



REPORTE DE CASO

Leucemia Promielocítica Aguda en Pediatría reporte de un caso y revisión de la literatura

Dr. Ramón Alvarenga, Dr. Ricardo López-Urquía**, Dr. Rene Stefan Hode***, Dr. Armando Peña Hernández***, Dra. Ligia Fú Carrasco***, Dra. Brenda Verde de López****, Dr. Tomas Martínez Portee******

RESUMEN. Presentamos un caso de leucemia promielocítica aguda en una niña de 6 años de edad, atendida en el servicio de Hematología Pediátrica del Bloque Materno Infantil del Hospital Escuela, Tegucigalpa. Se trata de una paciente con antecedentes de fatiga, múltiples equimosis y dolores óseos, de curso progresivo y de tres meses de evolución. A la exploración física se presentó agudamente enferma, pálida, con petequias generalizadas, pequeñas equimosis, epistaxis de leve intensidad, sin evidencia de linfadenopatías y visceromegalias. El examen de sangre periférica demostró una pancitopenia importante. La Médula ósea tenía una celularidad de 100%, con una proliferación monótona de células blásticas con morfología de leucemia promielocítica aguda, la que fue confirmada al encontrar en la prueba citogenética la translocación del cromosoma 15 al 17 característica en este tipo de leucemia.

La paciente falleció antes de la instauración de la terapia específica antileucémica y la hemorragia masiva en sistema nervioso central fue la causa de su muerte.

Palabras clave: leucemia promielocítica aguda, citogenica.

INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda es un trastorno primario de la médula ósea (M.O.) en la cual los elementos normales son reemplazados por una acumulación o proliferación incontrolada de células blásticas inmaduras o indiferenciadas (1,2,3).

Las leucemias se clasifican según el tipo celular: • La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es una enfermedad neoplásica caracterizada por la proli-

feración incontrolada de células linfoides inmaduras.

La LAL es la neoplasia más frecuente en los niños y constituye el 80% de las leucemias agudas en los pacientes menores de 15 años. La LANL representa tan sólo el 20% de las leucemias en niños, mientras que en el adulto constituye el 80% de las leucemias agudas (ver Cuadros 1 y 2) (3,13, 16).

* Médico Genetista, Depto. de Pediatría, Hospital Escuela-Bloque Materno Infantil (HE-BMI).

** Médico Base Sala de Hematología, HE-BMI.

*** Médico Pediatra Hemato-Oncólogo, Sala de Hematología, HE-BMI.

**** Médico General Asistencial, HE-BMI.

***** Médico Hematólogo, HE-BMI

CUADRO 1

CLASIFICACIÓN DE LA LANL SEGÚN
CLASIFICACIÓN FAB
(Franco-Americana-Británica)

TIPO	NOMBRE	FRECUENCIA
M1	LMA SIN DIFERENCIACIÓN	25%
M2	LMA CON DIFERENCIACIÓN	27%
M3	L. PROMIELOCITICA	5%
M4	L. MIELOMONOCITICA	26%
M5	L. MONOCITICA	16%
M6	ERITROLEUCEMIA	2%
M7	L. MEGACARIOCITICA	< 1%

CUADRO 2

CARACTERÍSTICAS DE LA LPA

1.	PRESENCIA DE BLASTOS CON MORFOLOGÍA M3 EN SANGRE PERIFÉRICA, MÉDULA ÓSEA, CONTENIENDO CUERPOS DE AUER.
2.	COAGULOPATÍA
3.	INMUNOFENOTIPO DIFERENTE AL TIPO DE LAS LANL.
4.	TRANSLOCACION t(15;17). MARCADOR CITOGENETICO ESPECIFICO
5.	MUERTE PRECOZ.

Aunque se desconoce la causa de la LANL en humanos, existe una serie de factores que predisponen a ella, es decir la leucemia puede ser ocasionada por exposición de un niño genéticamente susceptible a un agente ambiental (irradiación, medicamentos, agentes químicos, virus, etc.), en presencia de un mecanismo desencadenante determinado (2, 3, 16, 17).

Las consideraciones genéticas de la LANL incluyen ciertos procesos hereditarios que se asocian a **inestabilidad cromosómica** (Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, y Anemia de Fanconi) y se caracteriza por

anomalías en la reparación del DNA (8,11).

En más del 80% de las LANL se han descrito anomalías cromosómicas que son adquiridas y que, por tanto, sólo afecta a los blastos y hay alteraciones que se asocian con determinados tipos de LANL siendo la translocación del cromosoma 15 al 17 uno de los más frecuentes y que aparece en la LANL de clasificación M3 o promielocítica aguda (LPA) (2, 3, 8,9).

