

Hipercalcemia severa: presentación inusual de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños. Reporte de un caso.

Severe hypercalcemia: unusual presentation of childhood
acute lymphoblastic leukemia (ALL). Case report.

Gil M G¹, Gutiérrez M F¹,
Arozarena de Gamboa¹, Aversa L¹

¹Unidad de Hematología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

hematohnrg@hotmail.com

Fecha de recepción: 01/06/2016
Fecha de aprobación: 10/07/2016



PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 n° 2: 238 - 242
Mayo - Agosto 2016

Palabras clave: Leucemia linfoblástica,
Hipercalcemia,
Pediatria.

Keywords: Lymphoblastic leukemia,
Hypercalcemia,
Pediatrics

Resumen

La presentación de leucemia linfoblástica aguda (LLA) con hipercalcemia severa y lesiones óseas líticas es un evento infrecuente en niños, a diferencia de los adultos. Reportamos el caso de un varón de 2 años de edad con LLA e hipercalcemia como forma de comienzo. Presentó un recuento de leucocitos normal con anemia leve, trombocitopenia y presencia de blastos de tipo L1 en el extendido de sangre periférica. El aspirado de médula ósea mostró

infiltración por blastos linfoides, inmunofenotipo pre-B, con expresión aberrante de CD13, y cariotipo normal (46,XY) en el estudio citogenético. En las imágenes se hallaron lesiones líticas diseminadas. La hipercalcemia fue tratada con bifosfonatos con buena respuesta terapéutica. Logró remisión completa, pero recayó tempranamente y falleció con enfermedad refractaria al tratamiento.

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) presenting with severe hypercalcemia and lytic bone lesions is a rare event in children, unlike adults. We report a 2-years old boy with ALL and hypercalcemia at presentation. He had normal peripheral white blood count, with mild anemia, thrombocytopenia, and the peripheral smear showed type L1 blasts. The bone marrow examination revealed pre-B ALL pheno-

type with aberrant expression of CD13 and normal karyotype (46,XY) at the cytogenetic study. The skeletal survey showed scattered osteolytic lesions. Hypercalcemia was treated with bisphosphonates with good therapeutic response. He achieved complete remission, but relapsed early and died with refractory disease.

Introducción

La LLA es la neoplasia más común en niños. Suele manifestarse al comienzo de la enfermedad con síntomas inespecíficos, como palidez cutáneomucosa, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, fiebre, dolor óseo y sangrados.

La hipercalcemia es una alteración metabólica potencialmente capaz de comprometer la vida. Usualmente se asocia con síntomas gastrointestinales inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, constipación y pérdida de peso. La hipercalcemia severa es una complicación rara de neoplasias en niños y puede observarse en varios tipos de tumores malignos. Su incidencia en neoplasias hematopoyéticas, incluyendo la LLA, es muy baja (alrededor de 0.4%), ya sea como forma de presentación al comienzo o en el curso de la enfermedad. Los pacientes con LLA e hipercalcemia constituyen un subgrupo particular, en el que se ha reportado un perfil clínico y biológico característico, al igual que una respuesta pobre al tratamiento. Tienden a ser de mayor edad (segunda década de la vida), con recuento de glóbulos blancos normal o bajo y blastos en sangre periférica escasos o ausentes⁽¹⁾. Los blastos muestran característicamente un fenotipo pre-B, con expresión aberrante de CD13 y otros antígenos mieloides a nivel de la citometría de flujo, y está descrita la translocación (17;19) en estudios citogenéticos. Teniendo en cuenta que la sintomatología clínica de los niños con LLA que presentan hipercalcemia al comienzo de su enfermedad es inespecífica, el diagnóstico y tratamiento suelen retardarse en estos pacientes. Se reporta el caso de un paciente de 2 años de edad, con diagnóstico de LLA e hipercalcemia severa como signo de presentación.

Caso clínico

Paciente varón de 2 años de edad, previamente sano que consultó a la Unidad de Hematología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez en octubre de 2015, refiriendo dolor e impotencia funcional de miembros inferiores de 3 meses de evolución. Había recibido tratamiento sintomático con sospecha de neuropatía periférica. Por progresión del dolor, pérdida de peso e imposibilidad para la marcha se internó para diagnóstico y tratamiento. Al examen físico mostraba leve palidez, adelgazamiento, dolor a la palpación de miembros inferiores con impotencia funcional y hepatoesplenomegalia. Las investigaciones de laboratorio revelaron: hemograma con recuento normal de glóbulos blancos (GB), anemia leve y trombocitopenia (GB: 8250/mm³, neutrófilos segmentados 36%, linfocitos 56%, blastos 11%, hemoglobina 9.2 g/dl, hematocrito 28%, plaquetas 53.000/mm³). Blastos con morfología L1 en el extendido de sangre periférica. Hipercalcemia severa: calcio sérico: 18.1 mg/dl, calcio iónico: 2.06 mg/dl, con fósforo normal; aumento de ácido úrico (12.9 mg/dl) y láctico deshidrogenasa (1406 mg/dl); función renal y hepática normales. Las radiografías de huesos largos evidenciaron osteopenia generalizada; múltiples imágenes líticas en parrilla costal, metáfisis y diáfisis proximal de ambos húmeros, metáfisis y diáfisis de ambas tibias, peronés y fémures. En cráneo, asimetría orbitaria a expensas de disminución de tamaño e irregularidad de techo orbitario izquierdo. Se realizó punción aspiración de médula ósea que confirmó el diagnóstico de LLA. Citometría de flujo consistente con inmunofenotipo pre-B con expresión aberrante de CD13. Citogenético con cariotipo normal (46,XY). Para manejo de su

