Caso de sesión anatomoclínica
Acta Pediatr Mex 2025; 46 (3): 291-300.

https://doi.org/10.18233/apm.v46i3.3188

Una niña con síndrome dismórfico y leucemia de rápida evolución

A girl with dysmorphic syndrome and rapidly evolving leukemia.

Irlanda Campos Pérez[1], Camilo E. Villarroel[2], Rogelio Paredes[1], Eduardo López Corella[3]

RESUMEN CLÍNICO

Esta niña de un año y siete meses de edad, originaria de zona rural, fue referida a nuestro instituto tras dos meses de evolución con fiebre persistente, pérdida ponderal de 4 kg, palidez generalizada, lesiones nodulares en región frontal, dolor y edema en extremidades inferiores y dificultad para la deambulación.

La biometría hemática inicial solicitada por el primer contacto mostró hemoglobina 5.6 g/dL, hematocrito 17.1%, Volumen Corpuscular Medio (VCM) 84.1 fL, Hemoglobina Corpuscular Media (HCM) 27.8 g/dL, leucocitos 5,590/mm^3, linfocitos 4,080/mm^3, neutrófilos 0/mm^3, plaquetas 20,000/mm^3 y presencia de 24% de blastos por citometría. Fue derivada a un hospital de segundo nivel donde no se realizó abordaje diagnóstico ni terapéutico y posteriormente regresó a nuestro hospital.

La paciente fue producto de la primera gesta, de padres jóvenes y sanos, con embarazo controlado y sin complicaciones. Pruebas prenatales negativas (VIH, VDRL), tamices neonatales normales. Nació por cesárea a las 40 SDG por circular de cordón, con Apgar 8-9, Pesó al nacer 2,700 g, talla 48 cm., PC 32 cm. Presentó malformación congénita en pie izquierdo no estudiada. Esquema de vacunación completo. Sin antecedentes personales patológicos relevantes.

Al ingreso se encontraba alerta y reactiva. La exploración física, corroborada por el departamento de genética, mostró dismorfias

[1] Departamento de Hematología.
[2] Departamento Genética Humana.
[3] Departamento Patología.
Instituto Nacional de Pediatría, México.

Correspondencia
Eduardo López Corella
tarto006@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Campos Pérez I, Villarroel CE, Paredes R, López Corella E. Una niña con síndrome dismórfico y leucemia de rápida evolución. Acta Pediatr Méx 2025; 46 (3): 291-300.

craneofaciales, algunas compatibles con síndrome trico-rino-falángico: implantación capilar anterior alta, alopecia frontal, frente amplia, dermatosis nodular eritematosa en frente, crestas supraorbitarias marcadas, cejas ausentes, fisuras palpebrales horizontales, puente nasal ancho, punta nasal bulbosa, narinas con presencia de puntas nasales, *filtrum* marcado, labios delgados, apéndice preauricular izquierdo, entre otros. Además, hepatomegalia de 3 cm. y esplenomegalia de 1 cm., y sindactilia del segundo al cuarto dedo en pie izquierdo. Serie ósea genética con hallazgos sugestivos de epífisis cónicas.

Evaluada por Nutrición Clínica, se documentó desnutrición grave: Peso de 7.015 kg (-3.05 DE), Talla 78.5 cm (-0.43 DE), PL 71.5% (-3.98 DE), PC 44.5 (-1.44 DE), MUAC 11.4 cm (-3-38 DE).

Nuevos estudios mostraron hemoglobina 4.1 g/dL, Hto 11.3%, VCM 82 fL, reticulocitos 0.1%, leucocitos 5,000/mm³, neutrófilos 0/mm³, plaquetas 10,000/mm³. Frotis con 78% de blastos, confirmado por el departamento de hematología. Dermatología consigna dermatosis en región frontal con nódulos bien definidos que siguen el trayecto de las cejas y placas eritematosas sobreelevadas, firmes no dolorosas; la biopsia de piel frontal (B24-1582) evidenció infiltración por leucemia linfoblástica aguda de precursores B. Aspirado y biopsia de médula ósea (B24-1588) con 100% de blastos de aspecto L1. Inmunofenotipo: HLA 74%, CD10 75%, CD19 100%, CD20 2%, CD36 1%, CD123 3%, CD79 99%, Blastos 76%, índice DNA 0.98. Se inició ventana esteroidea con adecuada respuesta a los 7 días.

El inicio de quimioterapia se retrasó por hipertensión sistémica (percentil 99+5), úlceras herpéticas orales y aislamiento de *E coli* enteroagregativa en el panel gastrointestinal (corrigiendo diagnóstico inicial de colitis neutropénica). Se inició inducción a la remisión con prednisona, vincristina, daunorrubicina, y asparaginasa pegilada, la cual se substituyó por nativa tras reacción anafiláctica. Se mantuvo profilaxis con fluconazol y trimetoprim-sulfametoxazol.

