

Presentación inusual de leucemia mieloblástica aguda en dos pacientes pediátricos

J.L. Pérez Navero^a, L. Marroquín Yáñez^b, I. Ibarra de la Rosa^a y P. Gómez García^c

^aUnidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Servicio de Críticos y Urgencias Pediátricas.

^bUnidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez. México.

^cServicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

(An Esp Pediatr 2002; 56: 571-575)

La leucemia mieloide aguda (LMA) es poco frecuente en la infancia, pero cuando se presenta suele revestir mayor gravedad que las formas linfoides. Las principales complicaciones, íntimamente relacionadas con su peor pronóstico, son la hemorragia aguda, la infección y las secundarias a leucostasis. Se presentan 2 pacientes pediátricos con LMA tipo M5a y M2 en los que la enfermedad se manifestó con un proceso agudo grave (distrés respiratorio agudo y hemorragia cerebral, respectivamente), secundario a leucostasis y que motivó su ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Mientras que la evolución fue favorable en el primer paciente, permitiendo con posterioridad el trasplante de médula ósea, el segundo falleció a las pocas horas de su ingreso. Se discute la fisiopatología de cada caso, el tratamiento y el uso de leucoferesis como alternativa terapéutica en pacientes con hiperleucocitosis y leucostasis. Se insiste en la necesidad de mantener un alto grado de sospecha para realizar un diagnóstico lo más precoz posible que impida que un porcentaje elevado de pacientes fallezca aun antes de iniciar el tratamiento citostático.

Palabras clave:

Leucemia mieloide aguda. Leucostasis. Distrés respiratorio agudo. Hemorragia intracraneal. Cuidados intensivos. Leucoferesis.

ATYPICAL PRESENTATION OF ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA IN TWO PEDIATRIC PATIENTS

Acute myeloblastic leukemia (MLA) is an uncommon disease in childhood and its prognosis is worse than that of lymphoblastic leukemia. Severe hemorrhage, infections and perfusion disorders secondary to leukostasis are the main complications leading to its high mortality rate. Two

pediatric patients with MLA (M5a and M2) are presented. Both patients were admitted to the pediatric intensive care unit with acute respiratory distress syndrome and intracranial hemorrhage respectively, secondary to leukostasis. The first patient showed favorable clinical course and underwent bone marrow transplantation four months later; in contrast, the second patient died a few hours after admission. The physiopathology of each case, the therapeutic approach and the use of leukopheresis as a therapeutic alternative in patients with hyperleukocytosis and leukostasis are discussed. A high degree of suspicion is required to make a diagnosis as early as possible in order to avoid the death of a large percentage of patients before cytostatic treatment begins.

Key words:

Acute myeloblastic leukemia. Leukostasis. Acute respiratory distress syndrome. Intracranial hemorrhage. Intensive care. Leukopheresis.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) representa el 20% de las leucemias en la infancia, pero tanto su forma de presentación como su evolución y pronóstico suelen ser más graves que en la leucemia linfoblástica aguda (LLA)¹⁻⁸. Los avances en el área hematooncológica y en cuidados intensivos han otorgado mayores probabilidades de supervivencia a largo plazo a los pacientes con LMA^{1,4-6}; sin embargo, un porcentaje considerable de pacientes fallece antes del tratamiento citostático^{2,5,6}, por lo que son fundamentales el diagnóstico y el tratamiento precoz y agresivo de las complicaciones potencialmente mortales, asociadas con hemorragias, infiltración leucócica parenquimatosa y/o leucostasis.

Correspondencia: Dr. J.L. Pérez Navero.
Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14005 Córdoba.
Correo electrónico: ucip@hrs.junta-andalucia.es

Recibido en octubre de 2001.

Aceptado para su publicación en febrero de 2002.

