



EPIDEMIOLOGÍA DE LA LEUCEMIA NEONATAL EN BOLIVIA EPIDEMIOLOGY OF NEONATAL LEUKEMIA IN BOLIVIA

Cruz Karla¹, Salas Beatriz², Rojas Gerardo³, Mamani Luis Felipe⁴, Lazo Cristian⁵, Luna Julieta⁴, Patón Daniela⁴, Amaru Ricardo⁴

RECIBIDO: 18/09/2023

APROBADO: 10/02/2024

RESUMEN

Introducción. La leucemia neonatal se presenta durante las cuatro primeras semanas de vida extrauterina, corresponde al 1% de todas las leucemias pediátricas. Se caracteriza por leucemogénesis en útero y esta relacionada con la genotoxicidad y el medio ambiente contaminado. La leucemia mieloide aguda representa la gran mayoría de los casos (60%), las alteraciones cromosómicas afectan a la región 11q23. La infiltración cutánea leucémica, la hepatoesplenomegalia y la leucocitosis mayor a 100.000/ul son signos comunes en esta enfermedad.

Objetivo. Determinar las características epidemiológicas de la leucemia neonatal en Bolivia.

Material y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo de leucemias neonatales diagnosticadas entre 2007 y 2023. Se recolectó datos epidemiológicos concernientes a características clínicas, características morfológicas e inmunofenotípicas, resultados de laboratorio correspondientes al momento del diagnóstico y seguimiento, así como, la radicatoria de la madre durante la gestación.

Resultados. Se evidenció 13 casos, la edad media neonatal fue 20 días y mayor incidencia en neonatos varones (n=9, 69%). La LMA (9 casos, 69 %) fue el tipo de leucemia más frecuente (subtipo preponderante LMA M7), seguida de la LLA-B (n=4). 7 casos fueron procedentes de Santa Cruz (54 %), 3 de Cochabamba (23 %), sucesivamente La Paz, Beni y Chuquisaca con un caso cada uno (23 %). Leucocitosis media 106.000/ul, hemoglobina media 13,2 g/dl y plaquetas 209.000/ul fueron características laboratoriales.

Conclusiones. La incidencia de leucemia neonatal en Santa Cruz y Cochabamba constituye un interés de salud pública, lo que demanda escudriñar sobre factores de riesgo relacionados con su etiología y el impacto de la contaminación del medio ambiente en esas regiones.

Palabras clave: Leucemia neonatal; medio ambiente; genotoxicidad, Bolivia

1. Hospital de Niños Dr. Mario Ortiz Suarez, Santa Cruz-Bolivia
2. Hospital del Niño 'Manuel Ascencio Villarreal', Cochabamba-Bolivia.
3. Hospital Municipal de Santa Cruz, Bolivia
4. Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz, Bolivia
5. Hospital Viedma de Cochabamba, Bolivia

Correspondencia:

Ricardo Amaru

Email: amaru.ricardo@icloud.com

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina,
Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

ABSTRACT

Introduction. Neonatal leukemia occurs during the first four weeks after birth, corresponding to 1% of all pediatric leukemias. It is characterized by leukemogenesis in the uterus, which is related to genotoxicity and polluted environment. Acute myeloid leukemia represents the vast majority of cases (60%), chromosomal alterations concerning 11q23 region. Common signs involve leukemia cutis, hepatosplenomegaly and leukocytosis higher than 100,000/ul.

Objective. To determine the epidemiological characteristics of neonatal leukemia in Bolivia.

Material and methods. Retrospective descriptive study of neonatal leukemias diagnosed between 2007 and 2023. Epidemiological data regarding clinical characteristics, morphological and immunophenotypic features, laboratory results at diagnosis and follow-up, as well as, residency of the mother during pregnancy were collected.

Results. A total of 13 cases were evidenced, mean neonatal age was 20 days, with a higher incidence in male neonates (n=9, 69%). AML (9 cases, 69%) was the most common type of leukemia (mainly AML M7 subtype), followed by B-ALL (n=4). 7 cases were from Santa Cruz (54%), 3 from Cochabamba (23%), consecutively La Paz, Beni and Chuquisaca with 1 case each (23%). Laboratory characteristics displayed mean leukocytosis of 106,000/ul, mean Hb 13,2 g/dl and platelets 209.000/ul.