El análisis transcriptómico realizado en el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) reportó reordenamiento AFF1:KMT2A t (4;11) (q21; q23), así como variantes patogénicas en NRAS (p. Gly12Asp, frecuencia alélica 48.8%) y TP53 (c.96+1G>T, 100%).

Tras 14 días de tratamiento y mejoría clínica, egresó para continuar inducción ambulatoria. A la mitad de la inducción, la médula ósea mostró <5%de blastos y enfermedad mínima residual (EMR) de 0.4% (3.6 millones de eventos analizados).

Dos semanas después presentó diarrea, hipoactividad, quejido, polipnea y palidez. En hospital regional se documentó crisis convulsiva tónico-clónica, hipoglucemia (25 mg/dl) e hipoactividad, por lo que fue referida de nuevo.

A su llegada al Instituto se encontraba hipoactiva, pálida, con polipnea, llenado capilar lento, murmullo vesicular disminuido y pulsos débiles. Glicemia de 67 mg/dl, gasometría con pH 7.36, HCO3 17.1, lactato 3.04, base -8.9, K 1.62, Ca+ 4.39. Se manejó con cristaloides, vasopresores y corrección de electrolitos.

Ingresó a UCI tras paro cardiorrespiratorio, con hipotermia (35.2 grados C), hemoglobina de 4.9 g/dl, coagulopatía grave (TP 49 s, INR 4.4, TTP 102 s). La inestabilidad hemodinámica impidió realizar neuroimagen por sospecha de hemorragia intracraneal. Posteriormente presentó un segundo paro cardiorrespiratorio sin respuesta y falleció.

Diagnósticos clínicos de egreso:

Choque hipovolémico. 5 horas.

Hemorragia intracraneal no especificada. 9 horas.

https://doi.org/10.18233/apm.v46i3.3188

Choque séptico. 24 horas.

Leucemia linfoblástica aguda tipo B, con infiltración cutánea, con reordenamiento AFF1:KMT2A t (4;11) (q21; q23) y mutaciones en NRAS y TP53 (1mes).

COMENTARIO DE GENÉTICA

Dr. Camilo E. Villarroel

Fuimos interconsultados a partir del primer ingreso de la paciente por la presencia de dismorfias en una niña muy pequeña con el proceso oncológico mencionado, lo cual está bien justificado, pues a partir de la evaluación de las dismorfias en ocasiones se puede establecer el diagnóstico de algún síndrome con riesgo o predisposición a cáncer; ya sea de predisposición marcada como algunos síndromes por defectos en la reparación del ADN (Anemia de Fanconi, Ataxia telangiectasia, etc.) o con predisposición más moderada tales como las rasopatías, (Neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Noonan, de Costello, etc.)[1,2].

Dentro de la evaluación genética de un paciente dismorfológico, además de considerar los antecedentes familiares y personales relevantes, se deben identificar y clasificar sus dismorfias; siendo mayores aquellas que pueden comprometer vida o función y menores las que solo tienen un significado estético. Este conjunto de dismorfias pudiera entonces integrarse en algún patrón reconocible (síndrome, asociación, secuencia, etc.) y en su caso indicar el estudio confirmatorio adecuado[3]. Este proceso no es nada sencillo, pues además de la expresividad variable de las entidades, se debe considerar el contexto familiar y étnico, siendo lo último un reto incluso para los algoritmos actuales de reconocimiento facial basados en inteligencia artificial[4].

En el caso de la paciente se sospechó la presencia del síndrome trico-rino-falángico tipo 1, el cual además no tiene criterios diagnósticos clínicos establecidos, pero su presentación típica se caracteriza por dismorfias faciales (nariz grande con punta bulbosa y alas pequeñas; cejas escasas gruesas medialmente; filtrum triangular largo; labio superior delgado y orejas prominentes), defectos ectodérmicos (cabello fino, escaso, de crecimiento lento y uñas distróficas) y hallazgos esqueléticos (talla baja moderada, braquidactilia, desviaciones digitales), datos que pueden ser variables aún entre familiares afectados[5]. Como se puede observar, excepto por la talla baja, el síndrome se integra por dismorfias menores y varias de ellas estaban presentes en la paciente **(Figura 1)**. Cabe destacar que no encontramos reportes previos de apéndice preauricular ni de sindactilia parcial, por lo que habría dificultad para definir si estas dismorfias forman parte del síndrome.

