosfo-cálcica¹³.

Nuestro objetivo es presentar la evaluación de salud ósea en pacientes con TPH en nuestra institución. Esta primera evidencia a nivel nacional busca evaluar parámetros bioquímicos y densitométricos que cuantifiquen el riesgo óseo y permitan poner en evidencia la necesidad de generar estrategias y recomendaciones para el cuidado integral de estos pacientes.

Pacientes y Métodos

Estudio retrospectivo observacional de pacientes sometidos a TPH en el Departamento de Hematología Oncológica del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre febrero de 2010 y agosto de 2015. Se determinó el nivel de 25 hidroxivitamina D (25OHD), hormona paratiroidea (PTH), calcio, fósforo sérico y densitometría ósea (DXA) en pacientes con TPH

autólogo y alogénico. Se incluyeron pacientes que fueron evaluados tanto antes TPH (preTPH) como hasta 1 año posterior después del TPH (postTPH).

El nivel de 25OHD fue determinado por Inmunoensayo quimioluminiscente de micropartícula/Architect 1-Abbot. Los niveles menores a 30 ng/ml fueron considerados insuficientes y los inferiores a 20 ng/ml como deficientes. El nivel de PTH fue determinado como PTH intacta por inmunoensayo electroquimioluminiscente/Cobas/Roche. Niveles mayores a 65 pg/ml fueron considerados compatibles con hiperparatiroidismo. La DXA fue realizada en un equipo Lunar DPX Prodigy y analizada según la población US NHANES v111, ajustado según género, edad y etnia. Se definió como Baja Masa Ósea para la edad aquella con un Z Score < -2 en columna vertebral o cuello femoral. Los resultados de 25OHD y de PTH fueron expresadas como mediana y rango.

La información fue recolectada de la base de datos local de TPH con la autorización del Comité de Ética en la investigación, *Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile*. Se ocultó la identidad de los pacientes antes de utilizar sus resultados para análisis.

Resultados

Demográficos

Se obtuvo información de 90 pacientes, 53 de ellos evaluados pre TPH y 37 post TPH. Esto corresponde al 72,5% del total de los pacientes sometidos a TPH en nuestra institución en el período estudiado (n = 124). Los datos demográficos se detallan en la Tabla 1. Los principales diagnósticos fueron leucemia (n = 44; 49%), mieloma múltiple (n = 24; 27%) y linfoma de Hodgkin (n = 17; 19%). Se realizó trasplante alogénico en 62% (n = 56) de los casos y se requirió tratamiento con quimioterapia mieloablativa en 64% de ellos (n = 36).

Sólo 53% del total de los pacientes (n = 48) recibió suplementación con vitamina D y la mayoría la inició post TPH. La dosis de 800 UI al día fue la más utilizada.

Se utilizó profilaxis de GVHD en los trasplantes alogénicos con inhibidores de calcineurina en 100% (Ciclosporina A en 54% n = 30 o Tacrolimus en 46% n = 26), asociado a metotrexato (61%, n = 34) o micofenolato mofetil (39%, n = 22).

Tabla 1. Datos demográficos

Características	Pacientes
N°	90
Edad (mediana; rango), años	44 (17-67)
Sexo	
Masculino	56 (62%)
Femenino	34 (38%)
Diagnósticos	
LMA	20 (22,2%)
LLA	23 (25,5%)
LH	11 (12%)
MM	24 (26,6%)
LNH	6 (6,6%)
HPN	1 (1,1%)
AAS	3 (3,3%)
Hipoplasia medular	2 (2,2%)
Donante	
Autólogo	32 (36%)
Alogénico	58 (64%)
Profilaxis de GVH	
CsA	31 (53%)
TAC	27 (47%)
MMF	23 (40%)
MTX	35 (60%)

LMA: leucemia mieloide aguda, LLA: leucemia linfoblástica aguda, CsA: ciclosporina A, LH: Linfoma de Hodgkin, MM: Mieloma múltiple, MMF: micofenolato mofetil, MTX: metotrexato, LNH: Linfoma no Hodgkin, HPN: Hemoglobinuria paroxística nocturna, AAS: Anemia aplásica severa, TAC: tacrolimus.