Conclusions. The incidence of neonatal leukemia in Santa Cruz and Cochabamba stands a public health interest, which requires scrutinizing risk factors related to its etiology and the impact of environmental pollution in those region.

Keywords: Neonatal leukemia; environment; genotoxicity, Bolivia

INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda neonatal (LAN), también conocida como leucemia del recién nacido o leucemia congénita, es una neoplasia maligna rara en el recién nacido. Se presenta durante las cuatro primeras semanas de vida extrauterina^(1, 2) y tiene una frecuencia menor al 1 % de todas las leucemias pediátricas^(3, 4), representa aproximadamente 1 por cada millón de recién nacidos vivos^(5, 6). Así también, existe un aproximado del 10 % de recién nacidos con Síndrome de Down que desarrollan una forma de leucemia megacarioblástica (leucemia transitoria neonatal), la cual suele desaparecer espontáneamente durante los primeros meses de vida⁽⁷⁾; sin embargo, de estos niños con remisión espontánea, un 33 % desarrollarán leucemia megacarioblástica aguda (LMA M7) dentro de los primeros 4 años de vida^(8, 9).

Las características biológicas de la leucemia aguda neonatal son diferentes

de la leucemia aguda en niños mayores de un año, por lo que conllevan un pronóstico generalmente malo. La LAN se presenta con una amplia gama de signos y síntomas clínicos, la infiltración cutánea leucémica es una característica importante que ocurre en 30% de los casos⁽¹⁰⁾; consecutivamente, la hepatoesplenomegalia es de hallazgo común, la adenopatía es menos frecuente. Así también, pueden presentar compromiso del sistema nervioso central (SNC) o hemorragia intracraneal secundaria a trombocitopenia⁽⁶⁾.

Las características laboratoriales albergan un recuento elevado de glóbulos blancos (>100.000/ul) con presencia de células inmaduras^(11, 12), las alteraciones cromosómicas se presentan en la región 11q23 en 50 %, con translocaciones (4;11) y (11;19)^(13, 14). Los tipos de leucemia más representativos son la leucemia mieloide aguda (LMA) que conlleva la mayoría de los casos (64%), seguida

de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) (36%)⁽¹⁵⁾. Dentro de la LMA, los subtipos mielomonoblástica (LMA M4) y monoblástica (LMA M5) son más comúnmente reportados, y en menor frecuencia la megacarioblástica (LMA M7)^(12, 16). Respecto de la LLA, estas presentan inmunofenotipo de estirpe pro B (CD10 negativo)^(17, 18) y co-expresión de marcadores mieloides como el CD65⁽¹⁵⁾. La leucemia transitoria en el recién nacido con Síndrome de Down, por su parte, está asociada con una morbilidad significativa⁽¹²⁾ y progresión a LMA M7 implicando mayor morbimortalidad^(9, 19).

El origen de LAN se suscita en el útero (leucemogénesis uterina), hecho que está respaldado por una presencia de alta carga tumoral (blastos) al nacer según reportes de leucemia en niños nacidos muertos, así como, reportes de presencia de anomalías cariotípicas idénticas en gemelos monocigóticos⁽⁶⁾. Asimismo, se ha explorado múltiples factores potenciales que involucran la exposición de los padres a sustancias nocivas del ambiente laboral, asociaciones significativas con el consumo materno de alcohol, mala calidad del aire^(20, 21) y exposición a herbicidas agrícolas durante el embarazo⁽²²⁻²⁶⁾.

