



Características clínicas y resultado del tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda e hiperleucocitosis

Manuel I. Rodríguez-Aguirre¹, Esperanza Hernández-Cuéllar¹, Víctor H. Espinoza-Román¹, Virna G. Acevedo-Segura¹, Elda Y. Lagos-Córdova¹, Carlos D. Vera-Morales¹, Rubén E. Vázquez-García¹ y Miguel Á. Palomo-Collí^{1,2*}

¹Departamento de Pediatría, Hospital Regional de Poza Rica, Poza Rica de Hidalgo, Ver.; ²Departamento de Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México. México

Resumen

Introducción: La hiperleucocitosis en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) se ha asociado con morbilidad temprana. Constituye una urgencia oncológica. **Caso clínico:** Revisamos datos de seis pacientes con LLA. Documentamos las complicaciones relacionadas con el tratamiento dentro de los primeros 28 días en pacientes con un recuento de glóbulos blancos $\geq 100 \times 10^9/l$. Las alteraciones bioquímicas más frecuentes fueron hiperuricemia e hiperglucemias. No hubo complicaciones graves ni muertes. **Conclusiones:** El tratamiento preventivo, la terapia de apoyo y el diagnóstico temprano pueden reducir la mortalidad temprana en pacientes con LLA e hiperleucocitosis.

Palabras clave: Leucemias. Hiperleucocitosis. Tratamiento médico. Morbilidad. Niños.

Clinical features and treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia and hyperleukocytosis

Abstract

Introduction: Hyperleukocytosis in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) has been associated with early morbidity and mortality. **Clinical Case:** We analyzed clinical data from 6 patients with ALL. We documented adverse events within the first 28 days in patients with a white blood cell (WBC) count $\geq 100 \times 10^9/l$ and reviewed their management. The most frequent biochemical alterations were hyperuricemia and hyperglycemia. There were no severe complications or deaths. **Conclusions:** With improved management, including supportive care, early mortality in patients with ALL and hyperleukocytosis could be decreased remarkably.

Key words: Leukemias. Hyperleukocytosis. Medical treatment. Morbidity. Children.

Introducción

La hiperleucocitosis puede ser una forma de presentación en las leucemias agudas y crónicas. La leucostasis que resulta de la hiperviscosidad puede causar

insuficiencia respiratoria y hemorragias intracraneanas, y junto con el síndrome de lisis tumoral condiciona un alto riesgo de morbilidad en los pacientes que la presentan. Del 5 al 20% de los casos de leucemia

Correspondencia:

*Miguel Á. Palomo-Collí

E-mail: phalomi@gmail.com

2565-005X/© 2021 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 24-02-2021

Fecha de aceptación: 04-05-2021

DOI: 10.24875/j.gamo.21000031

Disponible en internet: 09-07-2021

Gac Mex Oncol. 2021;20(Supl):23-27

www.gamo-smeo.com

aguda en pacientes pediátricos puede presentarse con hiperleucocitosis al momento de diagnosticarse.

Se ha demostrado que el tratamiento médico conservador con hidratación, el inicio de la quimioterapia y la corrección de las alteraciones de los electrolitos son beneficiosos y cruciales para el tratamiento de esta entidad médica¹⁻².

Sin embargo, la hiperleucocitosis puede requerir una intervención adicional urgente para lograr la citorreducción, sobre todo cuando hay datos de leucostasis, que debe incluir un tratamiento médico y/o un procedimiento de citorreducción. Aunque se ha establecido la importancia de la identificación e intervención tempranas con hiperleucocitosis sintomática, el uso de la aféresis en la hiperleucocitosis sigue siendo extremadamente controvertido y no existe evidencia de que el procedimiento mejore la supervivencia a corto o largo plazo¹⁻⁴.

