

Leucemia del Recién Nacido

Homero Rendón-García*

Gilberto Covarrubias-Espinoza**

Mario Alberto Ornelas-Sánchez***

Rebeca Rivera-Gómez***

RESUMEN

La leucemia congénita, es una enfermedad hematológica rara, se calcula aproximadamente 2.38 casos por cada 100000 nacimientos. En el síndrome de Down se incrementa el riesgo de desarrollar leucemia aproximadamente 20 veces más que la población normal, pueden desarrollar un cuadro denominado: leucemia transitoria o desorden mieloproliferativo transitorio; ambos pueden presentarse en el recién nacido, son de causa incierta y la evolución suele ser fatal.

Nosotros presentamos dos casos de leucemia del recién nacido que se han diagnosticadas en 27 años del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Palabras Clave: Leucemia Neonatal, niño, síndrome mieloproliferativo transitorio del recién nacido.

ABSTRAC

Congenital leukemia is are hematologic disease and represents about 2.38 cases in every 100,000 newborn infants. Down Syndrome have more risks to develop leukemia about 20 times than the healthy population. Leukemia and transitory myeloproliferative disorder syndrome, might be present on the newborn infants, both are unknown and the prognosis is poor.

We present two cases of leukemia of newborn infants that were diagnosed at the Hospital Infantil of the Estado of Sonora

Key Words: Neonatal Leukemia, child, myeloprolipherative transitory syndrome.

INTRODUCCIÓN

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora la frecuencia de procesos malignos en menores de un año es de 8.1%, durante un periodo de 20 años con una frecuencia de leucemia del recién nacido de 0.72% casos. La leucemia en el periodo

neonatal se define como aquella que ocurre en las primeras 4-6 semanas de vida puede integrarse en un curso clínico de leucemia congénita o un desorden mieloproliferativo transitorio de evolución y pronóstico indefinido. Nosotros describimos 2 casos de leucemia aguda de la etapa neonatal una de ellas desarrollada en un paciente con Síndrome de Down diag-

* Médico Adscrito al Servicio de Oncología.

** Jefe del Servicio de Oncología.

*** Residente de Oncología Pediátrica.

Sobretiros: Dr. Homero Rendón García, Servicio de Oncología Hospital Infantil del Estado de Sonora, Reforma Norte No. 355, Colonia ley 57, C.P. 83100, Teléfono 016622890600, Fax: 016622890603.

nosticados en 20 años del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Presentación de Casos Clínicos.

Caso 1

Femenina de 1 mes con antecedentes de importancia: Madre 41 años, Padre 37 años, hermanos 3, todos en aparente buen estado de salud. Primo-hermano con Síndrome de Down. Tío materno Cáncer de próstata. Religión testigos de Jehová. Producto de 5ta. gesta obtenido por vía abdominal por desprendimiento prematuro de placenta normo inserta, con datos de polihidramnios, presento asfixia perinatal, Apgar 4-8 requiriendo Presión Positiva Intermitente por 10 minutos. Peso al nacimiento 1.850 kgs, capurro 33.4SDG.

A su nacimiento fascies de Down, con petequias en todo el cuerpo; vómitos en pozos de café, distensión abdominal; precordio soplo holosistólico multifocal; horas después se agrega ictericia. Sus primeros estudios con biometría hemática con HB 13 Hto 36.2, leucocitos 13,300, neutrófilos 17%, linfocitos 69%, plaquetas 54,000, grupo sanguíneo O neg., BT 7.8, BI 4, glucosa 25, urea 22, creatinina 0.5, TGO 23, TGP 15, Na 138, K 3.9, Cl 105, Ca 8.7, TP 15, TPT 34; Su radiografía de abdomen con imagen de doble burbuja por lo que se sospecha de atresia duodenal, se le realiza derivación duodenoyeyunal sin complicaciones.

