

LEUCEMIA MIELOIDE EN FASE CRÓNICA EN PEDIATRÍA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Daniela C. Mijares R (1), Ana Gabriela González H. (2),
Mariana C. Stanchieri A (3)

Recibido: 02/10/24
Aceptado: 12/12/24

RESUMEN

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa rara en niños y adolescentes, representando entre 2-3% de todas las leucemias en niños menores de 15 años y aproximadamente el 9% en adolescentes entre 15 y 19 años. Aunque puede presentarse a cualquier edad, la mediana de inicio es 67 años. Progresas en 3 etapas: fase crónica, fase acelerada y crisis blástica. Se describe el caso de preescolar de 9 años que inició con fiebre, dolor y distensión abdominal, al examen físico hepatoesplenomegalia y red venosa colateral; paraclínicos con hallazgos hiperleucocitosis ($359.000 \text{ mm}^3/\text{uL}$). El servicio de hematología realiza biopsia y aspirado de médula ósea, con resultado LMC, cromosoma Philadelphia positivo, que se presenta en el 90% de los casos, siendo poco frecuente en pediatría.

Arch Venez Puer Ped 2024; 87 (2): 78 - 80

Palabra Clave: Leucemia Mieloide Crónica, Hematología, Cromosoma Philadelphia, Pediatría

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN CHILDREN. CASE REPORT

SUMMARY

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a rare myeloproliferative neoplasm in children and adolescents, representing between 2-3% of all leukemias in children under 15 years of age and approximately 9% in adolescents between 15 and 19 years of age. Although it can occur at any age, the median onset is 67 years. It progresses in 3 stages: chronic phase, accelerated phase and blast crisis. The case of a 9-year-old preschooler is described who began with fever, pain and abdominal distension, with hepatosplenomegaly and collateral venous network upon physical examination, paraclinical findings with hyperleukocytosis ($359,000 \text{ mm}^3/\text{uL}$). Bone marrow biopsy and aspirate were performed, with a Philadelphia chromosome-positive CML result, which occurs in 90% of cases, being rare in pediatrics.

Arch Venez Puer Ped 2024; 87 (2): 78 - 80

Keywords: Chronic myeloid leukemia, Hematology, Philadelphia chromosome, Pediatrics.

INTRODUCCION

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa rara en niños y adolescentes, representa entre el 2-3% de todas las leucemias en niños menores de 15 años y aproximadamente el 9 % en adolescentes entre 15 y 19 años, aunque se puede presentar en cualquier grupo etario (1,2). La LMC resulta de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 [t (9;22) (q34; q11)]. Este fenómeno, que la diferencia de otras neoplasias mieloproliferativas, lleva a la expresión del gen de fusión BCR-ABL1 y a su producto, la proteína p210, que tiene actividad incrementada de tirosina-cinasa y conduce a disregulación del ciclo celular (2).

La expresión clínica, es diversa, puede cursar asintomá-

tica al principio, con comienzo insidioso de síntomas inespecíficos como: astenia, debilidad, anorexia, pérdida de peso, sudoración nocturna, sensación de plenitud y dolor abdominal (2,4,5), pero es frecuente la esplenomegalia moderada, en ocasiones, extrema (60-70 % de los casos). Con la progresión de la enfermedad, la esplenomegalia puede aumentar, y puede haber palidez y hemorragia (5).

El tratamiento se basa con inhibidores de la tirosina cinasa, los cuales inhiben el oncogén BCR-ABL, que es responsable del fenotipo leucémico (4). Estos fármacos son sustancialmente eficaces para lograr remisiones hematológicas y citogenéticas completas de la leucemia mieloide crónica con cromosoma Phi positivo (4). En la fase crónica asintomática, los inhibidores de la tirosina cinasa, como son: imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, constituyen la selección terapéutica inicial; no son curativos, pero si eficaces (2).

En vista de ser una patología poco frecuente en la población pediátrica se decide traer a colación el siguiente caso clínico.

