

Densitometría ósea en niños leucémicos al completar el primer mes de quimioterapia

Sylvia Fischer G¹, Laura Neira L², Myriam Ferreiro M²,
María Teresa Torres C², Vinka Giadrosich R²,
Aída Milinarsky T², Marina Arriagada M³,
Roberto Arinoviche S³.

Bone mineral density in leukemic children after completing one month of chemotherapy

Background: An important loss of bone mineral density, associated to pain and fractures, has been reported in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Aim:** To measure bone mineral density among children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) that completed the remission induction phase with chemotherapy, that lasts 30 days. **Patients and methods:** children with ALL, admitted to the oncology unit of a general hospital were considered eligible for the study. body composition and bone mineral density were measured by dual energy x ray absorptiometry (DEXA). each child with ALL was paired with a healthy control. **Results:** Fourteen children age 1 to 11 years, completed the study. Spine and femoral bone mineral densities were significantly lower than in their matched controls. No differences in total body bone mineral density or content were observed. Children with ALL had a lower fat free mass and a higher fat mass than their matched controls. There was a significant correlation between fat free mass and bone mineral content. **Conclusions:** After one month of chemotherapy, children with ALL had a lower bone mineral density in the spine and femur and a lower fat free mass (Rev Méd Chile 2005; 133: 71-76).

(Key-words: absorptionmetry, photon; bone density; Leukemia, lymphocytic, acute; Lymphoproliferative disorders)

Recibido el 15 de enero, 2004. Aceptado en versión corregida el 15 de noviembre, 2004.

¹Departamento de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

²Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

³Clínica Clinder.

El cáncer es la causa más frecuente de muerte en el niño mayor de 1 año, correspondiendo 1/3 a leucemias^{1,2}. La sobrevivida de los niños leucémicos ha aumentado notablemente. En Chile, el Programa Infantil Nacional de Drogas Anti-

neoplásicas (PINDA) atiende a la mayoría de los niños menores de 15 años con cáncer. La leucemia linfática aguda (LLA) representa 110 casos nuevos anuales. El tercer protocolo PINDA, de 1996-1998, señala 91% de sobrevivida libre de eventos en LLA, con una mediana de 14 meses² y cerca de 2/3 de ellos llegan a la edad adulta².

Correspondencia a: Dra. Sylvia Fischer. Hontaneda 2653 Valparaíso. Fax: 507360. E-mail: sylfisgay@yahoo.com

Se ha descrito importante pérdida de masa ósea³⁻⁷ asociada a dolor y fracturas, en niños que han presentado LLA. La pérdida de masa ósea es multifactorial, destacando: la enfermedad neoplásica misma⁴, la falta de ingesta de alimentos, trastornos del metabolismo de vitamina D, el reposo debido a los periodos prolongados de hospitalización, la quimioterapia, las exacerbaciones de la enfermedad y las complicaciones³⁻¹².

El propósito de este trabajo fue obtener mediciones de masa ósea y composición corporal, en un grupo de niños con LLA, al completar la fase de inducción de la remisión con quimioterapia, que dura treinta días.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes: La población estudiada incluyó a niños prepuberales que ingresaron a la Unidad Oncológica Pediátrica del Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar con el diagnóstico de LLA, desde mayo de 2001 a enero de 2003, que aceptaron participar en el protocolo. Se excluyeron los pacientes con enfermedades que afectan el metabolismo óseo. Todos los pacientes con LLA fueron tratados según protocolo 1 del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas al completar la inducción de la remisión, que incluye: prednisona, vincristina, daunorrubicina, L-asparginasa y metotrexato intratecal¹³.

Los niños con LLA fueron pareados por edad, talla y peso con niños sanos, reclutados entre los familiares y amigos de los pacientes.

Método: Las mediciones de los pacientes se efectuaron al completar la fase de tratamiento de inducción de remisión con quimioterapia que dura 30 días, y se compararon con sus parejas controles.

Se midió la estatura en centímetros y el peso en kilogramos, en balanza marca Secca[®], descalzos y con ropa liviana. Se consideró el promedio de tres mediciones consecutivas efectuadas por el mismo operador.

Se realizó absorciometría radiológica de doble energía (DEXA) a los pacientes y a sus controles. Se determinó composición corporal (CC), densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar,

cadera y cuerpo completo y contenido mineral óseo en cuerpo completo (CMO) con equipo Lunar Prodigy. El examen lo realizó un solo operador y el cociente de variación *in vitro* fue 0,09%, con 232 sesiones totales y el cociente de variación *in vivo*, con 3 medidas repetidas el mismo día a niños de 3 edades diferentes fue, en columna lumbar 0,64% en cadera izquierda 0,52% y cuerpo completo 0,4%. En la composición corporal, los cocientes de variación *in vivo* fueron: determinación de grasa (g) 0,88%, tejido magro (g) 0,43%, CMO 0,97% y masa total 0,11%.

