

Leucemia linfoblástica aguda: rara presentación con lesiones osteolíticas múltiples

Acute lymphoblastic leukemia:
rare presentation with multiple osteolytic lesions

González S, Beccacece M, Sardu L, Avila L

Servicio de Hematología, Hospital Dr. José Penna, Bahía Blanca, Bs. As., Argentina.

hematoresipenna@gmail.com

Fecha recepción: 13/11/2017
Fecha aprobación: 14/12/2017



ATENEO

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 n° 3: 310-316
Septiembre - Diciembre 2017

Palabras claves: lesiones óseas líticas,
leucemia linfoblástica aguda,
hipercalcemia.

Keywords: lytic bone lesions,
acute lymphoblastic leukemia,
hypercalcemia.

Resumen

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) con afectación ósea y lesiones osteolíticas múltiples ha sido descrita con poca frecuencia en la población pediátrica, siendo una presentación muy rara en adultos. Aunque la LLA es principalmente una enfermedad con origen en la médula ósea, cualquier otro órgano puede ser infiltrado por células leucémicas. Las anomalías esqueléticas descritas en asociación con LLA incluyen: osteoporosis, reacción perióstica, esclerosis reactiva, defectos líticos y fracturas vertebrales por compresión. Se presenta una paciente de 18 años de edad cuyas primeras manifestaciones de la enfermedad fueron lesiones osteolíticas múltiples. Entre los datos de laboratorio se destacan anemia severa, hipercalcemia, insuficiencia renal aguda y ausencia de blastos en sangre periférica.

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) with bone disease and multiple osteolytic lesions has not been frequently described in children, and is an extremely rare presentation in adults. Although the disease begins in the bone marrow, any other organ can be infiltrated by leukemic cells. Skeletal abnormalities described in association with ALL include: osteoporosis, periosteal reaction, reactive sclerosis, lytic defects and vertebral compression fractures. We present an 18 years old a female patient whose first disease manifestation was multiple osteolytic lesions. The laboratory shows severe anemia, hypercalcemia, acute renal failure and absence of blasts in peripheral blood.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se caracteriza por la proliferación clonal y acumulación de células linfoides malignas en la médula ósea (MO) y en la sangre periférica. Constituyen aproximadamente el 80% de las leucemias agudas en niños^(1,2), siendo la forma más común de leucemia de la infancia. En contraste, la LLA representa menos del 1% de las neoplasias en los adultos, siendo aproximadamente cuatro veces menos frecuente que en los niños⁽²⁾.

La presentación clínica es por lo general inespecífica, puede incluir fatiga o letargo, síntomas constitucionales (fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso), disnea, mareos, infecciones y hemorragias. El dolor óseo es una de las características de presentación de leucemia aguda (LA) en la infancia⁽³⁾. Se ha reportado dolor óseo y articular entre el 21 y el 59% de los niños. Sin embargo, sólo el 4% de los adultos con LA se presentan con manifestaciones musculoesqueléticas.

La hipercalcemia y las lesiones osteolíticas severas son complicaciones raras de la LLA en la infancia y la adolescencia: estos casos comparten ciertas características como la edad (10-20 años) y recuento normal de leucocitos con ausencia o rara circulación de blastos en sangre periférica^(4,5).

Estos pacientes tienen una menor incidencia de organomegalia. Las lesiones óseas pueden ser la primera manifestación de la enfermedad, por lo que su consideración es muy importante para el diagnóstico temprano⁽⁶⁾.

Caso

Se presenta el caso de una paciente femenina de 18 años de edad, previamente sana, cursando cuarto mes postparto derivada al Servicio de Hematología

del Hospital Penna de Bahía Blanca por insuficiencia renal, hipercalcemia, anemia severa, dolores óseos y fractura patológica del húmero derecho.

Cursó un embarazo normal y controlado, refiriendo astenia progresiva en el puerperio inmediato, asociado a dolores óseos generalizados, particularmente dolor en el hombro derecho y lumbalgia con irradiación a miembro inferior derecho. En los últimos 4 meses había perdido 15 kg de peso.

