

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

103

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**LEUCEMIAS MIELOCITICAS CRONICAS!
EXPERIENCIA DE 22 AÑOS EN EL
SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA

DR. THOMAS JEFFERSON MASON CORDERO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**



MEXICO, D. F.

2000

2000/02/15



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

**LEUCEMIA MIELOCITICA CRONICA EXPERIENCIA DE 22
AÑOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRIA**



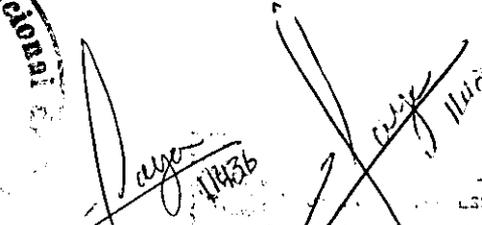
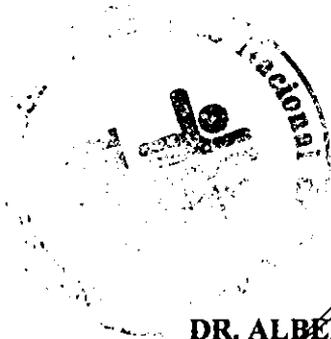
DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO



DR. ALBERTO OLAYA VARGAS

TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION

Unidad de Servicios Escolares
PPI de Posgrado

Escuela
Escolares

2000

LEUCEMIA MIELOCITICA CRONICA. EXPERIENCIA DE 22 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA, SERVICIO DE ONCOLOGIA.

***DR. THOMAS JEFFERSON MASON CORDERO, **DR ALBERTO OLAYA.**

***Residente de Pediatría, Instituto Nacional de Pediatría, **Medico Adscrito Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría.**

RESUMEN

Las leucemias se clasifican dependiendo de su grado de maduración en agudas o en crónicas. Las leucemias crónicas se definen por un crecimiento masivo de poblaciones maduras. Este tipo de leucemia representa del 2 al 5 por ciento de las leucemias en los niños. Este padecimiento se ha diagnosticado en la población pediátrica a edades tan tempranas como a los 3 meses de vida, en el 80 por ciento de los pacientes se diagnostica después de los 4 años y en el 60 por ciento después de los 6 años de vida. No existe diferencia significativa entre pacientes de sexo femenino y de sexo masculino.

DISEÑO: Es un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

SITIO Y FECHA DE REALIZACIÓN: Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría, Secretaria de Salud, México DF. de enero de 1977 a enero de 1999.

OBJETIVO: Describir el comportamiento de las leucemias mielocíticas crónicas (CML) en 22 años del Instituto Nacional de Pediatría, su clasificación, sintomatología principal, evolución, tratamiento y principales causas de muerte.

MATERIAL Y METODO: Se analizaron los expedientes de pacientes cuyo diagnóstico fue de leucemia mielocítica crónica desde 1977 a 1999, en el Instituto Nacional de Pediatría. Se incluyeron un total de 37 expedientes que reunieron los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Se excluyeron los pacientes en los cuales el diagnóstico de CML no se realizó al ingreso o durante su internamiento en el Instituto Nacional de Pediatría.

VARIABLES DE INTERES: Edad al diagnóstico, sexo, principal sintomatología, datos de laboratorio al ingreso (biometría hemática, médula osea, cariotipo, cromosoma Filadelfia, DHL, ácido úrico, fosfatasa leucocitaria y vitamina B 12), presentación de crisis blástica, tratamiento durante la fase crónica, tiempo de evolución desde el diagnóstico al inicio de la fase blástica, viraje de la CML y estado actual.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se realizó la descripción de las variables epidemiológicas a través de prueba de tendencia central de dispersión, se calculó la sobrevida global y por tipos de tratamiento a través de la prueba de Kaplan-Meyer con un programa de computo para Windows 98 SPSS versión 8.0.

RESULTADOS: Se revisaron un total de 37 expedientes con edades comprendidas entre 3 y 192 meses de edad, en promedio de 94.78 meses y con una media de 108 meses; los cuales fueron del sexo masculino en total 23 pacientes (64%) y del sexo femenino 13 pacientes (36%). La sintomatología principal que presentaron fue la presencia de astenia (64%), adinamia y distensión abdominal (62%), palidez (56%) fiebre (54%), pérdida de peso (27%), datos de sangrado y dolor abdominal (21%), dolor óseo (18%), adenomegalias (16%) y diaforesis (8%). Estos pacientes presentaron un tiempo de

adenomegalias (16%) y diaforesis (8%). Estos pacientes presentaron un tiempo de evolución en promedio de 5.74 +/- 4.8 meses con una media de 5 meses. Recibieron un tratamiento de quimioterapia a base de busulfan 16 pacientes, hidroxiurea 3, combinación con busulfan e hidroxiurea 4, hidroxiurea mas alfa interferón 1, busulfan mas alfa interferón 5, 6 mercaptopurina 9, ARA C 11, PDN 4, VCR 4, VP 16 1 y esplenectomía 2 y solo uno fue trasplantado de médula ósea. Del total de pacientes, 13 viró a fase blástica en un promedio de 9.9 meses con una media de 6 meses; presentando viraje en 11 pacientes: LAL cel B 1 paciente (9%), LAL Pre B 2 pacientes (18%), LAM M0 1 paciente (9%), LAM M1 2 pacientes (18%), LAM M3 3 pacientes (27%) y LAM M4 2 pacientes (18%). Se siguieron a los pacientes durante un promedio de 16.3 +/- 15.8 meses con una media de 6 meses con la mayoría de los pacientes abandonando el tratamiento (37% abandono con actividad y 16% abandono sin actividad) o finados con actividad (36%).

CONCLUSIONES: La CML es una enfermedad rara en pediatría representando hasta el 5 por ciento de todas las leucemias diagnosticadas a estas edades. La sobrevida es baja con un índice de mortalidad casi del 100 por ciento. El tratamiento a base de fármacos de quimioterapia no ha dado resultado adecuado en la sobrevida de estos pacientes. La alternativa terapéutica para la modificación de la sobrevida y poder ofrecer una cura verdadera es con un tratamiento a partir de trasplante de médula ósea.

ANTECEDENTES:

La leucemia mielocítica crónica (CML) involucra todo el linaje hemático y alguno del linaje linfóide. Son raras en edades pediátricas, representando el 2% al 5% de los casos de leucemias diagnosticadas en la infancia. Este tipo de leucemia se caracteriza por la presencia de hiperplasia mieloide de la médula ósea, con hematopoyesis extramedular, expansión total de granulocitos, elevación de la cuenta leucocitaria y la presencia de marcadores citogenéticos específicos. Se ha diagnosticado en infantes a tempranas edades desde los 3 meses de edad. El 80% se diagnostican después de los 4 años y el 60% después de los 6 años de edad. No se ha encontrado una relación significativa con una relación de hombre/mujer de 1.8:1 respectivamente y ningún componente hereditario ni racial demostrable (1,2,3,12.).