Es así que, el presente estudio epidemiológico sobre la leucemia aguda neonatal pretende identificar las características representativas y las regiones de nuestro país con mayor incidencia de LAN, esto con el propósito de promover el estudio sobre los factores de riesgo asociados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo que consideró a neonatos (dentro de las 4 primeras semanas de vida) con leucemia neonatal, pacientes provenientes de diferentes regiones de Bolivia diagnosticados entre las gestiones 2007 a 2023. El diagnóstico laboratorial, a solicitud y en coordinación con los médicos tratantes, fue realizado en la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina-UMSA, Bolivia,

mediante estudios morfológicos e inmunofenotípicos, así como, estudios biomoleculares en algunos casos. Tales estudios fueron realizados a partir de muestras de sangre venosa periférica (SVP) y/o médula ósea (MO) obtenidas en tubos vacutainer con EDTA.

El estudio morfológico fue realizado mediante protocolo institucional empleando tinción May-Grundwald Giemsa. El estudio de inmunofenotipo se realizó en las poblaciones de blastos mediante técnica de citometría de flujo panel de ocho colores (FACSCanto II, BD Biosciences, San José, CA, EE. UU.) de acuerdo con protocolos recomendados por Euroflow^(27, 28).

Se revisó los datos de hemograma, características morfológicas e inmunofenotípicas, y resultados de laboratorio correspondientes al momento del diagnóstico. Consecuentemente, se recolectó datos epidemiológicos concernientes a características clínicas como edad, sexo, seguimiento y radicatoria de la madre durante la gestación.

Se utilizó Microsoft Excel, R y Python de código libre para los análisis estadísticos.

RESULTADOS

Se observó que, desde noviembre de 2007 hasta noviembre de 2023, un total de 13 casos fueron diagnosticados con leucemia aguda neonatal; de estos, 4 casos correspondieron a los dos últimos años (2022 y 2023). La edad media neonatal fue 20 días de vida. La incidencia recayó en neonatos de sexo masculino representando 69 % de los casos (n=9), Tabla 1.

Tipos de leucemia neonatal

El tipo de leucemia más frecuentemente observado fue la leucemia mieloides aguda (LMA). De los 13 casos reportados, 9 (69 %) correspondieron a LMA, respectivamente, el subtipo más frecuente fue LMA M7 (n=5 casos), seguidos de la LMA M1 (n=2 casos) y la LMA M2 (n=1 caso). Los 4 restantes correspondieron a la Leucemia Linfoblástica Aguda B (LLA-B). Tabla 1.

Departamento con mayor incidencia

La mayor incidencia de casos diagnosticados concernió al departamento de Santa Cruz (n=7), correspondiendo al 54 % de todos los casos reportados en Bolivia. Sucesivamente, estuvo Cochabamba 23 % (n=3), seguidos de La Paz, Beni y Chuquisaca con un caso cada uno (23 %), Tabla 1.

Se observó una tasa de incidencia de 0,50 por cada 100.000 habitantes pediátricos en Santa Cruz; consiguientemente, 0,36 para Cochabamba, y 0,08 para La Paz. (Tabla 2).

Características laboratoriales

La leucocitosis fue una condición distintiva (leucocitosis media 106.000/ul), hemoglobina reflejó una media de 13,2 g/dl y las plaquetas 209.000/ul.

Tabla 1. Características clínicas y laboratoriales de neonatos con leucemia

Sexo	Edad (días)	Dx	Hb (g/dL)	Leucocito (/uL)	Plaquetas (/uL)	Año Dx	Departamento	Región	Follow up
M	27	LMA M5	6.2	46.400	75.000	2013	Santa Cruz		
M	28	LLA B	10.0	121.500	143.000	2015	Santa Cruz		
F	28	LMA M7	11.4	104.200	77500	2015	Santa Cruz		
M	10	LMA M1*	14.0	120.000	120.000	2022	Santa Cruz	Villa 1° de Mayo	Tratamiento
F	18	LMA M1*	15.7	104.000	294.000	2022	Santa Cruz	Plan 3000	Fallecido
M	15	LMA M7*	15.6	150.000	98.000	2023	Santa Cruz	La Colorada, 5to Anillo	Fallecido
M	5	LMA M7 *	14.3	50.000	324.000	2023	Santa Cruz	Centro Santa Cruz	Tratamiento
M	14	LMA M7*	14.5	28.700	17.000	2013	Cochabamba		
M	28	LLA B	9.9	145.000	28.000	2013	Cochabamba		
F	21	LLA B	11.1	475.000	186.000	2016	Cochabamba		
M	28	LMA M2	-----	-----	-----	2007	La Paz		
F	28	LLA B	7.1	11.800	41.000	2012	Beni		
M	14	LMA M7*	10.9	7.300	69.000	2018	Chuquisaca		

*Presentaron Síndrome de Down como comorbilidad.

