

J. González de Dios, M. Moya Benavent,  
C. Martínez García<sup>1</sup>, M. Juste Ruiz,  
F. Carratalá Marco, M.J. Mayol Belda<sup>1</sup>

*An Esp Pediatr* 1998;48:417-420.

### Introducción

Menos del 3% de las neoplasias en la infancia son diagnosticadas en el período neonatal, siendo la incidencia de tumores malignos de 36,5 casos por cada millón de recién nacidos vivos. De la recopilación de distintas series de tumores neonatales malignos se encuentra que los tipos más frecuentes son neuroblastoma, sarcoma, tumor de Wilms, leucemia aguda, retinoblastoma y tumores cerebrales (Tabla I)<sup>(1)</sup>.

Uno de los aspectos más enigmáticos de los tumores congénitos es el pronóstico relativamente benigno de algunas neoplasias histológicamente malignas. Así, los teratomas congénitos, neuroblastomas y sarcomas tienden a ser menos agresivos en neonatos que en otras edades. Sin embargo, la leucemia y los tumores cerebrales tienen un peor pronóstico<sup>(1)</sup>.

La leucemia congénita (LC) es una forma infrecuente de leucemia aguda en el recién nacido, que presenta peor pronóstico que en el resto de la infancia<sup>(1)</sup>. Se estima que se han descrito en la literatura internacional aproximadamente 200 casos de LC<sup>(2)</sup>, y ocasionalmente se publican nuevos casos que abordan distintos aspectos de esta entidad<sup>(3-6)</sup>. Una gran proporción de LC son monoblásticas y mielomonoblásticas, un porcentaje menor no pueden ser caracterizadas (LC indiferenciada), mientras que la LC linfoblástica es muy infrecuente en los primeros meses de vida<sup>(7,8)</sup>.

El diagnóstico de LC se establece en base a los siguientes criterios: 1) presencia de células inmaduras mieloides o linfoides en sangre periférica y médula ósea; 2) infiltración blástica de tejidos no hematopoyéticos, y 3) ausencia de enfermedad hemolítica, infección congénita u otro proceso maligno<sup>(1)</sup>. Es importante diferenciar la LC de una alteración mieloides proliferativa severa no maligna y de la «pseudoleucemia» o leucemia transitoria que se observa en los niños con síndrome de Down<sup>(9)</sup>.

Las manifestaciones iniciales de la LC en el recién nacido son variadas, e incluyen como más características la presencia de púrpura y nódulos cutáneos palpables de color violeta, hiperleucocitosis, anemia, hepatoesplenomegalia y/o infiltración leucémica del sistema nervioso central<sup>(6)</sup>. Sin embargo, la ma-

## Manifestaciones de la leucemia congénita como hidrops fetal no inmunológico

Tabla I Distribución de frecuencias de los tumores congénitos malignos(\*)

Tipo de tumor	Nº total	(%)
Neuroblastomas	139	(33%)
Sarcomas	138	(33%)
Tumores renales	27	(6%)
Leucemias/linfomas	24	(5%)
Retinoblastomas	20	(5%)
Tumores cerebrales	15	(3%)
Tumores de células germinales	8	(2%)
Tumores hepáticos	6	(1%)
Otros	48	(12%)

(\*) Modificado de Ref. 1: datos recopilados de distintas series de tumores congénitos.

yoría de las manifestaciones de la LC son inespecíficas y pueden simular otras patologías neonatales. Una forma excepcional de presentación de la LC es como hidrops fetal no inmunológico (HFNI), expresión clínica también referida en otros tumores congénitos.

Presentamos un caso de LC monoblástica que se manifestó como HFNI de evolución fatal, con el objetivo de analizar la relación biológica de esta infrecuente asociación.

### Observación clínica

Recién nacido mujer, segundo hijo de padres jóvenes, sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de interés. Ingresó desde quirófano al nacimiento por asfixia perinatal severa, aspecto hidrópico y signos de diátesis hemorrágica.

Entre los antecedentes obstétricos destaca un aborto el año anterior. El embarazo actual ha sido normoevolutivo, practicándose cesárea urgente a las 40 semanas de gestación por sufrimiento fetal agudo (ritmo cardiotocográfico silente y líquido amniótico meconial). El test de Apgar al primer minuto fue de 2 y, tras las medidas de reanimación profunda (intubación endotraqueal, masaje cardíaco y adrenalina), de 6 al 5º minuto. El pH de arteria umbilical (pH = 6,90 con EB = -20 mEq/L) confirmó la presencia de acidosis metabólica.

