

Complicaciones óseas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y linfomas

Hezur-konplikazioak leuzemia linfoblastiko akutua eta linfomak dituzten pazienteetan

G. Martin Irazabal, C. González García, I. Serrano Pejenaute, R.M. Adán Pedroso, J. de Pedro Olabarri, P. González Urdiales, R. López Almaraz, M. García Ariza, A. Echebarria Barona, M.Á. Gil Lemus, G. Grau Bolado, I. Astigarraga Aguirre

Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bizkaia

LABURPENA

Helburua: Kortikoide dosi handiekin tratatutako paziente onkologikoetan agertutako hezur-konplikazioen ezaugarri klinikoak, datu erradiologikoak eta erabilitako tratamenduak aztertzea.

Metodoak: 2013ko ekainetik 2021eko abendura leuzemia linfoblastiko akutua (LLA), Hodgkin linfoma (LH) eta linfoma linfoblastikoaren (LL) diagnostikoa jaso zuten pazienteen atzera begirako berrikuspena. Hezur-konplikazioak izan zituzten eta Haurren Ortopedia kontsultetan kontrolatuak izan ziren pazienteak ikertu ziren. Ikerketatik kanpo utzi ziren tratamendu aurreko hezur-lesioak, haustura traumatiko ez-patologikoak eta beste patologia ortopediko batzuk.

Emaitzak: Aztertutako epean 110 paziente diagnostikatu ziren. Guztiak tratatu ziren polikimioterapia protokoloekin eta prednisona, prednisolona edo dexametasona dosi altuekin.

Hamar pazienteek (%9) hezur-konplikazio sekundarioak izan zituzten: zazpik osteonekrosia, batek osteoporosia eta bik biak. %80 tratamendu onkologikoan zehar diagnostikatu zen. %70 10 urtetik gorakoak ziren, eta denak emakumeak. Osteonekrosi gehienak eremu femorotibialean lokalizatu ziren eta klinika nagusia mina eta/edo herrentasuna izan ziren. Erresonantzia magnetikoak osteonekrosia berretsi zuen paziente guztiengan. Dentsitometria 5 kasutan egin zen 3 pazienteengan osteoporosia egiaztatuz, hauek azido zoledronikoarekin tratatu ziren. Osteonekrosia zuten bi pazienteek aldakako endoprotesia behar izan zuten LLA diagnostikatu eta 3 eta 4 urtera.

Ondorioak: Neoplasia hematologikoak dituzten hamar pazientetik batek hezur-patologia du, kortikoideak luzaroan dituen tratamendu onkologikoa dela eta. Konplikazio nagusiak osteonekrosi femorotibiala eta osteoporosia dira. Maizago ikusten dira emakume nerabeen artean. Alerta-datuek erradiografia, erresonantzia magnetikoa edo dentsitometria bezalako probak egitera bideratu behar dute. Beharrezkoa da diziplinarteko jarraipena egitea.

Gako-hitza: Hezur-konplikazioa; Osteonekrosia; Osteoporosia; Leuzemia; Linfoma; Kortikoidea.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características clínicas, datos radiológicos y tratamientos utilizados en las complicaciones óseas de pacientes oncológicos tratados con altas dosis de corticoides.

Métodos: Revisión retrospectiva de los pacientes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda (LLA), linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma linfoblástico (LL) desde junio 2013 hasta diciembre 2021. Se incluyeron pacientes que habían presentado complicaciones óseas y habían sido controlados en Ortopedia Infantil. Se excluyeron lesiones óseas previas al tratamiento, fracturas traumáticas no patológicas y otras patologías ortopédicas.

Resultados: Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 110 pacientes. Todos fueron tratados con protocolos de poliquimioterapia y dosis altas de prednisona, prednisolona o dexametasona.

