

Caracterización de los enfermos con leucemia linfoide aguda al debut

Borrego-Cordero G¹, González-Hernández O², Valdés-Sojo C¹, Hernández-González JL¹, Campo-Díaz MC¹

¹Hospital Pediátrico Docente “Pepe Portilla” ² Hospital General “Abel Santamaría Cuadrado”; Pinar del Río, Cuba.

Email: grettelborrego@infomed.sld.cu

Resumen

La leucemia linfoide aguda es el tipo de cáncer más frecuente en la edad pediátrica, representa el 75 % de las leucemias y aproximadamente 23 % de los diagnósticos de cáncer en niños menores de 15 años. Los síntomas y signos de la LLA en la edad pediátrica, son muy variados y con frecuencia simulan otras enfermedades lo que en ocasiones retrasa el diagnóstico e inicio del tratamiento. Por estas razones se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y ambispectivo, en el que se caracterizó clínica y epidemiológicamente a los enfermos con leucemia linfoide aguda, se identificó el tiempo que medió entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico y se definieron las manifestaciones clínicas que con mayor frecuencia no fueron consideradas de valor para establecer el diagnóstico en aras de elaborar un protocolo de actuación para la sospecha precoz de la enfermedad dirigido fundamentalmente a pediatras de la atención primaria y secundaria. La mayor incidencia se registró en el grupo de 1 a 5 años y sexo masculino, no existiendo diferencias significativas en cuanto a lugar de procedencia. Las manifestaciones clínicas más frecuentes al debut fueron: adenomegalia, palidez, fiebre y anorexia, en los hallazgos del hemograma predominaron la anemia y trombocitopenia graves y la leucocitosis. El tiempo que transcurrió entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue en la mayoría de los casos inferior a 30 días y nunca mayor de 5 meses con una media de 24 días. Las manifestaciones clínicas que con mayor frecuencia no se tomaron en cuenta para el diagnóstico fueron: dolor osteoarticular, infección de tórpidas evolución y síndrome febril. Los datos clínico epidemiológicos obtenidos coincidieron con lo descrito en estudios nacionales e internacionales, la realización de interrogatorio y examen físico detallados junto a la interpretación adecuada del hemograma permiten sospechar tempranamente el diagnóstico de LLA.

Palabras clave: leucemia, leucemia linfoide aguda, diagnóstico, tratamiento

INTRODUCCIÓN

La leucemia es el cáncer más frecuente en la infancia y la adolescencia constituyendo entre 30 y 38 % de las neoplasias malignas. Es considerada como un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la infiltración de células neoplásicas del sistema hematopoyético a la médula ósea, sangre y otros tejidos. Se clasifica acorde a su evolución y grado de madurez de las células leucémicas en aguda y crónica, y de acuerdo a su estirpe celular en linfoide y mieloide.¹

La leucemia linfoide aguda o linfoblástica (LLA) es el tipo más frecuente en la edad pediátrica y en base a las características morfológicas de los linfoblastos al microscopio óptico se clasifica en L1 (típica), L2 (atípica) y L3 (B madura o linfoma de Burkitt leucemizado), de acuerdo al Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB); y desde el punto de vista del inmunofenotipo (por citometría de flujo) en B o T. El fenotipo más común en pacientes con LLA corresponde al de células precursoras B y representa el 80-85% de los casos pediátricos. El inmunofenotipo T se asocia con características clínicas de mal pronóstico. En el año 2008, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló un sistema de clasificación teniendo en cuenta las alteraciones citogenéticas dadas por traslocaciones, deleciones, inserciones de genes o fragmentos de estos que permite una mejor estratificación de riesgo.¹

La LLA representa el 75 % de las leucemias y aproximadamente 25 % de los diagnósticos de cáncer en niños menores de 15 años. Se ha reportado que esta entidad constituye el 12 % de las leucemias diagnosticadas en la población general, ocurriendo un 60 % de estas en menores de 20 años. En el 2014 se estimó para Canadá una incidencia anual de LLA de 41,7 por millón de habitantes. En América Latina se ha reportado una incidencia mayor a la descrita en otras partes del mundo, con tasas de hasta 120 pacientes por millón al año. Es probable que los pacientes con esta afección en América Latina sean portadores de variaciones genéticas que predisponen a su desarrollo. De modo general existe escasa información de los países en desarrollo con respecto a la LLA. En Cuba se diagnostican aproximadamente 75 nuevos casos cada año. Internacionalmente en los últimos 25 años existe un aumento gradual de la incidencia estimado en un 1 % anual.²⁻⁴

Aunque se reporta una mayor frecuencia de leucemias en los países desarrollados, se debe tener precaución en la interpretación de estos resultados ya que probablemente es debido al mayor acceso a servicios y tecnologías diagnósticas avanzadas y un aumento en el reporte de casos.