La investigación en el área de la citogenética orientada al estudio de las neoplasias ha permitido importantes avances en el entendimiento del fenómeno de la transformación maligna al descubrir alteraciones cromosómicas útiles en el diagnóstico y pronóstico de las entidades neoplásicas lo que ha abierto alentadoras perspectivas para la prevención y tratamiento del cáncer con efectivos regímenes farmacológicos que han mejorado ligeramente el pronóstico de los pacientes con LPA (4,14).

CASO CLÍNICO

El 15 de mayo de 1999 una niña de seis años de edad es atendida en la consulta externa del **Servicio de Hematología** Pediátrica Hospital Escuela-Bloque Materno Infantil por cuadro de múltiples petequias, equimosis, gingivorragia y dolores óseos de curso progresivo de tres meses de evolución. La paciente es hospitalizada encontrándose a la exploración física palidez importante, petequias generalizadas, equimosis, epistaxis leve, dolores óseos espontáneos y a la palpación; **sin** evidencia de **linfadenopatías**. En el examen de fondo de ojo se observó hemorragias retinianas. El análisis de sangre periférica demostró hiperleucocitosis, trombocitopenia y anemia importantes. La médula ósea tenía una celularidad del 300% con una proliferación monótona de células blásticas de morfología de **M3-HÍ per granular**.

Presentó leve aumento de las pruebas de función renal y hepática, **hipofibrinogenemia** y prolongación de los tiempos de coagulación. No se hizo Producto de Degradación de Fibrinogeno (PDF).

El examen de citogenética confirmó el diagnóstico de LPA al encontrar la presencia de la translocación del cromosoma 15 al 17 t (5.17).

Dos días después de su ingreso la paciente experimentó cefalea intensa, vómitos, rigidez de nuca y papiledema. La paciente falleció antes de la instauración de la terapia específica antileucémica con ácido transretinoico (ATRA) y quimioterapia, la hemorragia masiva

en sistema nervioso central (SNC) fue la causa de su muerte.

DISCUSIÓN

La **leucemia promielocítica aguda (LPA)** es un tipo específico de LANL con síntomas clínicos y aspectos biológicos únicos. Representa tan sólo el 5% de los casos de LANL (ver Cuadro 1) y fue reconocida por primera vez como una entidad clínica diferente en los años de 1950(4, 6,12).

Los pacientes solicitan habitual mente la atención médica a causa de las manifestaciones del fallo de la función normal de la médula ósea (anemia, hemorragias, fiebre, etc.) (1, 2,3).

La LPA se caracteriza por la presencia de blastos con morfología M3 (de acuerdo a clasificación FAB) en sangre periférica y medula ósea, la mayor parte de las células son promielocitos hipergranulares, algunos de los cuales pueden contener cuerpos de Auer y esta relacionada a un recuento leucocitario alto con ausencia de organomegalia. Se ha descrito una variante hipogranular que se asocia con hiperleucocitosis y la presencia de organomegalia (2,16,17).

El rasgo clínico de importancia consiste en la tendencia a presentar hemorragias graves además de la trombocitopenia que se encuentra en todos los tipos de LA, el paciente con LPA muestra un déficit de diversos factores de la coagulación hipofibrinogenemia y niveles bajos de los factores V y VIH. Probablemente estas deficiencias son debidas a una coagulación intravascular diseminada (CID), desencadenada por la liberación de materiales con actividad de factor hístico, a partir de los blastos La CID se agrava tras la lisis celular masiva que se produce al iniciar la quimioterapia (2, 3,7).

En la LPA el estudio inmunofenotípico tiene una expresión diferente del resto de las LANL (HLA - DR negativo) (1, 5,17).

La LPA se distingue de las otras leucemias por la presencia de la translocación **t(15; 17)** la cual es un marcador citogenético específico La translocación t(15; 17) reareglará un factor de transcripción putativo (PLM) en el cromosoma 15 con el gen del receptor de ácido retinoico alfa (RAR-a) en el cromosoma 17, como consecuencia un gen quimérico con secuencia PLM/RAR-a se produce y transcribe activamente en la LPA (3,6,10,11,15)/

Un avance importante en la comprensión de la biología de la LPA se logró cuando Huang (1988) reporto una remisión clínica dramática al emplear **ácido holo-transretinoico (ATRA)** en el tratamiento de pacientes con LPA observando que inducía la diferenciación de las células blásticas a neutrófilos, con un cambio progresivo de la producción hematopoyética a una hematopoyesis policlonal normal (7,16,17).

