

11242

2
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital General Centro Médico "La Raza"
Instituto Mexicano del Seguro Social

**HALLAZGOS EN TOMOGRAFIA COMPUTADA DE CRANEO EN
PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA
AGUDA EN EL MOMENTO DE SU DIAGNOSTICO.**

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN RADIODIAGNOSTICO
p r e s e n t a
DR. JESUS RICARDO ALVA CASASOLA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Asesor: DRA. ADRIANA HORTA
DR. JUAN MANUEL MORENO

Médicos adscritos al Servicio de Tomografía Computada
del H.G.C.M. "La Raza"



I.M.S.S

México, D. F.

1992



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 .

TITULO.....	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
OBJETIVO DEL ESTUDIO.....	14
HIPOTESIS.....	15
VARIABLES.....	15
INDICADOR DE LAS VARIABLES.....	16
DISEÑO EXPERIMENTAL.....	16
MATERIAL Y METODOS.....	16
METODOLOGIA.....	18
ANALISIS ESTADISTICO.....	19
CONSIDERACIONES ETICAS.....	19
CRONOGRAMA DEL TRABAJO.....	19
RESULTADO.....	20
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFIA.....	35

"HALLAZGOS EN TOMOGRAFIA COMPUTADA DE CRANEO
EN PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTI_
CA AGUDA EN EL MOMENTO DE SU DIAGNOSTICO!"

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es una enfermedad hematopoyética maligna que aparece predominantemente en los niños. Resulta del crecimiento de un tipo anormal de leucocito no granular en los tejidos hematopoyéticos, particularmente en la médula ósea, bazo y ganglios linfáticos.

INCIDENCIA. La LLA tiene un pico de incidencia de los 2 a los 20 años de edad y un segundo ascenso de frecuencia desde la mediana edad en adelante, se considera aún la enfermedad maligna más común de la infancia y la causa de muerte principal en el grupo de edad pediátrico (10,15).

Su frecuencia es mayor en niños que viven en países industrializados y en las zonas urbanas.

ETIOLOGIA. La genesis de la leucemia linfocítica aguda en niños permanece en el misterio, se considera se trata de un factor multicausal, mencionándose factores hereditarios, hemopatías adquiridas, irradiación (factor leucemógeno más concluyentemente identificado en los seres humanos), exposición a sustancias químicas y virus (10), sin embargo, existe una hipótesis que propone que los linfoblastos son células linfoideas primitivas de proliferaciones clonales, fenotípicamente heterogéneos. Estas células son detenidas en varios estadios de la vía normal de diferenciación y son definibles biológicamente (9).

CARACTERES CLINICOS. Contrariamente a la situación predominante hace algunos años, ahora el diagnóstico de LLA se establece antes de que se hayan desarrollado signos y síntomas flagrantes de la enfer-

medad. Entre las molestias generales más comunes se incluyen: malestar, fatiga, adelgazamiento, palidez, equimosis y hemorragia; linfadenopatías superficiales, esplenomegalia, hepatomegalia, dolores oseos, trastornos en la marcha y alteración de la sensibilidad acompañada de tumefacción en las articulaciones.

El comienzo de la LLA es generalmente agudo y el curso de la enfermedad es constantemente progresivo.

LEUCEMIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. La leucemia del sistema nervioso central (SNC) puede presentarse como la primera clave diagnóstica de la existencia de leucemia en el momento de establecer el diagnóstico (2%). Caracterizada clínicamente por el aumento de la presión intracraneana, con parálisis nerviosa, particularmente de los pares craneales V, VI, VII, VIII y IX. (10).

La infiltración leucémica del sistema nervioso central (leucemia del SNC o leucemia meníngea) es considerada por algunos autores como complicación y para otros es el resultado directo del crecimiento leucémico y su difusión, ésta se puede desarrollar gradualmente o bien aparecer de manera brusca durante períodos de remisión cuando no existen otros datos de enfermedad.

La leucemia meníngea ocurre con mayor frecuencia en niños que en adultos, en el sexo masculino en relación de 2:1 y más a menudo en la leucemia linfocítica que en otros tipos de leucemia, independientemente de la edad (10).

El riesgo de leucemia meníngea declarada ha sido estimado en 3.1% por mes para los primeros 24 meses y en 2% por mes posteriormente en niños con leucemia aguda (10,14).

Así también la leucemia del SNC es uno de los sitios más comunes de recaída en los niños, desarrollándose en más del 50% de -- los pacientes que sobreviven 2 años o más (13,15).

La incidencia clínica y necrópsica total de la leucemia meníngea es de 74% y la frecuencia como causa de muerte es considerada de sólo el 5%, encontrándose dentro de la tercera causa más frecuente de morbilidad de la leucemia aguda (infiltración celular - leucémica extramedular) (10).

FACTORES. La incidencia de leucemia del SNC es inversamente correlacionada con la cuenta de plaquetas en el momento del diagnóstico inicial de leucemia y directamente correlacionada con la cuenta total de leucocitos y la presencia de crecimiento de nódulos - linfáticos. Así, una cuenta de plaquetas baja en el momento del diagnóstico tiene una mayor incidencia de enfermedad del SNC. Una cuenta inicial alta de leucocitos totales está relacionada con la incidencia de afectación neurológica. El crecimiento de los ganglios linfáticos (principalmente a nivel del cuello), del hígado y del bazo se relaciona más frecuentemente con pacientes que presentan afectación del SNC (16).

PATOGENIA. Poco se conoce aún de la patogenia de la leucemia en el SNC, la hipótesis principal del origen de la leucemia en el -- SNC dice que las células leucémicas se originan fuera del SNC, -- presumiblemente en la médula osea y entonces metastatizan a el -- SNC, atribuyéndosele un origen clonal, por las demostraciones que se han realizado con marcadores citogenéticos o inmunofenotípicos en el LCR de pacientes (17). También la hematopoyesis ha sido de-

mostrada en los plexos coroideos y en el menenquina leptomeningeo cerebral de una embrión humano de 18 mm de los 5-6 meses de edad gestacional (18). Por las ocho semanas de gestación la hematopoyesis se abre a otros sitios, pero el potencial para la actividad -- hematopoyética (y presumiblemente también para la transformación -- leucémica) dentro de los plexos coroideos y las meninges puede persistir a través de la vida. Además, aunque el SNC carece de drenaje linfático convencional, estudios de marcadores de superficie sugieren que las células de la microglia humana activadas tienen receptores Fc, una característica de linfocitos y monocitos (19). Es posible, por lo tanto, que cualquier estímulo leucémico transforme a las células de la médula osea pudiendo también actuar sobre células multipotenciales en el SNC e induciendo de nuevo leucemia ahí.