La leucemia mielocítica crónica fue la primera enfermedad maligna en la cual se asoció con una anomalía citogenética (la presencia del cromosoma Filadelfia), siendo ésta una translocación entre los cromosomas 9 y 22. En esta translocación se sobreponen dos genes, el ABL en el cromosoma 9 y el BCR en el cromosoma 22. La transcripción de la fusión de BCR/ABL resulta en una hibridación de RNAm que puede estar relacionado con el crecimiento leucémico. Esta fusión es el punto clave de la CML que sirve como un marcador pronóstico en la duración del tratamiento. La hibridación in situ por fluorescencia (FISH), es un método sensible y cuantitativo para la detección del gen de fusión BCR/ABL en las células tanto en la fase de metafase e interfase. (4,11). De los 5-8% de los pacientes que presentan el cromosoma Filadelfia positivo, presentan por lo menos variantes en la translocación de los cromosomas 9q34 y 22q11. (5). La presencia de anomalías citogenéticas se observó en el 95% de los casos de CML. En un estudio en Toronto, Canadá, donde se estudiaron 169 casos de CML, 90.5% con la presencia de cromosoma Filadelfia, 3.55% con un cromosoma Filadelfia inusual y solo el 5.33% con Filadelfia negativo. Los cambios estructurales observados resultaron en pérdida de material del brazo largo del cromosoma 5,7, trisomía 8 y rearrreglos del 11q23, t(15,17), t(8;21), rearrreglos del 12q13 y 3q, inversión del 16, trisomía 11 y 21.(6,7,9,10)

La patogénesis de la CML, se puede dividir en 4 pasos básicos:

- 1.- Un evento de transformación inicial con el resultado de un clon pre-maligno afectando a las distintas series y sus precursores.
- 2.- La presencia de una alteración citogenética, como la presencia del cromosoma Filadelfia.
- 3.- Una sobreproducción de células maduras sobre todo de la serie granulocítica.
- 4.- Las nuevas células clonadas suprimen la proliferación normal. Eventualmente, células inmaduras predominan terminando el proceso en leucemia aguda (llamado crisis blástica).

La historia natural de la CML, se puede dividir en 3 fases: crónica, acelerada y la blástica.

Fase Crónica.

Esta se caracteriza por una marcada expansión de la serie hemática con la producción de células maduras presentando alteraciones funcionales. Las células neoplásicas se encuentran restringidas a la médula ósea, bazo, hígado, y la sangre periférica.

Durante esta fase los pacientes presentan síntomas vagos no específicos tales como la presencia de fiebre, debilidad, dolor abdominal en el cuadrante superior izquierdo, sudoración nocturna y dolor óseo. En los pacientes que presentan hiperleucocitosis pueden presentar priapismo, alteraciones neurológicas, distress respiratorio y alteraciones visuales. A la exploración física encontramos palidez generalizada, fiebre, hepato-esplenomegalia y equimosis. En los datos de laboratorio se encuentran una anemia de tipo normocítica y normocrómica, con una cuenta leucocitaria que varía de 8,000 a 800,000 con una media de 250,000, la cuenta plaquetaria es de aproximadamente 500,000. Otras características serológicas encontradas son la presencia de elevación del ácido úrico, deshidrogenasa láctica, vitamina B12 y de la transcobalina I. En el frotis de sangre periférica se encuentran células mieloides en diferentes etapas de diferenciación (Los mieloblastos y los promielocitos por lo general representan el 15%).

En el examen de médula ósea presenta hiperplasia granulocítica, con disminución de la fosfatasa alcalina leucocitaria. La presencia de mielofibrosis se presenta en el 30-40% de los pacientes en el transcurso de la enfermedad.

El diagnóstico diferencial en esta fase incluye las reacciones leucemoides, CML juvenil y otros síndromes mieloproliferativos. (1, 3, 8, 15).

Metamorfosis:

Al cabo de una duración de aproximadamente 3 años de la enfermedad, la fase crónica presenta una metamorfosis a una fase más agresiva, la cual puede ser gradual o presentarse de una forma abrupta. En aproximadamente 5% de los casos la presentación es de forma abrupta con un incremento de blastos en la sangre periférica; en 50% de los pacientes se presenta una maduración progresiva desarrollando una leucemia aguda de novo y el 45% evoluciona a un síndrome mieloproliferativo.

En esta fase los pacientes presentan síntomas sistémicos tales como fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna, presentan leucocitosis y basofilia. Al mismo tiempo presentan alteraciones citogenéticas con la duplicación del cromosoma Filadelfia, isocromosoma 17 o trisomía 8.

Fase blástica:

Se caracteriza por la presencia de anemia, trombocitopenia y el aumento de blastos en sangre periférica y en la médula ósea (siendo el fenotipo mieloide el más frecuente en el 60-70%). La presencia de una crisis blástica con células "natural killer" con cromosoma Filadelfia positivo se ha reportado en un solo caso en Japón (16). El aspirado de médula

ósea que reporta mas del 30% de blastos hace el diagnóstico de esta fase. Cuando la cuenta de blastos es mayor de 100,000, el riesgo de presentar leucoestasia es mayor. Al igual que en la fase crónica, se presentan alteraciones citogenéticas con duplicación del cromosoma Filadelfia, trisomía 8, trisomía 19 e isocromosoma 17(17q). Es posible que las alteraciones citogenéticas observadas durante la fase crónica contribuyan al desarrollo de la fase blástica (14). La presencia de esplenomegalia, basofilia y de cromosoma Filadelfia pueden distinguir la fase blástica de otro tipo de leucemias agudas de novo. El índice de apoptosis de los neutrófilos se encuentra disminuida (1,2,3,13,17).

Pronóstico:

La sobrevida de estos pacientes es de 3 a 4 años después del diagnóstico, con una sobrevida a 5 años siendo menor al 30%. La duración de la fase crónica es el determinante más importante para la sobrevida. La muerte ocurre al presentarse la fase de metamorfosis. Existen factores que dividen a los pacientes en bajo, mediano y alto riesgo. Estos factores son:

- 1.- Esplenomegalia mayor de 15 cm. Por debajo del reborde costal.
- 2.- Hepatomegalia mayor de 6 cm. Por debajo del reborde costal.
- 3.- Trombocitosis, mayor de 500,000 por mm².
- 4.- Leucocitosis , mayor de 100,000 por mm².
- 5.- Presencia de blastos mayor de 1%.
- 6.- Granulocitos inmaduros, mayor de 6%

Estos factores no se encuentran correctamente establecidos en la población pediátrica (1,2,3,18).

Tratamiento:

La terapia involucrada está dirigida al principio al tratamiento de problemas específicos como metabólicos, la presencia de leucoestasia, u otro tipo de complicaciones. El objetivo del tratamiento de los pacientes en la fase crónica está dirigido a la sintomatología, a la organomegalia y a la leucocitosis. La remisión completa se obtiene rara vez con tratamiento convencional. Con la terapia de transplante de médula ósea, se presenta una posibilidad de cura para la población con CML (19).

Los problemas metabólicos como la presencia de Síndrome de Lisis Tumoral, deben de ser anticipados con un tratamiento adecuado basándose en hiperhidratación, alcalinización y la utilización de alopurinol (20).

La presencia de hiperleucocitosis y la probabilidad de presentar leucoestasia con afección a diferentes órganos, se debe de tratar como una urgencia tanto con drogas citotóxicas y la realización de una leucoféresis.

El priapismo se presenta por una obstrucción mecánica, por la presencia de trombosis, etc. El tratamiento debe de iniciarse con la administración de analgésicos, hidratación, la aplicación de compresas calientes, radioterapia y la utilización de drogas citotóxicas.

La leucemia meníngea se presenta en raras ocasiones. La incidencia se aumenta conforme mejora la sobrevida de los pacientes. Los signos que presentan los pacientes son compresiones nerviosas y papiledema. El diagnóstico se confirma por la presencia de blastos en el líquido céfalo-raquídeo. La administración de methrotexate por vía intratecal es un tratamiento efectivo.

