

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE
"GENERAL PEDRO AGUSTIN PEREZ"
GUANTANAMO

**SINDROME MIELOPROLIFERATIVO
CRONICO EN PEDIATRIA.
INFORME DE UN CASO**

Dra. Xiomara Velázquez López¹, Dra. Vivian Velázquez López², Dr. Alexis Columbié Singh³, Dra. Dixiana Planche Rodríguez⁴, Dra. Maryanis Martínez Hermida⁵, Dr. Héctor Raymond Lobaina.³

RESUMEN

El síndrome mieloproliferativo crónico es un grupo heterogéneo de desórdenes que posee características clínicas y biológicas comunes aunque difieren en su evolución y pronóstico, caracterizado por la proliferación clonal de una línea celular específica acompañado por aumento de las restantes células. Se presenta el caso de un recién nacido de raza blanca con antecedentes patológicos prenatales de alfa feto proteína elevada (2.6 I/A) a las 21 semanas de gestación, antecedentes patológicos natales de parto eutócico a las 39.6 semanas, normo peso, que se le diagnostica síndrome mieloproliferativo inclasificable

Palabras clave: LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA/diagnóstico; LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA/terapia.

INTRODUCCION

El término de síndrome mieloproliferativo crónico fue introducido por Dameshek¹ en 1951 para designar un grupo heterogéneo de desórdenes que poseen características clínicas y biológicas comunes aunque difieren en su evolución y pronóstico; caracterizadas, además, por la proliferación clonal de

¹ *Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Hematología. Instructor.*

² *Especialista de I Grado en Medicina General Integral.*

³ *Especialista de I Grado en Pediatría. Instructor.*

⁴ *Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Instructor.*

⁵ *Master en Atención Integral al Niño. Especialista de I Grado en Pediatría. Instructor.*

una línea celular específica acompañado por un aumento de las restantes, lo que en ocasiones dificulta su clasificación.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye una serie de procesos clonales de la célula madre hematopoyética entre las que se encuentran: leucemia granulocítica crónica (LMC), síndrome mieloproliferativo atípico (leucemia mieloide Ph-/B.C.R-), leucemia mielomonocítica crónica tipo mieloproliferativa, leucemia neutrofílica crónica, síndrome hipereosinofílico/ leucemia eosinofílica crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática crónica con metaplasia mieloide, síndrome inclasificable y enfermedad de los mastocitos.²⁻⁵

La patogenia de los mismos es desconocida aunque se asocia a exposición de radiaciones ionizantes, agentes químicos o multifactorial; lo cual provoca una irregularidad de las vías mieloides para la proliferación, maduración y supervivencia celular.

La prevalencia estimada de la enfermedad representa el 5 % de los tumores de la infancia con una incidencia de 3 x 100 000 en mayores de 60 años y 0.13 niños por cada 100 000 recién nacidos a los 14 años de edad. Afecta con mayor frecuencia a la raza blanca, y más a los varones que a las hembras, con una relación de 1.3:1.³⁻¹⁶

Clínicamente todos estos procesos tienen un comportamiento similar pues se acompañan de fallo medular, adenopatías, hepatoesplenomegalias, síntomas de hipermetabolismo e infiltración de órganos. El tratamiento depende de su comportamiento y aunque se han empleado numerosos fármacos hasta el momento, la cura es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.¹⁷⁻²³

PRESENTACION DEL CASO

Se trata de un recién nacido de raza blanca con antecedentes patológicos prenatales de alfa feto proteínas elevada (2.6 I/A) a las 21 semanas de gestación, antecedentes patológicos natales de parto eutócico a las 39.6 semanas normo peso, tiempo de rotura de membrana al parto, meconio ++, Apgar bajo (5/8), al que se le realiza reanimación cardiopulmonar con aspiración y oxigenoterapia, recuperando el Apgar a los 5 minutos.

Es enviado a sala de Cuidados Intensivos de Neonatología por tratarse de recién nacido con Apgar bajo, distress respiratorio leve, hepatomegalia gigante para estudio, sepsis congénita de posible etiología viral por condilomatosis materna no tratada y para descartar posible síndrome genético.

Exámenes complementarios al ingreso:

Gasometría: Acidosis mixta descompensada.

