

Leucemia mieloide aguda en la región central del país

García-Caraballoso MB¹, Cedré-Hernández T¹, Martínez-Cárdenas L¹, García- Sánchez D², López García CM¹, Amores Ramos A¹, Rodríguez Gómez ML¹

¹ Hospital Pediátrico Provincial Universitario José Luis Miranda. Villa Clara; ² Hospital Pediátrico Paquito González. Cienfuegos; Cuba

Email: martabeatrizgc@infomed.sld.cu

RESUMEN

Las leucemias agudas ocupan el 33 % de las neoplasias infantiles y la leucemia mieloide aguda (LMA) el 20 % en los pacientes pediátricos. El objetivo fue describir variables epidemiológicas y de respuesta al tratamiento en pacientes con leucemia mieloide aguda en la región central del país. Se evaluaron 25 pacientes con leucemia mieloide aguda atendidos en el Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda de Villa Clara en el período 2007-2016, y que recibieron tratamiento con el protocolo LMA-BFM 2004. Se excluyeron los casos con leucemia promielocítica e híbridas. No hubo diferencias entre sexos y la mediana de edad fue de 7 años. El tipo morfológico más frecuente fue el M4 (48 %) seguido de la M2 (32 %). Las alteraciones moleculares y citogenéticas encontradas fueron t (8; 21), anomalía del FLT- 3 y mutación A del gen NPM1. El 68 % de los casos obtuvo la remisión completa. Todas las recaídas fueron en médula ósea (n= 7) después de haber concluido la etapa intensiva. Las causas de muerte más frecuentes fueron sepsis, hemorragias y progresión (n=18). En los niños con LMA son frecuentes las características morfológicas favorables. La mayoría de los casos obtiene la remisión completa. Las recaídas continúan siendo el factor que más afecta la supervivencia de los pacientes.

Palabras clave: Leucemias mieloide agudas pacientes pediátricos.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas ocupan el 33 % de las neoplasias infantiles y la leucemia mieloide aguda (LMA) el 20 % en los pacientes pediátricos.^{1,2}

Las LMA consisten en la proliferación clonal de células progenitoras mieloides inmaduras, que determina la invasión de la médula ósea y en algunos casos, de hígado, bazo, ganglios linfáticos, así como de otros órganos y tejidos.^{1,3}

Se reportan 1,5 casos nuevos por cada 100 000 habitantes de LMA, su frecuencia aumenta con la edad.^{3,4} Su índice de mortalidad aumenta progresivamente desde la infancia hasta alcanzar 20 por 100 000 personas en la novena década de la vida. Exceptuando el primer mes de vida, en que es más frecuente que la leucemia linfocítica aguda (LLA), la relación LMA: LLA se sitúa en un 1:4. Su incidencia se mantiene estable hasta los 10 años de edad, aumenta moderadamente durante la adolescencia, pasando a ser la forma más frecuente en los adultos. No se observan diferencias de incidencia por sexos ni por razas.^{1,3,4}

Las causas de la transformación maligna no son absolutamente conocidas, aunque sí se conocen factores ambientales o genéticos que la favorecen. En lo referente a la patogenia, la LMA se produce por una mutación somática en una célula troncal o en una célula algo más diferenciada. Esta mutación puede producirse en una célula progenitora con limitaciones de estirpe, o en una célula multipotencial primitiva. Han sido identificadas mutaciones de genes que confieren ventajas proliferativas y de supervivencia pero no afectan la diferenciación (Mutaciones Clase I) y translocaciones asociadas a genes de fusión que impiden diferenciación y apoptosis (Mutaciones Clase II). La LMA resulta cuando el precursor hematopoyético adquiere anormalidades genéticas Clase I y II.¹⁻⁴