Tabla 2. Correlación de casos diagnosticados y población pediátrica según departamento 2007-2023

Departamento	Población pediátrica*	Leucemia pediátrica		Leucemia Neonatal		
		N=	Incidencia x100.000	N=	%	Incidencia x100.000
Santa Cruz	1,394,248	852	61,10	7	0,82	0,50
Cochabamba	824,574	419	50,81	3	0,71	0,36
La Paz	1,120,932	412	36,75	1	0,24	0,08
Beni	216,244	59	27,28	1	1,69**	0,46**
Chuquisaca	275,762	54	19,58	1	1,85**	0,36**
Bolivia	4,757,457	2371	49,83	13	0,54	0,27

*Población pediátrica <18 años. Los datos de población pediátrica fueron obtenidos del Instituto nacional de Estadística (INE), 2021.

** El número de casos y una menor población pediátrica en esos departamentos dificultan el cálculo de la incidencia, por lo que, los datos correspondientes a esos departamentos no reflejan representatividad.

DISCUSIÓN

La leucemia aguda neonatal, una forma rara de leucemia que se presenta entre los primeros 28 días

de vida extrauterina, alberga factores etiológicos medioambientales de importante interés. Su incidencia está relacionada con la contaminación del

medio ambiente y la exposición de la madre a genotóxicos, durante la gestación, lo que podría advertirse también como un sensor de la calidad del medio ambiente.

La contaminación del aire ha sido clasificada como un carcinógeno humano que incrementa el riesgo de presentar leucemia aguda en niños ⁽²⁹⁾, entre estos la contaminación relacionada con gases de escape de tráfico durante el período de embarazo de la madre ^(30, 31). En un estudio de metaanálisis, se reportó que el uso de insecticidas en interiores, pero no en exteriores, estaba relacionado con un aumento del 50 % en la leucemia infantil ⁽³²⁾; además, este efecto fue más vinculante para la incidencia de LMA que para la LLA durante la exposición en la gestación ⁽³³⁾. Otro estudio basado en 8000 casos y casi 15.000 controles mostró una asociación de la LLA (30 % de aumento de riesgo) con la exposición ocupacional paterna antes de la concepción y de la LMA (90 % de aumento de riesgo) con la exposición laboral materna antes del nacimiento del niño ⁽³⁴⁾. También se observó aumento de leucemia aguda neonatal cuando la gestante estuvo expuesta al benceno ⁽³⁵⁾.

Ahora bien, en lo concerniente a nuestro estudio, este tipo de leucemia en Bolivia refleja una tasa de incidencia del 0,27 por cada 100.000 habitantes menores de 18 años y representa el 0,54 % de todas las leucemias pediátricas, dato similar a lo reportado en otros estudios de otros países. Los departamentos con más casos reportados correspondieron principalmente a Santa Cruz seguido por Cochabamba. Santa Cruz muestra una tasa de incidencia del 0,50 por

cada 100.000 habitantes pediátricos, con una representatividad del 0,82 % de todas las leucemias pediátricas del departamento. Asimismo, Cochabamba refleja una tasa de incidencia del 0,36 por cada 100.000 habitantes pediátricos representando un 0,71 % dentro de las leucemias pediátricas del departamento. Contrastantemente, el departamento de La Paz refleja una menor tasa de incidencia (0,08 x 100.000) reflejando un porcentaje del 0,24 % de todas las leucemias pediátricas del departamento.