El tratamiento de la fase crónica con un solo agente de quimioterapia, rara vez produce una remisión completa. En la mayoría de los pacientes, la médula ósea continúa presentando hiperplasia granulocítica y la presencia del cromosoma Filadelfia. La sintomatología puede presentar mejoría con disminución de la organomegalia. De los agentes más frecuente utilizados se encuentran el busulfan e hidroxiurea.

El busulfan es un agente alquilante el cual se utiliza a dosis de 0.006^a 0.1 mg por Kg de peso por día. Se presenta una disminución de la cuenta leucocitaria después de 10 a 14 días y regresión del bazo a los 3 meses. La dosis debe de reducirse a la mitad cuando la cuenta leucocitaria se encuentre en rangos de 30,000 a 40,000; y suspenderse cuando la cuenta leucocitaria se encuentre por debajo de 20,000. Se requiere por lo menos un tratamiento de 4 a 6 semanas. Dentro de los efectos colaterales que se pueden presentar son: mielosupresión, fibrosis pulmonar, síndrome similar al Addison, hiperpigmentación, Síndrome perdedor de sal e hipotensión.

La hidroxiurea interfiere en la fase "S" del ciclo celular. Se recomienda la utilización de una dosis de 10 a 20 mg por kilo por día, con reajustes dependiendo de la respuesta hematológica. Se requiere de la administración por periodos prolongados debido a su corta acción. Tiene pocos efectos colaterales sistémicos.

En algunos casos se a utilizado quimioterapia combinadas revirtiendo la presentación del cromosoma Filadelfia y con una remisión prolongada. En ocasiones se a combinado este tipo de tratamiento conjunto a una esplenectomía. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados de esta manera presentan conversión citogenética de la medula ósea sin afectar la duración de la fase crónica y sin presentar mejoría en la sobrevida.

La utilización de irradiación esplénica se utilizó en un principio con buenos resultados; sin embargo, se a demostrado que es inferior al tratamiento con busulfan en el control leucocitario y en la sobrevida. En la actualidad se utiliza de forma paliativa para la reducción de la sintomatología en pacientes con una esplenomegalia significativa que no responden al tratamiento con quimioterapia. De igual manera se utiliza antes de la realización de trasplante alógeno de medula ósea a dosis de 500cGy en cinco fracciones (21).Esta puede causar una mielosupresión profusa.

La realización de una esplenectomía puede ser de beneficio en algunos pacientes. Se a descrito que la transformación blástica se lleva acabo en el bazo, retrasando la metamorfosis. Se debe de evaluar de manera significativa el riesgo / beneficio de la realización de este procedimiento, como la presencia de síndrome séptico y trombocitosis post-esplenectomía.

Los pacientes que presentan transformación blástica, presentan una sobrevida de aproximadamente 3 meses. La utilización de tratamientos con quimioterapia a base de vincristina y prednisona, revertirán a la fase crónica. La eficacia de estos tratamientos es pobre presentando una respuesta de por los menos 6 meses, y menos del 20% de los pacientes presentan una sobrevida a un año.

La utilización de interferón, por su actividad antiproliferativa, puede modificar la expresión HLA-DR y de la C-ABL. La utilización de alfa y gamma interferón pueden producir una remisión hematológica en la fase crónica. En algunos casos se ha presentado supresión del cromosoma Filadelfia con una transformación linfoide. El interferón alfa es útil en la regresión de la esplenomegalia y normalizar la cuenta leucocitaria. Aproximadamente el 70% de los pacientes en las fases tempranas de la enfermedad presentan remisión hematológica (22), con una mejoría en la sobrevida de aproximadamente 20 meses en comparación de los pacientes tratados con hidroxiurea o busulfan.

El trasplante de médula ósea autólogo tiene el objetivo de restaurar la fase crónica mientras el trasplante de medula ósea alogéna ofrece la posibilidad de cura. Al menos 1/3 de los pacientes mueren secundariamente al trasplante. Presentan una sobrevida de 5 a 10 años posteriores al trasplante, obteniendo los mejores resultados cuando se trasplantan dentro de los primeros 2 años de la enfermedad.(19, 23, 24).

El trasplante de médula ósea alogénico es curativo con presencia de mejor sobrevida. El trasplante de médula ósea alogénico en la fase crónica a dado resultados favorables según reportado por Thomas E.D. y Clif R.A.(grupo de Seattle) presentando una sobrevida mayor y con periodos de recaídas menores. De 67 pacientes en fase crónica que fueron trasplantados a partir de 1983, 26 se encontraban vivos libres de enfermedad de 12 ¼ a 17 ¼ años después del trasplante. En la fase acelerada de la enfermedad, el trasplante presenta resultados menos favorables con una sobrevida de un año libre de enfermedad con presencia de recaídas frecuentes. El trasplante durante la fase blástica presenta una muy baja sobrevida post-trasplante, con mayor incidencia de recaída y un índice de mortalidad mayor. La probabilidad de sobrevida libre de enfermedad a 100 días, 1 año y 3 años es de 0.43, 0.18 y 0.11 de probabilidades y con una recaída a dos años de 0.73.

El trasplante autólogo de médula ósea se ha asociado a transformación de una segunda fase crónica con un periodo corto. Tiene como objetivo la depleción de los clones con cromosoma Filadelfia, con tratamientos posteriores con alfa-interferón (25, 26, 27).

JUSTIFICACIÓN:

La CML es una enfermedad altamente maligna con tasa de mortalidad elevada, siendo de mal pronóstico desde su diagnóstico. Se estudia la experiencia en el INP así como las diferentes alternativas de tratamiento con miras al mejoramiento de la sobrevida de estos pacientes. Los avances tecnológicos tanto en el diagnóstico y de tratamiento, en nuestra institución es muy limitado lo que ha dejado en el retraso el tratamiento integral de nuestros pacientes.

OBJETIVO:

Describir las características epidemiológicas de las leucemias mielocíticas crónicas en 22 años en el Instituto Nacional de Pediatría, su clasificación, sintomatología principal, evolución, tratamiento y principales causas de muerte.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN:

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, y descriptivo de los expedientes con el diagnóstico de CML.

HIPÓTESIS:

Por tratarse de un estudio descriptivo no requiere de hipótesis.

MATERIAL Y METODO:

A)CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se incluyeron todos los pacientes de cualquier sexo, edad con diagnóstico de CML a su ingreso o durante su estancia en el INP.

B)CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Se excluyeron aquellos pacientes en los cuales el diagnóstico de cualquier tipo de leucemia que no correspondiera al tipo de CML, durante su internamiento y estudio en el INP.

C)MATERIAL Y METODO:

Se estudiaron de forma retrospectiva los pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría durante enero de 1977 a diciembre de 1999, y se realizó el diagnóstico de CML. Se incluyeron un total de 37 expedientes de pacientes que reunieron los criterios de inclusión para el estudio.

D)VARIABLES MEDIDAS:

1. Edad
2. Sexo
3. Tiempo de evolución antes del diagnóstico
4. Síntomas principales
5. Biometría hemática al ingreso
6. Médula ósea al ingreso
7. Fosfatasa alcalina leucocitaria
8. DHL
9. Acido úrico al ingreso
10. Vitamina B12
11. Cariotipo
12. Tratamiento en la fase crónica
13. Presentación de fase blástica
14. Tiempo de evolución desde el diagnóstico a la fase blástica
15. Virage de la CML
16. Estado actual
17. Causa de defunción

E)DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:

Edad y sexo: pacientes de cualquier sexo y edad que se realizó el diagnóstico de CML durante su internamiento en el I.N.P.

