

Reacciones leucemoides en el recién nacido.

Dra. Roxana Martínez, Dra. Areli Fernández 6

Resumen: Presentamos el caso de una recién nacida prematura y de bajo peso al nacer que desarrolló cuentas leucocitarias elevadas hasta más de 100,000 x mmc, sin otras anomalías hematológicas y que resolvió espontáneamente.

A propósito del caso se revisó las causas de reacciones leucemoides en el período neonatal. En primer lugar la causa más conocida: síndrome mieloproliferativo transitorio, descrito en trisomía 21. En pacientes sin anomalías cromosómicas el uso de esteroides para inducir la maduración pulmonar, la corioamnionitis y la prematuridad extrema son exploradas como causas de RL. Luego revisamos el desarrollo de displasia broncopulmonar y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en relación a RL.

Palabras clave: Reacción leucemoide, Síndrome mieloproliferativo transitorio, displasia broncopulmonar.

Abstract: We describe a female newborn patient borned at 25.5 weeks and with very low birth weight. Our patient developed leukemoid reaction (LR) with high White blood count getting more than 100,000 x mmc) without another abnormalities in the hemograms. Eventually WBC got normal spontaneously.

Because of this patient we reviewed causes of hyperleucocytosis in neonatal period. First, the more known cause:transitory mieloproliferative syndrome, described in Down patients. Out of chromosomal abnormalities, use of steroids to induce pulmonary maturation, corioamnionitis and extreme prematurity are explore as causes of LR. After that we expose the relation between LR and bronchopulmonary dysplasia and neonatal inflammatory response.

Keywords: Leukemoids reactions, mieloproliferative syndrome, bronchopulmonary dysplasia

Introducción:

Las reacciones leucemoides (RL) en el período neonatal son conocidas principalmente por el trastorno mieloproliferativo transitorio asociado a síndrome de Down. Estas reacciones mieloproliferativas han sido indistinguibles de las leucemias, pero remiten espontáneamente en semanas o meses. En estos casos no solo se eleva la cuenta de glóbulos blancos, sino que hay presencia de blastos, generalmente, mieloides. Es sabido que estos bebés están en riesgo de desarrollar leucemias en los primeros 7 años de vida. ¹⁾

Caso clínico:

Presentamos el caso de un neonato de sexo femenino, de 25.5 semanas de edad gestacional, nacido por parto vaginal en la Sala de Maternidad de nuestro hospital el 13 de enero del 2010. Producto de primer embarazo de madre de 18 años, que solo había tenido tres controles prenatales. La madre se presentó con 7 cms de dilatación, sin historia de ruptura de membranas. El líquido amniótico se describe como claro y sin fetidez. No fue posible usar esferoides para inducir la maduración pulmonar.

Se reporta a la recién nacida con un peso de 900 gramos, con talla de 38 centímetros, con pobre esfuerzo respiratorio, cianótica y flácida. Se asigna un APGAR de 2 y 5. Se reanima, se deja con tubo orotraqueal y se traslada a la Sala de Neonatos con los siguientes diagnósticos: 1. Recién nacido prematuro 2. Bajo peso al nacer 3. Síndrome de distress respiratorio (membrana hialina).

En la Sala de Neonatos se aplica su primera dosis de factor surfactante y luego de esto se acopla a un ventilador mecánico. En las siguientes horas se aplica una segunda y tercera dosis de factor surfactante.

Los hemogramas mostraron leucocitosis desde el ingreso, tomándose un control a las 48 horas, el cual se envía a revisión morfológica al Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. La revisión mostró efectivamente leucocitosis, sin presencia de células inmaduras ni blastos, por lo que se sugirió el diagnóstico de reacción leucemoide transitoria del RN.

El paciente permaneció relativamente estable, en ventilación mecánica, sin un foco infeccioso evidente, y con cultivos sanguíneos negativos

Tabla 1. Resultados de hemogramas

| Parámetro | 13/01/10 | 15/01/10 | 19/01/10 | 23/01/10 |
|-------------|----------|----------|----------|----------|
| Hemoglobina | 12.1 | 14.4 | 13.4 | 11.7 |
| Hematocrito | 38 | 40.4 | 40.4 | 35.2 |
| Leucocitos | 52700 | 111900 | 83900 | 14900 |
| Neutrófilos | 49.3 % | 61.0% | 73.0 % | 58.2 % |
| Linfocitos | 31.2 % | 20.9 % | 14.9% | 34.0 % |
| Plaquetas | 226000 | 198000 | 186000 | 127000 |

Discusión:

Se han venido describiendo en los últimos años reacciones leucemoides en período neonatal en pacientes sin síndrome de Down, y éstas parecen estar en relación a diferentes causas. Sin embargo, los reportes han aumentado significativamente cuanto que cada vez más recién nacidos de muy bajo peso y prematuridad extrema sobreviven ⁽²⁾.

