

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL
DE MEXICO

AUTONOMA

53
2y

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE PEDIATRIA

"ESTUDIO RETROSPECTIVO DE INCIDENCIA DE
LEUCEMIA NO LINFOBLASTICA EN LA UNIDAD DE
PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO"

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

TESIS DE POSGRADO

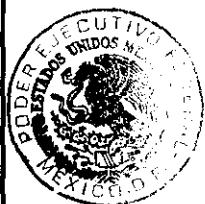
PARA OBTENER EL TITULO

EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A

DRA. ADRIANA MATEO CHICHO

DIRECCION DE ENSEÑANZA



TUTOR: DRA. VICTORIA BOLEA MURGA

HGM

Organismo Descentralizado

MEXICO, D. F. 1999.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

273639



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

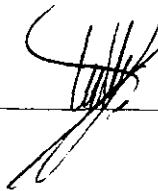
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

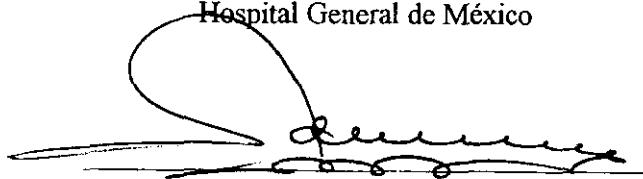
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

DR. FRANCISCO MEJIA COVARRUBIAS
Jefe de la Unidad de Pediatría
Hospital General de México



DR. LUIS EMILIO SALMON RODRIGUEZ
Profesor Titular Curso de Pediatría
Hospital General de México



DRA. GUADALUPE DEL PILAR PICA PUERTO
Coordinador de Enseñanza de la Unidad de Pediatría
Hospital General de México



DRA. VICTORIA BOLEA MURGA
Tutor de Tesis



**ESTUDIO RETROSPECTIVO DE INCIDENCIA DE
LEUCEMIA NO LINFOBLASTICA**

**EN LA UNIDAD DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO**

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACION	14
HIPOTESIS	14
OBJETIVO	14
MATERIAL Y METODOS	16
DISCUSION	20
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFIA	24
ANEXOS	

INTRODUCCION

La leucemia es una proliferación neoplásica de las células hematopoyéticas. La célula en la que ocurre la transformación leucémica (blasto), puede ser precursor linfoide, mieloide; o bien, una célula capaz de diferenciarse en ambos linajes.

Las células mieloides, pueden originarse en una célula madre capaz de diferenciarse en células de origen eritroide, granulocítico, monocítico y megacariocítico.¹ La leucemia mieloblástica aguda, representa aproximadamente el 15 al 20% de todas las leucemias en pediatría.

EPIDEMIOLOGIA

La proporción de leucemia mieloblástica aguda comparada con la leucemia linfoide aguda es de 1:4, excepto en la leucemia que ocurre en el período neonatal que es usualmente, mieloide. La incidencia de leucemia mieloide, incrementa pasados los 10 años de edad, con un incremento progresivo aproximadamente, a los 55 años de edad. Se distribuye equitativamente en relación a las razas, afecta por igual a ambos sexos.^{3,4}

ETIOLOGIA

Aunque las causas de la leucemia mieloide en humanos no es bien conocida, se han relacionado ciertos factores predisponentes así como agentes. Entre los factores de riesgo, se encuentran la exposición a radiaciones, exposición ocupacional al benceno, y quimioterapia posterior a otro tipo de cáncer. Un incremento importante en el riesgo de leucemia en fetos expuestos a rayos X, de igual forma el tabaquismo y el uso de marihuana durante la gestación, han sido estudiados. El uso de agentes alquilantes durante la quimioterapia como son: la mostaza nitrogenada, clorambucil, citoxan y el melfalan, han condicionado el incremento de leucemias mieloblásticas.

Las leucemias secundarias a una quimioterapia por un cáncer primario; principalmente, se manifiestan como síndromes mielodisplásicos, teniendo un pico de incidencia a los 4-5 años posteriores a la terapia inicial, con un decremento a los 10-12 años. Los cambios en el cariotipo, han involucrado a los cromosomas.^{5,6,7,9}

Otros de los factores asociados son: la presencia de Síndrome de Down, Síndrome Bloom, Anemia de Fanconi,⁸ Síndrome de Kostmann. Como puede verse, dichos síndromes se asocian a una inestabilidad cromosómica y a una falla medular. El Síndrome de Down, presenta hasta 14 veces más riesgo de presencia de leucemia, que una persona cromosómicamente normal. Los neonatos pueden presentar un periodo transitorio de proliferación de blastos, de tipo clonal con características megacarioblásticas. En los casos de anemia de Fanconi y Síndrome de Bloom, se encuentra una alteración en la reparación del DNA.^{8,10,17,18}

CITOGENETICA

Se han identificado anormalidades citogenéticas en más del 80% de los pacientes con leucemia mieloide aguda, los cambios cromosómicos pudieron ser adquiridos, o estar presentes en las células leucémicas.

Los cariotipos de las células de la médula ósea, retornan a la normalidad durante la remisión hematológica. Las anormalidades cromosómicas específicas, se correlacionan en forma particular con los subtipos de la FAB (sistema de clasificación Franco-American-Británica).

ALTERACION CROMOSOMICA	SUBTIPO DE LA FAB
t (8;21) (q22,q22)	M2
t (15;17) (q22, q21.1)	M3
t (9;11) (q22, Q23)	M4, M5
inv/del (16) (q22)	M4eo
trisomía 8	TODAS
t (1;21) (p13;q13)	M7
-7-del (7) (q22-36)	TODAS
inv (3) (q21, q23) ó t (3;3) (q21, q26)	M4, M7
-5-del (5) (q11-35)	TODAS

La presencia del cromosoma philadelfia, se ha asociado a un 1-2% en la leucemia mieloblástica aguda, el cual es una translocación reciproca entre el brazo largo del cromosoma 9 al 22 (t (9;22)).^{1,11,12,15,16}

ONCOGENES

Muchos de los oncógenes, han sido implicados en el desarrollo de la leucemia, el efecto de los proto-oncogenes, puede por algún motivo, producir mutaciones, amplificaciones, delecciones, o guiar a la presencia de una disruptión o activación de actividades en la transformación celular. Los mismos oncógenes, pueden ser factores de crecimiento, receptores o activadores de transcripción. Las alteraciones en la expresión de oncógenes, puede producir translocaciones, como en el caso de la T (8;14), del linfoma de Burkitt. Otro de los mecanismos de los oncógenes, puede ser la fusión o proceso de hibridación, tal como ocurre en la fusión de genes bcr-abl, originada en el cromosoma philadelfia.^{1,13,14}

CLASIFICACION

En 1976, se formuló la clasificación de leucemias en base al Comité Franco-American-Británico (F.A.B.), quien propuso los criterios para la clasificación de leucemia mieloide aguda, dicha revisión incluyó las características entre la leucemia M1 y M2, entre M2 y M4, y entre M4 y M5; así como la definición de eritroleucemia y las diferencias entre síndrome mielodisplásicos. El criterio original del diagnóstico de leucemia mieloide aguda, requiere por lo menos, 30% de células blásticas en médula ósea. En 1985, la F.A.B., añadió a la clasificación M7 (leucemia megacariocítica).