Se acepta que el mecanismo por el que las células leucémicas ingresan dentro del SNC ocurre vía la circulación sistémica. Este -- concepto fue deducido de estudios de autopsias que sugirieron que las células leucémicas primero aparecen en las paredes de las venas aracnoideas superficiales; se presume que las células leucémicas circulantes entonces entran al SNC por migración a través del endotelio venoso (14). Un ingreso hematogeno puede también ocurrir a través de hemorragias petequiales pequeñas.

Los plexos coroideos ricos en capilares son el sitio donde se encuentra localizada la barrera hemato-líquido cefalorraquídeo (y no debe ser confundida con la barrera hematoencefálica)(20), aquí puede esperarse demostrar una alta incidencia de infiltración leucémica. En una serie de autopsias los plexos coroideos fueron el --

segundo sitio más frecuente de infiltración leucémica al SNC (21).

Una vez que las células leucémicas entran al SNC, la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que la proliferación leucémica se inicia en las leptomeninges superficiales. Estas células entonces invaden el LCR, la aracnoides profunda y eventualmente entran al espacio Virchow-Robin. Únicamente en enfermedades avanzadas las células leucémicas finalmente penetran al parénquima cerebral (14). Así la membrana piagial parece ser una barrera relativa en este proceso, debido a que la infiltración de toda la aracnoides, obliteración de los canales del LCR y la compresión de las venas pequeñas en la aracnoides generalmente ocurren antes que el parénquima cerebral es infiltrado. Debido a que las envolturas del espacio de Virchow-Robin respetan los vasos y nervios profundos -- dentro del parénquima cerebral, la leucemia meníngea puede respetar el parénquima cerebral y aún, residir profundamente dentro del cerebro ("santuario leucémico") (21). Las leptomeninges en la base del cerebro generalmente tienen alta incidencia de infiltrado leucémico. La infiltración de las granulaciones aracnoides es rara.

Las células leucémicas invaden el SNC cuando la leucemia está presente en la circulación, que es, antes, durante o un poco después del diagnóstico original o durante subsecuentes recaídas de la médula ósea. La otra posibilidad es que las células leucémicas entren al SNC en cualquier momento durante remisión hematológica, con células residuales indetectables en la siembra medular del SNC. Así, se cree, que en la mayoría de los casos, el sistema nervioso central adquiere la siembra en el momento de la enfermedad hematológicamente activa. Este concepto se deriva de las frecuentes ob--

servaciones de recaída del sistema nervioso central ocurridas -- cuando el paciente está en completa remisión hematológica, como -- lo determina la examinación microscópica convencional de la san- gre y médula osea (21).

Las células leucémicas proliferan muy lentamente dentro del -- SNC y se ha notado, que la mayoría de las células leucémicas son -- más pequeñas en el LCR que las que se encuentran en la sangre y -- médula osea.

La sensibilidad diagnóstica del LCR en la detección de enferme- dad es mayor que el de la médula osea en revelar leucemia sistémi -- ca.

Una teoría que fue postulada hace años por Evans y Jhonson en -- forma separada es el hallazgo de una vía dural-craneal en humanos, que puede ser interpretada como la demostración de una dirección- invertida de la extensión de la leucemia desde la dura hacia la -- médula osea craneal. Si esto es así, el significado de la demos- tración de que la leucemia puede egresar desde el SNC a la médula osea ofrece una explicación de por que la recaída de la médula -- osea frecuentemente sigue a una recaída aislada del SNC. Esto aún no es aceptado por la mayoría de los médicos e investigadores, -- sin embargo, se espera que estudios biológicos posteriores puedan aclararlo (21).

Además de la invasión neural por las células leucémicas, otras lesiones parenquimatosas aparecen como resultado de la leucemia -- aracnoidea, principalmente encefalopatía no hemorrágica y hemorra -- gica. La aracnoides ocupa un espacio pequeño y el aumento de las --

células en este sitio produce efecto de masa, comprimiendo los canales de LCR y los vasos en este sitio (razón por la que se produce hidrocefalia). Asociado con la compresión severa de los vasos sanguíneos aracnoideos por la leucemia, se han encontrado anomalías focales adyacentes del tejido neural incluyendo necrosis focal, formación de nódulos parenquimatosos, hemorragia, astrocitosis reactiva, degeneración neural y cambios neuronales. La leucoetosis y los nódulos leucémicos descritos por otros (13,23) son consideradas actualmente extensiones profundas de leucemia aracnoidea y no representan fenómeno intravascular. Además la hemorragia intracerebral resulta de cambios isquémicos asociados con vasos comprimidos y alteración de la perfusión, secundaria a leucemia aracnoidea profunda, extrínseca a las paredes de los vasos o vasculopatía degenerativa causada por invasión bacteriana (14).

RADIOLOGIA. El sistema nervioso central es comúnmente afectado en la leucemia y es generalmente manifestado como enfermedad leptomeníngea. Menos frecuentemente hay extensión de la enfermedad dentro del parénquima cerebral. Por el método de tomografía computada de cráneo, el reconocimiento de la enfermedad leptomeníngea aún ha sido infrecuente y la descripción del cerebro afectado es todavía limitada (24).

En el momento del diagnóstico de LLA, sin haber recibido el paciente aún ningún tipo de tratamiento que induzca hacia la remisión, Jankovic (25) ha propuesto clasificar los hallazgos tomográficos de estos pacientes en normal, "borderline" (leve a moderada dilatación del sistema ventricular y/o cisternas basales y/o surcos circunvolucionales) y patológico (atrofia cerebral severa; y/o calci-

ficaciones; y/o hipodensidades de la materia blanca); que permite valorar el riesgo de presentar recaída del SNC en el futuro (26).

Cuando se habla de recaída del SNC, que generalmente ocurre -- después que el paciente ha sobrevivido mucho tiempo y ha recibido tratamiento profiláctico de quimioterapia intravenosa, intratecal y radiación (el esquema varía de acuerdo a la experiencia de cada centro hospitalario) los hallazgos tomográficos incluyen "masas" leucémicas con hemorragias, abscesos, hidrocefalia, leucoencefalopatía (leucémica) multifocal progresiva, no leucémica y --- otros tumores (24).

Las "masas" leucémicas observadas son de isodensas a levemente aumentadas de densidad en relación al parénquima cerebral, éstas tienen grados variables de edema asociado y efecto de masa que depende del tamaño de la lesión. Estas lesiones refuerzan homogéneamente con la administración del medio de contraste endovenoso --- (24). Estas lesiones pueden afectar la región supratentorial o infratentorial del cerebro y como dato característico las lesiones tienden a estar contiguas con superficies corticales o ependimales, localización esperada de acuerdo al estudio de Price (14). Sin embargo, existen otros resportes de diferente presentación tomográfica de las tumoraciones leucémicas (27), que impiden tener aún una imagen "típica" tomográficamente, por lo que, es necesario tener presente el diagnóstico y excluir de acuerdo a los datos clínicos otras condiciones que se pueden presentar en el SNC en el curso de la enfermedad de estos pacientes.