Diez pacientes (9%) presentaron complicaciones óseas secundarias: 7 osteonecrosis, 1 osteoporosis y 2 ambas. El 80% se diagnosticó durante el tratamiento oncológico. El 70% eran mayores de 10 años y todas eran mujeres. Las osteonecrosis se localizaron en región femorotibial y la clínica predominante fue dolor y/o cojera. La RM confirmó la osteonecrosis en todos los pacientes. Se realizó densitometría en 5 casos, confirmando osteoporosis en 3 pacientes, tratados con ácido zoledrónico. Dos pacientes con osteonecrosis precisaron endoprótesis de cadera a los 3 y 4 años del diagnóstico de LLA.

Conclusiones: Uno de cada diez pacientes con neoplasias hematológicas presenta patología ósea secundaria a tratamiento oncológico, que incluye corticoides prolongados. Las principales complicaciones son osteonecrosis femorotibial y osteoporosis. Se observan con mayor frecuencia en mujeres adolescentes. Los datos de alerta deben orientar a la realización de pruebas como radiografía, resonancia magnética o densitometría. Es necesario el seguimiento interdisciplinar.

Palabras clave: Complicación ósea; Osteonecrosis; Osteoporosis; Leucemia; Linfoma; Corticoide.

INTRODUCCIÓN

La supervivencia de los niños y adolescentes con neoplasias hematológicas ha aumentado en las últimas décadas debido a la mejora de los esquemas de quimioterapia ajustados al riesgo y a las nuevas terapias celulares. Actualmente, más del 90% de los pacientes pueden curarse y convertirse en supervivientes a largo plazo, por tanto, la investigación en el conocimiento y reducción de efectos adversos cobra importancia⁽¹⁾. Entre los efectos secundarios más debilitantes se encuentran las complicaciones óseas, que pueden afectar a la calidad de vida de los pacientes durante la terapia y en años posteriores. Destacan la osteonecrosis y la osteoporosis, o disminución de densidad mineral ósea (DMO), pudiendo aparecer asociadas e incluso relacionadas causalmente.

La osteonecrosis se produce debido al aporte sanguíneo insuficiente para satisfacer las demandas del hueso. Ocurre más frecuentemente en articulaciones que soportan peso (caderas y rodillas) y puede cursar de forma asintomática o presentar síntomas, desde ligeras limitaciones de movimiento hasta dolor intenso y destrucción articular. La incidencia varía entre los diferentes estudios (1,6-17,6%) siendo la edad mayor de 10 años el factor de riesgo más significativo. Se han relacionado también el tratamiento con altas dosis de corticoides, raza caucásica, sexo femenino y la propia infiltración tumoral^(1,2).

La disminución de la DMO, que comporta un mayor riesgo de fracturas, estaría relacionada con la enfermedad leucémica, tratamiento con corticoides, IMC bajo, raza caucásica y posiblemente con edad > 10 años^(2,3).

A pesar de que en la última década la comprensión de la fisiopatología y factores de riesgo de las complicaciones óseas ha aumentado, la evidencia sobre su prevención y tratamiento es aún escasa.

El objetivo de este estudio es analizar las características clínicas, datos radiológicos y tratamientos utilizados en las complicaciones óseas de niños y adolescentes con neoplasias hematológicas tratados con altas dosis de corticoides.

MÉTODOS

Revisión retrospectiva de niños y adolescentes (1-18 años) diagnosticados de leucemia linfobástica aguda (LLA), linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma linfoblástico (LL) en un hospital terciario desde junio 2013 hasta diciembre 2021. Los pacientes recibieron tratamiento con los siguientes protocolos: LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 para LLA, EuroNet-PHL-C2 en LH y Euro-LB02 en LL.

Se incluyeron pacientes que habían presentado complicaciones óseas secundarias al tratamiento y habían sido controlados en consulta de Ortopedia Infantil. Se excluyeron lesiones óseas previas al tratamiento, fracturas traumáticas no patológicas y otras patologías ortopédicas. Se analizaron las características de los pacientes, el tipo de complicaciones óseas, el método diagnóstico y el tratamiento recibido.

