

LEUCEMIAS AGUDAS EN PEDIATRÍA

HEMOGRAMA AL DIAGNÓSTICO

Autor: Bioquímica Especialista: María Alejandra Rivas Ibargüen

Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la Provincia de Córdoba

Dirección Postal: Lloque 8354 – Villa Quisquisacate- Argüello Córdoba

Dirección electrónica: aiesandoval@hotmail.com

T.E: 03543-446433, 0351-153544059

RESUMEN

Objetivo: Señalar las características más frecuentes del hemograma al diagnóstico en pacientes con Leucemia Aguda. **Materiales y métodos:** Se incluyeron 102 niños con Leucemia Aguda diagnosticados en el Hospital de Niños de Córdoba entre enero de 2002 y diciembre de 2009. **Resultados:** La mayor incidencia se observó entre 8 meses y 6 años, con otro pico entre 13 y 14 años con ligero predominio en varones. El 81,4 % fueron leucemias linfoblásticas, especialmente B. Hubo anemia y plaquetopenia en la mayoría de los pacientes. El 13,5 % presentó una citopenia y 27,5 % eritroblastos en sangre periférica. Las alteraciones hematológicas en orden de frecuencia fueron: anemia, plaquetopenia, neutropenia, leucocitosis en leucemias linfoblásticas y plaquetopenia, anemia, leucocitosis, neutropenia en leucemias mieloides. **Conclusiones:** Este estudio muestra variabilidad en la presentación del hemograma. La presencia de una citopenia o eritroblastos en sangre periférica, pueden ser la expresión temprana de una Leucemia Aguda.

PALABRAS CLAVES: Leucemia aguda, niños, hemograma, diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda es una proliferación clonal maligna de células hematopoyéticas o linfoides producida por mutaciones somáticas a nivel de la stem cell pluripotencial. A menudo hay una serie de alteraciones genéticas más que un simple evento. La progenie derivada de esta stem cell mutada tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación. A estas células se las llama blastos y pueden infiltrar la médula ósea, sangre periférica y otros tejidos (1). Estas células tienen la característica de proliferar y no diferenciarse. El inmunofenotípico de las células leucémicas al momento del diagnóstico refleja el nivel de diferenciación alcanzado por el clon dominante (2).

La presencia de las células leucémicas produce desórdenes metabólicos y la infiltración de estas células en los tejidos normales, lleva a alterar su función.

A consecuencia de la transformación maligna y de la infiltración de las células leucémicas en la médula ósea se produce anemia, neutropenia y trombocitopenia, que pueden llevar a infecciones y/o hemorragias (3).

Las Leucemias Agudas (LA) comprenden un grupo heterogéneo de condiciones que difieren en etiología, patogénesis y pronóstico. Por ello son divididas en tres grandes grupos: Leucemias Linfoblásticas Agudas (LLA), Leucemias Mieloblásticas Agudas (LMA) y Leucemias Bifenotípicas (4).

Las LA constituyen el grupo de neoplasias más frecuente en niños. Representa el 25% del total de los tumores malignos (5) y la segunda causa de muerte en este período de la vida, con 40 nuevos casos diagnosticados anualmente por cada millón de niños

menores de 15 años. De estos casos, aproximadamente el 80 % corresponde a LLA y el 20 % restante a LMA (6-9). La incidencia de LLA es mayor en niños entre 3 y 5 años de edad, mientras la proporción de LMA es mayor en el primer año de vida y en la pubertad. En los últimos 25 años se ha observado un incremento del 10% en la incidencia de LLA, ligeramente superior en varones respecto a las niñas (proporción de 1,2 a 1) (1,10). El Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA) determinó en el periodo 2000-2005 una incidencia de leucemia del 38,4 % del total de patologías pediátricas malignas.

El objetivo de este trabajo fue describir las características hematológicas más frecuentes que se observan en el hemograma de niños con LA al momento del diagnóstico y su correlación con el inmunofenotipo de los blastos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: El presente estudio fue descriptivo, retrospectivo y de corte transversal realizado en el Laboratorio de Hematología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba.

Pacientes: Se incluyeron 102 pacientes (46 mujeres y 56 varones) con edades comprendidas entre 8 meses y 16 años con diagnóstico de LA en el periodo comprendido entre enero de 2002 y diciembre de 2009. El diagnóstico de leucemia aguda se efectuó teniendo en cuenta las consideraciones realizadas en el año 2008 por la Organización Mundial para la Salud (OMS) referidas al porcentaje de blastos en el aspirado de médula ósea ($\geq 20\%$) (11,12).