Estadística: Se demostró normalidad de las muestras con Kolmogorov-Smirnov. Se aplicó test t de Student y coeficiente de correlación de Pearson.

Esta investigación de diseño transversal descriptivo caso-control fue aprobada por el Comité de Ética del Hospital Gustavo Fricke.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre mayo de 2001 y enero de 2003 ingresaron 20 niños con diagnóstico de LLA. Se excluyeron 6: 1 fallecida en el periodo de inducción, 1 lactante, por razones técnicas, 1 trasplantado de médula ósea, 1 por falta de adherencia a las indicaciones, y 2 por no lograr ser pareados con control sano. Completaron el estudio con su pareja control sano 14 niños, entre 1 y 11 años de edad. Las edades, estaturas y pesos fueron semejantes entre los 2 grupos (Tabla 1).

La DMO en columna lumbar y cadera fue significativamente menor en los niños leucémicos, con $p=0,043$ y $p=0,011$, respectivamente. No hubo diferencia en las determinaciones en cuerpo completo (Tabla 2).

Los niños leucémicos mostraron menos tejido magro ($p=0,033$) y mayor porcentaje de grasa ($p=0,007$). No hubo diferencia significativa en el CMO. Aparecen espacios en blanco, correspondientes a casos en que por dificultades técnicas solo fue posible obtener algunas mediciones (Tabla 3).

Los niños leucémicos tienen una correlación $r=0,88$ con $p=0,0007$ entre tejido magro y CMO. El grupo control sano tiene $r=0,94$ con $p<0,0001$.

Tabla 1. Características antropométricas de pacientes con leucemia linfoblástica aguda y sus controles sanos

edad (años)		talla (cm)		peso (kg)	
pacientes	controles	pacientes	controles	pacientes	controles
7	7,3	120	123	27	25
11,5	10,4	153	147,5	37	41
5,9	5,4	113	110	21	18
3,6	3,4	105	97	18,5	17
1,7	2,1	90	88	10,5	14
10,4	10,4	141	147,5	40,5	41
5,4	4	105	106	20,5	20
2,7	2,1	91	88	15	14
1,8	2,1	80	88	10	14
7,6	7,6	123,5	130	25	31
11,5	11,5	150,5	147	43,4	41
6	5,4	110	110	21,6	18
2,8	2,9	90,5	90	15	12,6
3,4	3,4	96,7	97	13	17

p=0,124

p=0,992

p=0,65

Tabla 2. Densitometría ósea de columna lumbar, cadera y cuerpo completo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y controles

DMO g/cm ² L2L4		DMO g/cm ² cad		DMO CC g/cm ²	
pacientes	controles	pacientes	controles	pacientes	controles
0,541	0,712	0,577	0,706	0,789	0,802
0,696	0,732	0,877	0,798	0,86	0,959
0,58	0,586	0,577	0,718	0,79	0,807
0,493	0,562	0,504	0,697	0,712	0,794
0,391	0,542	0,32	0,574		
0,735	0,732	0,748	0,798	0,94	0,959
0,596	0,687	0,568	0,706	0,696	0,766
0,472	0,542	0,467	0,574		
0,454	0,542	0,427	0,574		
0,597	0,602	0,785	0,682	0,837	0,721
0,889	0,732	0,934	0,798	0,935	0,959
0,679	0,586	0,655	0,718	0,887	0,807
0,45	0,505	0,517	0,556	0,726	0,7
0,422	0,562	0,422	0,697		

p=0,043

p=0,011

p=0,325

Tabla 3. Composición corporal en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y controles

% grasa		magro (g)		CMO (g)	
pacientes	controles	pacientes	controles	pacientes	controles
34,6	23,3	16,99	17,9	735	869
22,1	32,5	27,36	26,6	1512	1530
34,2	10,8	13,6	15,063	694	629
24,7	25,5	13,25	11,979	477	512
46,7	32,5	20,6	26,6	1299	1530
38,3	25	11,9	14,4	500	586
26,4	23,6	17,6	23,3	900	774
46,3	32,5	20,1	26,7	1700	1530
22,7	10,8	15,5	15,1	761	629
26,5	16,2	10,9	10,3	397	356

p=0,007
p=0,033
p=0,471

DISCUSIÓN

Los resultados mostraron que el grupo de niños con LLA estudiado, al completar la fase de inducción de la remisión con quimioterapia, que dura treinta días, tiene menos DMO a nivel de columna lumbar y cadera y normalidad en cuerpo completo. El estudio fue realizado en niños prepuberales, lo que evita la influencia de la maduración sexual sobre el desarrollo del esqueleto¹⁴ y fueron comparados con niños sanos de estatura y peso similares, con lo que estimamos se minimiza el efecto del tamaño del hueso sobre la densidad areal y volumétrica en los valores de DMO¹⁵.