Los factores pronósticos pueden ser divididos en los que están relacionados con la posibilidad de mortalidad durante el tratamiento antes que pueda evaluarse la respuesta, y otros asociados con la resistencia al tratamiento. En el primer caso, los elementos principales son el estado clínico, la

edad en el momento del diagnóstico y los niveles de albúmina y creatinina séricas, entre otros índices de morbilidad. Entre los relacionados con la resistencia al tratamiento se encuentran: los antecedentes de padecer de un síndrome mielodisplástico y las alteraciones genéticas y moleculares de las células blásticas.^{1,2,5}

Las LMA pueden ser clasificadas según la morfología, marcadores de superficie, la citogenética y la expresión de oncogenes. Es muy importante la distinción entre LMA y LLA ya que difieren sustancialmente en aspectos pronósticos y terapéuticos.⁵

El primer sistema más amplio de clasificación morfológica y citoquímica de las LMA fue el desarrollado por el Grupo de Cooperación de Francia, Estados Unidos y Gran Bretaña (FAB). Este sistema clasifica las LMA basados en la morfología y detección inmunológica de los marcadores de linaje. Entre 50 % y 60 % de los niños con LMA se clasifican según los subtipos M1, M2, M3, M6 o M7; alrededor de 40 % tiene subtipos M4 o M5. La respuesta a la quimioterapia citotóxica entre los niños con los diferentes subtipos de LMA es relativamente similar. El subtipo M3 de la FAB, es una excepción dado que en aproximadamente 70 % a 80 % de los niños con LMA se logra la remisión y la curación con inductores de la diferenciación celular más quimioterapia.¹⁻⁵

En 2008 y posteriormente en el 2010, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró un sistema más amplio de clasificación nuevo que incorporó información citogenética diagnóstica, papel de la mielodisplasia y tratamiento citostático previo que se correlaciona de forma más confiable con los resultados.^{1,2,5}

En los años 80 el grupo germano-occidental BFM (Berlín-Frankfurt-Münster) comienza a emplear esquemas terapéuticos mucho más agresivos y de menor duración y se introducen las altas dosis farmacológicas; a partir de entonces los protocolos terapéuticos se han centrado en la intensificación de los tratamientos con los fármacos conocidos, más que en la introducción de nuevas drogas.^{1,2,5}

En la década actual se emplea en Cuba un protocolo original del grupo BFM.^{2,5} La leucemia promielocítica aguda (LPM) o M3 de la clasificación FAB, representa una categoría especial dentro de las leucemias mieloides con características biológicas y terapéuticas particulares, por lo que en la actualidad se trata de manera diferente.^{2,3,5}

El Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda de Villa Clara atiende a los pacientes diagnosticados con LMA de la región central de Cuba que son remitidos a nuestra institución por eso se trazó como objetivo general de este trabajo describir los resultados obtenidos con el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en la región central del país y describir variables epidemiológicas y de respuesta al tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en pacientes con diagnóstico confirmado de LMA.

Se evaluaron 25 pacientes atendidos en el Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda de Villa Clara en el período 2007-2016, y que recibieron tratamiento con el protocolo LMA-BFM 2004.⁵ Los pacientes fueron diagnosticados y clasificados de acuerdo con la clasificación FAB^{2,5} y los resultados de la citometría de flujo.

Se excluyeron los casos con leucemia promielocítica e híbridas. En nueve pacientes se realizaron estudios citogenéticos y moleculares.

Se evaluaron variables epidemiológicas como edad al debut y sexo.

Los grupos de riesgo se establecieron por la variedad morfológica, la respuesta al tratamiento de inducción y por el estudio citogenético y molecular en los casos en que éstos estuvieron disponibles. Se consideraron de riesgo estándar todos los pacientes con variantes M1 o M2; el resto de las variantes fueron consideradas de alto riesgo. Otro criterio para considerar a un paciente de alto riesgo fue que no estuviera en remisión entre los días 15 y 20 después de terminar el esquema de inducción. La presencia de translocaciones o reordenamientos desfavorables, como la duplicación del gen FLT 3, hicieron también que se considerara a esos enfermos como de alto riesgo.⁵

