TRABAJOS ORIGINALES

Aspectos Clínicos y Hematológicos Iniciales de la Leucemia en el Niño

Dres. Lautaro Vargas P.¹⁻²⁻³, Sylvia Pino R.¹⁻², Marcela Barría C.²⁻⁴,
Teresa Young A.¹⁻², Hugo García U.¹⁻²⁻³

Clinical and Hematological Features in Acute Leukemia

The initial clinical and hemathological features of 94 patients with acute leukemia are analyzed. These children were studied in the Hospital San Juan de Dios of Santiago de Chile between 1964 and 1978. The lymphoblastic type was predominant, with 82% of the cases. The peak incidence was observed between 2 and 6 years of age. Four syndromes were observed in this disease: anemic, purpuric, febrile and infiltrative tumoral and occurred in variable combinations in almost all our cases (93,6%). Only 6,4 % of patients had one syndrome alone at the moment of the diagnosis. The aleukemic leukemia was very infrequent, being noticed in only 5 patients, two of them with an aplastic syndrome requiring up to 4 bone marrow aspirations in order to confirm the diagnosis of leukemia. The diagnosis in the remaining patients was certified by the first bone marrow differential count.

En el momento del diagnóstico de la Leucemia Aguda la proliferación blástica ha alcanzado una masa considerable como lo demuestran los estudios de cinética celular, tanto clínicos como experimentales¹⁻².

Si bien los blastos leucémicos se originan en los órganos hemato y/o linfopoyéticos, una característica de estas células es proliferar e invadir cualquier tejido u órgano. Ultimamente se ha comprobado que algunos tipos de leucemia, especialmente las leucemias a linfoblastos T se caracterizan por un compromiso extramedular más precoz y acentuado³⁻⁴.

Estas consideraciones explican lo proteiforme de las manifestaciones clínicas iniciales en algunos pacientes.

El compromiso medular en la Leucemia Aguda es una constante y el uso rutinario del hemograma y del mielograma por aspiración, que son los exámenes que permiten el diagnóstico de la Leucemia Aguda, explican que éste se realice sin mayores dificultades.

Sin embargo, la Leucemia Aguda en su inicio puede simular o coexistir con patologías muy

diversas. El no tener en cuenta algunos síntomas orientadores (púrpura, adenopatías, anemia, etc.), puede retardar el diagnóstico en algunos enfermos, lo cual tiene importancia para el pronóstico, ya que una leucemia diagnosticada tardíamente por lo general presenta complicaciones de tipo infeccioso (sepsis), o hemorragias.

De ahí nuestro interés en revisar la sintomatología inicial de los pacientes estudiados en nuestro Servicio entre 1964 y 1978 con el propósito de determinar la frecuencia de los diferentes signos y síntomas de la Leucemia Aguda cuyas combinaciones permitan una sospecha diagnóstica oportuna.

MATERIAL Y METODO

Se analizan en forma retrospectiva las características clínicas y hematológicas de presentación de 94 pacientes con Leucemia Aguda diagnosticada en el Hospital San Juan de Dios entre 1964 y 1978. Se consideraron solamente los casos debidamente comprobados con mielograma.

En la catalogación de la casuística se empleó la clasificación morfológica tradicional: Linfoblástica (que incluye las leucemias llamadas por otros Hemocitoblásticas), Mieloblástica, Promielocítica y Mielomonocítica.

La morfología citológica fue estudiada en todos los casos por uno de nosotros (L.V.), empleándose también tinción panóptica de May Grunwald Giemsa. En algunos casos dudosos se emplearon tinciones adicionales (PAS, peroxidasa) y se requirió la opinión de otros citólogos.

¹ Servicio de Pediatría Hospital San Juan de Dios.

² Departamento de Pediatría. División Ciencias Médicas Occidente, Facultad de Medicina Universidad de Chile.

³ GOPECH: Grupo Oncológico Pediátrico Chileno.

⁴ Departamento de Salud Pública. División Ciencias Médicas Occidente, Facultad de Medicina Universidad de Chile.

RESULTADOS

Distribución según Tipo Citológico: En nuestra casuística se observó un franco predominio de la Leucemia Aguda Linfoblástica (L.A.L.), que representó un 82% de los casos (77 pacientes).