Tradicionalmente, la clasificación de la F.A.B., identificó subgrupos de pacientes basados en la morfología y los estudios citoquímicos, en base a la morfología de los blastos y citoquímicos. Antes no era posible distinguir entre M7 y LLA L2, de la clasificación de la F.A.B.; actualmente, en base a inmunofenotipos (presencia de glucoproteína Ib, IIb-IIIa o Factor VIII) y microscopía electrónica, ahora es posible distinguir entre M7 y LLA L2.²¹

Como puede observarse, la clasificación implantada por el Comité Franco-American-Británico, se basa en criterios morfológicos y citoquímicos.^{1,19,28,29}

CLASIFICACION DE LMA DE LA F.A.B.

SUBTIPO	NOMBRE COMUN	CRITERIO DIAGNOSTICO	FRECUENCIA
M1	Leucemia mieloblástica aguda sin maduración	más de 90% de blastos	25%
M2	LMA con maduración	blastos de 30-89% de células no eritroides, 10% de células granulocíticas maduras, menos de 20% monocitos	27%
M3	Leucemia promielocítica (variedad hipergranular)	más del 20% de células promielocíticas hipergranulares. Es común encontrar cuerpos de Auer	5%
M3V	Leucemia promielocítica (variedad microgranular)	el citoplasma se encuentra con finas granulaciones	
M4	Leucemia mielomonocítica	más de 30% son células no eritroides, más del 20, pero menos del 80%, son células monocíticas, se encuentra elevada en suero, las lisozima	26%
M4Eo	Leucemia mielomonocítica eosinofilia	presencia de gránulos eosinófilicos	
M5	Leucemia monocítica	más del 80% son monoblastos, promonocitos o monocitos a) más del 80% b) menos del 80%	16%
M6	Eritroleucemia	más del 30% son blastos, pero más del 50% son eritroblastos	2%
M7	Leucemia megacarioblástica	más del 30% son megacarioblastos, se encuentra mielofibrosis	

FRECUENCIA EN LA INFANCIA MEXICANA

SUBTIPO DE LA F.A.B.	EDAD MENOS 2 AÑOS	EDAD DE MAS DE 2 AÑOS
M1	17%	25%
M2	-	25%
M3	-	25%
M4	30%	26%
M5	52%	26%
M6	-	2%
M7	-	-

El subtipo M7 de leucemia megacariocítica aguda, se ha asociado a la presencia de mielofibrosis de la médula ósea; así como al incremento de reticulina en médula ósea.¹

INMUNOFENOTIPO

Cuando es difícil diferenciar la leucemia mieloide aguda, de una leucemia linfoblástica aguda, ya que los criterios morfológicos y citoquímicos no son concluyentes, se ha ideado la búsqueda de anticuerpos monoclonales para confirmar el diagnóstico; los anticuerpos monoclonales que sirven de marcadores para la leucemia mieloide son: CD33, CD13, CD15, CD11b, CD14 Y CD36, los cuales se expresan en más del 90% de los casos de leucemia mieloblástica aguda y en un 10% de los casos de leucemia linfoblástica aguda.

Los anticuerpos monoclonales reconocen antigenos de membrana mieloide durante el desarrollo de la mielopoyesis y pueden ser útiles a la hora de clasificar una leucemia indiferenciada.¹

ANALISIS POR INMUNOFENOTIPO

CD	ANTICUERPOS	M1-M2	M3	M4/M5	M6	M7
CD 11b	Anti-M01		+	++		
CD 13	Anti-MY7		+	++	+	+
CD 14	Anti-M02, MY4			++		
CD 15	Anti-MY1, LEUml	+	++	++		
CD 33	Anti-MY9	++	+	++	++	++
CD 34	Anti-MYlo	++	+	++	+	+
	Anti-glycophorin A				++	
CD 41	Anti-gp1b					++

++ expresa más del 20% de blastos, en más del 50% de los casos

+ expresa más de 20% de blastos en 20-50% de los casos.

CITOQUIMICO

La Muramidasa o lisozima, es una enzima hidrolítica que se encuentra en los gránulos primarios de los granulocitos y monocitos primitivos; los niveles altos en suero y orina de tal enzima, se encuentran presentes en la leucemia mieloblástica aguda y es altamente específica de los subtipos monocítica y mielomonocítica (M5 y M4). Tales incrementos se han asociado a la presencia de disfunción tubular renal; así como de hipokalemia.³²

CITOQUIMICA DE LA LMA

M1	mieloperoxidasa positivo
M2	mieloperoxidasa positivo
M3	mieloperoxidasa positivo
M4	mieloperoxidasa positivo y esterasa no específica
M4Eo	MP+, NSE+, Eos PAS+
M5	esterasa no específica positivo
M6	eritroblastos PAS+
M7	Plaquetas peroxidasa +

CUADRO CLINICO

Los niños con leucemia mieloblástica aguda, pueden presentar muy pocos datos clínicos; y muchas veces las manifestaciones pueden ser el resultado de procesos de sepsis o hemorragia. Se ha estimado que al momento del diagnóstico, se encuentran 10^{12} células leucémicas.

La presencia de signos y síntomas; generalmente, refleja una disminución en la producción de eritrocitos, de granulocitos y de plaquetas, lo que se manifiesta con anemia, infecciones y hemorragia, respectivamente. La infiltración extramedular de la piel, es frecuentemente el primer signo de leucemia en el neonato.

La fatiga, la palidez, la cefalalgie, tinitus , la disnea y los datos de insuficiencia cardíaca congestiva, son datos de anemia. Inicialmente, los niveles de hemoglobina al momento del diagnóstico de la leucemia mieloblástica, se encuentran entre 2.8 y 14.3g-dl, con una media de 7g-dl. La anemia que se presenta generalmente es, normocítica y normocrómica; en sangre periférica se encuentran formas alargadas en lágrima y presencia de eritrocitos nucleados .

La trombocitopenia es la causa de la hemorragia, las petequias, las epistaxis; y los sangrados gingivales, son los sangrados más frecuentes.

