

## REPORTES DE CASO

# Uso de anticuerpo monoclonal para tratamiento de osteonecrosis de talo y cabeza humeral bilaterales secundario al uso de corticoides por leucemia linfoide aguda. Reporte de caso

FRANCISCO LINARES<sup>1</sup>, JULIÁN MOLANO<sup>2</sup>

### Resumen

La osteonecrosis es una causa de dolor articular y deformidad, generalmente, causada por trauma. La osteonecrosis no traumática es otra forma de presentación de dicha patología y mayormente asociada al uso de corticoides. Se hizo una revisión de la literatura en cuanto al manejo de los pacientes en quienes cursa dicha patología, en los que se evidencian manejo conservadores dados por seguimiento, inmovilización o manejos quirúrgicos, como *core decompression*, reemplazos articulares o artrodesis. En muy pocos artículos se encuentra evidencia de manejo con bisfosfonatos, en especial con ácido ibandronico, para el manejo sintomático de dicha patología secundaria al uso de corticoide en pacientes con leucemia linfoide aguda. No hay reportes en la literatura acerca del uso de anticuerpos monoclonales para el manejo de pacientes con osteonecrosis, utilizados en mujeres con osteoporosis inducida por menopausia.

**Palabras clave:** osteonecrosis, leucemia linfoide aguda, tratamiento, bisfosfonato, anticuerpo monoclonal.

---

1 Médico ortopedista oncólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Centro Javeriano de Oncología. Profesor, Ortopedia y Traumatología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

2 Médico residente de cuarto año de Ortopedia y Traumatología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 07/02/2014

Revisado: 02/04/2014

Aceptado: 29/07/2014

**Title: Using Monoclonal Antibody for Treatment of Bilateral Talar and Humeral Head Osteonecrosis Secondary at the Use of Corticosteroids for Acute Lymphoid Leukemia. A Case Report**

**Abstract**

Osteonecrosis is a cause of joint pain and deformity, commonly caused by trauma. Non-traumatic osteonecrosis is another presentation of this condition and mostly associated with the use of corticosteroids. We review the literature regarding the management of these patients in whom conservative management given by tracking, immobilization and surgical maneuvers such as evidence: core decompression, joint replacement or arthrodesis. In few items evidence meets bisphosphonates in especial, ibandronic acid, is use in the management for the symptomatic secondary corticosteroid-induced osteonecrosis use in patients with acute lymphoid leukemia. There are no reports in the literature about the use of monoclonal antibodies, which are used in women with postmenopausal osteoporosis, in corticosteroid-induced osteonecrosis.

**Key words:** Osteonecrosis, acute lymphocytic leukemia, treatment, bisphosphonate, monoclonal antibody.

**Introducción**

Literalmente, el término *osteonecrosis* (ON) traduce necrosis ósea, y se usa para describir el espectro de los cambios anatomopatológicos y radiológicos observados como resultado de dicha isquemia. Más específicamente, la necrosis isquémica se aplica a los cambios observados en la epífisis o hueso subcondral, secundario a un

evento no infeccioso, y por eso también es conocida como necrosis avascular o necrosis aséptica [1-3].

La ON es bien conocida como una complicación en el tratamiento de cáncer, por lo que es especialmente prevalente en aquellos que sufren leucemia linfocítica de aguda (LLA) y linfoma no Hodgkin, dado el prolongado uso de corticoides como tratamiento [4,5].

La ON multifocal se define como una enfermedad que involucra tres o más sitios anatómicos separados, que en orden de frecuencia son la cabeza femoral, el fémur distal, el húmero proximal y el talo [6,7].

Con mayor frecuencia, se han identificado predisposiciones genéticas en pacientes caucásicos. La patogénesis, entre tanto, incluye supresión en la formación ósea, aumento en el compartimento intramedular de lipocitos o un efecto directo en la suplenencia arterial, que afecta primordialmente a niños entre 10 años y mayores, así como las articulaciones de carga [5,8,9].