CASO CLINICO

Escolar masculino de 9 años, natural y procedente de Distrito Capital, cuya madre refiere que inició la enfermedad actual el 04/03/24 cuando presentó dolor abdominal generalizado de leve intensidad, asociándose a las 24 horas disten-

- (1) Médico Cirujano, Residente de tercer año de Postgrado de Puericultura y Pediatría. Hospital Universitario de Caracas. UCV. Venezuela; danielamijaresr@gmail.com. ORCID: 0009-0009-9690-164X
- (2) Médico Cirujano, Residente de segundo año de Postgrado de Puericultura y Pediatría. Hospital Universitario de Caracas. UCV. Venezuela; guitarvast@gmail.com. ORCID: 0009-0008-8937-0484
- (3) Especialista en Puericultura y Pediatría. Infectólogo pediatra. Adjunto de Sección de Infectología Pediátrica del Hospital Universitario de Caracas. Venezuela; maristan1701@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-1157-5761

Autor correspondiente:
Dra. Daniela Mijares
Celular: +58412-0330240. Correo electrónico: danielamijaresr@gmail.com

sión abdominal y fiebre cuantificada en 38,5° C, por lo que acudió a emergencia pediátrica del Hospital Universitario de Caracas para su evaluación. Al examen físico de ingreso se evidenció abdomen distendido con presencia de red venosa colateral, doloroso a la palpación superficial y profunda en hipocondrios derecho e izquierdo, hepatomegalia (Hepatometría: LPED: 7 cm, LMCD: 9cm, LAA: 8cm) y esplenomegalia (bazo Boyd IV) de consistencia dura, resto del examen físico sin alteraciones.

Se solicitaron paraclínicos que reportaron: glóbulos blancos: 359.000 mm³/uL, neutrófilos: 45 %, linfocitos: 9 %, hemoglobina: 10.7 g/dL, hematocrito: 21 %, VCM: 84.4 fL, HCM: 42.81 pg, plaquetas: 529.000 uL, VSG: 25 mm, PCR: 0.3 mg/dL, TGO: 26 U/L, TGP: 11 U/L, ácido úrico: 5 mg/dL. También se realizó ecografía abdominal con reporte de hepatoesplenomegalia, (hígado: 13,8cm. bazo: L: 20,8cm; AP: 8,1cm), sin líquido libre en cavidad. En vista de la clínica, los hallazgos al examen físico y paraclínicos se decidió su ingreso con el diagnóstico de Síndrome Linfoproliferativo en estudio. Se solicitó interconsulta con el Servicio de Hematología quienes realizaron frotis de sangre periférica con hallazgos de: serie blanca cuantitativamente aumentada (40-43 por campo), neutrófilos 39 %, células inmaduras 21 %, metamielocitos 38 %, linfocitos 1 %, eosinófilos 1 %; sugiriendo la realización de biopsia y aspirado de médula ósea que reportó LMC en fase crónica con detección del gen BCR/ABL1 (cromosoma Philadelphia) y por reacción en cadena de la polimerasa los transcriptores p210 (e13:a2) = (b3:a2) y p190 (e1:a2)

Se inició tratamiento con hiperhidratación (2500 cc/m2SC/día), hidroxiurea (1gr/kg/dosis) durante 15 días y alopurinol (100 mg/kg/dosis) durante 23 días, hasta evidenciar en controles hematológicos sucesivos descenso de glóbulos blancos hasta un valor menor a 20.000 mm³/uL. A los 22 días de su ingreso se inició la terapia con inhibidor de tirosina cinasa (Imatinib) 300 mg OD, logrando una respuesta hematológica adecuada a las 72 horas de iniciado el mismo, dado por normalización completa del hemograma con reducción en el recuento de leucocitos menor a 10 x 10³, recuento de plaquetas menor a 450 x 10³, ausencia de células inmaduras como mielocitos, promielocitos, o blastos en sangre periférica, y no evidencia de signos o síntomas de enfermedad. En vista que el paciente se encontraba en buenas condiciones generales, no haber presentado complicaciones durante su hospitalización, paraclínicos control dentro de rango para su edad y disminución progresiva en medidas de visceromegalias se decidió su egreso el 01/04/24 (26 días de hospitalización), con seguimiento por consulta de hematología y manteniendo tratamiento con imatinib.

