

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

165

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA, EXPERIENCIA INSTITUCIONAL, SERVICIO DE PEDIATRIA, HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA
PRESENTA:
DRA. LIZETT PEREZ VELASCO

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

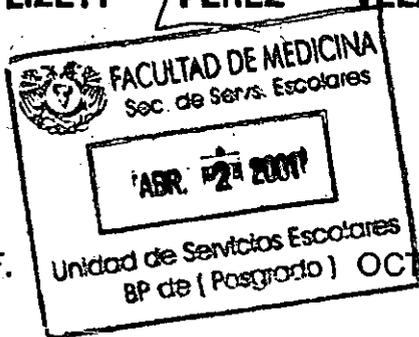
DIRECCION DE INVESTIGACIONES

[Handwritten signature]

291056



MEXICO, D. F.



2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

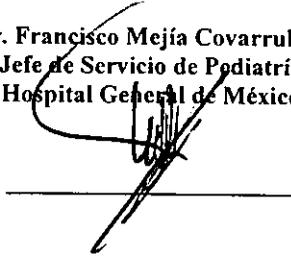
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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 AGUDA
LINFOBLÁSTICA,
EXPERIENCIA
INSTITUCIONAL, SERVICIO
DE PEDIATRÍA, HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO***

Dr. Francisco Mejía Covarrubias
Jefe de Servicio de Podiatría
Hospital General de México



Dr. Luis Emilio Salmón Rodríguez
Titular del Curso
Universitario
Hospital General de México



Dra. Rosalia Beristain Manterola
Jefe de Enseñanza del
Servicio de Pediatría
Hospital General de México



Dra. Victoria Bolea Murga
Jefe de Hematología
Servicio de Pediatría
Hospital General de México
Tutor de tesis



INDICE

Introducción	1
Planteamiento del problema	28
Justificación	29
Hipótesis	30
Criterios de inclusión y exclusión	31
Objetivos	32
Material y métodos	33
Recursos	34
Resultados	42
Discusión y conclusiones	61
Bibliografía	63

INTRODUCCIÓN

El cáncer de manera general es un problema grave a nivel mundial debido a la diversidad de repercusiones sociales a que conlleva, en la edad pediátrica, no se está exento de la presencia de éste tipo de patologías junto con todas sus complicaciones.

Las enfermedades malignas pueden presentarse en la infancia desde el nacimiento hasta los 18 años de edad, pero es entre los 2 y 8 años de edad el momento en que existe una máxima expresión de éstas. (1)

Reportándose en otros estudios el pico de incidencia entre 2 y 6 años de edad. (2)

La leucemia aguda es la más común de las enfermedades malignas en los niños, caracterizada por la proliferación incontrolada de células malignas de estirpe mieloide (mieloblásticas) ó estirpe linfoide (linfoblásticas). (1, 3)

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

En Estados Unidos, la incidencia de Leucemia Linfoblástica Aguda en niños es aproximadamente 4 por 100 000 en menores de 15 años. (25)

La incidencia no es constante en todos los países, varía de 0.9 a 4.7 por 100 000 niños por año. Es más elevada la presentación en Europa y Norte América y menor en Kuwait y Bombay, con respecto al sexo, la mayor frecuencia de los casos ha sido encontrada en varones en relación 1.2.1 en la mayoría de las ciudades. (2)

FISIOPATOLOGIA

La Médula Osea es un órgano complejo encargado de la producción de células sanguíneas a través de las células maduras pluripotenciales y los procesos de diferenciación. Durante el desarrollo fetal, los precursores de los linfocitos existentes en el timo, se transforman por el ambiente de éste órgano en linfocitos responsables de la inmunidad celular (linfocitos T). Los responsables de inmunidad humoral (linfocitos B) ocurre en el hígado fetal y probablemente en el bazo fetal.

Después de la residencia en el timo ó en el hígado y el bazo, muchos de los linfocitos T y B emigran a ganglios linfáticos y médula ósea.

La linfopoiesis humana, ocurre durante la primera semana de la vida fetal en el hígado, posteriormente es en la Médula Osea el sitio en el cual los precursores de las células pre B proliferan y se diferencian de las células B maduras, las células B ontogénicas, requieren un microambiente especial. (6)

Existen pruebas de que la maduración de los linfocitos T en el Timo es promovida por factores humorales de origen tímico, ocurriendo en un espacio físico y funcional especializado: microambiente.

Los elementos celulares de la sangre derivan de células hematopoyéticas primitivas pluripotenciales que residen en la Médula Osea.

La leucemia linfoblástica surge tras la transformación maligna de un solo progenitor hematopoyético linfoide, seguida por la replicación celular y la expansión del clono transformado.

Las células leucémicas se acumulan en la Médula Osea, tanto por la proliferación excesiva como por un defecto en la maduración terminal, posteriormente circular en la sangre y pueden infiltrar otros tejidos tales como ganglios linfáticos, hígado, bazo, piel, vísceras y sistema nervioso central.

La transformación leucémica puede ocurrir en diversas fases de la diferenciación celular.