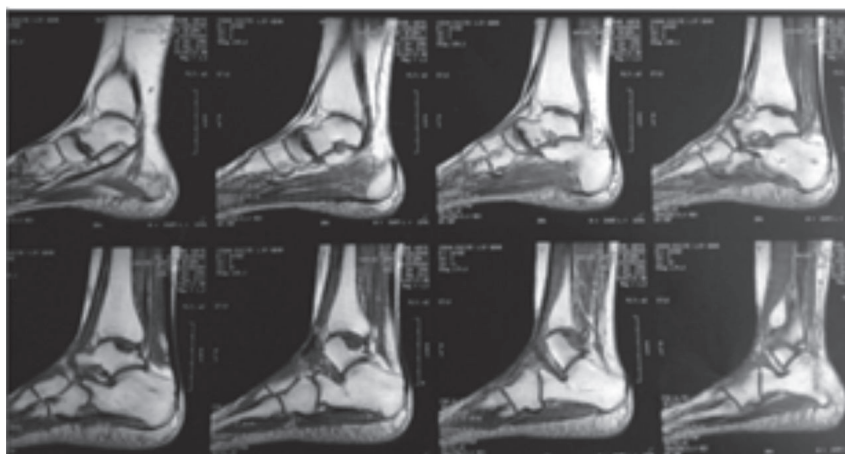
Los síntomas pueden iniciar seis meses después del inicio del tratamiento; pero entre el primer diagnóstico y el diagnóstico de ON puede haber un rango entre un mes y 17 años, debido a que los primeros hallazgos radiológicos y de imágenes de resonancia magnética pueden evidenciarse como normales [1].

## Caso clínico

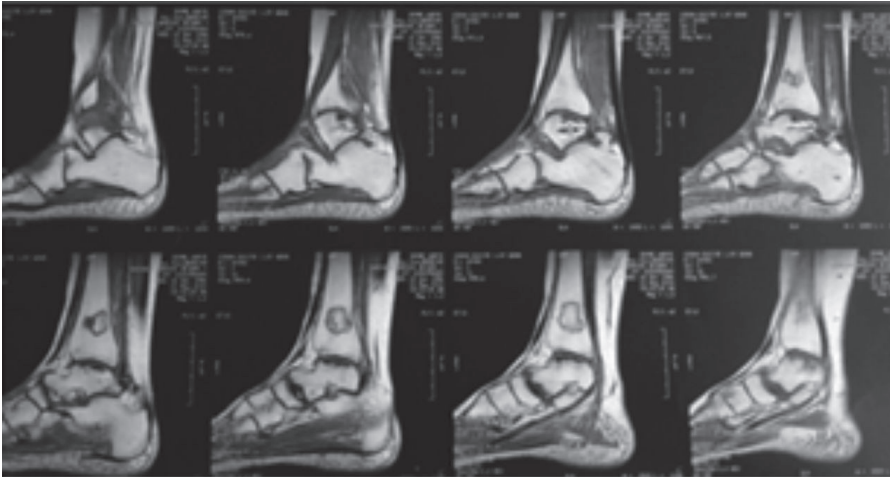
El caso corresponde a una mujer de 26 años de edad, conocida en el Hospital Universitario San Ignacio (HUSI), desde hacía 12 años, por parte del servicio de Hematología Pediátrica para tratar una LLA. Recibió quimioterapia extra-institucional y corticoides. Al ingreso al HUSI se le propuso un trasplante de médula ósea y manejo con quimioterapia y corticoides.

En el 2004, tuvo una recaída de su enfermedad. Por ello se continuó la corticoterapia. En el 2005, presentó una trombosis de la vena yugular interna y en el 2006 se solicitó que la valorara el servicio de Ortopedia Oncológica del HUSI, por dolor en el tobillo bilateral.

Se iniciaron estudios con radiografías y gammagrafía, a partir del cual se diagnosticó ON de talo bilateral y de la metafisis distal de la tibia. El caso de la paciente se analizó en una junta médico-quirúrgica del servicio de Ortopedia y Traumatología del HUSI, donde se decidió realizar *core decompression* izquierdo de talo bilateral. Este procedimiento se llevó a cabo en el 2008, junto con un manejo complementario con ácido ibandronico. No se le hizo *core decompression* al talo derecho, por mejoría de la sintomatología de la paciente. Con un seguimiento semestral de la paciente, ha habido un adecuado control del dolor de ambos tobillos. Imágenes radiológicas del 2010 muestran una disminución de la altura de domo talar bilateral (figuras 1 y 2).