Cuatro semanas después es valorada por servicio de oncología encontrando palidez de tegumentos muy acentuada, sin nódulos subcutáneos ni adenomegalias, soplo cardiaco, hepato-esplenomegalia de 3cms debajo reborde costal, no pudiéndose precisar adecuadamente por la sonda de gastrostomía. La fórmula roja con biometría hemática Hb 6, Hto 18, leucocitos 38,900 linfocitos 20%, neutrófilos 9%, plaquetas 50,000, blastos 69%, El Frotis de Sangre Périfrica reportó mielocitos 0.5%, juvenil 1%, banda 3%, segmentados 27%, linfocitos 20.5%, normocitos 0.75%, monocitos 1%, blastos 46%, El Aspirado de Médula Ósea (Figura 1) con celularidad normal, megacariocitos ausentes, mielocitos 0.5%, juveniles 0.5%, linfocitos 3.75%, blastos 84.5%, de morfología mielomonocítica normoblastos 4.75%.

Se concluye una leucemia mielomonocítica, (M4) por morfología con inmunofenotipo con las siguientes anticuerpos monoclonales: CD7, CD38, CD41 y CD61 positivos, inmunofenotipo compatible a leucemia aguda megacarioblastica con expresión aberrante de CD7. Recibe valoración por cardiología sin auscultar soplos y ecocardiograma normal. Se diagnostica síndrome transitorio proliferativo del recién nacido, se maneja con prednisona por su posibilidad de involución espontánea.

Una semana después con buena evolución sin adenomegalias, hepatomeglia de 3cms, resto de exploración normal; su último control de biometría hemática HB 15.4, Hto 46.1, leucocitos 19300 Linfocitos 47%, Neutrofilos 51%, plaquetas 50,000, reticulocitos 0.8%; en el FSP descenso de los blastos a 26%, se continúa manejo con esteroide. Desafortunadamente el paciente abandonó el tratamiento, desconociéndose su evolución final.

tunadamente el paciente abandonó el tratamiento, desconociéndose su evolución final.

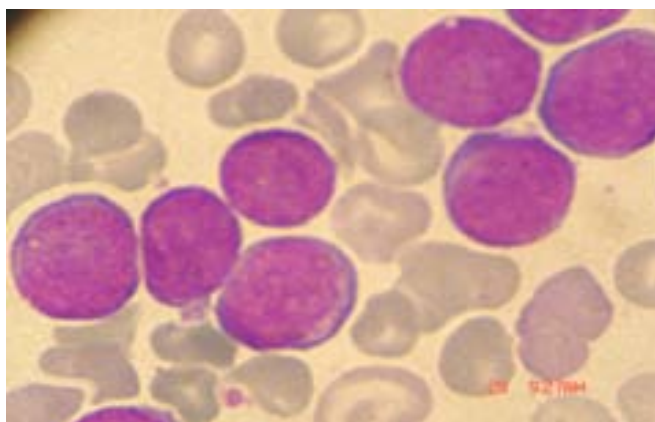


Figura 1: Médula ósea con presencia de blastos observada con microscopio de Luz a 100X 10X/18, con tinción de Wright.

Caso 2

Femenino, recién nacido con los siguientes antecedentes de importancia Madre de 29 años, sana, sin toxicomanías, gesta II, para II, en quien se detectó plaquetopenia moderada durante sus exámenes de rutina al momento de la hospitalización y quien cursó con preeclampsia de inicio posparto. El embarazo fue normo evolutivo con adecuado control. Se obtuvo por parto vaginal eutócico, apgar 9-9, 2,550kg. Requirió únicamente maniobras básicas de reanimación.

Se ingresó a neonatología por presentar lesiones purpúricas en sitios de presión, cara, tronco, abdomen, manos, pies y genitales hasta de 2cm. de diámetro. Ganglios axilares de 0.5cm., indurados. El resto de la exploración física fue normal. No fenotipo sindrómico, no visceromegalias, no púrpura húmeda.

Los exámenes de laboratorio iniciales mostraron: Hemoglobina 15.2gdl. Hematocrito 44.7%. Eritrocitos 3.8. Leucocitos: 222,200/mm³. Neutrófilos 78%. Linfocitos 22%. Plaquetas 8,000/mm³. Tiempo de protrombina 21.5sg. (Control 12.5sg.). Tiempo de tromboplastina 43.5sg. (Control 31.3sg.). El reporte de infecciones TORCH solicitado por alteraciones hematológicas del recién nacido fue negativo.

