

Enfermedad de Paget del Craneo y Migraña

Orlando Quesada Vargas *

La disponibilidad de drogas con potencial terapéutico para la enfermedad de Paget ósea han conducido a un mayor interés en su diagnóstico y en sus presentaciones clínicas (1-3). Nuestros estudios de calcitonina de salmón y mitramicina en la terapia de enfermos con enfermedad de Paget ósea se ha limitado a pacientes sintomáticos en los cuales era de esperarse que mejorarían si la enfermedad metabólica ósea fuese controlada. Los dos sujetos de este reporte tenían enfermedad de Paget ósea en el cráneo y sufrían de cefaleas severas tipo migraña. Los tratamientos empleados para este tipo de dolor han sido inefectivos y su severidad progresiva ha tenido relación con cambios igualmente progresivos pagetoides en el cráneo. Este trabajo describe el efecto del control parcial de la enfermedad de Paget en su cefalea.

MÉTODOS

Los pacientes fueron admitidos a la unidad de investigación metabólica del Hospital Johns Hopkins al inicio de su tratamiento y a intervalos posteriores de tres a cuatro meses. Durante sus admisiones, los pacientes recibieron dietas metabólicas constantes consistentes en bajo contenido de gentalina, 300 mgs de calcio y 1000 mgs de fosfato diario. El calcio sérico fue medido por técnica de absorción atómica (4), normal: 8.5-10.5 mgs/ 100 ml. El fosfato sérico inorgánico fue medido por un método de auto-analizador (5), normal: 3.0-4.5 mgs/ 100 mls. Una modificación del método de Bessey, Lowry y Brock (6) se utilizó para medir la fosfatasa alcalina sérica por parte del laboratorio clínico químico, normal: 10-32mIU/ml. Las mediciones de hidroxiprolina urinaria se llevaron a cabo en los Laboratorios de Bio-Science en California (7), normal 25-77 mgs/24 horas. Durante sus internamientos a la unidad metabólica se obtenían muestras diarias de sangre en ayunas y colecciones urinarias de 24 horas; los valores son reportados como la - desviación standard media.

* Asistente del Servicio de Medicina en el Hospital San Juan de Dios.

La calcitonina de salmón (AL-0977) se obtuvo de la Compañía Farmacéutica Armour por cortesía del Doctor James B. Lesh. Las dosis prescritas eran disueltas en 0.5 mls de diluyente de gelatina y fueron administradas por vía subcutánea por el mismo paciente en una sola dosis diaria. Antes de iniciar la terapia con calcitonina, un volumen similar del diluyente era administrado durante un período mínimo de observación de cinco días. En los dos casos, las dosis fueron ajustadas para proporcionar la máxima cantidad de calcitonina que no deprimiese las cifras de calcio sérico debajo de lo normal, tanto en ayunas como seis horas posteriores a la inyección. Gluconato de calcio oral suplementario se administró brevemente en ambos casos pero fue discontinuado cuando se encontró que era innecesario para mantener las cifras normales de calcio sérico. La calcitonina se administró por un mínimo de tres meses antes de evaluar su efectividad en cada caso. Cuando la paciente No. 2 no se benefició con esta terapia, se le inició mitramicina por vía intravenosa.

REPORTE DE LOS CASOS

El paciente No. 1, un hombre de 63 años (JHNo. 98-22-72), se presentó en marzo de 1971 con cefalea severa. Su madre había padecido de cefaleas durante casi toda su vida y su padre tuvo diabetes mellitus. A la edad de 58 años, inició sus cefaleas. Estas eran de inicio brusco, carecían de una aura definida y eran generalmente temporales en su localización. Los dolores eran pulsátiles en su naturaleza, frecuentemente asociados a náuseas y ocasionalmente unilaterales. Ocurrían a intervalos de tres a cuatro semanas y duraban dos o tres días de manera continua. Los dolores más severos se calmaban solo con el sueño. El tratamiento con salicilatos, diazepam, pentazocine, ergotamina y bellergal habían sido inefectivos. A la edad de 61 años se le diagnosticó enfermedad de Paget en una radiografía de cráneo. El paciente había notado aumento del tamaño del cráneo un año previo a su admisión. El aumento en la frecuencia y severi-

