

11237

2e
165



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL DE PEDIATRIA; CENTRO MEDICO NACIONAL
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR. SALVADOR JOVITO R.
PROFESOR TITULAR DEL
CURSO

DR. AUGUSTO MERCADO CRUZ
JEFE DE ENSEÑANZA

Leucemia Linfoblástica aguda en niños

TESIS DE POSTGRADO

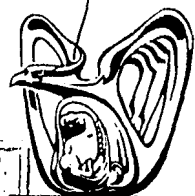
Curso de Especialización en Pediatría médica

Dr. LUIS TORRES RODRIGUEZ

ASESOR
TESISTA

México, D.F.

1986



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I. M. S. S. C. M. N.
HOSPITAL DE PEDIATRIA
JUL 1986
DEPTO. DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

- I.- RESUMEN
- II.- OBJETIVOS
- III.- INTRODUCCION
- IV.- FISIOPATOLOGIA
- V.- CLASIFICACION
- VI.- CUADRO CLINICO
- VII.- DIAGNOSTICO
- VIII.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
- IX.- FACTORES PRONOSTICO
- X.- TRATAMIENTO
- XI.- PERSPECTIVAS DE DESARROLLO
- XII.- BIBLIOGRAFIA

I. RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad maligna de los órganos hemopoyéticos; ocupa en nuestro medio un lugar entre las 5 causas de muerte en niños de 5 a 14 años. Su etiología aún no se ha establecido, se sugieren factores constitucionales y adquiridos tales como alteraciones cromosómicas, procesos virales y otros agentes externos. Estudios de inmunología, bioquímica y citogenética han permitido un mejor entendimiento de la naturaleza de padecimiento. Las nuevas modalidades terapéuticas -- aunadas a estudios protocolizados de los pacientes han permitido lograr una mayor supervivencia con posibilidades de curación o de remisión prolongada.

II. O B J E T I V O S

Las leucemias en nuestro país aunque no son problemas de salud en hospitales de concentración, constituyen la primera causa de neoplasia. Y hasta hace algunos años constituía una enfermedad necesariamente mortal. Actualmente y sobre todo en el caso de Leucemia Linfoblástica Aguda en el niño esta situación ha cambiado, habiéndose logrado obtener porcentajes altos de remisión y posibilidades de curación en más del 50% de los casos. Los objetivos que integran esta revisión son los siguientes:

1. Hacer conocer al cuerpo médico no especializado, que la leucemia linfoblástica aguda no es una enfermedad invariablemente mortal.

2. Conocer los conceptos actuales sobre la fisiopatología de la enfermedad y los métodos modernos de clasificación de la leucemia linfoblástica aguda en el niño.

3. Establecer rutas clínicas de diagnóstico y tratamiento.

4. Revisar las modalidades terapéuticas -- existentes en la leucemia linfoblástica aguda -- del niño.

III. INTRODUCCION

Las neoplasias son una causa importante de mortalidad en la edad pediátrica. En nuestro medio se encuentran entre las 5 causas de muerte, en niños de 5 a 14 años. En los países desarrollados son la segunda causa de mortalidad, tan sólo excedida por los accidentes.

Las leucemias agudas constituyen el grupo de enfermedades neoplásicas más frecuentes en la población pediátrica. (1)

Se define la leucemia aguda como una enfermedad maligna de los órganos hemopoyéticos que se caracteriza por la proliferación anormal de leucocitos inmaduros que producen infiltración generalizada de la médula ósea, sustituyendo la hemopoyesis normal de la misma, e infiltrando el resto de los órganos linfopoyéticos y, practicamente toda la economía.

Antes del desarrollo de la quimioterapia moderna, las leucemias agudas en cualquiera de sus formas, eran enfermedades de evolución rápidamente fatal. Actualmente todas son tratables y casi la mitad con posibilidades de curación o remisión prolongada. En el caso de la leucemia linfoblástica aguda, 65 a 70% de los niños permanecerán en remisión completa continua 5 años después de establecido el diagnóstico.

Se calcula que 85% de los pacientes que sobreviven de 3 a 5 años sin haber presentado recidiva de la médula ósea o extramedular permanecerán en remisión continua y pueden considerarse curados, suponiendo que la duración de la

vida será normal sin que ocurran recurrencias tardías ni otro tipo de neoplasia años después. (2)

El dramático cambio en la mejoría ha sido resultado de los trabajos de investigación de pioneros como Farber, Frei, Pinkel, Skipper y otros cuyos estudios permitieron un mejor entendimiento de la patofisiología de las leucemias.

El desarrollo histórico del tratamiento de esta enfermedad comienza en 1948 con Farber -- quien empleo antagonistas del ácido fólico. A mediados de los años 60, se introdujo la utilización de quimioterapia combinada y radioterapia. En los años 70 la literatura mundial reporta remisiones completas a 5 años ó más en la mitad de los niños. (3)

La incidencia anual de nuevos casos de leucemia en niños según diversos reportes es de -- 2500 en los Estados Unidos; así pues, de los -- 7000 nuevos casos calculados de cáncer pediátrico diagnosticados al año, 2100 serán leucemia linfoblástica aguda, ya que estas constituyen -- 80 a 85% de los casos. (4)

La incidencia real en nuestro país se desconoce ya que no contamos con cifras estadísticas apropiadas; sin embargo, en el Hospital de Pediatría del CMN, las leucemias constituyen el 40% de todas las neoplasias que se atienden en el mismo. Correspondiendo un 75% de los casos al tipo linfoblástico aguda.