La hiperleucocitosis se define como un recuento de glóbulos blancos superior a 100,000/ μ l. La hiperleucocitosis es más común en las leucemias agudas. Aunque puede afectar a cualquier órgano o sistema, los síntomas generalmente surgen de la participación de la microvasculatura cerebral, pulmonar y renal. El término «leucostasis» se refiere a la «hiperleucocitosis sintomática», que es una emergencia médica que requiere un rápido reconocimiento e inicio del tratamiento para prevenir la insuficiencia renal y respiratoria o la hemorragia intracraneal. Los mecanismos subyacentes de la hiperleucocitosis y la leucostasis son poco conocidos. El tratamiento de la hiperleucocitosis y la leucostasis implica medidas de apoyo y reducción del número de células leucémicas circulantes mediante quimioterapia de inducción, hidroxiurea, quimioterapia de dosis baja y leucoféresis. El manejo óptimo de la hiperleucocitosis sintomática aún es incierto y no hay estudios aleatorizados que demuestren que uno sea superior a otro. Por lo tanto, se recomienda que la quimioterapia se aplique lo más rápido posible en pacientes elegibles para el tratamiento, en paralelo con medidas de apoyo para el síndrome de lisis tumoral y la coagulación intravascular diseminada⁴⁻⁶.

A pesar de que existen evidencias que apoyan el tratamiento de esta entidad clínica, es importante mencionar que en ocasiones la intervención dependerá de los recursos con los que cuente la unidad médica que recibe al paciente y a su vez de la experiencia del personal médico y paramédico que labora en la institución.

Casos

Pacientes

Describimos el tratamiento de seis niños con hiperleucocitosis y leucemia linfoblástica aguda que recibieron tratamiento médico conservador en el departamento de pediatría, diagnosticados en los años 2017-2018.

Complicaciones

Se evaluó la mortalidad y morbilidad presentada en los primeros 28 días posteriores al ingreso hospitalario. Las complicaciones que evaluamos fueron neurológicas, renales y respiratorias. Las alteraciones neurológicas que se evaluaron fueron: alteraciones en el estado de conciencia, alteración en pares craneales, déficit visual, crisis convulsivas y hemorragias intracraneales. Se consideró disfunción renal cuando el paciente tenía incremento dos veces por arriba de lo normal las cifras de creatinina para la edad y sexo, la hipertotassemia fue definida como una concentración de potasio mayor a 6 mmol/l, hiperfosfatemia cuando la concentración de fósforo era mayor a 7 mg/dl y la hipocalcemia cuando la de calcio era menor de 7 mg/dl. Se definió leucostasis pulmonar cuando el paciente presentaba taquipnea, infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax e hipoxia.

Todos los pacientes recibieron soluciones intravenosas a dosis de 2,500 ml/m² superficie corporal (SC) por día, bicarbonato de sodio 50 mEq/l de solución para permitir una alcalinización urinaria tratando de mantener los pH urinarios entre 6.5-7.0, se administró alopurinol 300 mg/m² sc al día a todos los niños, la terapia transfusional se empleó de acuerdo con los requerimientos de cada paciente con el objetivo de mantener cifras arriba de 50,000 plaquetas/ μ l y cifras de hemoglobina arriba de 8 g/dl y fue decidido a criterio del médico en turno. Debido a que en nuestro centro de atención no contamos con rasburicasa ni equipo para realizar leucoféresis el tratamiento médico fue el ya mencionado. La citorreducción se realizó con esteroide durante los primeros siete días (prefase) de acuerdo con los protocolos técnicos de atención normados a nivel nacional, se utilizó prednisona a dosis de 40 a 60 mg/m² sc por día. En ningún caso se indicó algún otro fármaco para reducir el recuento de leucocitos.