Del 18% restante, aproximadamente la mitad correspondió a Leucemia Aguda Mieloblástica (L.A.M.), y la otra mitad a Leucemia Aguda Mielomonocítica (L.A.M.M.) y Leucemia Promielocítica (LPM). No se observaron casos de Eritroleucemia.

Al igual que en otros estudios no encontramos diferencias significativas entre tipo citológico y sintomatología inicial por lo cual el análisis posterior corresponde a todos los casos⁵⁻⁶.

Distribución por Edad y Sexo. (Figura 1). Al igual que lo descrito en la literatura nacional y extranjera⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸ hemos encontrado una mayor concentración de casos en la edad preescolar. No observamos diferencias significativas en la distribución por sexo.

Lugar de Procedencia. Antes de realizar esta revisión teníamos la impresión de que existía una mayor concentración de casos en algunas comunas rurales que correspondían en ese entonces al Área Occidente. Sin embargo, el análisis de las tasas de incidencia según población no demostró diferencias significativas entre las comunas.

Diagnóstico Pediátrico Inicial: Si bien como se analiza más adelante, el diagnóstico de leucemia aguda no ofrece dudas en la gran mayoría de los casos no ocurre lo mismo cuando el pediatra enfrenta al enfermo por primera vez. En la casuística examinada los enfermos llegaron al Hospital o al Consultorio de Hematología sólo en el 42,6% con el diagnóstico de sospecha de Leucemia Aguda.

En un 19,1% adicional se sospechó una enfermedad hematológica (anemia o púrpura). En el 38,3% restante los diagnósticos variaron entre estado infeccioso, enfermedad reumática, artritis reumatoidea juvenil, fiebre tifoidea, sepsis de origen desconocido, etc.

Manifestaciones Clínicas: En la figura 2 aparecen los síntomas de presentación de nuestra casuística. La palidez, la fiebre y el púrpura en orden decreciente constituyeron los síntomas predominantes que indujeron al enfermo a consultar. Con menos frecuencia se observaron los dolores óseos y la epistaxis.

Los diversos síntomas de la leucemia aguda pueden agruparse en cuatro grandes síndromes: anémico, purpúrico, febril y tumoral o infiltrativo. Estos cuatro síndromes generalmente coexisten y se combinan entre sí de diferente manera en cada enfermo.

El síndrome anémico (palidez, fatigabilidad, disnea de esfuerzo, palpitaciones, hemoglobina bajo 11 gr%) es el más frecuente y se confirma con el laboratorio en un 94%. Se debe destacar que se trata generalmente de una anemia de instalación relativamente lenta y progresiva, frecuentemente bien tolerada excepto en los enfermos que presentaban hemorragias importantes y recientes. En el 16% de los pacientes la anemia era muy intensa con menos de 10% de hematocrito lo que determinaba que existieron síntomas de descompensación hemodinámica. Algunos llegaron con un cuadro de insuficiencia cardíaca manifiesta.

El síndrome purpúrico (petequias, equimosis, gingivorragias, epistaxis y otras hemorragias) sigue en frecuencia (70,2%) y a veces es muy leve y pasa inadvertido para los padres o sólo es demostrable por el laboratorio con el hallazgo de

Figura 1.
Distribución por Edad de 94 Casos de Leucemia Aguda

Figura 2.
Síntomas de Presentación
en 94 Casos de Leucemia Aguda

trombocitopenia (14,9%). La hemorragia más frecuente después de la cutánea es la epistaxis siendo excepcional la hemorragia digestiva o urinaria.

En más de la mitad de los casos (56,4%) se presentó un síndrome febril que en alrededor del 50% obedecía a una complicación infecciosa.

Cabe señalar que sólo el 50% de los casos tenía un síndrome infiltrativo tumoral expresado en hepatomegalia, esplenomegalia o ambas (más de tres centímetros bajo el reborde costal) y adenopatías menores de 1 cm. Un 28,7% presentaban dolores óseos importantes. Sólo un 1,1% tenía al inicio un síndrome de hipertensión endocraneana debido a infiltración meníngea.

La gran mayoría de los enfermos presentaba una combinación de los síndromes analizados. En más de los 2/3 de los casos se observó la suma de síndrome anémico y purpúrico acompañándose además de fiebre o de hepatoesplenomegalia o adenomegalias tumorales.

