

Sosa Henríquez M^{1,2}, Betancor León P^{2,3}, Mohamad Tubio M⁴, González González Y⁵, Ojeda Pino A⁶, Hernández Hernández D¹

1 Unidad Metabólica Ósea - Hospital Universitario Insular

2 Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

3 Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario Dr. Negrín

4 Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario Insular

5 Servicio de Radiología - Hospital Universitario Insular

6 Sección de Endocrinología - Hospital Universitario Insular - Las Palmas de Gran Canaria

Fractura de cadera como primera manifestación de una Enfermedad de Cushing con genotipo de Enfermedad de Fabry

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de investigación en osteoporosis y metabolismo mineral - C/ Espronceda 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria
e-mail: manuelsosa@ono.com

Presentación del caso

SLV es una mujer de 35 años que acude a consulta por primera vez en abril de 2008 por haber sufrido una fractura de cadera.

Antecedentes personales: Hipertensión arterial, con preeclampsia durante su único embarazo que motivó un parto por cesárea a las 34 semanas, en la actualidad controlada con medicación.

Antecedentes familiares: Abuela, padre y hermana hipertensos.

Comienzo de la enfermedad: La paciente se encontraba asintomática con un adecuado control de su tensión arterial, hasta el 17 de noviembre de 2007, cuando, mientras bajaba por una escalera con una carga, realizó un movimiento brusco del pie derecho notando una sensación de "chasquido" en la cadera derecha, sin traumatismo y sin caída. Fue atendida ese mismo día por un traumatólogo quien le solicitó un radiografía de la cadera, (Figura 1) en la que no apreció patología y con el diagnóstico de "rotura fibrilar" le prescribió analgésicos y rehabilitación, la cual comenzó a recibir en un centro de esta ciudad.

La paciente no observó mejoría y acudió de nuevo a consulta unos días después. El médico

rehabilitador observó la existencia de dolor a las rotaciones y flexión de la cadera derecha con limitación, dolor en la bipedestación y ausencia de acortamientos y hematomas. Le solicitó una nueva radiografía de pelvis (Figura 2) donde tampoco apreció patología y le indicó tratamiento con magnetoterapia, analgésicos, ultrasonidos pulsátiles y descarga del miembro.

La paciente continuó empeorando por lo que le solicitó una RMN de cadera, (Figura 3) en la que se observó: "edema óseo en cuello femoral derecho, con fractura oblicua sin desplazamiento significativo de fragmentos, (fractura transcervical tipo II de Pauwels) sin alteraciones en la morfología de ambas cabezas femorales". Se le prescribió tratamiento con descarga y analgésicos.

Un mes después, la Rx de cadera mostró una consolidación radiológica de la fractura con deformidad en varo, (Figura 4) por lo que se le indicó un programa de rehabilitación, que incluía carga progresiva y terapia acuática. Durante varios meses, la paciente siguió este tratamiento rehabilitador, no observando mejoría del dolor. Al contrario, notaba un empeoramiento del mismo en cuanto comenzaba a apoyar.

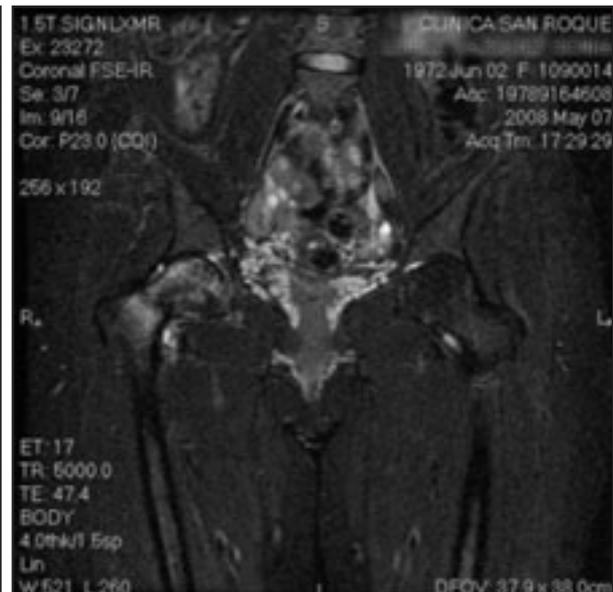
Figura 1. Primera Rx de cadera derecha, informada como normal