Hemograma: Se realizó en muestras de sangre periférica anticoagulada con una mezcla de sales sódicas y potásicas del ácido etilendiaminotetracético (EDTA) en la concentración establecida por el Comité de Standarización en Hematología y procesadas

en un contador hematológico Sysmex de la serie XT 2000 i dentro de las 2 horas de realizada la extracción. El contador hematológico proporcionó los siguientes datos: hematocrito, hemoglobina, recuento de eritrocitos, índices eritrocitarios, recuento de glóbulos blancos, plaquetas y el recuento diferencial leucocitario de 5 poblaciones. Se evaluaron los siguientes índices eritrocitarios: VCM (Volumen Corpuscular Medio), HCM (Hemoglobina Corpuscular media), CHCM (Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media), ADE (Amplitud de Distribución Eritrocitaria). En todo momento el contador hematológico cumplió con controles de calidad interno y externo. El recuento diferencial leucocitario se realizó en un frotis de sangre periférica coloreado con May-Grünwald Giemsa sobre 100 células.

Para la detección de anemia se tuvieron en cuenta los criterios de la OMS que considera anemia a valores de hemoglobina < a 9,5 g/dL en niños hasta los 3 meses, < a 11 g/dL en niños de 3 meses hasta la pubertad (10 años) y < a 12 g/dL y 13 g/dL en niñas y varones respectivamente a partir de la pubertad hasta los 16 años.

Con respecto al recuento de leucocitos, los pacientes fueron agrupados según sus valores en bajos (leucopenia), normales o altos (leucocitosis), teniendo en cuenta los valores de referencia según las tablas de Dallman y col. (13) que consideran la variación del recuento leucocitario según la edad. Se consideró neutropenia cuando el recuento absoluto de neutrófilos fue inferior a $1,5 \times 10^9/L$ (14).

Se consideró trombocitopenia a valores de recuento de plaquetas inferiores a $150 \times 10^9/L$ (13).

Fenotipificación de las células blásticas: La inmunofenotipificación de las células blásticas se realizó por inmunofluorescencia directa utilizando un panel de anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos de diferenciación y posterior

análisis por Citometría de Flujo (Coulter). La expresión de antígenos de diferenciación en las células blásticas fue realizada en muestras de médula ósea y/o sangre periférica.

Análisis estadístico: Los resultados fueron expresados como media \pm DS. Se utilizaron tests de Student, Welch y Man Whitney según correspondiera. Se consideró una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Epidemiología: La mayor frecuencia de leucemias agudas en niños se observó en los primeros 7 meses del año (enero a agosto) (Figura 1).

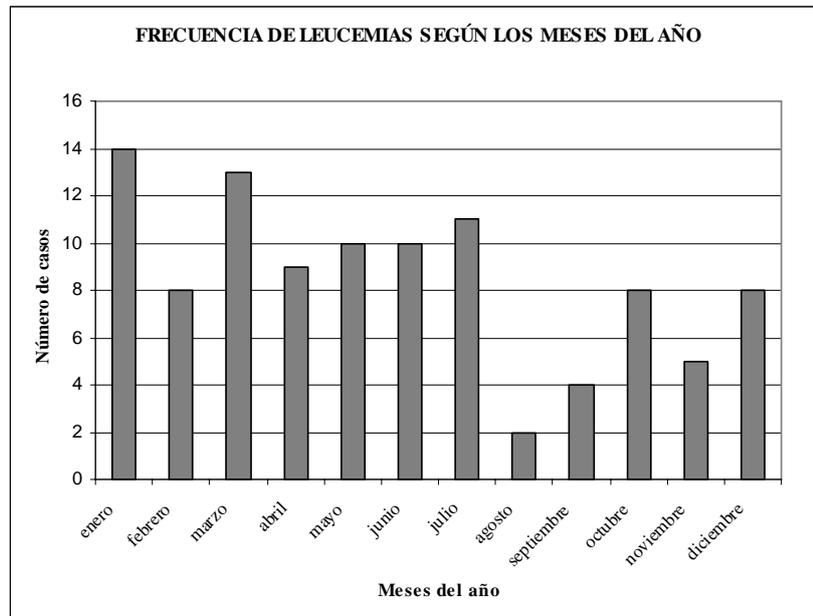


Figura 1. Frecuencia de leucemias agudas en niños según los meses del año.

