

Leucemia linfoblástica aguda tipo B. La importancia de un diagnóstico precoz

Víctor Lemes Niz*, **Miriam Gutiérrez Moreno****, **Francisco José Fernández Pastor*****, **Susana Riesco Riesco 1***.

* *MIR Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Salud de Zamora. Zamora (España).*

** *LES Pediatría. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).*

*** *LES Pediatría. Centro de Salud Santa Elena. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).*

1* *LES Pediatría. Servicio de Hematología Pediátrica. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca (España).*

Correspondencia: Víctor Lemes Niz. vlemes@saludcastillayleon.es

RESUMEN

Introducción: Las leucemias agudas se caracterizan por una proliferación incontrolada de células inmaduras. Se clasifican en distintos subtipos. La sospecha inicial de este tipo de cuadros es fundamental para instaurar el tratamiento adecuado y, por lo tanto, el éxito del mismo.

El objetivo principal es presentar un caso clínico de leucemia linfoblástica aguda de tipo b y así revisar y transmitir las competencias para un correcto abordaje y diagnóstico del proceso.

Exposición del caso: Presentamos el caso de un varón de 11 años que consulta por anorexia y astenia intensa, acompañado de pérdida de peso. Se procedió al estudio del proceso, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de tipo b y se inició terapia dirigida, según protocolo SEHOP-PETHEMA 2013. Inducción IA.

Diagnóstico y discusión: La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia hematológica más prevalente en el mundo, afecta a 3 de cada 100000 habitantes. Una sospecha clínica inicial, permite llegar de manera precoz a un diagnóstico de certeza e iniciar tratamiento. Es importante implantar de manera urgente las medidas necesarias para evitar el síndrome de lisis tumoral con el que frecuentemente se presentan estas entidades. La atención primaria adquiere especial importancia, al ser el primer eslabón en enfrentarse a este tipo de procesos.

PALABRAS CLAVE

Leucemia linfoblástica aguda, lisis tumoral, blastos.

CASO CLÍNICO

INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas se caracterizan por la proliferación incontrolada de células muy inmaduras (blastos) que infiltran la médula ósea (desplazando la hematopoyesis normal). Las consecuencias clínicas son: síndrome anémico, infeccioso y hemorrágico. Se dividen en dos grandes grupos (mieloblásticas y linfoblásticas) y dentro de cada uno de ellos existen múltiples subtipos [1]. Para su diagnóstico preciso se requieren técnicas morfológicas, citoquímicas, inmunológicas y moleculares [1], pero antes de ello, lo principal es la sospecha del clínico.

La incidencia media en la población general de leucemias agudas se sitúa entre 1 y 3 casos por cada 100000 habitantes [1]. En concreto, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia hematológica más prevalente en todo el mundo. En la población infantil la LLA tiene una incidencia de 3,4 afectados por cada 100000 niños [1].

En las leucemias mieloblásticas agudas (LMA) el clon proliferante es de origen mielóide y en las LLA el clon proliferante es linfóide. A su vez, estas últimas pueden ser de tipo B o T en función del tipo

linfocitario que prolifera y sus alteraciones citogenéticas diferenciales [ver tabla 1]. Un 80 % de las LLA son de tipo B [1].

El síndrome de lisis tumoral (SLT) hace referencia al conjunto de alteraciones metabólicas resultantes de la rápida destrucción de las células malignas y cuyas consecuencias pueden ser potencialmente graves. Se caracteriza por la presencia de hiperuricemia, hiperkaliemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, las cuales pueden aparecer de manera espontánea o en los primeros días tras el inicio del tratamiento citotóxico [2] [3] [ver tabla 2 y 3].

Se establece un objetivo principal a la exposición del caso que es el de conocer el proceso diagnóstico, abordaje de la leucemia linfoblástica aguda de tipo b. Como objetivos secundarios establecemos el conocimiento de otro tipo de leucemias y el conocimiento de las posibilidades terapéuticas.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Antecedentes:

Niño de 11 años de edad con antecedentes personales de circuncisión en 2018. Gestación controlada con curso normal, periodo neonatal sin incidencias, calendario vacunal completo y no alergias medicamentosas conocidas. Como antecedentes familiares destacaron: madre de 49 años con accidente cerebrovascular, ductus arterioso persistente y artropatía psoriásica. Padre, sano. Abuela materna, cáncer de mama. Abuelo materno fallecido por Esclerosis Lateral Amiotrófica. Abuela paterna, cáncer de colon.

Exposición del caso:

Niño de 11 años que acudió Servicio de Urgencias Hospitalarias derivado por su Pediatra de Atención Primaria por un cuadro de anorexia y astenia intensa que limitaban sus actividades extraescolares, de un mes de evolución. Refirió somnolencia intensa. Se acompañó de una pérdida de 5 kilogramos de peso. Se había solicitado desde Atención Primaria control analítico por la clínica referida, con diversos parámetros alterados.