Por otra parte, la leucemia mieloide en el Síndrome de Down se caracteriza por una historia natural distinta y está clasificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una entidad distinta, que presenta características clínicas y moleculares únicas⁽⁹⁾, su incidencia está relacionada por el incremento de genes relacionados con la megacariopoyesis que se encuentra en el cromosoma 21⁽⁹⁾; no obstante es probable que también influyan los factores medio ambientales. En nuestro estudio, del total de casos diagnosticados, 6 estuvieron asociados a Síndrome de Down; de los cuales, 4 correspondieron al subtipo LMA M7 y 2 al subtipo LMA M1.

La incidencia de la leucemia neonatal en Santa Cruz y Cochabamba llama la atención y demanda realizar estudios destinados al establecimiento de los factores de riesgo asociados a la leucemogénesis de la leucemia neonatal. Además, constituye un desafío el identificar potenciales contaminantes del medio ambiente en nuestras regiones.

REFERENCIAS

1. Vormoor J, Chintagumpala M, editors. *Leukaemia & cancer in neonates. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2012: Elsevier.
2. van der Linden MH, Creemers S, Pieters R, editors. *Diagnosis and management of neonatal leukaemia. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2012: Elsevier.
3. Raj A, Talukdar S, Das S, Gogoi PK, Das D, Bhattacharya J. *Congenital leukemia. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2014;30:159-61.
4. Bader JL, Miller RW. *US cancer incidence and mortality in the first year of life. American Journal of Diseases of Children*. 1979;133(2):157-9.

5. Ibarra-Ríos D, Zapata-Tarres M, Villanueva-García D, Peña-del Castillo H, Dorantes-Acosta EM, Juárez-Villegas LE. Leucemias neonatales: experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). *Acta pediátrica de México*. 2018;38(6):394-401.
6. Sande JE, Arceci RJ, Lampkin BC, editors. *Congenital and neonatal leukemia. Seminars in perinatology*; 1999: Elsevier.
7. Zipursky A, Brown E, Christensen H, Sutherland R, Doyle J, editors. *Leukemia and/or myeloproliferative syndrome in neonates with Down syndrome. Seminars in perinatology*; 1997: Elsevier.
8. Massey GV. Transient leukemia in newborns with Down syndrome. *Pediatric blood & cancer*. 2005;44(1):29-32.
9. Kosmidou A, Tragiannidis A, Gavriilaki E. Myeloid Leukemia of Down Syndrome. *Cancers*. 2023;15(13):3265.
10. Resnik KS, Brod BB. Leukemia cutis in congenital leukemia: analysis and review of the world literature with report of an additional case. *Archives of dermatology*. 1993;129(10):1301-6.
11. McCoy Jr JP, Travis SF, Blumstein L, Birdsall PB, Schroeder K, Overton WR, et al. Congenital leukemia: report of two cases. *Cytometry: The Journal of the International Society for Analytical Cytology*. 1995;22(2):89-92.
12. Isaacs H. Fetal and neonatal leukemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2003;25(5):348-61.
13. Cabrera ME, Campbell M, Quintana J, Undurraga MS, Ford AA, Greaves MF. Significado clínico y frecuencia de la alteración genético/molecular 11q23/MLL en lactantes con leucemia aguda en Chile. *Revista médica de Chile*. 2001;129(6):634-42.
14. Palman J, Karam M, Chee Y, Kandala V. Neonatal acute lymphocytic leukaemia: an unusual presentation of a rare disease. *Case Reports*. 2015;2015:bcr2015210606.
15. Bas Suárez MP, López Brito J, Santana Reyes C, Gresa Muñoz M, Díaz Pulido R, Lodos Rojas JC. Congenital acute lymphoblastic leukemia: a two-case report and a review of the literature. *European journal of pediatrics*. 2011;170:531-4.
16. Mori T, Kaneko H, KUMAGAI MA, Miyauchi J, Kaneko Y, Fujimoto J, et al. Congenital leukaemia with a mixed phenotype of megakaryoblasts and erythroblasts: a case report and characterization of the blasts. *British journal of haematology*. 1997;96(4):740-2.
17. Stark B, Umiel T, Mammon Z, Galili N, Dzaledetti M, Cohen IJ, et al. Leukemia of early infancy: Early B-cell lineage associated with t(4: 11). *Cancer*. 1986;58(6):1265-71.
18. Biondi A, Rossi V, Francia DI Celle P, Carbone A, Benvestito S, Busca A, et al. Unique genotypic features of infant acute lymphoblastic leukaemia at presentation and at relapse. *British journal of haematology*. 1992;80(4):472-9.
19. Labuhn M, Perkins K, Matzk S, Varghese L, Garnett C, Papaemmanuil E, et al. Mechanisms of progression of myeloid preleukemia to transformed myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Cancer cell*. 2019;36(2):123-38. e10.
20. Shu X-O, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL. Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Childrens Cancer Group study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(1):24-31.
21. Robison LL, Buckley JD, Daigle AE, Wells R, Benjamin D, Arthur DC, et al. Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring. An epidemiologic investigation implicating marijuana (a report from the Childrens Cancer Study Group). *Cancer*. 1989;63(10):1904-11.
22. Patel D, Gyldenkerne S, Jones RR, Becker T, Olsen S, Granström C, et al., editors. *Residential Proximity to Agricultural Herbicides during Pregnancy and Childhood Leukemia in the Danish National Birth Cohort. ISEE Conference Abstracts*; 2018.
23. Park AS, Ritz B, Yu F, Cockburn M, Heck JE. Prenatal pesticide exposure and childhood leukemia—a California statewide case-control study. *International journal of hygiene and environmental health*. 2020;226:113486.
24. Malagoli C, Costanzini S, Heck JE, Malavolti M, De Girolamo G, Oleari P, et al. Passive exposure to agricultural pesticides and risk of childhood leukemia in an Italian community. *International journal of hygiene and environmental health*. 2016;219(8):742-8.
25. Fluegge K, Fluegge K. Exploring the potential confounder of nitrogen fertilizers in the relationship between pesticide exposures and risk of leukemia: a Poisson regression with two-way fixed-effects analysis. *Chinese Journal of Cancer*. 2017;36(1):1-3.
26. Hyland C, Gunier RB, Metayer C, Bates MN, Wesseling C, Mora AM. Maternal residential pesticide use and risk of childhood leukemia in Costa Rica. *International journal of cancer*. 2018;143(6):1295-304.
27. Kalina T, Flores-Montero J, Van Der Velden V, Martin-Ayuso M, Böttcher S, Ritgen M, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia*. 2012;26(9):1986-2010.

