



Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica con poliquimioterapia sin hemoderivados en niños Testigos de Jehová

Guadalupe Tenorio Guajardo***, Victoria Eugenia Ferrer-Argote,* Glender-Díaz Walter,** Juan Collazo-Jaloma*

RESUMEN

Introducción: La poliquimioterapia citorreductora (PC) permite altas tasas de remisión de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) pediátrica (LALP), pero requiere apoyo intensivo con hemoderivados para combatir las citopenias secundarias a la LAL y su tratamiento. Los Testigos de Jehová, que no aceptan hemoderivados por motivos religiosos, representan un reto terapéutico y ético recibiendo habitualmente sólo tratamiento paliativo, generalmente ineficaz. Por otro lado, los estimulantes de la hematopoyesis (EH) podrían permitir estrategias de PC sin hemoderivados (PCSH). **Objetivos:** Valorar la posibilidad de inducir remisión de la LAL asociando PCSH y estimulantes de la hematopoyesis en niños Testigos de Jehová. **Material y métodos:** Se estudiaron cuatro niños Testigos de Jehová con LAL de alto riesgo, administrándoles PC (vincristina, daunorrubicina, prednisona, bleomicina, L-asparaginasa, metotrexato) y terapia de apoyo con estimulantes de la hematopoyesis (eritropoyetina, filgrastim, interleucina-11, hierro, B12). **Resultados:** Tres integraron remisión completa y una falleció de anemia. **Conclusiones:** Dado que es posible implementar estrategias para lograr la remisión de la LAL pediátrica sin utilizar hemoderivados, asociando estimulantes de la hematopoyesis a la PC, parece injusto negar sistemáticamente PC a los Testigos de Jehová con LAL pediátrica. Dichas estrategias deben adaptarse a cada paciente; las utilizadas por nosotros son seguramente perfectibles, pero abren nuevos horizontes al uso de PCSH de las hemopatías malignas en pacientes que por motivos religiosos se niegan a ser transfundidos.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda, niños, poliquimioterapia sin hemoderivados, Testigos de Jehová.

ABSTRACT

Introduction: Combination chemotherapy (CC) induces high remission rates in pediatric ALL (PALL) but requires intensive support with blood derivatives for the anemia and hemorrhages secondary to the ALL and the CC. Jehovah's Witnesses (JW), who refuse blood transfusions (BT) for religious reasons, pose a therapeutic and ethical challenge and usually receive compassionate treatment with poor results. On the other hand, stimulating agents of hematopoiesis (SAH) might allow the elaboration of strategies to give CC without BT (CCWBT). **Objectives:** To evaluate the possibility of inducing remission of PALL associating CCWBT and SAH in JW. **Materials and methods:** Four children with high-risk PALL received CC (vincristine, daunorubicin, bleomycin, L-asparaginase, prednisone, methotrexate) and SAH (erythropoietin, G-CSF, interleukin-11, iron, B12). **Results:** Three children achieved complete remission in 4-8 weeks and one died of anemia. **Conclusions:** It seems unfair to deny systematically CC to JW with PALL since it is possible to induce its remission combining CCWBT and SAH. The therapeutic strategies must be adapted to each patient. The strategies used by us can certainly be improved but they show new horizons for the treatment of hematologic malignancies using CCWBT in patients that will rather die than accept blood transfusions.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia, children, combined chemotherapy without blood transfusions, Jehovah's Witnesses.

* Servicio de Hematología, Hospital General de México.

** Hospital Ángeles del Pedregal.

*** Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México

Recibido para publicación: 24/09/08.

Aceptado: 21/01/09.

INTRODUCCIÓN

El advenimiento de la poliquimioterapia citorreductora (PC) ha cambiado radicalmente el pronóstico de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) en las últimas décadas, sobre todo en los niños, en quienes de ser una enfermedad mortal a corto plazo, ha pasado a ser un padecimiento controlable, incluso curable, con altas tasas de remisión completa (RC).^{1,2} Su uso requiere, sin embargo, de un programa de apoyo intensivo de hemoderivados para controlar las citopenias graves secundarias tanto al reemplazo del tejido hematopoyético normal de la médula ósea por las células de la LAL, como al tratamiento con PC.³ Los pacientes Testigos de Jehová, que por creencias religiosas no aceptan el uso de transfusiones sanguíneas, representan un verdadero reto tanto ético como terapéutico para el equipo médico por el riesgo de anemia y hemorragias potencialmente fatales, de muy difícil control sin hemoderivados, por lo que el tratamiento de estos pacientes es casi siempre paliativo y el pronóstico malo, siendo muy escasos los reportes de tratamiento con PC sin hemoderivados en ellos.⁵⁻⁷ Sin embargo, el hecho de que la LAL pueda responder a medicamentos no necesariamente mieloablativos, como la prednisona, la vincristina o la L-asparaginasa,² y la disponibilidad de agentes estimulantes de la hematopoyesis como la eritropoyetina,⁴ los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G) y macrófagos (FEC-GM)^{5,8,9} y la interleucina-11,^{10,11} permiten concebir la posibilidad de elaborar protocolos individualizados, utilizando tratamiento de primera línea para estos pacientes. Presentamos aquí nuestra experiencia con cuatro casos de LAL pediátrica de alto riesgo, tratados con este tipo de terapia.