Figura 2. Segunda Rx de cadera derecha, asimismo informada como normal



Figura 3. Primera RMN de cadera, donde se aprecia la fractura oblicua



En abril de 2008, la paciente consultó en nuestra Unidad Metabólica Ósea y se le efectuó una historia clínica detallada, que no mostró nuevos detalles aparte de lo reseñado anteriormente, siendo la exploración física normal, (Talla: 157.5 cm. Peso: 61 Kg. IMC: 24.7 Kg/m², Envergadura: 158 cm). No apreciamos la existencia de “morro de búfalo”, obesidad troncular, estrías vinosas ni ningún otro signo característico de la Enfermedad de Cushing.

Se le efectuó un detallado estudio analítico, que fue normal y que se muestra en la Tabla 1, un estudio radiológico de la columna dorsal y lumbar, que no mostró la existencia de fracturas vertebrales y una densitometría ósea en columna lumbar y extremidad proximal de ambos fémures y una estimación de los parámetros ultrasonográficos, asimismo bilateral, cuyos valores se muestran en la Tabla 2. Dada la existencia de dolor al apoyar y

tras casi un año con reposo, se solicitó una segunda opinión a otro traumatólogo quien, ante la existencia de la deformidad en el cuello femoral y el dolor, sugirió y realizó una intervención quirúrgica, concretamente una fijación in situ, por medio de una osteosíntesis con tres tornillos canulados por mínima incisión para complementar la consolidación. (Figura 5).

La paciente comenzó con descarga parcial con muletas y continuó con fisioterapia acuática. Sin embargo, desde que abandonaba las muletas y comenzaba a cargar, reaparecía el dolor en la cadera, situación que se prolongó hasta diciembre de 2008, cuando comienza a presentar dolor en la región lumbar, bilateral aunque más intenso en el lado izquierdo. Se le practicó una nueva RMN (Figura 6) que puso de manifiesto la existencia de una fractura en el sacro, rama izquierda. Tampoco en esta ocasión hubo traumatismo alguno. Unos

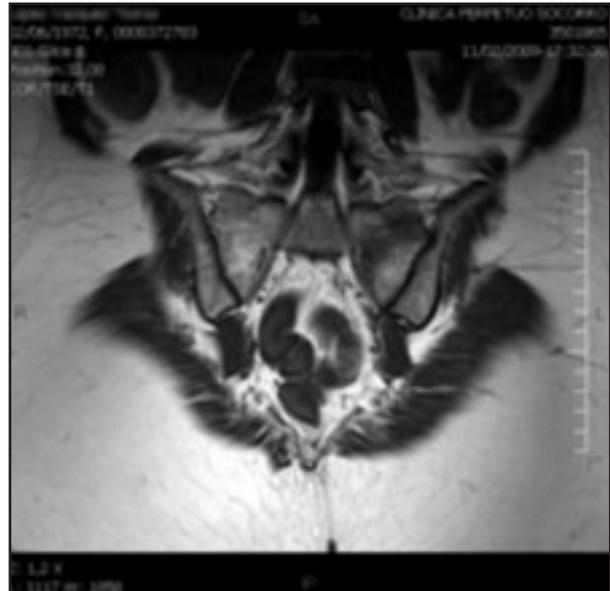
Figura 4. Rx de cadera. Obsérvese la consolidación con deformidad en varo



Figura 5. Rx de cadera tras la intervención quirúrgica



Figura 6. RMN del sacro, donde se observa la existencia de una nueva fractura



días después, presentó dolor en el pie derecho y en la gammagrafía ósea realizada se comprobó la existencia de una fractura en el 2º metatarsiano derecho. Tanto la fractura de sacro como la de metatarsiano, fueron diagnosticadas como fracturas de "stress".

