

CASO CLÍNICO PATOLÓGICO

Editora invitada: Y. Rocío Peña-Alonso

Niño con leucemia no linfoblástica aguda
e hiperleucocitosisGlenda Juárez-Caballero¹, Ma. de Lourdes Cabrera-Muñoz², Sergio Gallegos-Castorena¹,
Teodoro Muñoz-Ronquillo¹

*Departamentos de ¹Oncología y ²Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.***Resumen de la historia clínica**

Niño de 10 años de edad procedente de Coyuya, Guerrero, quien acudió a un hospital infantil de tercer nivel de atención con los siguientes datos: presencia de nódulos cervicales bilaterales de 20 días de evolución, de aparición súbita y crecimiento progresivo, sin hiperemia ni cambios en la temperatura local; al mismo tiempo presentó astenia, adinamia y palidez, inicialmente en cara y posteriormente generalizada que se exacerbó una semana antes. Dos semanas previas a su ingreso presentó disfonía progresiva que al momento del ingreso le impedía hablar. Diez días antes comenzó con dolor abdominal tipo cólico localizado en hipogastrio con irradiación bilateral a hipocondrios que se exacerbaba a la palpación; también presentó edema palpebral no doloroso sin predominio de horario. Tres días antes se agregó al cuadro dermatosis caracterizada por máculas violáceas de aproxima-

damente 2.0 mm de diámetro, en cara, tórax y brazos. Cuatro días antes de su ingreso estuvo hospitalizado en su lugar de origen; sin embargo, acudió al hospital por sus propios medios y el resumen clínico no mencionaba el tratamiento instituido. Entre sus antecedentes destaca padre campesino y fumador. El resto de los antecedentes heredofamiliares, perinatales y personales patológicos carecen de importancia para el padecimiento actual.

Exploración física: peso 35.5 kg (p50), talla 132 cm (p10), frecuencia cardiaca 112 por minuto, frecuencia respiratoria 18 por minuto, tensión arterial 110/70 mm Hg, afebril, despierto, reactivo, presentaba palidez generalizada, petequias de 1.0 a 2.0 mm de diámetro en cara, tórax, brazos y abdomen, oídos sin alteraciones, hiperplasia gingival e hipertrofia de amígdalas palatinas grado III. Cuello con aumento de volumen bilateral a expensas de nódulos móviles, no dolorosos, sin cambios de coloración ni temperatura. También se encontraron nódulos supraclaviculares de 0.5 cm de diámetro, duros y dolorosos a la palpación. A la auscultación precordial, soplo sistólico grado II en segundo espacio intercostal izquierdo, campos pulmonares bien ventilados; abdomen blando, sin dolor a la palpación, borde hepático a

Solicitud de sobretiros: Glenda Juárez Caballero, Departamento de Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez Núm. 162, Col. Doctores, C.P. 06720, México, D. F. México.

Fecha de recepción: 22-03-2007.

Fecha de aceptación: 22-03-2007.

8, 7 y 7 cm por debajo del borde costal, bazo a 5, 5 y 6 cm por debajo del borde costal. Adenomegalias inguinales bilaterales de tamaño no especificado. Examen neurológico sin alteraciones. El resto de la exploración física, sin datos relevantes. Se solicitaron estudios de laboratorio y aspirado de médula ósea (Cuadro 1).

El tratamiento inicial consistió en ayuno, soluciones para hiperhidratación a 3 000 mL/m²sc/día con 50 mEq/L de bicarbonato de sodio; alopurinol 300 mg/m²sc/día. Se le transfundieron cuatro U/m²sc de concentrado de plaquetas.

A su ingreso, mediante frotis de sangre periférica se estableció el diagnóstico morfológico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) L2, posteriormente se cambió el diagnóstico por el de leucemia no linfoblástica aguda (LNLA). Se tomó aspirado de médula ósea, cuyo informe de inmunohistoquími-

ca fue: tinción de PAS positiva, mieloperoxidasa y sudán negro negativos en las células neoplásicas.

El paciente presentó datos de dificultad respiratoria por lo que se agregó: oxígeno suplementario en mascarilla facial (FiO₂ 40%) a 15 L/min, dosis única de dexametasona 2 mg intravenosa (IV) y posteriormente 0.25 mg/kg/día, y ranitidina 1 mg/kg/ IV cada ocho horas.

Se indicó leucoféresis, la cual se pospuso debido a que no se pudo colocar un catéter de Mahurkar ya que el paciente presentaba tiempos de coagulación prolongados y plaquetopenia (Cuadro 1). Se inició tratamiento con plasma fresco congelado 10 mL/kg/día en dos dosis, que se transfundió en seis horas, y una dosis de 5 mg IV de vitamina K. La biometría de control mostró disminución de la cuenta de leucocitos por lo que se difirió de nuevo la leucoféresis (Cuadro 1).