El frotis de médula ósea inicial (Figura 2): Celularidad aumentada +++, Megacariocitos ausentes. Serie blanca: Mielocitos 8%, Juveniles 1.5%, Bandas 1%, Segmentados 3.75%, eosinófilos 0.5%, Linfocitos 21.5%, Blastos 52.75%. de tipo indiferenciados con muy escasos gránulos y blastos agranulares de tipo L2. Serie Roja: Normoblastos 3.5%. Realizando el diagnóstico de Leucemia Aguda a descartar origen bifenotípico. El inmunofenotipo reportó CD22 positivo débil 20%, CD33 positivo 84%, CDDR positivo 63%, CD 13 positivo 63%, CD 34 positivo 18%, CD3 negativo, CD 79a negativo, Mieloperoxidasa negativo, CD7 neg., CD3 neg., CD 5 neg., CD 20 neg., CD 19 neg., CD 10 neg. Inmunofenotipo compati-

ble con leucemia mieloblastica aguda indiferenciada (French American British: M0).

Se realizó citoquímico de líquido cefalorraquídeo normal con aplicación de triple terapia intratecal a dosis convencional para la edad y la citocentrífuga sin blastos, considerándose SNC etapa 1. Radiografía sin ensanchamiento del mediastino. Se catalogó como paciente con leucemia congénita de muy alto riesgo por factores pronósticos (edad menor de 1 año, hiperleucocitosis).

Se manejó con soluciones parenterales para hiperhidratación y alcalinización urinaria, antibióticos de amplio espectro por un proceso de celulitis en la pared abdominal. El tratamiento de inducción a la remisión incluyó: Hidrocortisona, Vincristina y Doxorrubicina en el día 1, Citarabina a infusión continua x 4 días.

La evolución fue tórpida: mucositis, neutropenia y plaquetopenia por quimioterapia. Síndrome de lisis tumoral: Ácido Úrico 3.6 mg/dl, Calcio 4 mg/dl, Fósforo 8.9 mg/dl, Magnesio 2.7 mg/dl, Sodio 133 meg/Lt, Potasio 3 meg/Lt, Bilirrubina directa 10 mg/dl, Bilirrubina indirecta 3 mg/dl. TGO 30 U/Lt, TGP 16 U/Lt. Fosfatasa alcalina 510 U/Lt, Deshidrogenasa láctica 6021 U/Lt.

Recibiendo manejo para estas complicaciones, sin embargo una semana después presenta hemorragia pulmonar, choque cardiogenico y paro cardiaco irreversible.

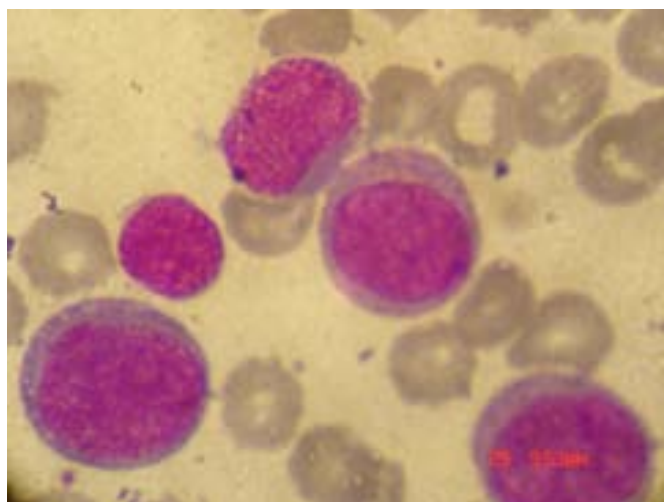


Figura 2: Médula ósea con presencia de mieloblastos observada con microscopio de Luz a 100X 10X/18, con tinción de Wright.

DISCUSIÓN

La leucemia congénita, es una enfermedad hematológica rara, de causa incierta se calcula aproximadamente 2.38 casos por cada 100000 nacimientos¹. A esta edad, el cáncer mas frecuente de la etapa neonatal es el neuroblastoma, seguido por leucemias, sarcomas y tumores cerebrales, se ha mencionado, un comienzo intrauterino, desde la hematopoyesis embrionaria, iniciada, en la tercera semana de fertilización del

mesenquima indiferenciado del saco vitelino¹ posiblemente con una interacción compleja entre la predisposición y exposición a agentes exógenos con potencial leucomogénico. Factores como la exposición materna a radiación, dieta con bioflavonoides, tabaquismo materno, drogas, Síndromes de Bloom, neurofibromatosis, Anemia de Fanconi y Síndrome de Down, son factores de riesgo capaces de desarrollar este tipo de problema.