La paciente fue reevaluada de forma exhaustiva y se solicitó entre otras pruebas complementarias un cortisol basal, con prueba de frenación con dexametasona, así como un estudio genético para descartar la posibilidad de diagnóstico de una enfermedad de depósito lisosomal. Los resultados mostraron la existencia de una Enfermedad de Cushing, confirmándose por RMN la existencia de un adenoma hipofisario y una mutación heterocigota del gen de la GLA compatible con la Enfermedad de Fabry. Completado el estudio, la paciente está en lista de espera para ser intervenida quirúrgicamente.

Comentario

En esta paciente se nos plantearon dos problemas clínicos diferentes. En primer lugar, la aparición de una fractura de cuello femoral, como primera manifestación de una Enfermedad de Cushing, que por otra parte no había mostrado ninguna otra manifestación clínica, salvo una hipertensión arterial (bien controlada con medicación) sin ni siquiera sobrepeso (IMC: 24.7 Kg/m²), siendo además portadora de una Enfermedad de Fabry. El diagnóstico de la Enfermedad de Cushing solo pudo efectuarse tras una exhaustiva búsqueda de causas secundarias de osteoporosis, incluso sin manifestaciones clínicas. Mientras tanto, además de la fractura de cuello femoral, la paciente sufrió dos nuevas fracturas: una en el sacro y otra en el 4º metatarsiano derecho, las cuales inicialmente fueron consideradas como fracturas de "stress", consecuencia de la prolongada inmovilización

Tabla 1. Algunos datos analíticos basales, relacionados con el metabolismo mineral óseo

Parámetros (unidades)	Valores
Calcio (mg/dL)	9.9
Fósforo (mg/dL)	2.8
Proteínas totales (g/L)	7.4
PTH (pg/ML)	21.9
25-HCC (ng/mL)	18
PINP* (ng/mL)	16.5
Osteocalcina (ng/mL)	6
FATR** (UI/L)	2.4
Beta-crosslaps (ng/mL)	0.24
Urea (mg/dL)	26
Creatinina (mg/dL)	0.8
Na (U/L)	142
K (U/L)	4
Glucosa basal (mg/dL)	93

* Procolágeno amino-terminal tipo I

** Fosfatasa ácida tartrato-resistente

Todos los valores estaban dentro de los límites de la normalidad, con excepción de la osteocalcina que estaba disminuída (valores normales entre 11 y 43 ng/mL)

Tabla 2. Estimación de la densidad mineral ósea en columna lumbar y ambas caderas y de los parámetros ultrasonográficos en ambos calcáneos

Localización anatómica y (unidades)	Miembro inferior derecho (fracturado)	Miembro inferior izquierdo
DXA		
Cuello femoral (g/cm ²)	0.804	0.618
Tscore	-0.3	-2.0
Total de cadera (g/cm ²)	0.653	0.710
Tscore	-2.4	-1.5
L2-L4 (g/cm ²)	0.888	
Tscore	-1.5	
Ultrasonidos		
QUI	95.4	99.6
Tscore	-0.5	-0.2
BUA (dB/MgHz)	63.3	65.8
SOS (m/s)	1562.1	1572.6

que había sufrido (más de 1 año), para el tratamiento de la fractura de cadera.

El debut de una Enfermedad de Cushing en forma de varias fracturas, entre ellas una de cadera, en una mujer joven, no ha sido descrito hasta el momento en la literatura que hemos podido consultar. De por sí, la Enfermedad de Cushing es una entidad poco frecuente¹ y las fracturas pueden ser una complicación de la esta enfermedad, pero habitualmente tardía². Por otra parte, llama la atención por lo atípico en este caso clínico, la práctica ausencia de manifestaciones clínicas del Cushing, pues la paciente solo presentaba una HTA, que además estaba controlada con medicación en el contexto de una familia con amplios antecedentes de HTA, confirmándose su diagnóstico con las pruebas complementarias realizadas^{3,4}.

Por otra parte, en la amplia búsqueda etiológica de la enfermedad, efectuamos un estudio genético, para confirmar o descartar enfermedades por depósito y obtuvimos, de manera sorprendente, una mutación heterocigótica en el mismo alelo para el gen GLA: Heterocigoto para la doble mutación IVS4-16^a>g; IVS6-22 c>t, también descrita como IVS+1704 a>g; IVS6+249 c>t⁵, que indicaban que la paciente era portadora heterocigótica de una Enfermedad de Fabry con actividad enzimática normal (Alfa galactosidasa en leucocitos: 61

nM/mgprot.h y Alfa galactosidasa en plasma: 20 nM/ mL.h).