La hemorragia cerebral típicamente es hiperdensa en el estudio simple y puede tener captación de contraste y edema asociado en -

grados variables. Los datos que apoyarían su presencia serían el ver sangre en el espacio subaracnoideo, las cisternas o el sistema ventricular (3,24). En los pacientes leucémicos esto ocurre casi exclusivamente en los pacientes que tienen trombocitopenia.

Los abscesos cerebrales típicamente se presentan como lesiones redondas en la unión de la sustancia blanca con la gris, pero -- pueden presentarse en cualquier localización. Captan contraste en forma periférica y tienen un grado variable de edema a su alrededor (3), sin embargo, es importante la correlación clínica y de LCR debido a que las masas leucémicas pueden ocasionalmente presentar similares características tomográficas (24).

La hidrocefalia es de tipo comunicamente y es secundaria al -- bloqueo aracnoideo por la infiltración leucémica (13-15).

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es un desorden desmielinizante subagudo no común del SNC, de causa viral, que afecta pacientes inmunológicamente comprometidos y se presenta primariamente en pacientes con leucemia linfocítica crónica. El diagnóstico definitivo se realiza mediante examen histopatológico, -- sin embargo, la tomografía computada de cráneo generalmente muestra áreas de disminución de la densidad en forma focal o difusa -- (o ambas) de la materia blanca, con márgenes festoneados correspondientes a la unión materia gris-blanca (28-30). Este patrón es típico y da pocos problemas en el diagnóstico diferencial. Inusualmente hay tumor y efecto de masa con reforzamiento anormal -- con el contraste, en estos casos, una biopsia cerebral puede ser necesaria para excluir una lesión neoplásica (24).

La leucoencefalopatía no leucémica (secundaria al tratamiento)

con metotrexate) presenta cambios incipientes en la tomografía computada cerebral de los pacientes sometidos a esta terapéutica, pudiéndose reconocer dentro de los primeros dos meses de tratamiento y consiste en una disminución difusa de la densidad de los hemisferios cerebrales (dentro de la materia blanca periventricular y centro semioval), así como, compresión ventricular por edema cerebral (hallazgo temprano). Los cambios crónicos son de atrofia (prominencia de los surcos y las cisternas y dilatación ventricular) y calcificaciones (24,31). El desarrollo de calcificaciones intracraneales en áreas relativamente avasculares es un signo de daño cerebral. En niños con leucemia, depósitos de calcio han sido observados en pacientes con encefalopatía atribuidos a agentes de quimioterapia intratecal; algunos de éstos también han recibido irradiación del cerebro. Esto refleja un daño cerebral iatrogénico en lugar de efectos secundarios a la leucemia. La combinación de terapia de metotrexate con arabinosido C puede incrementar el riesgo de desarrollar calcificaciones intracraneales. Las calcificaciones pueden ser detectadas en proyección convencional de cráneo, observándose calcificaciones subcorticales, puntiformes y dispersas. Con la tomografía computada de cráneo se determina una adecuada localización, observándose en la región subcortical y ocasionalmente en los ganglios basales y cápsula interna. Las zonas de mineralización pueden ser focales o difusas presentando apariencia puntiforme y frecuentemente esparcidas. Las calcificaciones bilaterales pueden ocurrir (32). Es importan-

te señalar que los cambios incipientes mencionados anteriormente son reversibles y que tomar estudios de control, cada tres meses por ejemplo, ayudaría a modificar o suspender la quimioterapia intratecal y evitar así, que estos trastornos subclínicos progresen a los de una leucoencefalopatía establecida (15, 33, 34).

Estos pacientes también pueden presentar tumores cerebrales -- primarios o metastásicos pudiendo presentar verdadera confusión diagnóstica y ser necesario realizar una adecuada correlación clínico-radiológica y en ocasiones estudios de LCR y biopsia (15, 24, 27).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Todos los tipos de leucemia aguda pueden afectar el SNC y de éstos, la leucemia linfocítica aguda (LLA) es la que más frecuentemente lo realiza (70%), le siguen las mielocíticas e indiferenciadas agudas con un 50 y un 30% respectivamente (1,2); hecho que es importante conocer para el médico radiólogo, permitiéndole realizar una búsqueda de los datos de imagen más apropiada en la situación clínica específica.

Se observa además que la mayoría de los artículos reportados en la literatura radiológica tratan sobre las complicaciones propias de la enfermedad leucémica al SNC, o de los efectos de la quimioterapia sola o en combinación con la radiación y que, sin embargo, los reportes sobre las manifestaciones de la infiltración leucémica al SNC son escasos, pudiendo deberse a lo raro de la presentación como "masas" parenquimatosas o infiltración cerebral real, pues está es una enfermedad meníngea y el tratamiento se instituye generalmente antes de que se presente la enfermedad parenquimatosa (24). Otra razón pudiera ser, que al ser esta una enfermedad que se disemina por los espacios de Virchow-Robins y respeta la barrera hematoencefálica, la visualización de ésta en los estudios simples o con contraste es prácticamente imposible (14,24,27). Debido a ésto y a que en el servicio de radiodiagnóstico del H.G.C.M. "La Raza" no se ha realizado un trabajo prospectivo (ni retrospectivo) de las características tomográficas del cerebro en pacientes con LLA en la etapa diagnóstica (sin haber recibido el paciente ningún tratamiento profiláctico), la etapa -

de remisión (evaluación a un año del diagnóstico inicial) y en la etapa en que el paciente ha tenido una supervivencia mayor de 2 años; se intenta observar las características cerebrales en tomografía computada, la frecuencia de visualización de infiltración leucémica al SNC en nuestra población y de ser posible efectuar una correlación clínica-radiológica.

En esta etapa del estudio (I parte), sólo se evaluará a los pacientes en la etapa diagnóstica (sin que hayan recibido aún ningún tipo de tratamiento profiláctico) por el método de tomografía computada de cráneo en su fase simple, es decir, sin administración endovenosa de medio de contraste (15,25-27).

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Observar los hallazgos en tomografía computada de cráneo en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en la etapa diagnóstica, sin haber recibido aún ningún tipo de tratamiento profiláctico (quimioterapia endovenosa, intratecal y radiación).

HIPOTESIS VERDADERA

La tomografía computada de cráneo en su fase simple es un método diagnóstico que puede demostrar datos imagenológicos de infiltración leucémica al sistema nervioso central en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda en la etapa diagnóstica sin haber recibido aún tratamiento profiláctico.

