

Osteonecrosis del astrágalo y leucemia linfoblástica aguda

M.J. Sirera Vercher, F. López Prats y B. Cutillas Ybarra

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Clínic Universitari de Sant Joan d'Alacant. Alicante.

Introducción. La necrosis ósea avascular es una patología infrecuente en la población infantil. El aumento de la supervivencia de los niños que han sido tratados de leucemia linfoblástica aguda ha provocado que nos hallemos ante un grupo de pacientes en fase de crecimiento con un elevado riesgo de osteonecrosis inducida por glucocorticoides.

Caso clínico. Niño de 9 años diagnosticado de leucemia linfoblástica aguda que desarrolló un cuadro compatible con necrosis avascular del astrágalo izquierdo a los 16 meses de iniciado el tratamiento antileucémico. El diagnóstico de confirmación se realizó mediante biopsia. Se indicó descarga absoluta y fisioterapia. La evolución de la sintomatología fue satisfactoria desapareciendo el dolor al mes de realizada la biopsia. Tras 6 años de seguimiento el paciente presenta una disminución de la movilidad del tobillo y una degeneración de las articulaciones tibioastragalina y astragaloescafoidea.

Conclusiones. La administración de altas dosis de glucocorticoides en niños puede provocar necrosis óseas. Es fundamental la sospecha clínica para un diagnóstico y tratamiento precoces.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, osteonecrosis, astrágalo, niño.

Talar osteonecrosis and acute lymphoblastic leukemia

Introduction. Avascular bone necrosis is an unusual pathology in the pediatric population. The increasing survival rate of children treated for acute lymphoblastic leukemia has confronted us with a group of patients in their growth phase who present with a high risk of developing glucocorticoid-induced osteonecrosis.

Clinical case. The patient was a 9-year-old boy diagnosed with acute lymphoblastic leukemia who developed a disease compatible with left talar avascular necrosis 16 months after he had been put on antileukemic treatment. Confirmation diagnosis was made through a biopsy. No weight-bearing was allowed and physical therapy was indicated. The evolution of symptoms was satisfactory, with pain disappearing a month after the biopsy had been performed. In her 6-month follow-up, the patient showed a reduction in the mobility of his ankle as well as a degeneration in the tibial-talar and talar-scapoid joints.

Conclusions. The administration of high doses of glucocorticoids to children can provoke bone necroses. Clinical suspicion is fundamental for early diagnosis and treatment.

Key words: leukemia, acute lymphoblastic leukemia, osteonecrosis, talus, child.

Los avances en el tratamiento quimioterápico de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) han logrado aumentar la supervivencia de los pacientes que sufren esta enfermedad¹⁻³. Como contrapartida, los niños que sobreviven pueden pre-

sentar complicaciones debidas a los quimioterápicos, entre ellas las alteraciones del aparato locomotor.

Las principales patologías óseas descritas en los pacientes que han sido tratados por LLA son la osteonecrosis (ON) y las fracturas³. La necrosis avascular (NAV) es un efecto tóxico atribuido al uso de los glucocorticoides⁴. Éstos son fármacos que se utilizan en el tratamiento de esta enfermedad hematológica dada su demostrada actividad antileucémica. Sin embargo, también hay que considerar los efectos a nivel del tejido óseo de los otros fármacos citotóxicos⁵ y de la propia enfermedad hematológica⁶.

La osteonecrosis que afecta a niños tratados por LLA suele ser multifocal, simétrica y aquejar predominantemente

Correspondencia:

M.J. Sirera Vercher.
C/ Altea 21, 12.º
03550 Sant Joan d'Alacant. Alacant.
Correo electrónico: jsirerav@comv.es

Recibido: enero de 2005.
Aceptado: mayo de 2005.

a las articulaciones de carga, es decir, a las extremidades inferiores^{2,7-9}. Los factores que se han relacionado con su aparición son: dosis acumulada de glucocorticoides, uso de dexametasona, la edad en el momento del diagnóstico, la agresividad de la LLA (grupo de riesgo), el sexo o la raza^{2,7-9}. La incidencia de la ON sintomática en estos pacientes publicada en la bibliografía varía según series^{2,7-10} oscilando entre un 1,1% al 9,3%. Todos los autores coinciden en que estas cifras pueden estar subestimadas dado que, estudios realizados en niños tratados de LLA en los que se practicaron exploraciones mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de las extremidades inferiores objetivaron necrosis óseas asintomáticas^{11,12}.

Lo cierto es que esta patología ósea puede provocar importantes discapacidades y afectar notablemente a la calidad de vida de estos pacientes^{3,7}.