La paciente fue derivada desde el hospital Hospital Municipal de Agudos Dr. Pedro Ecay de la ciudad de Carmen de Patagones donde permaneció internada por 72 hs debido a un cuadro de convulsiones. En esa internación se constató la presencia de fractura patológica de cuello de húmero derecho y lesiones en sacabocados en calota y en pelvis asociada a anemia severa (Hb: 5 g/dL, Hto: 16%), leucocitos normales: $8.8 \times 10^9/L$ sin blastos, recuento plaquetario: $271000/L$, hipercalcemia (Ca: 15 mg/dL) e insuficiencia renal, urea: 47 mg/dL, creatinina: 17.7 mg/dL, fósforo: 3.7 mg/dL.

Se transfundió con 3 unidades de glóbulos rojos sedimentados, se administraron 90 mg de pamidronato para tratar su hipercalcemia y se derivó al Hospital Penna de Bahía Blanca.

A su ingreso impresionaba agudamente enferma, francamente adelgazada, febril, padecía impotencia funcional de miembros superiores debido al dolor óseo generalizado, que obligaban a la posición de decúbito dorsal. Se encontraba lúcida y hemodinámicamente estable. Presentaba disnea en reposo y rales crepitantes bibasales.

Se solicitó TAC donde se observaban lesiones osteolíticas múltiples y una condensación en parénquima pulmonar interpretada como neumonía bilateral, por lo que se comenzó tratamiento antibiótico.



Figura 1. A- TAC calota craneana: múltiples imágenes líticas. B- TAC de vértice torácico: múltiples imágenes osteolíticas en articulaciones del hombro. C- TAC de tórax: derrame pleural bilateral, condensación en parénquima y afectación ósea de costillas y vértebras.

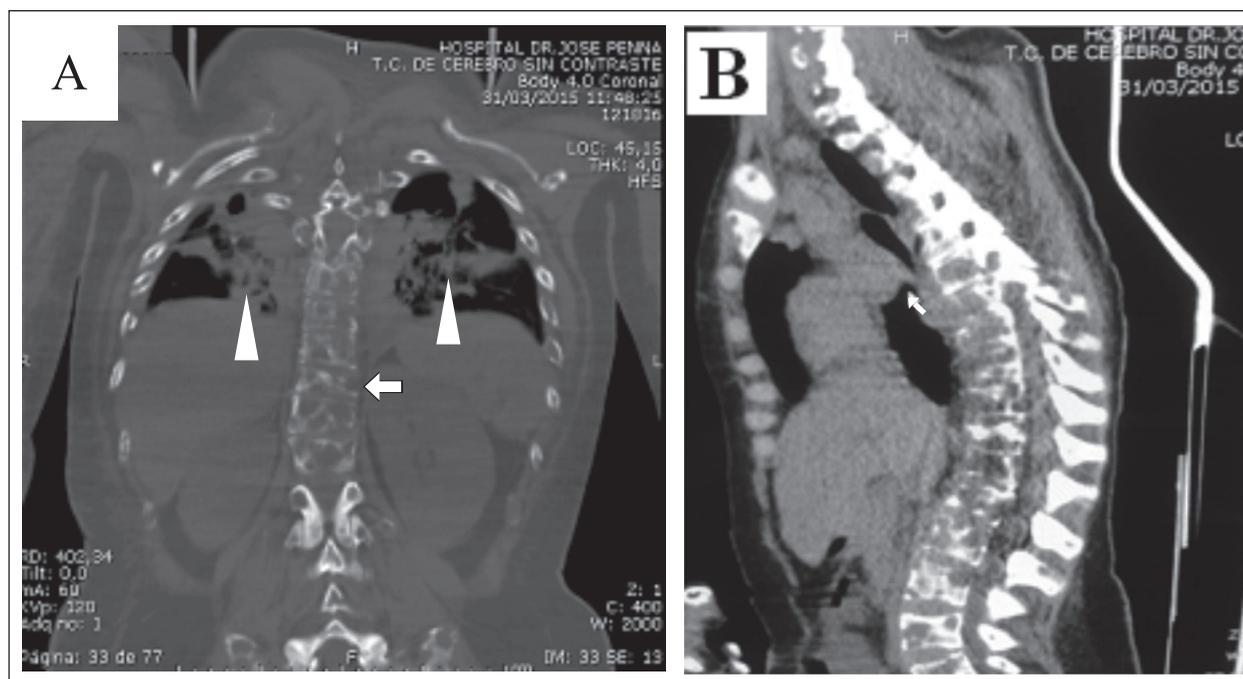


Figura 2. A- TAC de torax bilateral (punta de flecha). B- Imagen de columna vertebral con osteólisis

