

Distrofia simpático refleja en el trasplante renal

J. M. Campistol, J. Muñoz-Gómez y A. Collado

Unidad de Trasplante Renal y Servicio de Reumatología. Hospital Clínico. Barcelona.

La distrofia simpático refleja constituye un síndrome clínico heterogéneo, referido en la literatura médica con múltiples nombres, algodistrofia, síndrome hombro-mano, distrofia de Sudeck, distrofia refleja neurovascular, causalgia, etc.^{1,2}. La etiología del mismo es multifactorial, y se ha relacionado con diversos procesos etiológicos como cardiopatía isquémica, principalmente infarto agudo de miocardio, traumatismos, tuberculosis pulmonar, fármacos tuberculostáticos, epilepsia, tratamiento con barbitúricos y otros fármacos anticonvulsivantes, lesiones de columna vertebral, etc.^{1,2}. Las manifestaciones clínicas de la distrofia simpático refleja consisten en cuadros álgicos, localizados en grandes articulaciones y tejidos periarticulares, acompañados de moderados signos inflamatorios (calor y rubor local) y cambios tróficos locales en forma de alteraciones térmicas y cutáneas frecuentes. Las alteraciones vasomotoras locales frecuentes en los pacientes con distrofia simpático refleja, se atribuyen a disfunciones del sistema nervioso autónomo (simpático), y es lo que determina el nombre de distrofia simpático refleja. La evolución de la distrofia simpático refleja es en general satisfactoria, con resolución espontánea en un plazo de 3-6 meses, con recuperación total clínica y funcional^{1,2}. Se han ensayado diversos tratamientos médicos, siendo el más aceptado la administración local y/o sistémica de corticosteroides a dosis bajas, aunque con frecuencia la evolución es imprevisible e independiente del tratamiento administrado. También han sido reportados resultados satisfactorios con la administración de calcio antagonistas (nifedipina).

En pacientes trasplantados tratados con ciclosporina A ha sido descrito recientemente un nuevo síndrome clínico, que por sus características clínicas y evolutivas ha sido definido como distrofia simpático refleja^{3,4}. También, se ha referido a este mismo síndrome clínico con otras denominaciones, algodistrofia⁵, dolor óseo en extremidades inferiores y dolor

óseo epifisario^{6,7}. Esta entidad clínica bien definida y característica ha sido descrita en pacientes trasplantados de diversos órganos sólidos (riñón, hígado, páncreas, corazón y pulmón) y también trasplantados de médula ósea, todos ellos tratados inequívocamente con ciclosporina A como fármaco inmunosupresor de base³⁻⁸. La incidencia de la distrofia simpático refleja en la población trasplantada dependerá básicamente de cuatro factores: tratamiento inmunosupresor administrado, tipo de trasplante, criterios diagnósticos de esta entidad, y el reconocimiento de la misma. De forma general la incidencia varía desde un 1 al 10% de los pacientes trasplantados tratados con ciclosporina, cifrándose una incidencia media del 5%^{3,4}.

Etiología

La etiología de la distrofia simpático refleja en la población trasplantada no está del todo definida, al igual como ocurre en las otras variedades de distrofia refleja. Existen bastantes evidencias clínicas y experimentales que apuntan al tratamiento con ciclosporina A como la causa fundamental de la distrofia simpático refleja en la población trasplantada³⁻⁶. Esta entidad clínica no había sido descrita en la era preciclosporina, y los problemas óseos de los pacientes trasplantados tratados con azatioprina y Esteroides eran importantes, especialmente la osteonecrosis. No existe ningún caso descrito en la literatura de distrofia refleja en un paciente trasplantado que no recibiera como tratamiento inmunosupresor con ciclosporina A. Existe una buena correlación entre los niveles circulantes en sangre de ciclosporina A y el desarrollo de esta entidad clínica, observándose la mejoría de la misma coincidiendo con la disminución de los niveles sanguíneos de ciclosporina. No se puede afirmar que el desarrollo de la distrofia simpático refleja este relacionada con unos niveles circulantes elevados de ciclosporina A, pero si que existe una buena correlación entre la evolución del cuadro clínico y los niveles sanguíneos de ciclosporina A⁴. La supresión de la ciclosporina A en el tratamiento inmunosupresor se acompaña de forma inmediata de