A nivel radiológico se describe que los afectados suelen presentar epífisis cónicas en falanges y displasia de cadera; además múltiples exostosis en el caso del síndrome trico-rino-falángico tipo 2[5], motivo por el cual se solicitó la serie

Figura 1. Paciente con sospecha de síndrome trico-rino-falángico tipo 1; se aprecia alopecia parcial frontotemporal, cejas escasas, nariz grande de punta bulbosa, filtrum triangular y apéndice preauricular. En pies hay presencia de braquidactilia con sindactilia parcial del 2º al 4º dedo.

radiológica. En las radiografías apreciamos que las epífisis proximales de la 4ª y 3ª falanges parecen "contactar" a la metáfisis cuya superficie tiende a la concavidad **(Figura 2)**, datos que, aunque sutiles, bien pueden corresponder al proceso inicial de las epífisis cónicas, ya que desafortunadamente las mismas dependen de la edad y solo son descritas en mayores de 2 años, cuando también empieza a apreciarse la talla baja[6]. El resto de las imágenes radiográficas fueron esencialmente normales.

Para la confirmación de la sospecha, consideramos que la paciente era candidata al estudio molecular del gen *TRPS1* y era importante también el seguimiento de su evolución; planes frustrados por su fallecimiento. Como ya se mencionó, quizá el síndrome trico-rino-falángico también pudo contribuir a la aparición de la leucemia o a su curso grave pues hay evidencia de estudios en modelos murinos y células neoplásicas que implican a *TRPS1* como promotor de apoptosis e inhibidor de metástasis[7]. En ese sentido, quizá la sindactilia tampoco fuera coincidental, pues la falta de separación digital en el fondo es un defecto malformativo por falla en apoptosis. Aunque en contra de estas afirmaciones está el hecho de que ya se han publicado grupos grandes de pacientes y a la fecha no se considera que exista mayor predisposición a cáncer o sindactilia en los afectados con respecto a la población.

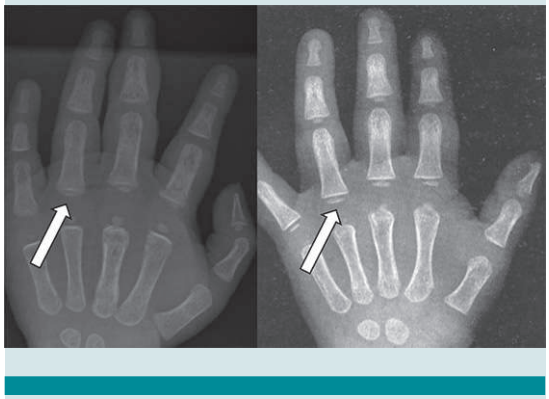

Figura 2. A la izquierda radiografía de la paciente; se aprecia reducción de la separación entre epífisis y metáfisis proximales en cuarta y tercera falange, con superficie metafisiaria que tiende a la concavidad (flecha). A la derecha imagen de referencia para mismo sexo y edad ósea.

Se debe hacer la aclaración que los osteocondromas descritos en el síndrome trico-rino-falángico tipo 2 no tienen relación con el gen *TRPS1* sino con la pérdida de una copia del gen contiguo *EXT1* cuyas mutaciones se asocian con la exostosis familiar. Este síndrome además comprende retraso psicomotor[5], dato no presente en nuestra paciente.

Con respecto a las variantes patogénicas encontradas en el análisis de ARN (descritas ampliamente por Hematología incluyendo sus implicaciones pronósticas), estas deben interpretarse como cambios genéticos adquiridos, propios de la(s) clona(s) leucémica(s); sin embargo, queda la duda si alguno de los cambios detectados, especialmente el que se encontró con la más alta frecuencia en *TP53* pudo ser de origen germinal, es decir constitutivo. De comprobarse lo anterior, agregaría el diagnóstico de síndrome de Li-Fraumeni a la paciente, pero es muy poco probable pues el caso no cumple con los criterios de Chompret ni con los de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para sospechar esta entidad.[8] Concluimos recalcando la importancia de los estudios genéticos oportunos en pacientes como el que nos ocupa, cuyo objetivo central sería llegar a un diagnóstico de certeza y poder alejarnos del terreno especulativo.

COMENTARIO ANATOMOPATOLÓGICO

Dr. Eduardo López Corella

Tenemos aquí el caso de una niña muy pequeña con una leucemia linfoblástica preB con buena ventana esteroidea y que parecía ser de los

https://doi.org/10.18233/apm.v46i3.3188

pacientes que logramos curar en una alta proporción de los casos. Tuvo un curso tormentoso y un desenlace fatal a corto plazo y tenemos la obligación de dilucidar por qué las cosas no salieron como pensábamos. Afortunadamente tuvimos el privilegio de que se nos autorizara el estudio *postmortem*, y podemos en algo ayudar a explicar este fracaso.

El diagnóstico anatomopatológico fue muy franco, tanto la biopsia de piel **(Figura 3)** como la de médula ósea **(Figura 4)** mostraban una infiltración masiva por una población blástica con claros marcadores de precursores de fenotipo B. El estudio del aspirado estudiado por hematología abunda y confirma este diagnóstico. La inducción a la remisión fue rápida, pero rápidamente se presentó un deterioro catastrófico.