IV.- FISIOPATOLOGIA

La etiología de las leucemias se desconoce. En general la enfermedad resulta de una desenfrenada proliferación de precursores hemopoyéticos inmaduros que se originan en alguno, -- sino en todos los casos, de daño en el progenitor hemopoyético. (2)

La célula madre totipotencial hemopoyética es la progenitora de todos los elementos nucleados identificables en la médula ósea. Su primera descendencia la constituyen las células madre comprometidas. La CFU-L dará origen a la serie linfoide. La CFU-S que se subdividirá en las diferentes células que darán origen a los eritrocitos, plaquetas y serie granulocítica. (cuadro 1)

La teoría de la expansión clonal define a las células progenitoras como células que son capaces de autorenovación y a su vez, de dar origen a células que sufrieran un proceso de maduración progresiva y específico que las convertirá en elementos celulares reconocibles del sistema hemopoyético. Las células madre progenitoras son relativamente pocas en número y morfológicamente no reconocibles. (3)

Varios autores piensan que la mayoría de los casos de leucemia surgen de una única mutación en un progenitor capaz de expandirse por autorenovación indefinida, lo que da origen a precursores pobremente diferenciados. Estos precursores tendrán la capacidad de dividirse continuamente a semejanza de sus contrapartes normales pero no de maduración, ésto trae como consecuencia un aumento progresivo de blastos -

leucémicos que se incrementan continuamente.

En esta teoría se predice que en el caso de leucemia linfoblástica aguda, no todos los progenitores hemopoyéticos serán leucémicos, al contrario de algunos casos de leucemia mieloblástica aguda en el cual la mutación pudiera ocurrir en la célula madre totipotencial. De cualquier manera la presencia de blastos tendrá una importancia clínica ya que estos se dividen, migran, invaden y matan al paciente.

Desafortunadamente la teoría de la expansión clonal no es factible de confirmación en este momento, debido a que no es posible medir con seguridad la población de progenitores leucémicos; y finalmente no explica el origen y desarrollo de las células leucémicas. (3,6).

Por otra parte los estudios modernos de citogenética han permitido establecer una serie de conceptos en relación a alteraciones cromosómicas que apoyan la teoría clonal y establecen una relación con la genesis del cáncer. Entre estos conceptos esta el de neoplasia, que la entiende como un proceso que se desarrolla a partir de la transformación de material genético. Este concepto se remonta al año de 1916, cuando Boveri refirió que la célula primordial de un proceso neoplásico es una célula somática, la cual resulta de un complejo cromosómico alterado. (6)

El estudio de alteraciones cromosómicas en pacientes con leucemia aguda se inicio en los años 50, con las descripciones de Ford, Jacobs y Lajtha. Y actualmente está aceptado que las anomalías cromosómicas son características de -

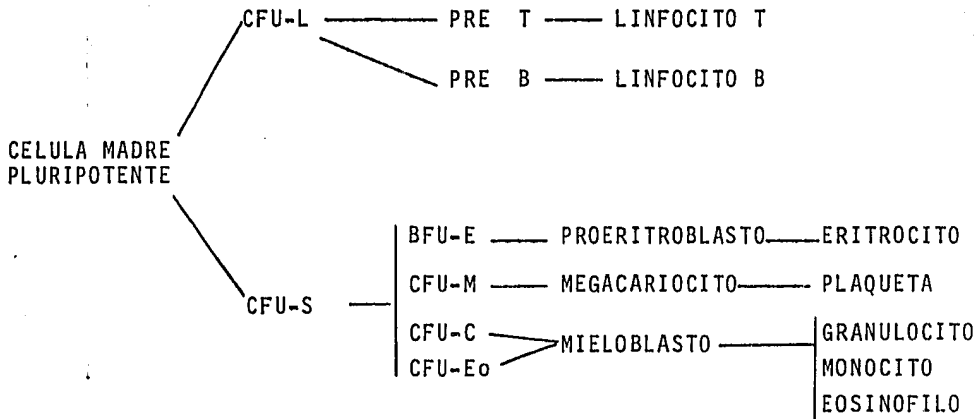
células malignas e indican que tienen el mismo origen (teoría clonal). Estos estudios han --
aportado las siguientes observaciones. Existen alteraciones cromosómicas de carácter constitucional, tales como el Síndrome de Down, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, ataxia telangiectasia; en los cuales se han observado una --
mayor incidencia de leucemia, en relación al --
resto de la población, lo que habla en favor de una relación entre la presencia de una cromosomopatía y leucemia. (7) Otro aspecto de interés es la incidencia de leucemias en agregaciones familiares, lo que traduce una alteración en la función inmune. (8)