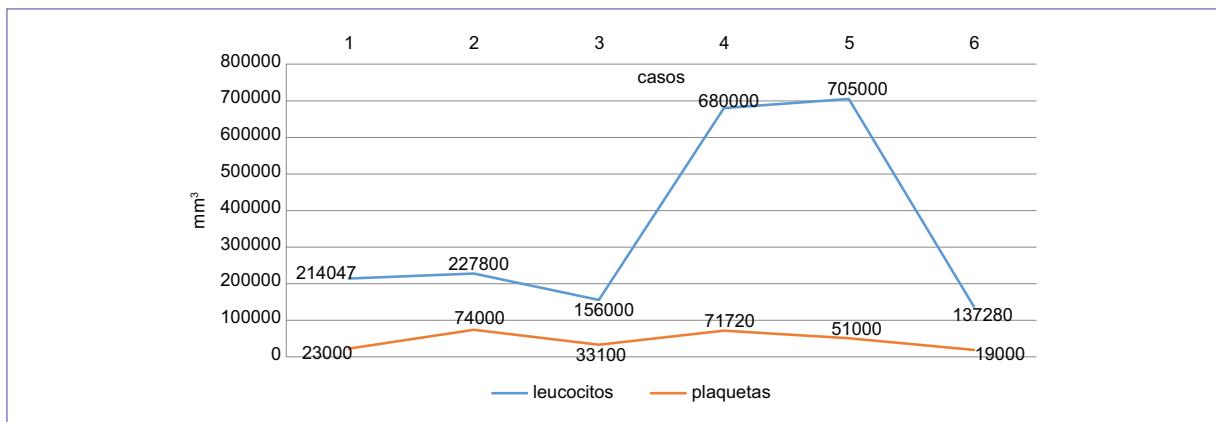


Figura 1. Valores de leucocitos y plaquetas al momento de ingreso hospitalario.

Resultados

Durante los años 2017-2018 diagnosticamos a ocho niños con leucemia linfoblástica aguda y cifras de leucocitos mayores de 50,000/ μ l. Se identificaron seis niños con cifras de leucocitos arriba de 100,000/ μ l que fueron los incluidos en esta descripción. El sexo masculino fue el más frecuente ($n = 4$). Las características del grupo estudiado se describen en la [tabla 1](#).

Las cifras de leucocitos y plaquetas al momento de ingresar al hospital se presentan en la [figura 1](#); posterior al tratamiento con prednisona las cifras de leucocitos redujeron, se presentan en la [figura 2](#) las cifras después de siete días de la prefase.

Todos los pacientes incluidos tuvieron leucemias linfoblásticas agudas de células pre-B. La media de la cifra de leucocitos fue de 353,354/ μ l con rangos de 137,280 a 705,000/ μ l, la hiperuricemia se presentó en dos niños con media de 7.62 mg/dl, los rangos de ácido úrico fueron de 3.2 a 13.2 mg/dl, las cifras de creatinina fueron de 0.4 a 0.9 mg/dl. Posterior a siete días de tratamiento las cifras de leucocitos disminuyeron ([Fig. 1](#)). Las complicaciones que se presentaron durante los primeros siete días se describen en la [tabla 1](#). Al evaluar la mortalidad posterior a 28 días de tratamiento conservador y la fase de inducción a la remisión no se tuvo muertes relacionadas con complicaciones ni a toxicidad relacionada con la quimioterapia. La más frecuente de las complicaciones que se presentaron durante los primeros siete días fue la elevación de las cifras de glucosa, con rangos de 85 a 269 mg/dl y medias de 163 mg/dl. El tratamiento que se realizó fue modificaciones de las soluciones de hidratación, dieta fraccionada y uso de insulina.

Tabla 1. Características de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda e hiperleucocitosis

| Características | | |
|--|--------|----------|
| | Número | |
| Sexo | | |
| Masculino | 4 | |
| Femenino | 2 | |
| Linaje | | |
| Células B | 6 | |
| Células T | 0 | |
| Valores de laboratorio | Media | Rango |
| Biometría hemática | | |
| Recuento de leucocitos ($\times 10^9/l$) | 353 | 137-705 |
| Hemoglobina (g/dl) | 7.2 | 4.8-10.5 |
| Plaquetas ($\times 10^9/l$) | 45.3 | 19-74 |
| Bioquímicos | | |
| Potasio (mmol/l) | 4.1 | 3.8-4.6 |
| Calcio (mg/dl) | 9.1 | 8.6-9.5 |
| Fósforo (mg/dl) | 5 | 4.3-5.5 |
| Creatinina (mg/dl) | 0.65 | 0.4-0.9 |
| Ácido úrico (mg/dl) | 7.62 | 3.2-13.2 |
| Recuento de leucocitos ($\times 10^9/l$) en el día 8 | 3.6 | 0.9-11.2 |

