

Pancreatitis aguda por L Asparaginasa en paciente pediátrico con Leucemia Linfoblástica Aguda

Acute pancreatitis by L Asparaginase
in a pediatric patient with
Acute Lymphoblastic leukemia

Wittmund, Laureana; Ferrero, Alexis; Castro Huergo, María;
Morán, Lorena; Aversa Luis.

*Unidad de Hematología,
Hospital de Niños Ricardo Gutierrez, Buenos Aires*

laureanawittmund@gmail.com

*Fecha de recepción: 10/06/14
Fecha de aprobación: 20/06/2014*



PEDIATRÍA
ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA, Vol.18 N° 2: 159-163
Mayo - Agosto 2014

Resumen

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la enfermedad maligna más frecuente en pediatría. El tratamiento actual logra una sobrevida libre de eventos global (SLE) superior al 80%. El esquema terapéutico convencional está basado en poliquimioterapia y en general se asocia a diferentes efectos adversos.

Se reporta el caso de una niña de 4 años que presenta como complicación en la fase de Inducción, una pancreatitis necrotizante aguda como efecto adverso severo al uso de L-Asparaginasa, con evolución a la formación de pseudoquistes pancreáticos.

Se realiza una revisión de aspectos farmacológicos de esta droga y de las complicaciones asociadas al uso de la misma.

Palabras clave: Pancreatitis,
L Asparaginasa,
Leucemia linfoblástica aguda

Abstract

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most frequent malignant disease in childhood. With current treatment, global event free survival (EFS) over 80 % can be achieved. Treatment is based on combined chemotherapy and it is associated to multiple adverse effects. We discuss a 4 year old girl who presents L-asparaginase associated acute necrotizing pancreatitis as a severe adverse effect during Induction phase, which evolves to the formation of a pseudocyst.

A review on pharmacological properties of this drug and its complications is also presented.

Keywords: Pancreatitis,
L Asparaginase
Acute Lymphoblastic Leukemia

Introducción

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la enfermedad maligna más frecuente en la infancia. Durante las dos últimas décadas la Sobrevida Libre de Eventos global (SLE) de la enfermedad ha alcanzado valores superiores al 80%, logrando en la etapa de Inducción respuestas del orden del 95%. Esto se debe al uso de protocolos de poliquimioterapia intensivos adecuados al riesgo del paciente. En la República Argentina, el Grupo Argentino de Tratamiento de Leucemia Aguda (GATLA), evalúa tratamientos en conjunto con el grupo BFM, por lo que los protocolos se basan en el modelo alemán. En la etapa de Inducción se utiliza inicialmente la Meprednisona exclusivamente para determinar su respuesta al día 8 de tratamiento y posteriormente en conjunto con Vincristina y Daunorrubicina semanal cumpliendo un total de 4 dosis para ambas drogas según grupo de riesgo del paciente, junto a E. Coli L-Asparaginasa (L-ASA) por un total de ocho dosis, todas por vía endovenosa.

La L-ASA es una enzima proteica que degrada la asparagina mediante hidrólisis, generando ácido aspártico y amonio. La asparagina es uno de los constituyentes básicos de las proteínas celulares. Las células leucémicas no pueden sintetizar en forma endógena la asparagina, dependen de una fuente exógena de este aminoácido para sobrevivir. Al ser hidrolizada por la L-ASA, la deprivación de asparagina resulta en la incapacidad de realizar el proceso de síntesis proteica y la destrucción de las células blásticas. Actualmente se dispone de tres tipos de Asparaginasa:

- Asparaginasa procedente de Escherichia Coli: L-Asparaginasa nativa (Kidrolase[®]).
- Asparaginasa Pegilada procedente de Escherichia Coli: Peg-Asparaginasa (Oncaspar[®]).
- Asparaginasa procedente de Erwinia Chrysanthemi: Erwinia L-Asparaginasa, Crisantaspasa (Erwinase[®])⁽¹⁾.

Los efectos adversos agudos más frecuentes de la L-ASA son las reacciones de hipersensibilidad y la disfunción hepática y pancreática.⁽²⁾ La incidencia de pancreatitis aguda varía según distintas series reportadas entre 2 y 18%^(3, 12).

El objetivo de esta presentación es reportar un caso

de pancreatitis aguda grave complicada con un pseudoquistes secundario al uso de L-ASA en una paciente con diagnóstico de LLA, riesgo estándar y realizar una revisión bibliográfica sobre aspectos farmacológicos de esta droga y sus complicaciones.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 4 años de edad con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) B común en septiembre de 2013. Tratamiento según protocolo ALLIC-GATLA 2010, realizando fase de Inducción para riesgo estándar, cumpliendo 3^{er} dosis de Vincristina y 6^a de L-ASA endovenosa.