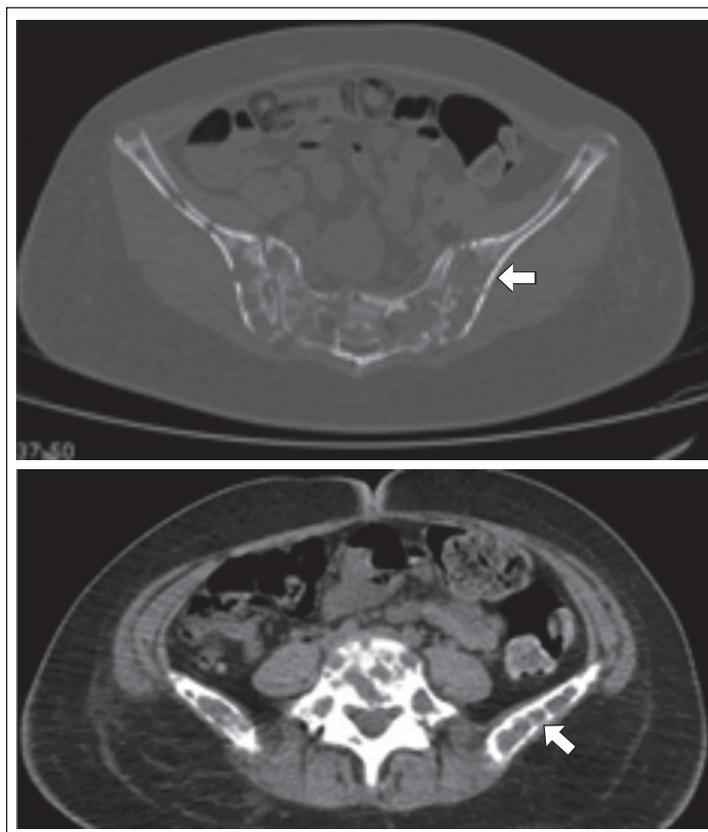


Figura 3. Imágenes osteolíticas en pelvis

Se plantearon como diagnósticos diferenciales: enfermedades autoinmunes, síndromes paraneoplásicos, hiperparatiroidismo, enfermedades hematológicas como leucemia, mieloma múltiple o histiocitosis.

Los resultados de laboratorio fueron: perfil inmunológico: anti ADN valores normales, serologías negativas (CMV, VEB, brucelosis, HIV, VDRL, VHB, VHC), proteinograma normal, dosaje inmunoglobu-

linas: IgE 311 mg/dL (VN 170), Ig G, Ig A e Ig M normales, depuración de creatinina en orina de 24 hs: 78 ml/hora, cadenas livianas en suero y orina normales, beta 2 microglobulina: 5.92 mg/L (1.16-2.53), hormona paratiroidea (PTH) 62.2 pg/mL (16-87), Vit D 28 ng/mL (20-56 ng/mL), ERS: 63 mm/1ª

hora, PCR: 17.5 mg/L (hasta 5 mg/L).

Se realizó punción aspiración de médula ósea. Se enviaron muestras para microscopía óptica, inmunofenotipificación por citometría de flujo e inmunohistoquímica por anatomía patológica (**Figuras 4 a 7**)