El estudio detallado de los órganos y tejidos no reveló infiltrados leucémicos en ninguno de ellos, pero ya en el momento de la autopsia, la médula ósea se encontró en un estado de depleción extrema **(Figura 5)**. La niña estaba clínicamente en choque séptico y en la bacteriología *postmortem* creció *Klebsiella pneumoniae* en hígado, bazo y líquido cefalorraquídeo.

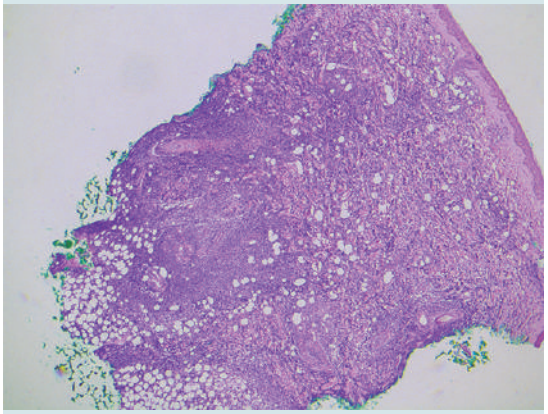

Figura 3. Biopsia de piel. Infiltración leucémica masiva hasta la hipodermis.

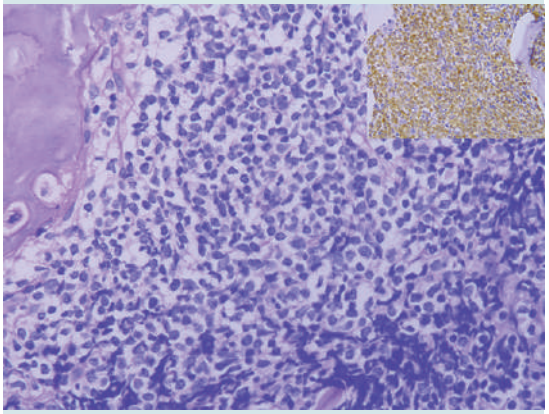

Figura 4. Biopsia de médula ósea. Infiltración leucémica masiva, TdT positiva (recuadro) y PAX5 positiva (no mostrada).

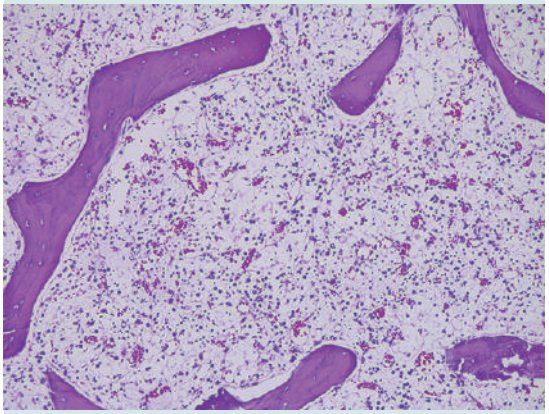

Figura 5. Corte histológico de vértebra de la autopsia. Depleción extrema del tejido hematopoyético.

En la autopsia nos cuesta documentar un estado séptico en una paciente con médula ósea aplásica, ya que nos faltan los marcadores celulares de la inflamación y los cambios de anoxia tisular son poco valorables en presencia de un curso fulminante del estado clínico. Un hallazgo un poco críptico lo vemos en cerebro donde aislados sitios del estudio mostraban un sobrecrecimiento

bacteriano masivo perivascular en ausencia total de reacción vascular o inflamatoria. **(Figura 6)** Estas masas bacterianas perivasculares eran fuertemente gram negativas y levemente PAS positivas, más o menos lo esperado en especies de Klebsiella. Probablemente reflejen un crecimiento *postmortem,* pero indican la presencia de bacterias en el tejido, ya que un paciente debilitado y neutropénico, como nuestra niña, es presa de agentes infecciosos.

En bazo encontramos un granuloma aislado, de aspecto infeccioso, negativo a las tinciones rutinarias para micobacterias, pero que en el examen con fluorescencia de la preparación de auramina/rodamina reveló la presencia de aislados bacilos compatibles con micobacterias. **(Figuras 7 y 8)** Seguramente no tuvo nada que ver con el curso clínico de nuestra paciente, pero sí revela la labilidad de estos pacientes a diversos gérmenes, muchos de los cuales no reconocemos.