Aproximadamente un 50% de los pacientes, recientemente diagnosticados con leucemia mieloblástica aguda, presentan cuenta de plaquetas de menos de 50 000 al momento del diagnóstico. La Coagulación Intravascular Diseminada que ocurre en el subtipo de la clasificación de la F.A.B. M3, es secundaria a que los gránulos de los blastos tienen actividad tromboplastínica. La misma coagulación intravascular provocada, se acelera con la lisis celular con el inicio de la quimioterapia, con lo que muchos investigadores han aconsejado el uso de bajas dosis de heparina durante la inducción de la terapia. El examen de ojo puede mostrar hemorragias retinianas, las cuales son secundarias a la misma trombocitopenia o a una infiltración leucémica de la retina, sobre todo en los casos de hiperleucocitosis de más de 230 000/mm³.¹

La cuenta de neutrófilos absoluta, puede ser menor de 1000 mm³; por lo que las infecciones bacterianas agregadas más frecuentes son: las de tipo pulmonar, dentario, de senos paranasales, gingivales, de región perineal y piel. El uso de antibióticos profilácticos, sólo se ha establecido en forma empírica, cuando el paciente cuenta con neutropenia de menos de 500 mm³ y se encuentra con fiebre. Las infecciones son más frecuentes en aquellos pacientes con monosomias 7, en los cuales se encuentran presentes defectos de la quimiotaxis.³⁷

La presencia de visceromegalias se observa en el 5% de los pacientes, los crecimientos linfoides no son tan importantes como en el tipo linfoblástico. Los cloromas, los mieloblastomas y los sarcomas granulocíticos, son tumores que toman una superficie verdosa secundaria a la presencia de mieloperoxidasa; se observan más frecuentemente en los subtipos M4 y M5 y se han asociado a la presencia de translocaciones del tipo 8:21. La localización de los cloromas antes mencionados, puede ser a nivel de piel y de hueso, en este último, se localizan en región costal, esternal u orbitario.^{38,39}

EL involucramiento del Sistema Nervioso Central puede ser muy variado desde la presencia de un mieloblastoma hasta la infiltración meníngea, con afectación de los nervios craneales. La punción raquídea es positiva a blastos en un 5 a 15% de los pacientes, un porcentaje muy alto en relación a la leucemia linfoblástica aguda.

Los datos que orientan a una afectación nerviosa son: la presencia de cefalalgia, náusea, vómitos, fotofobia, papiledema y parálisis de nervios craneales, las cuales se presentan sólo en un 2% de los pacientes.²²

La leucemia de componente monocítico (M4 y M5) presentan hipertrofia gengival, en ocasiones es posible encontrar fisuras rectales o infección del área perineal.

Aproximadamente una cuarta parte de los niños diagnosticados con leucemia mieloblástica aguda, presentan cifras de leucocitos mayores de 100 000 mm³, cuando esta cifra supera los 200 000/mm³, existe el peligro de leucostasis en el parénquima cerebral, pulmonar o ambos. Esta complicación es muy frecuente en el tipo monocítico, los monoblastos son células grandes que en cifras elevadas, influyen en la viscosidad sanguínea de la microcirculación , taponan los capilares y producen una hipoperfusión tisular.¹

DIAGNOSTICO

El diagnóstico clínico de un enfermo en el que se sospecha leucemia mieloblástica, debe ser sistemático y meticuloso, se debe de realizar una adecuada historia clínica para detectar los factores predisponentes; la exploración física debe de buscar la presencia de infecciones en piel o mucosas, sin olvidar el área perineal y la boca. El diagnóstico definitivo, se realiza con el estudio de médula ósea, en el que debe de contabilizarse más de un 30% de blastos de estirpe mieloide. Siempre y sobre todo en niños, debe de realizarse una TDT para descartar la presencia de una leucemia linfoblástica.

El diagnóstico de leucemia no linfoblástica aguda, se llevará a cabo con los estudios inmunofenotípicos, citogénicos, citoquímicos y morfológicos. Una vez que el paciente es diagnosticado, deberá de tomarse estudio de Líquido Céfalorraquídeo, para descartar la presencia de infiltración a nivel de sistema nervioso.

FACTORES PRONOSTICO

1. Una cuenta de leucocitos mayor de 100 000/mm³, se asocia a un pobre pronóstico, remisiones cortas y sobrevida libre de enfermedad baja.
2. Los subtipos con componente monocítico M4 y M5 se asocian a hemorragias fatales y mayor frecuencia de infiltración de sistema nervioso central.
3. Visceromegalias masivas de más de 5 cm., son de mal pronóstico.
4. F.A.B. M3 predispone a una hemorragia fatal temprana, por su alta frecuencia de Coagulación Intravascular Diseminada.
5. El sexo femenino tiene mejor sobrevida que el masculino.
6. Un índice marcaje de DNA mayor de lo se relaciona con remisiones cortas y la presencia de monosomía 7, es de mal pronóstico.²³

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es obtener una remisión completamente sostenida, lo que se define como la ausencia de blastos en sangre periférica; y por la presencia de menos de 5% de blastos en médula ósea, con una celularidad normal.

El tratamiento inicial, debe dirigirse a la estabilización de su situación clínica. Si el enfermo está sangrando o tiene trombocitopenia severa, deben de administrarse plaquetas con el objeto de mantenerlas arriba de 20 000/mm³. Si existen datos de CID se deberá de administrar plasma fresco congelado que aporta factores de la coagulación y plaquetas. En las leucemias de subtipo M3 y M5, se recomienda el uso de dosis de heparina profiláctica : 5OU/kg cada 6 horas.^{35,36}

El fibrinógeno debe de comenzar a ascender dentro de las primeras 24 hrs., siguientes a la iniciación del tratamiento de heparina, si no es así debe de doblarse la dosis. El uso de antibióticos profilácticos debe de cubrir gérmenes gram negativos y gram positivos. El inicio de la quimioterapia debe de iniciarse una vez que se observe que al manejo comienza a dar signos de resolución. Si el paciente aún cuenta con neutrófilos, en el caso de que el paciente cuente con neutropenia y con fiebre, se debe de iniciar el tratamiento con quimioterapia.^{25,26}

Los enfermos que cuentan con hiperleucocitosis, presentan alteraciones metabólicas que agravan aún más la situación del niño. La hiperuricemia, puede provocar insuficiencia renal; por lo que, una adecuada hidratación y alcalinización de la orina y el manejo con alopurinol, suele estabilizarlo en las primeras horas. De igual forma, debe de corregirse la hiperkalemia, la hiperfosfatemia y la hipocalcemia.

INDUCCION A LA REMISION

El objetivo de la inducción, es el de obtener una aplasia medular severa. Los regímenes de quimioterapia más efectivos , asocian una antraciclina y arabinósido de citarabina (Ara C), El cual se administra a infusión continua, ó 2 veces al día durante 7 días y la antraciclina durante los 3 primeros días. La combinación de ambas, induce remisiones completas en 75-80% de los niños. El período de aplasia inducida pero la quimioterapia, puede durar entre 3 y 4 semanas, además de que se puede inducir una toxicidad gastrointestinal y hepática.