El objetivo de este trabajo fue valorar la posibilidad de inducir la remisión de la LAL con PC de primera línea y agentes estimulantes de la hematopoyesis (EH) sin apoyo de hemoderivados en niños cuyos padres no aceptan las transfusiones de hemoderivados por motivos religiosos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Realizamos un estudio prospectivo, incluyendo a cuatro niños Testigos de Jehová con LAL, tres del sexo masculino y una del femenino, con edades entre seis y 13 años, cuyos padres rechazaron de manera absoluta el uso de cualquier hemoderivado para su tratamiento. El primero, de hecho, había sido dado de alta de otra institución por ese motivo. Era portador de una LAL-L1 tumoral e hiperleucocitaria, en recaída postra-

Cuadro I. Datos iniciales de los pacientes, factor de riesgo y respuesta al tratamiento.

Caso	Sexo	Edad ⁺	Ane	Hem	Inf	Bazo ⁺⁺	Hígado ⁺⁺	CTBC	PS	FAB	EMCL	Otros	FR	Resp	
No. 1	M	10/8	pos	neg	neg	18	1	7.2	165.55	61.0	L1	1.8	—	A	RC
No. 2	M	6	pos	pos	neg	6	1	4.9	23.25	22.0	L3*	1.1	t{8:14} neg	A	RC
													Alts citogenéticas		
													+*		
													DHL 4705U		
No. 3	M	13	pos	neg	neg	2	2	4.6	14.54	23.9	L2	1.1	—	A	RC
No. 4	F	6	pos	pos	neg	2	2	4.9	36.27	30.0	L3*	1.1	t{8:14} neg	A	F

Abreviaturas: Ane = Anemia. Hem = Hemoglobina en g/dL. CTBC = Cuenta total de blastos circulantes x 10⁹/L.

PS = Plaquetas sanguíneas x 10⁹/L. FAB = Clasificación Franco-Américo-Británica. EMCL = Estimado de la masa de células leucémicas.

FR = Factor de riesgo del grupo BMF = 0.2 x log (número de blastos circulantes/UL + 1) + 0.06 x cm del hígado por debajo del borde costal + 0.04 centímetros del bazo por debajo del borde costal.

Resp = Respuesta: RC = Remisión completa, F = Fracaso.

M = Masculino. F = Femenino. pos = Positivo. neg = Negativo. A = Alto.

+ Edad en años/meses. ++ Bazo e hígado en cm por debajo del borde costal.

* 46,XY = 21m, 46,XY,del(21)(Q.21.1) = 1m, 45,X = 1m, 45,XY,9,-10-22,-22 = 1m.

tamiento sólo con glucocorticoides por el rechazo a los hemoderivados. Los datos iniciales de los pacientes se resumen en el *cuadro I*. Los cuatro se consideraron de alto riesgo por la carga de células leucémicas de acuerdo con los criterios del grupo BMF.¹²

Otros factores de riesgo observados fueron: el primero, portador de la carga tumoral más elevada, era mayor de 10 años; el segundo tenía numerosas alteraciones citogenéticas, DHL muy elevada y morfología de LAL-L3, aunque no se encontró t {8:14}. El tercero tenía 13 años y morfología de LAL-L2 y la cuarta tenía también morfología de LAL-L3, nuevamente sin t {8:14}. El tratamiento de inducción, que se resume en el *cuadro II*, corresponde al esquema habitual para este padecimiento salvo por la bleomicina (BLEO) que se agregó al tratamiento del primer paciente ante una respuesta casi nula de la esplenomegalia que presentaba, y fue seguida de una disminución > 60% en una semana, por lo que se decidió continuar su uso en los casos subsecuentes, que también tenían carga elevada de células leucémicas¹². Como tratamiento de apoyo recibieron 4,000-24,000U/d de eritropoyetina (EPO), 150-300 µg de factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) cada 24-48 horas, interleucina-11 (IL-11) 80 µg/d y hierro intravenoso 100-200 mg/d.