Cuadro 1. Exámenes de laboratorio

	Ingreso	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Hb (g/dL)	7.7	7.6	6.5		7.1	8.6
Htc (%)	20.1	19.2	17.3		17.9	16.0
Leuc/mm ³	211 000	120 000	128 500		157 500	420 000
Bandas (%)					87%	
Plaquetas/ mm ³	78 000	110 000	75 000		107 000	296 000
Na (mEq/L)	140	138		133	132	135
K (mEq/L)	3.1	5.3		2.4	2.7	3.9
Cl (mEq/L)	101	94		85	89	82
Ca (mg%)	8.0	6.6		8.2	9.4	8.8
P (mg%)	1.7	1.8		1.0	1.8	1.4
Mg (mg%)		2.3			2.8	2.7
Glucosa (mg%)	121	165			173	61
Urea (mg%)	12	12			15.3	21.6
Cr (mg%)	0.8	0.8			0.8	1.1
AU (mg%)	6.5	3.2		2.1	2.3	2.7
BT (mg%)	1.7	0.8			2.4	4.2
PT (mg%)	6.7	7.1			6.7	5.9
Alb (mg%)	3.7	3.5			3.7	3.6
TGO (U)	191	197			133	198
TGP (U)	105	82			67	70
FA (U)	240	246		291	442	560
DHL (U)	15 470	15 524		12 268	10 947	12 451
TP (seg)	26.5 (21%)	64.7 (5.7%)	20.1 (31.8%)			66.0 (5.5%)
TTP (seg)	No coagula	No coagula	29.7			59.6

En el segundo día de hospitalización se agregó furosemide 1 mg/kg/día ya que se había exacerbado el edema palpebral. Al tercer día de hospitalización presentó hipokalemia e hipofosfatemia, por lo que se agregaron cloruro y fosfato de potasio a las soluciones de hiperhidratación. El aporte de potasio fue de 54.2 mEq/m²sc/día y el de fósforo de 1 mEq/kg/día.

Ingresó al Servicio de Oncología al cuarto día para iniciar quimioterapia. El ecocardiograma mostró una fracción de eyección de 80% y fracción de acortamiento de 41%. El gasto urinario se mantuvo en 85 mL/kg/hora a pesar de haberse incrementado las soluciones de hiperhidratación a 4 000 mL/m²sc/día.

El quinto y último día de hospitalización se agregó ondasetron 5 mg y dexametasona 2.5 mg cada ocho horas. No se pudo iniciar la quimioterapia ya que presentó taquicardia de 130 por minuto, polipnea 34 por minuto, irritabilidad, lenguaje incoherente, sangrado de mucosa oral, midriasis bilateral con adecuada respuesta a la luz y aumento de la creatinina sérica (Cuadro 1).

Fue valorado por los médicos de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) quienes solicitaron tomografía axial computada (TAC) de cráneo y traslado a la UTIP. La TAC no pudo realizarse debido a que el paciente tuvo deterioro respiratorio que requirió intubación inmediata. Posteriormente presentó paro cardiorrespiratorio que revirtió luego de tres ciclos de reanimación cardiopulmonar y dos dosis de adrenalina. Pasó a UTIP en donde sangró por sonda nasogástrica y cánula orotraqueal. Presentó nuevamente paro cardíaco, irreversible a maniobras avanzadas de reanimación.

Discusión del caso

Dra. Glenda Juárez (residente de oncología pediátrica). Se trató de un paciente de 10 años de edad procedente del estado de Guerrero quien llegó a este hospital por presentar un cuadro de reciente evolución compatible con neoplasia linfoide. Los

antecedentes de tabaquismo paterno y posible exposición a pesticidas se consideran factores de riesgo para el desarrollo de leucemia, principalmente del tipo mielóide.¹ Con los datos obtenidos en el interrogatorio y la exploración física se integran tres síndromes: 1. Síndrome infiltrativo: caracterizado por adenomegalias, las cuales están presentes al momento del diagnóstico en 10 a 20% de los pacientes con LNLA; hepatoesplenomegalia, que se presenta en cerca de 50% de los pacientes con LNLA; hipertrofia gingival, presente en 10 a 15% de pacientes con LNLA subtipo M4 y M5;¹ disfonía, probablemente debido a infiltración neoplásica de las cuerdas vocales o a compresión del nervio laríngeo recurrente izquierdo por crecimiento ganglionar o por desplazamiento de tiroides; edema palpebral que bien podría haberse confundido con infiltración periorbitaria. 2. Síndrome anémico: basado en palidez generalizada y taquicardia. En este caso, no contamos con volumen corpuscular medio ni concentración media de hemoglobina corpuscular para afinar el diagnóstico morfológico de la anemia; sin embargo, cuando la anemia es secundaria a un sangrado agudo suele ser normocítica normocrómica.¹ La anemia pudo haber sido causada por disminución en la producción de eritrocitos, secundaria a infiltración de la médula ósea, o bien por disminución de los eritrocitos circulantes ya sea por atrapamiento hepatoesplénico o por pérdida sanguínea debida a la trombocitopenia que tenía este niño. Aproximadamente, la mitad de los pacientes con leucemia presentan anemia al momento del diagnóstico.¹ 3. Síndrome hemorrágico: ya que había petequias diseminadas, aunque sin datos de sangrado activo en otro sitio.