Coagulograma: Normal.

Hemograma: Normal.

Ecocardiograma: Normal.

Se inicia tratamiento con antibióticos de amplio espectro: Ceftriaxone + Amikacina y se administra vitamina K.

A las 18 horas de nacido se detecta al examen físico presencia de esplenomegalia de aproximadamente 5 cm. Se indican nuevos estudios:

Hemograma: Hemoglobina: 155 g/L
Leucocitos: $65 \times 10^9/L$
Hematócrito: 0.44 L/L

Diferencial: Promielo: 0.03
Mielo: 0.09
Stabs: 0.02
Seg: 0.80
Eos: 0.02
Blastos: 0.02
Linfo: 0.02
1.00

Plaquetas: $< 5 \times 10^9/L$
Normoblastos: $\approx 21 \%$

Coagulograma: TP: C: 13"
P: 12"

TPTk: 45"
TC: 6'

Hematíes: Normocromia y normocitosis con 21 % de normoblastos.

Leucocitosis severa con neutrofilia y desviación de izquierda.

Trombocitopenia muy severa (Reacción leucoeritroblástica)

Serología VDRL: No reactiva.

TGP: 98UI; TGO199UI

Fosfatasa Alcalina: 629 mmol/l

Proteína C reactiva: 18

Orina. Buscando células de inclusión citomegálica: negativas.

Estudio de la saliva para células de inclusión citomegálica: negativas

Prueba de toxoplasma: Negativo.
Hemocultivo 1: Acinetobacter.
Hemocultivo 2: Negativo.
Hemocultivo 3: Negativo.
Albúmina en orina: Negativa.
Hormona tirocortrónica (TSH), Fenilcetonuria y Estudio Genético: Normales.
Triglicéridos: 2.61 mmol/l
Calcio: 1.95 mmol/l
Bilirrubina: Directa: 3.2 mg %; Total: 20 mg %
Antígeno de la hepatitis B y Anticuerpo C: Negativos.
Glicemia: Normal.
Colesterol. 4.44 mml/L
Ultrasonido de abdomen: Hepatomegalia masiva con textura normal, esplenomegalia de aproximadamente 5 cm por debajo del reborde costal. Ambos riñones normales.
Survey óseo: Negativo.

DISCUSION DEL CASO

Por todos los datos obtenidos por el interrogatorio, el examen físico y los complementarios realizados, se decide realizar discusión colectiva del caso con la especialista en Hematología planteándose una reacción leucoeritroblástica en el curso de una sepsis severa neonatal y se decide dar seguimiento por consulta a su egreso. En su seguimiento clínico-hematológico evolutivo encontramos los siguientes resultados:

Disminución considerable de hepatoesplenomegalia. Evolución adecuada del peso y la talla.

Hemograma a la semana: Hemoglobina: 155 g/L
Leucocitos: $60.3 \times 10^9/L$

Diferencial: Mielo: 0.06
Eos: 0.03
Seg: 0.80
Linf: 0.09
1.00

Plaquetas: $20 \times 10^9/L$

No se observan células inmaduras. Reacción leucemoide.

Conteo de plaquetas evolutivo: $30 \times 10^9/L$

Hemograma evolutivo a los 15 días: Hemoglobina: 130 g/L

Hematócrito: 0.40 L/L

Leucocitos: $25.5 \times 10^9/L$

Difer: Promielo: 0.04

Mielo: 0.12

Stabs: 0.02

Seg: 0.61

Linf: 0.06

1.00

Plaquetas: $158 \times 10^9/L$

En el examen físico de su seguimiento aparecen induraciones a nivel sacro coccígeo y rodilla izquierda que impresionan nódulos subcutáneos indicándose estudios imagenológicos de ambas regiones que resultaron normales.

Finalmente se egresa el paciente al mes de nacido con seguimiento por hematología a la semana. Donde se realiza un hemograma detectándose las alteraciones que a continuación se muestran:

Hemograma: Hemoglobina: 124 g/L

Hematócrito: 0.35 L/L

Reticulocitos: 30×10^{-3}

Leucocitos: $104 \times 10^9/L$

Dif: Mielo: 0.03

Metam: 0.06

Stabs: 0.04

Seg: 0.80

Eos: 0.03

Blastos: 0.02

Linf: 0.02

1.00

Plaquetas: $55 \times 10^9/L$

Se realiza el examen físico encontrándose hepatoesplenomegalia de aproximadamente 3 cm y persistencia de las induraciones en la región sacrococcígea y rodilla izquierda.