RESULTADOS

Se revisaron las historias clínicas de 110 pacientes diagnosticados de LLA (86), LH (20) y LL B o T (4) durante los 8,5 años del periodo de estudio. Todos los pacientes fueron tratados con protocolos de poliquimioterapia y dosis altas de prednisona/dexametasona. Se excluyeron 11 pacientes fallecidos.

Características de la muestra

Diez pacientes, un 10% de los 99 supervivientes, presentaron complicaciones óseas tras el inicio de quimioterapia: 7 pacientes con LLA (3 riesgo intermedio y 4 alto riesgo), 2 con LH y 1 con LL-T. Todas fueron mujeres. La mediana de edad al diagnóstico oncológico fue de 10,5 años (2-16) y de la complicación ósea de 13 años (3-18), con un intervalo medio entre ambos diagnósticos de 18 meses.

Se utilizaron dosis altas de prednisona/dexametasona: en LAL/SEHOP-PETHEMA 3.240 mg/m² de equivalente en prednisona en riesgo intermedio y 6.795 mg/m² en alto riesgo, en EuroNet 3.000-4.200 mg/m² y en Euro-LB02 3.314 mg/m². Tres pacientes presentaron recaída y precisaron ciclos adicionales

de quimioterapia, trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), inmunoterapia o terapia CAR-T.

Complicaciones óseas

De los 10 pacientes con complicaciones óseas, siete presentaron osteonecrosis, uno osteoporosis y dos ambas complicaciones. La clínica más frecuente fue dolor (9/10: 5 gonalgia, 2 coxalgia y 2 dolor de tobillo). Cuatro pacientes presentaban cojera. El diagnóstico de complicación ósea se realizó durante la quimioterapia en 8 pacientes y tras su finalización en 2.

Como pruebas diagnósticas de imagen se utilizaron radiografía simple, resonancia magnética (RM) y densitometría. Las radiografías simples mostraron alteraciones en 4/9 pacientes: 3 infartos óseos y 1 osteoporosis con fractura de astrágalo secundaria. Se realizó RM a 9 pacientes, revelando osteonecrosis en todas ellas: 4 pacientes presentaban afectación de cadera y rodillas, 4 afectación de rodilla (Fig. 1), 1 de diáfisis femoral y 1 de tobillos. Se realizó densitometría en cinco pacientes, confirmando disminución de DMO en tres.

Tratamiento

Los 3 pacientes con osteoporosis recibieron tratamiento con ácido zoledrónico. De los 9 pacientes con osteonecrosis, 2 precisaron colocación de endoprótesis de caderas a los 3 (bilateral, Fig. 2) y 4 años (unilateral) del diagnóstico de LLA.

DISCUSIÓN

Las complicaciones óseas como osteonecrosis y disminución de DMO impactan negativamente en la calidad de vida de los pacientes que reciben quimioterapia por neoplasias hematológicas y en los supervivientes. Los factores de riesgo implicados en su desarrollo son múltiples y las medidas de prevención y tratamiento han mostrado beneficios muy limitados.

En este estudio, se encontró una tasa de complicaciones óseas del 10%, dato similar al reportado en la literatura⁽¹⁾. Destaca la osteo-