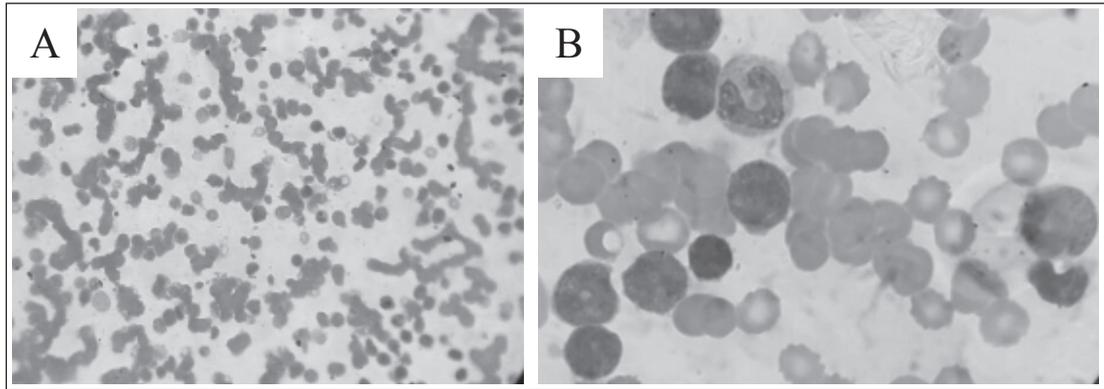


Figura 4. Extendido de médula ósea. May Grunwald-Giemsa. A- 10X, médula hipocelular. B- 100X, blastos.

Se detectó una población de linfoblastos patológicos (20%): 20% de células CD45+, CD19+d, CD34-

