



# Leucemia en la infancia: signos de alerta

MARTA GARCÍA BERNAL<sup>a</sup> E ISABEL BADELL SERRA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Unidad Pediátrica de Hematología, Oncología y de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Servicio de Pediatría. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

mgarcia@mutuaterrassa.es; ibadell@santpau.cat

## Puntos clave

La leucemia es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica. El cuadro clínico suele ser poco específico y de curso subagudo.

La sintomatología característica de la leucemia depende de la infiltración medular, que impide la hematopoyesis normal, y de la infiltración de órganos extramedulares.

La fiebre de duración superior a 14 días asociada a cuadro tóxico, hepatomegalia y/o esplenomegalia, adenopatías y dolor óseo debe hacernos sospechar una leucemia.

Las adenopatías en localizaciones poco habituales, asociadas a cuadro tóxico, hepatomegalia y/o esplenomegalia, fiebre y falta de respuesta al tratamiento antibiótico y antiinflamatorio, precisan biopsia.

El dolor osteoarticular de la leucemia plantea el diagnóstico diferencial con procesos reumáticos al asociar ambos fiebre y elevación de reactantes de fase aguda.

En ausencia de etiología infecciosa, la alteración de más de 2 series del hemograma, y la de una única serie asociada a la presencia de células atípicas en sangre periférica, adenopatías y hepatomegalia o esplenomegalia, puede sugerir leucemia.

## Introducción

La leucemia representa un 25-30% de las neoplasias en menores de 14 años, siendo el cáncer más frecuente en la infancia<sup>1</sup>.

Más de un 95% de las leucemias infantiles son agudas, y entre éstas predomina la leucemia linfoblástica aguda (LLA).

La tasa de incidencia de leucemia infantil en España es de 4 casos/10<sup>5</sup> en < 14 años<sup>2</sup>.

Las leucemias en niños se presentan con síntomas inespecíficos que no difieren de los encontrados en enfermedades comunes infantiles, por lo que es habitual que el diagnóstico se demore desde el inicio de la sintomatología. A diferencia del adulto, es difícil encontrar signos o síntomas que por sí mismos sugieran cáncer. El índice de sospecha de cáncer es mayor para el oncohematólogo pediátrico que para el pediatra de atención primaria<sup>3</sup>.

La tasa actual de curación de la LLA infantil se acerca al 80%. A pesar del avance registrado en las últimas décadas, el pronóstico está condicionado, entre otros factores, por el momento del diagnóstico y del inicio del tratamiento.

## Signos de alerta en la presentación clínica de la leucemia

Ante cualquier sintomatología indicativa de cáncer es esencial iniciar el abordaje con una buena anamnesis.

Debemos interrogar sobre antecedentes familiares de tumores, muertes y causas de éstas, así como sobre la posible exposición materna a rayos X.

En los antecedentes patológicos, es relevante registrar la presencia de enfermedades gené-

ticas que predispongan a presentar tumores (síndrome de Down, anemia de Fanconi, neurofibromatosis, etc.), o de algunas situaciones en las que la incidencia de cáncer es superior a la habitual como inmunodeficiencias congénitas, enfermedades autoinmunes o malformaciones congénitas<sup>3</sup>.

Aunque el riesgo de segundos tumores en la edad pediátrica es muy bajo, el antecedente de un osteosarcoma tratado con VP-16, por ejemplo, aumenta de manera significativa el riesgo de leucemia mieloblástica aguda (LMA).

### Presentación clínica «típica»

El cuadro clínico de la leucemia depende por un lado de la infiltración medular por los leucoblastos o blastos, que impide la hematopoyesis normal, y por otro lado, de la extensión extramedular de la enfermedad (tabla 1).

Es habitual que la presentación siga un curso insidioso, subagudo, aunque en ocasiones se diagnostique a raíz de una complicación urgente.

El cuadro tóxico con astenia y anorexia es relativamente frecuente, no así la pérdida significativa de peso.

La anemia sintomática se manifestará en general como palidez, astenia y taquicardia, pero en casos graves puede causar acúfenos, cefalea, vértigo, disnea e insuficiencia cardíaca.

La fiebre es el motivo de consulta más frecuente en pediatría, y está presente en alrededor de una tercera parte de los casos de leucemia infantil. Un cuadro febril de más de 2 semanas de duración asociado a la presencia de adenopatías, hepatomegalia y/o esplenomegalia, astenia, anorexia y dolores óseos debe aumentar en el pediatra la sospecha de leucemia<sup>4</sup>. El hallazgo de fiebre en la leucemia

## Lectura rápida



El tipo de cáncer más frecuente en los menores de 14 años es la leucemia, y de entre todas sus variantes, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) (80%).