El mecanismo de la transformación neoplásica no se conoce bien, aunque implica una alteración fundamental del DNA que confiere características malignas hereditarias

Durante el proceso de linfopoiesis, ocurren eventos genéticos aberrantes, los cuales pueden resultar en la transformación de células leucémicas. In vitro, diversos estudios han demostrado que existen citocinas y factores celulares que afectan la proliferación en las células leucémicas. (6)

CLASIFICACION

Las diversas características morfológicas, inmunológicas, citogenéticas y bioquímicas de las células leucémicas han confirmado que la LLA es una enfermedad heterogénea.

La clasificación morfológica de las Leucemias adoptada en el año 1970 por el grupo Franco-Americano-Británico (FAB) ha sido aplicada tanto a la leucemia mieloblástica, que la subdivide en 7 subtipos, como a la linfoblástica, dentro de la cual encontramos 3 subtipos definidos de acuerdo a sus características morfológicas. (2 y 7)

L1- con linfoblastos de pequeño tamaño, escaso citoplasma y 1 nucleolo.

L2- con linfoblastos de tamaño mediano, población heterogénea con citoplasma moderado o abundante y 2 o más nucleolos.

L3- linfoblastos de tamaño mediano o grande con citoplasma moderado con abundantes vacuolas con 2 o más nucleolos.

Diversos estudios han demostrado que el 80% del total de las leucemias agudas en niños son de estirpe linfoide y el 20% corresponde a leucemia mieloide incluyendo los subtipos M0-M7. (8)

Del total de los niños con LLA, aproximadamente 85% de ellos presenta morfología L1, 14% L2 y únicamente el 1% L3.El subtipo L2 es más común en los adultos.

Existe además una clasificación de acuerdo al fenotipo inmunológico, dependiente de la etapa de diferenciación linfoide, estudios realizados en los años 1970-1980 usando anticuerpos, demostraron que el 85% de los casos reportados corresponde a estirpe B (células originadas en el bazo) y el 15% estirpe T (originadas en el Timo). Los subtipos incluyen a su vez; células B tempranas, células pre B, células pre B de transición, células B y células maduras. (1 y 8)

Algunos trabajos, sobre la inmunología de la LLA han confirmado que la transformación leucémica y las alteraciones clonales pueden ocurrir en diferentes grados de maduración en el proceso de diferenciación linfoide.

Según el fenotipo inmunológico, se puede definir varias formas de LLA, aproximadamente 60% de los casos poseen el antígeno común de la leucemia aguda (CALLA). Han sido publicados reportes de los cambios citogenéticos inmunofenotípicos y cambios moleculares relacionados a la LLA en niños, incluyendo los diferentes linajes, los cuales tienen significado pronóstico (20)

El análisis del cariotipo en la LLA es usado para revelar alteraciones en el número de cromosomas (ploidia) y alteraciones estructurales, deleciones e inversiones. La hiperdiploidia (más de 50 cromosomas por célula) es observado en aproximadamente un tercio de los niños con LLA con células pre B tempranas y es asociado con buen pronóstico, en contraste se presenta en el 5% de los paciente adultos. (1)

El análisis citogenético ha contribuido de manera notable para entender la biología y tratamiento en la LLA. La ploidia, puede ser determinada directamente por métodos clásicos para cuantificación en el número de cromosomas.

Diversas anomalías estructurales cromosómicas ocurren también en la LLA, de las alteraciones encontradas, las traslocaciones son las más comunes, ocurriendo en aproximadamente el 40% de los casos.

Las traslocaciones son más frecuentes en la pseudodiploidia e hipodiploidia, ocurriendo con frecuencia similar en el resto de los grupos. Dichas traslocaciones se han asociado con mal pronóstico y con falta de respuesta al tratamiento.

La presencia de cromosoma Filadelfia es más frecuente en pacientes adultos que presentan LLA, a diferencia de los niños, en quienes se presenta en un 5%. El cromosoma Filadelfia ha sido observado en LLA de células B y T, los niños con ésta alteración, presentan cuenta leucocitaria elevada y en la mayoría corresponden al subtipo morfológico L2 de la FAB.

Clínicamente los pacientes con cromosoma Filadelfia positivo responden poco al tratamiento, presentan alta incidencia al desarrollo de leucemia meníngea y fácilmente presentan recurrencia de la enfermedad, por tal motivo en éstos casos se sugiere otra alternativa de tratamiento, como el trasplante de Médula Osea.

Entre otras anormalidades encontradas, se reportan en aproximadamente 7-14% de los casos, alteraciones en el brazo corto del cromosoma 9, siendo las deleciones lo mas frecuente.

Los estudios cromosómicos de médula ósea, obtenidos durante la etapa de remisión reportan un cariotipo normal.

Varios marcadores bioquímicos han sido estudiados en la LLA, algunos de ellos se han usado en el diagnóstico y clasificación de la enfermedad, y otros han sido evaluados como respuesta adecuada al tratamiento.