Quizás el otro hallazgo importante que debe mencionarse es que en el hígado encontramos una esteatosis hepática masiva, que explica la hepatomegalia consignada en la exploración

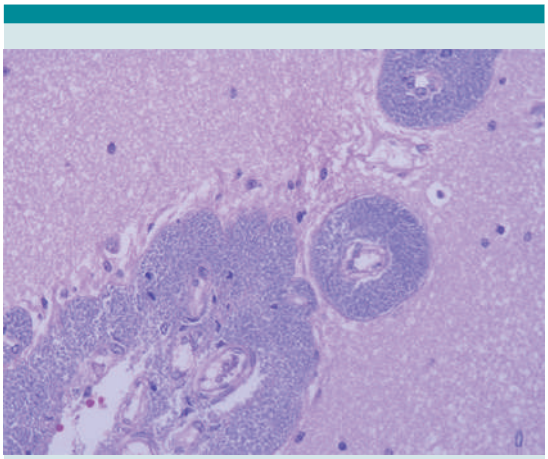

Figura 6. Cerebro. Sobrecrecimiento bacteriano Gram negativo perivascular y leptomeníngeo.

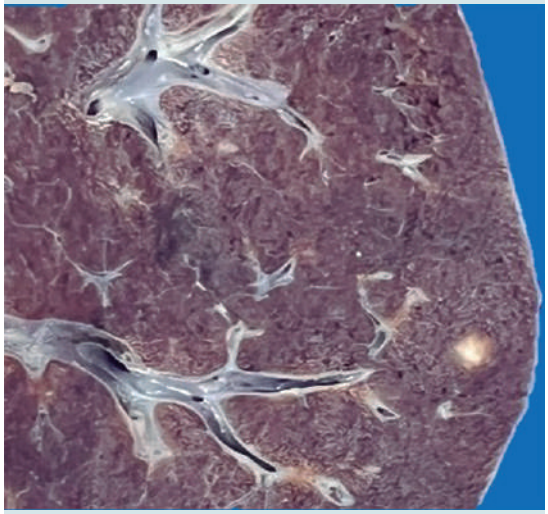

Figura 7. Granuloma aislado en bazo.

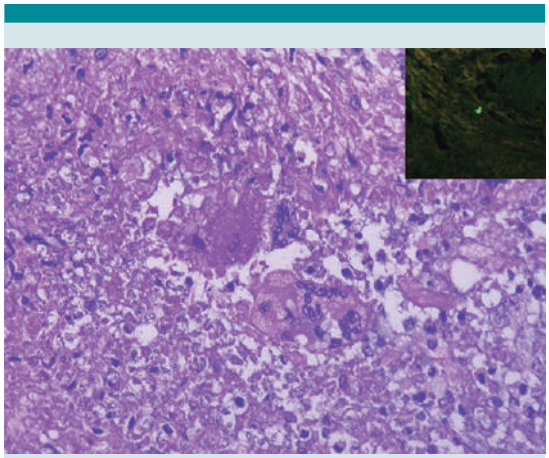

Figura 8. Histología del granuloma de aspecto infeccioso en bazo. Recuadro: Un bacilo compatible con micobacteria. Fluorescencia con auramina-rodamina.

física y que es parte del espectro de desnutrición avanzada, aparentemente hipercalórica, en esta niña.

La otra vertiente en este caso se refiere al posible Síndrome trico-rino- falángico con datos de la

https://doi.org/10.18233/apm.v46i3.3188

exploración física y de los estudios de imagen que sugieren, pero no aseguran este diagnóstico. Recordemos que esa es la historia natural de los síndromes dismórficos, la primera descripción a menudo se ve seguida de variantes y expansiones tanto clínicas como moleculares.[9,10] El análisis genómico orientado a este síndrome nos ayudaría a aclarar este caso y puede no ser totalmente incidental. Investigaciones recientes[7] atribuyen a mutaciones en el gen *TRPS1*, que subyace este síndrome, participación en el control de la apoptosis y presumiblemente participante en el proceso neoplásico.

Pero aún no hemos aclarado por qué no pudimos curar a esta niña enferma de algo que curamos en más del 80% de los casos. Seguramente parte de la explicación está en el análisis genómico, nueva ventana a la leucemia infantil que revela una nueva insospechada taxonomía de este mal tan frecuente y devastador. La semiología del análisis genómico de nuestra paciente está tratada por otros participantes en esta publicación. Aquí solo hago un comentario puntual. De los tres genes miembros de la familia *RAS* GTPasa (*HRAS, KRAS, NRAS*), los dos últimos aparecen mutados en leucemia, KRAS en cerca del 15% y NRAS en cerca del 10%. Uno y otro se enriquecen en los pacientes en recaída (*HRAS* a 30%, *NRAS* a 11%) lo que indica su responsabilidad en este evento.[11] La mutación del gen *NRAS* en nuestra niña avisa a esa amenaza. El hallazgo reciente de que niños con mutaciones en *NRAS* parecen ser más susceptibles a profundas neutropenias durante la inducción a la remisión[12] puede explicar el desenlace tan doloroso en nuestra paciente. Podemos resumir los **DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS** como sigue:

- Leucemia aguda linfoblástica preB en inducción a la remisión.
    - Hipoplasia medular extrema.
    - Sin actividad leucémica identificable.
- Septicemia. *E coli, K pneumoniae en* hígado, bazo, pulmón, LCR.
- Granuloma micobacteriano en bazo.
- Sobrecrecimiento bacteriano en cerebro.
- Desnutrición secundaria grave.
    - Esteatosis hepática masiva.
- Probable Síndrome trico-rino-falángico.