El tratamiento consistió en una inducción de 8 días con una antraciclina, preferiblemente idarrubicina, los días 3, 5 y 7; etopósido los días 6, 7 y 8; citarabina (Ara-C) 8 días. Para los pacientes de alto riesgo y los que no obtuvieron la remisión inicial se utilizaron altas dosis de Ara-C y mitoxantrona. El tratamiento post-remisión consistió en una consolidación de dos ciclos cortos e intensos con Ara-C alternando antraciclina y mitoxantrona. una intensificación con medicamentos en altas dosis, similares a los empleados en la inducción y finalmente, un mantenimiento de un año con 6-mercaptopurina (6-MP) oral y refuerzos mensuales de Ara-C en dosis bajas. Se efectuó profilaxis de la infiltración del sistema nervioso central (SNC) durante todas las etapas de tratamiento.⁵

Con los datos obtenidos se confeccionó una base de datos y el análisis estadístico se realizó con el programa SSPS versión 15.0.

RESULTADOS

Se trataron 25 pacientes con LMA no M3, de los cuales 13 (52 %) eran femeninos, no existiendo diferencias entre los sexos. Las edades estuvieron comprendidas entre 6 meses y 18 años, con una mediana de 7 años.

El tipo morfológico más frecuente fue el M4 (48 %) seguido de la M2 (32 %). También tuvimos un paciente con morfología M5.

Se diagnosticaron por citometría de flujo tres MO y una M1.

De los nueve pacientes evaluados por estudios citogenéticos y moleculares obtuvimos positividad en cuatro. Los resultados fueron: dos con t (8; 21), una mutación A del gen NPM1 y uno con anomalía del FLT- 3 y t (8; 21).

El 68 % de los casos obtuvo la remisión completa. La causa de no obtención de la remisión fue la muerte durante este período por: progresión de la enfermedad (3), hemorragia intracraneal (3) y sepsis (2).

De los pacientes que obtuvieron la remisión completa, siete (41,1 %) recayeron posterior a la etapa de quimioterapia intensiva, de ellos 4 en la etapa de mantenimiento y 3 luego de concluirlo. Todas las recaídas fueron en médula ósea.

Solo se realizó Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en un paciente en recaída, el cual falleció durante el mismo por sepsis.

De los fallecidos ocho fueron durante la etapa de inducción a la remisión, seis en recaída hematológica y cuatro murieron en remisión por complicaciones del tratamiento.

Las causas de muerte fueron sepsis (6), hemorragias (6) y progresión (6) (n=18).

En el momento de la última evaluación el 32 % se encontraban vivos, uno en etapa de mantenimiento, uno en recaída hematológica con tratamiento paliativo y cinco con tratamiento suspendido.

CONCLUSIONES

En los niños con LMA son frecuentes las características morfológicas favorables. La mayoría de los casos obtiene la remisión completa. Las recaídas continúan siendo el factor que más afecta la supervivencia de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lagunas-Rangel FA. Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. Gaceta Mexicana de Oncología [Internet]. 2016 [citado marzo 2017]; 15(3). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S166592011630030X>
2. Menéndez Veitía A, González Otero A, Svarch E, Rosell Monzón E, Campo Díaz M, Arencibia Núñez A, et al. Tratamiento de la leucemia mieloide aguda del niño en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. Abr.-jun. 2013 [citado enero 2017]; 29(2): [aprox. 7p.]. Disponible en: http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000200010&lng=es&nrm=iso&tlng=es

3. González B, Bueno D, Rubio PM, San Román S, Plaza D, Sastre A, et al. Aspectos inmunológicos de la leucemia mieloblástica aguda. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2016 [citado enero 2017]; 84(4). Disponible: <https://www.clinicalkey.es#!/content/journal/1-s2.0-S1695403315002830>
4. Rubnitz JE. How I treat pediatric acute myeloid leukemia. Blood [Internet]. 2012 [citado enero 2017]; 119(25): [aprox. 6p.]. Disponible en: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/119/25/5980.full.pdf+html>
5. Leucemia mieloide aguda. En: Programa integral para el control de cáncer en Cuba. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de hemopatías malignas en pediatría. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012. p. 41-50