HIPOTESIS NULA

La tomografía computada de cráneo en su fase simple es un método diagnóstico que no puede demostrar datos imagenológicos de infiltración leucémica al sistema nervioso central en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda en la etapa diagnóstica sin haber recibido aún tratamiento profiláctico.

VARIABLE INDEPENDIENTE

A. Diagnóstico clínico, de laboratorio y por biopsia de médula ósea de leucemia linfocítica aguda.

B. Paciente pediátrico en la etapa diagnóstica, sin recibir aún tratamiento profiláctico.

VARIABLE DEPENDIENTE

Tomografía computada de cráneo en fase simple.

INDICADOR DE VARIABLE INDEPENDIENTE

Pruebas serológicas, de laboratorio e histológicas.

Falta de administración de quimioterapia endovenosa, intratecal y radiación.

INDICADOR DE VARIABLE DEPENDIENTE

Localización de la lesión, morfología, tamaño, bordes y densidad de la lesión. Clasificación de las lesiones.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Prospectivo, transversal, descriptivo, observacional y de gabinete.

MATERIAL Y METODOSA. RECURSOS HUMANOS.

1. DRA. ADRIANA HORTA
2. DR. JUAN MANUEL MORENO

Médicos radiólogos adscritos al servicio de tomografía computada del H.G.C.M. "LA RAZA".

3. DR. JESUS RICARDO ALVA CASASOLA

Residente de tercer año de la especialidad de radiodiagnóstico del H.G.C.M. "LA RAZA".

B. RECURSOS MATERIALES

Expedientes clínicos y radiográficos (T.C.) de pacientes pediá

tricos del servicio de hematología del H.G.C.M."LA RAZA" con diagnóstico reciente de leucemia linfocítica aguda que aún no hayan recibido tratamiento profiláctico y que sean programados al servicio de tomografía computada del H.G.C.M."LA RAZA".

C.CRITERIOS DE INCLUSION.

Pacientes pediátricos (0-16 años) con diagnóstico clínico, por laboratorio y biopsia de LLA, que se encuentren internados en el servicio de Hematología del H.G.C.M."LA RAZA", que aún no hayan recibido tratamiento profiláctico de quimioterapia endovenosa, intratecal y radiación, que sean programados a estudio de tomografía computada de cráneo en el H.G.C.M."LA RAZA".

D.CRITERIOS DE NO INCLUSION.

- Expedientes clínicos incompletos o ausentes.
- Pacientes procedentes de otro hospital.
- Estudio de tomografía computada de cráneo incompleto o con --
inadecuada valoración tomográfica.

E.CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Pacientes mayores de 16 años de edad.
- Pacientes sin LLA.
- Pacientes con otro tipo de leucemia aguda.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento profiláctico.

F.EQUIPO.

Se utilizará un equipo de tomografía computada de tercera generación, General Electric, modelo Sytec 3000.

METODOLOGIA

Se estudiarán en el servicio de tomografía computada del Hospital General Centro Médico "La Raza" por el método de imagen de Tomografía Computada de cráneo a pacientes pediátricos de 0-16 años de edad, que hayan sido diagnosticados recientemente por clínica, laboratorio y biopsia de médula ósea de leucemia linfocítica aguda en el servicio de Hematología del H.G.C.M. "LA RAZA" y que hasta el momento del estudio no hayan recibido tratamiento profiláctico de quimioterapia endovenosa, intratecal y radiación.

El estudio de tomografía computada de cráneo que se realizará a estos pacientes será en fase simple, es decir, sin administración endovenosa de medio de contraste, efectuando cortes desde la base hasta la convexidad del cráneo, cada 10mm con espesor de 10mm. El lapso de tiempo comprendido para esta primera parte del estudio será de octubre de 1991 a enero de 1992.

Serán analizados los estudios tomográficos en forma conjunta por los dos médicos radiólogos adscritos al servicio de Tomografía Computada del H.G.C.M. "LA RAZA" y un médico residente de tercer año de la especialidad de Radiodiagnóstico perteneciente al mismo hospital.

Se evaluarán las características de las lesiones: su localización, morfología, tamaño, bordes y densidad; y se intentará incluir las dentro de la clasificación de Jankovic (25).

ANALISIS ESTADISTICO.

Prueba de la Z (o prueba de una sola proporción) y χ^2 .

CONSIDERACIONES ETICAS.

Se manejaran expedientes clínicos y radiográficos (T.C.), los cuales, se les mantendrá en el anonimato y serán utilizados solamente para fines de investigación.

CRONOGRAMA DEL TRABAJO

- I. Fase de recolección de material bibliográfico. (2 meses).
- II. Fase de captación de pacientes y realización de estudio de tomografía computada de cráneo. (Octubre de 1991 a Enero - de 1992).
- III. Fase de evaluación de estudios realizados y análisis de -- los hallazgos tomográficos. (25 días).
- IV. Fase de impresión. (15 días).

RESULTADOS

Mediante el método de tomografía computada de cráneo en su fase simple (es decir, sin la administración de contraste endovenoso), efectuando cortes desde la base hasta la convexidad con grosor e intervalos de 10 mm, se revisaron 13 pacientes pediátricos, con diagnóstico reciente de LLA, sin haber recibido aún tratamiento profiláctico de quimioterapia e irradiación.

El rango de edad fue de 5 meses a 14 años.

El sexo predominante en el estudio fue el femenino con 10 pacientes (76.92%) y el sexo masculino tuvo tres pacientes (23.08%).

Los factores de sexo y edad no pueden ser considerados dentro de la incidencia del padecimiento de LLA, debido a que el estudio fue prospectivo y selectivo incluyendo únicamente a aquellos pacientes que cubrían los criterios de inclusión, por lo que, debe seguirse considerando las incidencias de edad y sexo descritas hasta la fecha.

Previo a la evaluación de los resultados se efectuó una modificación a la clasificación de Jankovic (25) por considerar que su etapificación "borderline" engloba los criterios de atrofia cortical y subcortical en una forma general, sin efectuar una diferenciación muy real, por lo que, se propone dividir a la etapa "borderline" en A y B, correspondiendo a la A la apreciación de atrofia cortical y a la B la apreciación de atrofia cortical y subcortical (leve y moderada).

Ninguno de los pacientes en esta etapa de la enfermedad presentó hallazgos tomográficos de "masas" leucémicas, hemorragias, ---

abscesos, leucoencefalopatía leucémica y no leucémica y/o la asociación de otros tumores cerebrales (24).

Los hallazgos tomográficos en esta fase de la enfermedad (fase diagnóstica) correspondieron a atrofia cerebral, siendo de tipo -- cortical en 4 pacientes (30.77%); atrofia subcortical (como tal) -- no se presentó en ningún paciente y la atrofia difusa o cortico-sub cortical se presentó en 6 pacientes (46.15%).