COMENTRARIO DE HEMATOLOGÍA

Dr. Rogelio Paredes

Se ha comentado ampliamente las enormes dificultades que implica el tratamiento de la leucemia aguda infantil y los riesgos potenciales, a veces mortales, respecto a la búsqueda tardía de atención médica para el tratamiento de las complicaciones; sin embargo, hay otros aspectos importantes que vale la pena subrayar: Un aspecto no suficientemente discutido es el hecho de que la historia clínica describe que la paciente acudió al Instituto Nacional de Pediatría en el mes de febrero de 2025 a la edad de 1 año y 5 meses con un cuadro clínico de 2 meses de evolución. Por otra parte, señala que en el mes de agosto fue evaluada por un médico particular quien solicitó una biometría hemática que reportó pancitopenia y 24% de blastos. Este dato es relevante a propósito de la clasificación de la enfermedad, porque en ese entonces la paciente tenía un año de edad y los hallazgos de laboratorio eran ya compatibles con su proceso leucémico, el cual sin duda había iniciado antes de esa fecha.

Entre los aspectos relevantes a destacar podemos mencionar las características clínicas y de laboratorio en el momento de presentación y la respuesta al tratamiento de prefase y al tratamiento de inducción de la remisión. A su ingreso se registró una paciente de 1año 5 meses

de edad, con carga tumoral baja, inmunofenotipo PCB-CD10 +, alopecia, infiltración cutánea (nódulos en región frontal, cuero cabelludo y dorso de la nariz), infiltración en órganos mínima (hígado y bazo < 3cms bajo el reborde costal), SNC 1, buena respuesta a la prednisona (citorreducción inicial rápida), buena respuesta inicial al tratamiento de inducción, ERM 0-1% al día 14 y desaparición de la infiltración cutánea. Todos los indicadores de valor pronóstico hasta ese momento sugerían una leucemia aguda linfoblástica de PCB de riesgo habitual, pero pronto empezaron a llegar los resultados de los estudios especializados que reportaron lo siguiente: Reacción de Polimerasa en Cadena en Tiempo Real (RT-PCR) que informaba que sus células leucémicas expresaban la *t (4;11) (q21; q23)* que resulta del reacomodo de los genes *KMT2A* y *AF4* que codifican la proteína de fusión *KMT2A-AF4 (KMT2A-AFF1)*. Se han descrito dos perfiles clínicos y de laboratorio en la leucemia aguda infantil. Uno que se caracteriza por reacomodo del gen *KMT2A (KMT2A-R)* frecuentemente con el gen *AF4, t (4;11) (q21; q23),* proceso sumamente agresivo que se presenta en niños de 3 a 6 meses de edad, que manifiestan una gran carga tumoral (frecuentemente recuento de leucocitos > 300 x 10^9/L) en el momento del diagnóstico, infiltración extramedular frecuente (SNC y piel), inmunofenotipo *PCB-CD10–*, ausencia de características citogenéticas de buen pronóstico*, t (12; 21, ETV6/Runx 1,* o hiperdiploidia con trisomía de los cromosomas *4; 10, 17*), mala respuesta al tratamiento (de prefase e inducción), mayor tasa de recaídas y un pronóstico pésimo. Otro subtipo denominado de línea germinal que no expresa reacomodo del gen *KMT2A (KMT2A-G)* y cuyas características se asemejan a los de la leucemia de los lactantes mayores o preescolares, que se presenta en niños alrededor del año de edad, que expresan una carga tumoral baja, infiltración mínima a hígado y bazo, ausencia de infiltración extramedular, inmunofenotipo *PCB-CD10+*, buena respuesta al tratamiento (de prefase e inducción de la remisión), menor tasa de recaídas y pronóstico regular, pero mejor que el de los niños de menor edad. En principio un subtipo de mal pronóstico en la paciente. Más aún los resultados de los estudios genético-moleculares reportados días más tarde con mutación de los genes *NRAS* y *P53* confirmaron la presencia de un subtipo de pésimo pronóstico. Las proteínas de la familia *RAS (HRAS, NRAS, KRAS*) son pequeñas GTPasas que interactúan con numerosos activadores y efectores que le permiten regular muchas funciones celulares como proliferación celular, diferenciación, apoptosis y senectud.