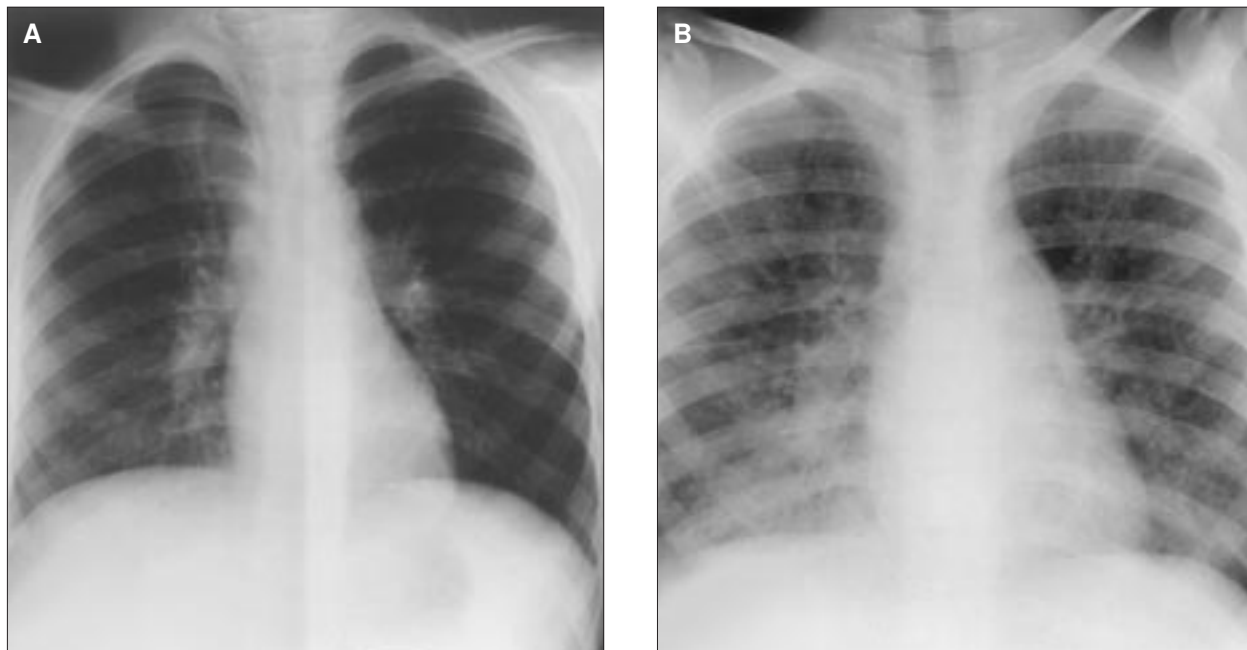


Figura 1. **A)** Radiografía de tórax anteroposterior del caso 1 que muestra un parénquima pulmonar normal. **B)** Control de radiografía de tórax anteroposterior 12 h después: infiltrado intersticial y broncoalveolar difuso compatible con síndrome de distrés respiratorio agudo.

La leucostasis, o estasis leucocitaria que provoca trastornos en la perfusión tisular, puede afectar al sistema nervioso central (SNC), pulmón y, ocasionalmente, al riñón, y no depende exclusivamente de la presencia de hiperleucocitosis^{5,6,9,10}. Es más frecuente en la edad adulta, y resulta rara en la infancia. Se presentan 2 pacientes pediátricos que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos pediátrica (UCIP) con complicaciones secundarias a leucostasis, uno con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y otro con coma y hemorragia intracranial, como manifestación inicial de LMA.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Niña de 10 años de edad que 15 días antes de su ingreso comenzó con odinofagia, febrícula y adenopatías laterocervicales. Fue diagnosticada de amigdalitis pultácea y se instauró tratamiento con amoxicilina-clavulánico. Dos días después presentó exantema pruriginoso generalizado y estomatitis aftosa. Ante la sospecha de síndrome mononucleósico se practicó hemograma que mostró: hemoglobina, 13 g/dl; hematócrito, 39,8%; leucocitos totales, 2.100/ μ l (44% neutrófilos: 47,9%, linfocitos, 6,6% monocitos, con presencia de linfocitos activados); plaquetas, 130.000/ μ l y ausencia de blastos en el frotis de sangre periférica. La paciente fue ingresada para estudio biopsico de las adenopatías cervicales.