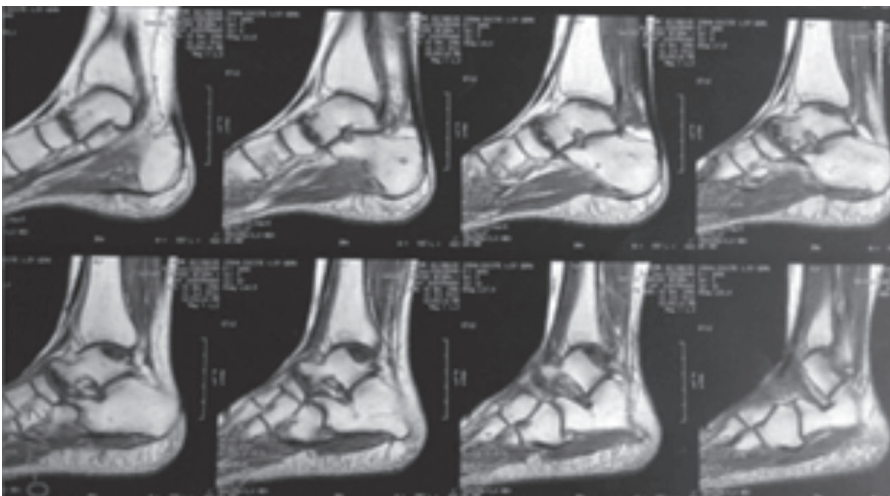
**Figura 1.** Resonancia magnética del tobillo izquierdo



**Figura 2.** Resonancia magnética del tobillo derecho

Para el 2011 se evidenciaba un adecuado control del dolor y la paciente realizaba actividades de la vida diaria sin limitaciones. Continuaba el manejo con ácido ibandrónico y había control

radiológico (figuras 3 y 4). Se suspendió manejo con ácido ibandrónico y en controles posteriores la paciente se encontraba asintomática. Por ello se distanciaron los controles a cada año.



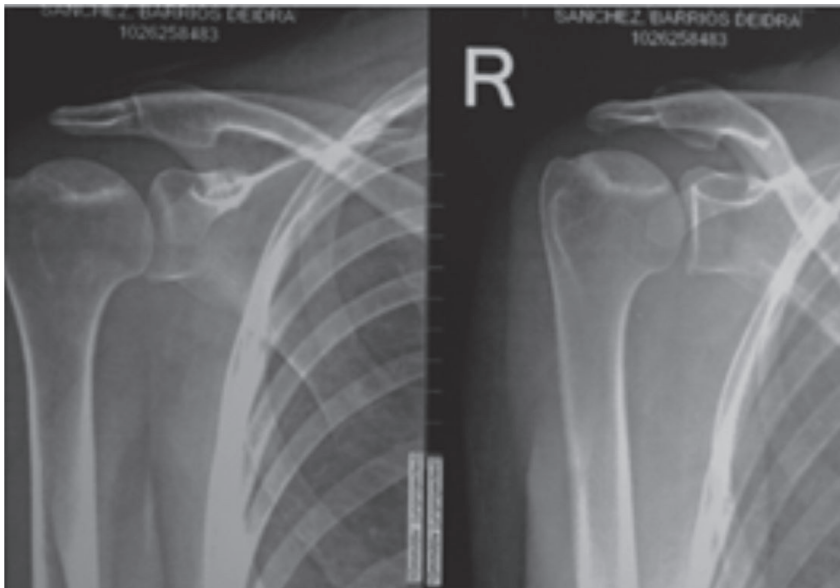
**Figura 3.** Resonancia magnética del tobillo izquierdo, 2011



**Figura 4.** Resonancia magnética del tobillo derecho, 2011

En enero del 2013, la paciente asiste a un control con el servicio de Ortopedia Oncológica y refiere dolor en el hom-