28. Verwer BJ, Terstappen LW. Automatic lineage assignment of acute leukemias by flow cytometry. *Cytometry: The Journal of the International Society for Analytical Cytology*. 1993;14(8):862-75.
29. Schüz J, Erdmann F. Environmental exposure and risk of childhood leukemia: an overview. *Archives of medical research*. 2016;47(8):607-14.
30. Ghosh JKC, Heck JE, Cockburn M, Su J, Jerrett M, Ritz B. Prenatal exposure to traffic-related air pollution and risk of early childhood cancers. *American journal of epidemiology*. 2013;178(8):1233-9.
31. Heck JE, Wu J, Lombardi C, Qiu J, Meyers TJ, Wilhelm M, et al. Childhood cancer and traffic-related air pollution exposure in pregnancy and early life. *Environmental health perspectives*. 2013;121(11-12):1385-91.
32. Chen M, Chang C-H, Tao L, Lu C. Residential exposure to pesticide during childhood and childhood cancers: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136(4):719-29.
33. Van Maele-Fabry G, Lantin A-C, Hoet P, Lison D. Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Environment international*. 2011;37(1):280-91.
34. Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C, Glass DC, Miligi L, Dockerty JD, et al. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium. *International journal of cancer*. 2014;135(9):2157-72.
35. Heck JE, Park AS, Qiu J, Cockburn M, Ritz B. Risk of leukemia in relation to exposure to ambient air toxics in pregnancy and early childhood. *International journal of hygiene and environmental health*. 2014;217(6):662-8.