La Enfermedad de Fabry, Anderson-Fabry o *angioqueratoma corporis diffusum*, se trata de un trastorno hereditario con mutación del gen de la alfa galactosidasa A situado en el cromosoma X (Xq 22.1). Esta mutación condiciona el depósito de glucoesfingolípidos neutros (globotriasocilceramida y galactosilcermida) en los lisosomas de las células endoteliales, periteliales y del músculo liso, con su acumulación en el plasma. La incidencia es de 1/40.000 a 1/117.000 en todo el mundo⁶, aunque en nuestro entorno es de 1 caso por cada 476.000 habitantes (1:238.000 varones)⁷, y su distribución es panétnica. Su expresividad clínica suele ser más grave en los varones aunque las mujeres portadoras no están exentas de estar afectas⁸. El espectro clínico es muy variado; desde dolor neuropático, fiebre de origen desconocido, intolerancia al frío e hipohidrosis, opacidad corneal, afectación gastrointestinal, angioqueratomas y tinnitus, a una afectación de órgano diana con enfermedad cardiovascular precoz, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal progresiva hasta estadios terminales, hipertrofia ventricular izquierda y arritmias⁹, sin encontrar ninguna similitud con la clínica de nuestra paciente ni su detección subclínica tras las pruebas complementarias

realizadas. Como manifestación menos frecuente se representa a la osteopenia y osteoporosis^{10,11}, con la descripción de un caso aislado de necrosis avascular de cabeza femoral¹². En el estudio genético de sus familiares se objetivó la misma mutación en la madre y la hermana con actividad enzimática normal en las dos. Ninguna había tenido fracturas. No tiene hermanos varones.

Desconocemos hasta que punto la Enfermedad de Fabry haya podido jugar un papel en la aparición de estas fracturas o lo haya hecho la Enfermedad de Cushing coexistente.

En segundo lugar, el otro problema clínico existente en esta paciente, ha sido el retraso en el diagnóstico de la fractura del cuello femoral. Los datos clínicos (mujer joven, previamente sana, traumatismo mínimo) junto al hecho de que en las 2 primeras radiografías no se observase la fractura, contribuyó a que esta pasase desapercibida y al apoyar sobre un cuello fracturado se produjese una deformidad en varo, que finalmente precisó de un tratamiento quirúrgico para su consolidación.

Bibliografía

1. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:791-803.
2. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3121-31.
3. McHardy-Young S, Harris PW, Lessof MH, Lyne C. Single dose dex-amethasone suppression test for Cushing's Syndrome. *Br Med J* 1967;2:740-4.
4. Wood PJ, Barth JH, Freedman DB, Perry L, Sheridan B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome--recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem* 1997;34:222-9.
5. Valvueda C, Carvalho E, Bustorff M, Ganhão M, Relvas S, Nogueira R et al. Kidney biopsy findings in heterozygous Fabry disease females with early nephropathy. *Virchows Arch* 2008;453:329-38.
6. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestation of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004;34:236-42.
7. Guía clínica para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. Completar. GETEF Grupo para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. 2ª Edición. Mayo, 2005. Disponible en: http://iier.isciii.es/er/rec/er_973a.pdf.
8. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med* 2007;9:34-45.
9. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet* 2008;372:17427-35.
10. Germain DP. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry Disease. *Clin Genet* 2005;68:93-5.
11. Germain DP, Benistan K, Khatchikian L, Mutschler C. Bone involvement in Fabry disease. *Med Sci* 2005;43-4.
12. Horiuchi H, Saito N, Kobayashi S, Ota H, Taketomi T, Takaoka K. Avascular necrosis of the femoral head in a patient with Fabry disease: identification of ceramide trihexoside in the bone by delayed-extraction matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry. *Arthritis Rheum* 2002;46:1922-5.