dad de su cefalea le habían impedido trabajar durante un año antes. Diabetes mellitus le había sido diagnosticada a edad de 60 años y fue tratada con dieta y tolbutamida. Excepto por una proteinuria mínima (105 mgs/24 horas), no habían otras complicaciones aparentes de diabetes. Las radiografías del cráneo confirmaron el diagnóstico. Estudios radiológicos del resto del esqueleto fueron negativos por enfermedad de Paget. En abril de 1971 fue admitido para estudio. Su cefalea había estado presente por un mes y el paciente estaba totalmente incapacitado para trabajar. La fosfatasa alcalina sérica era de 168 ± 14 mIU/ml; la hidroxiprolina urinaria total era de 41 ± 5 mgs por 24 horas; el calcio sérico en ayunas de 10.0 ± 0.4 mgs/100 ml y el fosfato sérico de 3.1 ± 0.1 mgs/100 ml. Estando el paciente en su dieta constante la excreción urinaria de calcio fue de 66 ± 15 mgs/24 horas y la de fosfato urinario de 668 ± 92 mgs/24 horas. El tratamiento se inició con 25 unidades MRC de calcitonina diariamente. La dosis fue aumentada a 100 unidades diarias en el curso de las siguientes cuatro semanas ya que la calcemia se mantuvo en cifras normales. La fosfatasa alcalina permaneció sin cambios (160 ± 10 MLU / ml) durante la terapia con 25 unidades MRC diarias por dos semanas e igualmente durante las dos semanas en que recibió 50 unidades diarias (162 ± 17). Dos semanas posteriores al aumento de la dosis a 100 unidades diarias, las cefaleas se habían resuelto completamente y el paciente trabajaba a tiempo completo. La fosfatasa alcalina había descendido significativamente a 118 mIU/ml. Esta dosis de calcitonina mantuvo los niveles de fosfatasa alcalina suprimidos (116 ± 7) durante las siguientes seis semanas y el paciente cursó asintomático. Debido a confusión en el uso de jeringas desechables, la dosis de calcitonina fue inadvertidamente reducida a 50 U diarias. La fosfatasa alcalina subió a 135 mIU/ml y las cefaleas recurrieron. La dosis se ajustó de nuevo a 100 U diarias y en el curso de cuatro semanas la fosfatasa alcalina era de 91 ± 12 y las cefaleas remitieron. Después de siete meses de terapia con calcitonina, la fosfatasa alcalina era de 98 ± 9 mIU/ml, la calcemia sérica en ayunas de 9.7 ± 0.5 mg/100 ml y el fosfato sérico de 2.7 ± 0.2 mg/100 ml. Durante este período el paciente trabajó diariamente sin cefaleas. El papel de la calcitonina en esta remisión se evaluó con inyecciones diarias del diluyente de getalina sin calcitonina durante las siguientes ocho semanas. El paciente no se enteró de este cambio. Los dolores de cabeza reaparecieron a las seis semanas y fueron descritas de manera idéntica a las presentes un año antes de iniciar la terapia. De nuevo estuvo incapacitado para su trabajo durante las últimas semanas de terapia con placebo. La fosfatasa al-

calina ascendió a 130 ± 6 mIU/ml., la calcemia fue de 9.6 ± 0.4 mg/100 ml y el fosfato de 3.1 ± 0.1 mg/100 ml. Se reinstituyó la terapia con 100 U diarias de calcitonina y en curso de las siguientes cuatro semanas las cefaleas mejoraron y la fosfatasa alcalina se redujo a 105 ± 6 mIU/ml.