Con los resultados de la biometría hemática se corroboraron los diagnósticos de anemia y trombocitopenia; además, se estableció el diagnóstico de la urgencia oncológica denominada “hiperleucocitosis”, que pone en riesgo la vida por la leucostasis que causa y las alteraciones metabólicas que provoca durante el curso natural de la enfermedad o como consecuencia de la quimioterapia.²

La detección oportuna de esta alteración permite tomar medidas terapéuticas tempranas para prevenir alteraciones potencialmente letales.³

Fue Lichtman⁴ quien demostró que la hiperleucocitosis provoca elevación de la viscosidad sanguínea debida al aumento de leucocitos, el cual depende del número y tamaño de los blastos. Se ha observado que las LNLA, con el mismo número de leucocitos circulantes, tienen el doble de leucocitos que las LLA. Asimismo se ha observado que la viscosidad de la sangre no se incrementa en todos los pacientes con hiperleucocitosis debido a que algunos tienen una disminución compensatoria del hematócrito. Los síntomas relacionados con leucostasis se presentan cuando la viscosidad sanguínea aumenta cuatro veces su valor normal.^{5,6}

La hiperleucocitosis induce la formación de agregados leucocitarios en venas de pequeño calibre, aumenta la competencia por el oxígeno tisular y causa daño en la pared vascular, lo cual provoca sangrado.⁵ Aunque esta complicación se puede presentar en ambos tipos de leucemias agudas, es más común en las mieloblásticas. Las leucemias linfoblásticas debutan frecuentemente con síndrome de lisis tumoral.^{3,7,8} Este paciente presentaba hipokalemia e hipofosfatemia, por lo que se descartó este síndrome que se caracteriza por presentar hiperkalemia e hiperfosfatemia.⁷ Es importante mencionar que aproximadamente 20% de pacientes con leucemia mieloide aguda debutan con hiperleucocitosis, y hasta 75% tienen trombocitopenia menor a 100 000 plaquetas por microlitro.¹ Debido a que las plaquetas de estos pacientes presentan alteraciones morfológicas y funcionales, la cuenta plaquetaria no es un parámetro confiable para estimar el riesgo de sangrado.⁹

Con la administración de soluciones de hiperhidratación y bicarbonato de sodio se busca facilitar la excreción de metabolitos tóxicos y reducir la viscosidad de la sangre. El objetivo de este manejo es duplicar o cuatriplicar el volumen circu-

lante, mantener el pH urinario entre 7 y 7.5, el gasto urinario por arriba de 100 mL/m²sc por hora y la densidad urinaria menor de 1.010.^{1,10} El alopurinol se indicó para disminuir el ácido úrico circulante que se produce por la lisis de los blastos.¹¹ Se transfundieron plaquetas por las petequias que presentaba. No se transfundió concentrado de eritrocitos, ya que éste se reserva para quienes presentan cor anémico o sangrado activo, debido a que la transfusión de eritrocitos incrementa aún más la viscosidad sanguínea y el riesgo de muerte asociada a leucostasis.^{7,12}

En cuanto a las diferencias citomorfológicas de la LLA y la LNLA, se sabe que los mieloblastos son de mayor tamaño que los linfoblastos, tienen núcleos indentados con cromatina fina y de uno a tres nucléolos grandes, el citoplasma es abundante y con la tinción de Wright se tiñe de azul o azul grisáceo. El subtipo M5 se presenta con más del 80% de blastos no eritroides en médula ósea, que habitualmente son monoblastos, promonocitos o monocitos.^{1,3} Los estudios de inmunofenotipo y citogenética deben realizarse en células de la médula ósea, ya que su morfología es distinta a la de las células de sangre periférica.¹ En este caso no se cuenta con el inmunofenotipo de la médula ósea, solamente se sabe que los blastos fueron negativos para mieloperoxidasa y sudán negro B, y positivos con la tinción de PAS.

Las leucemias mieloides agudas constituyen 20% de las leucemias en niños. En la clasificación de la FAB, de acuerdo con la morfología de los blastos y las tinciones histoquímicas, se definen ocho categorías que dependen del tipo de diferenciación de los blastos (granulocítico, monocítico, eritroide o megacariocítico).¹ Se debe evaluar el resto de los órganos con el objetivo de determinar la extensión de la enfermedad.⁹

Este niño presentó datos de dificultad respiratoria debido probablemente a acumulación de blastos en el sistema cardiopulmonar; tal complicación se ha observado hasta en 20% de pacientes con hiperleucocitosis.¹³ Al manejo se agregaron oxígeno

y dexametasona para disminuir el riesgo de obstrucción de la vía aérea por crecimientos ganglionares paratraqueales y parabronquiales. El síndrome de leucostasis pulmonar se caracteriza por síntomas respiratorios, hipoxemia y alteraciones radiológicas.^{3,14} Este paciente presentó síntomas respiratorios aunque no hubo alteraciones radiológicas y tampoco se documentó hipoxemia.