Por razones éticas, que impedían postergar el inicio del tratamiento, fue necesario esperar a que se completara la fase de inducción de la remisión antes de someterles a la evaluación densitométrica, al no disponer del equipo dentro del recinto hospitalario. La evaluación de la masa ósea de nuestros pacientes fue realizada al completar un mes de quimioterapia.

La terapia antineoplásica incluye corticoides con dosis acumulativa aproximada de prednisona de 1.800 mg/m² y metotrexato, ambos medicamentos, reconocidamente, afectan el metabolismo óseo, aumentando la resorción e inhibiendo la actividad osteoblástica^{4,6,9-12}.

Si bien es ampliamente reconocido el efecto deletéreo del corticoide en dosis farmacológicas y prolongadas sobre la masa ósea, al revisar la literatura no se describen cambios densitométricos objetivables al cabo de 1 mes de tratamiento, por lo que tenemos duda si la menor masa ósea pueda estar en parte influida ya tan tempranamente por esta terapia.

Los mecanismos mediante los cuales los corticoides pudieran afectar el metabolismo óseo son variados. El uso de corticosteroides y otros agentes antineoplásicos produce un aumento de la utilización y un trastorno de la síntesis de la 1,25(OH)₂-D⁶. Por otro lado, los corticoides provocan una disminución directa de la actividad osteoblástica con disminución de su número absoluto y apoptosis prematura²¹. La quimioterapia afecta el eje de la hormona del crecimiento, con consecuencias sobre el metabolismo óseo¹⁸.

La leucemia afectaría el metabolismo óseo en forma independiente de la terapia. Hay discrepancia en los hallazgos de la masa mineral ósea al inicio de la enfermedad. La menor DMO encontrada en columna lumbar y cuello femoral concuerda con lo descrito por otros autores^{5,7}. Boot¹⁶ refiere menor DMO sólo en algunos pacientes al diagnóstico de LLA, Arikoski³ en cambio, no demostró menor DMO en los niños con LLA al momento del diagnóstico.

Aunque en columna lumbar y cadera hubo menor DMO, la normalidad descrita en la DMO de cuerpo completo puede ser explicada porque columna y cuello femoral tienen alta proporción de hueso trabecular, de más rápido recambio y que corresponde sólo al 15% del esqueleto¹⁴.

Se han descrito diferentes mecanismos por los que la neoplasia puede afectar el metabolismo óseo: la neoplasia misma, el compromiso nutricional, el reposo y el tratamiento.

En los procesos neoplásicos, se señalan efectos sobre el metabolismo óseo mediados por péptidos similares a PTH, citoquinas secretadas por las células tumorales, trastornos en la secreción de hormona del crecimiento, trastornos del metabolismo de la vitamina D e infiltración leucémica de la médula ósea desde la etapa inicial de la enfermedad neoplásica^{3,5,6}. La osteopenia en niños con leucemia ha sido asociada con alteraciones del metabolismo de la vitamina D^{5,6}. Halton observó que la mayoría de los niños con LLA tenían bajas concentraciones plasmáticas de 1,25-(OH)₂D al momento del diagnóstico, y estos niveles permanecían bajos durante la terapia, mientras que los niveles de 25 OH-D fueron normales⁵.

La 1,25(OH)₂-vitamina D actúa como una hormona que estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo, la resorción ósea y la reabsorción tubular renal de calcio. También es responsable de la síntesis de osteocalcina⁵. Se ha reportado^{3,5} la posibilidad que la 1,25(OH)₂-vitamina D, se una a su receptor específico en las células leucémicas, y esto aumente sus requerimientos antes que las células de la línea mieloide puedan diferenciarse.

La adecuada nutrición e ingesta de calcio son fundamentales en la normalidad del metabolismo óseo¹⁴. La menor ingesta alimentaria en los niños con LLA, en esta fase, se debe a la anorexia, que es un síntoma precoz y es exacerbado por la quimioterapia y las eventuales infecciones⁸⁻¹⁰. Siendo la LLA de inicio agudo (días), es poco probable que la menor masa ósea observada al diagnóstico pueda atribuirse en tan corto tiempo al factor nutricional, aunque sí tendrá importancia en la evolución de estos niños.

Los niños con LLA disminuyen su actividad física por el compromiso del estado general que le provoca la enfermedad y por la hospitalización para efectuar esta primera fase de tratamiento. Se ha establecido la importancia del ejercicio para mantener e incrementar la masa ósea^{19,20}, así como el impacto negativo del reposo prolongado sobre la masa ósea.