Por otra parte cambios cromosomales específicos no debidos a la casualidad, se han observado aproximadamente en la mitad de los casos de leucemia aguda. En este caso la situación es mucho más compleja, pues como se mencionó las anormalidades cromosómicas sólo están --
presentes en el 50% de los casos y pareciera indicar que estas anormalidades son secundarias --
al estado maligno sin tener un significado real; sin embargo, la presencia de alteraciones cromosómicas pudiera no ser detectada con las técnicas habituales y en consecuencia la mutación --
será el paso inicial para el desarrollo de leucemia. Este concepto se fundamenta en el hecho ya conocido de que síndromes como ya mencionados de Bloom, Fanconi, etc. se caracterizan por inestabilidad cromosomal y en mayor incidencia de leucemia.

Finalmente el uso experimental de virus --
(oncovirus) para transformar células normales --
en células neoplásicas a través de la introducción de su propio genoma en el genoma celular --
de la célula huésped se ha demostrado que condi

cionan alteraciones cromosómicas que contienen la fracción oncogénica. (9)

A pesar de que el papel de las alteraciones cromosomales en la leucemogénesis no ha sido completamente aclarado en la leucemia linfoblástica aguda tanto del niño como del adulto estudios citogenéticos han demostrado presencia del cromosoma Filadelfia +, anormalidades en los cromosomas 8/14, translocaciones T (4q-;11q+) 6q-, además de hipodiploidia, pseudodiploidia e hiperdiploidia. También han mostrado jugar un papel importante en la obtención de remisión completa duración de la misma y sobrevida. (10)



ESQUEMA I. MODELO HIPOTETICO DEL PROGENITOR NORMAL LINFO Y HEMOPOYETICO. (2)

V. C L A S I F I C A C I O N .

La leucemia linfoblástica aguda desde su primera descripción por Virchow en 1846 se intentó clasificar sobre parámetros morfológicos. Esto trajo como consecuencia que cada grupo de estudio introdujera sus propios criterios morfológicos de clasificación lo que condujo a que existieran varias clasificaciones para esta entidad y desde luego a confusión.

En 1975 se reunió un grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) con el fin de establecer criterios únicos de clasificación basándose en criterios puramente morfológicos es clasificada la leucemia linfoblástica aguda en 3 subgrupos conocidos como L1, L2 y L3. (11)

En el sistema de FAB los linfoblastos pequeños con cromatina nuclear homogénea, con nucleolo poco aparente o no visible, con escasa cantidad de citoplasma son denominados tipo L1. Linfoblastos grandes, heterogeneos, con presencia de uno o más nucleolos, con citoplasma más abundante se designan como tipo L2. Linfoblastos grandes y homogéneos, con uno o más nucleolos prominentes y con vesículas, con un citoplasma fuertemente basofilo con vacuolizaciones como tipo L3. Dentro de esta clasificación de la leucemia linfoblástica aguda del niño corresponde un 84% para el tipo L1, un 15% para la morfología tipo L2, y para el tipo L3 un 1%. (1,2)

Recientes reportes de estudios multicéntricos, que incluyeron una meticulosa revisión de la morfología indican que el sistema de FAB puede ser correlacionado con el pronóstico. La du

FIG. 2 CLASIFICACION MORFOLOGICA DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN EL NIÑO:

CARACTERISTICA CITOLOGICA	L1	L2	L3
TAMAÑO CELULAR	PEQUEÑAS	GRANDES Y HETEROGENEAS	GRANDES Y HOMOGENEAS
CROMATINA NUCLEAR	HOMOGENEA	VARIABLE HETEROGENEA	HOMOGENEA
NUCLEOLO	NO VISIBLE PEQUEÑO	UNO O MAS GRANDES	PROMINENTES UNO O MAS VESICULADOS
CITOPLASMA	ESCASO	VARIABLE	ABUNDANTE, BASOFILO. CON VACUOLISACIONES

(1.11)

ración de la remisión es bastante mayor en niños con morfología L1, que en los que tienen morfología L2. Otros autores han comprobado que la leucemia linfoblástica con morfología L2 ó L3 tienen un pronóstico malo. (12)

La clasificación del grupo FAB por su correlación con el pronóstico ha sido casi universalmente aceptada. En los últimos años ha sufrido algunas modificaciones sin perder su carácter básico.