Tras su ingreso hospitalario inició aumento del trabajo respiratorio e hipoxemia; la radiografía de tórax fue in-

formada como normal (fig. 1A) y la niña mejoró con administración de oxígeno. Tras practicar la biopsia, presentó hipoxemia y aumento del trabajo respiratorio y no pudo ser extubada en quirófano por lo que ingresó en UCIP, donde desarrolló insuficiencia respiratoria grave rápidamente progresiva, con criterios clínico-radiológicos de SDRA (fig. 1B), atribuido a infección pulmonar en una paciente inmunocomprometida. La paciente se mantuvo en ventilación mecánica, iniciándose tratamiento con antibióticos, de amplio espectro inicialmente y ajustados, con posterioridad, al resultado de los cultivos: *Staphylococcus aureus* en aspirado bronquial, con hemocultivos seriados negativos.

El estudio biopsico ganglionar permitió establecer el diagnóstico de LMA tipo M5a; en el lavado broncoalveolar se comprobó marcada infiltración por células parablásticas, de características monoblásticas, al igual que en el medulograma, en el que por lo demás, las tres series estaban conservadas.

Se estableció tratamiento citostático con idarubicina, derivado semisintético del podofilino VP₁₆ y arabinósido de citosina. El curso clínico fue satisfactorio, con extubación de la paciente tras 8 días de ventilación mecánica. Cuatro meses más tarde se realizó trasplante de medula ósea alogénico emparentado, con evolución posterior favorable.

Caso 2

Varón de 13 años de edad con síndrome febril, petequias en tronco y cara, halitosis y aftas en mucosa oral

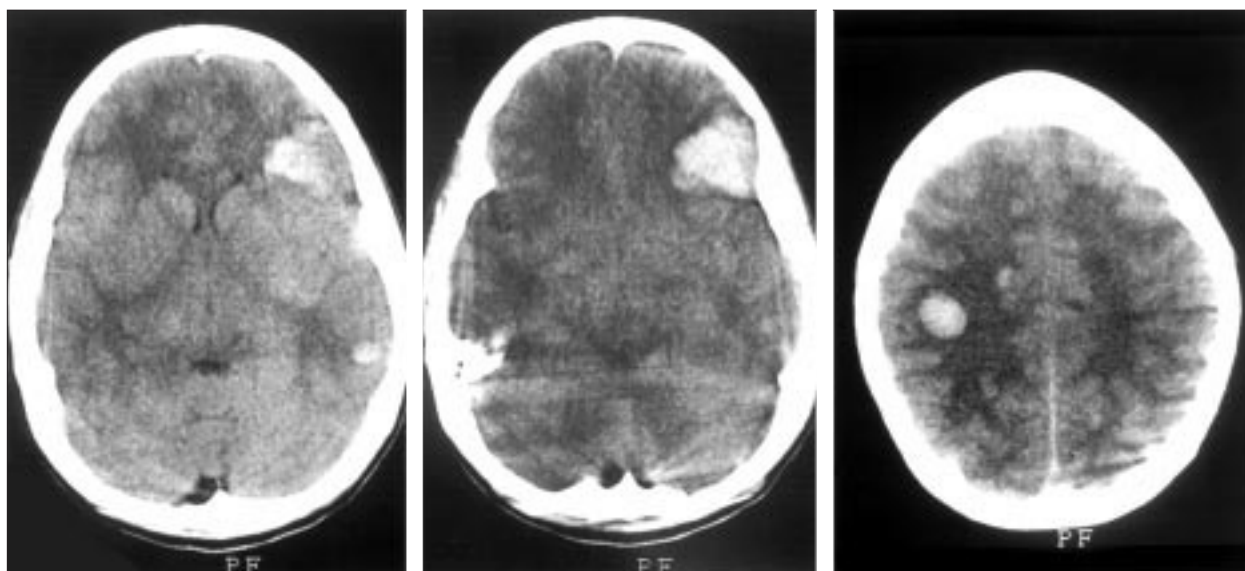


Figura 2. TC de cráneo: lesiones múltiples hiperdensas, la mayor de 3 cm en lóbulo frontal izquierdo; colapso ventricular y borramiento de circunvoluciones cerebrales.

de 8 días de evolución, que consultó en urgencias por la instauración, unas horas antes, de un cuadro confusional con falta de coordinación motora. En la exploración se constató disminución del nivel de conciencia (puntuación en la escala de Glasgow 13/15), con pupilas isocóricas y normorreactivas, sin signos meníngeos ni de focalidad neurológica. Mostraba también petequias generalizadas, con adenopatías submaxilares, amígdalas hipertróficas, crípticas y necróticas, hipertrofia gingival y gingivorragia. El resto de la exploración era normal.