CD10+, CD20-, CD21+d, CD13+, CD33+, CD9++, CD81++, CD22+, CD123-, CD58++, tdt+, CD38++

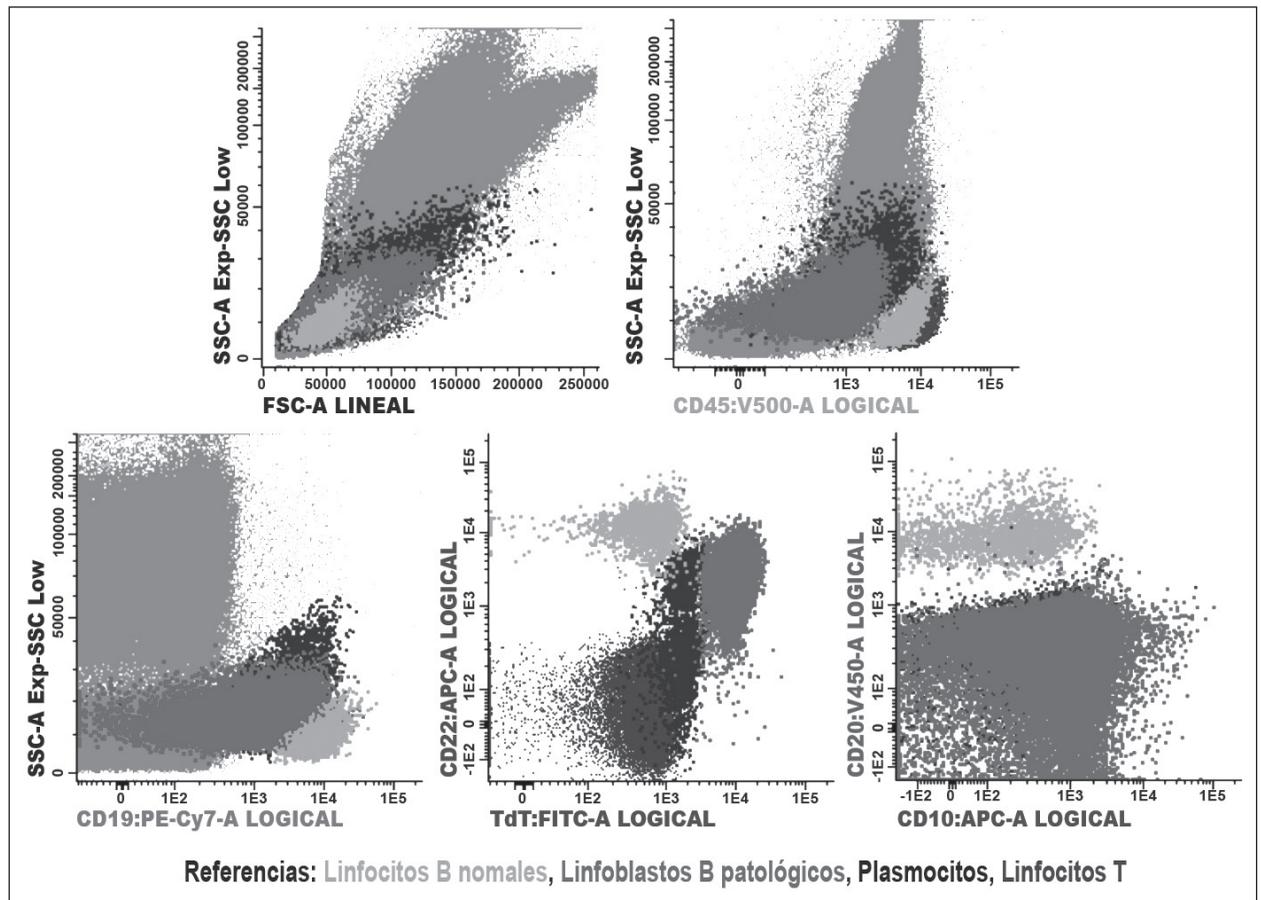


Figura 5. Citometría de flujo

Los estudios citogenéticos revelaron un cariotipo normal 46,XX. La biopsia de médula ósea demostró al examen microscópico: celularidad 50% homo-

génea. Células patológicas: infiltración parcelar/intersticial por células medianas, con núcleos de cromatina granular y citoplasma inconspicuos.

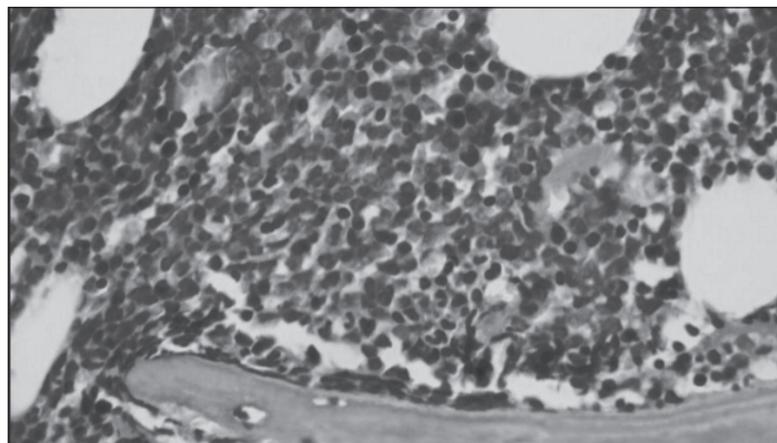


Figura 6. Hematoxilina y eosina

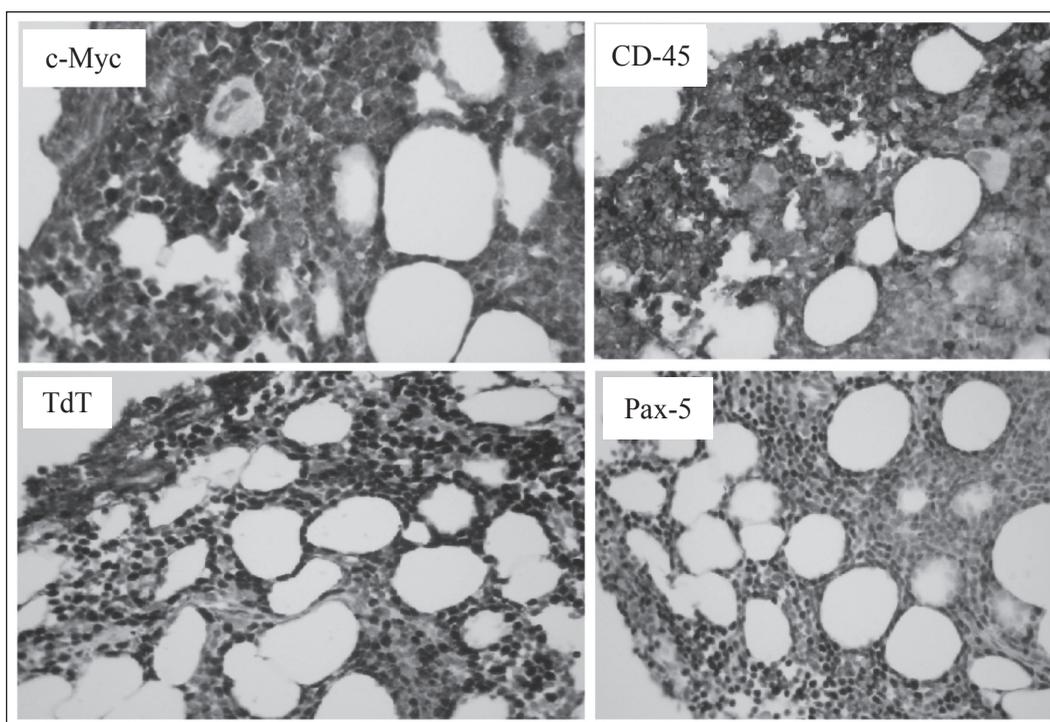


Figura 7. Inmunohistoquímica (Cortesía de Dr Carlos Martín)

Se diagnosticó leucemia linfoblástica aguda B común de riesgo estándar.