Diversos estudios coinciden en que la principal indicación para leucoféresis es la presencia de sintomatología asociada a hiperleucocitosis.¹⁵⁻¹⁶ Con este procedimiento se logra reducir hasta 50% de la cuenta de leucocitos circulantes, aunque no se ha demostrado que mejore la supervivencia a largo plazo.¹⁷

Una característica de los blastos mieloides es su contenido de enzimas que actúan como proteínas con actividad anticoagulante. Los pacientes con leucemia mieloides monoblástica (M5) con frecuencia desarrollan coagulación intravascular diseminada (CID).¹ Ante la sospecha de CID es necesario incluir en las pruebas de coagulación, medición de fibrinógeno, productos de degradación del fibrinógeno y presencia de dímero D,¹⁸⁻²⁰ estudios que no se hicieron en este paciente. Es posible que el daño renal haya sido inducido por la excreción de lisozima; Osseman en 1966 observó que los pacientes con leucemia mielomonocítica y monocítica/monoblástica excretan gran cantidad de lisozima en la orina.²¹

El último día de hospitalización, el niño manifestó deterioro neurológico, como se ha observado en quienes presentan leucostasis en el sistema nervioso central (SNC). En un estudio de pacientes con hiperleucocitosis se observó que 16% sufrieron alteraciones neurológicas, y de éstos, de 5 a 30% tuvieron hemorragia del SNC.^{1,3,7} La asociación entre hemorragia del SNC y leucostasis se conoce desde los años treinta y es una causa de muerte temprana en casos de leucemia.²²

Cuando este paciente comenzó a deteriorarse, tenía alteraciones de la coagulación, lo que auna-

do a la hiperleucocitosis incrementaba la posibilidad de sangrando en SNC.^{1,22,23} La leucemia M5 con leucocitosis mayor a 100 000 y datos de infiltración extramedular tiene un riesgo alto de presentar hemorragia del SNC, esto se correlaciona con el tamaño de los blastos así como con su capacidad de adherencia.^{1,22,23}

Considero que la causa de muerte fue una probable hemorragia intracraneana secundaria a coagulopatía y leucostasis.

Preguntas y comentarios

Dr. José Ignacio Santos Preciado (director general). ¿Nos podría comentar cuál es la historia natural de esta enfermedad?

Dr. Sergio Gallegos (oncólogo pediatra). En general, la supervivencia de los pacientes con leucemias mieloides que no reciben tratamiento es de aproximadamente seis meses, las M6 y M7 duran más tiempo; sin embargo, en este caso con leucemia mieloides M5, hiperleucocitosis y CID, no creo que el paciente hubiera sobrevivido más de seis semanas sin intervención terapéutica.

Dra. Glenda Juárez. Los pacientes con leucemias mieloides han sido los más beneficiados con los nuevos esquemas de quimioterapia, la tasa de supervivencia ha mejorado de 20 hasta 50%. Otro factor determinante en la mejoría de la supervivencia es el tratamiento de sostén que actualmente se les ofrece a los pacientes.

Discusión de los hallazgos histopatológicos

Dra. Ma. de Lourdes Cabrera (jefe de servicio del Departamento de Patología). A la autopsia, el aspecto exterior del cadáver correspondió a un prepuber masculino eutrófico con numerosas petequias diseminadas en todo el cuerpo.

El estudio microscópico de los huesos estudiados mostró médula ósea con infiltración de 99% por células grandes con núcleos irregulares, 2 a 3 nucléolos y citoplasma abundante con caracterís-

ticas morfológicas de mieloblastos. El linaje de las células neoplásicas se determinó por inmunohistoquímica, estas células expresan lisozima y CD68 que son proteínas citoplasmáticas de las células mieloides y de los monocitos, pero no expresan CD3 ni CD20, las cuales generalmente se expresan en las leucemias linfoides (Cuadro 2). La expresión de CD68 frecuentemente se observa en la leucemia mieloide M5.

Los ganglios linfáticos peripancreáticos, periaórticos y mesentéricos estaban aumentados de tamaño y formaban conglomerados (Fig. 1). Al corte eran de color rojizo y microscópicamente mostraban infiltración difusa por mieloblastos. El bazo con aumento de peso (125 vs 85 g), presentaba múltiples infartos antiguos y nódulos de tamaño variable que corresponden a infiltración por células neoplásicas. En la luz de los vasos se observaban abundantes mieloblastos que ocluían la luz (Fig. 2).

El timo también estaba infiltrado por células neoplásicas, así como la mucosa gástrica y del intestino delgado, en el que se observaban nódulos luminales, placas de Peyer aumentadas de tamaño y hemorragias petequiales recientes. La mucosa del colon tenía un aspecto en empedrado por la infiltración neoplásica de la mucosa. Macroscópicamente no se observaba infiltración del apéndice cecal; sin embargo, al estudio microscópico había infiltración generalizada de la mucosa por mieloblastos.