El día 14 de la inducción, deberá de realizarse un estudio de médula ósea en busca de blastos, si éstos se encuentran presentes, se dará un nuevo régimen de inducción; pero si existe menos de 5%, es de esperar que se recupere en remisión completa. En una semana la cifra de plaquetas y granulocitos, comienza a ascender; de lo contrario, se presenta una leucemia residual.

TRATAMIENTO DE CONTINUACION

Sin un tratamiento adicional, más del 90% de los enfermos recae al cabo de un año. El tratamiento adicional se apoya en una quimioterapia poco mielosupresora, lo que lleva a una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, de 20%; por lo que generalmente, no es utilizada. Con la quimioterapia de consolidación o intensificación (utilización de las mismas drogas para la inducción, pero a dosis altas), un 74% de los pacientes logra la remisión completa. Generalmente, en este tipo de leucemia no se utiliza quimioterapia protectora de S.N.C., ya que no hay un aumento significativo de la supervivencia.

TRASPLANTE DE MEDULA OSEA

Actualmente, el tratamiento de trasplante alogénico de médula ósea, se plantea en esta enfermedad como el tratamiento de elección, una vez conseguida la remisión completa. La indicación del trasplante de médula ósea autólogo, se ha reservado hasta ahora a aquellos casos en los que se produce una recaída o que tienen un mal pronóstico en el momento del diagnóstico.²⁴

TRATAMIENTO DE LAS RECAIDAS

Un 40 a 60% de los niños, presenta recaídas en algún momento de la evolución de la enfermedad. En la leucemia mieloblástica aguda como en otros tumores, se ha logrado aislar una gen MDR, dicho gen es una proteína que codifica una proteína de membrana llamada P-glicoproteína, que actúa expulsando las drogas fuera de la célula.

Cuando la recaída se produce en los primeros 6 meses de iniciado el tratamiento, las posibilidades de alcanzar una segunda remisión con tratamiento quimioterápico, no superan el 28%. Si se presentan las recaídas más tarde, las posibilidades superan el 50%.

Si la recaída se presenta posterior a un año de la remisión mantenida, se vuelven a utilizar las mismas dosis.^{34,40}

En base al protocolo utilizado VAPA^{1,2}, el manejo de quimioterapia, es el siguiente:

FASE DE INDUCCION A LA REMISION

CICLO I	Vincristina	1.5 mg/m2	los dias 1 y 5
	Doxorrubicina	30 mg/m2	los dias 1 , 2 y 3
	Prednisona	40 mg/m2	los dias 1 al 5
	Ara C	100 mg/m2	los dias 1 al 7
CICLO II	Vincristina	1.5 mg/m2	los dias 1 y 5
	Doxorrubicina	30 mg/m2	los dias 1 y 2
	Prednisona	40 mg/m2	los dias 1 y 5
	Ara C	100 mg/m2	los dias 1 al 7

TASA DE REMISION 74%

FASE DE CONSOLIDACION

CICLO I-IV	Doxorrubicina	45 mg/m2	Dosis única
	Ara C	200 mg/m2	los días 1 al 5
CICLO V - VIII	Doxorrubicina	30 mg/m2	Dosis única
	5 Azacitidina	150 mg/m2	los días 1 al 5
CICLO IX - al XII	Vincristina	1.5 mg/m2	Dosis única
	Prednisona	800 mg/m2	los días 1 al 5
	Metrotexate	7.5 mg/m2	los días 1 al 5
	Mercaptopurina	500 mg/m2	los días 1 al 5
FASE DE MANTENIMIENTO		NO HAY	
FASE DE PROTECCION S.N.C.		NO HAY	
SOBREVIVIDA A 5 AÑOS		33%	

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Determinar la frecuencia de Leucemia no Linfoblástica en la Unidad de Pediatría del Hospital General de México, O.D., en un período de 29 meses (enero de 1995 a mayo de 1997), a través de la revisión retrospectiva de los expedientes del Archivo Clínico de dicha Unidad.

JUSTIFICACION

Conocer la frecuencia de Leucemia No Linfoblástica en la Unidad de Pediatría del Hospital General de México, O:D., en el período comprendido de enero de 1995 a mayo de 1997; a través de la revisión retrospectiva de expedientes del Archivo Clínico de dicha Unidad.

HIPOTESIS

La Leucemia no Linfoblástica representa aproximadamente el 20% de las leucemias, pero debido a sus implicaciones clínicas, la tasa de mortalidad es alta.

OBJETIVOS

Determinar la frecuencia de Leucemia no Linfoblástica en la Unidad de Pediatría del Hospital General de México, O.D., en un período comprendido de 1995 a 1997.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes de pacientes con Leucemia durante el período anteriormente mencionado, encontrándose un total de 74 pacientes, de los cuales; 4 tuvieron diagnóstico de Leucemia no Linfoblástica.

CRITERIOS

INCLUSION:

Todos los pacientes ingresados en la Unidad de Pediatría del Hospital General de México, O.D., de 1995 a 1997, con diagnósticos de Leucemia no Linfoblástica.

EXCLUSION: Se excluyó uno de los pacientes por encontrarse su expediente depurado, en la Unidad de Pediatría.

PROCEDIMIENTO

Revisión de 3 expedientes del Archivo Clínico de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México, O.D., 9Sección de Hematología Pediátrica, de enero de 1995 a mayo de 1997.

RECURSOS DISPONIBLES

HUMANOS:

Adriana Mateo Chicho

Residente de tercer año de Pediatría

Unidad de Pediatría del Hospital General de México,O.D.

MATERIAL:

Expedientes del Archivo Clínico de la Unidad de Pediatría
del Hospital General de México. O.D.

Hoja de Recolección de Datos

INSTALACIONES:

Unidad de Pediatría del Hospital General de México, O.D.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

LEUCEMIA NO LINFOBLASTICA

RESULTADOS

En el Hospital General de México, O.D., en la Unidad de Pediatría durante el periodo comprendido de enero de 1995 a mayo de 1997, se encontraron reportados 74 pacientes con Leucemia, de los cuales 4 presentaron el diagnóstico de Leucemia no Linfoblástica, lo que representa un 5.4 % del total diagnosticado en esas fechas.

Los pacientes del sexo masculino, son las más afectados con una incidencia de 1.3, de los 4 pacientes referidos con el diagnóstico, 3 fueron hombres y uno, una mujer.