La tasa de incidencia en España es de aproximadamente 4 casos/100.000 menores de 14 años.

Aunque la curación actual de la leucemia ha mejorado de manera espectacular en los últimos años y ronda el 80%, el diagnóstico precoz sigue siendo clave para iniciar un tratamiento según protocolos cooperativos y mejorar el pronóstico.

El cuadro clínico típico de leucemia infantil consta de una serie de signos y síntomas inespecíficos que pueden hallarse en otras enfermedades frecuentes en la infancia.



**Tabla 1.** Signos y síntomas de leucemia en la infancia

Leucemia medular	Leucemia extramedular
<p><b>Anemia</b></p> <p>Palidez</p> <p>Astenia, anorexia</p> <p>Soplo cardíaco</p> <p>Disnea</p> <p>Irritabilidad</p> <p><b>Neutropenia</b></p> <p>Fiebre</p> <p>Aftas bucales, mucositis</p> <p>Infecciones graves, gérmenes atípicos o evolución tórpida</p> <p><b>Trombocitopenia</b></p> <p>Petequias, equimosis</p> <p>Epistaxis, gingivorragia</p> <p>Melenas</p> <p>Hematuria</p> <p><b>Dolor osteoarticular</b></p>	<p>Adenopatías</p> <p>Hepatomegalia</p> <p>Esplenomegalia</p> <p>Masa mediastínica</p> <p>Afectación del SNC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cefalea, náuseas, vómitos</li> <li>-Papiledema</li> <li>-Afectación de pares craneales</li> <li>-Hemorragia del SNC</li> <li>-Síndrome hipotalámico-obesidad</li> </ul> <p>Infiltración testicular</p> <p>Nefromegalia</p> <p>Afectación cutánea</p> <p>Infiltración gingival</p> <p>Infiltración pulmonar</p> <p>Infiltración cardíaca</p> <p>Cloromas orbitarios</p> <p>Afectación ovárica</p> <p>Afectación gastrointestinal</p> <p>Afectación de glándulas salivales</p>

SNC: sistema nervioso central.

puede deberse al propio tumor por la liberación de sustancias pirógenas de los blastos, pero nos obliga siempre a descartar la presencia concomitante de infecciones asociadas.

La presencia de hemorragias en forma de petequias, hematomas, epistaxis u otros sangrados menos frecuentes suele traducir un cierto grado de trombocitopenia o de alteraciones de la coagulación, estas últimas más frecuentes en determinados tipos de LMA (promielocítica o LMA-M3).

El dolor óseo y/o articular es un síntoma más característico de los tumores óseos (sarcoma de Ewing y osteosarcoma) pero también está presente en un 27-33% de las leucemias en pediatría. Se trata de un dolor generalizado, cuya intensidad guarda relación con el número de huesos afectados, pero no con el pronóstico de la leucemia. En los niños más pequeños puede manifestarse como cojera, impotencia funcional o rechazo a la deambulación. Habitualmente se asocia a elevación de los reactantes de fase aguda (lactodeshidrogenasa [LDH], velocidad de sedimentación globular [VSG], proteína C reactiva [PCR]) y fiebre, por lo que plantea el diagnóstico diferencial con artritis idiopática juvenil y otras conectivopatías<sup>5</sup>. La asociación con leucopenia o trombocitopenia, así como la presencia de un dolor osteoarticular

que despierta al paciente por la noche son más indicativos de leucemia. El origen del dolor radicaría en la propia infiltración de la médula ósea y del periostio, la insuflación perióstica por lesión cortical subyacente o la presencia de infartos óseos<sup>5-7</sup>.

### Leucemia extramedular

Los blastos pueden invadir en teoría cualquier tejido del organismo, tal como se ha observado en estudios de necropsias. La infiltración extramedular es algo más frecuente en la LMA que en la LLA<sup>8</sup>.

1. La hepatomegalia y/o esplenomegalia está presente al diagnóstico en entre una y dos terceras partes de los pacientes y puede ser masiva, en cuyo caso puede causar distensión, molestias abdominales y estreñimiento.

