

REVISIÓN DE LA OSTEONECROSIS EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)

LIDIA RABANEDA (MIR 2)

DRA. SILVIA LÓPEZ

DRA. OLGA GÓMEZ

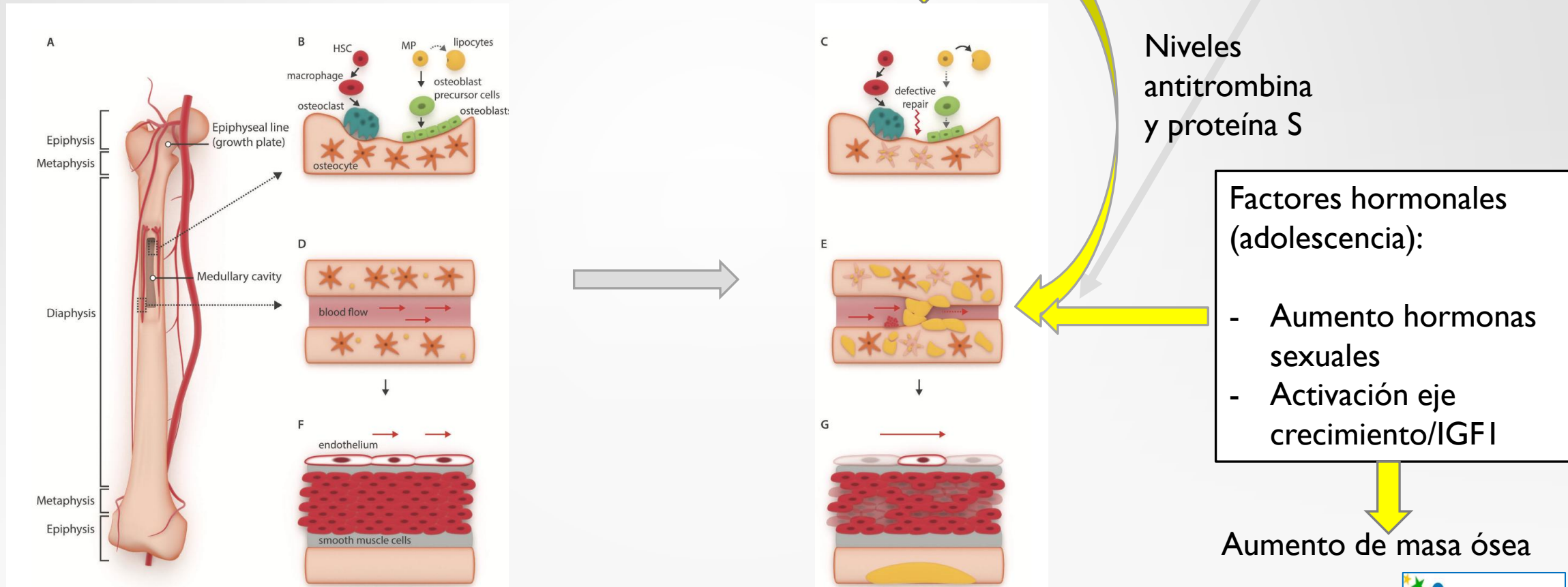
ÍNDICE

- Introducción
- Fisiopatología
- Factores de riesgo
- Clínica
- Diagnóstico
- Manejo
- Conclusión
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

- **Osteonecrosis:** muerte de un segmento óseo consecuencia de un desequilibrio entre la perfusión real y la necesaria. Complicación del tratamiento en Leucemia linfoblástica Aguda (LLA), pueden conllevar secuelas a largo plazo
- Incidencia: muy variable, hasta 17% (influenciada por edad)
- **Fractura patológica:** aquella producida en un hueso debilitado como consecuencia de traumatismos que no causarían tal efecto en huesos que presentan propiedades de composición, resistencia o flexibilidad fisiológicas

FISIOPATOLOGÍA



FACTORES DE RIESGO



- **¡ Corticoides !** (dexametasona)
- **Asparraginas**
- **Edad 10-20 años (adolescencia)**
- Sexo femenino
- Raza blanca
- Obesidad
- Predisposición genética
- La propia enfermedad, LLA