DISCUSION

En el presente caso se presentó un escolar masculino de 9 años similar a lo descrito por Yahyaoui, Cai, Navarrete y

Shanthakumari donde igualmente el grupo etario afectado fueron escolares con edad promedio de nueve años; sin embargo difiere del estudio de Raut, en el cuál el grupo etario predominante fue el de los adolescentes mayores de 15 años con el 61,5 % (n = 8/13). En todos los estudios encontrados el sexo mayormente descrito fue el masculino (7-11).

El cromosoma Philadelphia, descrito por Nowell y Hungerford en 1960, es la anormalidad citogenética más común observada en este tipo de leucemia, similar a los hallazgos inmunohistoquímicos encontrados en el paciente y en otros estudios realizados por Yahyaoui, Cai y Navarrete cuyos pacientes presentaron cromosoma Phi positivo (8-10).

La LMC aparece cuando una célula progenitora hematopoyética pluripotente anormal inicia una producción excesiva de todas las células del linaje mieloide, principalmente en la médula ósea, pero también en localizaciones extramedulares. Aunque predomina la producción de granulocitos, el clon neoplásico incluye eritrocitos, megacariocitos, monocitos e incluso algunos linfocitos T y B. Las células madre normales quedan retenidas y pueden emerger después de la supresión farmacológica del clon de leucemia mieloide crónica. Experimenta 3 fases (6):

- Fase crónica: fase clínica estable más común y poco activa de la LMC, dura varios años. Las células mieloides están diferenciadas y hay menos del 10 % de células blásticas en la médula ósea.
- Fase acelerada: las células se multiplican agresivamente y el número de células blásticas aumenta hasta un 10-19 %.
- Fase blástica: se observan > 20 % de blastos en la médula ósea de inmunofenotipo mieloide o linfóide. La respuesta al tratamiento es muy deficiente. Algunos pacientes evolucionan directamente de la fase crónica a la blástica.

El paciente del caso se encontraba en la fase crónica

Inicialmente, la palidez, la hemorragia, la aparición fácil de hematomas y las linfadenopatías son inusuales. En el caso que se presenta, el hallazgo clínico predominante fue la hepatoesplenomegalia con predominio de la esplenomegalia (bazo Boyd IV), similar a lo encontrado por Raut donde el 100 % (n=13) presentaron este hallazgo, igual que los casos de Yahyaoui, Navarrete y Shanthakumari; y en menor proporción 56,3 % (27/48) en el estudio de Cai (7-11). Llamando la atención respecto al caso que familiares negaban haberse percatado de cambios clínicos previos al tiempo mencionado como enfermedad actual, al igual que no acudía a control de niño sano desde hace varios años.

Al comparar los hallazgos paraclínicos de hiperleucocitosis, anemia y trombocitosis presentados por el paciente, se puede concluir que son similares a la mayoría de los estudios descritos en pacientes pediátricos alrededor del mundo; siendo principalmente la hiperleucocitosis el hallazgo más común (7-11).

El tratamiento se basa en la utilización de inhibidores de

la tirosina cinasa, los cuales inhiben el oncogén BCR-ABL, que es responsable de la inducción de la leucemia mieloide crónica (4). En el caso del paciente en estudio, se inició con hidroxiurea más alopurinol y posteriormente con imatinib; mismo tratamiento mencionado en todos los estudios comparativos revisados (7-11).