2. Una masa mediastínica demostrable en la radiografía de tórax suele estar presente en un 10% de las LLA, sobre todo en las de tipo T. En ocasiones, es difícil distinguir entre una leucemia de células T con afectación mediastínica y un linfoma mediastínico que ha diseminado a médula ósea. En estos casos, el aspirado de médula ósea nos dará la respuesta: la

infiltración por > 25% de blastos en el examen medular se considera diagnóstica de LLA<sup>7</sup>.

3. Las adenopatías suponen asimismo un motivo de preocupación común para los padres y de consulta al pediatra de atención primaria. Pueden hallarse en el 10-20% de las leucemias infantiles, son de consistencia firme y no suelen asociarse a dolor ni otros signos inflamatorios como calor o rubor. En la práctica clínica pediátrica, las adenopatías cervicales, inguinales o axilares son frecuentes y están presentes en numerosas infecciones virales. Una adenopatía debe hacernos sospechar malignidad si:

- Tiene un diámetro superior a 2,5 cm.
- No responde al tratamiento antiinflamatorio y antibiótico durante > 2 semanas.
- Está situada en una localización menos frecuente: supraclavicular, retroauricular o epitrocLEAR.
- Se asocia a síndrome tóxico y/o a pérdida de más de un 10% del peso inicial.
- La radiografía de tórax es patológica con ensanchamiento mediastínico.

En todas estas situaciones debe considerarse necesario realizar una biopsia de la adenopatía para descartar malignidad<sup>4</sup>.

4. La afectación testicular es más frecuente en los niños con LLA que en la LMA<sup>7,8</sup>. Habitualmente se trata de un aumento de tamaño del teste unilateral e indoloro, por lo que debe buscarse de forma activa en la exploración inicial de todo paciente con leucemia y durante su seguimiento. Es infrecuente el hallazgo simultáneo de adenopatías en el área pélvica y retroperitoneal, en cuyo caso debería plantearse el diagnóstico diferencial con los tumores testiculares diseminados.

5. La afectación del sistema nervioso central (SNC) está presente en menos de un 5% de los casos, aunque pocas veces es evidente la sintomatología. Cuando lo es, puede manifestarse como cefalea, náuseas y vómitos, irritabilidad, rigidez nuchal, papiledema, afectación de pares craneales (sobre todo III, IV, VI y VII). Otras manifestaciones menos frecuentes son las convulsiones, el síndrome hipotalámico-obesidad por afectación del centro de saciedad, la infiltración de la médula espinal o la paraparesia secundaria a la afectación de la raíces nerviosas de la cola de caballo. En general, la afectación del SNC es más frecuente en la LMA mielomonocítica o monocítica (LMA-M4 y LMA-M5).

Las hemorragias del SNC se presentan ocasionalmente y en general asociadas a coagulopatía en el contexto de una LMA (sobre todo M3)<sup>8-10</sup>.



**Figura 1.** Lesiones cutáneas azuladas tipo blueberry muffin baby en un caso de leucemia aguda mieloblástica congénita.

6. Afectación renal: se trata de una nefromegalia unilateral o bilateral detectada por ecografía al diagnóstico de la leucemia. Su explicación más probable es la propia infiltración renal por células blásticas, aunque en ocasiones el aumento de tamaño de los riñones se relaciona con hiperuricemia, sangrado o pielonefritis. No suele existir hipertensión arterial asociada<sup>3,7</sup>.

7. Afectación cutánea: aparte de las hemorragias cutáneas secundarias a trombocitopenia, es característica de la leucemia la presencia de nódulos cutáneos indolores diseminados, en ocasiones de coloración verdosa o azulada, que desaparecen al iniciarse el tratamiento. La afectación cutánea es más frecuente en la leucemia del lactante, donde recibe el nombre de *blueberry muffin baby* (fig. 1) y en la LMA-M5 o monocítica, pero puede presentarse asimismo en la LLA<sup>11</sup>.

En ocasiones, la presencia de neutropenia condiciona la aparición de infecciones cutáneas por gérmenes oportunistas, como es el caso de la ectima gangrenosa por *Pseudomonas* spp., y esta manifestación clínica puede ser el primer motivo de consulta que nos ponga sobre la pista del diagnóstico de leucemia<sup>12</sup>.

8. Infiltración gingival: mucho más frecuente en la LMA, en la que se da hasta en un 10-15% de los casos. La mucosa oral puede verse afectada asimismo por la mucositis aftosa asociada a neutropenia en la presentación del cuadro leucémico.

