

Osteoporosis: riesgo y manejo en portadoras de BRCA1 y BRCA2 luego de la salpingooforectomía de reducción de riesgo

Christine Garcia, Liisa Lyon, Carol Conell, Ramey D. Littell, C. Bethan Powell

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.06.020> 0090-8258/© 2015 Elsevier Inc.

Mientras que la salpingooforectomía de reducción de riesgos (RRSO) es el gold standard para la prevención de cáncer en mujeres con mutaciones BRCA positivas, puede ser una decisión muy difícil para las pacientes. Los beneficios están claramente descriptos, incluyendo un descenso del 90% del riesgo de cáncer de ovario y del 50% para cáncer de mama si se realiza antes de los 40 años. Sin embargo, los riesgos a largo plazo aún no han sido bien cuantificados.

La Sociedad de Ginecología Oncológica y la NCCN recomiendan la RRSO entre los 35-40 años en portadoras de la mutación. Las mujeres experimentarán de forma súbita los síntomas tempranos de la menopausia, como ser sofocos, sequedad vaginal y disfunción sexual. Mientras que la menopausia quirúrgica también está asociada a osteoporosis, enfermedad cardiovascular y demencia, poco se conoce sobre la magnitud del riesgo, el momento de comienzo y los métodos óptimos de screening en este grupo de mujeres.

El descenso hormonal brusco debido a la menopausia quirúrgica genera una rápida pérdida de la masa ósea y un incremento del riesgo de fracturas en mujeres premenopáusicas al momento de la RRSO; además, se recomienda realizar esta cirugía entre los 35-40 años, por lo tanto, estas mujeres enfrentan de 10 a 15 años más de hipoestrogenismo en comparación con mujeres que atraviesan la menopausia de forma natural. Sin embargo, la detección precoz de estas pacientes y su tratamiento oportuno con bifosfonatos permitirá prevenir la morbilidad grave.

El objetivo de este trabajo es caracterizar la morbilidad como consecuencia de la ausencia de estrógenos a fin de desarrollar guías para la salud ósea.

Se realizó una revisión retrospectiva de todas las mujeres mayores de 18 años con mutación BRCA positiva que fueron sometidas a RRSO en el Kaiser Permanente Northern California (KPNC) desde 1995 a 2012. El outcome primario era la detección de osteoporosis mediante densitometría mineral ósea (DMO). El outcome secundario incluía nuevo diagnóstico de osteoporosis, osteopenia, fractura y el número de mujeres que utilizaron terapia de reemplazo hormonal (TRH).

De 305 mujeres portadoras de la mutación BRCA1-2 del KPNC, 225 se sometieron a RRSO entre 1995-2012. La media de edad fue 50 años. Se realizó seguimiento durante 41 meses. La primera DMO fue realizada, en promedio, a los 15 meses de la cirugía; la mayoría de las mujeres (71,7%) realizaron una sola DMO durante el período de seguimiento. De las DMO realizadas, se diagnosticó osteopenia en el 55,6% de los casos, y 12,1% osteoporosis. En

comparación con la población general de Estados Unidos según los reportes del CDC en mujeres de 50-59 años: 54% osteopenia y 7% osteoporosis. Estas cifras revelan que la incidencia de osteopenia es similar, mientras que la incidencia de osteoporosis es significativamente mayor luego de la RRSO. El diagnóstico de osteopenia u osteoporosis se realizó, en promedio, a los 29 meses de la RRSO.

La principal indicación de solicitar una DMO era tener antecedente de RRSO, otras: uso de inhibidores de la aromatasa, cáncer de mama, quimioterapia, antecedente de fractura, la edad y por pedido de la paciente.

De las 225 mujeres analizadas, 4,4% se fracturaron luego de 16,5 meses de la cirugía. El promedio de edad de la primer fractura fue 54 años. La mayoría de las fracturas fueron de radio.

A pesar de los múltiples factores de riesgo, menos de la mitad de la población analizada se realizó una DMO luego de la RRSO. Los resultados de las mismas fueron anormales en un 68% de las veces (56% osteopenia y 12% osteoporosis). El boletín sobre osteoporosis del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) recomienda iniciar el screening con DMO a los 65 años, y, si es normal, repetir a los 10-15 años. Las mujeres menores a 65 años con más de un factor de riesgo o un score de FRAZ (Fractional Risk Assessment Tool) de 9,3% de riesgo de fractura. Los factores de riesgo incluidos son: antecedente de fractura por fragilidad, peso menor a 57 kg (127 libras), fármacos o enfermedades que generan pérdida de masa ósea, artritis reumatoidea, antecedente familiar de fractura de cadera, tabaquismo actual y alcoholismo.

Es interesante destacar que la mayoría de las mujeres con la mutación BRCA tienen historia personal de cáncer de mama, y, por lo tanto tendrán por lo menos dos factores de riesgo: quimioterapia y el uso de inhibidores de la aromatasa. Sin embargo, la mayoría de estas mujeres no son estudiadas. La indicación más frecuente de DMO es el antecedente de RRSO en contraposición a los demás factores de riesgo. En esta población de alto riesgo, con múltiples factores de riesgo para el compromiso óseo, la ooforectomía como un factor de riesgo individual permanece desconocido.

Debido a que tanto este estudio como el de Cohen y col fueron incapaces de definir un subgrupo de mujeres con mayor riesgo de enfermedad ósea y que la pérdida de masa ósea fue alta en ambas cohortes, se recomienda que todas las mujeres realicen screening con DMO luego de la cirugía, independientemente de los otros factores de riesgo.

La fortaleza de este estudio se encuentra en el gran número de portadoras de la mutación BRCA con un seguimiento de 41 meses. Como se evidencia en los resultados obtenidos, este es un tiempo adecuado para la evaluación del impacto sobre la densidad mineral ósea. Sin embargo, no es suficiente para permitir el desarrollo de fracturas relacionadas con osteoporosis.

Una de las limitaciones del estudio es su naturaleza retrospectiva, restringiendo la capacidad de detectar el momento exacto en que toma lugar la pérdida de masa ósea.

A pesar de la menopausia quirúrgica es reconocida como un significativo factor de riesgo de osteoporosis, no existen guías que indiquen el inicio del screening, cuándo debería instaurarse el tratamiento, ni cual es el mejor tratamiento para esta población.

En la población estudiada, la edad promedio al momento de la RRSO fue de 52 años, similar a la edad de la menopausia natural. Esto limitaría la extrapolación de los resultados a las mujeres sometidas a RRSO a la edad recomendada de 35-40 años.

La disminución de la masa ósea luego de 6-24 meses luego de la cirugía descrita en los estudios de Challberg y Chapman en conjunto con la media de diagnóstico de enfermedad ósea a los 29 meses de este estudio, hace que el screening en un corto período de tiempo luego de la RRSO (idealmente entre los 2-3 años) sea una estrategia razonable.

Como conclusión, sabemos que la osteoporosis y las fracturas relacionadas con un problema de salud identificable y prevenible. Portadoras de la mutación BRCA sometidas a RRSO representan un grupo de alto riesgo, habitualmente con múltiples factores de riesgo para enfermedad ósea. En ausencia de evidencia definitiva, y debido a la alta prevalencia de enfermedad ósea en esta población, se recomienda iniciar screening con DMO dentro de los primeros 2-3 años de la cirugía.

Traducción y resumen realizado por:

Malena María Cavanna

Residente del Hospital General de Agudos Dr. I. Pirovano

María Alejandra Belardo

Jefa de Sección de Endocrinología Ginecológica del Hospital Italiano de Buenos Aires