Los niños leucémicos mostraron menos tejido magro (p= 0,033) y mayor porcentaje de grasa (p= 0,007). En estos pacientes se ha descrito significativa menor masa magra al momento del diagnóstico, sin diferencias en el porcentaje de masa grasa al compararlos con controles sanos²². Nuestros resultados incluyen, además, el efecto de 1 mes de quimioterapia. Van der Sluis²² refiere progresivo aumento del porcentaje de grasa corporal desde las primeras semanas de quimioterapia y lo atribuye fundamentalmente al corticoide. En niños tratados por LLA hubo exceso de ganancia de peso no relacionada con el gasto metabólico de reposo²³.

En conclusión, los niños leucémicos, al completar el primer mes de tratamiento, muestran menor DMO en columna lumbar y cadera. Tienen menos tejido magro y mayor porcentaje de grasa.

REFERENCIAS

1. RIZZARDINI M. *Pediatría*. Editorial Mediterráneo. Santiago de Chile. 1999, página 631.
2. VARGAS L. Cáncer en Pediatría. Aspectos generales. *Rev Chil Pediatr* 2000; 71(4): 283-95.
3. ARIKOSKI P, KOMULAINEN J, RIIKONEN P, VOUTILAINEN R, KNIP, M KROGER H. Alterations in Bone Turnover and Impaired Development of Bone Mineral Density in Newly Diagnosed Children with Cancer: a 1 year Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 9: 3174-81.
4. ARIKOSKI P, KOMULAINEN JT, RIIKONEN P, JURVELIN J, VOUTILAINEN RJ, KROGER H. Reduced bone density at completion of chemotherapy for a malignancy. *Arch Dis Child* 1999; 80: 143-8.
5. HALTON JM, ATKINSON SA, FRAHER L, WEBBER CE, COCKSHOTT WP, TAM C, BARR RD. Mineral homeostasis and bone mass at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1995; 126: 557-64.
6. HALTON JM, ATKINSON SA, FRAHER L, WEBBER C, GILL GJ, DAWSON S, BARR RD. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment

- for acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1774-83.
7. VAN DER SLUIS I, VAN DER HEUVEL-EIBRINK M, HÄHLEN K, KRENNING E, DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA S. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 2002; 141: 204-10.
 8. HENDERSON RC, MADSEN CD, DAVIS C, GOLD SH. Bone density in survivors of child malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 367-72.
 9. HENDERSON RC, MADSEN CD, DAVIS C, GOLD SH. Longitudinal evaluation of bone mineral density in children receiving chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 322-6.
 10. SCHWARTZ AM, LEONIDAS JC. Methotrexate osteopathy. *Skel Radiol* 1984; 11: 13-6.
 11. SAAG KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 135-57.
 12. CAMPBELL M. *Protocolo Programa Infantil Nacional Drogas Antineoplásicas*. Ministerio de Salud 1996.
 13. MORA S, GILSANZ V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 39-63.
 14. SEEMAN E. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32(1): 25-38.
 15. BOOT AM, VAN DEN HEUVEL-EIBRINK MM, HÄHLEN K, KRENNING EP, DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA SMPF. Bone mineral density in acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1693-7.
 16. SOYKA L, FAIRFIELD W, KLIBANSKI A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85: 3951-65.
 17. CROFTON PM, AHMED SF, WADE JC, STEPHEN R, ELMLINGER MW, RANKE MB, KELNAR CJ, WALLACE WH. Effects of intensive chemotherapy on bone and collagen turnover and the growth hormone axis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3121-9.
 18. TILLMANN V, DARLINGTON AS, EISER C, BISHOP NJ, DAVIES HA. Male sex and low physical activity are associated with reduced spine bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res* 2002; 17(6): 1073-80.
 19. MINAIRE P. Immobilization osteoporosis: a review. *Clin Rheumatol* 1989; 8 (suppl 2): 95-103.
 20. CANALIS E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. Implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996; 81: 3441-7.
 21. VAN DER SLUIS IM, VAN DEN HEUVEL-EIBRINK MM, HÄHLEN K, KRENNING EP, DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA SM. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 2002; 141: 204-10.
 22. REILLY JJ, BLACKLOCK CJ, DALE E, DONALDSON M, GIBSON BE. Resting Metabolic Rate and Obesity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20(12): 1130-2.
 23. BOOT AM, BOUQUET J, DE RIDDER MAJ, KRENNING EP, DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA SMPF. Determinants of body composition, measured by dual X-ray absorptiometry, in Dutch children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 232-8.

Agradecimientos.

Los autores agradecen a Gabriela González por su ayuda como secretaria y a María Paz Casanova por su asesoría estadística.