PROTOCOLO SEHOP PETHEMA 2013

Riesgo estándar e intermedio

Inducción	Consolidación	Reinducción	Mantenimiento
Prednisona oral 60mg/m ² /día (28 días)+ descenso una semana *Asparaginasa		Dexametasona 10mg/m ² /día (15 días) + descenso una semana *Asparaginasa	

Alto riesgo

Inducción	Bloque 1 ; 2; 3	Reinducción	Mantenimiento
Prednisona oral 60mg/m ² /día (28 días) + descenso una semana *Asparaginasa	Dexametasona 20mg/m ² /día (5 días) [x3] *Asparaginasa	Dexametasona 10mg/m ² /día (15 días) + descenso una semana *Asparaginasa	

CLINICA

- Muy variable

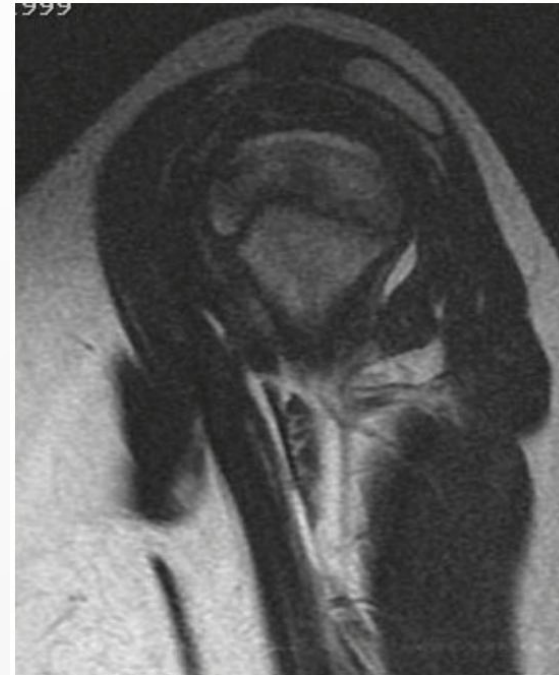
Asintomática → Dolor leve → Dolor invalidante vida cotidiana

- Principales articulaciones afectadas:
 - **Cadera**
 - Rodilla
 - Tobillo
 - hombro

DIAGNÓSTICO

- **Clínica**
- Radiografía
- TC
- **RM**

¿Cuándo realizar RM, cribado clínico o cribado sistemático?



- Mayoría autores: **cribado clínico** hasta 3 años después del diagnóstico (no evidencia clara de pautas para evitar la progresión de osteonecrosis)

LEUKEMIA & LYMPHOMA
<https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1466292>



ORIGINAL ARTICLE: CLINICAL



Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia at initial diagnosis and prior to any chemotherapy

Kathinka Krull^a, Marina Kunstreich^a, Annika Bronsema^b, Kirsten Bleckmann^c, Carl-Friedrich Classen^d, Bernhard Erdlenbruch^e, Norbert Jorch^f, Reinhard Kolb^g, Alfred Leipold^h, Olga Moserⁱ, Aram Prokop^j, Wolfram Scheurlen^k, Daniel Steinbach^l, Janina Klasen-Sansone^m, Dirk Klee^m, Gabriele Escherich^b, Anja Moericke^c, Martin Schrappe^c, Arndt Borkhardt^a and Michaela Kuhlen^a 

^aDepartment of Pediatric Oncology, Hematology, and Clinical Immunology, Medical Faculty, Center for Child and Adolescent Health, University of Duesseldorf, Duesseldorf, Germany; ^bClinic of Pediatric Hematology and Oncology, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ^cDepartment of Pediatrics, University Medical Centre Schleswig-Holstein Campus Kiel, Kiel, Germany; ^dPediatrics Department, University Hospital Rostock, Rostock, Germany; ^eUniversity Hospital for Children and Adolescents, Johannes Wesling Klinikum Minden, Ruhr University Hospital, Bochum, Germany; ^fDepartment of Pediatrics, Evangelical Hospital, Bielefeld, Germany; ^gPediatric Hematology and Oncology, Elisabeth-Hospital Oldenburg, Oldenburg, Germany; ^hChildren's Hospital Karlsruhe, Karlsruhe, Germany; ⁱDepartment of Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital Bonn, Germany; ^jDepartment of Pediatric Oncology/Hematology, Children's Hospital Cologne, Cologne, Germany; ^kCnopf'sche Kinderklinik, Nürnberg Children's Hospital, Nürnberg, Germany; ^lDepartment of Pediatrics and Adolescent Medicine, University Medical Center Ulm, Ulm, Germany; ^mDepartment of Diagnostic and Interventional Radiology, Medical Faculty, University of Duesseldorf, Duesseldorf, Germany