Discusión

La hiperleucocitosis es un factor que predisponde a complicaciones graves, entre las más frecuentes están la coagulación intravascular diseminada, el síndrome de lisis tumoral y la leucostasis. La morbilidad se incrementa cuando se presenta la hiperleucocitosis con manifestaciones clínicas de leucostasis o cifras arriba de 400,000 leucocitos/ μ l². El tratamiento que se requiere para tratar la hiperleucocitosis incluye el aporte de soluciones de hidratación a volúmenes altos, el monitoreo estricto del balance hídrico, el control de la



Figura 2. Valores de leucocitos al día 8 (posterior a 7 días de esteroide).

producción de ácido úrico y un control estricto del pH urinario para evitar la precipitación de cristales urinarios y prevenir el síndrome de lisis tumoral^{6,7}.

Se debe considerar la corrección de las alteraciones hematológicas. Una de las más importantes es la corrección de las cifras de plaquetas tratando de mantenerlas arriba de 50,000 mm^3 y con esta estrategia reducir los riesgos de hemorragias graves, siendo la del sistema nervioso central la principal y que debe de evitarse. Si el paciente tiene anemia con cifras de hemoglobina menores de 7-8 g/dl y tiene estabilidad hemodinámica se debe diferir la transfusión de concentrados de eritrocitos con el objetivo de no incrementar el citocrito y la hiperviscosidad, también debemos corregir todas las alteraciones en la coagulación que se diagnostiquen.

Un punto estratégico de importancia es realizar el diagnóstico de manera urgente de la enfermedad que condiciona la hiperleucocitosis, ya que el tratamiento definitivo que reducirá el número de leucocitos es el tratamiento específico para la enfermedad. Se debe ser muy acucioso en este apartado, ya que de acuerdo con el tipo de leucemia que se diagnostique será el tratamiento dirigido. Algunos tipos de leucemia como las mieloides promielocíticas no se benefician de los tratamientos con leucoférésis y pueden incluso predisponer a un deterioro catastrófico por hemorragias y trombosis si se someten al procedimiento, al igual en algunos casos de leucemia granulocítica crónica que requieren de otras estrategias farmacológicas distintas a las de las leucemias linfoblásticas agudas.

Uno de los objetivos principales que debemos lograr es disminuir la mortalidad temprana asociada a cáncer, las estrategias que debemos de emplear están dirigidas a reducir la morbilidad en esta etapa. Existen

dos estrategias principales para el tratamiento dirigido a la hiperleucocitosis, uno de ellos es el conservador: a) las estrategias con hidratación, alcalinización urinaria y allopurinol e inhibidores de la urato oxidasa, y b) el tratamiento con leucoférésis, que continúa siendo una estrategia muy empleada para la reducción de las cifras de leucocitos en pacientes que tienen hiperleucocitosis. El uso de esa estrategia ha logrado reducir la cifra de leucocitos más rápido que el tratamiento conservador, sin embargo, el impacto que tiene para reducir las complicaciones no ha demostrado ser favorable⁶.

A pesar de que hay reportes de los efectos benéficos relacionados con el uso de leucoférésis en pacientes con leucemias agudas, el beneficio se refiere como controvertido y las complicaciones que pueden surgir del tratamiento no están bien definidas, siendo algunas de ellas trombosis venosa, hemorragias, alteraciones hidroelectrolíticas (hipocalcemia), disfunción del catéter e inestabilidad hemodinámica.