Tiempo de evolución del diagnóstico: Se refiere al tiempo de evolución de presentación de la sintomatología al momento que se realizó el diagnóstico de CML.

Sintomatología principal: las manifestaciones principales que presentaron los pacientes antes de la realización del diagnóstico. Estos se incluyeron: dolor abdominal, fiebre, diaforesis, distensión abdominal, dolor óseo, alteraciones neurológicas, priapismo, efectos trombóticos, astenia, adinamia, palidez, adenomegalias, datos de sangrado y pérdida de peso.

Biometría hemática, aspirado de médula ósea, fosfatasa alcalina leucocitaria, DHL, ácido úrico, vitamina B 12, y cariotipo: fueron estudiados al momento de su ingreso por medio del laboratorio central del Instituto Nacional de Pediatría.

Tratamiento de la fase crónica: fue el tratamiento recibido durante la fase crónica de la enfermedad siendo esta única o en combinación de quimioterapia, quirúrgica, radioterapia o trasplante de médula ósea.

Presentación de fase blástica y tiempo de evolución a la fase blástica: la cual se presenta con anemia, trombocitopenia y aumento de blastos en sangre periférica y en la médula ósea y el tiempo que éste se presentó desde el diagnóstico hasta la fase blástica.

Virage de la CML: la presencia de virage de la CML a otro tipo de leucemia.

Estado actual y causa de defunción :El estado actual del paciente si se encuentra vivo con o sin actividad, finado con o sin actividad o el abandono de tratamiento y las principales causas de muerte.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó una descripción de las variables epidemiológicas a través de una prueba de tendencia central dispersión, se calculó la sobrevivida global y por tipos de tratamiento a través de la prueba de Kaplan-Meyer con un programa de computo para Windows 98 SPSS versión 8.0.

CONSIDERACIONES ETICAS:

Por ser un estudio retrospectivo no requiere de consideraciones éticas.

RESULTADOS:

Se revisaron un total de 137 expedientes de los cuales sólo 37 reunieron los criterios de inclusión. Los expedientes que fueron excluidos del estudio, no se realizó el diagnóstico de CML durante su internamiento. En algunos casos no se contaba con los estudios confirmatorios por lo cual también se excluyeron del estudio. De los de expedientes revisados las edades comprendidas fue entre 3 y 192 meses de edad con un promedio de 94.78 +/- 56 meses y con una media de 108 meses. El sexo masculino presenta una mayor prevalencia con un total de 23 paciente (64%) y del sexo femenino 13 (36%) (fig. 1). La sintomatología principal observada en este grupo de edad, predominó la presencia

de astenia en 24 pacientes (64%), adinamia y distensión abdominal 23 pacientes (62%), palidez 21 pacientes (56%), fiebre 20 pacientes (54%), pérdida de peso 10 pacientes (27%), datos de sangrado y dolor abdominal 8 pacientes (21%) dolor óseo 7 pacientes (18%), adenomegalias 6 pacientes (16%) y diaforesis 3 pacientes (8%) (fig 2). El tiempo de evolución de la sintomatología al momento de realización del diagnóstico fue en promedio de 5.74 +/- 4.8 meses con una media de 5 meses. El cromosoma Filadelfia se presentó positivo en 18 de los pacientes (47%) de los cuales 6 fueron del sexo femenino (46%) y 11 del sexo masculino (45%) (del total de pacientes). De los pacientes a los cuales se realizó cariotipo fueron un total de 24 pacientes de los cuales sólo 18 de ellos presentaron cromosoma Filadelfia positivo (75%) siendo 11 masculinos (61%) y 7 del sexo femenino (39%), de los 6 pacientes que presentaron cromosoma Filadelfia negativo (25%), 5, fueron del sexo masculino (83%) y solamente uno del sexo femenino (17%) (fig. 3,4,5). Durante el internamiento, se propusieron diferentes alternativas terapéuticas durante la fase crónica, estos pacientes recibieron tratamiento basándose en busulfan 16 pacientes (43%), hidroxiurea 3 (8%), combinación con busulfan e hidroxiurea 4 (10%), hidroxiurea mas alfa interferón 1 (2%),busulfan mas alfa interferón 5 (13%), 6 mercaptopurina 9 (24%), ARA C 11 (29%), prednisona 4 (10%), vincristina 4 (10%), VP 16 1 (2%) y esplenectomía 2 (4%). Sólo un paciente fue trasplantado de médula ósea. (2%) (fig. 6). En el 35% (13 pacientes) de los casos presentaron crisis blástica (fig 7) en un promedio de 9.9 +/- 7.5 meses con una media de 6 meses, presentando virage en 11 pacientes. El virage mas frecuente fue la LAM M3 en 3 pacientes (27%), seguida por LAL Pre B, LAM1, LAM M4 con 2 pacientes (18% respectivamente) y al final LAL cel B, LAM M0 con 1 paciente (9%) (fig. 8). El tiempo de seguimiento de los pacientes fue durante un periodo en promedio de 16.3 +/- 15.8 meses con una media de 6 meses con la mayoría de los pacientes abandonando el tratamiento, 6 abandono sin actividad (16%), abandono con actividad 14 (37%), finados con actividad 13 (36%) y vivos 3 pacientes (8%); uno sin actividad (2%) y dos con actividad (5%). Los pacientes que abandonaron el tratamiento tanto con actividad o sin actividad se deben de tomar como pacientes finados por el pronóstico de la enfermedad. (fig. 9). Es importante señalar que al momento del corte del estudio, dos pacientes se encuentran en protocolo de trasplante de medula ósea.

DISCUSIÓN:

La leucemia mielocítica crónica involucra todo el linaje hemático y algunos del linaje linfoide, siendo una de las leucemias raras en la población pediátrica. Su diagnóstico por lo general se realiza después de los 4 años de edad en el 80% de los pacientes y después de los 6 años en el 60%. En nuestro estudio la edad promedio fue de 7.8 +/- 4.6 años con una media de 9 años. La sintomatología principal observada en nuestra población fueron síntomas inespecíficos tales como la presencia de distensión abdominal, fiebre, asetnia, adinamia y palidez. La relación hombre/ mujer fue concordante con reportes mundiales siendo de 1.7/1.

LA CML fue la primera enfermedad maligna en la cual se pudo asociar a una anomalía citogenética, la presencia del cromosoma Filadelfia (traslocación entre los cromosomas 9 y 22). Esta se encuentra en el 95% de los pacientes según reportes de la literatura mundial. En nuestros pacientes se encontró en un total de 18 pacientes (75%) del total a los cuales se realizó el estudio citogenético. En los pacientes que no se realizó la determinación del cromosoma Filadelfia fue por falta de recursos o por la presencia de

muestra insuficiente para la lectura correcta de mitosis. No se pudo realizar nuevos estudios de determinación de anomalías cromosómicas por falta de seguimiento de los pacientes. La presencia de esta anomalía, sirve como un marcador pronóstico en la duración del tratamiento.

Dentro de la historia natural de la CML la fase crónica se caracteriza por la presencia de una expansión de la serie hemática con la producción de células maduras presentando alteraciones funcionales, siendo restringidas estas células a la médula ósea, bazo, hígado y a la sangre periférica. La fase de metamorfosis, es una fase más agresiva de la enfermedad con un incremento de blastos en la sangre periférica, pudiendo presentar una maduración progresiva desarrollando una leucemia aguda o una transformación a un síndrome mielodisplásico. En el estudio se presentó un viraje de la CML en 11 pacientes (30%) siendo la forma más frecuente la LAM M3 en el 27%. La fase blástica que se caracteriza por la presencia de anemia, trombocitopenia y aumento de blastos en sangre periférica y en médula ósea. Esta se presentó en 13 de nuestros pacientes (35%) con un tiempo de evolución desde el diagnóstico con una media de 6 meses y en promedio de 9.9 +/- 7.5 meses.