La lesión cromosomica por activación de oncogenes es un evento frecuente en la patogénesis de la leucemia, se reporta en la trisomía 21 del Síndrome de Down como el defecto cromosómico mas frecuente. En neonatos en un 50% de los pacientes se reportan las traslocaciones t(4:11); t(11:19), con lesión en el cromosoma 11q23 en un 80%, como parte del reordenamiento MLL (Leucemia Linaje Mixto) conocido como factor de mal pronostico implicado en la leucomogenesis⁴. Los tipos de leucemia más comunes en el neonato son de origen mieloide (62%) de subtipos M4, M5 y M7 de la clasificación French American British (FAB) diagnosticada en pacientes con síndrome de Down.

Las leucemias linfoblásticas aguda congénitas ocupan aproximadamente un 21% son de muy mal pronóstico con una sobrevida menor a 10% en muchas series². La morfología FAB corresponde mas frecuentemente a morfología L1 y L2, se puede por inmunofenotipo identificar CD10 negativo, HLA-DR y CD19 (PRE B TEMPRANA) frecuentemente suelen ser de linaje mixto. El peor pronostico se atribuye a leucocitosis mayor de 100,000, involucro extramedular, mecanismo de droga resistencia y anormalidad cromosomica de mal pronostico.

La historia natural de la leucemia neonatal tiene un cuadro clínico gestacional que suele acompañarse de hepatoesplenomegalia, hidrops, y datos de polihidroamnios signos de sospecha prenatal. Es frecuentemente conocida por un curso clínico fatal su presentación mas frecuente se asocia a hiperleucocitosis, hepatoesplenomegalia, otros datos pueden ser petequias, equimosis relacionadas a trombocitopenia. leucemia cutis o infiltración de nódulos subcutáneos 0.2-5mm de diámetro color azul a púrpura o café a roja denominados cloromas en un 25-30%¹. Se asocia a morfológica mieloide (mielomonocítica, monoblastica), en el subtipo FAB M4, M5 de las leucemias mieloblastiicas.

Suele evolucionar en forma complicada por falla respiratoria en relación a hemorragia pulmonar, secundaria a trombocitopenia o síndrome estasis leucémica complicada con atelectasias, datos neurológicos por involucro al SNC, se puede detectar abombamiento de la fontanela por infiltración leucémica o sangrado intracraneal. Los factores cromosómicos mencionados, la carga tumoral con que se presentan y el inmunofenotipo son características que determinan mal pronóstico en la evolución de la leucemia congénita.

Leucemia y síndrome de Down.

Es bien conocido que el Síndrome de Down tiene un riesgo mayor de desarrollar leucemia calculado aproximada-

mente 20 veces más con los individuos normales asociado en un 25% a Leucemia Mieloblastica Aguda puede confundirse con síndromes mieloproliferativos transitorios. A diferencia de la leucemia congénita en los casos de síndrome mieloproliferativo transitorios del recién nacido se a ubicado en un curso de evolución impredecible por la posibilidad de remisión espontánea en un mecanismo no muy claro.

El Síndrome de Down en etapa neonatal puede desarrollar un desorden mieloproliferativo, clínica y morfológicamente indistinguible de la leucemia se denomina: leucemia transitoria, desorden mieloproliferativo transitorio, mielopoyesis transitoria anormal, leucemia transitoria congénita^{2,4}. Estos neonatos suelen presentar leucemia mieloide megacariocítica M7 (Leucemia megacarioblastica), que suele desaparecer en el primer mes de vida, se presenta con hepatoesplenomegalia, con leucocitosis y blastos en medula ósea, suele haber hemoglobina baja, normal o elevada, acompañarse de hidrops fetal, derrame pleural, o falla cardíaca².

Algunos casos remiten de forma espontánea, por un mecanismo desconocido, pueden llegar a presentar recaída mas adelante en un 33% de los casos; su morbi-mortalidad esta en relación a cuadros de sepsis, hemorragia, coagulación intravascular diseminada, síndrome de hiperviscosidad, falla cardíaca y muerte.