hipercalcemia refractaria al tratamiento inicial con hiperhidratación y furosemida, recibió dos dosis de pamidronato endovenoso con buena respuesta, normalizando parámetros de laboratorio a los 15 días de recibir dicha medicación. Inició tratamiento quimioterápico según protocolo ALLIC-GATLA-2010. Presentó buena respuesta a la prednisona, enfermedad mínima residual (EMR) positiva a los días 15 y 33, logrando la remisión tardíamente, al día 72. Presentó una recaída medular temprana (pre-RA2, segundo bloque de alto riesgo), con enfermedad refractaria a segunda línea de quimioterapia. Falleció por progresión de enfermedad.

Discusión

La hipercalcemia (definida como un valor de calcio sérico mayor de 12 mg/dl) en asociación con lesiones líticas óseas es una presentación común en varias neoplasias hematológicas del adulto como mieloma y linfoma/leucemia de células T. Por el contrario, es raro observar esta presentación en pacientes pediátricos⁽¹⁰⁾. En un estudio retrospectivo de más de 6000 pacientes con cáncer pediátrico del St. Jude's Children's Cancer Hospital durante un período de 29 años, sólo el 0.4% tuvieron hipercalcemia en el curso de su enfermedad⁽¹⁾. En el subgrupo de pacientes con leucemia aguda (2816 pacientes), la incidencia de hipercalcemia al diagnóstico fue menor de 0.3%. Los tumores pediátricos más comúnmente asociados con hipercalcemia son rhabdomioma, hepatoblastoma, linfoma, tumores del sistema nervioso central, neuroblastoma, angiosarcoma, y menos comúnmente LLA y leucemia mieloblástica (LMA). La LLA que se presenta con hipercalcemia presenta un perfil clínico distintivo y la mayoría de los casos reportados muestran ciertas características comunes. Los niños tienden a ser mayores (segunda década de la vida), con recuentos normales o bajos de glóbulos blancos, blastos circulantes raros o ausentes⁽¹⁾, debido a lo cual su diagnóstico usualmente se retrasa. Los blastos muestran característicamente un fenotipo pre-B, con expresión aberrante de CD13 y otros antígenos mieloides, y usualmente son positivos para la t(17;19) en los estudios citogenéticos. El examen del esqueleto revela lesiones líticas diseminadas. Estos pacientes frecuentemente presentan refractariedad a la quimioterapia. Nuestro paciente presentaba un recuento bajo de glóbulos blancos, inmunofenotipo pre-B con coexpresión de CD13

y enfermedad ósea diseminada. Tuvo además mala respuesta al tratamiento con recaída medular temprana, progresión de enfermedad y muerte.

La proteína relacionada a la hormona paratiroidea (PTHrP) es la causa de la hipercalcemia secundaria a malignidad debida al aumento de la resorción ósea osteoclástica, reabsorción renal de calcio y pérdida renal de fosfato⁽³⁾. La presencia de PTHrP urinaria en pacientes con leucemia de estirpe T se correlaciona con los niveles de LDH. No se ha podido confirmar la presencia de PTHrP en el ARNm de células leucémicas, pero su aumento directamente proporcional a las células tumorales, sugiere que es producido por éstas últimas⁽²⁾.

Se ha comprobado que la elevación de PTHrP precede al aumento de LDH, coincidiendo con la proliferación leucémica, y que luego del tratamiento quimioterápico la normalización de PTHrP en sangre precede a la de LDH^(11,12). Por lo tanto, la concentración de PTHrP puede ser más útil que los niveles séricos de LDH para confirmar la remisión o para predecir la recaída en pacientes con LLA e hipercalcemia⁽²⁾. En varios estudios se confirmó en forma retrospectiva que la hipercalcemia resolvió rápidamente en los pacientes tratados con bisfosfonatos en comparación con los pacientes no tratados con los mismos⁽¹⁷⁾. Los bisfosfonatos son muy eficaces para el tratamiento de la hipercalcemia como complicación de malignidad, con larga duración de acción mediante la reducción de la viabilidad de los osteoclastos y la inhibición de la resorción ósea^(13,14). El tratamiento de la hipercalcemia resuelve además la insuficiencia renal y posibilita el inicio temprano del tratamiento quimioterápico^(15,16). Nuestro paciente, al no haber respondido al tratamiento inicial con hidratación y diuréticos, recibió dos dosis de pamidronato con excelente respuesta terapéutica y rápida normalización de los parámetros de laboratorio alterados.