9,2% signos de osteonecrosis/osteoedema al diagnóstico

MANEJO

- Cuidados de apoyo
 - Pérdida de peso, **siempre** analgesia, evitar carga, fisioterapia apropiada
- Opciones quirúrgicas
 - Descompresión de núcleo pulposo, artroscopia, procedimientos de revascularización, reemplazo de articulación **Impotencia funcional**
- Opciones no quirúrgicas
 - Oxígeno hiperbárico, nifedipino, infusiones de prostaglandinas, heparina bajo peso molecular, bifosfonatos, estatinas **¿?**

HAY QUE TOMAR DECISIONES...

- ¿Se trata a todos los pacientes con bifosfonatos cuando se objetiven cambios en RM?
 - Efecto secundario de bifosfonatos: osteonecrosis de mandíbula
 - ¿Se puede disminuir el riesgo de aparición de osteonecrosis secundaria a bifosfonatos?
- ¿Qué opciones se puede plantear en el tratamiento corticoideo?



¿BIFOSFONATOS PARA TODOS?

Pediatr Blood Cancer

Effectiveness of Pamidronate as Treatment of Symptomatic Osteonecrosis Occurring in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia

**Coralie Leblicq, MD,¹ Caroline Laverdière, MD,² Jean-Claude Décarie, MD,³ Jean-François Delisle, BPharm, MSc,⁴
Marc H. Isler, MD,⁵ Albert Moghrabi, MD,² Gilles Chabot, MD,⁶ and Nathalie Alos, MD^{1,6*}**

Pacientes tratados bifosfonatos	Pacientes no tratados
77% de los tratados, ausencia de dolor (1-4 meses tras pamidronato)	Persistencia de dolor 73%
59% mejoría de la función articular (mismo tiempo)	Empeoramiento funcional 55%

MUESTRA PEQUEÑA

MEJORÍA DE LA CALIDAD DE VIDA

-
- Efecto analgésico (no conocido el mecanismo)
 - Acción antiinflamatoria local
 - No hay evidencia de mejoría radiológica significativa



Pero... ¿Probabilidad de osteonecrosis secundaria a bifosfonatos?

En población pediátrica: no datos epidemiológicos

En población adulta:

bifosfonatos iv 0,8%-12%

bifosfonatos orales (alendronato): 0,7 personas por cada 100000

¿CÓMO PREVENIR O REDUCIR RIESGO DE OSTEONECROSIS SECUNDARIA A BIFOSFONATOS? IDEAS CLAVE

- Bifosfonatos orales: factor de riesgo tiempo medio de 5,6 años (3,3-10,2)
- Bifosfonatos intravenosos: inferior a un año
- Antecedentes de cirugía dentoalveolar multiplican por siete la posibilidad de presentación de osteonecrosis
- Patología inflamatoria (dental o periodontal) incrementa en el mismo porcentaje esta posibilidad.

-
- Previo y tres primeros meses de tratamiento
 - ✓ **Diagnosticar** la existencia de **focos infecciosos**, tanto dento-alveolares como periodontales, y proceder a su inmediato tratamiento
 - ✓ Si precisa **exodoncias**, intervalo de **tiempo 15-20 días entre exodoncia y** primera administración intravenosa del **bisfosfonato**
 - ✓ **No** se recomienda la colocación de **implantes** antes de la administración IV de bisfosfonatos

-
- Después de los primeros 3 meses de tratamiento
 - ✓ **Evitarse** la realización de cualquier tipo de **cirugía oral** e implantológica
 - ✓ Ante presencia de **foco infeccioso**: un mínimo trauma periapical y periodontal. Valorar **cobertura antibiótica**
 - ✓ Se recomiendan controles al menos cada seis meses por odontología

- Después del tratamiento

- ✓ Deberá **evitarse** la realización de cualquier tipo de **cirugía oral** al menos durante un periodo no inferior a los **10 años de la última administración del bisfosfonato**
- ✓ Riguroso control de la salud oral del paciente

¿...Y LOS CORTICOIDES?