CASO CLÍNICO

Se trata de un niño diagnosticado de LLA tipo B de riesgo intermedio (estándar) en diciembre de 1996 cuando tenía 9 años. Fue tratado siguiendo el protocolo del grupo germano Berlin-Frankfurt-Munich BFM 95¹³. Este tratamiento es una terapia dividida en varias fases: inducción a la remisión, consolidación o intensificación y fase de mantenimiento, en las que se administran entre otros fármacos antileucémicos prednisona, L-asparaginasa, vincristina o metotrexato. En cada etapa se realiza una profilaxis del sistema nervioso central.

En marzo de 1998 (16 meses después del diagnóstico y en fase de mantenimiento) inició un cuadro de dolor ocasional en tobillo izquierdo que cedía espontáneamente a los 60 minutos y se acompañaba de cojera moderada. No refería traumatismo previo. En la exploración clínica se objetivaba una marcha hacia fuera del pie izquierdo, un dolor difuso a la presión en medio y retropié sin tumefacción local y un balance articular del tobillo similar al contralateral.

En el estudio radiológico (fig. 1) se evidenciaba un aumento de la densidad ósea del astrágalo con alteración de la articulación astrágalo-escafoidea. La gammagrafía ósea con tecnecio 99 (fig. 2) informaba de lesión hiperémica en tobillo y tarso (afectación difusa de astrágalo, escafoides y maléolo tibial) sugestivo de distrofia simpático refleja sin descartar osteonecrosis del astrágalo. Por último, en el estudio mediante RMN se observaban imágenes compatibles con necrosis del astrágalo, parte del calcáneo y foco de infarto en tercio distal de la tibia.

Como diagnóstico diferencial se planteó la infiltración leucémica, por lo que se decidió realizar una biopsia del cuerpo del astrágalo mediante trócar que confirmó la osteonecrosis del astrágalo.

Se colocó una ortesis de descarga de pie y tobillo durante 4 meses y se indicó fisioterapia. La evolución clínica



Figura 1. Radiografía lateral inicial del tobillo izquierdo con imagen condensante del cuerpo del astrágalo y alteración de la articulación astrágalo-escafoidea.

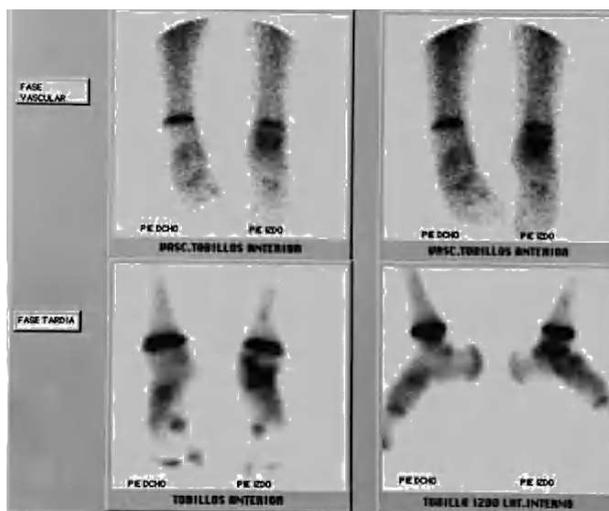


Figura 2. Gammagrafía ósea con Tc99m-HMDP: hipercaptación del radiotrazador a nivel del astrágalo, escafoides y maléolo tibial del tobillo izquierdo.

fue satisfactoria desapareciendo el dolor al cabo de un mes de la biopsia.

En un control radiológico de control se observó, de forma casual, una imagen compatible con necrosis de la cabeza del primer metatarsiano del pie derecho (fig. 3) totalmente asintomática.

Actualmente el paciente, con 17 años de edad, presenta ligera cojera matutina y dificultad para subir pendientes. Confiesa que no tiene dolor ni limitación para realizar actividades propias de su edad.

A la exploración física destaca la disminución de la flexión dorsal del tobillo implicado (-30° respecto al contralateral).

En el estudio complementario mediante técnicas de imagen (figs. 4 y 5) se observa una alteración de la morfología del astrágalo con acortamiento del cuello y colapso de la cúpula astragalina. Por otra parte, se objetiva una progresión de la degeneración tanto de la articulación tibioastragalina como astragaloescafoidea.



Figura 3. Imagen radiológica compatible con necrosis de la cabeza del primer metatarsiano del pie derecho. Asintomática.