Vitamina D, PTH y DXA

La mediana de los niveles de 25OHD fue 12 ng/ml (rango 4,0 -41,4 ng/ml), 97,5% de los cuales fueron considerados insuficientes y 85% deficientes. En 46 pacientes los niveles de 25OHD fueron obtenidos preTPH, de ellos 83% presentó insuficiencia y 17% deficiencia de vitamina D (Figura 1).

La mediana de PTH fue 60,5 pg/ml (rango 21-186 pg/ml); un 45% (n = 41) de los pacientes presentó hiperparatiroidismo secundario sin encontrar casos de hiperparatiroidismo primario hipercalcémico. En 38 pacientes los niveles de PTH fueron evaluados preTPH, de ellos 42% presentó valores compatibles con Hiperparatiroidismo secundario (Figura 2).

Se obtuvo DXA en 65 pacientes, 54 (83%) de ellos preTPH y 11 (17%) postTPH. El 10,7% de los pacientes estudiados (n = 7) tuvo baja masa ósea para la edad en columna lumbar y el 6% (n = 4) en cuello femoral.

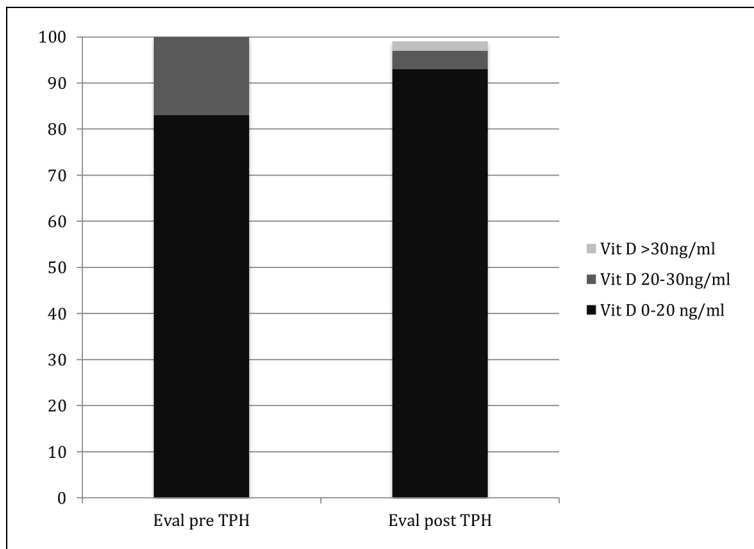


Figura 1. Porcentaje de pacientes según niveles de vitamina D en pacientes evaluados pre y post TPH.

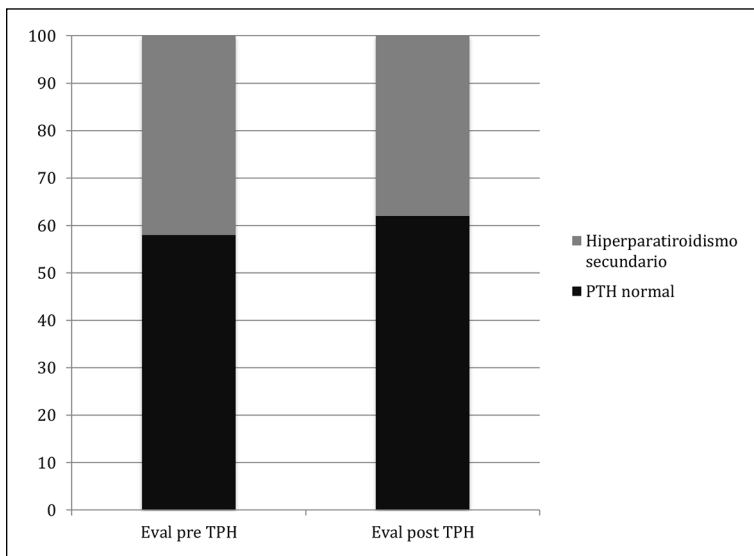


Figura 2. Porcentaje de Hiperparatiroidismo secundario en pacientes evaluados pre y postTPH.