Por lo antes expuesto se decide realizar rediscusión del caso planteándose:

Resumen sindrómico: Síndrome mieloproliferativo crónico.

Se realiza estudio citomorfológico de la medula ósea que se concluye como síndrome mieloproliferativo crónico, posible leucemia mieloide crónica variedad adulto. Se remite el paciente al Instituto de Hematología en el Hospital "William Soler", donde se complementa el estudio con la realización de medulograma, biopsia de medula ósea y estudio citogenético y molecular para la detección del cromosoma de Filadelfia (Ph) los cuales arrojan los resultados siguientes:

Medulograma y biopsia de medula ósea compatible con síndrome mieloproliferativo crónico posible leucemia mieloide crónica.

Estudio citogenético y molecular: Negativo para cromosoma Ph y reordenamiento BCR/ABL. Sin otras alteraciones detectadas.

Se descartan entre otras las siguientes entidades:

1. Leucemia granulocítica crónica: Por tratarse de una enfermedad caracterizada por tres estadios evolutivos:
 - a) Fase crónica: Cuyos criterios diagnóstico son la presencia leucocitosis $\geq 100 \times 10^9/L$ constituida por granulocitos en diferentes estadios madurativos con basofilia y blastos $\leq 2\%$, ausencia de displasia significativa y expresión débil o pobre de marcadores granulocíticos en el inmunofenotipo.
 - b) Fase de aceleración: En la que se deben cumplir 1 ó más de los siguientes criterios: basofilia periférica $\geq 20\%$; 15-29 % de blastos tipo I y /o II en sangre o médula; la suma de mieloblastos y promielomielocitos $\leq 30\%$.

c) Fase de crisis blástica: Similar a la leucemia aguda las cuales en el 70 % son de estirpe mieloide con inmunofenotipo CD13+, CD33+ y el 30 % linfoides de precursores de células B, CD19,20+, TdT+, SIg -; y algunas son de células T, CD3+, cCD3+, Cd7+, TdT+ . Puede haber proliferación blástica extramedular en piel, ganglio y sistema nervioso central.

Todas ellas con la positividad para el cromosoma de Filadelfia positivo (Ph), [del (22q)] o bien su equivalente molecular(B.C.R/ A.B.L).

2. Síndrome mieloproliferativo crónico atípico caracterizado también por hiperleucocitosis con neutrofilia y con 1 ó más de los criterios que siguen a continuación: presencia de granulocitos inmaduros circulantes, disgranulopoyesis, monocitosis absoluta o relativa, basofilia y ausencia del cromosoma de Filadelfia Ph y /o reordenamiento BCR/ABL. Con presencia de monosomía 7 o trisomía 8 en ocasiones. No datos útiles para diagnóstico en el inmunofenotipo.
3. Leucemia mielomonocítica crónica tipo mieloproliferativa: Leucocitosis $\geq 13 \times 10^9/L$ con predominio de segmentados neutrófilos, monocitosis $>1.0 \times 10^9/L$, desviación a la izquierda, disgranulopoyesis y blastos $<5\%$ en sangre periférica y médula normo o hiper celular con hiperplasia granulocítica y monocítica. Los monocitos representan al menos el 20 % de las células nucleadas. Los mieloblastos y monoblastos son 5-20%. Sin alteraciones del inmunofenotipo. Genéticamente no tiene alteraciones específicas el 30 % puede manifestar: +8, -7, del (20q). Cromosoma de Filadelfia y/o BCR/ABL negativo.
4. Leucemia neutrofílica crónica: Cuyo diagnóstico es por exclusión y se caracteriza por neutrofilia crónica progresiva, esplenomegalia, maduración granulocítica normal, médula hiper celular, fosfatasa alcalina leucocitaria sérica elevada, vitamina B12 sérica aumentada, ausencia del cromosoma de Filadelfia o reordenamiento BCR/ABL y ausencia de causa fisiológica que explique la neutrofilia. Asociado a mieloma en el 10 % de los casos sin alteraciones genéticas ni del inmunofenotipo.