Diferentes factores pronósticos determinan los resultados del tratamiento en una LANL y la morfología M3 es un factor considerado como de buen pronóstico pero tiene mucha importancia la alta mortalidad precoz que sobreviene al síndrome hemorrágico severo (4,7),

El esquema de quimioterapia de inducción convencional (citarabina más antraciclicos) fue el más efectivo tratamiento utilizado pero asociado a una alta mortalidad debido a la exacerbación de las complicaciones hemorrágicas (3, 7,16).

El uso de **ATRA** asociado a quimioterapia convencional ha cambiado radicalmente el tratamiento de este tipo de leucemia, logrando excelentes resultados, baja incidencia en toxicidad y complicaciones; con remisión completa (RC) del 90% de los casos, mejora la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo (mejora los trastornos hemorrágicos) y retrasa las recaídas en comparación al uso de quimioterapia sin ATRA (5, 7, 14,17).

Si la RC se obtuvo con ATRA es indispensable efectuar consolidaciones con quimioterapia (7). En el 30 al 50 % de los pacientes diagnosticados con LPA se presenta hiperleucocitosis, sumado a esta condición, el efecto inductor producido por el ATRA para la diferenciación de las células blásticas, se puede aumentar aun más la cantidad de leucocitos circulantes, y se produce como consecuencia el llamado síndrome de ATRA, requiriéndose por esta razón del uso de quimioterapia para reducir así la masa celular, (ver Cuadro 3) (7, 16,17).

Después del tratamiento se debe controlar la enfermedad residual mínima con la técnica RT-PCR (reacción en cadena de polimerasa), ya que la positividad de esta prueba predice una recaída, y su estado negativo debe de ser mantenido para una remisión de larga duración (5,6,7, 9).

CUADRO 3

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO CON ATRA

1. **SÍNDROME ACIDO RETINOICO:** FIEBRE, DISTRES RESPIRATORIO, INFILTRADOS PULMONIARES, DERRAME PLEURAL O PERICARDICO, HIPOXEMIA, HIPOTENSION ARTERIAL HIPOSODICA, AUMENTO DE PESO, EDEMA EXTREMIDADES INFERIORES, INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.
2. **COAGULOPATÍA:** ES LA MAS COMUN.
3. **INFECCIÓN**
4. **PSEUDOTUMOR CEREBRAL:** CEFALEA SEVERA, NAUSEAS, VOMITOS, PAPELEDEMA, HEMORRAGIA RETINIANA, CAMBIOS VISUALES Y OFTALMOPLEJIA. TAC Y RM RESULTAN NORMALES.
5. **HEPATOXICIDAD.**

CITOGENÉTICA

La citogenética, el estudio de la morfología y el número de cromosomas, es una parte importante del estudio de la herencia humana. Las enfermedades que se relacionan con anomalías cromosómicas resultan de cambios en el número de cualquiera de los autosomas o de los cromosomas sexuales, aneuploidía, o de alteraciones en la estructura cromosómica, por ejemplo, pérdida o delección de una porción de un cromosoma a otro, translocación.(5,6,7,15,18).

Es posible analizar el cromosoma de cualquier célula capaz de dividirse. En un análisis clínico, la mayoría de las pruebas citogenéticas se lleva a cabo utilizando un agente estimulador de la mitosis para que se dividan los leucocitos de la sangre periférica puestos en un medio de cultivo tisular. Los fibroblastos, las células de la médula ósea y las vellosidades corionicas también pueden utilizarse. Se detienen en metafase las células que se hallan en división mitótica, se las fragmentan y se esparcen los cromosomas. Cada par de cromosomas tiene su propio patrón de subestructura, que se expresa como una secuencia de bandas claras u oscuras cuando se tiñe adecuadamente el cromosoma. Estos métodos permiten la identificación de cada par de cromosomas y facilitan la posibilidad de estudiarlos en detalle para el diagnóstico de delecciones, duplica-

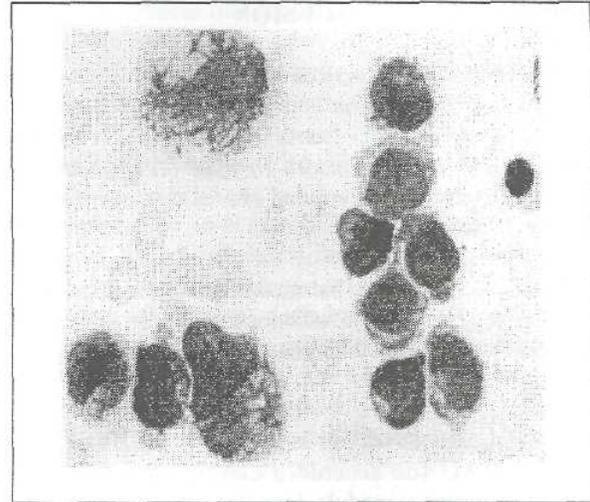


Figura 1. Leucemia promielocítica aguda: (arriba) cariotipos parciales de cromosomas 15 y 17. La translocación cromosómica está a la derecha de cada par; (abajo) diagrama sistematizado describiendo la aberración estructural. (Atlas Sandoz, Clinical Haematology. A.V. Hoffbrand; J.E. Pettit. Pp 151,1988).