Existe un marcado incremento de la incidencia de LLA en los niños entre 2 y 3 años de edad (>90 casos por 1 millón al año), con tasas que disminuyen a menos de 30 casos por millón a los 8 años. La incidencia de LLA en niños entre 2 y 3 años es casi 4 veces mayor que en los lactantes y es, del mismo modo, de 4 a 5 veces mayor que en los niños de 10 años o más. La ocurrencia del pico a esta edad en países occidentales ha sido relacionada con la industrialización debido al aumento de la exposición a los carcinógenos ambientales; esto no se reporta en otras poblaciones como África y Asia, aunque el rol que juega el componente racial-étnico no está bien definido.^{1,5}

En los Estados Unidos la incidencia más alta de LLA se observa en niños hispanos (43 casos por millón), es mucho mayor en blancos que en negros, llegando a ser tres veces superior en los blancos entre 2 y 3 años, los niños de piel negra no presentan el pico a esta edad y tienen una baja incidencia de LLA comparado con los niños de piel blanca.

La incidencia de LLA es mayor en niños que en niñas, esta diferencia es más notable en la adolescencia y se hace particularmente evidente en la variante T.¹

Se han identificado pocos factores relacionados con un aumento de riesgo de padecer LLA. Los principales factores de riesgo aceptados son: las radiaciones ionizantes, exposición prenatal y postnatal a rayos X o dosis altas de radiación, infecciones virales (Epstein Barr, citomegalovirus, HTLV-1), contacto con pesticidas e hidrocarburos durante la concepción, el uso de alcohol y sustancias psicoactivas en la madre gestante, afecciones genéticas como síndrome de Down, neurofibromatosis, síndrome de Shwachman, síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia. polimorfismos genéticos hereditarios y los portadores de una translocación que afecta los cromosomas 15 y 21. También se ha encontrado relación con el sobrepeso al nacer.^{1,5}

Los signos y síntomas de LLA en edad pediátrica son muy variados y derivan tanto del compromiso de la médula ósea, expresado por síndrome purpúrico-hemorrágico, anémico y febril, como de la infiltración extramedular leucémica que puede evidenciarse por síndrome adénico, tumoral abdominal con hepatoesplenomegalia, osteomioarticular, mediastinal, compromiso del sistema nervioso central, testículo ovario, entre otros. Sus manifestaciones

clínicas poseen gran heterogeneidad e inespecificidad lo que en no pocas ocasiones provoca retardo en el diagnóstico.¹

A pesar de su baja incidencia y prevalencia, las leucemias constituyen un importante problema de salud pública debido a su aporte a la mortalidad infantil, al deterioro del bienestar y calidad de vida tanto de los menores como de sus familias, así como del desarrollo general de la sociedad debido a los años de vida potencialmente perdidos.

La probabilidad de sobrevida de los niños con LLA ha mejorado significativamente, obteniendo actualmente en Cuba 78 % de curación.¹

La demora en el diagnóstico y el inicio tardío del tratamiento pueden significar la diferencia entre la vida y la muerte. Esto indica la necesidad de una adecuada preparación en los médicos de diferentes especialidades de los niveles de atención primaria y secundaria y sobre todo, la importancia de una correcta utilización del método clínico y el razonamiento médico para ofrecer una óptima atención de salud.

OBJETIVOS

General: Caracterizar clínica y epidemiológicamente los enfermos con leucemia linfocítica aguda.

Específicos: Describir las características de los enfermos de LLA según edad, sexo, color del piel, lugar de procedencia, así como síntomas y signos presentes al diagnóstico. Definir las manifestaciones clínicas que con mayor frecuencia no fueron consideradas de valor para establecer el diagnóstico. Identificar el tiempo que media entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. Elaborar un protocolo de actuación para la sospecha precoz de la leucemia linfocítica aguda.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, ambispectivo, en el Hospital Pediátrico Provincial Docente “Pepe Portilla” de la provincia de Pinar del Río, que se llevó a cabo desde junio de 2016 hasta enero de 2017. El universo estuvo constituido por los pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda del Hospital Pediátrico Provincial Docente “Pepe Portilla” de la provincia de Pinar del Río, tomando como muestra 100 niños diagnosticados con leucemia linfocítica aguda desde enero de 1980 hasta agosto de 2016.

Criterios de inclusión: pacientes cuyo diagnóstico fue realizado por el servicio de hematología del Hospital Pediátrico Provincial Docente “Pepe Portilla” de la provincia de Pinar del Río.