DISCUSIÓN

La leucemia es la enfermedad neoplásica más frecuente en los niños. Cuando comienza puede hacerlo con síntomas que simulan patología ortopédica como dolores óseos y/o articulares siendo, en ocasiones, el cirujano ortopédico el primer facultativo en ser consultado¹⁴. Rogalsky et al¹⁴ observaron que un 20,6% de un total de 107 pacientes con leucemia habían tenido problemas relacionados con el sistema musculoesquelético al inicio de su enfermedad, tales como dolor de espalda y/o dolor en las extremidades. Entre los diagnósticos iniciales se incluían fracturas patológicas, osteomielitis y artritis. Por otra parte describieron alteraciones radiológicas óseas en un 43,9% de la serie destacando la osteopenia y las lesiones líticas.

La osteonecrosis es una patología propia de los adultos y su manejo es bien conocido por el cirujano ortopédico, sobre todo a nivel de la cabeza femoral. La aparición de esta patología en personas en crecimiento descartando la enfermedad de Perthes es infrecuente. Bömelburg et al¹⁰ publicaron en 1989 la incidencia de necrosis avascular en niños tratados por leucemia aguda, aunque previamente habían sido descritos casos aislados que habían sido considerados como excepcionales. Observaron 5 casos (1,1%) de NAV en 441 niños tratados por LLA confirmando la rareza del cuadro. Todos ellos evolucionaron satisfactoriamente mediante tratamiento conservador, aunque los autores recomendaron el seguimiento estricto de estos niños por el probable desarrollo de artrosis a medio plazo.

Wei et al⁸ fueron los primeros en publicar en la literatura ortopédica un estudio sobre la necrosis avascular en una población pediátrica que tenía en común sufrir o haber sufrido una LLA. La motivación que les llevó a realizar esta investigación fue la comprobación del incremento de publicaciones relacionadas con la aparición de osteonecrosis en niños tratados por LLA^{7,10,11}. En un grupo de 202 pacientes observaron una incidencia de NAV del 4% (8 casos) alcanzando hasta el 10,3% en el subgrupo de LLA de alto riesgo



Figura 4. Imágenes radiológicas de ambos tobillos tras 6 años de evolución: alteración de la morfología del astrágalo izquierdo con colapso de la cúpula astragalín: (A) radiografías anteroposteriores; (B) radiografías laterales.