El hígado estaba aumentado de tamaño (2 300 vs 1 290 g), con agregados de mieloblastos en los espacios porta y sinusoides, estos últimos dilatados con compresión secundaria de los hepatocitos.

Los testículos, sitio habitual de la infiltración por leucemias, no tenían infiltración microscópica del intersticio pero sí abundantes mieloblastos intravasculares con formación de agregados (leucostasis). Los riñones estaban aumentados de tamaño, los capilares peritubulares y glomerulares estaban empaquetados por mieloblastos CD68+ y

había infiltración del intersticio por mieloblastos (Fig. 3). No se encontraron cilindros hialinos en los túbulos que sugirieran la lesión por lisozima asociada a la excreción urinaria de esta enzima.

Tampoco hubo sangrado en las vías aéreas superiores e inferiores; en los vasos de mediano calibre se apreciaron trombos formados por mieloblastos y algunos eritrocitos. Los capilares alveolares contenían gran cantidad de mieloblastos CD68+, lo cual es característico de la leucostasis pulmonar (Fig. 4).

En el SNC no se encontró hemorragia macroscópicamente; sin embargo, se observó edema y un puntilleo rojizo que corresponde a vasos de calibre pequeño. Microscópicamente, las vénulas estaban empaquetadas por mieloblastos. También en el miocardio había leucostasis intensa.

Desde el punto de vista histopatológico, la leucostasis se define como el acúmulo de mieloblastos en la luz vascular, asociado a infiltración leucémica la cual se confirma en la biopsia o durante la autopsia.^{22,24}

Por los hallazgos descritos, el diagnóstico final es leucemia mieloide M5 con infiltración a hígado, bazo, timo, ganglios linfáticos, tubo digestivo, pulmón, riñón, páncreas, corazón, meninges, tiroides y paratiroides, y leucostasis en pulmones, riñones, cerebro y miocardio.

También había hemorragia petequial en laringe, estómago, adventicia de la aorta e intraalveolar, además de necrosis tubular aguda y miopatía visceral hipoxicoisquémica como datos de choque.

Características, tratamiento y pronóstico del diagnóstico principal

Dr. Teodoro Muñiz Ronquillo (residente de oncología pediátrica). La leucoféresis ha demostrado ser efectiva para disminuir entre 50 y 70% de los blastos circulantes. Está indicada cuando la hiperleucocitosis es superior a 200 000/mm³ o cuando

hay sintomatología de leucostasis en sistema nervioso central o pulmonar. No hay contraindicaciones absolutas para llevar a cabo este procedimiento.

Cuadro 2. Estudio de inmunohistoquímica en bazo, ganglio, riñón y pulmón

Anticuerpo	Células neoplásicas
CD3	Negativa
CD20	Negativa
Lisozima	Positiva 3+
CD68	Positiva 3+
Controles	Adecuados

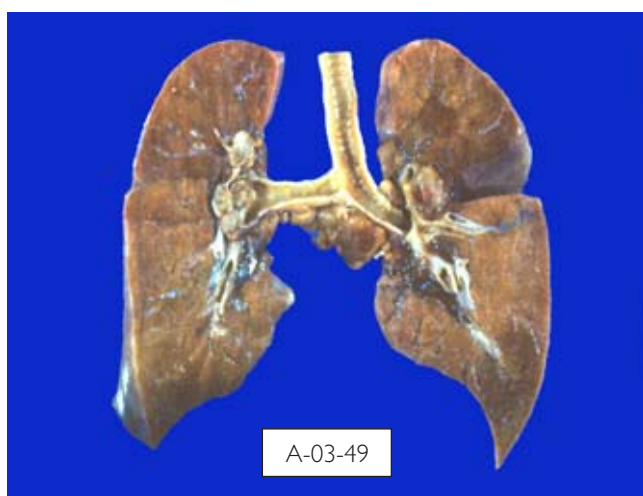


Figura 1. Pulmones al corte que muestran cambios de coloración en el parénquima. Los ganglios paratraqueales están aumentados de tamaño.

Cualquier subtipo de leucemia mieloide puede desarrollar CID debido a la degranulación de sustancias trombogénicas y fibrinolíticas que estimulan la vía intrínseca de la coagulación, así como el consumo de factores de coagulación circulantes. Sin embargo, se observa con mayor frecuencia en las leucemias mieloides M3 cuyos blastos expresan además una proteína fijadora de sustancias trombogénicas llamada anexina II.¹⁸

En cuanto al tratamiento de los pacientes con CID, en 2001 se publicaron las guías de manejo en trombos y hemostasia en donde se menciona que es necesario contar con cuenta plaquetaria, TP y TTP (siendo el primero más confiable, ya que el segundo es altamente sensible a alteraciones por otras causas como puede ser la toma inadecuada de la muestra) y niveles de fibrinógeno. Una vez hecho el diagnóstico, lo primero es tratar la causa de la CID y dar apoyo con derivados sanguíneos hasta lograr cuentas plaquetarias de más de 50 000/mm³, tiempos de coagulación normales y fibrinógeno de más de 100 mg/dL.²⁵

