

Osteogenesis imperfecta and acute lymphoid leukemia: case report

Osteogénesis imperfecta y leucemia linfoide aguda: reporte de caso

Gabriel David Tarud¹ y Ornella Ruiz Pérez²

¹ Centro Cancerológico del Caribe. Barranquilla, Colombia

² Universidad Simón Bolívar. Barranquilla, Colombia.

ABSTRACT

Background: The combination of osteogenesis imperfecta (OI) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) is uncommon, as evidenced in the world literature.

Case report: We present the case of a pre - school patient with a family history and clinical and radiological characteristics compatible with OI, who is enrolled in ALL, receiving chemotherapy according to BFM 2009 protocol. In our case, from a clinical perspective, this underlying condition did not affect their ability to tolerate and respond to chemotherapy.

Discussion: It is well described that genetic and chromosomal abnormalities increase the risk of leukemia, however the relationship between osteogenesis imperfecta and acute lymphoblastic leukemia is rare. In the world literature, there are few cases mentioning this association. It is important to continue observing the occurrence of later cases, which allow describing if there is a direct relationship between these two entities.

RESUMEN

Introducción: La combinación de osteogénesis imperfecta (OI) y leucemia linfoblástica aguda (LLA) es poco frecuente, como se evidencia en la literatura mundial.

Caso clínico: Presentamos el caso de un paciente en edad preescolar, con antecedente familiar y características clínico - radiológicas compatibles con OI, quien cursa con LLA, recibe manejo quimioterápico según protocolo BFM 2009, En nuestro caso, desde una perspectiva clínica, dicha condición subyacente del paciente no afectó su capacidad para tolerar y responder a la quimioterapia.

Discusión: Está bien descrito que las anomalías genéticas y cromosómicas aumentan el riesgo de leucemia, sin embargo la relación entre osteogénesis imperfecta y leucemia linfoblástica aguda es poco frecuente. En la literatura mundial, se encuentran escasos casos que mencionen dicha asociación. Se hace importante continuar observando aparición de casos posteriores, que permitan describir si existe una relación directa entre estas dos entidades.

Keywords Osteogenesis imperfecta; acute lymphoblastic leukemia; genetic abnormality.

Palabras claves anomalía genética; leucemia linfoblástica aguda; osteogénesis imperfecta.

Submitted July 5 2017

Accepted July 28 2017

Published August 29 2017

Editor in chief

Isaac Kuzmar,
editor@revcis.com

Academic editor

Rafael Bocanegra

Corresponding author

Ornella Ruiz
ornella.ruiz@hotmail.com

DOI 10.17081/
innosa.4.1.2622

© Copyright

2017 Tarud, G. & Ruiz, O.

OPEN ACCESS



I. INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) o enfermedad de los huesos de cristal, es un trastorno hereditario del tejido conectivo que comprende un amplio espectro de presentaciones fenotípicas. Se trata de un trastorno genéticamente heterogéneo, el 90% de los casos se deben a mutaciones autosómicas dominantes, mientras que el restante 10% se deben a mutaciones autosómicas recesivas o de causa desconocida (*Gutiérrez, Prieto, Parra & Bueno, 2013*). Clínicamente, se compone de diversas manifestaciones, siendo llamativas las fracturas patológicas (*Gutiérrez et.al, 2013*). Por su parte, la leucemia se define como la proliferación neoplásica de células hematopoyéticas en una estirpe celular con posterior proliferación y expansión, cuya acumulación se acompaña de una disminución del tejido hematopoyético normal en médula ósea y posterior invasión de sangre periférica y otros tejidos (*Lanzkowsky, 2011*). En las leucemias agudas la población celular predominante está formada por células inmaduras (blastos). Es bien conocida la asociación que existe entre las anomalías cromosómicas o enfermedades genéticas con la leucemia (*Nishi, Miyake, Takeda, Hatae, 2000; Choi & Wechsler, 2005*), sin embargo, no es frecuente el hallazgo en la literatura de casos donde se relacionen estas dos patologías, por lo cual se hace importante la publicación de este caso clínico.

II CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 4 años, con antecedente de múltiples fracturas patológicas, de predominio en clavícula izquierda y tibia derecha; baja talla e hiperlaxitud ligamentaria. Adicionalmente, antecedente familiar padre con fracturas patológicas y escleras azules, así como dos hermanos con escleras azules, sin haber presentado fracturas. Debuta con cuadro clínico de 2 meses de evolución, dado por palidez mucocutánea generalizada y síntomas gripales, motivo por el cual es llevado a urgencias, donde es diagnosticado con Neumonía, indican antibióticos y realizan paraclínicos con hallazgo de Anemia. Posteriormente, cursa con hiporexia, dolor en pie derecho y limitación para la marcha, por lo cual es llevado el 16 de julio al Hospital de Plato- Magdalena, donde dan salida con Naproxeno e indican Sicklemia ambulatoria, la cual reporta negativa. Reconsulta el día 22 de julio a Plato-Magdalena, ante presencia de dolor y distensión abdominal, es valorado por Pediatría, donde indican remisión a UCI Pediátrica, ante hallazgo de hepatoesplenomegalia. Llama la atención al examen físico de escleróticas de coloración azul y pectum excavatum. Es trasladado a UCIP, donde realizan Ecografía que confirma hepatoesplenomegalia e indican manejo antibiótico con Cefepime y Amikacina. Es valorado por Hematología, quien solicita imágenes, ante sospecha de una masa abdominal, y remite a la ciudad de Barranquilla para realización de estudio de médula ósea. Se recibe inmunotipificación de médula ósea por citometría de flujo con evidencia de una población inmadura (CD 45 positivo débil) de 94.1% de la celularidad total con fenotipo de blastos linfoides, sugestivos de Leucemia linfoblástica aguda de precursores B. Por lo que se inicia manejo quimioterápico según Protocolo BFM 2009.