Cuadro II. Tratamiento de inducción a la remisión.

Prednisona 60 mg/m ² /d VO (d 1-28)
Vincristina 1.4-2.0 mg/m ² IV (d 1, 8, 15, 22)
Daunorrubicina 40 mg/m ² IV (d 1, 8, 15, 22)
L-asparaginasa 10,000 U/m ² IM (d 14-23)
Bleomicina 10U/m ² IV (d 1, 8, 15, 22)
Metotrexato 12 mg IT (d 1, 14, 28)
Hidrocortisona 100 mg IT (d 1, 14, 28)

Abreviaturas: d = Día. VO = Vía oral. IV = Vía intravenosa. IM = Vía intramuscular. IT = Intratecal.

Cuadro III. Tratamiento de apoyo.

rHu EPO 4,000-24,000 U/d SC
FEC-G 150-300 µg/d SC
IL-11 2.5 mg/d SC
Fe 100-200 mg/d IV
O ₂

Abreviaturas: rHu EPO = Eritropoyetina humana recombinante. FEC-G = Factor estimulante de colonias de granulocitos. IL-11 = Interleucina 11. d = Día. SC = Vía subcutánea. IV = Vía intravenosa.

Tres de los cuatro pacientes completaron el tratamiento con buena tolerancia, habiendo sido necesario, sin embargo, hacer algunos ajustes del esquema por las citopenias. Al primero hubo que posponerle sólo la tercera dosis de daunorrubicina por anemia importante (4.4 g/dL). El segundo inició únicamente con prednisona y vincristina por la anemia y trombocitopenia profundas. A la segunda semana se asoció la bleomicina y hubo que esperar la recuperación de la cifra de plaquetas, que se elevaron a 40 x 10⁹/L tras la administración de dos dosis de interleucina-11, antes de iniciar la daunorrubicina, habiendo completado todo el esquema salvo por la L-asparaginasa que debió suspenderse a la séptima dosis por reacción alérgica. Este paciente recibió, además, apoyo con B12 y ácido fólico ante datos de glositis y cambios megaloblásticos en la médula, ya sin blastos, con lo que, a pesar de la acción mielotóxica de la daunorrubicina, finalmente corrigió la anemia. El tercer paciente recibió el esquema completo sin incidentes. La cuarta paciente recibió sólo prednisona y una dosis de vincristina. Pese de la importancia de la anemia, los requerimientos de oxígeno (O₂) fueron mínimos.

RESULTADOS

Tres de los cuatro pacientes integraron remisión medular tras cuatro semanas de tratamiento (rango de 28-31 días). La cuarta falleció a consecuencia de una anemia profunda a los ocho días, habiendo recibido únicamente prednisona y una dosis de vincristina. Tras alcanzar la remisión completa (RC), el paciente número 1 inició su consolidación con Ara-c, 6-MP ciclofosfamida y dosis altas de metotrexato con rescate con ácido folínico, siguiendo el esquema del grupo BMF,¹³ mismo que continuó en otra institución en su lugar de origen. El paciente número 2 presentaba escasos blastos circulantes a la segunda semana de tratamiento y a la cuarta semana integró remisión medular con hemoglobina (Hb) de 5.3 g/dL aun habiendo integrado remisión completa un mes después, cuando la Hb alcanzó finalmente niveles normales. Fue dado de alta para continuar su tratamiento en otra institución en su lugar de origen. El tercero alcanzó la remisión completa a los 28 días. Ninguno de los tres presentó hemorragias y las infecciones se controlaron con antibióticos. En cuanto a su evolución posterior, el primero tiene una supervivencia libre de enfermedad de (SLE) de cinco años 10 meses; los otros dos recayeron al año y fallecieron por actividad de la leucemia.

DISCUSIÓN

Estos resultados demuestran que, aunque no es fácil, sí es posible implementar estrategias para lograr la remisión de la LAL pediátrica, aun de alto riesgo, como en los casos presentes, en una proporción importante de pacientes sin utilizar hemoderivados, asociando a la PC agentes estimulantes del tejido hematopoyético. El tratamiento debe adaptarse cuidadosamente a la situación de cada paciente, extremando la vigilancia para evitar o atender a tiempo cualquier complicación no sólo por anemia o hemorragias, sino por infecciones que puedan llevar a un desenlace fatal. Aunque en los casos de este estudio es difícil comparar la evolución posterior por haber sido tratado cada uno de los que integraron remisión completa (RC) en distintas instituciones y con distintos criterios, la larga supervivencia libre de enfermedad del primero y aun las de un año de los otros dos parecen satisfactorias por tratarse de enfermos con LAL de alto riesgo. La posibilidad de aceptar el reto de tratarlos de acuerdo con sus convicciones y no negarles sistemáticamente el acceso a la quimioterapia de primera línea nos la dan, por un lado, agentes como los corticosteroides y la vincristina, que son eficaces para la LAL sin ser mieloablativos y que pueden utilizarse solos al inicio e ir agregando los agentes citotóxicos como los antracíclicos cuando la médula empieza a responder, aunque uno de nuestros pacientes toleró la daunorrubicina desde el principio del tratamiento.