Discusión

En la población estudiada, encontramos una alta frecuencia de alteraciones en parámetros de salud ósea. La más destacable fue la alta frecuencia de déficit de vitamina D, significativamente mayor que la prevalencia reportada en población control en Chile^{14,15}. Esto ocurre pese a que un porcentaje significativo de los pacientes estaba recibiendo aportes farmacológicos de vitamina D en dosis

habituales. Este alto porcentaje es concordante con la literatura internacional que muestra una frecuencia de insuficiencia de vitamina D entre 70 y 100% en pacientes sometidos a TPH^{7,16,17}. Este hecho es de especial relevancia clínica considerando que, como ya fue mencionado, datos recientemente publicados muestran que el déficit de vitamina D puede impactar negativamente en la respuesta a tratamiento, así como en la sobrevida en algunas neoplasias hematológicas⁸⁻¹².

Encontramos también una alta frecuencia de hiperparatiroidismo secundario que en parte puede ser explicado por el déficit de vitamina D, pero deben considerarse otros factores tales como alteraciones de absorción intestinal de calcio, alteraciones de hidroxilación renal de la vitamina D, procesos inflamatorios sistémicos, entre otros. De la escasa evidencia publicada respecto a la frecuencia de hiperparatiroidismo en pacientes sometidos a TPH se comunicó una frecuencia de alrededor de un 68%⁷, lo cual es concordante con nuestros resultados.

Se han comunicado alteraciones en la densidad mineral ósea de este grupo de pacientes en rango que oscilan entre el 5 y 20%^{16,18,19}, frecuencia similar a lo encontrado en nuestros pacientes. Este porcentaje es clínicamente relevante dado que se trata de una población en general joven y que estará expuesta a múltiples noxas que pueden deteriorar su condición ósea.

Nuestros resultados sugieren una concordancia con lo que estudios internacionales acerca de los bajos niveles de vitamina D, la pérdida de masa ósea y la frecuencia de hiperparatiroidismo secundario que presentan los pacientes sometidos a TPH. Además constituye, en nuestro mejor conocimiento, la primera evaluación nacional de salud ósea en esta población.

La *American Society for Blood and Marrow Transplantation* y la *European Society for Blood and Marrow Transplantation* recomiendan el tamizaje de salud ósea para todos los pacientes con TPH al año post procedimiento²⁰, ello avalado por estudios previos que muestran que la principal pérdida de masa ósea ocurre 6 meses postTPH, y que la recuperación de ella comienza a los 12 meses postTPH. Sin embargo, nuestros resultados y estudios internacionales ponen en evidencia que un porcentaje significativo de los pacientes tiene anomalías en el metabolismo fosfo-cálcico desde antes de comenzar el proceso del trasplante. Estos hallazgos permiten plantear la necesidad de iniciar la evaluación de este aspecto precozmente, incluso en el período preTPH, dado que el uso de corticoides y otras drogas inmunosupresoras, el hipogonadismo asociado y la misma enfermedad de base pueden deteriorar aún más la salud ósea en el período postTPH. Esto es especialmente relevante para los trasplantes alogénicos dada la necesidad de terapia inmunosupresora y tratamiento prolongado de GVHD en aquellos que lo

desarrollan, ambos factores claramente deletéreos.

La estrategia más adecuada para el manejo de la salud ósea de estos pacientes aún no está claramente definida. En opinión de expertos la terapia recomendada actualmente incluye aporte de calcio y vitamina D en esquemas variables y eventualmente uso de antiresortivos^{16,19,20}. Se desconoce aún la duración y metas del tratamiento en forma clara.

Nuestro estudio es una evaluación diagnóstica inicial de este relevante problema. Como tal, presenta algunas limitaciones. La población estudiada es heterogénea en relación a los diagnósticos de base. El subgrupo de pacientes con mieloma múltiple pudiesen tener una evolución particular en relación a la pérdida de masa ósea, dado su fisiopatología específica. Por otro lado, las mediciones de PTH, 25OHD y DXA fueron realizadas en tiempos variables respecto al TPH, lo que, si bien permite realizar un diagnóstico global del problema, hace difícil la interpretación respecto a los momentos de inicio y de mayor intensidad de las alteraciones. Los pacientes analizados corresponden al 72,5% de la población total trasplantada en nuestra institución en el período estudiado. Esto pudiese determinar riesgo de sesgo, dado que los pacientes que fueron estudiados pudiesen ser un subgrupo de mayor riesgo que el grupo total.