9. Cloromas o sarcomas granulocíticos: son tumoraciones formadas por blastos mieloides, presentes sobre todo en los subtipos M4 y M5 de LMA. Los más típicos son de localización cutánea y orbitaria, donde condicionan proptosis<sup>13</sup>.

10. Otras localizaciones: pueden encontrarse células tumorales infiltrando el nervio óptico y otras regiones oculares, en el sistema gastrointestinal, en el corazón, el pulmón o los ovarios, entre otros.

## Lectura rápida



Parte de la sintomatología depende de la infiltración medular ósea por los leucoblastos, que impide la hematopoyesis normal. Así, encontraremos dolores óseos, fiebre, palidez, hemorragias cutaneomucosas, astenia y anorexia.

El dolor óseo o articular asociado a fiebre y elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR) y lactodeshidrogenasa (LDH) plantea el diagnóstico diferencial con procesos reumáticos, especialmente con la artritis idiopática juvenil (AIJ).

La infiltración extramedular por los blastos se presenta habitualmente como: adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, masa mediastínica, nefromegalia, infiltración del sistema nervioso central (SNC), infiltración de los testes, hipertrofia gingival, leucemia cutánea y otras localizaciones menos frecuentes.



## Lectura rápida



En ocasiones la leucemia puede presentarse como una urgencia vital que requiere tratamiento inmediato: shock séptico asociado a neutropenia, síndrome de lisis tumoral, hiperviscosidad por hiperleucocitosis y compresión traqueal por una masa mediastínica.

El hemograma muestra anemia normocítica y normocrómica, leucocitosis con alteración en el número y función de los neutrófilos y trombocitopenia, con presencia o no de leucoblastos visibles en sangre periférica.

### Algunos cuadros clínicos específicos

— *Leucemia linfoblástica aguda de células T*. Es más frecuente el hallazgo de linfadenopatías y esplenomegalia masiva, masa mediastínica anterior y afectación del sistema nervioso central, así como la hiperleucocitosis  $> 100.000$  leucocitos/ $\mu\text{l}$ .

— *Leucemia mieloblástica aguda*. Son más frecuentes los trastornos de la coagulación en forma de coagulación intravascular diseminada (LMA-M3), la afectación del SNC (LMA-M4 y M5), la hepatomegalia y/o esplenomegalia, la presencia de cloromas orbitarios, la infiltración gingival, la trombocitopenia y la hiperleucocitosis.

— *Leucemia aguda del lactante*. Tanto en la forma de LLA como en la LMA suelen presentarse con mayor frecuencia con hiperleucocitosis, organomegalia masiva y afectación cutánea, que las leucemias de los mayores de un año.

En el caso de pacientes con síndrome de Down, existe una leucemia congénita propia que constituye una entidad bien definida y padecen hasta un 10% de los neonatos con esta cromosomopatía. Se ha descrito de manera casi exclusiva en pacientes con trisomía 21. Se trata de la denominada leucemia transitoria neonatal o LTN. Se ha sugerido que el origen de esta hemopatía radicaría en la hematopoyesis hepática fetal y no en la medular, por lo que el aspirado de médula ósea muestra una infiltración por un porcentaje de blastos inferior al hallado en sangre periférica. Clínicamente se manifiesta en el recién nacido en las primeras semanas de vida con blastos en sangre periférica asociados a una erupción macular generalizada (30% de los casos), edemas, elevación de transaminasas, hepatomegalia y, en los casos graves, derrame pleural o peritoneal. Un 80% de los casos se resolverán de forma espontánea al producirse la sustitución de la hematopoyesis hepática por la medular, por lo que únicamente requieren un seguimiento estrecho. En un 15-20% de los casos, sin embargo, dicha transición conlleva un cuadro de fibrosis hepática progresiva que puede evolucionar a insuficiencia hepática y la muerte del paciente<sup>8,14,15</sup>.

### Formas de presentación urgente de leucemia

— *Síndrome de lisis tumoral*. Se produce por la saturación del sistema excretor renal por sustancias derivadas de la muerte de las células leucémicas. Es más frecuente en caso de hiperleucocitosis y cuando existen grandes masas tumorales torácicas o abdominales. Se manifiesta como una insuficiencia renal aguda asociada a aumento de los valores séricos de ácido úrico, potasio, fósforo y LDH. Puede



**Figura 2.** Radiografía posteroanterior de tórax que muestra osteopenia difusa del húmero izquierdo en paciente con leucemia linfoblástica aguda B común y osteosclerosis en la parte proximal del mismo.

condicionar asimismo un agravamiento de la coagulopatía previa, si existía, alteraciones cardíacas y convulsiones.