En la actualidad las técnicas de citología, inmunología y bioquímica han permitido una mejor caracterización de la leucemia linfoblástica aguda. (13)

El desarrollo de la inmunohematología ha permitido el desarrollo de marcadores inmunológicos, los cuales han hecho posible el subclasificarla en 3 grupos fenotípicos. (14) Las leucemias de células B son extremadamente raras en niños y este diagnóstico es hecho cuando los blastos contienen en su superficie inmunoglobulinas (sIg), aconteciendo aproximadamente en un 3%. La segunda subclase, leucemia de células T, se presenta en un 15 a 20% de los casos. Los linfoblastos T pueden tener receptores para eritrocitos de carnero. El resto de los casos son presentados en la subclasificación como leucemias de células no-T ó células nulas. En muchos casos de éste último tipo de leucemia, los blastos contienen en su superficie antígeno Ia, y en aproximadamente 20% de los casos éstas células contienen inmunoglobulinas intracitoplasmáticas. Estos casos son llamados leucemias de células Pre-B. (15,16) Algunos autores refieren que muchas de las leucemias de células nulas surgen de un progenitor o precursor que es normalmente encontrado junto a la vía de maduración entre la unidad formadora de colonias linfoides (CFU-L) y los progenitores maduros de células B. En muy raros casos es posible demostrar ambos marcadores T y B en las mismas células. Esto puede surgir de la misma unidad formadora de colonias linfoides.

El desarrollo de heteroanticuerpos a células leucémicas y más recientemente el desarrollo de anticuerpos monoclonales con la técnica de hibridoma que reaccionan con antígenos de superficie específicos permiten el reconocimiento adicional de subtipos de la enfermedad. Cuadro 3. La leucemia de células nulas reacciona con antisueros hetero o monoclonales directamente contra las partes de la región Ia. normal, y la mayoría de estos reaccionan también con un anticuerpo monoclonal recientemente descubierto que puede definirse como un antígeno que es parte de una familia de glucoproteínas de superficie celular encontradas en células normales y malignas. Este antígeno previamente se consideró ser menos específico cuando fue identificado con heteroantisueros, denominado como antígeno común de la leucemia aguda (CALLA), porque se encontró en los blastos de la mayoría de los niños con leucemia linfoblástica aguda de células nulas. La subclasificación serológica de las leucemias de células T es ahora mucho más compleja porque los heteroantisueros preparados con linfocitos tímicos humanos o con linfoblastos T leucémicos anteriormente usados en la clasificación celular comienzan a reemplazarse por anticuerpos monoclonales que reaccionan únicamente con timocitos o células T de sangre periférica normal. (14)

En contraste con los métodos inmunohematológicos, el análisis de marcadores enzimáticos con extractos purificados de células leucémicas ha permitido conocer algunas funciones específicas de las células leucémicas. Entre estos marcadores tenemos la deoxinucleotidil transferasa terminal (TdT), la cual cataliza la formación de la secuencia del DNA en la au-

sencia de una matrix del mismo; presenta fuerte positividad en la leucemia linfoblástica aguda de células T y de células nulas. Otro marcador enzimático importante es la ácido fosfatasa (acP), el cual muestra un patrón muy heterogéneo en los casos de leucemia linfoblástica de células T. (13)

CUADRO 3. CLASIFICACION INMUNOLOGICA DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (13)

ANTIGENOS DE SUPERFICIE	CELULAS T	CELULAS B	CELULAS NULAS	
			Ag COMUN +	Ag COMUN -
Ia	-	+	+	+
HTL	+	-	-	-
E-ROSETAS	+	-	-	-
CALLA	-	-	+	-
sIg	-	+	-	-
cIg	-	-	+	-

VI. CUADRO CLINICO

El cuadro clínico de la leucemia linfoblástica aguda del niño puede ser con menos -- signos agravantes que la leucemia mieloblástica aguda y depende basicamente de la sustitución de la celularidad normal de la médula ósea por células leucémicas y, la extensión de estas a otros órganos. Se encontrará la triada clásica de síndrome anémico, síndrome purpúrico y síndrome infiltrativo asociado o no a leucemia. Habitualmente en el niño la enfermedad aparece en forma insidiosa, los padres mencionan que el niño no ha estado bien en las últimas 4 a 6 semanas y pueden hacer notar la presencia de astenia, adinamia, palidez progresiva, pérdida de peso y asociarla a la presencia de fiebre habitualmente no mayor de 38.5°C ; en la mitad de los casos se pueden observar manifestaciones hemorrágicas del tipo de equimosis y petequias. Las manifestaciones infiltrativas pueden no ser importantes, de existir se caracterizaran por adenopatías; crecimiento del bazo, el cual puede variar desde ser palpable hasta más de 5 cm; con menos frecuencia el hígado puede estar crecido. Otras manifestaciones infiltrativas que pueden estar presentes al momento del diagnóstico que ocurren con menos frecuencia pueden incluir practicamente toda la economía. (2)

Aunque si bien poco menos del 10% de los niños con leucemia linfoblástica aguda tienen complicación clínica a nivel del SNC al tiempo de hacer el diagnóstico, continua siendo el sitio más común de leucemia extramedular. La leucemia del SNC se presenta con signos y síntomas neurológicos difusos o focales. Las manifestaciones más comunmente presentadas son -

las relacionadas al incremento de la presión intracraneana.

La complicación testicular probablemente - surgen de un fenómeno metastásico en el área de santuario; frecuentemente es proporcional a la duración de la sobrevida. La presentación clínica de leucemia testicular es dolor discreto, - crecimiento de 1 ó ambos testículos. La recaída testicular puede ser el primer sitio identificable de leucemia recurrente.