En la exploración se aprecia un neonato macrosómico, con edemas generalizados y que impresiona de gravedad. Somatometría al ingreso: peso = 4.800 g (P>90) g (P>90), ta-

Departamento de Pediatría. <sup>1</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario San Juan. Alicante.

Correspondencia: J. González de Dios.

C/ Prof. Manuel Sala 6, 3º A. 03003 Alicante.

Recibido: Octubre 1997

Aceptado: Diciembre 1997



**Figura 1.** Visión general de la paciente. Aspecto hidrópico y signos de diátesis hemorrágica (petequias, equimosis y hematomas) generalizados.

Ila = 54 cm (P>90) y perímetro cefálico = 35,5 cm (P90). Aspecto hidrópico, siendo los edemas más llamativos en cuero cabelludo y cara (especialmente párpados y pabellones auriculares). Manifiesta signos cutáneos de diátesis hemorrágica, con petequias, equimosis y hematomas generalizados, que se incrementan rápidamente tras el ingreso, con sangrado activo por tubo endotraqueal y cordón umbilical. Tonos cardíacos apagados y bradicardia. Escaso esfuerzo respiratorio, e hipoventilación pulmonar bilateral con ventilación mecánica. Abdomen distendido, tenso, con hepatomegalia a 4 cm del reborde costal. Hipotonía e hiporreactividad neurológica generalizada (Figs. 1 y 2).

En las exploraciones complementarias al ingreso presenta alteración de las tres series hematológicas (34.300 leucocitos, Hb = 4,2 g/dl y 22.200 plaquetas/mm<sup>3</sup>), con trastorno de la coagulación (índice de Quick 32%, no coagula tiempo parcial de tromboplastina e hipofibrinogenemia), hipoproteinemia (proteínas totales = 3,3 g/dl) y acidosis metabólica. Radiografía de tórax y abdomen con velamiento difuso, por la presencia de líquido en cavidades serosas. En la ecografía cerebral se aprecia leve aumento generalizado de la ecogenicidad, como signo de edema cerebral, y hemorragia intraventricular-periventricular



**Figura 2.** Detalle de la facies, en donde se aprecian mejor los edemas y hematomas.

grado II de Papile en ventrículo lateral izquierdo. Cariotipo: 46,XX. Serología de infección congénita (citomegalovirus, rubéola, sífilis, toxoplasmosis y parvovirus B-19): negativa.

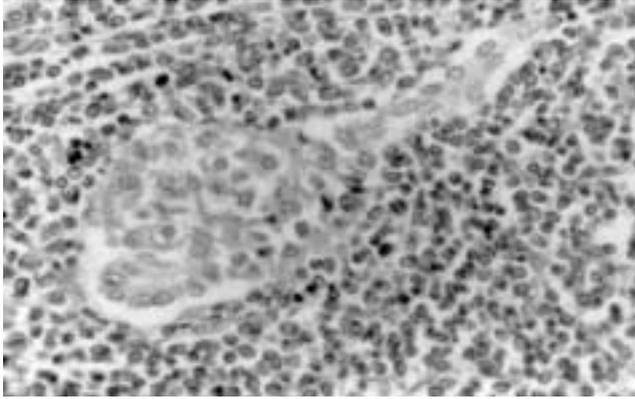
Tras el ingreso se instauran las medidas de soporte intensivo (ventilación mecánica, canalización umbilical, drogas inotrópicas) y transfusión de hemoderivados (plasma, plaquetas y hematíes), pero no se logra controlar la diátesis hemorrágica. A los 90 minutos de vida inicia crisis convulsivas, y a las 3 horas presenta una parada cardiorrespiratoria de la que no se recupera.

Se concede el estudio necrópsico en el que se confirma una leucemia congénita con infiltración de médula ósea, páncreas (masiva), hígado, bazo, corazón, aparato gastrointestinal y genitourinario, y suelo de IV ventrículo (Fig. 3). La tipificación de la leucemia se ha realizado por inmunofenotipo celular con citómetro de flujo sobre hígado fetal, diagnosticándose como LC monoblástica, M5. También se han confirmado los signos de hidrops fetal (marcado edema de tejido subcutáneo, derrame pleural bilateral y ascitis) y el hallazgo de hemorragias viscerales múltiples (cerebral, cardíaca, pulmonar, renal y suprarrenal).