— *Hiperleucostasis*. Cuando la cifra de leucocitos en sangre periférica alcanza las 200.000 células/ $\mu\text{l}$  (o  $> 100.000/\mu\text{l}$  en la LMA monocítica), los blastos tienen tendencia a agregarse dentro de los vasos y a ocluirlos. Se producirán entonces fenómenos de hipoxia, infarto y hemorragia del tejido afectado. Son especialmente frecuentes la afectación de SNC y pulmón.

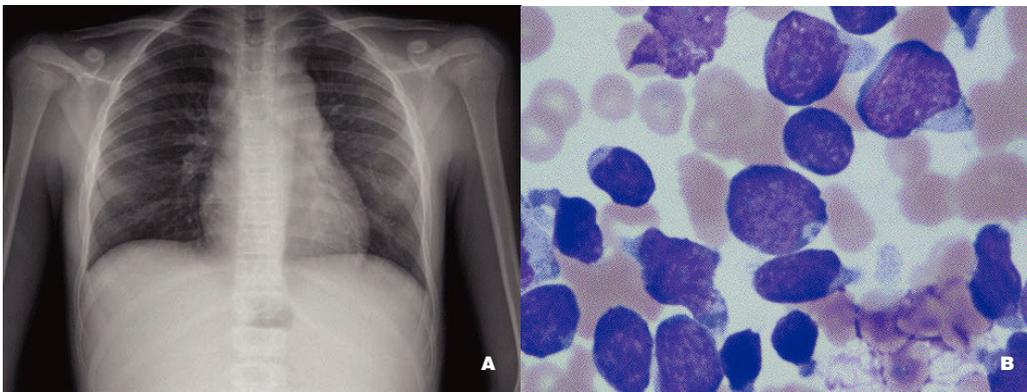
— *Septicemia por neutropenia*. Como se ha comentado, a pesar de la presencia de cifras altas de leucocitos a expensas de los blastos, el número y la función de los neutrófilos maduros están casi siempre disminuidos, por lo que el riesgo de infecciones graves se ve incrementado.

— *Insuficiencia respiratoria por compresión traqueal*. En caso de grandes masas mediastínicas o conglomerados adenopáticos, que se encuentran con frecuencia en la LLA de células T<sup>2,3</sup>.

## Signos de alerta de leucemia en el laboratorio

Aunque el diagnóstico definitivo de leucemia se realizará siempre mediante el aspirado de médula ósea, las alteraciones en el hemograma pueden ponernos sobre la pista de una muy probable leucemia e incluso mostrar blastos en sangre periférica, aunque este último no es un hallazgo constante.

— *Anemia*: un 80% de los casos de LLA y un 50% de las LMA se presentan con valores de hemoglobina  $< 10$  g/dl, aunque se han descrito valores tan bajos como 2,5-3 g/dl en algunos casos. La anemia es normocítica, normocrómica e hiporregenerativa, pues asocia



**Figura 3.** A) Radiografía posteroanterior de tórax que evidencia ensanchamiento mediastínico en un paciente diagnosticado de leucemia linfoblástica aguda de células T. B) Frotis de sangre periférica del mismo paciente que muestra la presencia de blastos con escaso citoplasma, cromatina laxa y presencia de nucléolos. (Tinción May-Grunwald-Giemsa.)

una cifra de reticulocitos baja. En el frotis de sangre periférica el hematólogo puede informarnos de la presencia de dacriocitos (células en lágrima) y de formas eritrocitarias nucleadas, ambas traduciendo invasión medular.

— Trombocitopenia: en una 80% de las LLA y LMA el recuento de plaquetas en el hemograma es  $< 100.000/\mu\text{l}$ . Sin embargo, habitualmente no existe riesgo de hemorragia hasta que las plaquetas descienden por debajo de  $20.000/\mu\text{l}$ . El volumen plaquetario suele ser normal.

— Leucocitosis: aproximadamente el 50% de los niños con LLA tienen más de  $10.000$  leucocitos/ $\mu\text{l}$  al diagnóstico, y un 10% tendrán más de  $50.000/\mu\text{l}$ . En la LMA estas cifras son aún mayores, puesto que una cuarta parte de los pacientes, sobre todo en las formas mielomonocítica y monocítica, muestran más de  $100.000$  leucocitos/ $\mu\text{l}$ . Aun así, como se ha comentado, la cifra de los neutrófilos totales suele estar disminuida y su función alterada.