Paciente No. 2, fue una mujer de 60 años (JHH No. 21-29-62), referida en febrero de 1971, para evaluación de migraña y enfermedad de Paget del cráneo. Su hermano había tenido historia de migraña y ella había sufrido de cefaleas intermitentes desde la edad de 14 años. Estas habían sido controladas con cafergot hasta la edad de 57 años en que se hicieron más frecuentes y no eran controladas con ergotamina, sansert o analgésicos no narcóticos. Crecimiento progresivo del cráneo por enfermedad de Paget ósea se había observado en los últimos dos años. Durante este período las cefaleas eran diarias e incapacitantes. Eran de tipo pulsátil, se extendían de la región frontal a las regiones temporales y al vertex y se asociaban con náusea y fotofobia. Al examen físico se encontró cráneo aumentado de volumen con prominencias frontales y se auscultaron soplos sobre cuero cabelludo. El examen neurológico fue normal. Una angiografía cerebral mostró una marcada afluencia de vasos al hueso pagetoide provenientes de vasos meníngicos medios y extracraneales. El diámetro de los vasos meníngicos estaba francamente aumentado. No habían cambios pagetoides en ningún otro hueso. Las evidencias bioquímicas de la actividad del proceso óseo eran evidentes con excreción total de hidroxiprolina urinaria de 141 ± 25 mg/24 horas, fosfatasa alcalina sérica de 385 ± 25 mIU/ml. El calcio sérico en ayunas fue de 9.7 ± 0.5 mg/100 ml y la fosfatemia de 3.5 ± 0.2 mg/100 ml. Estando la paciente recibiendo su dieta constante su calcio urinario fue de 76 ± 9 y el fosfato 391 ± 23 mg/24 horas. Se le administraron dosis crecientes de calcitonina de 25 a 100 MRC unidades diarias en el transcurso de tres semanas cuando se vio que la calcemia en ayunas y seis horas después de las inyecciones persistía en cifras normales. La terapia durante catorce semanas con calcitonina no aportó ninguna mejoría en su cefalea y la fosfatasa sérica se mantuvo en cifras de 370 ± 26 mIU/ml. No se le administró ninguna otra terapia para enfermedad de Paget durante los siguientes cuatro meses y ella tuvo dolores persistentes. Se inició tratamiento con mitramicina a dosis de 25 mcg/kg de peso corporal, por infusión intravenosa en días alternos por cinco dosis. La hidroxiprolina urinaria descendió rápidamente de 107 a 26 mgs/24 horas pero los niveles de fosfatasa alcalina sérica permanecieron sin cambios. La cefalea persistía sin cambios. Un

mes después se le dió nuevo mitramicina 25 mcg/Kg de peso corporal en infusión intravenosa en 6 horas, diariamente por 5 días. la excreción de hidroxiprolina urinaria se redujo de 102 a 12 mg/24 horas al quinto día de tratamiento. La fosfatasa alcalina sérica disminuyó de 305 hasta 125 mIU/ml dos semanas después de terminada la terapia. Durante las siguientes dos semanas la paciente permaneció sin cefalea por primera vez en más de dos años. Desafortunadamente el dolor recurrió y la hidroxiprolina urinaria y la fosfatasa alcalina sérica retornaron a los niveles originales.

DISCUSION

Se ha estimado que el 10% de la población mayor de 45 años tiene enfermedad de Paget y que el 80% de estas personas afectadas tienen síntomas relacionados al trastorno óseo (8). El síntoma más común es el dolor en los huesos afectados, especialmente sobre partes del esqueleto que soportan peso tales como columna, pelvis o extremidades inferiores. El cráneo es una región frecuentemente afectada pero el dolor es raro en estos pacientes. Varias revisiones de los razgos clínicos de este desorden no mencionan al dolor de cabeza (9-11), y otros han notado solo cefaleas leves o inespecíficas (12-14). Estas cefaleas se cree están relacionadas a hipertensión arterial coexistente y no parecen correlacionarse con el desarrollo de enfermedad de Paget del cráneo. En una serie reportada, 12 de 34 pacientes con enfermedad de Paget tenían cefalea pero en solo dos casos las cefaleas eran de tipo migrañoso. No hubo correlación entre la migraña y la enfermedad de ninguno de estos pacientes (15). El tipo de cefalea descrito en nuestros dos casos parece no haber sido una complicación reconocida de la enfermedad de Paget ósea. Los dos pacientes tenían historia familiar de migraña y la paciente No. 2 tenía historia de migraña desde los 14 años. Su cefalea ocurría cerca de una vez por mes, era precedida de aura, pulsátil y unilateral y cedía con preparados de ergotamina. La severidad y frecuencia del dolor en ambos casos aumentó con la aparición de enfermedad de Paget en el cráneo durante sus quintas décadas. La respuesta de la crisis de migraña con el tratamiento de Paget le brinda soporte a la asociación de estos dos desórdenes. La cefalea no fue afectada cuando las inyecciones diarias de calcitonina de salmón no tuvieron efecto sobre la actividad metabólica de la enfermedad de Paget, como puede deducirse por los niveles de fosfatasa alcalina. La mejoría del paciente No. 1 ocurrió cuando la fosfatasa alcalina se redujo de $160 \pm$ a 116 ± 7 mIU/ml. Cuando la dosis de calcitonina fue disimulada o