## Discusión

La asociación entre LC e HFNI es infrecuente. En una búsqueda bibliográfica informatizada en la base de datos Medline durante los años 1982-1996 (utilizando como palabras clave «leukemia and hydrops fetalis») sólo hemos encontrado cuatro artículos que aborden este tema, si bien en tres de ellos la asociación se establecía en neonatos afectados de síndrome de Down<sup>(9-11)</sup>. El único caso de HF no inmunológico asociado a LC sin asociar trisomía 21 era idéntico al referido por nosotros<sup>(12)</sup>: recién nacido a término, mujer, con aspecto hidrópico, diátesis hemorrágica generalizada, mínimo esfuerzo respiratorio que precisa asistencia respiratoria, y exitus a las tres horas de vida.

El término hidrops fetal se refiere a la presencia en el feto y recién nacido de edemas generalizados, acompañados o no de derrames en cavidades serosas. El edema es producido por una



**Figura 3.** Estudio necrópsico (HE x 40). Infiltración monoblástica pancreática con permeación del conducto.

anormal distribución del agua corporal, con un exceso de agua intersticial. La transferencia de agua viene determinada por el equilibrio establecido entre tres factores: hidrostáticos, osmóticos y electroquímicos. El equilibrio entre la presión hidrostática-oncótica-permeabilidad capilar, que regula la producción del edema, se altera de manera multifactorial<sup>(13)</sup>.

En la etiología del hidrops fetal se distinguen dos grandes grupos etiológicos: el HF inmunológico y el HFNI. La causa principal del HFNI es la enfermedad hemolítica por isoimmunización Rh, que ha descendido drásticamente en la última década debido al uso de la profilaxis anti-D<sup>(14)</sup>, de forma que el HFNI ha pasado a ser la causa más frecuente de hidrops en los países desarrollados<sup>(15)</sup>.

En el HFNI se describen múltiples causas (maternas, fetales y/o placentarias), si bien la causa más importante son las alteraciones cardíacas, tanto las estructurales, como los trastornos del ritmo (principalmente taquicardia paroxística supraventricular)<sup>(16)</sup>. Dentro de la etiología del HFNI se han descrito diversos tumores congénitos<sup>(1,13)</sup>: teratomas de la región sacrocóxígea, mediastino, cuello y pericardio, hemangiomas (incluyendo el corioangioma de la placenta), rabdomioma cardíaco, tumor de Wilms, neuroblastoma y LC. El mecanismo responsable del hidrops en la LC (y básicamente en la mayoría de los tumores congénitos) es la presencia de anemia, insuficiencia cardíaca congestiva y disminución de la presión osmótica<sup>(17)</sup>.

El recién nacido hidrópico soporta peor el estrés del parto, apareciendo con frecuencia signos de distrés fetal y asfisia perinatal, con más probabilidad si no se realiza un control del bienestar fetal a partir de las 30 semanas de gestación<sup>(17)</sup>. Dado que en el control obstétrico de nuestra paciente, realizado extra-hospitalariamente, no se sospechó por ecografía la presencia de hidrops fetal, estas complicaciones fueron evidentes al nacimiento.

La oncogénesis y la teratogénesis son dos eventos biológicos estrechamente relacionados<sup>(1)</sup>: determinados agentes que induce la formación de tumores en el feto y recién nacido también ocasionan malformaciones, de forma que las investigaciones se

ocupan de la posible relación entre oncogenes, anti-oncogenes y factores de crecimiento. Existe una conocida asociación entre procesos tumorales y ciertos tipos de malformaciones y defectos congénitos; así, el síndrome de Wiedemann-Beckwith se asocia con un buen número de neoplasias benignas y malignas, y también los síndromes neuroectodérmicos, pero sin duda, la asociación más conocida ocurre entre el síndrome de Down y leucemia. De esta forma, entre los distintos factores de riesgo prenatales y/o neonatales implicados en el futuro desarrollo de leucemia en la infancia, se encuentra que el síndrome de Down es el más importante, tanto en la leucemia aguda mieloblástica (odds ratio = infinito; intervalo de confianza 95% = 21-infinito)<sup>(18)</sup> como en la leucemia aguda linfoblástica (odds ratio = 20; intervalo de confianza 95% = 4,2-94,2)<sup>(19)</sup>.

En el síndrome de Down es importante diferenciar entre leucemia transitoria y LC; si bien la mayoría de las leucemias transitorias del síndrome de Down desaparecen espontáneamente, entre un 20-30% desarrollarán una LC entre la edad de 1 a 4 años<sup>(9)</sup>. Otro aspecto importante en la LC del síndrome de Down es una mayor incidencia de presentación fetal y neonatal como HFNI<sup>(9-11)</sup>.