Exploración física:

Triángulo de Evaluación Pediátrica (TEP) con disfunción del sistema nervioso central, por alteración de la apariencia. Intensa palidez cutáneo-mucosa y decaimiento. Relleno capilar de 2 segundos, con micropetequias en ambos pómulos, así como hematoma en zona de cresta iliaca derecha y

alguno en rodillas y pretibiales redondeados en varios estadios. No sangrados activos. No se palpan adenopatías supraclaviculares, inguinales, epitrocleares, ni poplíteas, dolor a la palpación en ambos huecos axilares sin palpar aparentes adenopatías. Auscultación cardiopulmonar: rítmico, sin soplos, entrada de aire bilateral adecuada, sin ruidos sobreañadidos, no trabajo respiratorio. Abdomen: blando, depresible, se palpa polo de bazo, no hepatomegalia, no se palpan masas. A nivel otorrinolaringológico (ORL): tímpanos con reflejo positivo, faringe normal, olor cetósido, lengua saburral. Neurológico: activo y reactivo, meníngeos negativos, Glasgow 15/15, dolor en zona de L4 a la palpación no irradiado.

Analítica:

Se expresa de manera visual en la tabla 4 [ver tabla 4]. Se expone la comparativa del estudio analítico realizado en Zamora a las 12 horas y el que se lleva a cabo en el Hospital Universitario de Salamanca sobre las 17 horas. Disminución importante de los valores de ácido úrico con el tratamiento iniciado en Zamora.

Frotis de sangre:

Blastos de tamaño heterogéneo (mediano-grande) con núcleo redondeado (ocasionalmente irregular), varios nucleolos visibles; citoplasma escaso, de basofilia intensa, sin granulación ni vacuolas. Los escasos segmentados no tenían rasgos displásicos. Sospecha de leucemia aguda.

Evolución:

Debido a las importantes alteraciones analíticas que se visualizaron y sospechando una enfermedad linfoproliferativa, se decidió contactar por vía telefónica con el Servicio de Hematología Infantil del Hospital Universitario de Salamanca (HUSA). Ante el aumento de LDH, ácido úrico y leucocitosis con anemia inició, según protocolo de la Sociedad Española de Hematología y Oncología pediátrica, con intención de evitar el Síndrome de Lisis Tumoral, hiperhidratación a 3L/m² así como tratamiento con rasburicasa a 0.15 mg/Kg/dosis y 10 mg de vitamina K, previo a ser trasladado a dicho hospital de referencia.

Se procedió al traslado en ambulancia medicalizada donde se continuó con el estudio de extensión y es diagnosticado finalmente de Leucemia Linfoblástica Aguda tipo B de riesgo intermedio.

DIAGNÓSTICO Y DISCUSIÓN

Para el diagnóstico de los síndromes mieloproliferativos se debe tener una sospecha clínica inicial, además de un conocimiento básico de los hallazgos biológicos más habituales. Existen una serie de síntomas constitucionales como son el cansancio, debilidad, pérdida de peso, sudoración nocturna, etc. Aparecen síntomas por infiltración de médula como es la anemia, las infecciones y las hemorragias. Si el proceso ha avanzado y existe infiltración de órganos podemos encontrarnos con dolor óseo o adenopatías (generalmente cervicales).

Los principales hallazgos biológicos pueden ser blastos de estirpe linfocítica en sangre periférica (leucocitosis) e infiltrados en la médula ósea; anemia (<10 g/dl); trombopenia (<100 X 10⁹/l); por aumento de recambio celular: aumento de LDH, ácido úrico, etc.

Es necesario establecer un diagnóstico diferencial con otro proceso común en la infancia, la mononucleosis infecciosa provocada por el virus de Epstein-Barr (VEB), que se presenta con adenopatías y en el frotis de sangre periférica se observan linfocitos estimulados (alterados). La detección del VEB confirmará el diagnóstico de mononucleosis [1].

El primer contacto del paciente con el sistema sanitario suele ser la Atención Primaria, por lo que el conocimiento diagnóstico de estos procesos adquiere especial importancia en este nivel asistencial. No se debería de iniciar terapia antiinflamatoria empírica

con esteroides ante síntomas de dolores articulares y óseos, cansancio y otros síntomas tan típicos de las etapas de crecimiento. Lo primero es descartar un síndrome linfoproliferativo. La utilización de esteroides puede mejorar la sintomatología inicialmente, pero retrasaría el diagnóstico. Se perdería en ese momento un tiempo crucial de tratamiento dirigido.