Cuando se analizó la frecuencia de leucemias agudas en función del sexo y la edad, se observó que el mayor número de casos correspondió a niños con edades comprendidas entre 8 meses y 6 años (53 %) y entre los 13 y 14 años (17,8 %). Considerando el sexo, se obtuvo una frecuencia ligeramente superior en los varones que en las niñas (1,2/1).

Hemograma: Al momento del diagnóstico, el 93,5 % de los niños presentó anemia. En relación al recuento leucocitario, un 52,9 % presentó leucocitosis, 21,6 % recuentos de leucocitos normales y un 25,5 % leucopenia. El 64,7 % de los pacientes presentó neutropenia.

Del total de los pacientes, el 92,2 % presentó trombocitopenia y sólo un pequeño porcentaje de pacientes tuvo recuento de plaquetas normales (7,8 %).

El 27,5 % de los pacientes presentó eritroblastos en sangre periférica en número inferior a 6 eritroblastos cada 100 leucocitos.

Los patrones de presentación del hemograma más frecuentemente encontrados en el total de los pacientes con LA fueron:

- 22,5 % con anemia, leucocitosis, plaquetopenia y neutrófilos absolutos normales.
- 20,5 % con anemia, leucocitos normales, plaquetopenia y neutropenia.
- 16,6 % con anemia, leucocitosis, plaquetopenia y neutropenia.
- 14,7 % con anemia, leucopenia, plaquetopenia y neutropenia.

En cuanto a la presencia de blastos al diagnóstico, en el 95 % de los pacientes se observaron blastos en el hemograma. El 5 % que no tenía blastos presentó pancitopenia, lo que justificó la realización de una punción de médula ósea. En estos pacientes se comprobó la infiltración de los blastos \geq al 20% en médula ósea y por lo tanto, fue realizado el diagnóstico de LA.

Fenotipificación: En 19/102 pacientes (18,6 %) los blastos fueron tipificados como mieloides y en 83/102 (81,4 %) como linfoides. Del total de las LLA, 68 (81,9 %) fueron de origen B y 15 (18,1 %) de origen T. No se detectaron leucemias bifenotípicas, bilineales ni indiferenciadas. Un solo paciente de esta serie con Síndrome de Down, desarrolló LMA megacariocítica (15).

Relación del hemograma con el fenotipo de leucemia: Los valores medios de hemoglobina, leucocitos, plaquetas y neutrófilos en niños con LLA o LMA se muestran en la Tabla I. Al comparar los datos del hemograma correspondientes a ambos grupos, no se observaron diferencias significativas ($p > 0,05$) en los parámetros analizados.

Tabla I. Hemoglobina, Leucocitos, Plaquetas y Neutrófilos en niños con LA. Valores expresados en media \pm DS

	Hemoglobina (g/dL)	Leucocitos (x 10⁹/L)	Plaquetas (x 10⁹/L)	Neutrófilos (x 10⁹/L)
LLA (n=83)	8,5 \pm 2,1	42,5 \pm 69,1	58,7 \pm 64,1	2,7 \pm 4,8
LMA (n=19)	8,7 \pm 2,0	61,9 \pm 101,3	36,8 \pm 52,4	3,8 \pm 5,5

LLA: Leucemias Linfoblásticas Agudas. LMA: Leucemias Mieloblásticas Agudas

Cuando se consideró el nivel de hemoglobina, el 38 % de los niños presentó anemia moderada (8-10 g/dL) y el 29 % anemia severa (6,5–6,9 g/dL). El tipo morfológico de la anemia se determinó teniendo en cuenta las variaciones del VCM con respecto a edad (16). El 92,6 % fue normocítica, normocrómica y homogénea, el 7,4 % de los casos presentó anemia microcítica, hipocrómica y heterogénea (ADE aumentada). Este hallazgo se observó en niños pequeños varones diagnosticados con LLA.

La presencia de hiperleucocitosis (leucocitos $>$ a 100 10⁹/L) se detectó en el 8,4% de las LLA y el 15,8 % de LMA y fue más frecuente en varones (17,18). Todos los pacientes con diagnóstico de LMA presentaron blastos en el hemograma, mientras que algunos pacientes con LLA no tenían blastos en sangre periférica.