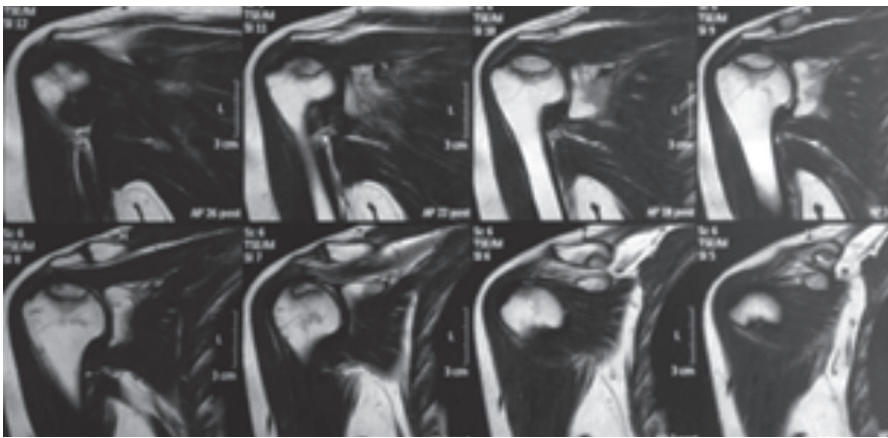
bro bilateral. Predominantemente en el hombro derecho. Asiste con radiografía de hombro derecho (figura 5).



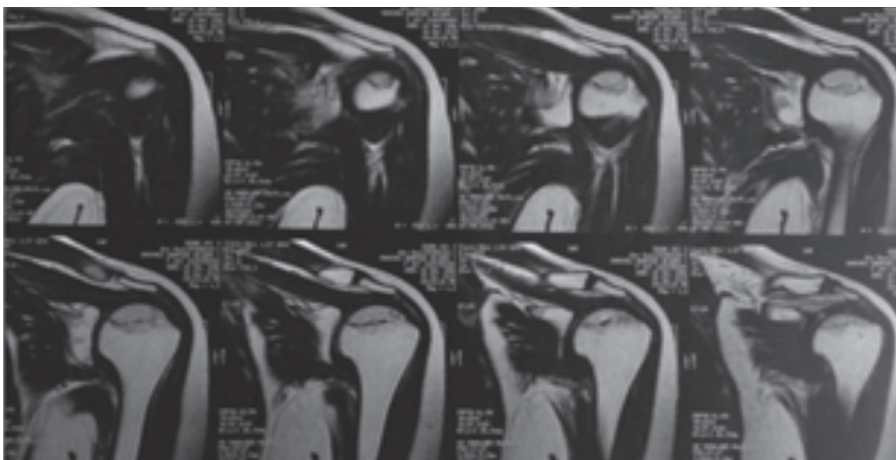
**Figura 5.** Halo radiolúcido en la cabeza humeral derecha sin mostrar colapso

Se sospecha necrosis avascular ON de la cabeza humeral derecha. Dados los antecedentes de la paciente y la alta sospecha por hallazgos radiológicos, se inicia nuevamente el manejo con ácido ibandronico. Se le cita nuevamente a control con imágenes de resonancia magnética de hombros comparativa y gammagrafía

ósea (figuras 6 y 7). En dicho control, hay mejoría significativa de dolor, evaluada mediante la Escala Visual Análoga (EVA) con 2/10, debido a la administración de ácido ibandronico. Refiere que lo recibió durante un mes y que el dolor inició nuevamente con la suspensión de este, al punto de llegar a ser de 5/10 en EVA.



**Figura 6.** Resonancia magnética de hombro derecho



**Figura 7.** Resonancia magnética de hombro izquierdo

Nuevamente, se cita una junta quirúrgica en el servicio de Ortopedia y Traumatología del HUSI, donde la paciente se encuentra asintomática, con arcos de movilidad de hombros y tobillos conservados. Se decide, dada la edad de la paciente y las complicaciones descritas en la literatura por la administración de bisfosfonatos, iniciar un manejo con Denosumabde 60 mg cada 6 meses. En un control posterior a la administración de este medicamento, la paciente refiere mejoría de dolor en EVA 2/10. Continúa manejos por parte de Reumatología y Ortopedia Oncológica.