Las edades al momento del diagnóstico ocurren en un 66.6% en la adolescencia, dentro de la segunda década de la vida. Sólo en un paciente, el diagnóstico se realizó durante la edad preescolar. Las edades al momento del diagnóstico, fueron de 4 años 8 meses, 14 años y 11 años.

De los 3 pacientes de quienes se encontró el expediente completo, 100% provenía del Estado de México, con lugar de nacimiento y residencia en ese lugar. Sólo uno de los pacientes contó con el antecedente de agentes mielotóxicos, como fueron los fertilizantes.

Las manifestaciones de la enfermedad en un 66.6 % se manifestó con artralgias, 100% con anemia, 50% con cefalalgiea, otras menos mencionadas , las equimosis y la hiperplasia gingival.

En relación a los estudios de laboratorio se encuentra que la biometria hemática al inicio de su ingreso, el 100% presentó anemia, necesitándose el uso de hemoderivados para su corrección. Un paciente presentó hiperleucocitosis, con reportes en 2 biometrías de 100 000 y 98 000.

En cuanto al diagnóstico morfológico por toma de médula ósea:

LMA M2 66.6%

LMA M5 33.3%

En cuanto al diagnóstico por estudio inmunológico:

PACIENTE I

CD19 (B4)	12%
Ia	14%
CD 2 (t11)	29%
CD 5 (t1)	27%
CD 7 (LEU9)	2%
CD13	58%
CD33	11%

Diagnóstico de LMA M2

PACIENTE II

CD 10 (J5)	70%
CD19 (b4)	71%
CD 3 (T3)	13%
CD 5 (t1)	27%
CD33 (My9)	74%

Diagnóstico de LMA M2

Clasificada como bifenotípica, por la presencia de dos marcadores para LLA y el último, sólo para LNLA.

Al paciente III no fue posible realizar el estudio inmunológico.

Dentro de la clasificación para el diagnóstico por medio de estudio citoquímico:

Paciente I Se clasifica como leucemia indiferenciada

Paciente II Se clasifica como LMA M5, con Pas negativo

Sudan negro negativo, estereasa 100% positivo.

Paciente III No se realizó.

Dentro del estudio citogenético

Paciente I Hiperdiploidea

Paciente II No creció

Paciente III No creció

Los tres pacientes recibieron quimioterapia en base al protocolo de VAPA.

De los tres pacientes sólo el paciente No. I recibió 2 ciclos de Terapia de Inducción, por reportes de médula ósea sin remisión.

FASE INDUCCION REMISION 100%

FASE MANTENIMIENTO 100%

FASE VIGILANCIA 100%

TIEMPO DE DURACION EN VIGILANCIA

Paciente No I 4 meses

Paciente No II 17 meses

Paciente No III 2 meses

El paciente No. III se egresó por alta voluntaria ya que durante su último internamiento se diagnostica insuficiencia renal y hepática . Aunado a la miocardiopatía por antraciclicos (adriamicina), la cual se diagnosticó al año del inicio de la Fase de Inducción a la remisión.

Se egresa con diagnóstico de trombo cardiaco resistente a manejo.

El paciente No I. presenta una infiltración leucémica tipo granulocítica, la cual se diagnosticó como cloroma a nivel de muslo izquierdo, a los cuatro meses de haber iniciado la fase de vigilancia.

El paciente No. II presenta 2 recaídas a médula ósea, la primera a los 18 meses de haber iniciado la fase de vigilancia; y la segunda, a los 20 meses de haber iniciado la fase de vigilancia.

PROTOCOLO DE TERAPIA DE RESCATE

RADIOTERAPIA	66.6%
QUIMIOTERAPIA	66.6%

PROTOCOLO DE MANEJO PALIATIVO

QUIMIOTERAPIA	100%
---------------	------

DISCUSION

La mortalidad y morbilidad, reflejan la situación real del estado de salud de su población; generalmente ,en nuestro país, un país en subdesarrollo, las enfermedades infectocontagiosas y las inherentes al nivel socioeconómico de la población, son las que cubren este rubro. Hay que tomar en cuenta que la misma sobre población, las carencias sociales de educación y ética personal de la población, desde hace tiempo han condicionado que la frecuencia de las enfermedades varíe; en razón de que el proceso de desarrollo ha permitido conocer los riesgos a los que población ha estado expuesta, que han condicionado sus padecimientos.

A esto nos referimos cuando en relación al cáncer, aún se desconocen o no se tienen en seguridad todos los eventos y efectos que lo condicionan. Hay que tomar en cuenta que la exposición a agentes mielotóxicos como son los fertilizantes, insecticidas, los campos electromagnéticos y ciertas drogas en pacientes con factores predisponentes comúnmente de tipo genético condicionan esta enfermedad; principalmente, con la población infantil, ante un proceso de desarrollo.

El diagnóstico oportuno de tales procesos, depende no sólo de un tratamiento eficaz y oportuno, sino también de establecer un diagnóstico lo más completo posible , que no sólo beneficiará al paciente; sino que permitirá establecer un estudio estadístico. La falta de una adecuada educación en la población, impide la detección de síntomas tempranos, llevándose a cabo el diagnóstico, cuando el paciente se encuentra ya casi con infiltración leucémica a otros órganos.

Se menciona que la incidencia de la leucemia no linfoblástica, es de aproximadamente 15-20% de todas las leucemias, en nuestro estudio retrospectivo, se encontró que es de 5.4%; a pesar de que nuestra Institución es un sitio de concentración de pacientes. Se menciona que no hay predisposición por sexo; pero se encontró que el sexo masculino, es el comúnmente afectado en un 75%.

Dentro de la frecuencia en relación al subtipo, en la literatura se menciona que en forma decreciente se presenta la LMA M2 , le continúa la M4; y posteriormente, la M1.

En nuestro estudio se encontró que exactamente el subtipo más frecuente es el M12; pero el subtipo M5 que en la literatura ocupa el cuarto lugar en frecuencia, en nuestra revisión, ocupa el segundo lugar.

Como se menciona, la sintomatología es el reflejo del daño medular, los datos de anemia manifestados en nuestros pacientes, fueron la palidez de tegumentos, la fatiga, la cefalalgia; en relación a los procesos infecciosos, los que se presentan por presencia de neutropenia , el sitio de localización más frecuente, fueron las vías respiratorias;66.6% presentaron a su ingreso, cuadro de vías respiratorias. La presencia de plaquetopenia que causa la presencia de hemorragias a todos niveles; en sólo un paciente al momento del diagnóstico, se mencionó equimosis. Una vez evolucionada la historia natural de la enfermedad , la sintomatología fue la misma.

Los crecimientos ganglionares son más frecuentes en la leucemia linfoblástica, sólo un paciente presentó crecimiento ganglionar a nivel inguinal.