Evidenciando normalización de los valores del hemograma a los 25 días y manteniéndose el tratamiento hasta la actualidad, obteniendo respuestas duraderas, consiguiendo mantener la enfermedad bajo control, durante 2 años aproximadamente igual a los casos Cai, Navarrete y Shanthakumari, donde los pacientes disminución progresiva de la cuenta blanca hasta valores dentro de rango para grupo etario (7-11).

REFERENCIAS

1. Emadi A; York J. Leucemia mieloide crónica (LMC). Manual Merck versión para profesionales. [Internet]. 2023 [citado 12 julio 2024]. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-s/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/leucemias/leucemia-mieloide-cr%C3%B3nica-lmc>
2. Beligoy L, Bengió R, Enrico A, Franceschi E, Moiraghi I, et al. Leucemia mieloide crónica, Guía de diagnóstico y tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología. Guía de diagnóstico y tratamiento, [Internet] 2023 [citado 30 mayo 2024]; 23(3): 35–40. Disponible en: <https://sah.org.ar/docs/guias/2023/LMC-2023.pdf>
3. Casanovas A, D'Aloi K, Recondo E, Verón D, Caferri H, et al. Leucemia mieloide crónica en Pediatría. Una aproximación a la situación actual en la Argentina. Sociedad Argentina de Hematología [Internet] 2019 [citado 01 junio 2024]; 23(3): 35–40. Disponible en: <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/236>
4. Leucemia mielogénica crónica. Hematología del cáncer. [citado 01 junio 2024]. Disponible en: <https://www.ucsfhealth.org/conditions/chronic-myelogenous-leukemia>
5. Ford M, Mauro M, Aftandilian C, Sakamoto KM, Hijiya N. Management of Chronic Myeloid Leukemia in Children and Young Adults. Curr Hematol Malig Rep. [Internet] 2022 [citado 07 junio 2024]; 17(5): 121-126. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9499901/>
6. Suttorp M, Millon F. Definición, epidemiología, fisiopatología y criterios esenciales para el diagnóstico de la leucemia mieloide crónica pediátrica. [Internet] 2021 [citado 07 de junio 2024]; 13(4): 798. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33672937/>
7. Raut L, Bohara VV, Ray SS, Chakrabarti P, Chaudhuri U. Chronic myeloid leukemia in children and adolescents: A single center experience from Eastern India. South Asian J Cancer. [Internet] 2013 [citado 30 junio 2024]; 2(4): 260-264. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3889057/>
8. Yahyaoui A, Douichi I, Ouahabi N, Azizi W, Amrani A et al. Pediatric chronic myeloid leukemia: a case report of a disease with a unique biology. PAMJ Clinical Medicine. [Internet] 2024 [citado 08 julio 2024]; 14(41). Disponible en: <https://www.clinical-medicine.panafrican-med-journal.com/content/article/14/41/full>
9. Cai Y, Liu C, Chen X, Zhang L, Chen Y et al. Analysis of 48 Cases Pediatric Chronic Myeloid Leukemia from China: Results from a Single Institute in China. Blood [Internet] 2019 [citado 08 julio 2024]; 134 (Supplement 1): 5911. Disponible en: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/5911/425894/Analysis-of-48-Cases-Pediatric-Chronic-Myeloid
10. Navarrete O, Pulla M, Ramírez R, Calderón K. Chronic myeloid leukemia in a pediatric patient: A case report. Revista Ecuatoriana De Pediatría. Blood [Internet] 2023 [citado 08 julio 2024]; 24(3): 267-271. Disponible en: <https://rev-sep.ec/index.php/johs/article/view/221>
11. Shanthakumari B, Singh V, Ramakrishnan K, Belurkar S. Pediatric Chronic Myeloid Leukemia: Case Report of a Disease with a Unique Biology. Online J Health Allied Scs. [Internet] 2019 [citado 08 julio 2024]; 18(4): 13. Disponible en: <https://www.ojhas.org/issue72/2019-4-13.htm>