Imagen 1 Coloración azulada de escleras

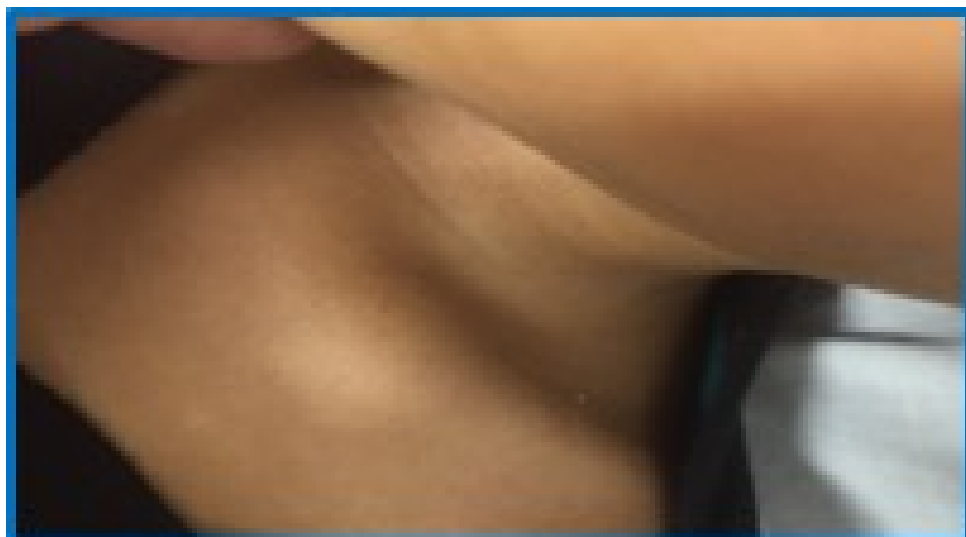


Imagen 2 Deformidad en clavícula izquierda secundaria a múltiples fracturas patológicas

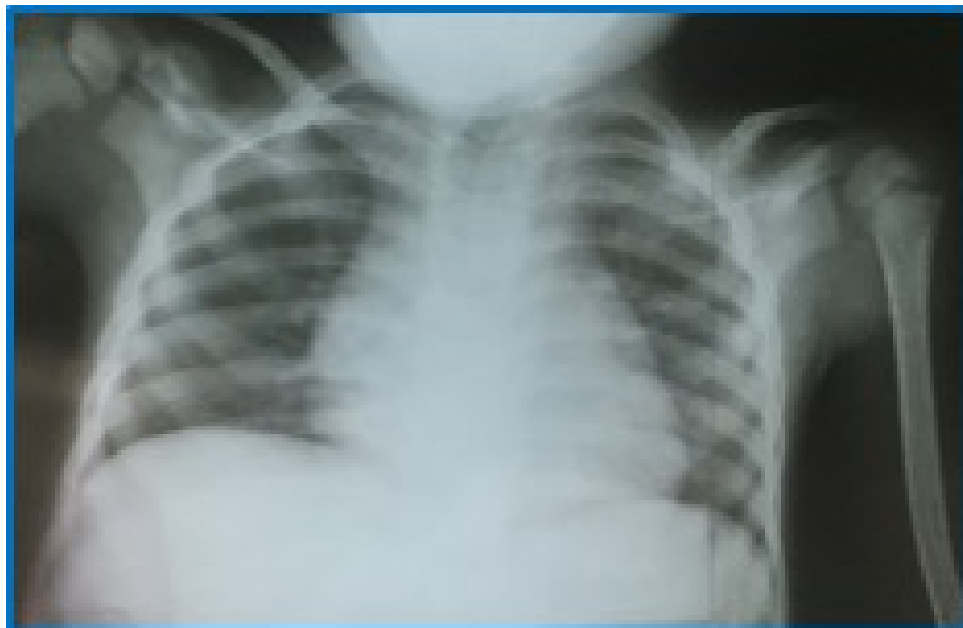


imagen 3 Radiografía de tórax. Evidencia de imágenes osteolíticas en huesos (clavículas).