La localización cerebral de la atrofia fue del modo siguiente: en lóbulo frontal 9 pacientes (69.23%); en lóbulo temporal 8 pacientes (61.53%); en lóbulo parietal 8 pacientes (61.53%); en lóbulo -- occipital 3 pacientes (23.08%) y en la región del cerebelo solo 2 -- pacientes la presentaron (15.38%), siendo clasificadas una de ellas como grado I y la otra como grado II, según los criterios de Leydig (grado I afectación del vermis, grado II afectación de un hemisfe-- río cerebeloso y grado III afectación de los dos hemisferios y el -- vermis cerebeloso).

Dentro de la dilatación ventricular, ningún paciente presentó di latación del cuarto ventrículo, en un paciente se observó dilata-- ción del tercer ventrículo acompañado de dilatación de los ventricu los laterales en forma simétrica (7.89% y 15.38% respectivamente); en otro paciente se observó únicamente dilatación del ventrículo la teral izquierdo, paciente que presentó además atrofia cortico-sub-- cortical del mismo lado mostrando de esta manera una dilatación ven tricular asimétrica (50%). Este paciente fue clasificado como "Borderline" B.

La inclusión de los resultados tomográficos de los pacientes dentro de la clasificación de Jankovic (25) quedó de la siguiente manera: 3 pacientes tuvieron estudios considerados como normales para la edad del paciente (23.08%); 10 pacientes se consideraron -- dentro de la etapa "Borderline" (76.92%) y ningún paciente se consideró dentro de la etapa patológica.

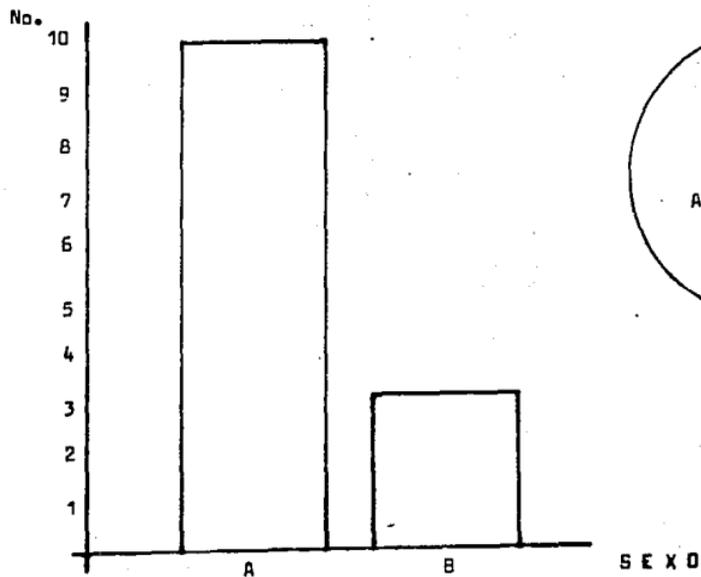
Ya evaluados los pacientes de acuerdo a la modificación que se propone dentro de la clasificación de Jankovic (25), 3 pacientes -- se consideraron normales (23.08%); en la etapa "Borderline" A se observaron 4 pacientes (30.77%); en la etapa "Borderline" B se observaron 6 pacientes (46.15%); e igualmente ningún paciente se -- consideró dentro de la etapa patológica.

Únicamente un paciente femenino de 14 años de edad, presentó -- dificultad diagnóstica debido a que se observó una imagen hipodensa redonda, de bordes bien definidos, en la región frontal derecha, muy cercana a la tabla interna; sin observar su comportamiento con la administración del medio de contraste, se interpretó como atrofia focal vs quiste aracnoideo.

Ningún paciente en el momento del estudio presentó alteración -- neurológica de acuerdo a los expedientes clínicos y a la evaluación neurológica (ésta última solo en algunos pacientes).

Ningún paciente presentó alteraciones en la sustancia blanca, -- gris, ganglios basales y plexos coroideos.