Infiltrados renales son generalmente asintomáticos y descubiertos al tiempo del diagnóstico como un crecimiento renal determinado por estudios paraclínicos.

La complicación en ovarios es encontrado - en estudios de autopsia en 30% de las niñas con leucemia.

Cerca del 30% de los niños con leucemia -- inicialmente presentan artralgias y dolor óseo. Algunos pacientes pueden tener cambios radiológicos acompañantes del dolor óseo y otros pueden cursar con éstos, sin evidenciar dolor u -- otra manifestación. Estos síntomas pueden ser el resultado directo de infiltración leucémica o por extensión de la cavidad medular.

El tracto gastrointestinal es frecuentemente afectado en la leucemia linfoblástica aguda. La más común manifestación es el sangrado. La infiltración puede resultar en infección y peritonitis.

Hemorragia y papiledema son las más comunes manifestaciones de afección ocular. Infiltrados leucémicos en retina no son comunes y cuando ellos ocurren son asociados con recaída sistémica o enfermedad primaria no controlada.

Una mitad a un tercio de los pacientes -- con leucemia tienen enfermedad cardiaca demostrada en autopsia; Aunque si bien, solo 5% o menos tienen síntomas.

Las complicaciones pulmonares en la leucemia son más a menudo de origen infeccioso, aunque infiltrados leucémicos pueden ocurrir.

Laboratorio

El laboratorio clínico puede proporcionar un amplio espectro de anormalidades en el momento de establecer el diagnóstico. Generalmente la biometría hemática muestra concentración disminuida de hemoglobina y plaquetas. La mayoría de los pacientes cursan con cuenta total de leucocitos normal o disminuida, pero la cuenta de neutrofilos absolutos será baja. -- Aproximadamente un tercio de los casos -- con cuenta de leucocitos alta, con cifras que varían desde 5,000 hasta más de 100,000. Las células predominantemente en sangre periférica podrán ser linfoides con características de linfoblastos. La médula ósea puede ser difícil de obtenerse, pero en la mayoría de los casos se obtendrá material en el cual se observará con las tinciones de Romanowski, una población uniforme de blastos de la serie linfoide. Las tinciones de histoquímica mostrarán positividad al PAS; y las tinciones de peroxidasa y sudan negro serán negativas. (1,2)

VII. D I A G N O S T I C O .

El diagnóstico se establecerá en base al cuadro clínico y el hallazgo de una médula ósea infiltrada por blastos de estirpe linfoide. Estudios complementarios incluirán pruebas de funcionamiento hepático, urea, creatinina y ácido úrico; examen general de orina, fonfo de ojo y examen de líquido cefalorraquídeo; radiografías de tórax, cráneo y huesos largos. (1,14)

VIII. D I A G N O S T I C O D I F E R E N C I A L

Una cuidadosa historia y examen físico, - también como un examen de la sangre periférica y médula ósea resulta en el diagnóstico de leu-cemia en aproximadamente 90% de los casos. Auñ que si bien, para el 10% de los casos difíci-- les otros diagnósticos deben ser considerados y sistemáticamente excluidos. Estos incluyen la púrpura trombocitopénica idiopática, neuro- blastoma, artritis reumatoide juvenil, anemia aplástica, mononucleosis infecciosa, linfoma - de tipo no Hodgkin, retinoblastoma, infección por citomegalovirus, toxoplasmosis, y varias - infecciones que resultan en reacciones leuce-- moides o neutropenia. (1)

IX. FACTORES PRONOSTICO

En fecha reciente, el Grupo de Estudio de Cáncer en el niño, otros grupos de colaboración y centros mayores de cáncer pediátrico en Estados Unidos y Europa establecieron 6 factores -- pronóstico para predecir la duración de la remisión y la supervivencia: número inicial de leucocitos, linfadenopatías, edad, hemoglobina, -- sexo y número de plaquetas. Contribuyendo en un 97% a la predicción de pronóstico bueno o -- malo. (12,17) Tomando en consideración a la -- edad y número inicial de leucocitos que son los 2 factores pronóstico más importantes, surgie-- ron 3 grupos de pronóstico en un estudio de 724 pacientes tratados con un esquema semejante de remisión y quimioterapia de sostén; El 27% de -- los pacientes fue de buen pronóstico. Todos se caracterizaron por tener una edad entre los 3 y 7 años y un número inicial de leucocitos infe-- rior a $10 \times 10^9/l$. El 90% de este grupo permaneció en remisión continua 4 años o más después -- del diagnóstico. 54% correspondieron a los pa-- cientes de riesgo intermedio, se caracterizaron por una edad de menos de 3 años o más de 7 años, con una cuenta de leucocitos entre 10 y $50 \times 10^9/l$. En el grupo de riesgo alto quedó el restante -- 19%, su edad fue de menos de 2 años y más de 7 años, con una cuenta inicial de leucocitos supe-- rior a $50 \times 10^9/l$. Los factores pronóstico son -- de utilidad máxima para identificar subgrupos -- de pacientes de riesgo alto en lo que se refie-- re a recidiva de tratamiento temprano y muerte posterior. Los protocolos actuales incluyen es-- tratificación de pacientes al hacer el diagnós-- tico y adaptación de la terapéutica según el -- grupo pronóstico a que pertenesca el niño. -- (18,2)