cuando fue substituída por placebo, los niveles de fosfatasa alcalina aumentaron a 130 ± 6 mIU/ml, y las crisis de migraña recurrieron. En ambas ocasiones el regreso a la dosis de 100 MRC unidades diarias redujo los niveles de fosfatasa alcalina y controló la cefalea. El segundo paciente fue refractario al esquema de calcitonina empleado pero si tuvo una respuesta metabólica parcial a mitramicina. La única mejoría clínica se correlacionó con una reducción significativa de los niveles de fosfatasa alcalina. Las observaciones en estos dos casos sugieren que los efectos potenciales psicogénicos o por placebo causadas por las inyecciones diarias o la administración de soluciones intravenosas no jugaron papel importante en su mejoría clínica. La enfermedad de Paget ósea se asocia a un aumento del flujo sanguíneo a los huesos afectados. Los cambios vasculares del cráneo pagetoide fueron clásicamente descritos en 1901 por Packard Steele y Kirikbride (16): "La superficie externa del cráneo parece más vascularizada de lo normal. La tabla interna está profundamente marcada por los vasos sanguíneos y perforada libremente por vasos de foramina. La base del cráneo muestra una gran distensión de los vasos". Este flujo aumentado era evidente en nuestros casos por los pulsos arteriales saltones sobre el cráneo así como los soplos locales. La angiografía cerebral en la paciente No. 2 reveló vasos meníngicos y extrameníngicos dilatados irrigando el hueso pagetoide. La dilatación episódica de estos mismos vasos se ha asociado con el dolor en los ataques clásicos de migraña. Parece probable que el aumento de flujo arterial y la dilatación vascular provocaron la progresión del proceso migrañoso en estos dos pacientes cuya tendencia migrañosa de fondo, o su predisposición genética, fue agravada o hecha manifiesta por el desarrollo de enfermedad de Paget del cráneo. El efecto de calcitonina o mitramicina en hueso pagetoide ha sido previamente descrita (1-3, 17). Estas drogas, en muchos casos, pueden retardar la velocidad de remodelación ósea la cual es característica de la enfermedad de Paget activa. (18). Una reducción del flujo sanguíneo excesivo al hueso afectado por parte de estas drogas ha sido sugerido (3, 17). La mejoría de las crisis migrañosas, las cuales se correlacionan con una disminución de la dilatación vascular y del flujo sanguíneo al cráneo. La calcitonina o mitramicina pueden ser agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de la cefalea migrañosa incontrolable la cual es complicada por la presencia de enfermedad de Paget del cráneo. El desarrollo de migraña o el agravamiento de esta condición en pacientes viejos debe conducir a investigar la existencia de enfermedad de Paget del cráneo.

RESUMEN

El desarrollo de enfermedad de Paget del cráneo se asoció a migraña severa en dos pacientes. La migraña, no controlada por los regímenes usuales, respondió con el control parcial de la enfermedad de Paget con calcitonina o mitramicina. Aumento del flujo sanguíneo al hueso pagetoide fue evidente en ambos casos y fue demostrado con anglografía en un paciente previa a la terapia de la enfermedad de Paget. La fosfatasa alcalina sérica se redujo a 168 ± 14 mIU/ml a 91 ± 12 mIU/ml en un paciente con calcitonina y de 385 ± 25 mIU/ml a 125 mIU/ml. con mitramicina en el otro. La remisión de la crisis migrañosas se correlacionó con evidencia de respuesta metabólica de la enfermedad de Paget al tratamiento.