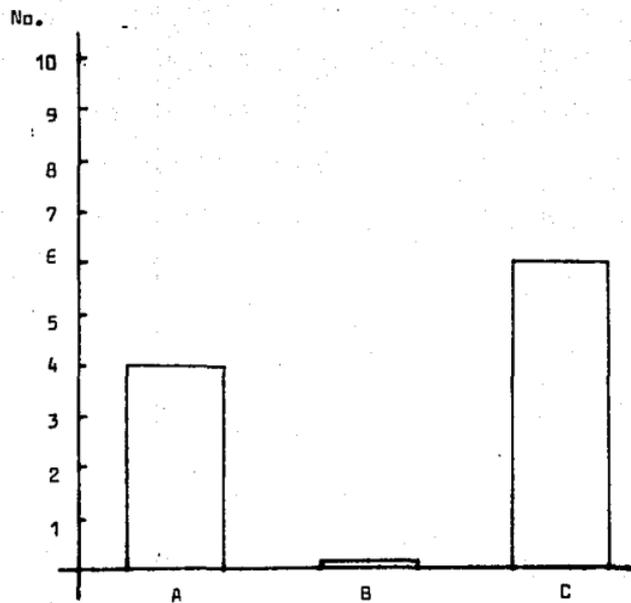
SEXO



A FEMENINO

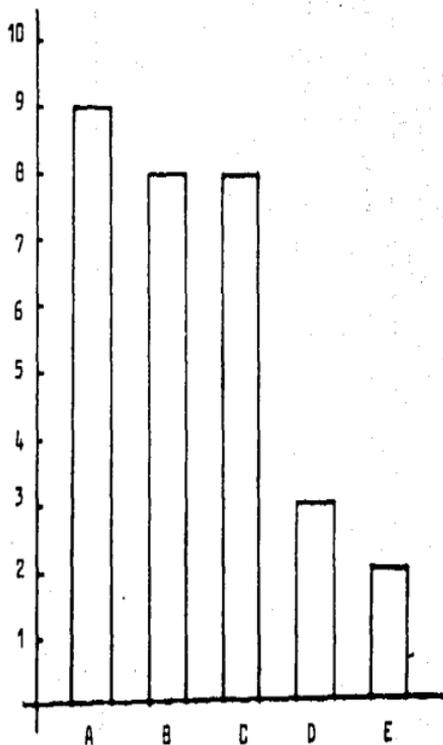
B MASCULINO

TIPO DE ATROFIA



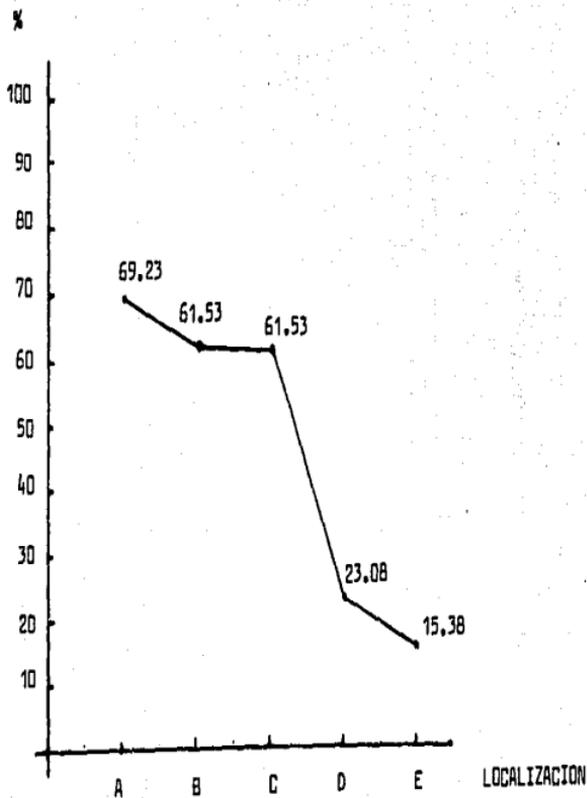
A CORTICAL
B SUBCORTICAL
C CORTICO-SUBCORTICAL

LOCALIZACION DE LA ATROFIA



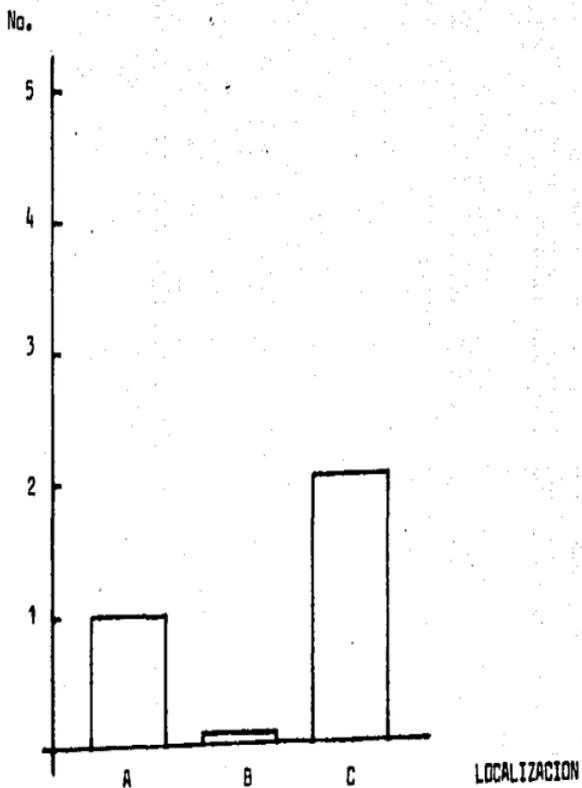
- A LOBULO FRONTAL
- B LOBULO TEMPORAL
- C LOBULO PARIETAL
- D LOBULO OCCIPITAL
- E CEREBELOSA

LOCALIZACION DE LA ATROFIA



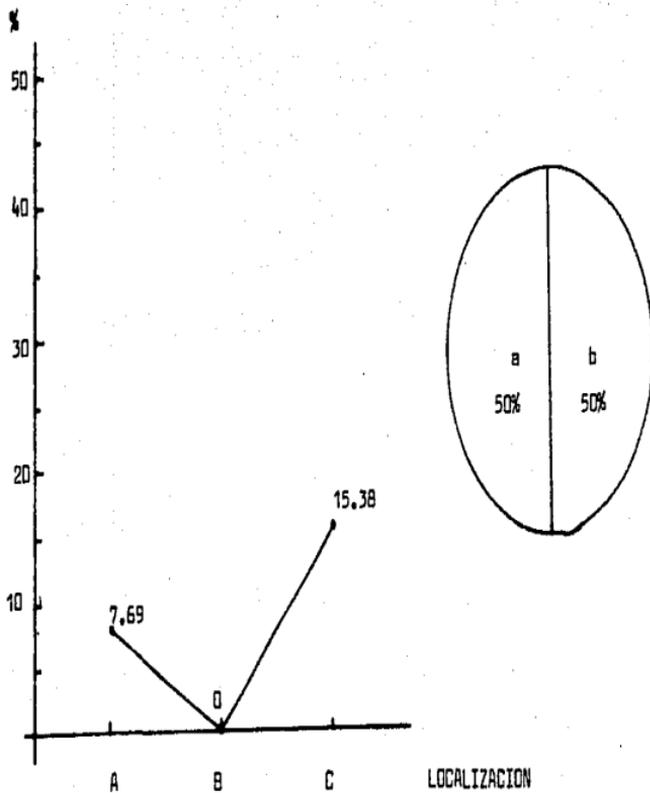
- A LOBULO FRONTAL
- B LOBULO TEMPORAL
- C LOBULO PARIETAL
- D LOBULO OCCIPITAL
- E CEREBELOSA

DILATACION VENTRICULAR



A TERCER VENTRICULO
B CUARTO VENTRICULO
C VENTRICULOS LATERALES

DILATACION VENTRICULAR

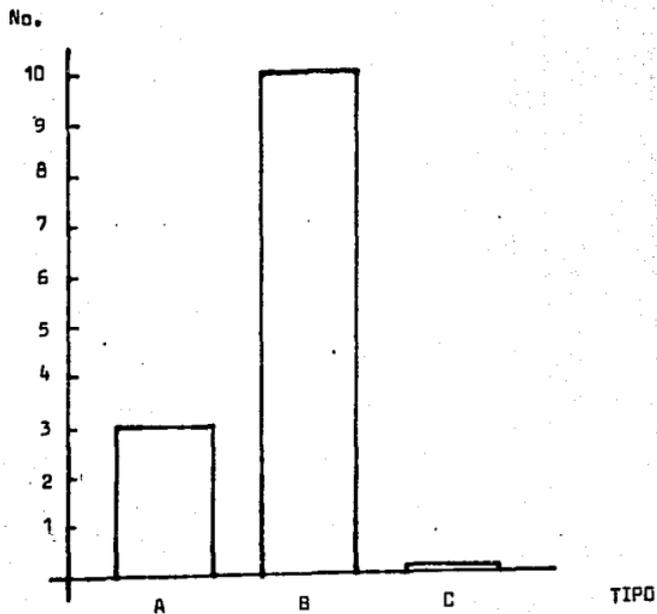


- A III VENTRICULO
- B IV VENTRICULO
- C VENTRICULOS LATERALES

EN CUANTO A DILATACION VENTRICULAR:

- a SIMETRICA
- b ASIMETRICA

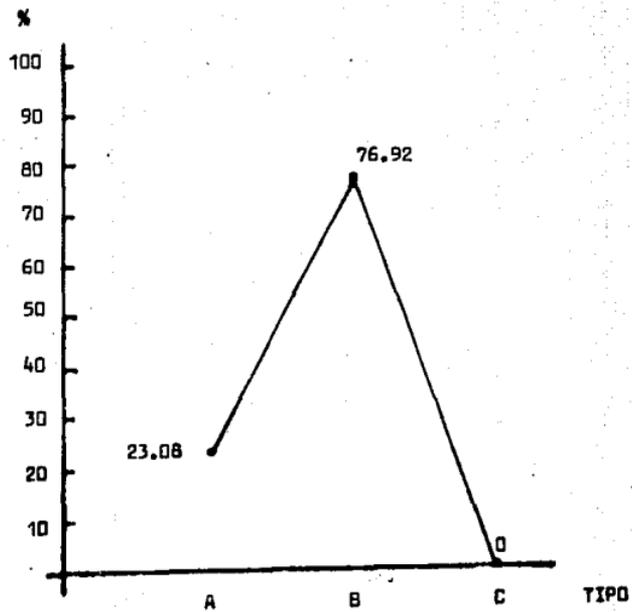
CLASIFICACION EN BASE A JANKOVIC (25)



A NORMAL
B BORDERLINE
C PATOLOGICA

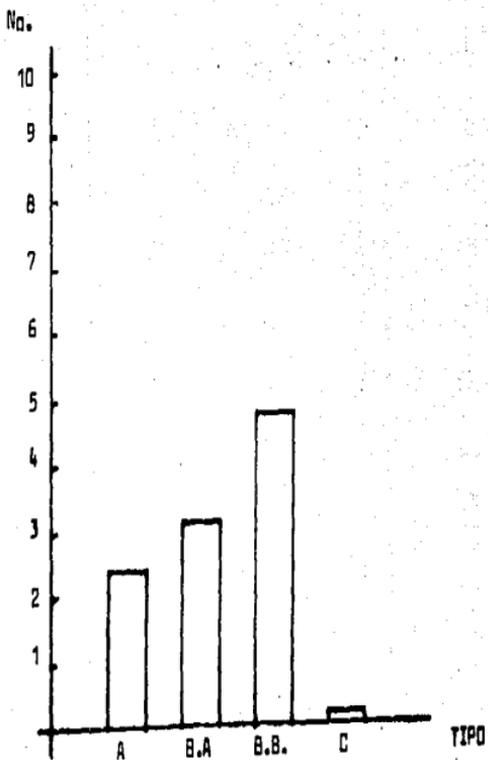
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CLASIFICACION EN BASE A JANKOVIC (25)



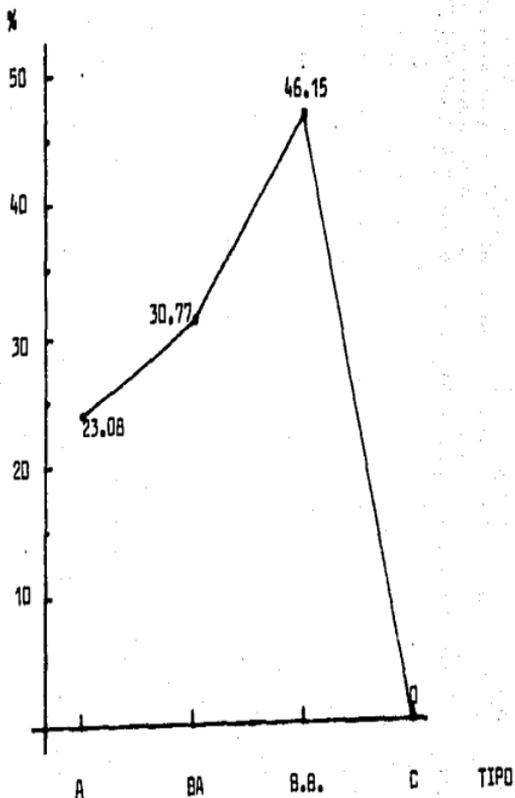
- A NORMAL
- B BORDERLINE
- C PATOLOGICA

CLASIFICACION DE JANKOVIC (25)
MODIFICADA POR LOS AUTORES.



A NORMAL
B.A BORDERLINE A
B.B. BORDERLINE B
C PATOLOGICA

CLASIFICACION DE JANKOVIC (25)
MODIFICADA POR LOS AUTORES



- A NORMAL
- B.A BORDERLINE A
- B.B. BORDERLINE B
- C PATOLOGICA

CONCLUSION

La tomografía computada de cráneo es un método altamente sensible, no invasivo y en este momento de la enfermedad por la ausencia de administración de medios de contraste endovenoso, sin riesgos para los niños con LLA.

No hubo correlación entre los hallazgos tomográficos y el estado neurológico de los pacientes. Ninguno de los pacientes en esta etapa de la enfermedad presentó hallazgos tomográficos sugestivos de "masas" leucémicas, hemorragias, abscesos, leucoencefalopatía leucémica y no leucémica y/o la asociación de otros tumores cerebrales (24).

Una alta proporción de los pacientes tuvo exploraciones anormales en tomografía computada (76.92%) en el momento del diagnóstico, en la ausencia de síntomas neurológicos y de tratamiento profiláctico. Todos estos pacientes estuvieron incluidos dentro de la etapa "Borderline".

La distribución de la atrofia cerebral, se observó localizada preferentemente en la región frontal (69.23%); temporal (61.53%) y en el lóbulo parietal (61.53%).

Con estos hallazgos según Jankovic (26) los pacientes que observaron alteración tomográfica en "Borderline" pueden presentar mayor incidencia de recaída del Sistema Nervioso Central y/o la asociación de otros síntomas neurológicos. Pudiendo de esta forma, ayudar a identificar a los pacientes con alto riesgo de presentar recaída del SNC y orientar de esta forma un tratamiento más "agresivo" para evitarla.

En los pacientes en que el estudio tomográfico resultó normal, el

tratamiento de quimioterapia e irradiación puede ser más conservador (según Jankovic (25-26)) evitando con esto complicaciones secundarias a éste, como la leucoencefalopatía no leucémica.

La etiología de estas anomalías en tomografía computada no se conocen, aunque es posible, que en la ausencia de quimioterapia endovenosa y/o intratecal e irradiación, estos cambios sean debidos a leucemia linfocítica aguda.

El futuro seguimiento de estos pacientes con el método de tomografía computada en fase simple y contrastada a un año y a dos años seis meses después de haberse diagnosticado y haber recibido tratamiento profiláctico con quimioterapia e irradiación puede ayudar a determinar el significado de las exploraciones anormales en el momento del diagnóstico de LLA en niños, esperando que esta continuación prospectiva del estudio incluya valoración neurológica y psicológica.