Frecuentemente se han señalado en oncogénesis, ya que los protooncogenes de *RAS* pueden activarse por mutación activando cascadas de transducción de señales. Uno de los sistemas efectores con el cual interactúa frecuentemente es el de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), necesario para su transformación *in vitro*. Otro de los sistemas efectores es el *RAF/MEK/ERK*. Por otra parte, presenta mutación del gen *P53* que codifica una proteína supresora de tumor, la cual controla el crecimiento celular o desencadena apoptosis, y junto con otra proteína supresora de tumor, la de la retinoblastoma (RB) controla el ingreso al ciclo y la destrucción celular. La mutación del *P53* suele producir inactivación de su función, lo que permite la proliferación incontrolable celular y eventualmente cáncer.

Resulta difícil explicar el comportamiento clínico de la paciente y su perfil de laboratorio compatible con las leucemias infantiles de curso muy agresivo y caracterizadas por la presencia frecuente de clonas resistentes a la terapia, a menos que se acepte la presencia de clonas *KMT2A-R* quiescentes al diagnóstico y que pueden activarse rápidamente en los primeros meses de evolución, como se ha demostrado en modelos murinos. Es triste y doloroso comentar lo que fue y pudo haber sido la evolución en la paciente de haberse podido controlar la complicación. Aunque el pronóstico actual es desfavorable, tres grupos de investigación el

https://doi.org/10.18233/apm.v46i3.3188

Interfant francés, el *Japan Langerhans Cell Study Group* (JLSG por sus siglas en inglés) japonés y el *Children Oncology Group* (COG, por sus siglas en Inglés) de Estados Unidos de América trabajan activamente en la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas.[13,14] Indicadores de valor pronóstico en protocolos previos fueron la edad, la carga tumoral y el subtipo *KMT2A-R* o *KMT2A-G*, lo que ha permitido la creación de una clasificación de riesgo. En años recientes se concluyó un ensayo fase 2 que incluyó pacientes con *KMT2A-R* con imagen morfológica M1/M2 al final de la inducción para recibir un ciclo de cito-reducción temprana con Blinatumomab. Se incluyeron 28 pacientes que no presentaron interrupciones durante el tratamiento inicial. Se observó una respuesta completa con EMR negativa en 54% superior al 40% del Interfant-06 al final de la consolidación. Después de 26.3 meses de seguimiento la supervivencia libre de evento a 2 años fue de 81.6% y la supervivencia global fue de 93%. Estos resultados son extraordinarios a la fecha, por lo que se han iniciado proyectos para aplicar 2 ciclos de Blinotumomab antes de TCPH en los niños de peor pronóstico. Un esquema similar parece ser el camino para futuros pacientes con características similares a las de la paciente discutida el día de hoy.

COMENTARIO DE INTEGRACIÓN

Dra. Irlanda Campo Pérez

El caso de esta paciente ilustra de manera contundente los contrastes que aún enfrentamos en la leucemia linfoblástica aguda pediátrica. Desde el inicio, destacar la valoración inicial por dos médicos, incluida una unidad de segundo nivel, sin que se realizarán estudios diagnósticos adecuados ni se ofreciera la atención que la paciente requería. Posteriormente, la presentación clínica sugería una leucemia de riesgo estándar: baja carga tumoral, respuesta favorable a la ventana esteroidea y buena evolución inicial. Sin embargo, el curso clínico fue súbitamente letal, pese al inicio oportuno del tratamiento. Esta contradicción entre lo clínico y lo biológico nos obliga a ir más allá de los factores pronósticos tradicionales.

Los hallazgos anatomopatológicos *postmortem* confirmaron una LLA-B sin infiltración activa al momento del fallecimiento, con una médula ósea en estado de hipoplasia extrema y evidencia de septicemia fulminante. Se identificó *Klebsiella pneumoniae* en múltiples tejidos, en un contexto de inmunosupresión profunda y sin respuesta inflamatoria apreciable, lo que evidencia la vulnerabilidad extrema de estos pacientes durante la inducción. Este patrón abre la puerta al estudio de pacientes con mutaciones genéticas asociadas a toxicidad hematológica exacerbada al ser expuestos a la quimioterapia.

Los estudios moleculares revelaron el verdadero perfil biológico de la enfermedad: una LLA con reordenamiento *KMT2A:AFF1* y mutaciones patogénicas en *NRAS y TP53*, combinación asociada a un subtipo de muy alto riesgo, con gran inestabilidad genómica, alta susceptibilidad a infecciones y escasa respuesta sostenida al tratamiento convencional. Aunque el inicio clínico no sugería agresividad, sabemos hoy que estos perfiles pueden presentar un curso bifásico: una respuesta inicial engañosa seguida de evolución resistente y fatal.