Por otro lado, el advenimiento de los agentes estimulantes de la hematopoyesis como la eritropoyetina,^{4,5,7,8} los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G)^{8,9} y la interleucina-11^{10,11} de más reciente introducción, son valiosos auxiliares para acelerar la recuperación medular. Finalmente, aunque las estrategias utilizadas en estos casos son perfectibles, abren nuevos horizontes al uso de PC sin hemoderivados para las hemopatías malignas en pacientes como los Testigos de Jehová que rechazan las transfusiones sanguíneas por motivos religiosos, pero buscan opciones terapéuticas que les permitan tener acceso a la quimioterapia de primera línea para sus padecimientos oncológicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig W-D, Henze G, Gadner H, Odenwald E, Riehm H. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia* 2000; 14: 2205-2222.
- Lanningham FH, Kun LE, Reddick WE, Ogg RJ, Morris EB, Pui CH. Childhood central nervous system leukemia: Historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology* 2007; 49: 873-888.
- Christensen MS, Heyman M, Möttönen M, Zeller B, Jonmundsson G, Hasle H. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001. *Br J Haematol* 2005; 131: 50-85.
- Bohlius J, Langensiepen S, Schwager G, Seidenfeld J, Piper M, Bennet C, Engert A. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: Results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 489-498.
- Blüters-Sawatzki R, Bertram U. Introduction of erythropoietin in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in a patient of Jehovah's Witnesses persuasion: A case report. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20 (suppl): 23-25.
- Takeuchi S, Utsunomiya A, Makino T, Shimotakahara S, Takatsuka Y, Kawabata H, Nakashima A. Successful treatment for acute lymphoblastic leukemia without blood. *Am J Hematol* 1999; 60: 168-169.
- Bueno J, Zuazu J, Villalba T, Juliá A. Acute leukemia in Jehovah's Witnesses. *Sangre (Barc)* 1999; 44: 381-382.
- Kaito K, Kobayashi M, Sakamoto M, Shimada T, Masuoka H, Nishiwaki K, Saeki A, Sekita T, Otsubo H, Hosoya T. Combination therapy with G-CSF, M-CSF and EPO: Successful treatment for acute myelogenous leukemia without blood transfusion at lower medical costs. *Acta Haematol* 1998; 100: 57-60.
- Dalal S, Boddapati M, Lowery MN, Veillon DM, Glass J, Munker R. Treatment of acute myeloid leukemia in a Jehovah's Witness. *Ann Hematol* 2006; 85: 407-408.
- Cripe L, Rader K, Tallman M, Gordon M, Paietta E, Bennett J, Neuber D, Litzow M, O'Brien T, Rowe J. Phase II trial of subcutaneous recombinant human interleukin 11 with subcutaneous recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with acute myeloid leukemia (AML) receiving high-dose cytarabine during induction: ECOG 3997. *Leukemia Res* 2003; 30: 823-827.
- Bhatia M, Davenport V, Cairo MS. The role of interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors, lymphoma, acute myeloid leukemia and bone marrow failure syndromes. *Leukemia & Lymphoma* 2007; 48: 9-15.
- Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Hiddemann W, Sauter S, Henze G, Zimmermann M, Lampert F, Havers W, Niethammer D. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994; 84: 3122-3113.
- Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig WD, Yakisan E, Zimmermann M, Mann G, Chott A, Ebelt W, Klingebiel T, Graf N, Kremens B, Müller-Weihrich S, Plüss HJ, Zintl F, Henze G, Riehm H. Improved Treatment Results in Childhood B-Cell Neoplasms With Tailored Intensification of Therapy: A Report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; 94: 3294-3306.

Correspondencia:

Dra. Victoria Eugenia Ferrer-Argote
Hospital General de México
Servicio de Hematología, U204
Dr. Balmis 148
Col. Doctores
06426 México, D.F.
E-mail: victoriaferrerargote@yahoo.com