Correspondencia: Dr. J. M. Campistol
Unidad de Trasplante Renal y Servicio de Reumatología
Hospital Clínico. Barcelona

una significativa mejoría del cuadro clínico, hasta la completa desaparición del mismo. Finalmente, en animales y también en humanos se ha demostrado el efecto negativo de la ciclosporina A sobre el metabolismo óseo, provocando un aumento del turnover óseo (incremento en síntesis y reabsorción ósea), con el resultado final de una osteopenia marcada⁹. Esta osteopenia corresponde a la lesión ósea que observada a nivel epifisario en la distrofia simpático refleja. Este efecto tóxico de la ciclosporina A sobre el hueso se realizaría a través de su mecanismo de acción inmunosupresor sobre el linfocito T, por una inhibición en la síntesis de interleukina-2¹⁰.

A pesar de la relación entre el tratamiento con ciclosporina A y el desarrollo de la distrofia simpático refleja en la población trasplantada, su incidencia es muy baja en relación con el número de pacientes tratados con ciclosporina A. Probablemente intervendrían de forma colateral dos factores en el desarrollo de esta entidad en la población trasplantada: una idiosincrasia individual de cada paciente, y la no administración de esteroides en el tratamiento inmunosupresor. Los corticosteroides representan el tratamiento más generalizado y aceptado para la distrofia refleja de otras etiologías. Su administración en el tratamiento inmunosupresor podría actuar previniendo y evitando el desarrollo de la distrofia refleja asociada al tratamiento con ciclosporina. En pacientes trasplantados renales tratados con ciclosporina en monoterapia (sin esteroides), la incidencia de distrofia refleja podría llegar a ser superior al 10% de los pacientes⁴.

Manifestaciones clínicas

La distrofia simpático refleja constituye una entidad patológica con un cuadro clínico perfectamente definido y estereotipado. El cuadro clínico suele presentarse típicamente a los 2-4 meses post-trasplante, instaurándose de forma bastante brusca en cuestión de 1-2 semanas. Las primeras manifestaciones clínicas son de dolor en ambas extremidades inferiores, centrado a nivel articular y periarticular, rodillas y tobillos-tarsos, bilateral pero asimétrico y asincrónico. Excepcionalmente, existe afectación de las extremidades superiores, aunque en algunos casos se ha referido dolor en codos, hombros y muñecas-carpos. El paciente suele presentar aumento del dolor con la bipedestación y con la marcha, lo cual le obliga al reposo mejorando con ello la sintomatología articular. La exploración física muestra unos moderados signos inflamatorios, básicamente en forma de tumefacción y moderada hipertermia en las articulaciones afectas (tobillos y rodillas) y par-

tes blandas periarticulares. La movilidad articular esta conservada, aunque resulta dolorosa³⁻⁶.

La duración del cuadro clínico acostumbra a ser de 3-6 meses, produciéndose oscilaciones en la intensidad y topografía de la sintomatología clínica durante su evolución. En general, al final del proceso el paciente habrá presentado afectación de todas las grandes articulaciones de las extremidades inferiores. De forma progresiva disminuye la intensidad de la inflamación articular (tumefacción), mejorando el cuadro clínico, disminuyendo el dolor en la bipedestación y la marcha, hasta su completa desaparición. La curación del proceso acostumbra a ser total y completa, no dejando ninguna secuela orgánica ni funcional.

Datos de Laboratorio

En general, la distrofia simpático refleja se desarrolla en pacientes con buena evolución del injerto renal y función renal normal (creatinina plasmática < 1,5 mg/dl). Los niveles de calcio y fósforo son estrictamente normales, al igual que los niveles de PTHi. No se ha observado ninguna relación entre hiperparatiroidismo secundario y el desarrollo de la distrofia simpático refleja. Cuando se han determinado los niveles plasmáticos de 1,25(OH)₂ colecalciferol han resultado estrictamente normales. A nivel bioquímico, el único parámetro alterado son las fosfatasas alcalinas, que en más del 50% de los pacientes se encuentran elevadas^{4,6,7}. La fracción elevada es la termolabil de origen óseo. Las fosfatasas alcalinas reflejaran con bastante exactitud la evolución clínica de la distrofia simpático refleja, al observarse una disminución de las mismas coincidiendo con la mejoría del cuadro clínico. La completa desaparición de la distrofia simpático se acompaña de la completa normalización en las fosfatasas alcalinas.