Como proyección a futuro es de nuestro interés el desarrollar un estudio prospectivo en que la salud ósea de los pacientes sea evaluada preTPH; las deficiencias de vitamina D sean activamente tratadas y en aquellos pacientes con un alto riesgo de fracturas se considere el uso de terapia antiresortiva.

Se presenta la primera evaluación de salud ósea de pacientes sometidos a TPH realizada en nuestro país con lo que esperamos poner en evidencia la necesidad de generar estrategias y recomendaciones para el cuidado integral de estos pacientes.

Conclusión

Los pacientes que son sometidos a un trasplante de precursores hematopoyéticos presentan un alto riesgo de déficit de vitamina D, hiperparatiroidismo secundario y masa ósea disminuida. Dado las posibles implicancias de esto a mediano y largo plazo, es que se deben establecer protocolos estandarizados de evaluación de salud ósea en este grupo de pacientes.

Referencias

1. Guise TA. Bone Loss and Fracture Risk Associated with Cancer Therapy. *Oncologist* 2006; 11 (10): 1121-31.
2. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 1997; 103 (2A): 12-19S.
3. Nelson HD, Haney EM, Dana T, Bougatsos C, Chou R. Screening for Osteoporosis: An Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2010; 153 (2): 99-111.
4. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18 (10): 1319-28.
5. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, Cannata-Andia J, Chappard D, El Maghraoui A, et al. International Osteoporosis Foundation Committee of Scientific Advisors Working Group on Cancer-Induced Bone Disease. Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int* 2013; 24 (12): 2929-53.
6. Schulte CMS, Beelen DW. Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: a long-term follow up. *Blood* 2004; 103 (10): 3635-43.
7. Sproat L, Bolwell B, Rybicki L, Dean R, Sobecks R, Pohlman B, et al. Vitamin D Level after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 17 (7): 1079-83.
8. Bittenbring JT, Neumann F, Altmann B, Achenbach M, Reichrath J, Ziepert M, et al. Vitamin d Deficiency Impairs Rituximab-Mediated Cellular Cytotoxicity and Outcome of Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With but Not Without Rituximab. *J Clin Oncol* 2014; 32 (29): 3242-49.
9. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, Habermann TM, Ansell M, Micallef IN, et al. Vitamin D Insufficiency and Prognosis in Non-Hodgkins Lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28 (27): 4191-98.
10. Wallace G, Jodele S, Howell J, Myers KC, Teusink A, Zhao X, et al. Vitamin D Deficiency and Survival in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplant *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(9): 1627-31.
11. Glotzbecker B, Ho VT, Aldridge J, Kim HT, Horowitz G, Ritz J, et al. Low Levels of 25-hydroxyvitamin D before allogeneic hematopoietic SCT correlate with the development of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48 (4): 593-7.
12. Kelly JL, Drake MT, Fredericksen ZS, Asmann YW, Liebow M, Shanafelt TD, et al. Early life sun exposure, vitamin D-related gene variants, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 2012; 23 (7): 1017-29.
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari H, Gordon CM, Hanley D, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7) 1911-30.
14. González G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velásquez CG, Arteaga E. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause* 2007; 14 (3 Pt 1): 455-61.
15. Rodríguez J, Valdivia G, Trincado P. Vertebral fractures, osteoporosis and vitamin D levels in Chilean postmenopausal women. *Rev Med Chile* 2007; 135 (1): 31-6.
16. Massenkeil G, Fiene C, Rosen O, Michael R, Reisinger W, Arnold R. Loss of bone mass and vitamin D deficiency after hematopoietic stem cell transplantation: standard prophylactic measures fail to prevent osteoporosis. *Leukemia* 2001; 15 (11): 1701-5.
17. Joseph RW, Alousi A, Konda B, Komanduri K, Neumann J, Trevino C, et al. High incidence of vitamin D deficiency in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 86 (11): 954-6.
18. Yao S, Smiley SL, West K, Lamonica D, Battiwalla M, McCarthy Jr PL, et al. Accelerated bone mineral density loss occurs with similar incidence and severity, but with different risk factors, after autologous vs allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 1 (8): 1130-7.
19. McClune B, Majhail N. Osteoporosis after Stem Cell Transplantation. *Curr Osteoporos Rep* 2013; 11: 305-10.
20. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18 (3): 348-71.