A continuación revisamos varias condiciones asociadas a reacciones leucemoides en etapa neonatal.

Maduración pulmonar

Desde 1972 se aceptó el uso de esteroides en las madres al final del embarazo para inducir la maduración pulmonar en los recién nacidos y prevenir la enfermedad de membrana hialina. Una de las primeras publicaciones al respecto fue hecha por la Universidad de Monterrey, con

El caso de un recién nacido de 30 semanas y 1700 gramos, que consultó con datos de ruptura prematura de membranas de una semana de evolución, y uso de Betametasona 72 horas antes del parto. Este bebé requirió ventilación mecánica, y alcanzó cuentas leucocitarias de 75000 leucocitos para el segundo día; 177000 para el quinto día, y cuentas en descenso solo después de los 19 días.⁽³⁴⁾

Corioamnionitis

La Universidad de Padua publicó los resultados de un estudio prospectivo que analizaba las placentas de todos los bebés nacidos antes de las 33 semanas de edad gestacional y que fueron Ingresados a Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) entre 1998 y 2003.

Se revisaron 223 placentas. De estas 1 (27%) presentaban datos de corioamnionitis (CA). Del total de 223 pacientes, solo el 5.3% desarrollaron reacciones leucemoides; pero entre el grupo con corioamnionitis (61) el 13% desarrollaron reacciones leucemoides. La diferencia entre el grupo con placentas sanas y el grupo con CA es estadísticamente significativa. Así, los autores concluyen que hay un mayor riesgo de presentar RL en niños nacidos de madres con CA.⁽⁵⁾

Displasia broncopulmonar

Un estudio paralelo realizado también en la Universidad de Padua, fue diseñado como caso-control, incluyendo a todos los recién nacidos ingresados a UCIN entre 1998 y 2000, con edad gestacional menor a 31 semanas. Los niños que desarrollaron displasia broncopulmonar (DBP) fueron el grupo de estudio, mientras que sus pares fueron pacientes de igual edad gestacional y/o peso que no tuvieron secuelas pulmonares.

Definieron RL como la cuenta leucocitaria mayor a 40,000/di.

El estudio reunió 50 niños con DBR 5 de ellos habían hecho RL en el período neonatal. Sin embargo, ningún niño en el grupo control tuvo RL.

No encontraron otras variables asociadas entre las características maternas o neonatales y la RL. Así, los autores concluyen que la exposición a citokinas proinflamatorias aumentadas, liberadas del excesivo número de glóbulos blancos circulantes, es la causa de que los pacientes del grupo de estudio desarrollaran DBR ⁽⁶⁾

Otro estudio para verificar la relación entre la prematuridad extrema y las RL fue realizado por la Universidad de Wurzburg, Alemania, entre los años 2006 y 2007.

El diseño incluyó la revisión de hemogramas de todos los recién nacidos de 26 semanas o menos de edad gestacional ingresados a la UCIN. Solo un paciente desarrolló RL, con una cuenta leucocitaria de hasta 229300 / di a las 48h, que persistió hasta la tercera semana de vida. Pese a la elevada carga leucocitaria no se encontraron datos de hiperviscosidad, daños circulatorios ni falla orgánica. ⁽⁷⁾

Prematurez

La Universidad de Florida llevó a cabo en 1996 un estudio prospectivo por 12 meses, que incluyó a todos los bebés ingresados a la UCIN y que presentaron reacciones leucemoides. Estos pacientes fueron sometidos a cultivos, estudios para TORCH, análisis de viscosidad sanguínea, niveles en sangre de factores estimulantes de colonias de granulocitos (GCSF) en médula ósea, estudios citogenéticos y hemogramas seriados.

Realizaron 707 ingresos, y solo 9 presentaron RL. Los 9 casos correspondían a pacientes pretérmino entre 24 y 38 semanas. La cuenta leucocitaria varió desde 51700 + / - 15600 x di.

Estas reacciones se presentaron en los primeros 4 días de vida en 7 pacientes, al noveno día en un caso y al día 25 en el último caso. La leucocitosis persistió entre 5 y 32 días.

Todos los pacientes tuvieron cariotipo normal, excepto uno, que presentaba un (47XY+21). Cuatro madres habían recibido betametasona antes del parto.

En cuanto a las condiciones clínicas de los bebés, ninguno tuvo aumento de la viscosidad sanguínea, los estudios para TORCH fueron negativos, la concentración de GCSF estaba elevada en tres niños, baja en dos y ausente en cuatro. ^(a9)

Leucemia congénita

Además, debemos incluir siempre en el diagnóstico diferencial la leucemia congénita, que ocurre en menos del 1 % de las leucemias en niños. Aunque los mismos hallazgos hematológicos aparecen, la única diferencia puede ser la infiltración de tejido no hematopoyético en las leucemias congénitas (piel, sistema nervioso, etc.)