Radiología ósea y resonancia nuclear magnética

En la radiología ósea de las articulaciones afectas se observan signos de osteoporosis moteada o parcelar, principalmente a nivel epifisario. También se pueden comprobar signos de desmineralización de moderada intensidad en las zonas afectas. Típicamente, no se observan signos de osteonecrosis ni signos sugestivos de hiperparatiroidismo secundario. Coincidiendo con la mejoría clínica se puede comprobar la recuperación de la densidad ósea en las zonas afectadas, hasta la completa normalización de la misma^{4,11,12}.

La resonancia nuclear magnética ósea representa actualmente una herramienta útil en el diagnóstico

de la distrofia simpático refleja. En T-1 se observa a nivel epifisario la presencia de imágenes de baja intensidad a nivel subcondral, en las articulaciones afectadas. A nivel de T-2 estas imágenes aparecen de alta intensidad. La recuperación clínica y funcional de la distrofia simpático refleja se acompaña de la completa normalización en la imagen de la RNM⁶.

Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea con ^{99m}Tc-pirofosfato representa la exploración principal en el diagnóstico de la distrofia simpático refleja. La gammagrafía con ^{99m}Tc-pirofosfato mostrará una hipercaptación intensa, a nivel articular y periarticular, observada en la fase vascular pero con mayor intensidad en la fase ósea^{4,11}. La gammagrafía mostrará la hipercaptación del radioisótopo a nivel de rodillas y tobillos-tarsos. La distribución del radioisótopo será periarticular, no quedando restringida a la sinovial de la articulación, sino afectando también tejidos y partes blandas. La imagen gammagráfica coincidirá plenamente con las manifestaciones clínicas y con la exploración física, observándose una hipercaptación a nivel de las articulaciones afectas. La intensidad de la hipercaptación también es paralela a la evolución del cuadro clínico, observándose la completa negativización de la imagen gammagráfica con la curación del proceso patológico.

Tratamiento

La distrofia simpático refleja asociada al trasplante de órganos y al tratamiento con ciclosporina A no tiene un tratamiento específico, al igual como ocurre con las otras variedades de distrofia simpático refleja. Se han ensayados diversos tratamientos, pero ninguno de ellos resulta excesivamente efectivo en la mayoría de los pacientes. A pesar de ello, la evolución de la distrofia simpático refleja suele ser favorable, con la completa desaparición de las manifestaciones clínicas y la curación total del proceso articular sin secuelas residuales. La resolución espontánea del cuadro clínico suele observarse en un período de 4-6 meses después del inicio del mismo.

Los tratamientos farmacológicos ensayados han sido, la administración de calcitriol (0,25-0,50 mcg/día), calcitonina (sc), bifosfonatos, Calcio antagonistas (nifedipina) y corticosteroides^{4,13,14}. Probablemente el tratamiento más aceptado para la distrofia simpático refleja en el paciente trasplantado sería la administración de dosis bajas de calcitriol

oral, durante períodos prolongados, y/o la utilización de calcio-antagonistas (nifedipina) por vía oral y/o sublingual. La respuesta a estos dos tratamientos es imprevisible, actuando probablemente más los calcio-antagonistas como analgésico de efecto inmediato, y el calcitriol como restaurador de la masa ósea con acción a más largo término¹⁵. En pacientes trasplantados con distrofia simpático refleja y tratados sin corticosteroides podría estar indicada la administración de pequeñas dosis de prednisona (5-10 mg/día).

En los casos severos de pacientes tratados con ciclosporina A podría estar indicada la sustitución de la ciclosporina A por FK-506 o en algunos casos por mófetil micofenolato. La supresión de la administración de ciclosporina se acompaña de forma inequívoca de una mejoría rápida y completa de las manifestaciones clínicas y radiológicas.