Nota: RECONOCIMIENTO: Este trabajo se hizo bajo dirección y colaboración del Sr. Carlos R. Hamilton Jr. Los autores agradecen al Dr. Howard Moses quién refirió a la paciente No. 2, a los doctores Simeon Margolis y William G. Speed III por la revisión del manuscrito y a la Sra. Elizabeth Barnes y demás personal de enfermería de la unidad de investigación Osler 5 por el trato a nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— BESSEY, O.A., Lowry, O.H. and Brock, M.J.: A Method for the Rapid Determination of Alkaline Phosphatase with five cubic milliliters of serum. *J. Biol. Chem.*, 164: 321, 1946.
- 2.— DE DEUXCHAISNES, N. and Krane, S.: Paget's disease of bone: clinical and metabolic observations. *Medicine*, 43:233, 1964.
- 3.— DICKSON, D.C., Camp, J.D. and Ghormley, R.K.: Osteitis deformans: Paget's disease of bone. *Radiology*, 44:449, 1945.
- 4.— GUTMAN, A.B. and Kasabach, H.: Paget's disease (osteitis deformans) Analysis of 116 cases. *Amer. J. Med. Sci.*, 191:361, 1936.
- 5.— HADDAD, J.G., Jr, Birge, S.J. And Avioli, L.V.: Effects of Prolonged Thyrocalcitonin Administration On Paget's Disease of Bone. *N. Eng. J. Med.* 283:549, 1970.
- 6.— HARRIS, E.D., Jr. and Krane, S.M.: Paget's disease of bone. *Bull. Rheum. Dis.* 18:506, 1968.
- 7.— HOSLEY, H.F., Olson, K.B., Horton, J., Michelesen, P. and Atkins, R: Automated analysis of urinary hydroxyproline for cancer research *Advances in Automated Analysis*, 1:105, 1970.
- 8.— KAY, H.D., Simpeon, S. L. and Riddoch, G.: Osteitis deformans. *Arch. Intern. Med.*, 53:208, 1934.
- 9.— KRAML, M.: A Semi-Automated Determination of Phospholipids. *Clin. Chem Acta*, 13: 442, 1966.
- 10.— NEWMAN, F.W.: Paget's disease. A statistical study of eighty cases. *J. Bone Joint Surg.* 28:798, 1946.
- 11.— PACKARD, F.A., Steele, J.D. and Kirkbride, T.S., Jr.: Osteitis de Tormans. *Amer J. Med. Sci.*, 122:552, 1901.
- 12.— ROBERTS, R.E. and Cochen, M.J.: Osteitis deformans (Paget's disease of bone), *Proc. Roy. Soc. Med. (Section of Electro-Therapeutics)*, 19:13, 1926.
- 13.— ROSENKRANTZ, J.A., Wolt, J. and Kaicher, J.J.: Paget's disease (osteitis deformans). Review of one hundred cases. *Arch. Intern. Med.*, 90:610, 1962.
- 14.— RYAN, W.G., Schwartz, T.B. and Perlia, C.P.: Effects of Mithramycin on Paget's Disease of Bone. *Ann Intern. Med.*, 70:549, 1969.
- 15.— SHAI, F., Baker, R.K. and Wallach, S.: The clinical and metabolic effects of porcine calcitonin on Paget's disease of bone. *J. Clin. Invest.*, 50:1927, 1971.
- 16.— SUGARBAKER, E.D.: Osteitis deformans (Paget's disease of bone). A Review of fifty-one cases. *Amer. J. Surg.*, 48:414, 1940.
- 17.— WOODHOUSE, N.J.Y., Bordier, P., Fisher, M. Et. Al: Human Calcitonin in the Treatment of Paget's Disease of Bone *Lancet*, 1:1139, 1971.
- 18.— ZETTNER, A. And Selingson, D.: Application of Atomic Absorption Spectrophotometry in the Determination of Calcium in Serum. *Clin. Chem.*, 10:869, 1964.