Dr. Sergio Gallegos (jefe de servicio, Departamento de Oncología). El tratamiento actual de las leucemias mieloides agudas en nuestro hospital responde a un grave problema: los pacientes tratados de 1990 a 2003 tuvieron una tasa de remisión de 51%, mientras que en la literatura internacional se reporta de 75%, es decir, 25% por arriba de la nuestra; la supervivencia libre de evento en nuestros casos era de 17%, en tanto que a nivel internacional se reportaba de 20 a 40%. Se-

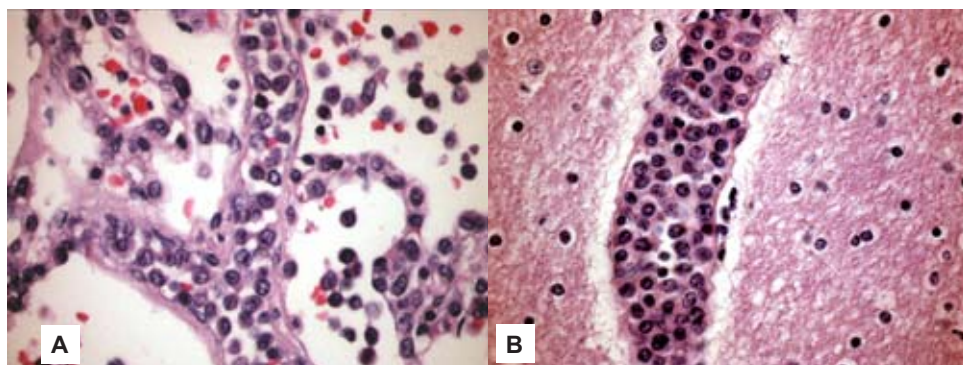


Figura 2. A. Microfotografía de un capilar alveolar con su luz empaquetada por blastos (leucostasis) (tinción de HE 40x AO). B. Arteriola cerebral con leucostasis.

guramente había centros con los mismos resultados que los nuestros y que no los publicaban.

Con el propósito de aumentar la tasa de remisión por lo menos hasta el límite inferior internacional, es decir 75%, y aumentar simultáneamente la supervivencia, diseñamos un plan de tratamien-

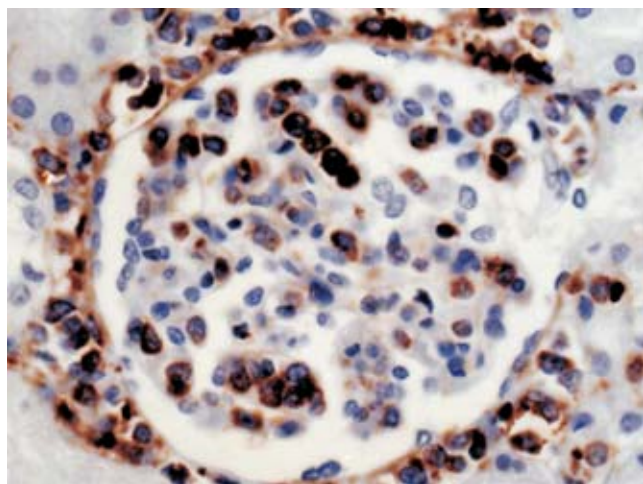


Figura 3. Fotomicrografía de un glomérulo que muestra numerosos blastos CD68 positivos en los capilares.

to que se basó en el protocolo AML10 del Consejo de Investigación Médica (MRC) del Reino Unido.²⁶ Este esquema incluye dos ciclos de inducción con tres fármacos que son daunorrubicina, citarabina y etopósido, seguidos de cuatro ciclos de consolidación que incluyen etopósido y citarabina a dosis altas alternadas con mitoxantrona y citarabina. Administramos quimioterapia intratecal en cada ciclo y radioterapia sólo cuando el líquido cefalorraquídeo es positivo al momento del diagnóstico.

Los resultados parciales de febrero de 2003 a junio de 2005 incluyen 33 niños, 19 de sexo masculino, con edad promedio de 8.3 años. Hubo dos pacientes con infiltración a SNC, dos con sarcoma granulocítico, dos con leucemia como segunda neoplasia, luego de haber sobrevivido a LLA uno y a retinoblastoma el otro; 55% de los pacientes fueron catalogados de alto riesgo.