Estudios moleculares para BCR-ABL y para traslocación (1;19)/rearreglo E2A/PBX1 y traslocación (17;19)/rearreglo E2A-HLF negativos.

Se realizó punción lumbar, sin células patológicas por microscopía óptica y citometría de flujo, se administró triple terapia intratecal.

La paciente evolucionó mejorando los valores de

hipercalcemia y de insuficiencia renal respondiendo al tratamiento con hidratación parenteral y pamidronato, también evolucionó favorablemente de su neumonía con el tratamiento antibiótico instaurado. Se comenzó tratamiento según PROTOCOLO GATLA-08-LLA-06, con franca mejoría sintomática hacia el día +8 de tratamiento.

La punción de médula en el día +14 demostró, tanto por microscopía óptica como por citometría de flujo,

enfermedad mínima residual no detectable, con una sensibilidad del 0,001%.

Cursando el día +22 de tratamiento presentó fiebre, taquicardia e hipoventilación de base derecha. Se interrumpió el tratamiento de inducción por cuadro de sepsis severa.

Se inició tratamiento para neutropénico febril con ceftazidima-vancomicina, agregándose luego anfotericina según protocolo, pasando a terapia intensiva con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica e inotrópicos; falleció 7 días después por shock séptico debido a infección asociada a catéter (retrocultivo positivo para *Staphilococcus coagulasa* negativo resistente a vancomicina).

Discusión

Esta forma particular de presentación de LLA-B (lesiones osteolíticas múltiples con hipercalcemia y ausencia de blastos en sangre periférica) está descrita en diferentes reportes bibliográficos. Estos casos son más frecuentes en pacientes pediátricos y adolescentes, siendo raros en la adultez⁽⁵⁾ planteando un verdadero desafío diagnóstico y terapéutico⁽¹⁰⁾.

Se han sugerido dos mecanismos diferentes que explican la fisiopatología de la hipercalcemia severa.

El primero es la hipercalcemia osteolítica local debido a metástasis óseas y posible participación de citoquinas. En el mieloma múltiple o leucemia/linfoma T del adulto, el mecanismo primario de hipercalcemia es la resorción ósea incrementada por las células tumorales (infiltración leucémica) en combinación con osteonecrosis de estructuras óseas adyacentes⁽⁷⁾.

El segundo, quizá el más involucrado en las neoplasias hematológicas, es la producción paraneoplásica de factores humorales, principalmente el péptido relacionado a la hormona paratiroidea (PTHrP), vitamina D esteroide, prostaglandinas E₂, TNF-alfa e IL-6, que estimulan la actividad osteoclástica^(8,9). PTHrP y PTH comparten cierta homología molecular, por lo que se unen al mismo receptor y activan las mismas vías de resorción ósea y reabsorción del calcio a nivel tubular distal, a la vez que inhiben el transporte de fosfato en el túbulo proximal⁽¹¹⁾.

El PTHrP aumenta la expresión del ligando del receptor del activador del factor nuclear kappa B (RANKL). El RANKL contribuye a la hipercalcemia por unión al receptor del activador del factor nuclear kappa B (RANK) en la superficie de los pre-

cursores de osteoclastos. La interacción RANKL/RANK produce una activación, migración, diferenciación y fusión de las células hematopoyéticas de estirpe osteoclástica iniciando el proceso de reabsorción. Contribuyen a los efectos del PTHrP en la reabsorción ósea citoquinas tales como IL-6, IL-8, IL-1 y el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF).