— La hipereosinofilia es un hallazgo relativamente común en la fórmula leucocitaria descrito tanto en LLA como en la LMA. Puede preceder al diagnóstico de la leucemia o aparecer simultáneamente al cuadro clínico evidente y suele desaparecer cuando el paciente entra en remisión.

— En un tipo concreto de LMA, la promielocítica o M3, es especialmente frecuente hallar en el laboratorio signos de coagulación intravascular diseminada, con alargamiento de protrombina, del de tromboplastina parcial activada (o cefalina), disminución del fibrinógeno y aumento de los productos de degradación de la fibrina<sup>3</sup>.

— Otros hallazgos: existe alteración leve de las pruebas hepáticas si se da infiltración de dicho órgano. La elevación de la LDH, común en la mayoría de casos, puede deberse a la existencia de infiltración hepática, a la hematopoyesis inefectiva y a la lisis de las células tumorales<sup>3,7</sup>.

En resumen, ante una alteración en el hemograma de un niño, la sospecha de leucemia aumenta si:

- Se aprecian blastos o células atípicas en el frotis de sangre periférica.
- Están afectadas dos o más series del hemograma a la vez.
- Se asocian adenopatías o hepatomegalia o esplenomegalia.
- En ausencia de causas infecciosas que expliquen los hallazgos previos<sup>4</sup>.

## Signos de alerta radiológicos de leucemia

La radiografía simple esquelética realizada en el proceso diagnóstico de un niño con dolor osteoarticular puede mostrar osteopenia difusa en el 44% de los casos de leucemia (fig. 2)<sup>4</sup>. Asimismo, también es característico encontrar en algunos casos de leucemia infantil la presencia de lesiones osteolíticas, bandas metafisarias transversas radiotransparentes y osteosclerosis.

La gammagrafía ósea con el radiotrazador tecnecio 99 suele mostrar hipercaptación en huesos largos, pelvis y columna, tanto en fase aguda como en fase tardía.

La resonancia magnética (RM) de los huesos infiltrados muestra una señal hipointensa en las secuencias T1 con normalidad de las secuencias en T2 y ausencia de realce tras la administración de contraste<sup>16</sup>.

La presencia de un ensanchamiento mediastínico en un paciente con hepatomegalia y/o esplenomegalia y alteraciones del hemograma es muy indicativa de LLA (figs. 3 A y B).

## Lectura rápida



En el resto de la analítica destaca elevación de los reactantes de fase aguda, especialmente de la LDH y alteración de la coagulación (más frecuente en algunos tipos de leucemia mieloblástica aguda [LMA]).

La radiología simple puede mostrar osteopenia difusa, osteosclerosis y bandas osteolíticas transversas metafisarias. La radiografía de tórax evidencia la presencia de masa mediastínica. La gammagrafía ósea objetiva hipercaptación multifocal en fases precoz y aguda.



## Lectura rápida



El diagnóstico diferencial de la leucemia en la edad pediátrica debe establecerse con los síndromes mononucleósicos y otras infecciones, principalmente virales y parasitarias; la AIJ y otras conectivopatías; la linfocitosis hemofagocítica; la pancitopenia por aplasia medular; la púrpura trombocitopénica idiopática y con la presencia de otros tumores infantiles que han diseminado a la médula ósea.

La ecografía abdominal puede poner de relevancia la presencia de hepatomegalia y/o esplenomegalia y de un aumento del tamaño de uno o ambos riñones, indicativo de infiltración de dichos órganos por la enfermedad tumoral. En caso de sospecha de afectación del SNC, tanto la tomografía computarizada (TC) como la RM cerebral son útiles para poner de relieve imágenes de afectación parenquimatosa hemorrágica o de zonas de infarto.

## Diagnóstico diferencial

Al evaluar un niño con sintomatología y alteraciones analíticas o radiológicas similares a las descritas, debe realizarse un diagnóstico diferencial amplio.

Las principales entidades que deben tenerse en cuenta en dicho diagnóstico diferencial son (tabla 2):

1. *Mononucleosis infecciosa*. Por la presencia de fiebre, adenopatías, hepatomegalia y/o esplenomegalia, afectación del estado general y anemia. La revisión del frotis de sangre periférica suele mostrar leucocitos atípicos con aumento del citoplasma pero con un núcleo de aspecto normal, por lo que la diferenciación con los blastos de la leucemia no es difícil para un hematólogo experto. Asimismo, la elevación de las transaminasas es superior en los casos de infección por el virus de Epstein-Barr que en las leucemias. La LDH puede hallarse elevada en ambas entidades.

