Leucemia aguda: Tratamiento y Experiencia Local

Dres. Carlos Bizama Medina*, Germán Villagrán García** y Patricia Salinas Aguilar*

ABSTRACT

1. The present scheme of therapy against the acute child leukemia especially against the acute lymphocytic is briefly reviewed. 2. Some basic characteristics of 33 leukemic children attended at the Pediatrics Service and at the External Clinic of Hematology of Chillán's Hospital, between 1973-1979 are described. 3. There was no preference for sex, the age of higher occurrence was from 6 to 10 and the geographic distribution is considered as normal in relation to the exposed population. 4. The great majority of the leukemia are acute lymphoid (81%). 5. For the diagnostic corroboration and for part of the therapy we worked in coordination with some centers of major complexity from Santiago of Chile. 6. The average of survival of the myelitic leukemia is of seven months.

Related to lymphocytic cases there are six patients still under treatment, of the 25 cases.

Only one patient concluded complete therapy 2 years ago.

La Leucemia Aguda es el tumor maligno más frecuente en la infancia y su importancia va creciendo a medida que las causas infecciosas de mortalidad en la niñez van siendo reducidas por la mejoría del nivel de vida y la atención médica.

En los últimos años se ha comprobado, además, que gran proporción de niños con esta enfermedad está sobreviviendo a los 5 y 10 años de control, pudiéndose ellos considerar como curados, lo que años atrás hubiese parecido una utopía.

Esta comprobación, al mismo tiempo que estimula a seguir investigando y tratando una enfermedad cuyo agente etiológico es desconocido, lleva al equipo médico a asumir en muchas ocasiones una responsabilidad que sobrepasa sus medios.

El objetivo de esta comunicación es doble: revisar someramente, en primer lugar la terapia actual de la Leucemia y en segundo término dar a conocer la experiencia local de un centro que no cuenta con medios para una terapia adecuada y que, naturalmente, debe hacer frente al desafío que ello implica.

Por razones de frecuencia y espacio, se comentará más en extenso la leucemia linfocítica aguda, que es la de mayor frecuencia en el niño (78% de los casos, según Pinkel; 81%, experiencia local).

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA

De la leucemia aguda en niños se ha sospechado clásicamente por la palidez inexplicable del menor o la presencia de un púrpura que alarma a la madre. Al mielograma, indispensable para el diagnóstico, se descubre sustitución de la hematopoyesis normal por linfoblastos, linfocitos y células inmaduras (stem cells) en proporciones diversas.

Hace poco se ha establecido que existen dos tipos de Leucemia linfocítica aguda en niños y adolescentes. Alrededor del 20% de ellas forman la llamada "tímica", en la cual los linfoblastos leucémicos forman rosetas estables al calor con eritrocitos de carnero, y tienen dos antígenos de superficie característica de los timocitos. Suele tratarse de varones que tienden a ser de más edad y a tener recuentos iniciales elevados de leucocitos y masas en la parte anterior del mediastino. Aunque responden a la inducción, tienen tendencia a la recaída. Los linfoblastos leucémicos, del 80% restante de los niños con leucemia linfocítica aguda, no tienen marcadores inmunológicos perceptibles en las superficies celulares. Estos niños con leucemia linfocítica aguda de "Células nulas" tienen una proporción igual por sexos, tienden a ser más pequeños y a tener recuento inicial de leucocitos más bajos, no tienen masa mediastínica y su pronóstico es bueno.

*Servicio de Pediatría Hospital Chillán.

**Jefe Programa Infantil. Policlínica Hematología Hospital Chillán.

INDUCCION DE LA REMISION COMPLETA

Después del diagnóstico y de la valoración inicial del paciente, la prioridad es lograr la remisión completa, vale decir, librar al niño, a su sangre y médula ósea de pruebas perceptibles de la enfermedad. Durante los últimos 15 años, la combinación usada ha sido Vincristina más Prednisona. Más del 90% de los niños, a las cuatro semanas de usarlas (Vincristina semanal), (Prednisona diaria) están en remisión completa y con poca patología agregada debido a las drogas. En los últimos años se han agregado a esta combinación fármacos como Daunorrubicina, Doxorubicina, L-asparaginasa, pero hasta hoy no hay pruebas seguras de que mejoren la frecuencia de las remisiones en forma significativa y si aumentan los riesgos para el paciente. Por este motivo, en algunos centros se usan en caso de mala respuesta a la terapia clásica, o en casos de grupos de mayor riesgo (LLA tímicas).

TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA LEUCEMIA MENINGEA

Muchos de los niños que tenían remisión completa recaían posteriormente con meningitis leucémica. Desde hace años se ha visto que hay que actuar preventivamente para eliminar las células leucémicas, que están en la aracnoides al terminar la inducción, debido probablemente a la poca difusión en el LCR de las drogas antileucémicas. De las varias técnicas usadas para prevenir la recaída meníngea ha dado buen resultado la irradiación craneoespinal combinada con el uso de Metotrexato intratecal.

La radiación craneal puede ir seguida de alteraciones neurológicas transitorias, pero no se han demostrado aún alteraciones neuropsicológicas permanentes.

CONTINUACION DE LA QUIMIOTERAPIA

Una vez lograda la remisión completa, y tomadas las medidas del caso para erradicar las células leucémicas de la aracnoides, es vital mantener esta remisión el tiempo más largo posible. Se ha visto que se necesita dar simultáneamente muchos medicamentos, a dosis máxima. Aquí es vital un buen control periódico del paciente para su examen físico completo, su valoración neurológica y hematológica. Se tratará de conservar un recuento leucocitario entre 2000 a 4000 por mm^3 , con 500 a 1000 fagocitos (granulocitos y monocitos) y 500 a 1000 linfocitos por mm^3 . En esta etapa se usa clásicamente la combinación de metotrexato y

ciclofosfamida semanal y mercaptopurina diaria. Sin embargo, publicaciones recientes hacen pensar que bastaría con el metotrexato y el purinetol, disminuyendo así los factores tóxicos y de riesgo.

Tanto esta etapa como las anteriores están aún en período de estudio y revisión, para mantener la primera remisión el mayor tiempo posible con el menor peligro para el niño.

CESE DEL TRATAMIENTO

Mientras estos pacientes reciben quimioterapia combinada están en peligro de contraer infecciones graves por diversos agentes, amén de los efectos tóxicos de las diversas drogas. Por otro lado, no hay aún pruebas concluyentes de que esta terapia disminuya la proporción de recaídas después de tres a cuatro años, época en la cual se hacen afortunadamente raras, si el niño no ha recibido un adecuado tratamiento. Por estos motivos, la mayoría de los autores suspenden la quimioterapia a los tres años de la remisión completa continua. Aproximadamente 15% recaen posteriormente, en especial en el primer año de suspendida la terapia. ¿Podrá reducirse esta proporción aumentando la quimioterapia a cuatro o cinco años?, ¿o intercalando cada tres a seis meses terapia preventiva nuevamente sobre el SNC? ¿Sobrepasa la toxicidad posible las mayores ventajas? No hay aún respuestas claras a preguntas tan importantes.

El seguimiento de estos niños, con el esquema básico ya mencionado, lleva ya alrededor de 10 años. En él se ha visto que el niño que sobrepasó sin recaídas el primer año sin terapia, tiene un peligro muy ligero en ella. Aproximadamente el 60% de los niños lleva ya 6 años sin terapia, y en ellos podría hablarse ya de curación de la enfermedad.

Este esquema, de resultados alentadores, no lo es tanto para la leucemia aguda no linfocítica. En ella no hay remisión completa en más allá del 65 a 70% de los niños, y no hay sobrevida a largo plazo, pese a haberse ensayado múltiples esquemas de quimioterapia. Aproximadamente el 5% o menos está vivo a los tres años de seguimiento; aunque sí ha mejorado mucho, en ambos tipos de leucemia, la calidad de vida de estos pequeños pacientes.

MATERIAL Y METODO

Desde comienzos de 1973 funciona en Chillán una Policlínica de Hematología Oncología, a cargo de un post becado pediátrico con cierta experiencia hematólogica. Antiguamente, no había niños en control

aquí, de modo que no hemos encontrado fichas para comparar experiencias. Los pacientes que podían, debían viajar a Santiago quincenal o semanalmente a control.

Conscientes de que en un medio de especialización no avanzada no podía realizarse toda la terapia ya señalada, se coordinó básicamente con el Servicio o Unidad de Oncología del Hospital Calvo Mackenna, con quienes se ha tenido una excelente experiencia en lo referente a derivaciones, epicrisis y criterios de terapia.