El Laboratorio muestra trombocitopenia, la medula ósea tiene blastos de tipo megacarioblasticos, a la microscopia de luz, la inmunohistoquímica incluye factor VIII, glicoproteína IIb, IIIa, positivos y presencia de peroxidasa plaquetaria por microscopia electrónica. El inmunofenotipo marca positividad para CD 41. Otras anomalías que pueden desarrollar los niños con Síndrome de Down son anomalías eritroides como: diseritropoyesis, eritroleucemia, o policitemia.

En el primer caso reportado la vigilancia y apoyo de

sostén en el tratamiento de la leucemia, permitió una reducción de los blastos únicamente con la conducta expectante, sin requerir tratamiento intensivo con quimioterapia, y enfermedad en remisión parcial, como se ha reportado en pacientes con fenotipo síndrome de Down mosaicos o trisomías puras por lo que se recomienda no dar tratamiento intensivo, por las posibilidades de remisión espontánea⁵. Aunque la característica de regresión espontánea en el síndrome mieloproliferativo transitorio, las células leucémicas suelen desaparecer en los primeros dos meses retornando a lo normal haciendo limitante su tratamiento, sin embargo; a pesar de esto suelen fallecer por complicaciones directas como sepsis, hemorragia, falla cardíaca, coagulación intravascular, síndrome de hiperviscosidad o bien desarrollar en forma tardía un nuevo desorden hematológico 33% de los casos^{2,5}. Por lo cual se considera amerita una vigilancia estrecha ante esta evolución indeterminada como evento inicial, recaída por leucemia o sobrevida después de quimioterapia. Desafortunadamente este paciente con Síndrome transitorio proliferativo del recién nacido reportado abandono el tratamiento desconociendo su evolución final.

El tratamiento de la leucemia del recién nacido suele ser controversial algunos casos han recibido dosis bajas de quimioterapia a base de citarabina con buenos resultados, La evolución fatal a pesar de la respuesta parcial del tratamiento en el segundo caso, de muestra la evolución reportada en las series aisladas de casos, como claridad de las condiciones biológicas moleculares de mal pronóstico con que los niños de la etapa neonatal se presentan, esto aunado a la baja tolerancia del recién nacido a los tratamientos con quimioterapia, determinan un curso desfavorable progresivo por toxicidad siguiendo siendo la piedra angular en la muerte en el 90% de los recién nacidos con leucemias mieloblasticas congénitas lo cual confirma el mal pronóstico de las leucemias del recién nacido.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bayoumy M; Wynn Tung; Jamil A; and cols, Prenatal Presentation Supports the in utero development of congenital leukemia: A case report. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 2003; 148-52.
- 2.- Hart Isaacs, Fetal and neonatal leukemia: A case report. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 2003; 25: 348-61.
- 3.- Badhe PB, Sane SY; Congenital leukemia. Organ involvement in six autopsy cases. *J Postgraduate Medicine*. 1992; 38, 127-9.
- 4.- Sethi RS, Sethi A, Congenital leukemia. *Ind Ped*, 2002; 39; 497-500.
- 5.- Del Olmo HM, Cardiel-M LE, Verduco M y cols; Un caso de leucemia congénita y revisión del tema. *Rev Mex Pediatr*. 2002; 69 (5); 201-5.
- 6.- Pui CH. Childhood Leukemias. *N Engl J Med* 1995; 24; 1618-30.
- 7.- Félix CA, Lange BJ. Leukemia in Infants. *The Oncologist*. 1999; 4; 225-40.
- 8.- Pierce MI. Leukemia in the newborn infant. *J Pediatr*. 1959; 54(5); 691-706.
- 9.- Lietman SP, Acute myelogenous leukemia in children: A preliminary report of combination chemotherapy. *J Pediatr*. 1976; 88: 125-30.
- 10.- Vilá Bastida P, Oliveras Olive, Díaz de Heredia Rubio y cols. Síndrome mieloproliferativo transitorio neonatal em ausencia de Síndrome de Down. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61 (6): 546-50.
- 11.- Shashi N, Sunita S, Jagdish C, Clinico-Hematological profile of congenital leukemia. *The Indian Journal Pediatrics*. 2004; (71), 927-8.
- 12.- Chu JY, O'Connor DM, Gale GB and cols. Congenital Leukemia: Two Transient Regressions Without Treatment in One Patient. *Pediatr* (71) 1983; 277-9.