Fue ingresado para estudio, practicándose tomografía computarizada (TC) de cráneo donde aparecieron lesiones hiperdensas corticosubcorticales bilaterales de diferente tamaño, de densidad sangre, siendo la mayor de ellas de 3 cm en lóbulo frontal izquierdo, sin efecto masa pero con signos de edema cerebral difuso (fig. 2). Una hora más tarde presentó deterioro del estado de conciencia y marcada hipertonia, estridor laríngeo, agitación psicomotora, aumento del trabajo respiratorio y desaturación sistémica. Se procedió a intubación endotraqueal para control de vía aérea, siendo trasladado a UCIP donde se inició tratamiento de hipertensión intracraneal (HIC).

El hemograma mostró hemoglobina de 9 g/dl; hematocrito, 20%; 97.000 plaquetas/ μ l, y 344.000 leucocitos/ μ l (95% de blastos); el estudio de coagulación fue compatible con coagulopatía de consumo, con disminución del fibrinógeno, aumento de productos de degradación del fibrinógeno y actividad de protrombina de 72%. Se realizó punción-aspiración de medula ósea y se inició leucoferesis.

En pocas horas se produjo un rápido deterioro neurológico, apareciendo episodios compatibles con crisis de herniación cerebral (bradicardia, hipertensión, respues-

tas extensoras), con escasa respuesta a las medidas de control de HIC (hiperventilación extrema transitoria, manitol, suero salino hipertónico y pentotal). En un breve lapso de tiempo se establecieron datos clínicos compatibles con muerte cerebral, desestimándose la monitorización de la presión intracraneal. El diagnóstico de muerte cerebral fue confirmado con un electroencefalograma isoelectrico y la demostración de ausencia de flujo cerebral en gammagrafía cerebral con ^{99m}Tc HM-PAO, y falleció a las 24 h de su ingreso en UCIP; la familia no autorizó el estudio necrópsico. El análisis de medula ósea, recibido *a posteriori*, demostró una LMA tipo M2.

DISCUSIÓN

El pronóstico de la LMA en la infancia ha mejorado importantemente, ya que además del tratamiento citostático específico, se cuenta con medidas de soporte vital más agresivas para tratar las complicaciones hemodinámicas, respiratorias, metabólico-renales y neurológicas de esta enfermedad^{1,3,5,6}. Aunque ha existido controversia con respecto a prestar asistencia intensiva a pacientes hematológicos¹¹, parece haber acuerdo en cuanto a que los pacientes pediátricos deben ser admitidos en las UCIP siempre que el diagnóstico de base no sea necesariamente fatal¹².

Es infrecuente el diagnóstico de LMA como hallazgo incidental en el hemograma de rutina de un niño asintomático. La mayoría de los pacientes con este proceso presentan una historia clínica indicativa, más o menos prolongada, con linfadenopatías voluminosas, hepatosplenomegalia masiva, dolor óseo, artralgias u otros síntomas sistémicos^{2-4,6} o, en el caso de los lactantes, visceromegalia, infiltración leucémica de piel, del SNC y leucocitosis

marcada^{2,4}. Sin embargo en ocasiones, como ocurrió en nuestros casos, el inicio es tan agudo que no es posible un diagnóstico precoz.

Dado que los pacientes con LMA tienen más incidencia de complicaciones tempranas en relación con los de LLA, una vez que se sospecha aquélla es importante acelerar todo el protocolo diagnóstico, determinando, además de ciertos factores de riesgo (edad, sexo, recuento de plaquetas, hemoglobina o infiltración extramedular) el subtipo y la citogenética de la LMA, ya que dependiendo de éstos puede establecerse un pronóstico^{4,5,7,10,13}; por ejemplo, se ha descrito una relación entre el subtipo LMA M4 y M5 y la incidencia de hemorragia cerebral^{2,5,6}. Además de las hemorragias, entre las complicaciones de la LMA destacan las secundarias a leucostasis y las infecciones graves^{3,5,6,10}.