III DISCUSIÓN

La osteogénesis imperfecta constituye un desorden generalizado del tejido conectivo poco frecuente, que se presenta en uno de cada 15.000-20.000 nacimientos. Sus principales manifestaciones se presentan a nivel óseo, generando fragilidad esquelética y alteraciones en el crecimiento (*Forlino & Marini, 2016; Marini & Cabral, 2016*). Inicialmente, se consideró que se trataba de un trastorno autosómico dominante causado por una mutación en los genes COL1A1 y COL1A2 (localizados en los cromosomas 17q21.31-q22 y 7q22.1, respectivamente), los cuales codifican para la formación de cadenas alfa 1 y alfa 2 del colágeno tipo I, proteína más abundante de la piel, tendones y hueso. Pese a que aproximadamente del 85-90% estaba causada por esta alteración, se ha descubierto que se trata de un desorden predominantemente asociado al colágeno (*Marini & Blisset, 2013*). Siete formas recesivas son causadas por defectos en genes cuyos productos proteícos interactúan con el colágeno. Finalmente, se han identificado genes donde el defecto primario se encuentra en la diferenciación osteoblástica (*Forlino & Marini, 2016*).

Esta patología se clasificaba inicialmente según las características clínicas y radiológicas (Clasificación de Sillence, 1979), sin embargo con los descubrimientos genéticos, se han relacionado con los defectos del colágeno. De esta manera, la tipo I (forma leve), se caracteriza por la deficiencia cuantitativa de un colágeno estructuralmente normal; mientras que las formas moderada (tipo IV), severa (tipo III) y letal (tipo II), se basan en mutaciones que alteran la estructura del colágeno (*Marini & Cabral, 2007*). El diagnóstico confirmatorio se realiza con el estudio genético, el cual se encuentra en proceso de realización a nuestro paciente y su familia.

El pronóstico de esta patología depende de su grado de severidad. La incidencia de fracturas varía según la edad y el nivel de actividad. No se conoce con exactitud si los pacientes con osteogénesis imperfecta tienen mayor riesgo de presentar enfermedades malignas. En la literatura hay pocos casos descritos de

asociación de esta patología con leucemia familiar (Glichrist & Shore, 1967), linfoma de Burkitt (Choi & Wechsler, 2005) y osteosarcoma (Maiya & Ramaswamy, 2002) en la población pediátrica.

Por su parte, las leucemias agudas, corresponden a una alteración producto de la expansión clonal en los distintos estadios de la hematopoyesis linfóide o mieloide. Constituyen el 97% de las leucemias en la infancia y de ellas el 75% se atribuye a la leucemia linfoblástica aguda. La asociación de este tipo de leucemia con translocaciones cromosómicas está bien descrita, por ejemplo: t (9; 22), con alteración del gen BCR ? ABL; t (4; 11), con alteración del gen MLL-AF4, entre otras.

Teniendo en cuenta los pocos casos reportados de esta asociación (LLA y osteogénesis imperfecta), podría tratarse de una ocurrencia aleatoria. Sin embargo, dado que el colágeno es un componente clave del microambiente hematopoyético, es posible que la alteración de la matriz extracelular haya perturbado la hematopoyesis, con la consecuente contribución a una transformación maligna (Choi & Wechsler, 2005). En nuestro caso, desde una perspectiva clínica, dicha condición subyacente del paciente no afectó su capacidad para tolerar y responder a la quimioterapia. En caso de continuar encontrando dicha asociación sería interesante ampliar estudios, que permitan establecer dicha relación genética.

REFERENCIAS

Choi SW, Wechsler DS. Burkitt lymphoma in a child with osteogenesis imperfecta. *Pediatric blood & cancer*. 2005 Nov;45(6):863-4. PubMed PMID: 15926161. Epub 2005/06/01. eng.

Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet (London, England)*. 2016 Apr 16;387(10028):1657-71. PubMed PMID: 26542481. Epub 2015/11/07. eng.

Gilchrist GS, Shore NA. Familial leukemia and osteogenesis imperfecta. *The Journal of pediatrics*. 1967 Jul;71(1):115-8. PubMed PMID: 5294018. Epub 1967/07/01. eng.

Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric hematology and oncology*. Fifth edition. ed. press Ea, editor 2011.

Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013 Aug;98(8):3095-103. PubMed PMID: 23771926. Pubmed Central PMCID: PMC3733862. Epub 2013/06/19. eng

Marini JC FA, Cabral WA, et al. . Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat*. 2007;28:209-221.

Maiya S GR, Ramaswamy R, et al. Osteosarcoma occurring in osteogenesis imperfecta tarda. *Int Orthop*. 2002;26:126-128.

MP Gutiérrez-Díez MMG, L Prieto Tato, JI Parra García, AM Bueno Sánchez. , Madrid. UOIHUdG. Osteogénesis Imperfecta: Nuevas Perspectivas. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013;4 (Supl).

Nishi M, Miyake H, Takeda T, Hatae Y. Congenital malformations and childhood cancer. Medical and pediatric oncology. 2000. Apr; 34(4):250-254. PubMed PMID: 10742060. Epub 2000/03/31. eng.