Se efectuó una búsqueda bibliográfica que se extendió durante todo el proceso investigativo, fundamentalmente a través de Internet, revisando revistas de la especialidad, protocolos nacionales e internacionales destinados al diagnóstico y tratamiento de la LLA, visitando los sitios Web relacionados con el tema.

Se elaboró una base de datos donde se plasmó la información recolectada de las microhistorias diseñadas para el seguimiento de los enfermos.

Se analizó la información haciendo uso de la aplicación informática Microsoft Excel de Windows, se realizó el cálculo porcentual de los valores y se obtuvo la mediana para las variables de edad al debut y tiempo que media entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico.

No se realizó ninguna intervención sobre los individuos. Los investigadores manejamos con total confidencialidad la información consignada en las historias clínicas previa autorización del jefe de servicio.

RESULTADOS

Desde enero de 1980 hasta agosto de 2016 fueron diagnosticados 100 casos de LLA, en los que se observó un predominio del sexo masculino sobre el femenino con una proporción de 1.4:1, siendo esta diferencia más notable entre 1 y 5 años, grupo de edad donde se registró el mayor número de casos (53 %), con una media de edad al debut de la enfermedad de 5 años.

No existieron diferencias significativas en cuanto al lugar de residencia, debe considerarse que nuestra provincia no posee altos niveles de contaminación aun en las zonas más pobladas, pues no se trata de una ciudad industrializada.

El 78 % de los pacientes fue de piel blanca, correspondiendo con lo descrito en la mayoría de los países con poblaciones heterogéneas.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes al debut fueron hepatomegalia y adenomegalia (76 y 68 %) seguido por esplenomegalia, palidez, fiebre y, anorexia, estos datos clínicos si se presentan combinados inducen a la mayoría de los médicos a sospechar procesos malignos, pero en ocasiones, cuando aparecen por separado no son tomados en cuenta como elementos de importancia para la sospecha de LLA, ejemplo de ello es el hallazgo en este estudio de un 18 %

de pacientes con dolor osteoarticular a cuya sintomatología no se le concedió suficiente valor diagnóstico, en igual por ciento hubo pacientes con infección de evolución tórpida y otros en menor proporción con síndrome febril (10 %) y hepatoesplenomegalia (6 %). No obstante, lo expuesto anteriormente constatamos que el 88 % de los diagnósticos se realizó antes de un mes de evolución del cuadro clínico y 37 % en los primeros 10 días con una media de 24 días.

La mayoría de los pacientes debutó con anemia grave (44 %), leucocitosis (43 %) y trombocitopenia (76 %), TGP, TGO, creatinina y ácido úrico normales, solo tuvieron elevado este último parámetro 6 pacientes que presentaron hiperleucocitosis y lisis tumoral. El *survey* óseo fue negativo para la gran parte de los casos, al igual que el estudio del LCR. Los hallazgos más comunes en el ultrasonido fueron hepatomegalia y esplenomegalia en correspondencia con lo reportado en otros estudios.

CONCLUSIONES

La edad promedio al diagnóstico fue 5 años y la manifestación clínica más frecuente la esplenomegalia, el resto de las variables tuvo un comportamiento similar a lo descrito en la literatura internacional. Las manifestaciones clínicas que con mayor frecuencia no fueron consideradas de valor para establecer el diagnóstico fueron dolor osteoarticular e infección de evolución tórpida. El tiempo medio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 24 días. La historia clínica y el examen físico detallados junto a la interpretación adecuada del hemograma permiten sospechar el diagnóstico de LLA en la mayoría de los casos, siendo el pediatra quien realiza esta sospecha.

RECOMENDACIONES

La LLA es el cáncer más frecuente en la niñez, se presenta con una variedad de síntomas y signos no específicos que pueden simular otros diagnósticos, lo que en no pocas ocasiones provoca retardo en el diagnóstico. Esto indica la necesidad de una adecuada preparación en el tema del personal médico de los niveles de atención primario y secundario, fundamentalmente los pediatras, y sobre todo, la importancia de una correcta utilización del método clínico y el razonamiento médico para ofrecer una óptima atención de salud.

Bibliografía

1. Raetz E, Lee-Chuen M, O'Brien M, Whitlock J. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Wintrobe's Clinical Hematology. 13^a ed. New York: Lippincott Williams Wilkins; 2013.p.3695-741.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013. Bethesda, Md: National Cancer Institute; 2015.
3. Romero T, Abreu G, Luna C. Programa integral para el control del cáncer en Cuba. Sección independiente de control de cáncer. La Habana: Ciencias Médicas; 2012.p.1-65.
4. Villalba Toquita C, Martínez Silva P, Acero H. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos 2011-2014. *Pediatr.* 2016; 49(1): 17-22.
5. Lassaletta A Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integral* .2012;XVI(6): 453-62