CUADRO 6. FACTORES PRONOSTICOS EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA:

FACTOR	FAVORABLE	DESFAVORABLE
DEMOGRAFICOS		
EDAD	3 a 7 años	-2, +10 años
RAZA	Caucásica	Negra
SEXO	Femenino	Masculino
CARGA LEUCEMICA		
No. inicial de leucocitos	$-10 \times 10^9 / l$	$+50 \times 10^9 / l$
Adenopatía	No hay	Hay
Enfermedad del SNC al hacer el diagnóstico	No hay	Hay
Hemoglobina	$-7g / 100ml$	$+10g / 100ml$
Número de plaquetas	$+100 \times 10^9 l$	$-100 \times 10^9 l$
Masa mediastínica	No hay	Hay
MORFOLOGIA E HISTOQUIMICA		
Linfoblastos	L1	L2 ó L3
Coloración PAS	+	-
Cromosoma pH	No hay	Hay
FACTORES INMUNOLOGICOS		
Inmunoglobulinas	Normales	Disminuidas
Marcadores de Superficie	LLA C. <u>NU</u>	Células T ó B
RE-ACCION AL TRATAMIENTO DE INDUCCION	LAS $-5\% \text{ BLASTOS}$	$+25\% \text{ BLASTOS}$

TRATAMIENTO

Considerando que la mejoría constante en la supervivencia global es la meta actual de la oncología pediátrica, es difícil establecer un patrón estático de tratamiento, en este campo - dinámico en constante evolución.

Los síntomas de la leucemia aguda son debidos a la acumulación de precursores linfoides y hemopoyéticos pobremente diferenciados, que invaden órganos, particularmente médula ósea, sangre periférica, hígado, bazo, cerebro. La fatal pancitopenia resulta del reemplazo medular y probablemente de la supresión de los progenitores hemopoyéticos normales.

El propósito de la terapéutica es erradicar la invasión de los precursores leucémicos y sus progenitores, y conservar a los progenitores normales.

La terapia en la leucemia linfoblástica aguda se divide en 3 fases: inducción de la remisión, en la cual el acumulo de linfoblastos malignos es rápidamente destruido y se recupera la hemopoyesis normal. Esta es seguida por profilaxis al SNC y finalmente por tratamiento en la remisión, con la finalidad de destruir las células leucémicas remanentes, y prevenir la -- recurrencia. (20)

Inducción de Remisión

La fase inicial del tratamiento, inducción de remisión, es designada a destruir el mayor número de células leucémicas tan rápidamente -- como sea posible conservar las células hemopoyéticas normales y restablecer rápidamente la hemopoyesis. Las combinaciones óptimas de agen--

tes activos para producir remisión completa -- son selectivamente citolíticos para células -- leucémicas, con mecanismo de acción inespecífico para el ciclo celular y tienen efecto supresor escaso o ninguno sobre los precursores hemopoyéticos normales. La combinación de vincristina con prednisona puede producir remisión completa en cerca de 85 a 90% de los pacientes pediátricos. La adición de otra droga, usualmente la L-asparginasa o una antraciclina, puede incrementar la proporción de pacientes -- quienes entran a la remisión y puede también -- disminuir el grado de recaídas. Una revisión -- de la experiencia del Hospital de los Niños -- St. Jude sugiere que la remisión es más prolongada en estudios en los cuales han incorporado un tercer agente durante la inducción o en el período de consolidación. Regímenes más energéticos se acompañan con mayor frecuencia de infecciones y efectos tóxicos durante la inducción. (21)

En la mayor parte de los grupos informados, no se ha comprobado que sea beneficioso -- el tratamiento de consolidación inmediatamente después de lograr la remisión completa. Sin -- embargo un estudio reciente, en el cual se empleó consolidación con metrotexate intravenoso e intratecal, dosis altas de ciclofosfamida y L-asparginasa, fue bastante mejor que el tratamiento estándar de sostén sin terapéutica de -- consolidación en niños con factores de mal pronóstico. (22)

Profilaxis del Sistema Nervioso Central.