Afortunadamente, al analizar los datos encontramos que estamos obteniendo una tasa de remisión de 94%, 83% después de un ciclo y el resto después de dos ciclos de quimioterapia. La supervivencia libre de evento obtenida hasta el momen-

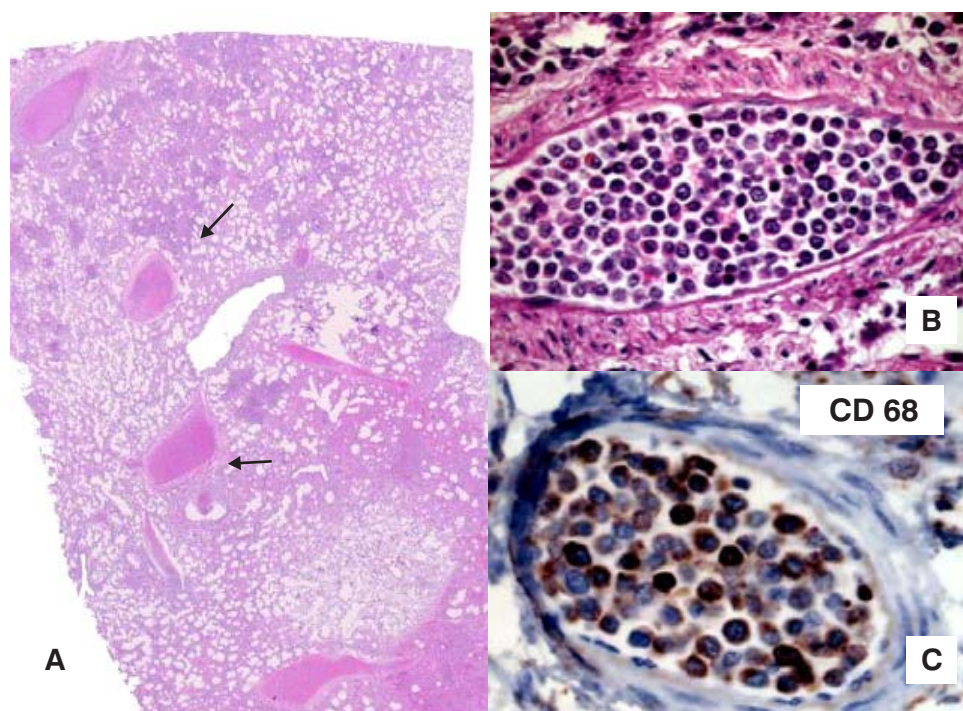


Figura 4. A. Fotomicrografía de pulmón en donde se observan arterias pulmonares con trombos recientes (flecha). B. Arteria muscular con luz ocupada por blastos. C. Por inmunohistoquímica los blastos expresan CD68.

Cuadro 3. Resultados de estudios de grupos internacionales

Grupo de estudio	Mortalidad temprana	Remisión completa	SLE	SG	Muerte en remisión
	%	%	%	%	%
BFM 93	7	83	51	58	4
AIEOP 92	6	89	54	60	7
LAME 91	4	91	48	62	6
MRC AML 10	4	93	49	58	10
CCG 2 891	4	78	34	47	15
PINDA 92	26	68	36	36	4
GATLA	20	70	31	41	7
HIMFG	3	93	51	54	27

SLE: supervivencia libre de evento. SG: supervivencia global

to es de 51%. Estamos rebasando nuestras expectativas. Tuvimos 67% de supervivencia en pacientes catalogados como de bajo riesgo y de 39% en los de alto riesgo. La mortalidad temprana es solamente de 3%; sin embargo, todavía tenemos un porcentaje de recaída de 30% que parece muy alto, si bien estamos dentro de lo reportado por los grandes grupos internacionales.²⁷ Como se muestra en el cuadro 3, que resume los datos de los principales grupos de tratamiento aparecidos en la revista *Leukemia* de diciembre de 2005, los resultados que hemos alcanzado en mortalidad temprana, remisión, supervivencia libre de evento y supervivencia global son comparables con los de los mejores grupos internacionales y mejores que los de grupos latinoamericanos. Sin embargo, se debe aclarar que nuestro grupo de pacientes es reducido.²⁸⁻³¹

Este protocolo solamente incluye quimioterapia, no trasplante de células hematopoyéticas. El grupo italiano emplea trasplante de células hematopoyéticas en 75% de los casos, el BFM y el MRC incluyen trasplante de células hematopoyéticas.²⁹ La muerte en remisión de 27% es superior a lo publicado por los otros grupos. En nuestros casos, 60% de las muertes en remisión ocurrieron durante el primer año del protocolo, y refleja la curva de aprendizaje al instituir un nuevo tratamiento; actualmente es raro que un paciente muera en remisión.^{30,31} Hemos triplicado la supervivencia que se obtenía hace tres años, y esto ha sido gracias al protocolo de tratamiento intensivo que se sigue y al tratamiento de soporte. Estamos empleando la mitad de ciclos de quimioterapia que usábamos anteriormente y obtenemos mejores resultados.