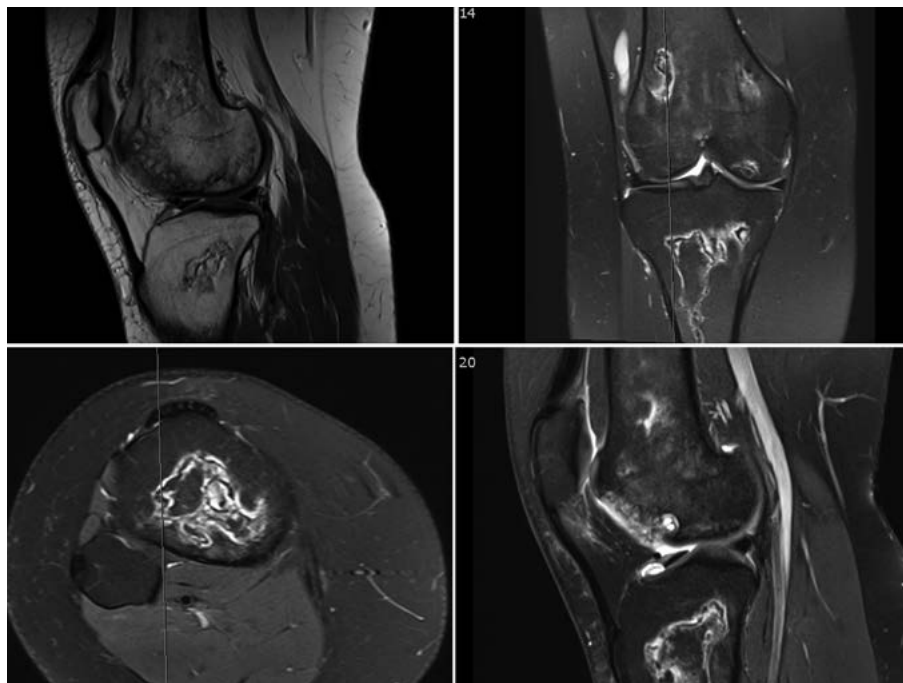


Figura 1. Infartos óseos en región metáfiso-diafisaria proximal de tibia, metáfisis femoral y ambos cóndilos femorales, con zona de osteonecrosis en tróclea femoral externa en paciente diagnosticada de LH.

necrosis, con la rodilla como localización más frecuente^(1,4), a diferencia de otros contextos no oncológicos en los que la más habitual es la cadera.

Se han identificado diferentes factores de riesgo, destacando la edad > 10 años como factor más consistente en los diferentes estudios^(1,2,5,6). En nuestra muestra, la mediana de edad fue 13 años y el 70% de los pacientes eran > 10 años. Es probable que la mayor tasa de crecimiento y cambios hormonales específicos durante la adolescencia produzcan mayor vulnerabilidad ósea, con un aumento de los requerimientos metabólicos y de perfusión locales. Otro de los factores que se ha demostrado en algunos estudios como factor de riesgo independiente es el sexo femenino⁽⁶⁾ probablemente en relación con la presencia de estrógenos, en nuestro estudio todas las pacientes que presentaron complicaciones óseas fueron mujeres.

El uso de altas dosis de corticoides es el factor de riesgo más importante relacionado con el tratamiento^(7,8). Las dosis acumuladas en los pacientes de nuestro estudio son elevadas (3.000-6.800 mg/m² de equivalente en prednisona). Asimismo, se debe valorar el efecto de citostáticos como la asparaginasa y de otros

factores: dietéticos, falta de vitamina D, limitaciones de la actividad física... Terapias como el TPH se han relacionado también con un mayor riesgo⁽⁷⁾. El papel del sexo en el desarrollo de la osteonecrosis no se ha demostrado consistentemente, aunque algunos estudios en niños con LLA han indicado mayor riesgo en mujeres⁽²⁾ y como se ha observado en este estudio donde todas las complicaciones óseas se presentaron en mujeres.

La resonancia es la prueba de elección para el diagnóstico de la osteonecrosis y debería realizarse en todos los pacientes de riesgo que presentan dolor óseo o articular. Algunos autores proponen un cribado de lesiones óseas mediante RM al finalizar el tratamiento⁽¹⁾.

Por último, el tratamiento de este tipo de lesiones representa un gran desafío dado que ningún tratamiento conservador ha demostrado efectividad, sobre todo en el caso de la osteonecrosis grave. Los tratamientos más utilizados son los analgésicos junto con el reposo, evitando cargar peso en la zona afectada. El uso de bifosfonatos también es controvertido ya que no han demostrado efectividad en osteonecrosis, debido, probablemente, a que el fármaco no alcanza el hueso afecto por la



Figura 2. Prótesis bilateral de cadera por osteonecrosis en paciente diagnosticada de LLA.

alteración de la vascularización⁽⁵⁾. Por tanto, es importante tratar de prevenir estas patologías y realizar una detección precoz de las mismas. Para ello, es necesario identificar los pacientes de mayor riesgo para evaluar su salud ósea y evitar la progresión de la osteonecrosis y la necesidad de tratamiento quirúrgico. En esta serie el 22% de los pacientes con osteonecrosis (2/9) precisaron colocación de endoprótesis en edad pediátrica.