La combinación de los 4 síndromes determina que el diagnóstico clínico sea casi seguro. Cuando se combinan 3 de estos síndromes la sospecha clínica de leucemia es muy alta. Estas dos situaciones las observamos en el 77,6% de los casos. En el 16% de los casos sólo se presentaron dos síndromes: síndrome anémico y síndrome febril o purpúrico. Las formas incompletas mono sindrómicas son más raras y sólo las comprobamos en el 6,4% de nuestra serie (6 casos).

Estudio Hematológico Inicial: La sospecha diagnóstica se confirmó con el estudio hematológico que demostró la presencia de blastos en cantidad significativa (más del 15%) en el 67% de los niños (Tabla 1), destacándose que 14 de ellos tenían blastemia superior a 50.000/mm³. 31 pacientes se presentaron inicialmente con escaso porcentaje de blastos y en 5 de ellos no se observaron estas células en el hemograma inicial, el 1er. mielo-

grama resolvió el diagnóstico en 29 de estos niños. al demostrar más de un 40% de infiltración blástica y sólo en 2 pacientes fue necesario repetirlo varias veces ya que se trataba de Leucemia Aguda de forma aplásica, sin visceromegalia.

Tabla 1.
Presencia de Blastos en el Hemograma Inicial
de 94 Casos de Leucemia Aguda.

Forma de Leucemia	% de Blastos	Nº de Casos	%
Leucemia Aleucémica	0	5	5,3
Leucemia Subleucémica	1-5	12	12,8
Leucemia Paucileucémica	6-15	14	14,9
Sub- Total		31	33,0
Leucemia Leucémica	>15	63	67,0
TOTAL		94	100,0

En cuanto a la serie roja (Tabla 2), la mayoría de los enfermos (85%) presentó anemia de cierta consideración destacándose que en el 16% de los niños el hematocrito era menor de 10%. Sólo un 3,2% tuvo valores normales.

En la Tabla 3 aparece la distribución de los casos según número de leucocitos. En el 31% había leucopenia, mientras que las formas hiperleucocitaria correspondieron a un 25,5%.

En relación a las plaquetas (Tabla 4) encontramos que el 75% de los casos presentó una trombocitopenia que fue muy acentuada en 1/3 de ellos. Es necesario destacar que un 25,6% de

los pacientes tuvo más de 100.000 plaquetas por mm^3 .

Tabla 2.
Distribución de 94 Casos de Leucemia Aguda
según Hematocrito Inicial.

Hematocrito	Nº	%
10 %	15	16,0
11 30 %	65	69,1
30 34 %	11	11,7
35 o más %	3	3,2
TOTAL	94	100,0

Tabla 3.
Distribución de 94 Casos de Leucemia Aguda
según Nº de Leucocitos en Hemograma Inicial.

Leucocitos / mm^3	Nº	%
4.000	29	30,9
4.001 10.000	23	24,5
10.001 30.000	18	19,1
Más de 30.000	24	25,5
TOTAL	94	100,0

Tabla 4.
Distribución de 94 Casos de Leucemia Aguda
según Recuento de Plaquetas en Hemograma Inicial.

Plaquetas / mm^3	Nº	%
10.000	22	23,4
10.000 30.000	33	35,1
30.001 100.000	15	16,0
100.001 o más	24	25,5
TOTAL	94	100,0

DISCUSION

Los signos y síntomas de la Leucemia Aguda se pueden explicar a través de dos mecanismos fisiopatológicos:

Insuficiencia medular: Anemia, granulocitopenia que condiciona la fiebre y/o las infecciones y trombocitopenia que produce púrpura y/o hemorragias de mucosas. La insuficiencia medular se debe a la invasión blástica de la médula y a la acción inhibitoria que ejercen los blastos en el tejido hematopoyético normal.

Proliferación blástica que explica las adenomegalias, la hepatoesplenomegalia, los dolores óseos y las alteraciones radiológicas del esqueleto.

El análisis de nuestra casuística demuestra que en la mayoría de los casos existe combinación de ambos fenómenos ya sea en forma completa o

frustra, así, observamos que el 93,6% de ellos presentó formas clínicas polisindromáticas y sólo el 6,4% hizo un síndrome aislado: anémico, febril, purpúrico o infiltrativo.

El hemograma también expresa en la gran mayoría de los casos una combinación de signos de insuficiencia medular (anemia arregenerativa, neutropenia y/o trombocitopenia) con signos de proliferación tumoral (presencia de blastos en sangre periférica).