## Discusión

Usualmente, la ON afecta a hombres jóvenes entre la tercera y la cuarta décadas de la vida [6,8]; pero la presentación en la infancia o juventud no es rara, es una complicación luego de la administración de quimioterapia y corticoterapia a pacientes con LLA. Debido al aumento en los últimos 30 años de los protocolos terapéuticos para el manejo de dicha enfermedad y al incremento de la calidad de vida de los pacientes, así como al número de casos de remisión total de LLA, se ha podido encontrar y demostrar un aumento de la incidencia de casos de complicaciones como la ON en casos uni y multifocales [4,10-12].

En un estudio multicéntrico italiano, los autores reportaron que 15 de 1421 (1,1%) pacientes desarrollaron ON multifocal y con un intervalo de 17 meses, en

promedio, en su diagnóstico [4]. Por otro lado, Wei y colaboradores [13] reportaron, en 2000, en su estudio con un seguimiento de 202 pacientes, 8 casos (4%) que presentaron necrosis avascular, con un intervalo en promedio de 30 meses desde el inicio de la quimioterapia [4].

Raab y colaboradores [14] reportaron que 6 de 64 pacientes (10%) desarrollaron ON en 17 diferentes sitios, de los cuales 4 pacientes presentaron ON multifocal y con un intervalo desde el inicio de la quimioterapia y los síntomas de 12 meses [4].

Entre tanto, Mattano y colaboradores [7] investigaron la incidencia de ON sintomática en 1409 niños entre uno y 20 años de edad. Fue diagnosticada en 111 pacientes (9,3%), la gran mayoría mayores de 10 años de edad. El 74% de los pacientes presentó ON multifocal, de las cuales se vieron involucradas articulaciones que soportan carga en el 94% de los pacientes [4].

En 1999, Ojala y colaboradores [11], en estudio con resonancia magnética, encontraron 24 pacientes llevados a manejo con quimioterapia y corticoterapia, debido a LLA, y de ahí obtuvieron como resultado una alta incidencia de ON en 9 pacientes (38%). De ellos, 6 fueron asintomáticos y no requirieron manejo quirúrgico, y los otros 3 restantes, después de manejo quirúrgico, se recuperaron hasta lograr escalas normales en la EVA [4].

Karimova y colaboradores [4] demostraron en su estudio que tanto la radiografía simple como la resonancia magnética pueden interpretarse como normales con una gammagrafía ósea anormal. En cuanto al manejo con bisfosfonatos, Little y colaboradores usaron un modelo en ratas de ON postraumáticas, en el cual encontraron la preservación de la cabeza femoral usando ácido zoledrónico. Los autores realizaron entonces descripciones en modelos vasculares de rata a una dosis de 0,15 mg/kg, semanal o mensual, y obtuvieron como resultado la preservación de la cabeza y el aumento en la esfericidad, así como en el volumen óseo y el volumen trabecular. En un estudio clínico, Agarwala y colaboradores estudiaron el efecto del alendronato en ON de la cadera durante más de dos años. La progresión radiológica observada era lenta y solamente de un grado, en términos de ON, lo cual sugirió un potencial efecto benéfico. Lai y colaboradores estudiaron el tiempo de aparición de ON y la necesidad de realizar artroplastia de cadera. Solo uno de 20 pacientes que recibieron manejo con alendronato durante 28 meses requirió artroplastia de cadera, comparado con un grupo control, en el cual 16 de 20 la necesitaron [15].

Padhye y colaboradores [2] llevaron a cabo una revisión retrospectiva de casos en Australia, donde evaluaron a 20 niños con ON tratados con ácido zoledrónico y una duración promedio de 13 meses, con una mediana de 6 para la dosis; así mis-

mo, pacientes con ON de la cadera o la rodilla, donde reportaron que un 25% de los pacientes presentó mejoría con dicho tratamiento y una mínima destrucción articular en rayos X. El 25% de los pacientes tuvo una destrucción y limitación severa, que finalizó su manejo con artroplastia. Por último, 10 pacientes (50%) reportaron dolor con la actividad física.