El tratamiento de esta enfermedad ha sido difícil y controversial. En la fase crónica puede ser controlada con una variedad de agentes citotóxicos como la administración de busulfán e hidroxiaurea, no obteniendo los resultados esperados. Esta quimioterapia es totalmente paliativa. La progresión de la enfermedad y la transición a una forma acelerada o a una fase blástica no puede ser prevenida con este tratamiento.

El tratamiento con múltiples agentes de quimioterapia con o sin la realización de esplenectomía no tienen influencia en el transcurso de la enfermedad. La presencia de las células con cromosoma Filadelfia positivo no son eliminadas con este tipo de tratamiento. En ninguno de nuestros pacientes se negativizó el cariotipo.

La utilización de tratamiento con alfa interferón combinado con otro agente citotóxico ha demostrado la remisión hematológica en algunos pacientes. Esta terapia se requiere de un seguimiento por varios meses. En nuestra población se utilizó en sólo 6 pacientes sin resultados favorables. Esto puede ser debido al corto tiempo de seguimiento y la poca asistencia a consultas subsecuentes.

El tratamiento actual para este tipo de enfermedad es el trasplante de médula ósea alogénico, la cual ofrece al paciente la oportunidad de una cura. Esta forma de tratamiento se puede complementar con la utilización de radioterapia supralateral y quimioterapia. Los primeros resultados con esta modalidad terapéutica fue realizada en la fase crónica con resultados satisfactorios. En los estudios realizados por el grupo de Seattle reporta una probabilidad de supervivencia de 49% cuando son trasplantados en la fase crónica, 15% cuando son trasplantados en la fase acelerada y 14% en la fase blástica. Se reporta la presencia de una estabilización de la enfermedad, (meseta) dos años después del trasplante. La probabilidad de recaída en cuatro años fue de 12%+-12% para los trasplantados durante la fase crónica, 56%+-23% durante la fase acelerada y del 43%+-21% durante la fase blástica. Solamente un paciente ha sido trasplantado de médula ósea en el INP, el cual se encuentra con una curva de vida actual de 12 meses con un quimiotarismo completo y sin quimioterapia en fase de vigilancia. Al momento del corte del estudio sólo dos pacientes se encuentran en protocolo de trasplante de médula ósea.

En 22 años, sólo se han observado 37 casos comprobados de CML en el INP. Los años previos no se encontraron los datos para poder realizar una descripción del historial de esta enfermedad. Del total de los pacientes, se debe asumir que los pacientes que abandonaron el tratamiento hallan fallecido. Sólo tres pacientes se encuentran vivos, uno

con tratamiento de sostén y dos en protocolo de trasplante de médula ósea. Esto demuestra la poca experiencia de nuestro instituto y la rareza de esta enfermedad.

CONCLUSIONES:

La CML es una enfermedad rara en la edad pediátrica representando el 2% al 5% de las leucemias en niños, con un pronóstico fatal a corto plazo desde su diagnóstico. Tienen una sobrevida de 3 a 4 años después de haber realizado el diagnóstico. Se requiere de un equipo multidisciplinario con las instalaciones adecuadas para la atención de estos pacientes con recursos suficientes para poder ofrecer un tratamiento adecuado. El tratamiento utilizado en las diferentes etapas de la enfermedad no ha modificado la sobrevida de estos pacientes. Con la utilización de diferentes agentes quimioterapéuticos tanto solos o en combinación no se ha modificado la evolución de la enfermedad. La única forma de tratamiento en la cual se puede ofrecer algún tipo de cura es el trasplante de médula ósea. Al momento de corte del estudio solo un paciente se a trasplantado de forma satisfactoria con una sobrevida de 12 meses en estado de vigilancia actual y dos pacientes se encuentran en protocolo de trasplante de médula ósea. Es importante hacer notar que el seguimiento de estos pacientes fue muy pobre, siendo en promedio menor a un año y medio.

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
LEUCEMIA GRANULOCITICA CRONICA.**

NOMBRE: _____ EDAD (en meses) _____ SEXO _____
No de Registro _____ Lugar de Origen _____
Fecha de Diagnostico _____
Tiempo de evolución antes del diagnostico (en meses) _____

Síntomas:

- | | | | |
|-------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 1)Dolor abdominal. | <input type="checkbox"/> | 2)Fiebre. | <input type="checkbox"/> |
| 3)Diaforesis. | <input type="checkbox"/> | 4)Distensión abdominal | <input type="checkbox"/> |
| 5)Dolor óseo | <input type="checkbox"/> | 6)Alteraciones neurológicas | <input type="checkbox"/> |
| 7)Alteraciones visuales | <input type="checkbox"/> | 8)Priapismo | <input type="checkbox"/> |
| 9)Trombosis. | <input type="checkbox"/> | 10)Astenia | <input type="checkbox"/> |
| 11)Adinamia. | <input type="checkbox"/> | 12)Palidez | <input type="checkbox"/> |
| 13)Adenomegalias. | <input type="checkbox"/> | 14)Datos de sangrado. | <input type="checkbox"/> |
| 14)Perdida de peso. | <input type="checkbox"/> | | |

Datos de Laboratorio.

Biometría Hemática

Hemoglobina _____ Leucocitos Totales. _____
Plaquetas _____ Granulocitos _____
Eosinofilos _____ Monocitos _____
Linfocitos _____

Médula osea.

Granulocitso _____ Monocitos _____
Mielocitos _____ Eosinofilos _____
Linfocitos _____ Plaquetas _____

Fosfatasa alcalina leucocitaria _____ DHL _____
Ácido Úrico _____ Vitamina B12 _____
Cariotipo al diagnostico _____ Fولات _____

TRATAMIENTO EN LA FASE CRONICA

- | | | | |
|---------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| 1)Busulfan. | <input type="checkbox"/> | 2)Hidroxiurea. | <input type="checkbox"/> |
| 3)Alfa interferón. | <input type="checkbox"/> | 4)1 y 2. | <input type="checkbox"/> |
| 5)2 y 3. | <input type="checkbox"/> | 6)1 y 3. | <input type="checkbox"/> |
| 7)6 Mercaptopurina. | <input type="checkbox"/> | 8)ARA C. | <input type="checkbox"/> |
| 9)Prednisona. | <input type="checkbox"/> | 10)Vincristina. | <input type="checkbox"/> |
| 11)VP 16. | <input type="checkbox"/> | 12)Trasplante Medula Ósea. | <input type="checkbox"/> |
| 13)Radioterapia. | <input type="checkbox"/> | 14)Esplenectomia. | <input type="checkbox"/> |

Se negativizo el cvariotipo durante la fase crónica:

- | | | | |
|--------|--------------------------|-------|--------------------------|
| 1) Sí. | <input type="checkbox"/> | 2)No. | <input type="checkbox"/> |
|--------|--------------------------|-------|--------------------------|

FASE BLASTICA

Viro a la fase blastica:

- | | | | |
|--------|--------------------------|-------|--------------------------|
| 1) Sí. | <input type="checkbox"/> | 2)No. | <input type="checkbox"/> |
|--------|--------------------------|-------|--------------------------|

Tiempo de evolución desde el diagnóstico al inicio de la fase blastica. _____.