Concluyéndose como:

Diagnóstico nosológico: Síndrome mieloproliferativo crónico inclasificable.

Los cuales por definición son aquellos procesos mieloproliferativos que no cumplen con los criterios diagnósticos de ninguna de las otras enfermedades mieloproliferativas bien definidas, en pacientes con esplenomegalia sin aumento de la masa eritrocitaria, ausencia del cromosoma de Filadelfia (Ph), ausencia de reacción leucoeritroblástica y mielofibrosis no significativa. Algunos casos pueden ser estadios iniciales de alguna de las otras patologías.²⁻⁵

Se inicia tratamiento de inducción a la remisión con hidroxiurea + profilaxis del síndrome de lisis tumoral. Una vez alcanzada la misma se inicio tratamiento de mantenimiento con interferón alfa recombinante y se remite a su provincia de residencia para su seguimiento evolutivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Dameshek W. Some speculations on the Myeloproliferative Syndromes. *Blood*. 1991; 6: 372-375.
2. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World health organization (WHO) classification of the myeloid neoplasm. *Blood*. 2002; 100(7): 2292-302.
3. Vardiman JW. Myelodysplastic/ Myeloproliferative diseases. Introduction. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H. *Pathology and genetics tumours of Haematopoietic and lymphoid Tissues: LARC*. Press France 2001; (3):47-8.
4. Ortega JJ. Leucemias Agudas en Niños. En: Cruz M. *Tratado de Pediatría*. vII. 8ª ed. Madrid : McGraw Hill; 2001.p. 1491-1493..
5. Glez A, Vergen B. Leucemias. En: *Pediatría t3*. La Habana : Editorial Ciencias Médicas; 2005.
6. Matarrama M. *Medicina Interna. Diagnóstico y tratamiento de la LMC*. La Habana : Editorial Ciencias Médicas; 2004.p. 472-475.
7. Melo J, Hughues TP, Apperly JF. Chronic Myeloid Leukaemia's. *Am Soc Hematol*. 2004: 132-52.
8. Goldman J, Melo J. Chronic Myeloid Leukaemia. *Advances in biology and new approaches to treatment*. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1451-64.
9. Goldman J. Chronic Myeloid Leucemia. Past, Present and Future. *Sem Hematol*. 2003; 40: 1-3.
10. Stone R. optimizing treatment of chronic myeloid leukaemia. *A rational Approach*. *Oncologist*. 2004; 9: 259-70.

11. Schwartz J, Pinilla J, Yuan RR, Scheinberg DA. Novel targeted and immunotherapeutic strategies in chronic myeloid leukaemia. *Sem Hematol*. 2003; 40: 87-95.
12. Goldman JM, Martin D. Management decisions in chronic myeloid leucemia. *Sem Hematol*. 2003; 40: 97-103.
13. Carrella A; Beltrani G; Corsetti MT. Autographing in chronic myeloid leukaemia. *Sem Hematol* 2003; 40:72-8.
14. Giles FJ, Kantarjeantt H, Cortes J. Novel therapies for patients with chronic myeloid leukaemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2004; 4 : 271-82.
15. Pulsipher MA. Treatment of CML in pediatric patients: Should imatinib mesylated (STI571, Gleevec) or allogeneic haematopoietic cell trasplantat be front line therapy?. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 43 : 523-33.
16. Onida F, Beran M. Chronic Myelomonocytic Leukemia: myeloproliferative variant. *Curr Hematol Rep*. 2004; 3(3): 218-26.
17. Hasle H, Niemeyer CM, Chessels JM. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia*. 2003; 17(2): 277-82.
18. Vardiman JW, Imbert M, Pierre R. Atypical chronic myeloid leukaemia. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H. *Pathology and genetics tumours of Haematopoietic and lymphoid Tissues: LARC*. Press France 2001; (3):53-4.
19. Bennett JM. Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2002(3): 221-3.
20. Joel SP, Rohatiner A. Pharmacology of antileukemic drugs. En: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF. *Leukemia*. 7thed. Philadelphia: Sandres; 2002.p. 429-30.