La leucostasis puede condicionar lesión en cualquier órgano diana, pero afecta con mayor frecuencia al SNC y el pulmón, asociándose a una elevada morbimortalidad^{2,5,6}. Los mieloblastos pueden afectar el flujo sanguíneo obstruyendo la microcirculación mediante formación de trombos, pero también compiten por el oxígeno en la microcirculación y pueden ser invasivos y dañar la pared de los vasos, lo que ocasiona hemorragias. Hay controversia con respecto al mecanismo de la leucostasis y probablemente su origen sea multifactorial^{5,6}: hiperleucocitosis, aumento de la viscosidad sanguínea, disminución de la deformabilidad celular, tamaño de las células y la fracción de volumen que éstas representan o leucocrito^{1,5,6}. El leucocrito de la leucemia mieloide es mayor que el de la LLA, aun teniendo un recuento similar de leucocitos. Los mieloblastos son menos deformables que los linfoblastos y más invasores, razón por la cual la hiperleucocitosis no es el único factor determinante. En cualquier caso, la ausencia de hiperleucocitosis en sangre periférica no excluye la afectación orgánica, tal y como sucedió en nuestra primera paciente.

Las manifestaciones clínicas de leucostasis dependen del órgano afectado. La infiltración pulmonar determinará una insuficiencia respiratoria restrictiva con hipoxemia e, incluso, insuficiencia cardíaca derecha, aunque puede pasar desapercibida en la radiografía de tórax, lo que presumiblemente sucedió en la fase inicial del caso presentado. La hipoxemia sería secundaria a un bloqueo alveolocapilar pero también a un aumento del consumo de oxígeno por parte de los blastos^{6,14,15}.

Aunque la insuficiencia respiratoria de nuestra paciente probablemente fue secundaria a infiltración del parénquima pulmonar por blastos, dado que la infección también es una complicación frecuente en estos pacientes, el aislamiento de *S. aureus* en aspirado bronquial hace razonable pensar que el cuadro inicial pudo complicarse *a posteriori* con una infección. En cualquier caso, y con independencia de su causa, su evolución favorable, pese a

la necesidad de intubación y ventilación mecánica, apoya las tesis intervencionistas en estos pacientes.

La afectación del SNC se manifiesta como crisis convulsivas, cambios en el estado mental, cefalea frontal, papiledema o focalidad en caso de hemorragia, más frecuente en el subtipo de LMA de nuestra primera paciente (M5a), que suele asociarse con hiperleucocitosis y hemorragia cerebral^{5,10,13,16}. Una vez que la LMA se complica con hemorragia cerebral su pronóstico se empobrece importantemente^{4,5,6,10}, tal y como se comprobó en nuestro caso, en el que pese a instaurar un tratamiento agresivo, fue imposible detener la evolución del proceso. La hemorragia puede ser secundaria a la leucostasis^{6,10}, pero también puede deberse a trastornos en la cascada de la coagulación^{5,6,10}; nuestro paciente presentaba datos de coagulación intravascular diseminada moderada, que pudo agravar el problema hemorrágico. Dado el edema cerebral difuso presente en la TC craneal, sin signos de efecto masa, y la importante hiperleucocitosis, es posible que también la hipoperfusión cerebral asociada a leucostasis desempeñase un papel en la presumible HIC que condicionó la evolución final del paciente. La presencia de coagulopatía y la rápida evolución a muerte cerebral motivaron la no monitorización de la presión intracraneal.

Aunque no fue de utilidad en el paciente comunicado, dado que la muerte por complicaciones asociadas a leucostasis ocurre con más frecuencia en la LMA, consideramos que debe realizarse precozmente leucoferesis en pacientes con hiperleucocitosis, ya que ésta parece ser uno de los factores implicados, aunque este extremo es discutido^{5,6,10,17-19}. Esta técnica, junto a la administración de los hemoderivados necesarios, una quimioterapia agresiva y una correcta profilaxis del síndrome de lisis tumoral, puede mejorar el pronóstico de la enfermedad^{5,6,10,17}. Por tanto, debería incorporarse al tratamiento habitual en UCIP, añadiéndose a todas las medidas encaminadas a preservar la homeostasis del medio interno y de las funciones vitales, evitando o tratando lesiones secundarias graves que contraindiquen o compliquen el tratamiento citostático^{5,10,17,20,21}.