Referencias

1. Golub RT. Acute myelogenous leukemia. En: Pizzo A, Philip MD, Poplack G, David MD, editores. Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 5590-608.
2. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma*. 2000; 39: 1-18.
3. Hastings C. Oncologic emergencies. En: Hastings C, editor. The Children's Hospital Oakland Hematology/Oncology handbook. St Louis: Mosby Handbook; 2002. p. 153-9.
4. Litchman MA. Rheology of leukocytes, leukocyte suspensions, and blood in leucemia. *J Clin Invest*. 1973; 52: 350-8.
5. Marshall AL, Rowe MJ. Hyperleukocyte leukemia: rheological, clinical and therapeutic consideration. *Blood*. 1982; 60: 279-83.
6. Ringengerg QS, Doll DC. Acute nonlymphocytic leukemia. The first 48 hours. *South Med J*. 1990; 83: 931-40.
7. Taylor SD. Oncologic Emergencies. <http://www.emedicine.com/ped/topic2590.htm>. Last updated December 2006.
8. Bunin NJ, Pui CH. Differing complications of hyperleukocytosis in children with acute lymphoblastic or acu-

- te nonlymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1985; 3: 1590-5.
9. Ching-Hon P. Pathology of acute myeloid leucemia. En: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, editores. *Pediatric hematology.* 2nd ed. London: Churchill Livingston; 1999. p. 329-80.
 10. Nelson SC, Bruggers CS. Management of leukemic hyperleukocytosis with hidratação, urinary alkalinization and allopurinol. Are cranial irradiation and invasive cytoreduction necessary? *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1993; 15: 351-5.
 11. Lascari AD. Improvement of leukemic hyperleukocytosis with only fluid and allopurinol therapy. *Am J Dis Child.* 1991; 145: 969-70.
 12. Harris AL. Leukostasis associated with blood transfusion in acute myeloid leukemia. *BMJ.* 1978; 6121: 1169-71.
 13. Bunin NJ, Kunket K, Callihan TR. Cytoreduction procedures in early management in cases of leukemia and hyperleukotosis in children. *Med Pediatr Oncol.* 1987; 15: 232-5.
 14. Goenka P, Chait M, Hitti IF. Acute leukostasis pulmonary distress syndrome. *J Fam Pract.* 1992; 35: 445-9.
 15. Navkeet S, Majhaik L. Acute leukemia with a very high leukocyte count: Confronting a medical emergency. *Clev Clin J Med.* 2004; 71: 633-7.
 16. Porcu P, Danlerson CF, Heeremia NA. Therapeutic leukapheresis in hyperleukocytic leukemias: lack of correlation between the degree of cytoreduction and early mortality rate. *Br J Haematol.* 1997; 98: 433-6.
 17. Giles FJ, Shen Y, Kantarijan HM. Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with a high white cell counts but does not improve long term survival. *Leuk Lymphoma.* 2001; 42: 63-73.
 18. Colman R, Rubin RH. Disseminated intravascular coagulation due to malignancy. *Semin Oncol.* 1990; 17: 172-86.
 19. Dabrow MB, Wilkins JC. Management of hyperleukocytic syndrome, DIC and thrombotic thrombocytopenia purpura. *Postgrad Med.* 1993; 93: 192-202.
 20. Nand S, Messmore H. Hemostasis in malignancy. *Am J Hematol.* 1990; 35: 45-55.
 21. Filippatos TD, Milionis HJ, Elisaf MS. Alterations in electrolyte equilibrium in patients with acute leukemia. *Eur J Haematol.* 2005; 75: 449-60.
 22. Creutzig U, Ritter J, Budde M. Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. Association with hyperleukocytosis and acute monocytic leukemia. *Cancer.* 1987; 60: 3071-9.
 23. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol.* 2004; 21: 4384-93.
 24. Pérez-Navero JL, Marroquin-Yañez L, Ibarra-de la Rosa I, Gómez-García P. Presentación inusual de leucemia mieloblástica aguda en dos pacientes pediátricos. *An Esp Pediatr.* 2002; 56: 571-5.
 25. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, Hanrahan LR, Sigouna G. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors. *Thromb Hemost.* 2001; 86: 828-33.
 26. Gibson BES, Wheatley K, Hann IM, Stevens RF, Webb D, Hills RK, et al. Treatment strategy and long term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia.* 2005; 19: 2130-8.
 27. Kardos G, Zwaan CM, Kaspers GJL, de Graaf SSN, de Bont ESJM, Postma A, et al. Treatment strategy and results in children treated on three Dutch Childhood Oncology Group acute myeloid leukemia trials. *Leukemia.* 2005; 19: 2063-71.
 28. Kaspers GJL, Creutzig U. Pediatric acute myeloid leukemia: international progress and future directions. *Leukemia.* 2005; 19: 2025-9.
 29. Pession A, Rondelli R, Basso G, Rizzari C, Testi AM, Fagioli F, et al. Treatment and long-term results in children with acute myeloid leukaemia treated according to the AIEOP AML protocolos. *Leukemia.* 2005; 19: 2043-53.
 30. Armendariz H, Fernández-Barbieri MA, Freigeiro D, Lastiri F, Felice MS, Dibar E, et al. Treatment strategy and long-term results in pediatric patients treated in two consecutive AML-GATLA trials. *Leukemia.* 2005; 19: 2139-42.
 31. Creutzig U, Zimmerman M, Ritter J, Reinhardt D, Hermann J, Henze G, et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia.* 2005; 19: 2030-42.