Los cloromas, que generalmente se presentan en los subtipos monocíticos M4 y M5, en nuestra revisión se presentó en un subtipo M2 y su sitio de localización no fue el frecuentemente reportado, músculo. La infiltración a S.N., sólo se presentó en un paciente quien cursó con dolor lumbar y fue necesario el apoyo de Anestesia para Terapia del Dolor. Dicha sintomatología apareció a los 20 meses de haber iniciado la fase de vigilancia.

Como se menciona en este tipo de leucemias, alguno de los síntomas y signos, pueden ser característicos de los subtipos, en el paciente femenino, en quien se diagnosticó M5, a su ingreso, presentó hiperplasia gingival e hiperleucocitos de 100 000 y 98 000.

En base al esquema de quimioterapia utilizado VAPA, la remisión se logró en un 100% al terminar la fase de inducción, la remisión reportada es de 74% en la literatura, posterior a la fase de mantenimiento, un 33% puede lograr una sobrevida a 5 años, en nuestra muestra, 66.6% presentaron recaída; y un 33.3%, presentaron complicaciones propias de la quimioterapia que condicionaron una mortalidad del 100%, en los pacientes con leucemia no linfoblástica aguda.

De lo encontrado en nuestro estudio, se hace evidente la necesidad de mejorar la terapia de soporte transfusional en nuestra Institución.

CONCLUSIONES

Después de la revisión realizada en el Archivo Clínico de La Unidad de Pediatría del Hospital General de México, O.D.. de los pacientes con leucemia no linfoblástica, se observó que la incidencia es menor a la reportada en la literatura que es de 15 - 20%, siendo aquí en la Institución ,de 5.4%. El hecho de ser diagnosticado como leucemia no linfoblástica, de por si ya entabla un mal pronóstico, en nuestra Institución el 100%, logró pasar a fase de vigilancia, pero una vez en ella, el 100% recae a pesar de la aplicación de terapias agresivas de rescate; no sólo como consecuencia de la enfermedad, sino también secundario al hecho de las implicaciones tóxicas de la misma quimioterapia, que como se observó, impiden la aplicación de dosis agresivas para lograr la remisión.

El 100% falleció, sin lograr más de 17 meses en fase de vigilancia.

BIBLIOGRAFIA

1. Pizzo AP- Principles and practice of pediatric oncology. J.B. Lippincott Co. Second edition.
2. Sierras LS. Oncología pediátrica. Interamericana 1^a Edición. P:271-291
3. Li FP, Bader JL. Epidemiology of cancer in childhood. In Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology of infancy and childhood. Philadelphia WB Saunders, 1987.
4. Alderson M. The epidemiology of leukemia. Adv. Cancer Res 31:1, 1980
5. Jabion S, Kato H. Chilhood cancer in relation to prenatal exposure to atomic-bomb radiation. Lancer a:1000, 1970
6. Rinsky RA, Smith AB, Hornung R, et al: Benzene and leukemia an epidemiology risk assessment. N. Engl. J. Med 316-1044, 1987
7. Austin H, Cole PL. Cigarrete smoking and leukemia. J Chron Dis 39: 417, 1986
8. Weinstein HJ, Congenital leukemia and the neonatal myeloproliferative disorders associated with Down's syndrome. Clin Hematol 7: 147, 1978.
9. Tucker MA, Meadows at boice JD, et al. Leukemia after therapy with alkylating agents for chilhood cancer. JNCI 78: 459, 1987.
10. Blayney DW, Longo DL, Young Ec, et al: Decreasing risk of leukemia with prolonged follow-up after chemotherapy and radiotherapy for Hodkin's disease. N Engl Med 316:710, 1987

- 11.Rubin C, Arthur D, Woods W, et al. Therapy related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children correlation between chromosomal abnormalities and prior therapy- *Blood* 78:2982, 1991
- 12.Rowler JD, Golomb HM, Vardiman JW. Nonrandom chromosome abnormalities in acute leukemia and dysmyelopoietic syndrome in patients with previously treated malignant disease. *Blood* 58:759, 1981
- 13.Land H, Parada LF, Weinberg RA: Cellular oncogenes and multistep carcinogenesis. *Science* 222:771, 1983
- 14.Bishop JM, Cellular oncogenes and retroviruses. *Annu Rev Biochem* 52: 301, 1983
- 15.Zuelzer WW, Cox DE: Genetic aspects of leukemia. *Semi Hematol* 6:228, 1969
- 16.Hayashi Y, Eguchi M, et al. Cytogenetic findings and clinical features in acute leukemia and transient myeloproliferative disorder in Down's syndrome. *Blood* 72:15,1988
- 17.Morgan R, Hecht F, Cleary ML, et al. Leukemia with Down's syndrome: Translocation between chromosomes 1 and 19 in acute myelomonocytic leukemia following transient congenital myeloproliferative syndrome. *Blood* 66:1466,1985.
- 18.Stivning R, Davis R, Sanger W, et al. Transformation of Fanconi's anemia to acute nonlymphocytic leukemia associated with emergence of monosomy 7. *Blood* 64:173,1984
- 19.Second International Workshop on chromosome in leukemia. Cytogenetic, morphologic and clinical correlations in acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 8:75,1990