- Dexametasona mayor efectividad como tratamiento en LLA
- Dexametasona más riesgo que prednisona para osteonecrosis
- Se disminuye el riesgo con una pauta discontinua de corticoide

¿QUÉ ALTERNATIVAS OFRECE LA LITERATURA?

Pediatr Blood Cancer

Effectiveness of Pamidronate as Treatment of Symptomatic Osteonecrosis Occurring in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia

Coralie Leblicq, MD,¹ Caroline Laverdière, MD,² Jean-Claude Décarie, MD,³ Jean-François Delisle, BPharm, MSc,⁴ Marc H. Isler, MD,⁵ Albert Moghrabi, MD,² Gilles Chabot, MD,⁶ and Nathalie Alos, MD^{1,6*}

Suspenden tratamiento corticoideo hasta mejoría de los síntomas

Dexamethasone and High-Dose Methotrexate Improve Outcome for Children and Young Adults With High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children's Oncology Group Study AALL0232

Eric C. Larsen, Meenakshi Devidas, Si Chen, Wanda L. Salzer, Elizabeth A. Raetz, Mignon L. Loh, Leonard A. Mattano Jr, Catherine Cole, Alisa Eicher, Maureen Haugan, Mark Sorenson, Nyla A. Heerema, Andrew A. Carroll, Julie M. Gastier-Foster, Michael J. Borowitz, Brent L. Wood, Cheryl L. Willman, Naomi J. Winick, Stephen P. Hunger, and William L. Carroll

- Dexametasona más eficacia antileucémica niños <10años
- No diferencia dexametasona vs prednisona
- Niños > 10 años, usar prednisona (disminuir toxicidad)