En el estudio realizado se evaluaron solo los pacientes sintomáticos que presentaban dolor, cojera o fracturas patológicas. Sin embargo, pacientes asintomáticos que pudieran presentar lesiones óseas no se incluyeron, lo cual podría infraestimar la incidencia. Algunos estudios indican que la tasa de osteonecrosis asintomática podría ser de hasta 53,9%⁽⁵⁾. Además, las RM se limitaron al hueso o articulación dolorosa sin incluir otras localizaciones, mientras que en trabajos en los que se realizó RM corporal se observaron lesiones esqueléticas multifocales en pacientes con dolor en un único punto, por lo que estaríamos nuevamente ante una posible infraestimación⁽⁵⁾.

El diseño de estudios prospectivos que incluyan una correcta evaluación clínica, con pruebas de laboratorio y de imagen podría contribuir a mejorar el diagnóstico precoz de complicaciones óseas en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con protocolos de quimioterapia y altas dosis de corticoides. Además, es importante investigar el beneficio de fármacos como los bifosfonatos, intervenciones nutricionales y programas de rehabilitación física para reducir el desarrollo

de osteonecrosis y osteoporosis en este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

1. Uno de cada diez pacientes pediátricos con neoplasias hematológicas presenta patología ósea secundaria al tratamiento oncológico y a otros factores.
2. Las principales complicaciones son la osteonecrosis de rodilla seguida de la cadera y la disminución de DMO.
3. Se observan con mayor frecuencia en mujeres adolescentes.
4. La RM es la prueba de imagen de elección ante sospecha de osteonecrosis y debería valorarse en pacientes de riesgo con dolor óseo.
5. Es necesaria la evaluación de la salud ósea a largo plazo en los supervivientes

de neoplasias hematológicas y realizar un seguimiento interdisciplinar incluyendo ortopedia, rehabilitación y endocrinología para valorar las terapias necesarias y prevenir complicaciones futuras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kunstreich M, Kummer S, Laws HJ, Borkhardt A, Kuhlen M. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016; 101(11): 1295-305.
2. van Atteveld JE, de Winter DTC, Pieters R, Neggers SJCMM, van den Heuvel-Eibrink MM. Recent perspectives on the association between osteonecrosis and bone mineral density decline in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Fac Rev*. 2021; 10: 57.
3. Ahn MB, Suh BK. Bone morbidity in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2020; 25(1): 1-9.
4. Inaba H, Cao X, Chang JY, Karol SE, Panetta JC, Ness KK, et al. Incidence of hip and knee osteonecrosis and their associations with bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2020; 189(4): e177-81.
5. Mostoufi-Moab S, Ward LM. Skeletal morbidity in children and adolescents during and following cancer therapy. *Horm Res Paediatr*. 2019; 91(2): 137-51.
6. te Winkel ML, Pieters R, Hop WCJ, de Groot-Kruseman HA, Lequin MH, van der Sluis IM, et al. Prospective study on incidence, risk factors, and long-term outcome of osteonecrosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 4143-50.
7. Girard P, Auquier P, Barlogis V, Contet A, Poiree M, Demeocq F, et al. Symptomatic osteonecrosis in childhood leukemia survivors: prevalence, risk factors and impact on quality of life in adulthood. *Haematologica*. 2013; 98: 1089-97.
8. Ward LM, Ma J, Lang B, Ho J, Alos N, Matzinger MA, et al. Bone morbidity and recovery in children with acute lymphoblastic leukemia: Results of a six-year prospective cohort study. *J Bone Miner Res*. 2018; 33(8): 1435-43.