Cuando se evalúa el beneficio que puede tener la leucoférésis comparado con el tratamiento conservador, no existe beneficio en un grupo de pacientes cuando se evalúan las complicaciones renales, respiratorias y hemorrágicas^{8,9}.

El tratamiento realizado en este grupo de niños con leucemia fue conservador, en ninguno de ellos se realizó procedimiento de leucoférésis debido a que la institución no cuenta con la infraestructura para realizar el procedimiento, el tratamiento utilizado fue de acuerdo con los insumos con los que se cuenta y el tratamiento de citorreducción que se empleó fue con esteroides como prefase para evitar el síndrome de lisis tumoral y las complicaciones que de ello derivan. Durante la

evaluación las complicaciones que se presentaron fueron alteraciones en las cifras de glucosa e hiperuricemia. Los resultados de este pequeño grupo de pacientes tratados en forma conservadora nos han permitido reducir la morbilidad y mortalidad relacionada con esta forma de presentación de las leucemias en nuestro centro de trabajo. Ponemos a consideración que los niños con hiperleucocitosis y que no tienen datos de leucostasis pueden ser tratados de esta manera.

Solo un paciente tenía datos compatibles con leucostasis pulmonar, sin embargo, también era portadora de síndrome de Down y cardiopatía congénita (comunicación intraventricular), por lo que no sabemos si las manifestaciones clínicas estaban sobrepuertas.

Ningún paciente en este grupo tuvo complicaciones que no pudiesen resolverse con los recursos y la infraestructura con la que cuenta el hospital. Consideramos que los pacientes con leucemias linfoblásticas agudas con hiperleucocitosis pueden ser tratados en forma segura con el tratamiento médico conservador y ser favorecidos por este.

A pesar de que la leucoférésis se propone como un método que ayuda a reducir en forma más rápida la cifra de leucocitos, se debe de considerar que en nuestro país, a pesar de contar con centros de tratamiento oncológico para niños, no en todos se cuenta con la infraestructura ni el personal médico capacitado para realizarla y en ocasiones tampoco los recursos, por lo que nuestra recomendación es iniciar el tratamiento de sostén lo más pronto posible y establecer el diagnóstico oportuno para el tratamiento específico de la neoplasia, ya que el objetivo final es lograr la remisión de la enfermedad, la cual tendrá un impacto favorable en el pronóstico a largo plazo de los pacientes.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: A review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma.* 2000;39:1-18.
2. Lowe EJ, Pui C-H, Hancock ML, Geiger TL, Khan RB, Sandlund JT. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45:10-5.
3. Ruggiero A, Rizzo D, Amato M, Riccardi R. Management of hyperleukocytosis. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17(2):7.
4. Giannarco S, Chiusolo P, Piccirillo N, Di Giovanni A, Metafuni E, Laurenti L, et al. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(2):147-54.
5. Korkmaz S. The management of hyperleukocytosis in 2017: Do we still need leukapheresis? *Transfus Apher Sci.* 2018;57(1):4-7.
6. Choi MH, Choe YH, Park Y, Nah H, Kim S, Jeong SH, et al. The effect of therapeutic leukapheresis on early complications and outcomes in patients with acute leukemia and hyperleukocytosis: a propensity score-matched study. *Transfusion.* 2018;58(1):208-16.
7. Maurer HS, Steinherz PG, Gaynon PS, Finklestein JZ, Sather HN, Reaman GH, et al. The effect of initial management of hyperleukocytosis on early complications and outcome of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1988;6:1425-32.
8. Abla O, Angelini P, Di Giuseppe G, Kanani MF, Lau W, Hitzler J, et al. Early complications of hyperleukocytosis and leukapheresis in childhood acute leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(2):111-7.
9. Nguyen R, Jeha S, Zhou Y, Cao X, Cheng C, Bhojwani D, et al. The role of leukapheresis in the current management of hyperleukocytosis in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(9):1546-51.