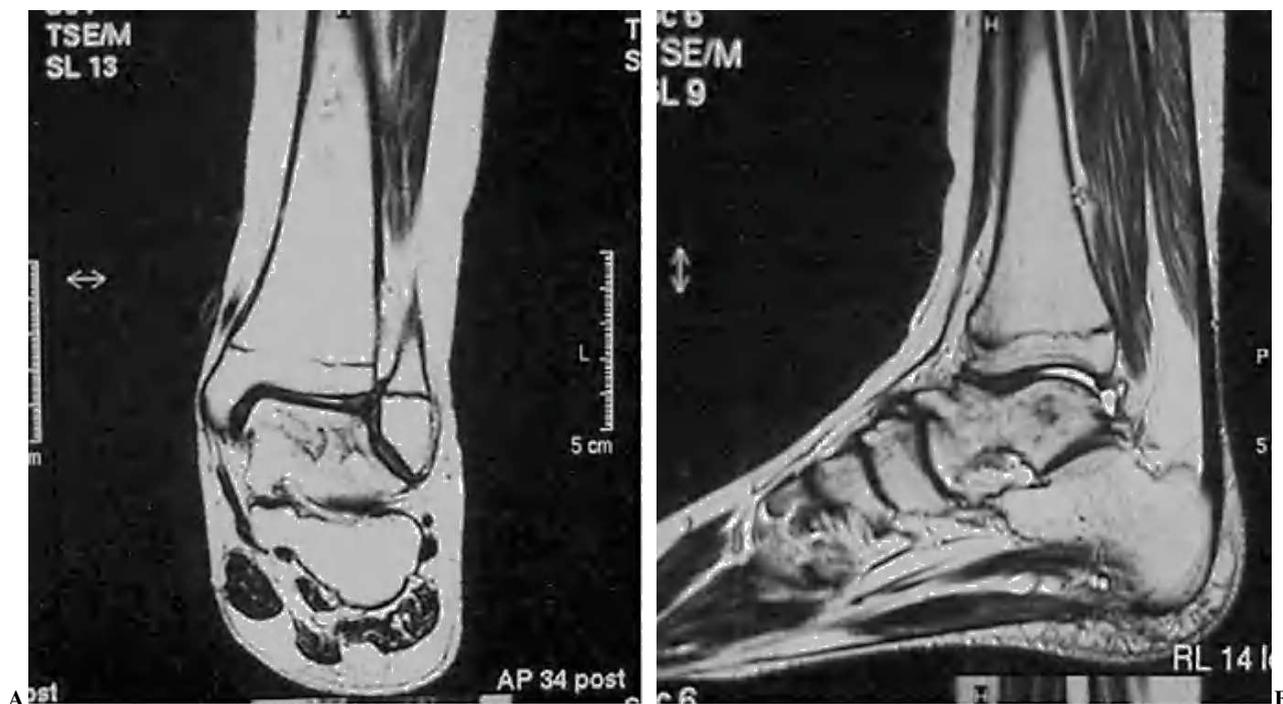


Figura 5. Imágenes de resonancia magnética nuclear a los 6 años de evolución: (A) imagen anteroposterior; (B) imagen lateral.

en los que la quimioterapia es más agresiva con altas dosis de esteroides. Detectaron 27 articulaciones afectadas predominando las caderas (cabeza femoral) y rodillas (cóndilos femorales) con una media de 3,4 articulaciones afectadas por paciente con NAV. Todos los pacientes tenían como mínimo dos articulaciones sintomáticas. Coincidiendo con la literatura ya publicada, en su serie, la afectación articular fue normalmente simétrica. Para estos autores el pronóstico de estas lesiones en los niños es malo ya que, una vez desarrollada, la osteonecrosis progresa rápidamente en todos los pacientes con LLA. Además, el arsenal terapéutico disponible para la población infantil es limitado. Como dato señalan que algunos pacientes de su grupo de estudio habían sido sometidos a artroplastia de sustitución antes de los 30 años.

El caso que hemos presentado es unilesional desde el punto de vista sintomático. La afectación del hueso astrágalo en las series publicadas no es infrecuente, pero sí lo es el hecho de que sea aislado. Así en el estudio del *Children's Cancer Group*⁹ en el que se investiga retrospectivamente a 1.409 niños tratados por LLA, se describen 5 casos (4,5%) de afectación unifocal del tobillo entre 111 pacientes con ON. Aricò et al² publicaron 15 casos (1,1%) de osteonecrosis entre un grupo de 1.421 niños tratados de LLA. Sólo un paciente de los 15 presentó una necrosis del astrágalo monofocal.

El motivo por el cual realizamos una biopsia de la lesión para confirmar el diagnóstico fue el hecho de que los radiólogos plantearon como diagnóstico diferencial la infiltración leucémica dada la afectación también del calcáneo y

la tibia. Según Murphy y Greenberg⁷, la aparición de dolor articular en un paciente con leucemia linfoblástica plantea la posibilidad de recidiva de la leucemia tanto localizada al hueso como sistémica, artritis séptica u osteomielitis y, por lo tanto, es lícito realizar una biopsia. Ésta se hizo mediante trócar, por lo que al mismo tiempo practicamos una descompresión ósea. Con ello logramos paliar el dolor, pero no la progresión degenerativa articular secundaria a la necrosis avascular.

La osteonecrosis atraumática del astrágalo es infrecuente. Representa aproximadamente el 25% del total de necrosis avascular del astrágalo¹⁵ y el 2% de todas las osteonecrosis¹⁶. Las opciones para su tratamiento son limitadas. El tratamiento conservador consiste en el uso de analgésicos, descarga o carga parcial y ortesis de pie-tobillo. Cuando el tratamiento ortopédico fracasa se puede optar por diversas técnicas quirúrgicas¹⁶. La descompresión central ha demostrado ser eficaz en estadios precoces (antes del colapso) para aliviar los síntomas cuando los pacientes permanecen sintomáticos¹⁷. También se ha investigado con injertos óseos vascularizados, pero sus resultados no son todavía bien conocidos¹⁵. La artrodesis del tobillo (tibioastragalina o tibio-calcánea) está reservada para adultos y para lesiones que comportan el colapso de la articulación. Por último, queda pendiente conocer los resultados de las prótesis de tobillo en las necrosis parcelares del astrágalo ya que en las totales sigue estando contraindicada¹⁸.

Una de las conclusiones de todo lo comentado es que es fundamental el diagnóstico precoz antes de que el hueso

afectado se colapse. Para ello se ha propuesto la realización de gammagrafías óseas en pacientes en tratamiento por LLA⁷. La gammagrafía con tecnecio detecta alteraciones antes de que aparezcan cambios radiográficos. Demuestra áreas de incremento o decremento de captación del isótopo dependiendo del estadio de la lesión. En general, la reactividad ósea alrededor del segmento óseo infartado demuestra un incremento de la captación del isótopo en la fase tardía. Aunque esta hipercaptación del radionuclido puede aparecer también en la distrofia simpática refleja, osteoporosis transitoria, osteomielitis, tumores y otras patologías, un área foto-pénica circundada por un aumento de la actividad es más consistente con el diagnóstico de necrosis avascular. Sin embargo, en el caso que hemos presentado, hay que resaltar que la gammagrafía practicada no detectó la lesión en la cabeza del primer metatarsiano del pie contralateral.