BIBLIOGRAFIA

1. Thomas LB. Pathology of leukemia in the Brain and Meninges Postmortem studies of patients with acute leukemia and of mice given inoculations of L1210 leukemia. *Cancer Research* 1965; 25: 1555-1571.
2. Mei-Kuo AH, Yataganas X, Galicich JH, Fried J and Clarkson BD. Proliferative Kinetics of Central Nervous System (CNS) Leukemia. *Cancer* 1975; 36:232-239.
3. Latchaw RE, *Computed Tomography of the Head, Neck and Spine*. Year Book Medical Publishers, Chicago 1985.
4. Tecla A, Garza A. *Teoría, metodos y técnicas en la investigación social*. Ediciones de Cultura Popular, 1979.
5. Greaves MF, Janosy G, Peto J, Kay H. Immunologically defined subclasses of acute lymphoblastic leukemia; their relationship to presentation features and prognosis. *Br. J. Haematol.* 1981; 48: 179-197.
6. Carli M, Perilongo G, Laverda AM, Drigo P, et al. Risk factors in long-term sequelae of Central Nervous System. Prophylaxis in successfully treated children with acute lymphocytic leukemia. *Medical and Pediatric Oncology* 13:334-340 (1985).
7. Brecher ML, Berger P, Freeman AI, et al. Computerized tomography scan findings in children with acute lymphocytic leukemia treated with three different methods of central system prophylaxis. *Cancer* 1985; 56: 2430-2433.
8. Esseltine DW, Freeman CR, Chevalier LM, et al. Computed tomography brain scans in long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Medical and Pediatric Oncology* 1981; 9: 429-438.
9. Miller DR, Childhood acute lymphoblastic leukemia: 1. Biological features and their use in predicting outcome of treatment. *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1988; 10(2): 163-173.
10. Williams WJ, *Hematología clínica*. Capítulo 91 y 113. Salvat, 1983.
11. Price RA, Jamieson PA. The central nervous system in childhood leukemia. II. Subacute leukoencephalopathy. *Cancer* 1975; 35: 306-318.

12. Santoyo JA, Alteraciones de la barrera hematoencefálica en lesiones cerebrales y su demostración con la tomografía -- computada. Neurología-Nerurocirugía-Psiquiatría 1983;24 -- (1/40: 17:21.
13. Moore EW, Thomas LB, Shaw RK, Freireich EJ. The central -- nervous system in acute leukemia. A postmortem study of -- 117 consecutive cases with particular reference to hemo-- rrhages, leukemilk infiltrations and the syndrome of menin-- geal leukemia. Arch. Int. Med. 1960;105:141-158.
14. Price RA, Jhonson WW, The central nervous system in childhood leukemia: I The arachnoid. Cancer 1973;31:520-533.
15. Elizondo G, Martinez D, Guerra J, Marfil J. Infiltración - leucémica al sistema nervioso central. Rev. Mex. Radiol. -- 1988;42:3-9.
16. West RJ, Graham-Pole J, Hardisty RM, Pike MC. Factors in - pathogenesis of central nervous system leukaemia. British - Med. J. 1972;3:311-314.
17. Mastrangelo R, Zuelzer WW, Ecklund PS, et al. Chromosomes - in the spinal fluid. Evidence for metastatic origin of me-- ningeal leukemia. Blood 1970;35:227.
18. Kappers JA. Structural and functional changes in the telen-- cephalic choroid plexus during human oncogenesis. In: Wolsten-- holme GEW, O'Connor M, eds. CIBA Foundation Symposium on the - Cerebrospinal Fluid. Production, circulation and absorption - Boston: Little, Brown 1958:5.
19. Nyland H, Matre R, Mork S. Fc receptors on microglial lipo-- phages in multiple esclerosis. N. England J. Med. 1980;302: 120.
20. Fritz RD, Forkner CE, Freireish EJ, Frei E, Thomas LB. The - association of fatal intracranial hemorrhage and "Blastic - Crisis" in patients with acute leukemia. N.E.J.M. 1959;261 :59-64.
21. Bleyer WA. Biology and pathogenesis of CNS leukemia. The - American Journal of Pediatric Hematology/Oncology 1989;11 - (1):57-63.
22. Mirfakhraee M, Crofford MJ, Guinto FC, Nauta HJ, Weedn VW. Virchow-Robin space: a path of spread in neurosarcoidosis. Radiology 1986;158:715-720.
23. Frierich EJ, Thomas LB, Frei EF, Fritz RD and Forkner CE. A distinctive type of intracerebral hemorrhage associated with blastic crisis in patients with leukemia. Cancer 1960;13: - 146-154.

24. Pagani JJ, Libshitz HI, Wallace S, Hayman LA. Central Nervous System Leukemia and Lymphoma: Computed Tomography Manifestations. *AJR* 1981; 137: 1195-1201.
25. Jankovic M, Zanetto F, Conter U, et al. Cranial computed tomography findings in children with acute lymphoblastic leukemia at diagnosis. *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 1989;11 (3):327-329.
26. Jankovic M, Scotti G, De Grandi C, et al. Correlation between cranial computed tomographic scans at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia and central nervous system relapse. *The Lancet*. 1988; November 26.
27. Wendling LR, Cromwell LD, Latchaw R. Computed tomography of intracerebral leukemia masses. *AJR*. 1979;132: 217-220.
28. Bosch EP, Cancilla PA, Cornell SH. Computerized tomography in progressive multifocal leucoencephalopathy. *Arch. Neurol* . 1976; Vol 33, March.
29. Kirsh J, Rosenthal L, Finlayson MH, Wee R. Progressive multifocal leucoencephalopathy. *Radiology* 1976;119:399-400
30. Carroll BA, Lane B, Norman D, Enzmann D. Diagnosis of progressive multifocal leucoencephalopathy by computed tomography. *Radiology* 1977; 122: 137-141.
31. Bjorgen JE, Gold LHA. CT appearance of methotrexate induced necrotizing leucoencephalopathy. *Radiology* 1977;122: 237-238.
32. Mc Intosh S, Fischer DB, Rothman SG, Rosenfield N, Lobel JS O'Brien RT. Intracranial calcifications in childhood leukemia. *The Journal of Pediatric* 1977;Dec.91(6): 909-913.
33. Peylan-Ramu N, Poplack DG, Pizzo PA, Adornato BT, Di Chiro G. Abnormal CT scans of the brain in the asymptomatic children with acute lymphoblastic after prophylactic treatment of the central nervous system with radiation and intrathecal chemotherapy. *N.E.J.M.* 1978; 298:815-818.
34. Shalen PR, Ostrow PT, Glass PJ. Enhancement of the white matter following prophylactic therapy of the central nervous system for leukemia. *Radiology* 1981; 140: 409-412.
35. Hoel P. Estadística elemental. C.E.C.S.A. 1979. México, D.F