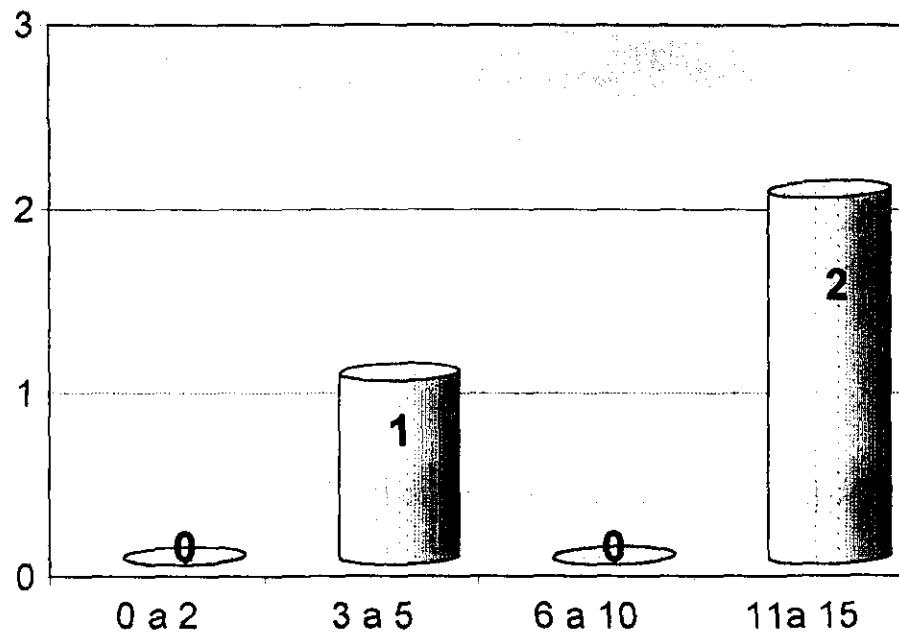
- 20.Kalwinsky D, Raimondi S, Schell M, et al. Prognostic importance of cytogenetic subgroups in the novo pediatric acute nonlymphocytic leukemia. J Clin Oncol 8:75,1990
- 21.Larson RA, Kondo K, Vardiman JW, et al. Evidence for a 15:17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. An J Med 6:827,1984.
- 22.Holmes R, Keating MJ, Cork A, et al: A unique pattern of central nervous system leukemia in acute myelomonocytic leukemia associated with inv (16) (p13q22). Blood 65:1071, 1985.
- 23.Schiffer CA, Lee EJ, Tomisasu T, et al. Prognostic impact of cytogenetic abnormalities with patient characteristics, histologic subtype and induction success in children with acute nonlymphocytic leukemia. J Clin Oncol 3:3,1985.
- 24.Elfenbein GJ, Brogaonkar DS, Bias WB, et al. Cytogenetic evidence for recurrence of acute myelogenous leukemia after allogenic bone marrow transplantation in donor hematopoietic cells. Blood 52:627,1978.
- 25.Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi, et al. Effect of granulocyte colony stimulation factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. N Engl J Med 323:871, 1990
- 26.Bettelheim P, Valent P, Andreff M, et al. Recombinant granulocyte macrophage colony stimulating factor in combination with standard induction chemotherapy in de novo acute myeloid leukemia. Blood 77:700, 1991.
- 27.Magrath I- The pathogenesis of Burkitt's lymphoma Adv Cancer Re 55:133,1990
- 28.Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). Ann Inter Med 103:450, 1985.

- 29.Bennett JM, Catovsky D, Daniel Mt, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. Ann Inter Med 103: 626, 1985.
- 30.Ball DE, Fanger MW. The expression of myeloid-specific antigens on myeloid leukemia cells. Correlations with leukemia subclasses and implications for normal myeloid differentiation. Blood 61:456,1983
- 31.Griffin JD, Davis R, Nelson DA, et al. Use of surface marker analysis to predict outcome of adult acute myeloblastic leukemia. Blood 68:1232,1986
- 32.Wiernik PH, Serpick AA. Clinical significance of serum and urinary muramidase activity in leukemia and other hematologic malignancies. Am J Med 46:330,1969
- 33.Chi SI, Simone JV. Acute nonlymphocytic leukemia in 171 children. Med Pediatr Oncol 2:269,1965
- 34.Frei E, Freireich E. Progress and perspectives in the chemotherapy of acute leukemia. Adv Chemother 2;269,1965
- 35.Gralnick HR, Bagley J, Abrell E. Heparin treatment for the hemorrhagic diathesis of acute promyelocytic leukemia. Am J Med 52:167,1972
- 36.Drapkin RL, Gee TS, Dowlings MD, et al. Prophylactic heparin therapy in acute promyelocytic leukemia. Cancer 41:2484,1978
- 37.Pizzo PA. Infectious complications in the child with cancer: I pathophysiology, II Management, III Prevention Pediatrics 98:341,513,534,1981
- 38.Wiernik P, Serpick AA. Granulocytic sarcoma (Chloroma). Blood 35:361,1970

- 39.Meiss JM, Butler JJ, et al. Granulocytic sarcoma in nonleukemic patients. *Cancer* 58:2697,1986
- 40.Harris RE, McCallister JA, Provisor DS, et al. Methotrexate L -asparaginase combination chemotherapy for patients with acute leukemia in relapse. A study of 36 children. *Cancer* 46:2004,1980.

INCIDENCIA DE LEUCEMIA NO LINFOBLASTICA

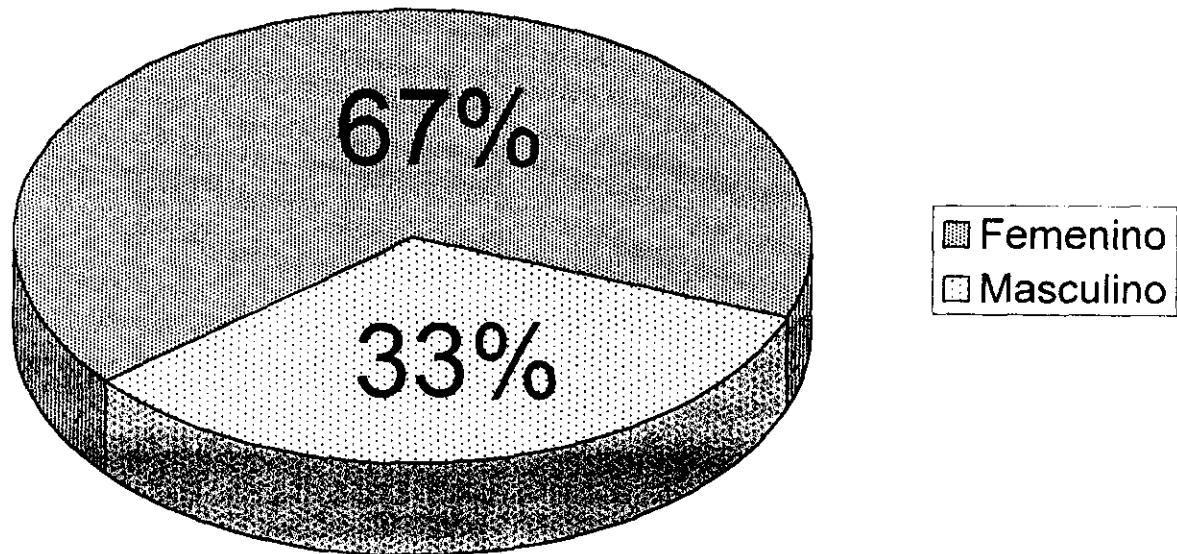
Edad



Fuente: Archivo clínico de la unidad 505, Pediatría.
Hospital General de México, O.D.