También se ha abogado por la RMN como técnica de despistaje o de diagnóstico precoz (*screening*)^{11,12}. Ribeiro et al¹² realizaron un estudio prospectivo que consistía en practicar RMN de caderas y rodillas en 116 pacientes que estaban en tratamiento por LLA o linfoma no-Hodgkin. Hallaron imágenes compatibles con NAV en el 15% (17 de 116) de la muestra siendo asintomáticas en 6 pacientes. Opinan que las imágenes de la resonancia magnética son muy sensibles para detectar la necrosis avascular ósea, pero que las implicaciones clínicas de esos hallazgos son aún desconocidas incluso en los casos sintomáticos y radiológicamente positivos. Para ellos el curso clínico de los pacientes es impredecible.

En conclusión, un niño al que se le han administrado altas dosis de glucocorticoides por algún tipo de enfermedad tiene riesgo de desarrollar necrosis óseas. El cirujano ortopédico debe pensar en esta entidad cuando estos pacientes consulten por dolores articulares y recurrir a técnicas lo más sensibles posibles para poder realizar un diagnóstico y tratamiento precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1998;339:605-15.
2. Arico M, Pinta Boccalatte MF, Silvestri D, Barisone E, Messina Ch, Chiesa R, et al. Osteonecrosis: an emerging complication of intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2003;88:747-53.
3. Strauss AJ, Su JT, Kimball Dalton VM, Gelber RD, Sallan SE, Silverman LB. Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2001;19:3066-72.
4. Cruess RL. Cortisone-induced avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br.* 1977;59-B:308-17.

5. Marymont JV, Kaufman EE. Osteonecrosis of bone associated with combination chemotherapy without corticosteroids. *Clin Orthop.* 1986;29:1177-86.
6. Muntean W, Zauschirm A. Aseptic osteonecrosis in children with leukemia prior to institution of treatment. *Eur J Pediatr.* 1983;140:139-40.
7. Murphy RG, Greenberg ML. Osteonecrosis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 1990;65:1717-21.
8. Wei SY, Esmail AN, Bunin N, Dormans JP. Avascular necrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Orthop.* 2000;20:331-5.
9. Mattano LA, Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2000;18:3262-72.
10. Bömelburg T, von Lengerke HJ, Ritter J. Aseptic osteonecroses in the treatment of childhood acute leukaemias. *Eur J Pediatr.* 1989;149:20-3.
11. Ojala AE, Lanning FP, Pääkkö A, Lanning BM. Osteonecrosis in children treated for acute lymphoblastic leukemia: a magnetic resonance imaging study after treatment. *Med Pediatr Oncol.* 1997;29:260-5.
12. Ribeiro RC, Fletcher BD, Kennedy W, Harrison PL, Neel MD, Kaste SC, et al. Magnetic resonance imaging detection of avascular necrosis of the bone in children receiving intensive prednisone therapy for acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma. *Leucemia.* 2001;15:891-7.
13. Schrappe M, Reiter A, Harbott J, Zimmermann M, Menze G, Boos J, et al. Improved risk-adapted treatment of childhood ALL with a new stratification system based on early response, genetics, age and WBC: First analysis of trial ALL-BFM 95 [abstract]. *Blood.* 2001;98:718a.
14. Rogalsky RJ, Black GB, Reed MH. Orthopaedic manifestations of leukemia in children. *J Bone Joint Surg Am.* 1986;68A:494-501.
15. Adelaar RS, Madrian JR. Avascular necrosis of the talus. *Orthop Clin North Am.* 2004;35:383-95.
16. Delanois RE, Mont MA, Yoon TR, Mizell M, Hungerford DS. Atraumatic osteonecrosis of the talus. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80A:529-36.
17. Mont MA, Schon LC, Hungerford MW, Hungerford DS. Avascular necrosis of the talus treated by core decompression. *J Bone Joint Surg Br.* 1996;75-B:827-30.
18. Noriega F. Artroplastia de tobillo en el siglo XXI. Un avance en reconstrucción articular. *Rev Ortop Traumatol.* 2004;48:388-97.

Conflicto de intereses. Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Por otra parte, ninguna entidad comercial ha pagado ni pagará a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estemos afiliados.