Se interna por presentar neutropenia y dos registros subfebriles, sin foco clínico aparente, con antecedentes de omalgia izquierda leve de una semana de evolución. A las 72 hs de internación comienza con dolor y distensión abdominal, descompensación hemodinámica y dificultad respiratoria. Presenta en estudios de laboratorio aumento de enzimas pancreáticas (amilasa 1223 U/l, lipasa 1358 U/l), LDH de 1198 U/l, tiempo de protrombina 50% y fibrinógeno de 100 mg/dl; resto de datos de laboratorio sin particularidades. Se realiza TAC de abdomen (**Imagen 1**); observándose "pancreatitis necrótica con presencia de abundante líquido libre en cavidad abdominal". Fue medicada con esquema antibiótico empírico de amplio espectro, se colocó SNG, nutrición parenteral y se solicitó valoración por Servicio de Cirugía Infantil. Evolucionó sin requerir conducta quirúrgica, con hemocultivos negativos y urocultivo positivo para bacilo Gram negativo. Permaneció internada por el término de 15 días.



Imagen 1, TAC de abdomen.

Se asumió el cuadro como pancreatitis grave secundaria a L-ASA, por lo que se suspende tratamiento con dicha droga en todas sus formulaciones.

En la TAC de control a los 7 días del alta se observa imagen compatible con pseudoquiste pancreático (Imagen 2).

La paciente se encontraba en buen estado general, asintomática y con estudios de laboratorio dentro de parámetros normales por lo que se asumió conducta expectante y continuó su tratamiento acorde al protocolo.

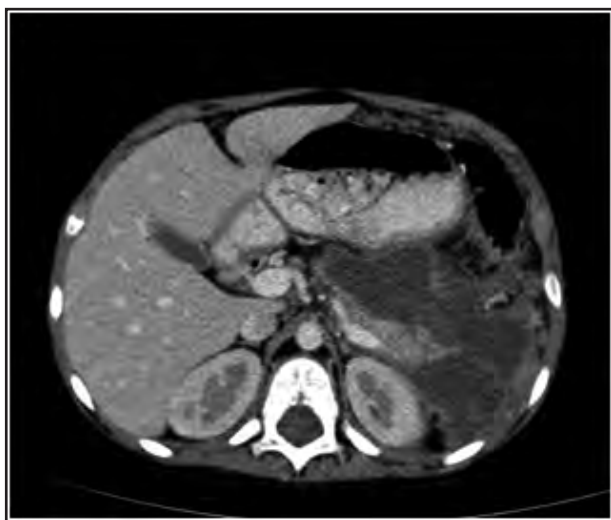


Imagen 2, TAC de abdomen donde se observa tejido escaso pancreático normal y un gran pseudoquiste.

Discusión

La L-ASA fue incorporada al tratamiento de la LLA y los linfomas no Hodgkin en la década del 60 y es un componente fundamental del mismo, logrando un aumento de la SLE. Puede desarrollarse resistencia a esta droga a través de múltiples mecanismos: desarrollo de anticuerpos neutralizantes que aumentan la eliminación de la droga, producción de asparagina por células mesenquimáticas vecinas y desarrollo de proteasas que degradan a la L-ASA.

Los efectos adversos más frecuentes y severos son la pancreatitis aguda, hiperlipidemia, hepatotoxicidad, reacciones alérgicas y eventos trombóticos^(4,5,12).

La incidencia de pancreatitis varía entre el 7 y el 18% según diferentes series^(6,7,8,12). Hay distintos grados de severidad que van desde aumento asintomático transitorio de enzimas pancreáticas hasta formas complicadas con necrosis y formación de pseudoquistes (Tabla 1).

Se han asociado a toxicidad pancreática: uso de Corticosteroides, 6-Mercaptopurina, Citarabina y Trimetoprima-Sulfametoxazol, así como la hipercalemia, hipertrigliceridemia y mayor edad del paciente⁹. Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen: náuseas, vómitos, dolor abdominal hipogástrico o irradiado a dorso u hombros, febrícula, derrame pleural, irritabilidad o decaimiento; y en casos severos un cuadro inflamatorio sistémico con taquicardia, hipotensión y compromiso multiorgánico. En los estudios de laboratorio puede observarse aumento de amilasa y/o lipasa en suero, leucocitosis, hiperazoemia, hipocalcemia, hiperglucemia y aumento de LDH y enzimas hepáticas. En los estudios por imágenes, son de utilidad la ecografía abdominal, que puede revelar aumento de tamaño y disminución de la ecogenicidad del páncreas y la TAC con contraste oral y endovenoso para la detección de necrosis y otras complicaciones⁽¹⁰⁾. Los efectos adversos agudos más severos son el Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el fallo multiorgánico. En forma subaguda pueden producirse necrosis pancreática y la formación de pseudoquistes, los cuales pueden sufrir sobreinfección secundaria.