Sin embargo, es importante hacer notar que un número no despreciable de casos no tiene trombocitopenia inicialmente (25,5%).

La ausencia de anemia es mucho menos frecuente (3,2%), pero en un 11,7% ésta es muy leve y podría no dársele la importancia necesaria.

La falta de blastos en el hemograma inicial es también un hecho inhabitual, sólo un 5,5% comenzó como leucemia aleucémica y es importante destacar que en 12,8% de los enfermos los blastos eran escasos en el hemograma (entre 1 y 5%); sin embargo en la mayoría de ellos la presencia de anemia y de trombocitopenia obligó a practicar el mielograma que permitió resolver el problema diagnóstico.

Sólo de 2 de nuestros pacientes se presentaron como Leucemias Aleucémicas de forma aplásica o con mielofibrosis⁹, situación que es difícil de diferenciar de una Aplasia Medular propiamente tal. El diagnóstico diferencial entre estas dos entidades se logra mediante mielogramas repetidos o biopsia medular. Excepcionalmente, cuando la duda persiste, algunos autores recomiendan el uso de esteroides que producen una respuesta rápida si la pancitopenia es debida a leucemia lo que no ocurre si es por aplasia¹⁰.

Los otros 3 casos de Leucemia Aleucémica tenían visceromegalia que hacía muy sospechoso el diagnóstico, el que fue confirmado por el mielograma que demostró una invasión de blastos significativa. En 2 de estos enfermos existía pancitopenia periférica.

No es el propósito de la presente revisión analizar los problemas de clasificación citológica de la Leucemia Aguda, que se presentan con alguna frecuencia. Para ellos es necesario la realización de técnicas citoquímicas complementarias como también el examen del frotis por otros citólogos. Actualmente la clasificación Franco Americano Británica (F.A.B.)¹¹ permite en la mayoría de los casos clasificar las leucemias desde el punto de vista citológico en forma más objetiva.

El análisis de nuestra casuística nos permite afirmar que es posible plantear la sospecha clínica de Leucemia Aguda en la gran mayoría de los casos.

Como es una enfermedad relativamente rara se piensa poco en ella, así en los casos febriles se hace el diagnóstico de fiebre tifoidea, enfermedad mucho más frecuente en nuestro medio o cuadros sépticos de otro origen; en aquellos en que predomina el púrpura se plantea el diagnóstico de púrpura Trombocitopénico Idiopático y por último si lo predominante son los dolores óseos se piensa primero en Enfermedad Reumática o Artritis Reumatoidea Juvenil^{12,13}. Sin embargo, una mayor acuciosidad en la historia y en el examen físico permitiría una sospecha diagnóstica más precoz que se confirmaría con el estudio hematológico.

En la literatura se mencionan los siguientes cuadros susceptibles de confundirse con Leucemia Aguda:

Mononucleosis infecciosa o síndrome mononucleósico, especialmente aquellos casos que evolucionan con trombocitopenia. Sin embargo, la citología de los linfoblastos es notoriamente distinta de la morfología de los linfocitos atípicos virales. Las reacciones serológicas (Paul Bunnell o Monotest) constituyen una valiosa ayuda en el diagnóstico diferencial.

Síndrome mieloproliferativo y síndrome pre-leucémico. Son muy infrecuentes en el niño¹⁴. En estos cuadros se observa anemia refractaria, trombocitopenia, neutropenia, hepatoesplenomegalia y en la médula ósea hay hiperplasia mieloide y eritroide. Frecuentemente se encuentra reacción leucoeritroblástica y monocitosis que rara vez se observan en la Leucemia Aguda.

Reacción Leucemoide. Se puede observar en infecciones graves (sepsis) en hemólisis aguda, vasculitis y Tuberculosis miliar, etc. En la Leucemia Aguda Granulocítica existen células inmaduras (mieloblastos y/o promielocitos) y granulocitos maduros (polinucleares segmentados) sin que aparezcan las células intermedias (mielocitos y juveniles), fenómeno denominado hiatus leucémico que no se ve en la reacción leucemoide.

Sepsis con neutropenia. Algunos casos de sepsis grave se acompañan de neutropenia y en el mielograma muchas veces se encuentra una acumulación de células inmaduras especialmente promielocitos lo que podría inducir al diagnóstico de Leucemia Promielocítica.