La LGC viro a:

- | | | | |
|--------------|--------------------------|--------------|--------------------------|
| 1)LAL cel B. | <input type="checkbox"/> | 2)LAL Pre B. | <input type="checkbox"/> |
| 3)LAL cel T. | <input type="checkbox"/> | 4)LAM M0. | <input type="checkbox"/> |
| 5)LAM M1. | <input type="checkbox"/> | 6)LAM M2. | <input type="checkbox"/> |
| 7)LAM M3. | <input type="checkbox"/> | 8)LAM M4. | <input type="checkbox"/> |
| 9)LAM M5. | <input type="checkbox"/> | 10)LAM6. | <input type="checkbox"/> |
| 11)LAM M7. | <input type="checkbox"/> | | |

ESTADO ACTUAL.

- | | | | |
|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 1)Vivo sin actividad. | <input type="checkbox"/> | 2)Vivo con actividad. | <input type="checkbox"/> |
| 3)Muerto sin actividad. | <input type="checkbox"/> | 4)Muerto con actividad. | <input type="checkbox"/> |
| 5)Abandono sin actividad. | <input type="checkbox"/> | 6)Abandono con actividad. | <input type="checkbox"/> |

Fecha de la Ultima Consulta _____ Causa de la Defunción _____.

TOTAL DE PACIENTES

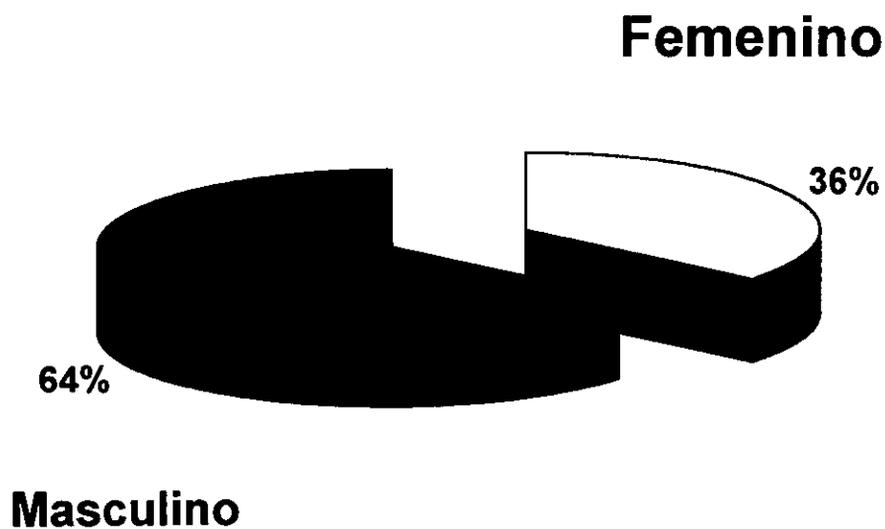
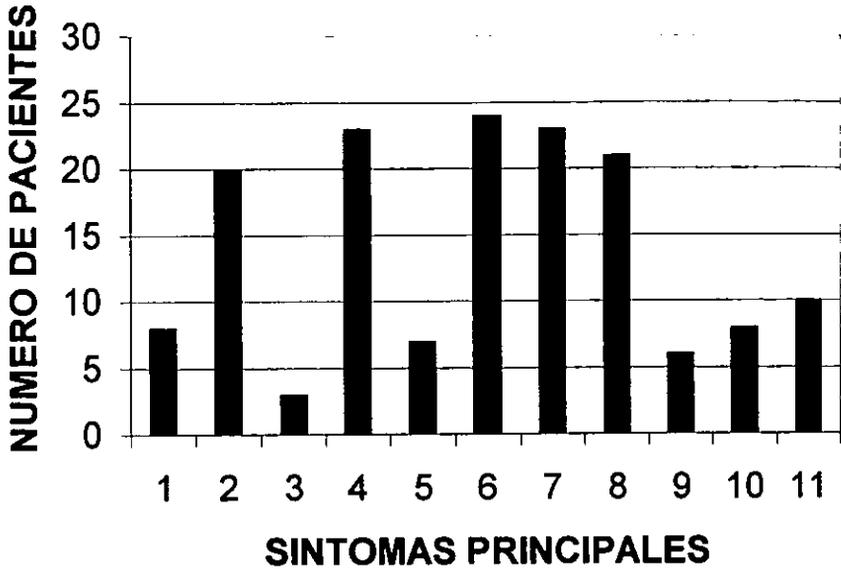