Figura 2. LAML subtipo M3 promielocitos conteniendo gránulos. El núcleo contiene uno o más nucleolos. Este subtipo asociado a la translocación cromosómica t(15;17). (Atlas Sandoz, Clinical Haematology. A.V. Hoffbrand, J.E. Pettit. Pp 139,1988).

CONCLUSIONES

En los últimos años, importantes avances en el tratamiento de la leucemia aguda hacen que un mayor porcentaje de los pacientes puedan ser curados, y ello

gracias al enfoque multidisciplinario en el que participan la cirugía, oncología, genética, radioterapia, etc.

Es precisamente en el campo de la oncología pediátrica donde los progresos en el tratamiento del cáncer son más relevantes. La supervivencia depende de muchos factores, incluyendo los medicamentos disponibles, Las características clínicas del paciente, las medidas de mantenimiento utilizadas en las unidades especializadas donde se debe de disponer de personal y servicios adecuados.

El tratamiento antileucémico y el cuidado de mantenimiento se han tornado más complejos y eficaces y requieren incremento del equipo y de los servicios auxiliares y especializados.

BIBLIOGRAFÍA

- Rapaport S. I.; Trastornos Mieloproliferativos. Rapaport Introducción a la Hematología, 2^{na} edición. Cap. 16, Pp. 254-285. 1991.
- Williams J. W. ; Trastornos Mielodisplásicos. Manual Williams. Hematología, 5^a edición. Cap. 6. Pp. 44-60. 1996.
- López Ibor B; Idiano J. M, Leucemias. Oncología Pediátrica. 1^{ra} edición. Cap. 13. Pp.271-306. 1992
- Mcarthur IR. ; Torre ~ López E. Morfología de las Leucemias. Actualización en Leucemias. Cap. 1. Pp. 13-23. 1996.
- San Miguel J. F.; Duque R.; Utilidad del inmunofenotipo en el Diagnóstico y Clasificación de las Leucemias Agudas. Actualización en Leucemias. Cap. 2. Pp. 25-34. 1996.
- Salamanca F.; Garcés- Eisele J.; Utilidad de la citogenética y Biología Molecular en el Estudio de las Leucemias Agudas. Actualización en Leucemias. Cap. 3. Pp. 35-40. 1996.
- Pavlovsky S.; Fernandez I.; Quimioterapia de las Leucemias Agudas Mieloblásticas. Actualización en Leucemia. Cap. 6. Pp. 59-64. 1996.
- Solomon E.; Borrow J.; Goddard A D.; Chromosome Aberration and Cáncer, Science, Vol. 254. Pp. 1153-1159. Nov. 1991.
- Westbrook, C; The Rol of Molecular Techniques in the Clinical Manegement of Leukemias. Cáncer. 70: 1695-1700. 1992.
- Hoffbrand A.V.; Petti J.E.; Acute Leukemias. Clinical Haematology. Sandoz. Atlas. Pp. 151. 1988.
- Elsas L.3.; Prest J.H.; Genética Medica. Fisiopatología de Sodeman. Sodeman y Sodeman. 6 ediciones. Pp. 55-120. 1983.
- Laikowsky P.; Hematology and Oncology. Manual of Pediatría Pp. 217-250. 1989.
- Luna R.R.; Cárdenas R.; Diagnostico del Niño con Cáncer. Pp.137-142. 1994.
- Bain B.; Acute Leukemia. Leukemia Diagnosis. Pp. 1-44. 1990.
- Stephan R.; Amato S.; Trastornos Genéticos. Citogenética. Compendio de Pediatría de Nelson 2^{na} edición. Cap. 7. Pp. 7. 1996.
- Tbiele C.J.; Helman L.J.; Differentiating Agents, Growth Factors and Novel Molecular, Approaches to the Treatment of Pediatric Cáncer Principles and Practice of Pediatric Oncology. Pizzo; Poplack. 2^{na} edición. Cap 18. Pp. 409-428. 1993.
- Scheinberg D.A.; Maslak P., Weiss M; Acute Leukemias. Cáncer Principles and Practics of Oncology. Devita V.T.; Hellman S.; Rosenberg A. 5 Edition. Vol. 2. Pp. 2293-2321. 1997.
- Hull D.; Johnston D. Genes. Pediatría Esencial. 2^a*. Edición. Pp. 17 a 36. 1991.