La mayoría de los pseudoquistes se desarrollan dentro de las 4 semanas de comienzo de la pancreatitis aguda. Se recomienda un manejo conservador debido a que en la mayoría de los casos resuelven en forma espontánea, salvo complicaciones como sangrado, infección y/o dolor persistente. En la toxicidad crónica pueden mencionarse diabetes mellitus y pancreatitis crónica.

Tabla 1. Grados de toxicidad acorde a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0.

	Grado II	Grado III	Grado IV
Pancreatitis	Asintomático. Amilasa o lipasa >3 VN Alteraciones en estudios de imágenes.	Progresión de grado II a fase sintomática.	Pancreatitis clínica con amilasa o lipasa >3 VN por más de 3 días y/o desarrollo de pseudoquiste.

La pancreatitis aguda asociada a L-ASA puede desarrollarse en cualquier momento del tratamiento, independientemente del número de dosis recibidas, si bien en general ocurre luego de las primeras administraciones, con una media de aparición de 4 días posterior a la dosis recibida, lo cual se cree que es debido a una predisposición individual y no a la dosis acumulada de la misma.⁽¹¹⁾

La reintroducción de esta droga posterior a un episodio de pancreatitis se ha asociado a la recurrencia del cuadro. Puede continuar administrándose si el mismo fue asintomático, si resuelve dentro de las 48 hs y se normaliza el valor de las enzimas pancreáticas. En la toxicidad grado IV, se contraindica en forma definitiva la reutilización de la droga. Raja y colaboradores describen en una serie de 45 pacientes con pancreatitis aguda secundarias a L-ASA pegilada tratados en el grupo nórdico NOPHO, la reintroducción de esta droga, la cual se realizó en 20 de ellos, de los cuales 2 pacientes repitieron el cuadro de pancreatitis aguda. Cabe destacar que la droga fue administrada nuevamente solo a los pacientes que presentaron un primer episodio de pancreatitis leve⁽¹²⁾.

Se describe el uso de allopurinol u ocreótido para disminuir la toxicidad pancreática, si bien no existen estudios controlados que avalen dicha indicación^(13,14). Este último actuaría disminuyendo la secreción exócrina basal y la secundaria a estímulos exógenos.

La discontinuación de la droga por efectos adversos se asocia a menor SLE. Silverman reportó que los pacientes que recibieron menos dosis de L-ASA debido a toxicidad severa, tuvieron una menor SLE (73% vs 90%, $p < 0,01$)⁽¹⁵⁾ debido a una mayor tasa de recaída.

Conclusión

La L-ASA es una droga bien tolerada en la mayoría de los pacientes pediátricos con LLA, pero requiere control clínico muy cercano y preciso con determinaciones de laboratorio con el fin de evitar complicaciones de riesgo para el paciente asociadas al uso de esta droga.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- 1 Vrooman, Jeffrey, Donna y col. Erwinia Asparaginase After Allergy to E. coli Asparaginase in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54:199–205.
- 2 Stock, Dan Douer y col. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leukemia & Lymphoma*, December 2011; 52(12): 2237–2253
- 3 Suporn, Naporny col. Acute Pancreatitis in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia After Chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol*, Volume 31, Number 11, November 2009.
- 4 Appel, Hop, van Kessel-Bakvis, y col. L-Asparaginase and the effect of age on coagulation and fibrinolysis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Thrombosis and Haemostasis*, 2008, 100, 330–337.
- 5 Cohen, Bielora, Haratsy col. Conservative treatment of L-asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, 2010, 54, 703–706.
- 6 Treepongkaruna, Thongpak, y col. Acute Pancreatitis in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia After Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:812–815.
- 7 Flores-Calderón, Exiga-González, y col. Acute Pancreatitis in Children With Acute Lymphoblastic leukemia Treated With L-Asparaginase. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:790–793.
- 8 Stock, Douer, DeAngelo y col. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leukemia & Lymphoma*, December 2011; 52(12): 2237–2253
- 9 Raetz y Salzer. Tolerability and Efficacy of L-Asparaginase Therapy in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, Volume 32, Number 7, October 2010.

- 10 Banks, Bollen, Dervenis, y col. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102–111.
- 11 Kearney, Dahlberg y col. Clinical Course and Outcome in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Asparaginase-Associated Pancreatitis. *Pediatric Blood and Cancer*. 2009 August; 53(2): 162–167.
- 12 Raja, Schmiegelow, Albertsen. Asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHO ALL2008 protocol. *British Journal of Haematology*, 2014, 165, 126–133
- 13 Sadao Tokimasa, Kazumi Yamato. Does octreotide prevent L-asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukaemia? *British Journal of Haematology*, 2012, 157, 381–410
- 14 Samar Muwakkit, Raya Saab, Loma Samia, y Miguel R. Abboud. L-asparaginase-induced pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia: Is Allopurinol Protective?. *Pediatric Hematology and Oncology*, 27:496–501, 2010
- 15 Silverman, Gelber, Dalton. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood*, 1997, 1211–1218.