En LLA, las alteraciones cuantitativas fueron, en orden de frecuencia: anemia, plaquetopenia, neutropenia y leucocitosis, mientras que en las LMA, se observó: plaquetopenia, anemia, leucocitosis y neutropenia (Tabla II).

Tabla II. Frecuencia de alteraciones cuantitativas del hemograma en los pacientes con LA.

Fenotipo de Leucemia	Anemia	Recuento de Leucocitos			Plaquetopenia	Neutropenia
		Leucopenia	Normales	Leucocitosis		
LLA (n=83)	95,2 %	22,9 %	26,5 %	50,2 %	92,8 %	60,2 %
LMA (n=19)	84,2 %	15,8 %	21 %	62,3 %	94,7 %	47,4 %

LLA: Leucemias Linfoblásticas Agudas. LMA: Leucemias Mieloblásticas Agudas

La Tabla III muestra la prevalencia de citopenias en los distintos fenotipos de los blastos. Tanto en las LLA como en las LMA hubo mayor frecuencia de bicitopenia, seguido de pancitopenia y en menor porcentaje una citopenia. Sólo 2 pacientes (1 LLA y 1 LMA) no presentaron citopenias.

Tabla III. Frecuencia de citopenias según el fenotipo de los blastos.

Fenotipo leucemia	Una citopenia	Bicitopenia	Pancitopenia
LLA (n=83)	13,4 %	65,9 %	20,7 %
LMA (n=19)	11,1 %	72,2 %	16,7 %

LLA: *Leucemias Linfoblásticas Agudas.* **LMA:** *Leucemias Mieloblásticas Agudas*

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este estudio, el mayor número de casos de LA se observó en los primeros 7 meses del año, existiendo una mayor incidencia en los meses de enero y marzo. Estos datos no pudieron ser comparados con estudios previos. En relación a la edad se observaron dos picos de incidencia: entre los 8 meses - 6 años, y entre los 13 – 14 años.

Los resultados del presente trabajo sugieren que es mayor la frecuencia de LLA en niños respecto a la LMA, con un ligero predominio en varones. Los mismos se asemejan a los reportados por el ROHA.

En cuanto a las características del hemograma al momento del diagnóstico de LA, anemia y la plaquetopenia fueron las características más frecuentes observadas en todos pacientes, resultados similares a los reportados en la bibliografía (19,20). En nuestra revisión se identificaron patrones característicos de presentación distintos, teniendo en cuenta el tipo de leucemia (LLA vs. LMA). En general en estos pacientes, la anemia fue normocítica normocrómica (9,21-23), un pequeño grupo de pacientes presentó anemia microcítica hipocrómica. Ante la sospecha de una anemia ferropénica, debería haberse estudiado el metabolismo del hierro.

Hubo un mínimo porcentaje de pacientes que sólo presentó una citopenia. En el presente trabajo no se hace referencia, ni se muestran histogramas, respecto a las alarmas que emitió el contador hematológico cuando fueron procesadas las muestras, debido a que no pudieron ser recuperados los datos. Lo que sí se observó y se documentó, fue que en algunas LLA el aparato no emitió alarma de blastos, ya que por

las características morfológicas de los mismos se ubicaban en la zona donde se encuentran los linfocitos. Bajo estas circunstancias, resultó imprescindible la observación minuciosa del frotis.

Las citopenias más frecuentes fueron anemia y plaquetopenia (93,5 % y 92,2 % respectivamente), seguida de leucocitosis y neutropenia. El 27,5 % de los pacientes presentó eritroblastos en sangre periférica. Además, el 12,3 % presentó una sola citopenia y el 2 % no presentó citopenia alguna.

En conclusión, este estudio muestra la variabilidad en la presentación del hemograma al diagnóstico de LA. La presencia de una citopenia o eritroblastos en sangre periférica puede ser la expresión temprana de una LA.