BIBLIOGRAFÍA

1. San Miguel JF, Sánchez-Guijo F. Hematología. Manual Básico Razonado. 5a ed. Barcelona : Elsevier; 2020.
2. Calvo Villas JM. Síndrome de lisis tumoral. Med Clin (Barc) [Internet]. 2019 [citado el 22 de agosto de 2022];152(10):397-404. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0025775318307322.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
3. Mendoza Sánchez MC, Riesco Riesco S, González Prieto A. Pediatr Integral [internet]. 2019 [citado 22 de agosto de 2022]; XXIII (2): 65 - 80. Disponible en : https://cdn.pediatrintegral.es/wp-content/uploads/2019/xxiii02/01/n2-065-080_Mendoza.pdf

TABLAS Y FIGURAS

Tipo de LLA	Alteración cromosómica	Alteración molecular	Comentarios
	t(12;21)	TEL/AML1=ETV6/CBF α=ETV6/RUNX1	Frecuente en niños (25%)
	t(9;22)	BCR/ABL	Ph+ (20% de la LLA del adulto, y más frecuente en la LLA común)
LLA-B	t(8;14)	myc/IgH	Características de L3 (slg ⁺)
	t(1;19)	E2A/PBX1=TCF3/PBX1	Frecuente en las Pre-B(25%)
	t(4;11) con afección de 11q23	MLL	Frecuente en LLA Pre-Pre B, y en las bifenotípicas (marcadores mieloides y B) y niños <1 año (80%)
LLA-T	t(1;14) o delección del gen TAL (cromosoma 1)	TAL/TCR	Lo más frecuente es la delección

Tabla 1. Alteraciones citogenéticas importantes en las leucemias linfoblásticas [1]

Síndrome de lisis tumoral analítico

≥ 2 de las siguientes alteraciones metabólicas de forma simultánea en los 3 días previos o 7 días posteriores al inicio del tratamiento.

Metabolito	Valor
Ácido úrico	≥ 8 mg/dl o incremento del 25% sobre el basal
Potasio	≥ 6 mEq/L o incremento del 25% sobre el basal
Fósforo	≥ 2,1 μmol/l o ≥ 6,5 mg/dl en niños / ≥ 1,45 μmol/l o ≥ 4,5 mg/dl en adultos o incremento del 25% sobre el basal
Calcio	≤ 1,75 μmol/l o ≥ 7 mg/dl o descenso del 25% sobre el basal

Síndrome de lisis tumoral clínico

Presencia de un síndrome de lisis tumoral analítico y, al menos, uno de los siguientes:

- Creatinina ≥1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) ajustado según edad del paciente.
- Arritmia cardíaca.
- Muerte súbita.
- Crisis convulsiva.

Tabla 2. Definición del síndrome de lisis tumoral según Cairo y Bishop (2004) [3].

Complicación	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Creatinina*	≤ 1,5 x LSN	≤ 1,5 x LSN	≤ 1,5-3x LSN	≤ 3 x 6 LSN	>6xLSN	Muerte
Arritmia cardiaca*	No	No intervención	Intervención médica no urgente	Sintomática y no controlada médicamente o con dispositivos (p.ej.: desfibrilador)	Riesgo vital (p.-ej.: arritmia asociada a insuficiencia cardiaca congestiva, hipotensión, síncope, shock)	
Convulsión*	No	No	Una convulsión breve y generalizada, bien controlada con anticomiciales o convulsión parcial motora que no interfiere con las actividades cotidianas diarias	Convulsión con alteración de la consciencia; convulsiones no controladas a pesar de tratamiento médico	Status epiléptico	Muerte

*No directa o probablemente atribuible a agentes terapéuticos. LSN: límite superior de la normalidad.

Tabla 3. Criterios clínicos y grados de Cairo y Bishop para definir el síndrome de lisis tumoral [3].

	Analítica a las 12 h	Analítica de control 17 h
Hematíes	3.82 x10e6/mm3	3.41 x10e6/mm3
Hemoglobina	10.6 g/dL	10.1 g/dL
Leucocitos	32.99 x10e3	15.83 x10e3
Neutrófilos	3.1 %, 1.0 x10e3/mm3	5.1 %, 1.0 x10e3/mm3
Linfocitos	24.3 %, 8.0 x10e3/mm3	79,1 %, 12,53 x10e3/mm3
Plaquetas	42 x10e3/mm3	31 x10e3/mm3
Ácido Úrico	11.3 mg/dL	1,4 mg/dL
ALT/GPT	1431 UI/L	1616 UI/L
AST/GOT	740 UI/L	1867 UI/L
Lactato Deshidrogenasa	1565 UI/L	1632 UI/L
Bilirrubina total	7.43 mg/d	7,68mg/d
Bilirrubina directa	7.25 mg/dL	5,2 mg/dL

Tabla 4. Controles analíticos en las primeras horas de ingreso. Elaboración propia.