SÍNDROME DOLOROSO POR INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

Constanza Meléndez[1], Mirna Daniela Lapadula[1], Martín Pérez[1], Florencia Edelveis Pucciariello[1], Rodrigo Alfonso Prado Larrosa[1]

INTRODUCCIÓN

El síndrome doloroso por inhibidores de la calcineurina (CIPS) se caracteriza por presentar dolores óseos simétricos[1], de predominio en miembros inferiores con signos típicos en la resonancia magnética nuclear (RMN). Se trata de un efecto adverso poco frecuente asociado al tacrolimus o a la ciclosporina. En cuanto a su incidencia, según diversos informes [2] se estima que se presenta entre 1 a 17% de los pacientes que reciben un trasplante, con un 1,5 a 14% reportado con ciclosporina y solo un 2,2% con el uso de tacrolimus[2].

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 49 años de edad con antecedentes de enfermedad renal crónica secundaria a poliquistosis hepatorrenal con requerimiento de hemodiálisis trisemanal por un año. Recibió trasplante renal de donante vivo relacionado (hermano) con recuperación inmediata de función renal. La terapia de inducción postoperatoria se realizó con basiliximab y se inició tacrolimus, micofenolato mofetil y meprednisona. Requirió dosis de tacrolimus de 5 mg 2 veces al día con dosajes entre 9 y 13 ng/ml (rango normal entre 8-10 ng/ml). El tacrolimus es un macrólido que forma un complejo intracitoplasmático con una inmunofilina específica llamada FKBP, que bloquea la actividad fosfatasa de la calcineurina, y asi inhibir la transcripción de genes como IL-2, entre otros. Inhibe la activación y proliferación de células T y la síntesis de linfocitos T. Frena el crecimiento y diferenciación de células B, al interferir la expresión de receptores de IL-4 y la síntesis de IL-5.

A los dos meses del trasplante consulta por dolor en ambos miembros inferiores, continuo, de predominio en empeines que aumentaba al presionar sobre los mismos. Evaluado en conjunto con neurología, se realizó electromiograma que evidenció polineuropatía axonal de miembros inferiores como así también RMN de miembros inferiores que informo edema medular óseo en extremo distal de tibia y huesos del tarso bilateral; la gammagrafía presentó captación patológica focalizada en metáfisis distal de ambos fémures, metáfisis proximal y distal de ambas tibias, cuboides y primera cuña de tarso derecho y astrágalo de tarso izquierdo.

Se inició tratamiento con gabapentin y ante cuadro compatible con CIPS se redujo dosis de tacrolimus a 7 mg /dia XL (de liberación prolongada) con mejoría de los síntomas.

CONCLUSIÓN

El CIPS es una entidad poco frecuente pero afecta severamente la calidad de vida de los pacientes trasplantados. Un alto índice de sospecha es fundamental. El diagnostico se confirma con RMN de las zonas afectadas y gammagrafía ósea. El tratamiento consiste en la disminución y adecuación de la dosis de tacrolimus y administración de bloqueantes cálcicos. En general el cuadro es reversible y no requiere la suspensión de inhibidores de calcineurina.

DISCUSIÓN

El CIPS es una patología de etiología reversible de dolor óseo en las extremidades inferiores y edema de médula ósea notificada en pacientes que reciben ciclosporina o tacrolimus tras un trasplante de órgano sólido, hematopoyéticos o enfermedades inflamatorias[3].

La incidencia de este síndrome se estima entre el 1 al 17% en pacientes trasplantados[1,2]. Suele aparecer de forma repentina entre las 3 primeras semanas y los 14 meses después del trasplante, y desaparece al cabo de 3-18 meses[4,3].

En el año 1994 Gautier et al publicaron un dolor óseo inexplicable en pacientes luego de trasplante de órganos sólidos que mejoraban luego de la administración de bloqueantes cálcicos[5].

La patogenia del CIPS aún es desconocida. Varios factores implican que el CIPS está asociado con, o incluso causado por los inhibidores de la calcineurina. La aparición del dolor suele ser asociado a valores elevados de dosaje de los inhibidores de la calcineurina, ya que se evidenció que la disminución de su dosis resuelve el síntoma.