Consecuencias de la RL

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es el conjunto de síntomas que ocurren en un proceso inflamatorio originado por una infección, trauma, etc., y que puede evolucionar a sepsis, shock séptico y disfunción orgánica múltiple (DOM) ⁽¹⁰⁾

El SRIS implica que debido a mediadores inflamatorios el paciente se deteriora progresivamente, hay mala perfusión tisular, hipoxia, pérdida del balance inmunológico y DOM. En los recién nacidos los trastornos de circulación periférica pueden llevar a la necesidad de ventilación mecánica, alteraciones de temperatura, alteraciones de frecuencia respiratoria y cardíaca ⁽¹¹⁾.

En los recién nacidos las citokinas normalmente están disminuidas y por ello el SRIS es aún más severa, y todavía más severa en prematuros. En aspirados traqueales de bebés que desarrollan DBP han encontrado Proteínas inflamatorias del macrófago (PIM), TNF, IL-6, IL-8 ⁽¹²⁾.

También sabemos que faltan algunas interleukinas inmunomoduladoras como la IL-10, que detiene la cascada de la inflamación en el pulmón. Por otro lado la IL-4 y la IL-13 parecen actuar inhibiendo inicialmente la respuesta inflamatoria, pero más tarde pueden ser causa de hiperreactividad bronquial y asma en prematuros. ⁽¹³⁾

Conclusión:

Las reacciones leucemoides en recién nacidos sin síndrome de Down son cada vez más comunes ahora que cada vez más bebés prematuros y de bajo peso logran sobrevivir, debido a las mejoras de los cuidados perinatales.

Aunque no hay una causa única común a todos los casos, hay varios factores asociados, como el uso de esteroides, la corioamnionitis materna, la prematuridad extrema, etc.

Es importante reconocer que el aumento de células inflamatorias circulantes puede conllevar al desarrollo de SIRS en estos bebés, y esto llevar a falla multiorgánica y muerte, o bien al desarrollo de DBP entre los que logran sobrevivir.

Bibliografía:

- García M. Trastornos mieloproliferativos transitorios asociados al Síndrome de Down en el recién nacido. *Revista Chilena de Pediatría* 1990; 61 (4): 200 - 9
- Rastogi S, Rastogi D, Sundaram R, Kulpa J, Parekh AJ. Leukemoid reaction in extremely low birth weight infants. *American Journal of Perinatology* 1999; 16 (2): 93 - 7
- Piña V, Montemayor R, González J. Reacción leucemoides secundaria al uso prenatal de betametasona en un prematuro. *Revista Mexicana de Pediatría* 1997; 64 (5): 197 — 200
- Bartmann P, Hanssler H. Neonatal leukemoid reaction caused by prenatal corticoid administration. *Monatsschr Kinderheilkd* 1983; 131 (12) 860-1
- Zanardo V, Vedovato S, Trevisanuto D, Suppiej A, Cosmi E, Fais GF, Fycol. Histological chorioamnionitis and neonatal leukemoid reaction in low - birth weight infants . *Pluman Pathology* 2006; 37 (1) 87 - 91
- Zanardo V, Savio V, Giacomini C, Rinaldi A, Marzari F, Chiarelli S. Relationship between neonatal leukemoid reaction and bronchopulmonary dysplasia in low-birth-weight infants: a cross-sectional study. *American Journal of Perinatology* 2002; 19 (7): 379-86
- Wirbelauer J, Thomas W, Siau C, Wossner R, Speer CP. Leukemoid reaction in extremely immature preterm infants. *Geburshilfe Neonatol* 2008; 212 (5): 165-9
- Calhoun DA, Kirk JF, Christensen RD. Incidence, significance, and kinetic mechanism responsible for <• leukemoid reactions in patients in the neonatal intensive care unit: a prospective evaluation. *American Journal of Pediatrics* 1996; 129 (3): 403 - 9
- Raspall TF, Soliva GJ, Demestre GX, Sagrera PX, Altirriba VO, Cubells RJ. Reacción leucemoides en neonatos prematuros de muy bajo peso. *Anales Españoles de Pediatría* 1987; 27 (4): 244-8
- Hofer N, Müller W, Resch B. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) definition and correlation with early-onset bacterial infection of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2010; 95 (2): 151
- Behrendt D, Bartmann R. Neonatal inflammatory response. *Pediatric Res* 2003; 53 (5): 866- 8
- Yanamandra K, Boggs R, Loggins J, Baier RJ. Interleukin 10 polymorphism and risk of death of bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight infants. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39 (5): 426 - 32
- Baier RJ, Loggins J, Yanamandra K. IL - 10, IL- 6 and CD 14 polymorphisms and sepsis outcome in ventilated very low birth weight infants. *BMC Med* 2006; 12 (4): 10