INCIDENCIA DE LEUCEMIA NO LINFOBLASTICA

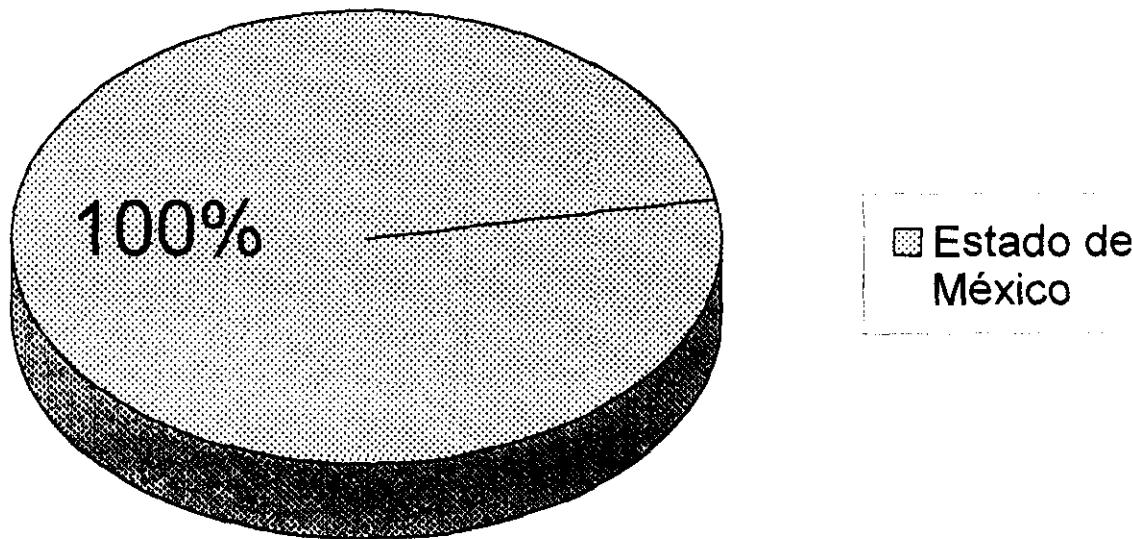
Sexo



Fuente: Archivo clínico de la unidad 505, Pediatría.
Hospital General de México, O.D.

INCIDENCIA DE LEUCEMIA NO LINFOBLASTICA

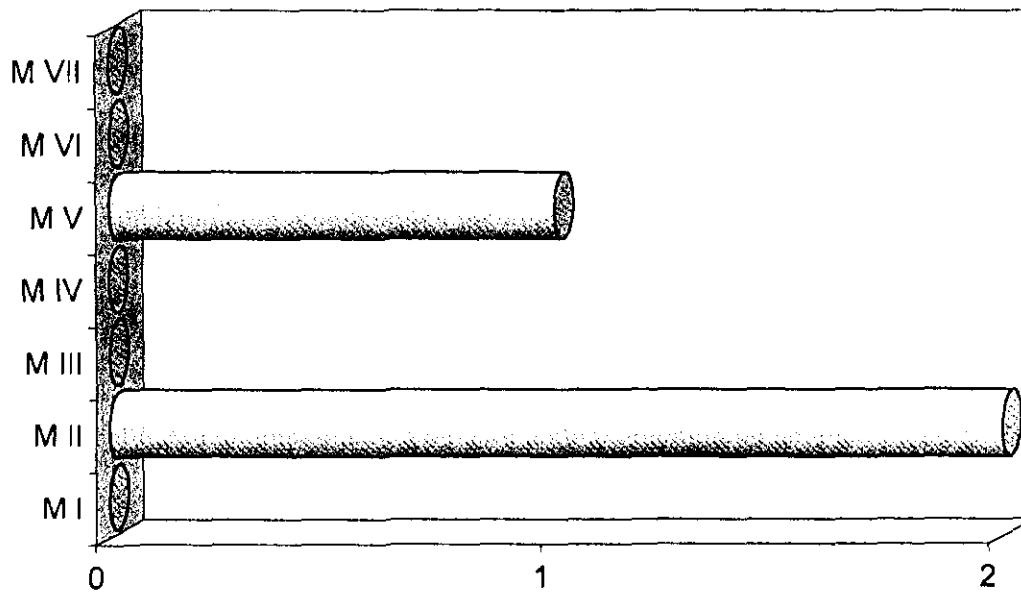
Lugar de Origen



Fuente: Archivo clínico de la unidad 505, Pediatría.
Hospital General de México, O.D.

INCIDENCIA DE LEUCEMIA NO LINFOBLASTICA

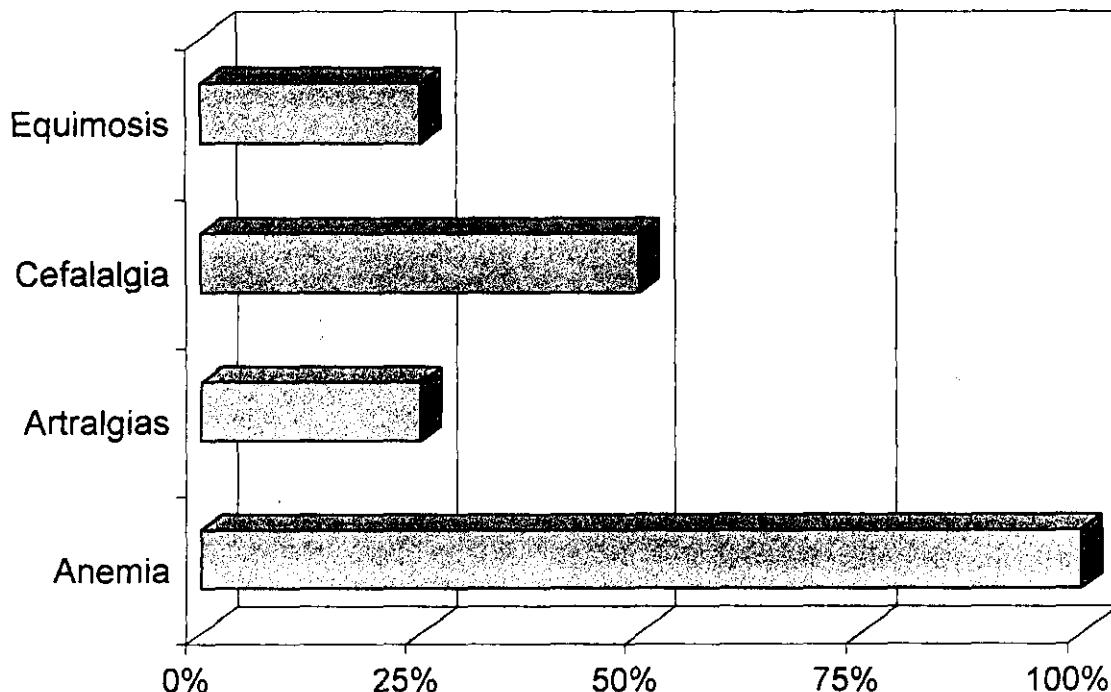
Estirpe Histológica



Fuente: Archivo clínico de la unidad 505, Pediatría.
Hospital General de México, O.D.

INCIDENCIA DE LEUCEMIA NO LINFOBLASTICA

Sintomatología al ingreso



Fuente: Archivo clínico de la unidad 505, Pediatría.
Hospital General de México, O.D.