En este momento, el niño sospechoso de leucemia es derivado de inmediato a Chillán, por normas de atención dadas por la Jefatura de Programa Infantil del S.N.S. local. En esta ciudad se confirma o descarta el diagnóstico. Si es confirmado se envía a Santiago para la etapa de inducción de la remisión y terapia preventiva sobre el SNC. Esta etapa es susceptible de realizarla localmente, mejorando aun la relación profesional, pero chocamos con la gran demanda de camas de preescolares (tenemos sólo 10 camas para 48.900 niños potenciales de traslado y la mayoría son rurales).

Dados de alta hospitalaria de la capital, se siguen controlando en la Policlínica de Hematología, siendo enviados a Santiago cuando el caso lo requiera. Hasta la fecha se han enviado sólo dos niños por complicaciones serias y el resto ha sido enviado programado para reinducciones periódicas.

Para la atención en Policlínica se tiene una hora médica diaria y horas parciales de auxiliar para las citaciones y de enfermeras para la terapia inyectable y endovenosa. Hay una relación estrecha con el paciente y con la familia, ya que ellos vienen cuando las condiciones lo requieran. A los niños rurales se les entrega el resultado de sus exámenes en la misma mañana, para evitarles otro viaje, que la mayoría no podría financiar. El S.N.S. les otorga, además, los beneficios legales cuando corresponde.

RESULTADOS Y COMENTARIOS

Durante el período comprendido entre octubre de 1973 y octubre de 1979, hubo en el Servicio de Pediatría del Hospital Regional de Chillán, 33 niños cuyas edades fluctuaron entre 1 mes 15 días, y 14 años; procedentes de Chillán y sus alrededores, con diagnóstico de Leucemia aguda, comprobada por Hemograma y Mielograma hechos en el Hospital de Chillán.

De estos 33 niños, 17 fueron hombres y 16 mujeres, no observándose predominio de sexo (51,5% y 48,5%, respectivamente).

TABLA I

DISTRIBUCION POR SEXO DE 33 CASOS DE LEUCEMIA AREA HOSPITALARIA CHILLAN 1973-1979-

MASCULINO	17	(51.5 %)
FEMENINO	16	(48.5 %)

En la Tabla 2 se puede ver la distribución citológica de ellas. Como lo señalado en la literatura mundial, hay franco predominio linfocítico, que en nuestro caso llega casi al 82% de los casos.

TABLA II

TIPOS DE LEUCEMIAS

MIELOCITICAS	6 CASOS - 18.2 %	■■■■■
LINFOCITICAS	27 CASOS - 81.8 %	□

En la Tabla 3 se observa la edad de comienzo de ellas, predominando el grupo de 6 a 10 años (39%) seguido muy cerca por el de 2 a 5 años (36%).

TABLA III

GRUPOS ETARIOS DE 33 CASOS DE LEUCEMIA DE < 1 AÑO A 14 AÑOS DE EDAD

Esto está señalado también en otras publicaciones.

De este grupo total, se tomaron para el resto del estudio, 25 casos, dado que el resto no tiene antecedentes completos.

En lo referente al origen de los casos, 11 de ellos (44%) eran de la ciudad de Chillán y 14 casos (56%) de los alrededores, correspondiente más o menos al nivel de población del área, por lo que no se observa concentración "anormal" en algún sitio determinado. No hubo diferencias en las tasas por comunas.

En la Tabla 4 se analizan los exámenes físicos de ingreso de los 25 pacientes con antecedentes completos. Destaca la presencia de poliadenopatías en el 60% de ellos, seguido de hepatomegalia en el 52% y esplenomegalia en el 48% de los casos. Cabría destacar que la esplenomegalia era mayor en las mielocíticas.

TABLA IV
SIGNOS CLÍNICOS AL EXAMEN
DE INGRESO DE 25 CASOS EN LEUCEMIA

En la Tabla 5 se señalan los diagnósticos de ingreso, destacando que ya se sospechó en el 51% de los casos, ya sea como diagnóstico principal o sospechoso.