[1] Servicio de Nefrología. Hospital Privado de Comunidad, Córdoba 4545 (B7602CBM). Mar del Plata.
Contacto: coti.melendez@gmail.com

Una hipótesis plantea que los inhibidores de calcineurina generan una alteración vascular en la perfusión ósea y en la permeabilidad que lleva a un aumento de presión intraósea desencadenando edema de médula ósea[4].

Hasta el momento, este síndrome fue solo observado en el contexto de inmunosupresión con ciclosporina o tacrolimus, pero no con azatioprina[6].

La manifestación clínica de este síndrome se caracteriza principalmente por dolores agudos bilaterales, simétricos con compromiso en ambos miembros inferiores, el mismo empeora al deambular o en bipedestación debido al aumento de la presión venosa, con mejoría al estar en reposo o con los miembros inferiores elevados[1].

En cuanto al diagnóstico de esta entidad el "gold stardard" se considera a la resonancia magnética nuclear donde se evidencia edema medular óseo en parche e inflamación de tejidos blandos periarticulares[3,2].

Si bien clínicamente el CIPS genera una gran morbilidad y afectación de la calidad de vida del paciente, el mismo es reversible y no deja secuela alguna, por lo que es clave el diagnóstico temprano con la resonancia magnética nuclear para descartar o confirmar el dicho diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta FR, Benítez ML, Oddino J, Lema S, Loureyro J, Arnoldi J, et al. Síndrome doloroso por inhibidores de la calcineurina: reporte de 4 casos en pacientes con retrasplante renal. Rev Nefrol Dial Traspl. 2017; 37(4):137-45.
2. Elder GJ. From marrow oedema to osteonecrosis: common paths in the development of post-transplant bone pain. Nephrology (Carlton). 2006;11:560-7.
3. Gurin L, Gohh R, Evangelista P. Pain syndrome with stress fractures in transplanted patients treated with calcineurin inhibitors. Clin Kidney J. 2012;5:13-6.
4. Grotz WH, Breitenfeldt MK, Braune SW, Allmann KH, Krause TM, Rump JA, et al. Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS): a severe disabling complication after organ transplantation. Transpl Int. 2001;14:16-23.
5. Gauthier VJ, Barbosa LM. Bone pain in transplant recipients responsive to calcium channel blockers. Ann Intern Med. 1994;121:863-5.
6. Lucas VP, Ponge TD, Plougastel- Lucas ML, Glemain P, Hourtmant M, et al. (1991) Musculoeskeletal pain in renal-trasplant recipients. N Engl J Med 325: 1449-1450.
7. Puig I Marí JM, Martinez-Miralles E, Perich X, Lloveras J, Mir M, Iñigo V, et al. Reflex sympathetic dystrophy syndrome of the lower limbs in a renal transplant patient treated with tacrolimus. Transplantation. 2000;70:210-1.
8. Ybarra J, Crespo M, Torregrosa JV, Fuster D, Campistol JM, Oppenheimer F. Reflex sympathetic dystrophy syndrome in renal transplanted patients under immunosuppression with tacrolimus. Transplant Proc. 2003;35:2937-9. .
9. Grandtnerová B, Spisiaková D, Lepej J, Marková I. Reflex sympathetic dystrophy of the lower limbs after kidney transplantation. Transpl Int. 1998;11 Suppl 1:S331-3.
10. Bouteiller G, Lloveras JJ, Condouret J, Durroux R, Durand D. [Painful polyarticular syndrome probably induced by cyclosporin in three patients with a kidney transplant and one with a heart transplant]. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1989;56:753-5.
11. Isaacs KL. Severe bone pain as an adverse effect of cyclosporin therapy for Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 1998;4:95-7.
12. Collini A, De Bartolomeis C, Barni R, Ruggieri G, Bernini M, Carmellini M. Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome after organ transplantation. Kidney Int. 2006;70:1367-70.
13. Melzack R, Katz J, Jeans ME. The role of compensation in chronic pain: analysis using a new method of scoring the McGill Pain Questionnaire. Pain. 1985;23:101-12.