En cualquier caso, es fundamental mantener un alto índice de sospecha que permita establecer, lo más precozmente posible, el diagnóstico precoz de LMA, intentando disminuir el elevado porcentaje de pacientes (10-15%) que fallecen por complicaciones antes de iniciar el tratamiento citostático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kelly KM, Lange B. Urgencias en oncología. Clin Pediatr North Am 1997; 44: 825-847.
2. Ebb DH, Weinstein HJ. Diagnóstico y tratamiento de la leucemia mielógena aguda. Clin Pediatr North Am 1997; 44: 865-881.

3. Díaz J, Peña A, Benavente C, De Miguel D. Leucemia aguda no linfoblástica del adulto. *Medicine* 1996; 32: 1402-1408.
4. Crist WM, Smithson WA. Leucemias. En: Nelson WD, Behrman RE, Kliegman RM et al, eds. *Nelson: Tratado de Pediatría*, 16ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2000; 1686-1691.
5. Creutzig U, Ritter J, Budde M, Sutor A, Chellong G. The German BFM Study Group. Early mortality due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1987; 60: 3071-3079.
6. Felix CA, Lange BJ. Leukemia in infants. *The Oncologist*, 1999; 4-3: 225-240.
7. Pui CH, Raimondi SC, Srivastava DK, Tong X, Behm FG, Raz-zouk B et al. Prognostic factors in infants with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2000; 14: 684-687.
8. Katano N, Tsurusawa M, Hirota T, Horikoshi Y, Mimaya J, Yanai M et al. Treatment outcome and prognostic factors in childhood acute myeloblastic leukemia: A report from the Japanese Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG). *Int J Hematol* 1997; 66: 103-110.
9. Senent L, Sanz GF, Jarque I, De la Rubia J, Sanz MA. Hyperleucocytic acute leukemia. Clinical-biological characterization, response to treatment and prognostic factors. *Sangre* 1992; 37: 25-30.
10. Vaughan WP, Kimball AW, Karp JE, Dragon LH, Burke PJ. Factors affecting survival of patients with acute myelocytic leukemia presenting with high WBC counts. *Cancer Treat Rep* 1981; 65: 1007-1013.
11. Ashkenazi YJ, Kramer BS, Harman E. Short-term outcome among patients with leukemia and lymphoma admitted to a medical Intensive Care Unit. *South Med J* 1986; 79: 1086-1088.
12. Keenan HT, Bratton SL, Martin LD, Crawford SW, Weiss NS. Outcome of children who require mechanical ventilatory support after bone marrow transplantation. *Crit Care Med* 2000; 3: 830-835.
13. Laatiri MA, Chehata S, Amouri A, Bouaouina N, Chatti S, Saad A et al. Childhood acute myeloblastic leukemias. Report of 21 cases. *Tunis Med* 2000; 78: 167-171.
14. Aragona M, Aragona F. Unexpected death by leukostasis and lung leukostatic tumors in acute myeloid leukemia. Study of four cases. *Minerva Med* 2000; 91: 229-237.
15. Chillar RW, Belman MJ, Farbstein M. Explanation for apparent hypoxemia associated with extreme leucocytosis: Leucocytic oxygen consumption. *Blood* 1980; 55: 922-924.
16. Pentimone F, Cini G, Meola N, Ferrannini E. Acute respiratory distress syndrome in an adult patient with a myelodysplastic disorder. *Acta Haematol* 1983; 69: 208-211.
17. Eguiguren JM, Schell MJ, Crist WM, Kunkel K, Rivera GK. Complications and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis. *Blood* 1992; 79: 871-875.
18. Lester WA, Hull DR, Fegan CD, Morris TC. Respiratory failure during induction chemotherapy for acute myelomonocytic leukaemia (FAB M4Eo) with ara-C and all-trans retinoic acid. *Br J Haematol* 2000; 109: 847-850.
19. Duetcher JP, Schiffer CA, Wiernik PH. Hyperleucocytosis in adult acute nonlymphocytic leukemia impact on remission rate and duration, and survival. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1364-1372.
20. Valdovinos MC, Osuna SC, Del Agua C, Arilla L, Cámara V. Respiratory distress syndrome due to hyperleucocytic leukemias. *An Med Interna* 1999; 16: 359-360.
21. Goenka P, Chait M, Hitti IF, Glasberg SS, Narasimhan P. Acute leukostasis pulmonary distress syndrome. *J Fam Pract* 1992; 35: 445-446, 449.