2. *Otras infecciones* como citomegalovirus, toxoplasma, virus del herpes 6, etc.

3. *Enfermedades parasitarias*. La leishmaniasis visceral da un cuadro clínico con frecuencia indistinguible de la leucemia. Suele tratarse de niños pequeños, menores de 2-3 años, con pancitopenia, hepatomegalia, esplenomegalia, fiebre prolongada y afectación del estado general. El aspirado de médula ósea mostrará la presencia del parásito y la ausencia de blastos.

4. *Artritis reumatoide y otras conectivopatías*. Ya se ha explicado que la asociación de fiebre, dolor osteoarticular y elevación de los reactantes de fase aguda suele comportar que algunos casos de leucemia se diagnostiquen en la consulta del reumatólogo. Cabe recordar que la artritis idiopática juvenil (AIJ) no suele asociar trombocitopenia ni leucopenia y el dolor en estos casos habitualmente no despierta al paciente por la noche.

5. *Linfocitosis hemofagocítica*. Cursa con pancitopenia, hepatomegalia y/o esplenomegalia, fiebre, elevación de LDH y de transaminasas. Puede asociarse a leucemia pero con

**Tabla 2.** Diagnóstico diferencial de la leucemia aguda en la infancia

<b>Mononucleosis infecciosa y otras infecciones</b>
<b>Enfermedades parasitarias (leishmaniasis, toxoplasmosis, etc.)</b>
<b>Artritis reumatoide y otras conectivopatías</b>
<b>Linfocitosis hemofagocítica</b>
<b>Otros tumores:</b>
Neuroblastoma
Linfoma
Sarcoma de Ewing
<b>Púrpura trombocitopénica</b>
<b>Anemia aplásica</b>

frecuencia es secundaria a la forma sistémica de AIJ, a diversas infecciones o se presenta de forma primaria en lactantes. A diferencia de la leucemia, es característico de este cuadro el aumento de la cifra de triglicéridos y ferritina, así como la disminución del fibrinógeno a valores  $< 2 \text{ g/dl}^{17}$ .

6. *Otros tumores:*

— Neuroblastoma: que puede cursar con fiebre y dolores óseos, y tiene la capacidad de diseminarse a la médula ósea.

— Linfoma: por la posible presencia de adenopatías, hepatomegalia y/o esplenomegalia, masa mediastínica, fiebre y elevación de la LDH.

— Sarcoma de Ewing: por la asociación de fiebre, dolores óseos, afectación del estado general y aumento de los reactantes de fase aguda y la LDH.

— Púrpura trombocitopénica idiopática: el hemograma mostrará trombocitopenia aislada con volumen plaquetario elevado sin afectación de las otras series. No es infrecuente hallar además un cierto grado de esplenomegalia a la exploración física.

— Anemia aplásica: cursa con pancitopenia pero no con dolores óseos, adenopatías u organomegalia.

## Conclusiones

La leucemia en la edad pediátrica se presenta habitualmente con un cuadro clínico inespecífico y subagudo, por lo que resulta difícil de distinguir de otras enfermedades mucho más frecuentes en niños.

A pesar de la baja incidencia de tumores en la infancia, la leucemia aguda supone la neoplasia diagnosticada con mayor frecuencia, por lo que debe estar presente en el diagnóstico diferencial de determinados cuadros clínicos:

— Fiebre prolongada de 2 o más semanas de evolución, en ausencia de causas infecciosas que la expliquen y asociado a cuadro tóxico, organomegalia o adenopatías.

— Dolor osteoarticular difuso, sobre todo cuando despierta al paciente por la noche o se asocia a trombocitopenia, leucopenia, astenia, anorexia, adenopatías u organomegalias. El principal diagnóstico diferencial se establece con la AIJ. Para orientarnos hacia una de las 2 etiologías pueden ser útiles algunos estudios radiológicos, como la gammagrafía con tecnecio 99.

— Pancitopenia, que suele plantear el diagnóstico diferencial con otras hemopatías no malignas y con procesos infecciosos.

La importancia del diagnóstico precoz de la leucemia en niños radica en que el pronóstico es mejor cuando se inicia el tratamiento de manera precoz.