AGRADECIMIENTOS: Al Servicio del Laboratorio del Hospital de Niños de Córdoba, por el apoyo brindado durante la realización del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Ortega JJ, Leucemias Agudas Infantiles, Capítulo 20. En: Hematología Clínica, 5° Edición Sans Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL. Ed. Elsevier, España, S A, Madrid España 2006; 437-49.
- 2 - Lichtman MA, Beutler E, Seligsohn U, Kaushansky K, Kipps TO. Acute Lymphoblastic Leucemia, Chapter 97 En: Malignant Diseases, Part IX, Williams Hematology. McGraw- Hill Medical, Seventh Edition 2007;1141-61.
- 3 - Bain BJ. Acute Leukaemia Cytology, Cytochemistry and the FAB Classification, Chapter 1. En: Leukaemia Diagnosis, Blackwell Science Ltd, Second Edition, London, 1999; 1-49.
- 4 - Da Silva G Z, Pilger D A, de Castro S. M, Wagner S C. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. J Bras Patol Med, 2006; 42:77-84.
- 5 - Cohen Aranzi L, Mariñansky L, Soberón B, Zupanc M. El dolor óseo como síntoma inicial de la leucemia. Revista Hospital de Niños B Aires, 2007;49(222):74-6.
- 6 - Mejía Aranguré JM, Ortega Alvarez MC, Fajardo Gutiérrez A. Epidemiología de las leucemias agudas en niños Parte 1. Rev Med IMSS, 2005; 43 (4): 323-33.
- 7 – Biswas S, Chakraborti S, Chakraborty J, Chandra P, Konar P, Pas S. Childhood acute leucemia in West Bengal, India with and emphasis on uncommon clinical features. Asian Pac J Cancer Prev 2009;10:903-6.
- 8 - Pui C H, M.D. Childhood Leucemias Review Article. NEJM 1995;32(24):1618-30.
- 9 - Lassaletta Atienza A. Leucemias-Leucemia linfoblástica aguda. Pediatr Integral 2004; 8(5): 435-42.
- 10 - Martínez Betancur O, López de Goenaga I. Frecuencias de las leucemias agudas en relación al diagnóstico. Universidad Nacional de Colombia, Revista Facultad de Medicina 2003;51 (2): 66-71.
- 11 - Vardiman J W, Thiele J, Arber D A, Brunning R D, Borowitz M J, Porwit A, Harris N L, Le Beau M M, Hellström-Lindeberg E, Tefferi A and Bloomfield C D. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid

neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5): 937-51.

12 - Karpers G J L, Zwaan C, M. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high-quality cure of all patients. *Haematologica* 2007;92(11):1519-32.

13 - Díaz de Heredia C y Bastida P. Interpretación del hemograma pediátrico. *An Pediatr Contin* 2004; 2(5): 291-6.

14- López Almaraz R. Hematología-oncología Alteraciones del hemograma. *Hematología–Oncología en Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria*. URL: www.sepeap.org/.../MR

15 – Athale UH, Razzouk BI, Raimondi SC, Tong X, Behm FG, Head DR, Srivastava DK, Rubnitz JE, Bowman L, Pui CH, and Ribeiro RC. Biology and outcome of childhood acute megakaryoblastic leukemia: a single institution's experience. *Blood* 2001; 97(12):3727-32.

16 - M. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 599-622.

17 - Girón Morazán F, Castro Rodríguez DP, Sabillón N, Ferrera C. Caracterización de pacientes con leucemia diagnosticada en el departamento de Patología y Hematología del Hospital Escuela, *Rev Med Hondur*, 2008;76:153-8.

18 – Rizzardini C, Espinoza X. Urgencias oncológicas. *Rev Ped Elec* 2005;2(2):25-32.

19 - Vargas L, Pino S, Barría M, Young T, García H. Aspectos clínicos y hematológicos iniciales de la leucemia en el niño. *Rev Chil Pediatr* 1980;55(3):149-56.

20 – Vergara Domínguez B, Cedré Hernández T, Martínez Cárdenas L, López García C, González Seivane F, Pichs León V, Alegret Martínez M, Perez García S, Courell Martin G, Castro Martínez ME. Evolución de la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica en 29 años (1972-2000). *An Pediatr (Barc)* 2006; 64(1):52-8.

21- Hermiston ML, Mentzer WC. A practical approach to the evaluation of the anemia child. *Pediatric Clin of North Am*. 2002;49:877-91.

22 - Lassaletta A, Madero L. Leucemias. *An Pediatr Contin* 2004; 2 (3):137-45.

23 - Campbell MB, Ferreiro MC, Tordecilla JC, Joannon PS, Rizzardini CL, Rodriguez NZ. Leucemia Linfoblástica Aguda. Características al Diagnóstico en 100 niños, *Rev Chil Pediatr* 1999; Vol. 70 N° 4, 288-93.

24 – Hernández Merino A. Anemias en la infancia y adolescencia. *Pediatr Integral* 2008;12 (5):445-52.