fig. 1

SINTOMATOLOGIA PRINCIPAL



1 Dolor abdominal
2 Fiebre
3 Diaforesis
4 Distension abdominal

5 Dolor oseco
6 Astenia
7 Adinamia
8 Palidez

9 Adenomegalias
10 Datos de sangrado
11 Perdida de peso

fig. 2

**TOTAL DE PACIENTES CON
CROMOSOMA FILADELFIA
N=24**

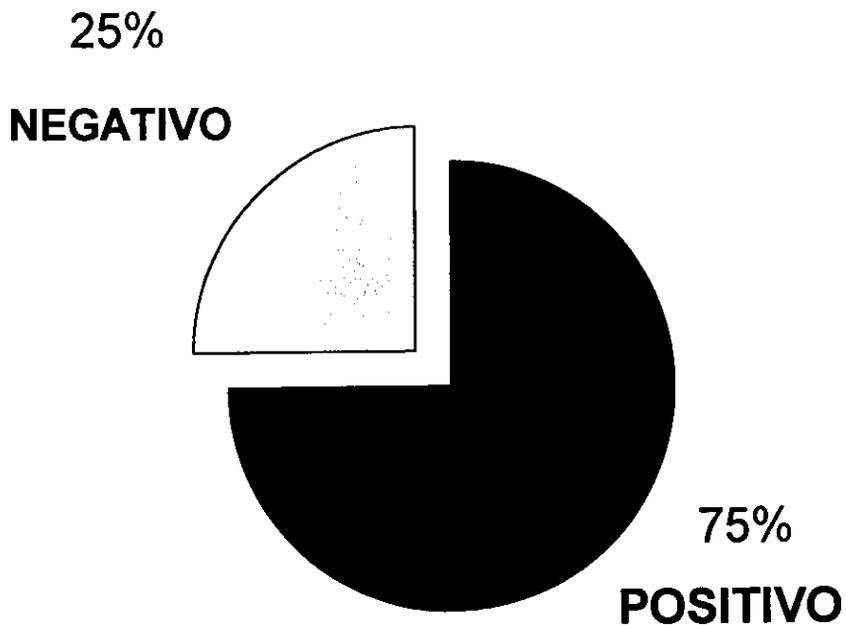


fig 3

CROMOSOMA FILADELFIA EN PACIENTES MASCULINOS

n=16

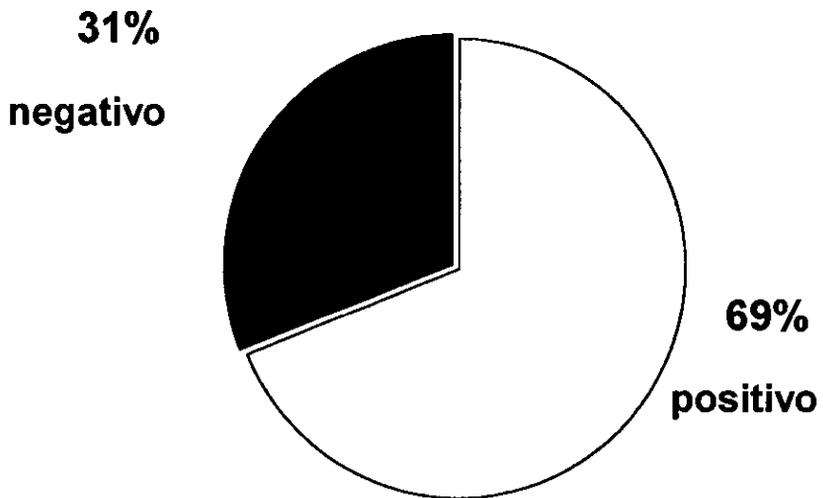


fig. 4

**CROMOSOMA FILADELFIA
EN PACIENTES
FEMENINOS
n=7**

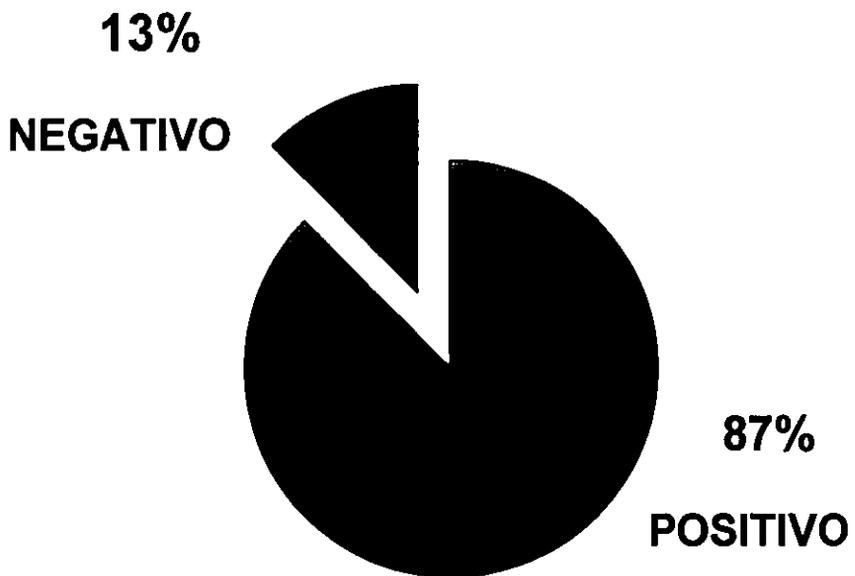


fig. 5

TRATAMIENTO FASE CRONICA CML

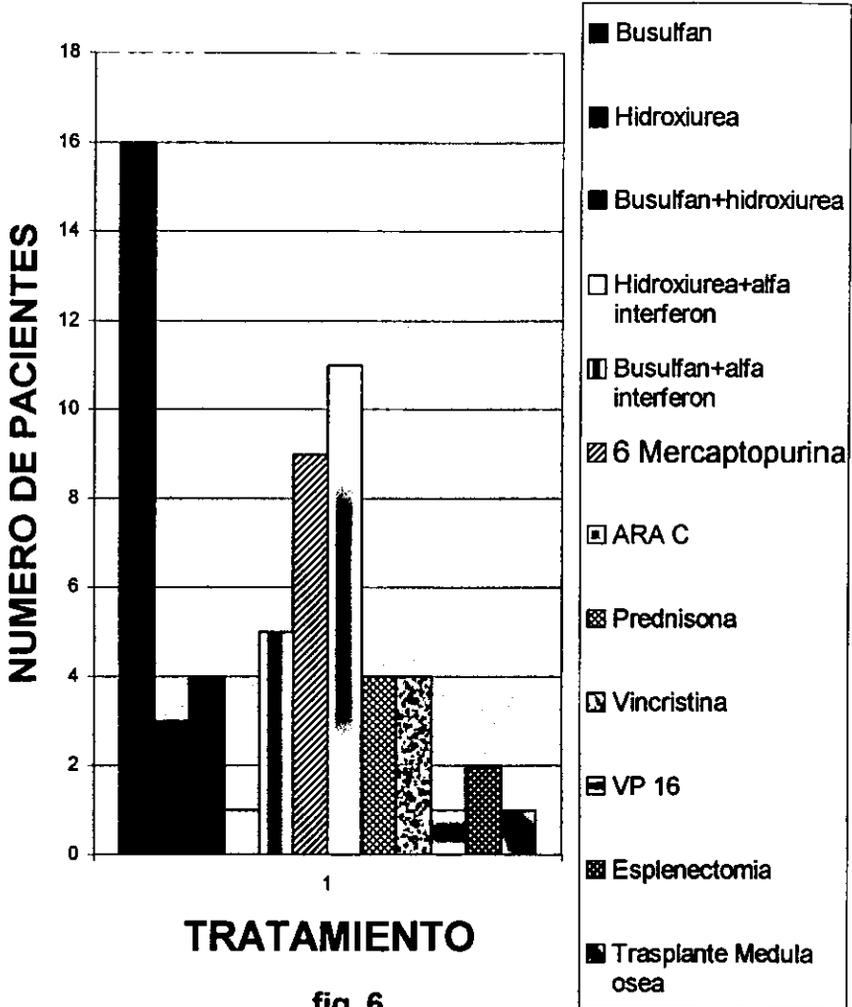
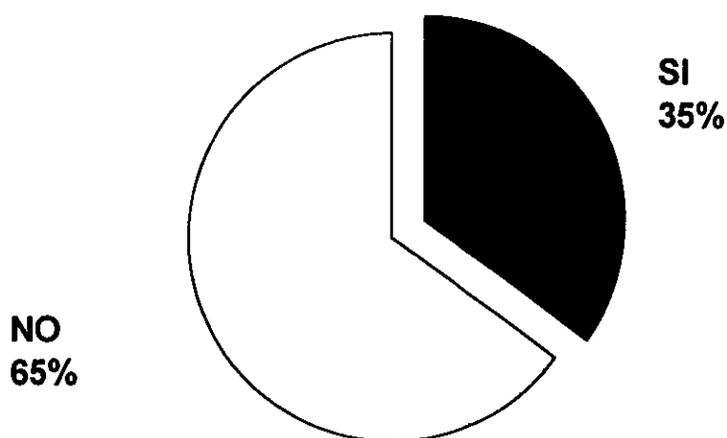