Desde un punto de vista clínico, se debe tener particular atención en las molestias osteoarticulares en los pacientes con LLA, para así tratar de diferenciar dicha sintomatología de los pacientes en un simple dolor muscular tanto como para poder identificar patologías tan graves como la ON, las cuales —basados en los estudios mencionados— pueden ser causadas tempranamente por la administración de la quimioterapia. La resonancia magnética suele ser muy útil en el diagnóstico de lesiones avanzadas, pero aun en casos iniciales su alta sensibilidad no revela cambios morfológicos que sí revelaría una gammagrafía ósea [16].

En cuanto al manejo médico de dicha patología, con bisfosfonatos no se encuentra un consenso en la literatura, aunque los reportes de caso y los estudios retrospectivos evidencian mejoría de los pacientes tratados con ácido zoledrónico en el manejo de ON de la cadera y de la rodilla, dados por mejoría de dolor y disminución en la progresión del colapso articular. No hay estudios realizados en pacientes con necrosis de la cabeza hu-



meral o de talo ni tampoco con manejo con ácido ibandronico. En cuanto a los anticuerpos monoclonales, no hay reportes en la literatura para manejo de la sintomatología causada por ON en pacientes con LLA; sin embargo, se considera un potencial manejo médico para dicha patología en pacientes con intolerancia al uso de bisfosfonatos o aquellos que cursen con insuficiencia renal y niveles estables de calcio sérico. Dada su fácil administración, además de su administración semestral, hace que tenga una mayor adherencia al tratamiento [16].

## Referencias

1. Brooker BJ, Keith PPA. Osteonecrosis: The perils of steroids. A review of the literature and case report. *Case Reports in Clinical Medicine*. 2012;1(2):26-37.
2. Padhye B, Dalla-Pozza L, Little D, Munns C. Use of zoledronic acid for treatment of chemotherapy related osteonecrosis in children and adolescents: A retrospective analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1539-45.
3. Saini A, Saifuddin A. MRI of osteonecrosis. *Clin Radiol*. 2004;59:1079-93.
4. Murphy RG, Greenberg ML. Osteonecrosis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1990;65:1717-21.
5. Solarino G, Scialpi L, Bruno N, De Cillis B. On a case of multifocal osteonecrosis in a patient suffering from acute lymphoblastic leukemia. *Chir Organi Mov*. 2008;92:119-22.
6. Mont MA, LaPorte D, Jones LC. Symptomatic multifocal osteonecrosis: A multicenter study. Collaborative Osteonecrosis Group. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;369:312-26.
7. Mattano LA Jr, 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.
8. Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: Ten years later. *J Bone Joint Surg*. 2006;88:1117-32.
9. Atsumi T, Kuroki Y. Role of impairment of blood supply of the femoral head in the pathogenesis of idiopathic osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1992;277:22-30.
10. Sala A, Mattano LA Jr, Barr RD. Osteonecrosis in children and adolescents with cancer-An adverse effect of systemic therapy. *Eur J Cancer*. 2007;43:683-9.
11. Ojala AE, Paakko E, Lanning FP, Lanning M. Osteonecrosis during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: A prospective MRI study. *Med Pediatr Oncol*. 1999;32:11-7.
12. Aricò M, Boccalatte MF, Silvestri D et al. Osteonecrosis: An emerging complication of intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2003;88:747-53.
13. Wei SY, Esmail AN, Bunin N, Dormans JP. Avascular necrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Orthop*. 2000;20:331-5.
14. Raab P, Kuhl J, Krauspe R. Multifocal osteonecrosis in children and adolescents after polychemotherapy. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 1997;135:444-50.
15. Silverman SL. Bisphosphonate use in conditions other than osteoporosis. *Ann NY Acad Sci*. 2011;1218:33-7.
16. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(3):595-611.

---

## Correspondencia

Francisco Linares  
flinares@javeriana.edu.co

---