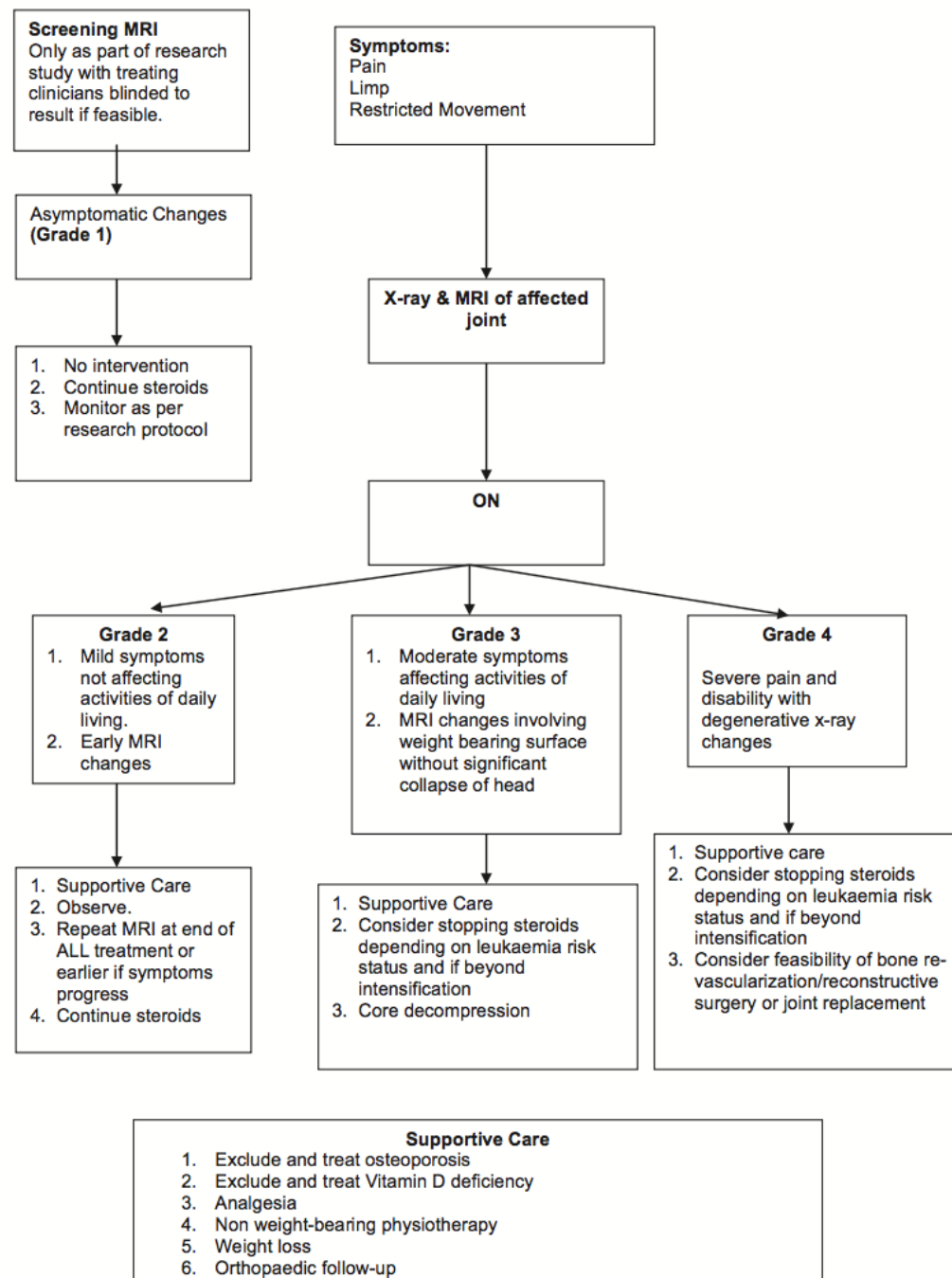
bjh state of the art review

Management of osteonecrosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia

Ajay Vora

Department of Paediatric Haematology, The Children's Hospital Sheffield, Sheffield, UK

Personal approach to investigation and management of ON



POSIBLES LÍNEAS FUTURAS

- Anticoagulantes
- Reductores de lípidos
- VEGF
- Hormona ACTH

CONCLUSIONES

- El factor de riesgo más importante (los corticoides) es pilar fundamental en el tratamiento de la LLA, resulta difícil encontrar el equilibrio
- Cribado clínico de osteonecrosis
- Tratamiento multidisciplinar:
 - Tratamiento de soporte siempre indicado
 - Tratamiento médico (bifosfonato) ofrece calidad de vida, dudoso efecto sobre la regresión de la patología
 - Tratamiento quirúrgico cuando exista impotencia funcional

Es necesario desarrollar una guía de práctica clínica

BIBLIOGRAFÍA

- Winkel ML, Pieters R, Viento EJ, Bessems JHJM, Heuvel-Eibrink M. Management and treatment of osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. Haematol. 2014; 99: 430-36
- Leblicq C, Laverdière C, Décarie JC, Delisle JF, Isler MH, Moghrabi A. Effectiveness of Pamidronato as Treatment of Symptomatic Osteonecrosis Occurring in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2012 August 14 [Epub ahead of print]
- Kunstreich M, Kummer S, Leyes HJ, Borkhardt A, Kuhlen M. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Haematol. 2016; 101: 1295-1305
- Heneghan MB, Rheingold SR, Li Y, Seif AE, Huang YS, McLeod L et al. Treatment of Osteonecrosis in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016; 16: 223-229
- Vora A. Management of osteonecrosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2011; 155: 549-560
- Larsen EC, Devidas M, Chen S, Salzer WL, Raetz EA, Loh M et al. Dexamethasone and High-Dose Methotrexate Improve Outcome for Children and Young Adults With High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children's Oncology Group Study AALL0232. J Clin Oncol. 2016; 34: 2380-2388

-
- Domenech C, Suciú S, Moerloose B, Mazingue F, Plat G, Ferster A et al. Dexamethasone (6 mg/m²/day) and prednisolone (60 mg/m²/day) were equally effective as induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in the EORTC CLG 58951 randomized trial. Haematol. 2014; 99: 1220-1227
 - Castillo JL, García JA, Arroyo S, Galdeano M, Calderón J. Osteonecrosis de los maxilares asociada al empleo de bifosfonatos. Rev Esp Cir Oral y Maxilofac. 2007; 29: 295-308
 - Junquera LM, Martín-Granizo R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). Rev Esp Cir Oral Maxilofac. 2008; 30: 145-156