El tratamiento antibiótico resuelve el problema ya que al mejorar la sepsis también lo hace la neutropenia y desaparece la detención de la maduración de los promielocitos en la médula ósea.

Neuroblastoma. La morfología de los neuroblastos es muy similar a la de los linfoblastos, de ahí que los raros casos de neuroblastoma con invasión medular y neuroblastos en sangre perifé-

rica pueden fácilmente confundirse con Leucemia Linfoblástica. El diagnóstico se puede aclarar al encontrarse una tumoración mediatinal posterior o una masa suprarrenal calcificada, que son hallazgos propios del Neuroblastoma. La determinación de catecolaminas es una valiosa ayuda, como también la formación de rosetas en la médula, los que no se observan en la leucemia.

En nuestra casuística no se presentó el problema de diagnóstico diferencial con los cuadros precedentes.

RESUMEN

Se analizan las características clínicas y hematológicas iniciales de 94 pacientes (44 niños y 50 niñas) con leucemia aguda tratados en el Hospital San Juan de Dios entre 1964 y 1978.

Se observó un franco predominio de los preescolares. El tipo citológico predominante correspondió a leucemia aguda linfoblástica (82%. 77 casos). La forma polisindromática se presentó en el 93,6% de los casos (88 paciente) con combinación variable de los cuatro síndromes característicos de esta enfermedad: anémico, purpúrico, febril e infiltrativo. Sólo un 6,4% tenía un sólo síndrome presente en el momento del diagnóstico. La leucemia aleucémica es de muy baja frecuencia observándose sólo en 5 pacientes. Dos casos de leucemia aleucémica presentaron un cuadro clínico y de laboratorio inicial de aplasia medular lo que produjo problemas diagnósticos que se resolvieron practicando mielogramas sucesivos. En el resto de los casos el mielograma inicial confirmó el diagnóstico que había sido planteado por los hallazgos clínicos y del hemograma.

REFERENCIAS

- ¹ Mayer A.M.: Cell kinetics and practical consequences for therapy of leukemia N. Engl. J. Med. 293: 389, 1975.
- ² Frei E., Sallan S.: Acute lymphoblastic leukemia treatment. Cancer 42: 828, 1978.
- ³ Jacquillat C., Le Gall E., Schaison G., Auclerc M.F., Chastang C., Frandrin G.: Leucémies aigues avec localisation thymique. Actualités Hematologiques 12: 44, 1978.
- ⁴ Sallan S., Weinstein H.: Childhood leukemia in "Hematology of Infancy and Childhood". Editado por Nathan D., Oski F.A.W.B. Saunders Co pag. 979, 1981.
- ⁵ Bernard J., Bessis M.: Hematologie Clinique, Masson et Cie. 1958.
- ⁶ Pierce M.J., Borges W.H., Heyn R.M., Wolff J.A., Gilbert E.S.: Epidemiological factors and survival experience in 1770 children with acute leukemia. Cancer 23: 1296, 1969.

- ⁷ *Dameshek W., Guiz F.*: Leukemia. Grune and Stratton. New York, 1964.
- ⁸ *Vildosola J.*: Leukemia Aguda. Lecciones de Pediatría Clínica y Social. Editado por J. Meneghello Ed. Universitaria Santiago Chile. 1965.
- ⁹ *Hann I.M., Evans D.I.K.*: Bone marrow fibrosis in acute lymphoblastic leukemia of childhood J. Clin. Pathol. 31: 313, 1978.
- ¹⁰ *Melhorn D.K., Gross S.*: Acute childhood leukemia presenting as aplastic anemia: the response to corticosteroids J. Pediatr. 77: 647, 1970.
- ¹¹ *Bennet J.M., Catovsky D., Daniel M.T., Flandrin G., Galton D.A.G., Gralnick H.R., Sultan C.*: Proposals for the classification of the acute leukemia Brit. J. Haematol. 33: 451, 1976.
- ¹² *Thomas L.B., Forkner C.E.*: The skeletal lesions of acute leukemia. Cancer 14: 608, 1961.
- ¹³ *Schaller J.*: Arthritis as a presenting manifestation of malignancy in children J. Pediatr. 81: 793, 1973.
- ¹⁴ *Greenberg P., Mara B.*: the myeloproliferative disorders. Am. J. Med. 61: 878, 1976.