La presencia de dismorfias compatibles con un síndrome trico-rino-falángico añade una dimensión adicional, al sugerir una posible predisposición genética aún no caracterizada completamente, pero potencialmente implicada en el control de la apoptosis y la regulación del crecimiento celular.

En conjunto, este caso nos confronta con la urgente necesidad de fortalecer dos frentes: 1.- por un lado, sensibilizar al personal médico de primer contacto sobre la detección oportuna y la referencia temprana de niños con signos de

posible neoplasia; 2.- por otro, integrar desde el inicio del diagnóstico el estudio transcriptómico de los pacientes con LLA, incluso cuando el fenotipo clínico no sugiera alto riesgo. Asimismo, refuerza la importancia de avanzar hacia estrategias terapéuticas personalizadas, como la inmunoterapia temprana, especialmente en pacientes con reordenamientos del gen *KMT2A*. La medicina de precisión ya no es una promesa del futuro, sino una herramienta urgente en el presente, ante casos como este, donde la biología supera nuestras expectativas clínicas y terapéuticas.

REFERENCIAS

1. Seif AE. Pediatric leukemia predisposition syndromes: clues to understanding leukemogenesis. Cancer Genet. 2011;204(5):227-44. doi: 10.1016/j.cancergen.2011.04.005.
2. Perrino MR, Das A, Scollon SR. Update on Pediatric Cancer Surveillance Recommendations for Patients with Neurofibromatosis Type 1, Noonan Syndrome, CBL Syndrome, Costello Syndrome, and Related RASopathies. Clin Cancer Res. 2024;30(21):4834-4843. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1611.
3. Del Castillo V, González-Del Ángel A. (2019). Abordaje del paciente dismorfológico. En V. del Castillo, RD Uranga, G. Zafra (Eds.), *Genética Clínica* (2a ed., pp. 158-162). Manual Moderno.
4. Hsieh TC, Krawitz PM. Computational facial analysis for rare Mendelian disorders. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2023;193(3): e32061. doi: 10.1002/ajmg.c.32061.
5. Maas SM, Shaw AC, Bikker, et al. Phenotype and genotype in 103 patients with tricho-rhino-phalangeal syndrome. Eur J Med Genet. 2015;58(5):279-92. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.03.002.
6. Lüdecke HJ, Schaper J, Meinecke P y et al. Genotypic and phenotypic spectrum in tricho-rhino-phalangeal syndrome types I and III. Am J Hum Genet. 2001;68(1):81-91. doi: 10.1086/316926.
7. Sun Y, Gui T, Shimokado A, Muragaki Y. The Role of Tricho-Rhino-Phalangeal Syndrome (TRPS) 1 in Apoptosis during Embryonic Development and Tumor Progression. Cells. 2013 Jun 27;2(3):496-505. doi: 10.3390/cells2030496.
8. Vogel WH. Li-Fraumeni Syndrome. J Adv Pract Oncol. 2017;8(7):742-746.
9. Öztürk N, Karamık G, Mutlu H, et al. Expanding the clinical and molecular features of trichorhino- phalangeal syndrome with a novel variant. Turk J Pediatr. 2023;65(1):81-95. doi: 10.24953/turkjped.2022.793.
10. Mégarbané A, Mehawej C, Mahfoud D et al. How many phenotypes for the FBXO11 related disease? Report on a new patient with a tricho-rhino-phalangeal like phenotype. Eur J Med Genet. 2024 Jun; 69:104944. doi: 10.1016/j.ejmg.2024.104944. Epub 2024 Apr 26.
11. Qian J, Li Z, Pei K et al. Effects of NRAS Mutations on Leukemogenesis and Targeting of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. Front Cell Dev Biol. 2022 Feb 8; 10:712484. doi: 10.3389/fcell.2022.712484.
12. Chen T, Wei N, Lv W, et al. Analysis of RAS gene mutations in adverse events during first induction chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. Transl Pediatr. 2023 Jan 31;12(1):56-67. doi: 10.21037/tp-22-683.
13. Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, Ishii E, Kohdera U, Sako M, Fujimoto J, Bessho F, Horibe K, Tsunematsu Y, Imashuku S; Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: Results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study. Cancer. 2006 Aug 1;107(3):613-9. doi: 10.1002/cncr.21985. PMID: 16804933.
14. DeVine A, Landier W, Hudson MM, Constine LS, Bhatia S, Armenian SH, Gramatges MM, Chow EJ, Friedman DN, Ehrhardt MJ. The Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers: A Review. JAMA Oncol. 2025 May 1;11(5):544-553. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.6812. Erratum in: JAMA Oncol. 2025 May 1;11(5):570. doi: 10.1001/jamaoncol.2025.1484. PMID: 39976936.

https://doi.org/10.18233/apm.v46i3.3188