El adelanto más importante, considerando aisladamente, en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda ha sido la profilaxis al -- SNC, cuya finalidad es erradicar microfocos --

tes activos para producir remisión completa -- son selectivamente citolíticos para células -- leucémicas, con mecanismo de acción inespecífico para el ciclo celular y tienen efecto supresor escaso o ninguno sobre los precursores hemopoyéticos normales. La combinación de vincristina con prednisona puede producir remisión completa en cerca de 85 a 90% de los pacientes pediátricos. La adición de otra droga, usualmente la L-asparginasa o una antraciclina, puede incrementar la proporción de pacientes quienes entran a la remisión y puede también disminuir el grado de recaídas. Una revisión de la experiencia del Hospital de los Niños -- St. Jude sugiere que la remisión es más prolongada en estudios en los cuales han incorporado un tercer agente durante la inducción o en el período de consolidación. Regímenes más enérgicos se acompañan con mayor frecuencia de infecciones y efectos tóxicos durante la inducción. (21)

En la mayor parte de los grupos informados, no se ha comprobado que sea beneficioso el tratamiento de consolidación inmediatamente después de lograr la remisión completa. Sin embargo un estudio reciente, en el cual se empleo consolidación con metrotexate intravenoso e intratecal, dosis altas de ciclofosfamida y L-asparginasa, fue bastante mejor que el tratamiento estándar de sostén sin terapéutica de consolidación en niños con factores de mal pronóstico. (22)

Profilaxis del Sistema Nervioso Central.

El adelanto más importante, considerando aisladamente, en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda ha sido la profilaxis al SNC, cuya finalidad es erradicar microfocos --

del padecimiento. A causa de la barrera hematoencefálica eficaz, la mayor parte de los agentes empleados para tratar la leucemia linfoblástica aguda no llegan al SNC, lo cual permite que las células leucémicas proliferen, adquieran resistencia a causa de la concentración baja de fármacos en el líquido cefalorraquídeo y por último den metástasis a la médula ósea y otros sitios periféricos, lo cual causa recidiva sistémica. Aproximadamente 50% de los niños con LAL en remisión tienen la primera recaída en el SNC en la ausencia de un tratamiento profiláctico; y ambos tienen el mismo porcentaje de recaída al SNC después de una segunda remisión si es que no se toman medidas profilácticas.

La irradiación craneoespinal profiláctica, la irradiación craneal con metrotexate intratecal y el metrotexate intratecal dado periódicamente en combinación con terapia intensiva sistémica de tratamiento, demuestran dar una protección contra el desarrollo de leucemia del SNC. Los efectos atribuibles a dicha profilaxis incluyen alteraciones neuroendócrinas, falla intelectual, leucoencefalopatía y alteraciones en la TAC cerebral. (23) Algunos autores concluyen que probablemente el más efectivo método es la irradiación craneoespinal, el cual produce de 0 a 7% de recaídas al SNC, aunque si bien, parece ser el método más tóxico, produciendo moderada a marcada mielosupresión y prolongada depresión de la subpoblación de linfocitos T, lo cual predispone a un incremento en el riesgo de mayores infecciones. Otros estudios refieren que la combinación de irradiación craneal y metrotexate fue muy eficaz. La morbilidad aguda y tardía de tal tratamiento ha demostrado que los pacientes toleran su uso continuo. Aunque, si bien, la mayor incidencia de altera-

ciones en el aprendizaje en pacientes menores de 5 años, también como el reporte de una segunda neoplasia, son alteraciones que requieren una continua reevaluación de modalidades terapéuticas alternativas. (24,25).

Tratamiento de Mantenimiento

La finalidad de esta fase del manejo de LAL es el emplear combinaciones farmacológicas múltiples para controlar la enfermedad, disminuir el riesgo de que aparezcan clonas farmacoresistentes e impedir las recidivas de la médula ósea y extramedulares sin provocar inhibición grave de la médula ósea ni del sistema inmunitario.

En muchos regímenes se emplea tratamiento de refuerzo con pulsos periódicos dados cada 4 a 4 semanas de vincristina, prednisona con L-asparaginasa o sin ella, terapéutica que parece ser beneficiosa. La terapia de mantenimiento usualmente consiste en la administración diaria de 6 mercaptopurina y metrotexate semanal. Otros regímenes incluyen tratamiento intensivo continuo, intermitente y cíclico. A pesar de estas variaciones en los esquemas de manejo los agentes añadidos han aumentado la morbilidad y el efecto tóxico, sin cambiar de manera importante la duración de la remisión y la supervivencia. Ya que ningún regimen destruye efectivamente los progenitores leucémicos en más de un 50% de los casos. (26).

La continuación del tratamiento en la remisión es poco entendida y grandemente controversial. La duración óptima permanece incierta, sin embargo algunos reportes establecen el

concepto que no es necesario una terapia continua por más de 3 años. El riesgo de recaída -- después de la cesación de la quimioterapia es mayor en el primer año. Se afirma que un niño con leucemia linfoblástica aguda puede considerarse curado sino ocurre recidiva en términos -- de 2 años después de haber suspendido la terapéutica. (27)

Otro punto medular dentro del tratamiento, es el de las recaídas extramedulares, ya que la supervivencia media después de recidiva aislada de la médula ósea, testicular o del sistema nervioso central en niños con terapia de mantenimiento, es de 10 a 20 meses. Estos casos requieren de reinducción de remisión y posterior a ello terapia de mantenimiento. (28)

Existe controversia en relación al empleo de inmunoterapia activa con bacilos de Calmette Guérin, en niños en quienes se suspendió la quimioterapia, ya que varios reportes no han comprobado su efecto beneficioso. (29) Así también la utilidad de un trasplante de médula ósea de hermanos o progenitores HLA idénticos y compatibles en cuanto a cultivo de linfocitos, ha demostrado su utilidad máxima en paciente de alto riesgo y con recidiva temprana. (30)