Existen varios reportes de casos describiendo la asociación de la t(17;19) en niños con LLA e hipercalcemia. Esta translocación está presente en menos del 1% de las LLA pediátricas^(6,8). La t(17;19) (q22;p13) genera un factor de transcripción quimérico E2A-HLF, asociándose con pobre pronóstico^(5,9). El rearrreglo molecular E2A-HLF puede bloquear la apoptosis inducida por caminos intrínsecos mitocondriales y tiene un rol central tanto en la leucemogénesis como en la resistencia a la quimioterapia. Esto ha

sido consistentemente asociado con hipercalcemia, anormalidades adquiridas de la coagulación, CID, y enfermedad refractaria. Otras características únicas en este subgrupo incluyen mayor edad al diagnóstico, coexpresión de antígenos mieloides en los blastos leucémicos, y fenotipo L2⁽⁴⁾. Varios autores han sugerido que este patrón clínico podría sugerir fuertemente la t(17;19). Nuestro paciente presentó un citogenético normal en el estudio de cariotipo convencional, pero esta translocación es mejor detectada por FISH, estudio que no fue realizado en nuestro caso. Por lo tanto, la hipercalcemia puede no ser un factor de mal pronóstico por sí misma, si bien su fuerte asociación con la t(17;19) podría ser responsable de los pobres resultados reportados en pacientes con LLA y esta alteración metabólica.

Conclusión

La hipercalcemia al momento del comienzo en LLA, si bien rara, tiene implicancia pronóstica y puede identificar a un subgrupo de pacientes que probablemente sean refractarios al tratamiento quimioterápico convencional. Estos pacientes usualmente tienen un perfil clínico y citogenético distintivo y podrían ser candidatos a una intensificación temprana del tratamiento, teniendo en cuenta que la respuesta a los agentes quimioterápicos convencionales suele ser pobre⁽⁷⁾.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. T Inukai, K Hirose, T Inaba. 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.
2. Naohisa Oda, Akira Nakai, Ritsuko Hayashi. Utility of measuring serum parathyroid hormone-related protein concentration in leukemic patients with hypercalcemia for assessing disease status. 1998 Society of the European Journal of Endocrinology. 139 323-329.
3. Suja P Sukumar, Karthik Baalachandran, Jaya Prakash Sahoo, Sadishkuma Kamalanathan. Acute lymphocytic leukaemia presenting as a metabolic bone disease. Case Report. Department of Endocrinology, Jawaharlal Institute of Post Graduate Medical Education & Research, Puducherry, India 2013. Doi:10.1136/bcr-2013-008758.
4. Gholamreza Bahoush, Ghasem Miri-Aliabad. Severe hypercalcemia: A rare and unusual presentation of childhood acute lymphoblastic leukemia. Case report. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*. April 1, 2014. Volumen 8, Number 2.
5. Pratibha Dhiman, Priyanka Saxena. Atypical presentation of childhood leukemia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015 Jul, Vol-9(7):XL01.
6. Katherine A. Minson, Pinki Prasad, Susan Vear, Scott Borinstein, Richard Ho, Jennifer Domm, Haydar Frangoul. t(17;19) in Children with Acute Lymphocytic Leukemia: A Report of 3 cases and a Review of the Literature. Case Report. *Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Hematology*. Volume 2013, Article ID 563291, 4 pages.
7. Jason M. Glover, Marc Loriaux, Jeffrey W. Tyner, Brian J. Druker, Bill H. Chang. In Vitro Sensitivity to Dasatinib in Lymphoblasts From a Patient with t(17;19)(q22;p13) Gene Rearrangement Pre-B Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood Cancer* 2012;59:576-579.
8. Stephen P. Hunger. Chromosomal Translocations Involving the A2A Gene in Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Features and Molecular Pathogenesis. *Blood*, Vol 87, No 4 (February 15), 1996: pp 1211-1224.
9. Characterization of the t(17;19) translocation by gene-specific fluorescent in situ hybridization-based cytogenetics and detection of the E2A-HLF fusion transcript and protein in patients' cells. *Haematologica* 2006; 91:422-424.
10. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician*. 2003;67:1959-66.

11. Elejalde JL. Urgencias metabólicas en el paciente oncológico. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27 Supl 3:53-62.
12. McMahan J, Linneman T. A case of resistant hypercalcemia of malignancy with a proposed treatment algorithm. *Ann Pharmacother*. 2009; 43:1532-8.
13. Makras P, Papapoulos SE. Medical treatment of hypercalcaemia. *Hormones (Athens)*. 2009; 8:83-95.
14. Pecherstorfer M, Brenner K, Zojer N. Current management strategies for hypercalcemia. *Treat Endocrinol*. 2003; 2:273-92.
15. Berenson J, Hirschberg R. Safety and convenience of a 15-minute infusion of zoledronic acid. *Oncologist*. 2004; 9:319-29.
16. Major P. The use of zoledronic acid, a novel, highly potent bisphosphonate, for the treatment of hypercalcemia of malignancy. *Oncologist*. 2002; 7:481-91.
17. Legrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med*. 2008; 149:259-63.