TABLA V
DIAGNOSTICOS DE INGRESO
DE 33 CASOS DE LEUCEMIA

LEUCEMIA	17 CASOS
ANEMIA	9
PURPURA	2
HODQ KIN	2
ESTADO INFECCIOSO	3
OTROS	7

En general, la mayoría tuvo una evolución prolongada antes de ingresar, sin diferenciarse las mielocíticas de las linfocíticas, siendo el tiempo de evolución consignado en las fichas de más de 1 mes, en los 18 casos (72%). Los exámenes de Laboratorio de ingreso (Tabla 6) muestran presencia de anemia en

100% de los casos consignados, llamando la atención la gravedad de ella. (Hto 20% en un alto porcentaje de los casos). La presencia de blastos se observó en un 83,3% de los casos consignados.

La plaquetopenia (menos de 100.000 plaquetas por mm³) se observó en 13 de 16 casos consignados (81%).

TABLA VI
EXAMENES DE LABORATORIO CONSIGNADOS
AL INGRESO DE 33 CASOS DE LEUCEMIA

Todos los pacientes fueron enviados a Hospitales especializados; de ellos, 2 al Hospital Roberto del Río, 1 al Hospital Barros Luco y el resto al Hospital Calvo Mackenna de Santiago.

El esquema de tratamiento usado, en términos generales, es el descrito anteriormente. No queremos entrar en el detalle de ellos en este momento.

En los controles realizados en la Policlínica de Hematología del Hospital de Chillán llama la atención el bajo porcentaje de enfermedades intercurrentes observados en estos pacientes, como se muestra en la Tabla 7.

TABLA VII
ENFERMEDADES INTER CURRENTES
DE 25 LEUCEMIAS CONTROLADAS (73-79)

ESTADO GRIPAL	5 CASOS
GINGIVITIS	2 CASOS
FARINGITIS Y / O	
BRONQUITIS	4 CASOS
MICOSIS	1 CASO
PARASITOSIS	1 CASO
OTOMESTOIDITIS	1 CASO
SARAMPION	1 CASO
T B C	1 CASO

El promedio de sobrevida de estos pacientes fue para las Leucemias mieloblásticas de 6 meses y para las linfoblásticas de 17 meses, con un tiempo máximo de 5 años de control actual.

Actualmente continúan en control 6 pacientes de los 25 que incluye esta revisión, todos Leucemias linfoblásticas, uno solo sin tratamiento desde hace 2 años.

RESUMEN

1.º Se revisa brevemente el esquema actual de terapia contra la Leucemia Aguda infantil, en especial contra la Linfocítica aguda.

2.º Se describen algunas características básicas de 33 niños leucémicos vistos en el Servicio de Pediatría y Consultorio Externo de Hematología del Hospital de Chillán, en el período 1973-1979.

3.º No hubo preferencia por sexo, la edad de mayor ocurrencia es de 6 a 10 años y la distribución geográfica es considerada como anormal en relación a la población expuesta.

4.º La gran mayoría de las Leucemias son Linfocíticas agudas (81%).

5.º Para la confirmación diagnóstica, y parte de la terapia, se actuó coordinadamente con centros santiaguinos de mayor complejidad.

6.º El promedio de sobrevida de la Leucemia Mieloblástica es de 7 meses.

De las Linfoblásticas hay 6 pacientes en control actual, de los 25 casos.

Hay sólo un paciente con terapia finalizada hace ya 2 años.

REFERENCIAS

- ¹ Dres. Brandeis, W.E. y Herte, M.: Leucemia Aguda Infantil. Medicina Alemana, Vol. 18: 2.586, 1977.
- ² Dr. F. Lampert: Combinación de Quimioterapia e irradiación craneana en 530 niños con Leucemia linfoblástica Aguda. Medicina Alemana, Vol. 19: 185, 1978.
- ³ Lushes and Ravindranath, MD: Acute Lymphoid Leukemia. Pediatric Annals Vol. 7: 466, 1978.
- ⁴ T. Necheless: Acute nersymphoid leukemia. Ped. Annals, Vol. 7: 483, 1978.
- ⁵ Sutsu y cols.: Oncología Clínica Pediátrica. Ed. Lobo. Barcelona, 1977.
- ⁶ Meneghello y cols.: "Pediatria". Ed. Intermedica, Buenos Aires, 1978.
- ⁷ Th. Walters: "The definitive treatment of children with Acute Leukemia". Med. Clinics of N.A., Vol. 60: 987, 1976.
- ⁸ Pinkel: "Tratamiento de la Leucemia Aguda". Clinicas Ped. N.A.; pág. 117, febrero 1976.