XI. PERSPECTIVAS DE DESARROLLO

En los últimos 10 años ha habido una franca mejoría de la supervivencia de los niños con leucemia linfoblástica aguda, esto debido a una mejor comprensión de la naturaleza de dicha neoplasia. Sin embargo queda un amplio campo de investigación en prácticamente cada uno de los puntos tratados, por lo que es de esperarse que en el futuro se presente una mayor sobrevida al conocer con más precisión la biología celular de la enfermedad.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Smithson WA, Gilchrist GS, Burgert EO. Childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer* -- 1980; 30: 158-177.
2. Miller DR. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Clin North Am* 1980; 2: 273-295.
3. Sallan SE, Weinstein HJ, Nathan DG. The childhood leukemias. *J Pediatr* 1981; 99: 676-688.
4. Freireich EJ, Keating M, Cabanillas F, Barlogie B. The hematologic malignancies. *Cancer* 1984; 54: 2741-2749.
5. Fialkow PJ. Clonal origin of human tumors. - *Biochim Biophys Acta* 1976; 458: 283-286.
6. Croce CM, Koprowski H. La genética del cáncer humano. *Sci Am* 1982; 68-77.
7. Berger R. The chromosomes in hematology. *Cancer Genetics* 1981; 4: 69-88.
8. Kato S, Tsuji K, Koide C y col. Familial -- leukemia. *Am J Dis Child* 1983; 137: 641-644.
9. Nienhuis AW. Genetic mechanisms in neoplasia. *Blood* 1984; 64: 949-950.
10. Suarez C, Miller DR, Steinherz PG, Melamed - MM. DNA and RNA determination in 111 cases - of childhood acute lymphoblastic leukaemia - (ALL) by flow cytometry. *Br J Haematol* 1985; 60: 677-686

11. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT y col. - Proposals for the classification of acute leukaemias. Br J Haematol 1976; 33: 451-459.
12. Miller DR, Leikin S, Albo V y col. Prognostic factors and therapy in acute lymphoblastic leukemia of childhood : CCG-141. - Cancer 1983; 51: 1041-1049.
13. Gaedicke G, Drexler HG. The use of enzyme marker analysis for subclassification of acute lymphocytic leukemia in childhood. - Leukemia Res 1982; 6: 437-448.
14. Chessells JM. Acute lymphoblastic leukemia. Semin Haematol 1982; 19: 155-171.
15. Vogler LB, Crist MM, Bockman DE, Pearl ER, Lawton AR. Pre-B cell leukemia. N Engl J Med 1978; 298: 872-878.
16. Spier CM, Kjeldsberg CR, O'brien R, Marty J. Pre-B cell acute lymphoblastic leukemia in the newborn. Blood 1984; 64: 1064-1066.
17. Simone JV, Verzosa MS, Rudy JA. Initial -- feature and prognosis in 363 children with acute lymphocytic leukemia. Cancer 1975; - 36: 2099-2118.
18. Clausen N, Scheibel E, Nyboe J. Prognostic factors for relapse-free survival in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Scand J Haematol 1984; 33: 295-300.
19. Frei E, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia: treatment. Cancer 1978; 42: 828-838.

20. Ortega JA, Nesbit ME, Donaldson MH, y col. L-asparaginase, vincristine and prednisone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia. *Cancer Res* 1977; 37: 535-540.
21. Willemze R, Rossum JV, Haanen C. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia in adolescents and adults. *Scand J Haematol* 1980; 24: 421-426.
22. Inati A, Sallan SE, Cassady JR y col. Efficacy and morbidity of central nervous system prophylaxis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1983; 91: 297-303.
23. Muriel FS, Pavlovsky S, Vergara B y col. - Comparison of central nervous system prophylaxis with cranial radiation and intrathecal methotrexate versus intrathecal methotrexate alone in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1983; 62: 241-250.
24. Pinkerton CR, Chessells JM. Failed central nervous system prophylaxis in children with acute lymphoblastic leukaemia: treatment and outcome. *Br J Haematol* 1984; 57: 553-561.
25. Muriel FS, Pavlovsky S, Vergara B y Col. - Alternating pulses of vincristine-prednisone with cytarabine-cyclophosphamide versus vincristine-prednisone in the maintenance therapy of acute lymphoblastic leukemia. - *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 581-586.
26. Kay HEM. Testicular infiltration in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1983; 53: 537-542.

27. Moe PJ. Cessation of therapy in childhood - leukemia. Acta Paediatr Scand 1978; 67: 145-149.
28. Stryckmans PA, Otten J, Delbeke MJ y col. - Comparison of chemotherapy with immunotherapy for maintenance of acute lymphoblastic leukemia in Children and adults Blood 1983; 62: 606-615.
29. Dinsmore R, Reid A, Gulati S y col. Allogeneic Bonemarrow transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia. Blood -- 1983; 62: 381-388.