## Bibliografía



- Importante
- ● Muy importante
- Ensayo clínico controlado

1. Pui Ch, Evans WE. Acute lymphoblastic leucemia. *N Engl J Med.* 1998;339:605-15.
2. Pérez Hurtado JM, González Carrasco N. Leucemia aguda linfoblástica aguda en el niño. En: Gómez de Terreros I, editor. *Atención Integral a la Infancia con Patología Crónica.* 1.ª edición. Granada: Alhulia; 2002. p. 787-842.

3. ● ● Kilburn LB, Malogolowkin MH, Quinn JJ, Siegel SE, Steuber CPh. Clinical assessment and diferencial diagnosis of the child with suspected cancer. En: Pizzo PhA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology.* 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2010. p. 123-37.
4. ● ● Raab ChP, Gartner JC. Diagnosis of childhood cancer. *Prim Care Clin Office Pract.* 2009;36:671-84.
5. ● Yones OY, Spencer ChH, Bowyer SL, Dent PB, Gottlieb BS, Rabinovich EE. A Multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* 2006;117:e840-44.
6. Dorransoro Martín I, Merino Muñoz R, Sastre-Urguells A, García-Miguel García-Rosado P, García-Consuegra Molina J. Manifestaciones reumáticas como forma de comienzo de enfermedad maligna. *An Pediatr (Barc).* 2004;61:393-7.
7. Silverman Lewis B. Acute lymphoblastic leukemia. En: Orkin SH, Fisher DE, Llok AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG, editors. *Oncology of Infancy and Childhood.* 1<sup>st</sup> edition. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 297-330.
8. Clark JJ, Berman JN, Look AT. Myeloid leukemia, myelodysplasia and myeloproliferative disease in children. En: Orkin SH, Fisher DE, Llok AT, Lux SE, Ginsburg D and Nathan DG, editors. *Oncology of infancy and childhood.* 1<sup>st</sup> edition. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 331-402.
9. Santana V, Muñoz Villa A. Leucemia aguda linfoblástica. En: Madero L, Muñoz A, editores. *Hematología y Oncología Pediátricas.* 2.ª edición. Madrid: Ergón; 2005. p. 469-484.
10. Verdegue Miralles A, Fernández Navarro JM. Leucemia aguda no linfoblástica. En: Madero L, Muñoz A, editores. *Hematología y Oncología Pediátricas.* 2.ª edición. Madrid: Ergón; 2005. p. 495-504.
11. ● Millot F, Robert A, Bertrand Y, Mechinaud F, Laureys G, Ferster A, et al. Cutaneous involvement in children with acute lymphoblastic leucemia or lymphoblastic lymphoma. *Pediatrics.* 1997;100:60-4.
12. Tofeland, et al. Visual diagnosis: fever and multiple ruptured bullae in a 6-year-old boy. *Pediatr Rev.* 2010;31:472-6.
13. Murthy, et al. Extramedullary leukemia in children presenting with proptosis. *J Hematol Oncol.* 2009;2:4.
14. Schlis KD, Armstrong SA. Infant leukemias. En: Orkin SH, Fisher DE, Llok AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG, editors. *Oncology of infancy and childhood.* 1<sup>st</sup> edition. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 403-16.
15. Xavier AC, Ge Y, Taub J. Unique clinical and biological features of leukemia in Down syndrome children. *Expert Rev Hematol.* 2010;3:175-86.
16. El Saleeby, et al. Case 4-2011: a 4-year-old boy with back pain and hypercalcemia. *N Engl J Med.* 2011;364:552-62.
17. Kelly C, Salvi S, McClain K, Hayani A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with precursor b acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56:658-60.

## Bibliografía recomendada

Margolin JF, Rabin KR, Steuber CPh, Poplack DG. *Acute lymphoblastic leukemia.* En: Pizzo PhA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology.* 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2010. p. 518-65.

Cooper TM, Hasle H, Smith FO. *Acute myeloid leukemia. Myeloproliferative and myelodysplastic disorders.* En: Pizzo PhA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology.* 6<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2010. p. 566-610.

*El manual de oncología pediátrica editado por los doctores Pizzo y Poplack constituye uno de los textos fundamentales a consultar para el estudio de los tumores en niños. Recientemente actualizado en octubre de 2010, esta sexta edición revisa las bases moleculares y la fisiopatología del cáncer en la infancia, una actualización del manejo de los tumores más frecuentes, una revisión de las distintas opciones terapéuticas y otros temas complementarios. En los capítulos 19 y 20 los autores exponen los avances recientes y el conocimiento consolidado en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica (cap. 19) y la mieloblástica (cap. 20).*