Resumen y Conclusiones

La distrofia simpático refleja o el dolor óseo epifisario en extremidades inferiores constituye una entidad clínica frecuente en la población trasplantada tratada con ciclosporina A. La etiología no está del todo establecida, pero se ha relacionado con la administración de ciclosporina A, básicamente por su relación con los niveles sanguíneos y por el efecto negativo de la ciclosporina A sobre el metabolismo óseo. El cuadro clínico resulta estereotipado, y cursa con dolor y tumefacción a nivel de extremidades inferiores (rodillas y tobillos), desarrollados a los 2-4 meses post-trasplante. Típicamente, el dolor se intensifica con la bipedestación y la marcha. Los datos de laboratorio resultan anodinos, a excepción de una elevación en las fosfatasas alcalinas, de origen óseo. La radiología ósea traduce una osteoporosis moteada a nivel epifisario, y la gammagrafía ósea constituye la prueba diagnóstica principal mostrando una hipercaptación a nivel articular y periarticular en la fase ósea. La evolución de la distrofia simpático refleja en el trasplantado renal suele ser favorable, con la completa desaparición del cuadro clínico y la normalización radiológica y bioquímica. No existe un tratamiento eficaz en todos los casos, recomendándose la administración de calcitriol a dosis bajas y por períodos prolongados y/o calcio-antagonistas como analgésico rápido y eficaz.

BIBLIOGRAFIA

1. Doury P, Dirheimer Y, Pattin S: *algodystrophy*. Berlín, Springer-Verlag, 1981.

DISTROFIA SIMPATICO REFLEJA EN EL TRASPLANTADO RENAL

2. Kozin F, Ryan L, Carrera G, Soin J, Wortmann R: The reflex sympathetic dystrophy syndrome (RSDS): scintigraphic studies, further evidence for the therapeutic efficacy of systemic corticosteroid, and proposed diagnostic criteria. *Am J Med* 70: 23-30, 1981.
3. Morel D, Potaux L, Lafage MH, Seniuta P, de Precigout V, Merville P, Dehais J, Aparicio M: Sympathetic reflex algodystrophy following kidney transplantation. *Clin Transplantation* 3: 228-232, 1989.
4. Muñoz-Gómez J, Collado A, Gratacos J, Campistol JM, Lomeña F, Llena J, Andreu J: Reflex sympathetic dystrophy syndrome of the lower limbs in renal transplant patients treated with Cyclosporine A. *Arthritis Rheum* 34: 625-630, 1991.
5. Julián BA, Quarles LD, Niemann KMW: algodystrophy after kidney grafting. *Am J Kidney Dis* 20: 531, 1992.
6. Goffin E, Vande Berg B, Pirson Y, Malghem J, Maldague B, van Ypersele C: Epiphyseal impaction as a cause of severe osteoarticular pain of lower limbs after renal transplantation. *Kidney Int* 44: 98-106, 1993.
7. Stone JH, Peterfy CG, Sack KE: Bone pain in a transplant patient. *Arthritis Rheum* 40: 1361-2, 1997.
8. Stamatoullas A, Ferrant A, Manicourt D: Reflex sympathetic dystrophy after bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 67: 245-7, 1993.
9. Briner VA, Landmann J, Brunner FP, Thiel G: Cyclosporine A-induced transient rise in plasma alkaline phosphatase in kidney transplant patients. *Transpl Int* 6: 99-107, 1993.
10. Russel RGG, Graveley R, Coxon F, Skjodt H, del Pozo E, Elford P, Mackenzie A: Cyclosporine A. Mode of action and effects on bone and joint tissues. *Scand J Rheumatol* 21 (Suppl. 95): 9-18, 1992.
11. Stevens JM, Hilson AJW, Sweny P: Post-renal transplant distal limb bone pain. An under-recognized complication of transplantation distinct from avascular necrosis of bone? *Transplantation* 60: 305-8, 1995.
12. Goffin E, Vande Berg B, Pirson Y, van Ypersele C: Distal lower limb bone pain after renal transplantation. *Transplantation* 61: 1426-7, 1996.
13. Gauthier VJ, Barbosa LM. Bone pain in transplant recipients responsive to calcium channel blockers. *Ann Intern Med* 121-8: 63-865, 1994.
14. Barbosa LM, Gauthier VJ, Davis CL: Bone pain that responds to calcium channel blockers. *Transplantation* 59: 541-5, 1995.
15. Briner VA, Thiel G, Monier-Faugere MC, Bogner B, Landmann J, Kamber V, Malluche HH: Prevention of cancellous bone loss but persistence of renal bone disease despite normal 1,25 vitamin D levels two years after kidney transplantation. *Transplantation* 59: 1393-1400, 1995.