fig. 6

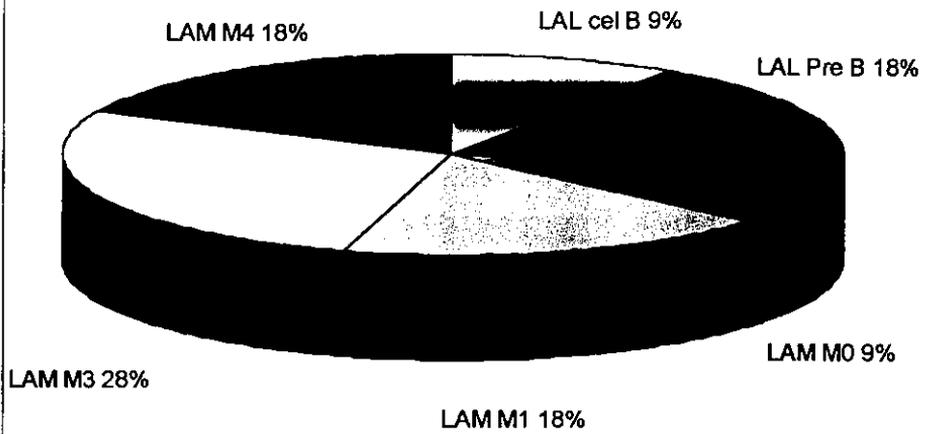
PRESENTACION FASE BLASTICA



TOTAL DE PACIENTES 37

FIG. 7

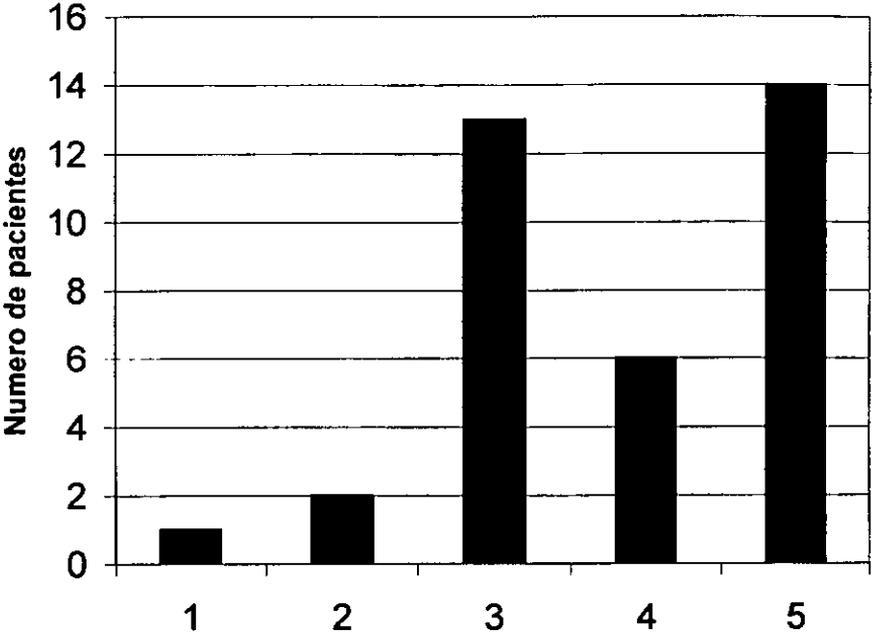
VIRAGE DE LA CML



Total de Pacientes=11

FIG. 8

ESTADO ACTUAL



- 1.Vivo sin actividad
- 2.Vivo con actividad
- 3.Muerto con actividad
- 4.Abandono sin actividad
- 5.Abandono con actividad

FIG. 9

BIBLIOGRAFIA:

1. Altman AJ. Chronic Leukemias of Childhood: Pediatric Clinics of North America vol. 35, No 4, August 1988. 765-783.
2. Grier HE, Civin CI. Acute and Chronic Myeloproliferative Disorders and Myelodysplasia. Hematology of Infancy and Childhood, Nathan DG, Oski FA. 4th ed. 1993, 1288-1318.
3. Altman AJ. Chronic Leukemias of Childhood. Principles and Practice of Pediatric Oncology, Pizzo PA, Poplack DG. 3rd ed. 1997. 483-504.
4. Costello R, Bouabdallah R, Sainty D, et al: Chronic myeloid leukemia, biological aspects. Rev Med Interne 1996; 17(3): 213-23.
5. Sessarego M, Fugazza G, Bruzzone R, et al: Complex chromosome rearrangements may locate the bcr/abl fusion gene sites other than 22q11. Hemato 2000, Jan, 85(1): 35-39.
6. Perkins D, Brennan S, Carstairs K, Bailey D, et al: Regional cancer cytogenetics: a report on 1,143 diagnostic cases. Cancer Genet Cytogenet 1997; 96(1): 64-80.
7. Chen Z, Richkind K, Rohety S, et al: A group of previously not recognized cytogenetic abnormalities in myeloid hematological malignancies. Cancer Genet Cytogenet 1999, sep; 113(2): 162-5.
8. Schmetzer HM, Gerhart HH. Immunological classification of chronic myeloid leukemia distinguishes chronic phase, imminent blastic transformation, and acute lymphoblastic leukemia. Exp Hematol 1997; 25(6): 502-8.
9. Tefferi A, Litzow MR, Noel P, Dewald GW. Chronic granulocytic leukemia: recent information on pathogenesis, diagnosis, and disease monitoring. Mayo Clin Proc 1997 May; 72(5): 445-52.
10. Pasternak G, Hochhaus A, Schuktheis B, Hehlmann R. Chronic myelogenous leukemia: molecular and cellular aspects. J Cancer Res Clin Oncol 1998; 124(12): 643-60.
11. Yanagii M, Shinjo K, Takeshita A, Tobita T, et al. Simple and reliable sensitive diagnosis and monitoring of Philadelphia chromosome-positive cells in chronic myeloid leukemia by interphase fluorescence in situ hybridization of peripheral blood cells. Leukemia 1999 Apr, 84(4): 324-7.
12. Faderl S, Kantarjin HM, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: update on biology and treatment. Oncology 1999 fe; 13(2): 169-80.
13. Lopez-Karpovitch X, Cardenas R, Piedras J. Immunophenotypic characteristics of the blast crisis in chronic myeloid leukemia. Rev Invest Clin 1997; 49(1): 31-6.
14. Hedge U, Preisler H, Honda H, et al. Studies during the course of chronic myelogenous leukemia, from diagnosis to blastic phase. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1995; 14: A1026.
15. Majlis A, Smith TL, Talpaz, et al. Significance of cytogenetic clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. J Clin Oncol 1996; 14(1): 196-203.
16. Murase T, Suzuki R, Tashiro K, Morishima Y, Nakamura S. Blast crisis of chronic myelogenous leukemia exhibiting immunophenotypic features of a myeloid/natural killer cell precursor. Int J Hematol 1999 apr; 69(3): 89-91.
17. Gisslinger H, Kurzrock R, Wetzler M, Tucker S, et al. Apoptosis in chronic myelogenous leukemia: studies of stage-specific differences. Leuk Lymphoma 1997; 25(1-2): 121-133.
18. Hill JM, Meehan KR. Chronic myelogenous leukemia. Curable with early diagnosis and treatment. Postgrad Med 1999 sep; 106(3): 149-52.
19. Lee SJ, Anasetti C, Horowitz MM, Antin JH. Initial therapy for chronic myelogenous leukemia: playing the odds. J Clin Oncol 1998 sep; 16(9): 2897-903.
20. Ezzone SA. Tumor lysis syndrome. Semin Oncol Nurs 1999 aug; 15(3): 203-8.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

21. Jarbo G, Koc Y, Boyle T, et-al. Role of splenic irradiation in patients with chronic myeloid leukemia undergoing allogenic bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999;5(3): 173-9.
22. Giralt S, Kantarjian H, Talpaz M. The natural history of chronic myelogenous leukemia in the onterferon era. *Semin Hematol* 1995; 32(2): 152-8.
23. Silover RT, Woolf SH, Helmann R, et-al. An evidence base analysis of the effect of bulsulfan, hidroxyurea, interferon, and allogenic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999, sep 1; 94(5): 1517-36.
24. Meloni G, Russo D, Baccarani M, et-al. A prospective study of alpha-interferon and autologous bone marrow transplantation in chronic myeloid leukemia. The Italian Co-operative study Group on Chronic Myeloid Leukemia. *Hematologica* 1999 aug;84(8): 707-15.
25. Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, Estov Z, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: a concise update. *Blood* 1993, aug 1, 82 (3): 691-703.
26. Thomas DE, Clift RA. Allogenic transplantation for chronic myeloid leukemia. *Hematopoietic cell transplatation*. 2nd ed. 1999. 807-16.
27. Verfaillie CM, Bhatia R, McGlave PB. Autologous hematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Hematopoietic cell transplatation*. 2nd ed. 1999.990-1002.