En el caso presentado se detectó deficiencia de vitamina D y PTH normal, sugiriendo que las vías que participan en la generación de la hipercalcemia se deben tanto a la resorción ósea por las células leucémicas (infiltración) como por el estímulo osteoclástico de las citoquinas involucradas. La paciente logró respuesta óptima al tratamiento de la hipercalcemia con pamidronato; los bifosfonatos son análogos no hidrolizables de los pirofosfatos inorgánicos que inhiben la resorción ósea al interferir con la actividad osteoclástica⁽¹¹⁾.

Dada la evaluación al diagnóstico (edad, leucocitos, inmunofenotipo y citogenético) se catalogó como una LLA de riesgo estándar, confirmándose al obtener EMR no detectable al día +14. Su forma infrecuente de presentación no implica por sí sola un pronóstico adverso⁽¹²⁾.

La presencia de la t(17;19) /rearrreglo EA2-HLF en LLA, asociada con hipercalcemia, podría haber sido un factor de mal pronóstico para esta paciente, pero fue descartada por la obtención de un cariotipo normal, y también mediante la búsqueda de rearrreglos de E2A por FISH⁽¹³⁾.

Se reporta el caso por la forma infrecuente de presentación de una enfermedad que es común en la hematología. La consideración de este tipo de presentación acorta los tiempos diagnósticos y beneficia al paciente en el comienzo de un tratamiento temprano. Es de suma relevancia incluir entre los diagnósticos diferenciales de hipercalcemia y lesiones osteolíticas múltiples a la LLA, aun cuando no existan en el paciente manifestaciones típicas de esta enfermedad como ser pancitopenia, blastos circulantes y adenomegalias.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Agriello E, Dourisboure R, Fazio P y col. Leucemias Agudas, Guías de Diagnóstico y Tratamiento, Sociedad Argentina de Hematología, tomo II, versión 2015. Pág 361-394.
2. Katz A, Chia M, Schoonen W, Kelsh M. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival and disease burden. *Cancer Causes Control*. 2015 nov; 26 (11):1627-42.
3. Barbosa C, Nakamura C, Terreri M et al. Musculoskeletal manifestations as the onset of acute leukemias in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2002 Nov-Dec; 78(6):481-4.
4. Soni P. Hypercalcaemia and multiple osteolytic lesions in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Postgrad Med J*. 1993; 69, 483-485.
5. Jonsson O, Sartain P, Ducore J, Buchanan G. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr*. 1990 Aug; 117(2 Pt 1):233-7.
6. Lokadasan R, Prem S, Koshy S, Jayasudha A. Hypercalcaemia with disseminated osteolytic lesions: a rare presentation of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Ecancer*. 2015, 9:542.
7. Esbrit P. Hypercalcemia of malignancy—new insights into an old syndrome. *Clin Lab*. 2001; 47: 67-71.
8. Kaiafa G, Perifanis V, Kakaletsis N et al. Hypercalcemia and multiple osteolytic lesions in an adult patient with relapsed pre-B acute lymphoblastic leukemia: a case report. *Hippokratia*. 2015, 19, 1:78-81.
9. Lee Y, Lim Y, Bae J et al. Hypercalcemia and Extensive Osteolytic Lesion with Increased Plasma Prostaglandin E2 Level in a Child with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Korean J Hematol*. 2007; 42: 433-438.
10. Gull Mohd. Bhat. A child with acute lymphoblastic leukemia (ALL) presenting with symptomatic hypercalcemia and multiple osteolytic lesions. *Indian J Med Paediatric Oncol*. 2007;28(3):46-47.
11. Kolyva S, Alexandra Efthymiadou A, Gkentzi D et al. Hypercalcemia and osteolytic lesions as presenting symptoms of acute lymphoblastic leukemia in childhood. The use of zoledronic acid and review of the literature. *J Pediatr Endocr Met*. 2014; 27(3-4): 349.354.
12. Kayamori K, Sakamoto K, Nakashima T. Roles of Interleukin-6 and Parathyroid Hormone-Related Peptide in Osteoclast Formation Associated with Oral Cancers. *The American Journal of Pathology*. 2010 February;Vol. 176, No. 2: 968-980.
13. Inukai T, Hirose K, Inaba T et al. Hypercalcemia in childhood acute lymphoblastic leukemia: frequent implication of parathyroid hormone-related peptide and E2A-HLF from translocation 17;19. *Leukemia*. 2007;21, 288.296.