La LC se asocia, además de al síndrome de Down, también a otras cromosopatías (síndrome de Turner, trisomía 9, trisomía 13-15, mosaicismos) y a otras entidades sindrómicas (síndrome de Bloom, Fanconi, Ellis-Van Creveld, Klippel-Feil, ausencia de radio, ...), todas ellas descartadas en nuestra paciente.

El pronóstico fetal y neonatal del HFNI es pobre, con una tasa de mortalidad perinatal que oscila entre el 50 y 98%<sup>(17,20)</sup>. La asociación de HFNI con LC empeora el pronóstico, debido a la conjunción de dos entidades que, por separado, presentan una elevada mortalidad, de forma que los escasos casos descritos generalmente fallecen en los primeros días de vida<sup>(10,12)</sup>.

## Bibliografía

- 1 Coffin Ch M, Dehner LP. Congenital tumors. En: Pediatric Pathology. Stocker JT, Dehner LP (eds). Philadelphia: Ed. JB Lippincott Co. 1992; 325-354.
- 2 McCoy JP Jr, Overton WR. Immunophenotyping of congenital leukemia. *Cytometry* 1995; **22**:85-88.
- 3 Cumin I, Mechinaud Lacroix F, Avet Loiseau H, Fisher A, Harousseau JL. Leucemias aigues neonatales: a propos de sept observations. *Arch Pediatr* 1995; **2**:1060-1066.
- 4 McCoy JP Jr, Travis SF, Blumstein L y cols. Congenital leukemia: report of two cases. *Cytometry* 1995; **22**:89-92.
- 5 Konstantinidis N, Konstantinidis G, Ristivojevic A, Krstic R, Gebauer E. Congenital leukemia-personal experience. *Med Pregl* 1996; **49**:225-227.
- 6 Embon CM, Goldstein KL, Hall MR, Leu BB, Saboe G, Smith BA. Congenital leukemia: comprehensive nursing care for a rare disease: a case study. *Neonatal Netw* 1995; **14**:7-14.
- 7 Pierce MI. Leukemia in the newborn infant. *J Pediatr* 1979; **54**:691-706.
- 8 Wolk JA, Stuart MJ, Davey FR, Nelson DA. Congenital and neonatal leukemia-lymphocytic or myelocytic? *Am J Dis Child* 1974; **128**:864-866.

- 9 Zipursky A, Poon A, Doyle J. Leukemia in Down syndrome: a review. *Pediatr Hematol Oncol* 1992; **9**:139-149.
- 10 Zipursky A, Rose T, Skidmore M, Thorne R, Doyle J. Hydrops fetalis and neonatal leukemia in Down syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; **13**:81-87.
- 11 Donnenfeld AE, Scott SC, Henselder Kimmer M, Dampier CD. Prenatally diagnosed non-immune hydrops caused by congenital transient leukaemia. *Prenat Diagn* 1994; **14**:721-724.
- 12 Núñez E, Varela S, Cervilla K, Shalper J. Hidrops fetal causado por leucemia congénita. *Rev Child Pediatr* 1991; **62**:186-188.
- 13 Hutchinson AA. Pathophysiology of hydrops fetalis. En: *Fetal and Neonatal Cardiology*. Philadelphia: Ed. WB Saunders Co. 1990; 197-210.
- 14 Clarke C, Whitfield A. Deaths from rhesus hemolytic disease in England and Wales in 1977: Accuracy of records and assessment of anti-D prophylaxis. *Br Med J* 1979; **1**:1655-1658.
- 15 Anderson HM, Hutchinson A, Fortune D. Non-immune hydrops fetalis: Changing contribution to perinatal mortality. *Br J Obstet Gynecol* 1983; **90**:636-639.
- 16 Holzgreve W, Holzgreve B, Curry C. Non-immune hydrops fetalis: Diagnosis and management. *Semin Perinatol* 1985; **9**:52-67.
- 17 González de Dios J. Hydrops fetalis: un reto en Neonatología. *Arch Pediatr* 1995; **46**:212-220.
- 18 Cnattingius S, Zack M, Ekblom A, Gunnarskog J, Linet M, Adami HO. Prenatal and neonatal risk factors for childhood myeloid leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; **4**:441-445.
- 19 Cnattingius S, Zack M, Ekblom A, Gunnarskog J, Kreuger A, Linet M, Adami HO. Prenatal and neonatal risk factors for childhood lymphatic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1995; **87**:908-914.
- 20 Chescheir NC, Seeds JW. Management of hydrops fetalis. En: *Fetal and Neonatal Cardiology*. Philadelphia. Ed. WB Saunders Co. 1990; 211-219.