Las células leucémicas de la mitad de los pacientes aproximadamente, reaccionan con la tinción de Schiff de ácido peryódico, mostrando bloques de inclusión de glucógeno. Los linfoblastos no contienen enzimas lisosómicas granulocíticas o monocíticas y, por lo tanto, no reaccionan con las tinciones citoquímicas para peroxidasa, sudán negro y esterasa inespecífica.

ETIOLOGIA

Numerosos factores de riesgo han sido demostrados en la presentación de Leucemia en los niños, la alta frecuencia de presentación en niños con defectos genéticos constitucionales (trisomía 21, anemia de Fanconi) es evidencia de las influencias hereditarias. La incidencia de leucemia aguda en el Síndrome de Bloom y la anemia de Fanconi ha sido bien documentada; éstas son enfermedades transmitidas de manera autosómica recesiva y caracterizadas por un incremento en la fragilidad cromosómica.

Los pacientes con Síndrome de Bloom, manifiestan estatura corta, fotosensibilidad, telangiectasias y eritema, lo cual demuestra que la presencia de leucemia en éstos pacientes es una consecuencia de recombinación genética de células somáticas. A su vez, la anemia de Fanconi es caracterizada por estatura corta y anormalidades congénitas, incluyendo defectos esqueléticos y renales, hiperpigmentación, retardo mental y microcefalia; en éste caso es más frecuente la presencia de leucemia mielomonocítica aguda (LMA) que LLA. Entre otros, tenemos la presencia de ataxia-telangiectasia como enfermedad autosómica recesiva, relacionada a la presencia de LLA debida a un incremento en la fragilidad de los cromosomas.

Existe además una alta relación de leucemia entre gemelos monocigóticos, especialmente durante el 1er año de vida, relacionado con eventos genéticos intrauterinos o por ejemplo metástasis a través de la circulación placentaria, tomando como posibilidad que la leucemogénesis ocurre in utero en uno de los gemelos y las células malignas migren al segundo a través de la circulación placentaria. (2 y 7)

Una extraordinaria diversidad de cambios cromosómicos y moleculares ocurren en las células leucemicas, muchos factores han sido implicados, entre ellos radiaciones ionizantes, cierto tipos de químicos, especialmente solventes orgánicos (Benceno) e infecciones por virus, los cuales son considerados como los agentes leucemogénicos de mayor riesgo.(7 y 9)

La exposición a diversos factores ambientales, ha sido ampliamente estudiado, en especial la exposición a radiaciones ionizantes y agentes químicos diversos. La alta incidencia de leucemia en sobrevivientes a la explosión de bombas atómicas en Japón durante la Segunda Guerra Mundial es bien documentada; el tipo de leucemia presentado fue relacionado con la edad de exposición, encontrándose la LLA más frecuentemente en niños y la Leucemia aguda no linfoblástica (LANL) más frecuente en adultos, otros estudios han reportado incremento en el riesgo de presentar leucemia en niños expuestos a radiación in utero, en especial durante el 1er trimestre.

La exposición crónica al Benceno, se ha relacionado con la presencia de LANL en adultos, así mismo, los agentes alquilantes tienen alto potencial leucemogénico. Existe también una posible asociación entre LLA y otros factores, como exposición a herbicidas y pesticidas, alcoholismo materno, uso de anticonceptivos maternos y ocupación de la madre; en particular exposición a químicos y solventes.

La relación entre infecciones virales y la presentación de un riesgo incrementado en la presentación de leucemia, ha sido estudiado sugiriéndose en algunos reportes la infección materna reciente por virus de la influenza, varicela, entre otros; pero no se ha demostrado una relación definitiva. No obstante, la infección por el virus del Epstein Barr si ha demostrado una asociación tanto con Linfoma de Burkitt y LLA subtipo 3, probablemente por alteraciones secundarias a traslocaciones cromosómicas.

Diversas inmunodeficiencias congénitas, incluyendo el Síndrome de Wiskott-Aldrich, hipogamaglobulinemia y ataxia-telangiectasia tienen un riesgo incrementado de presencia de enfermedades malignas.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Los signos y síntomas que los niños presentan al momento del diagnóstico, reflejan el grado de infiltración de las células leucémicas. Los síntomas más comunmente encontrados, son usualmente manifestaciones secundarias derivadas de la presencia de anemia, trombocitopenia y neutropenia, lo cual refleja una alteracion de la hematopoiesis normal

Fiebre, dolor óseo, fatiga y anorexia son síntomas encontrados frecuentemente.

En la Exploración Física, los hallazgos más frecuentes son palidez, hepatomegalia, adenopatía ó linfadenopatía (características linfomatosas), y en ocasiones la presencia de masa mediastinal (2)

La hepatoesplenomegalia ocurre en aproximadamente dos terceras partes de los pacientes y es usualmente asintomática. La linfadenopatía puede ser localizada o generalizada. La duración de los síntomas puede ser de días a meses.

Los signos y síntomas que involucran al SNC son raramente observados al momento del diagnóstico.

Se ha descrito como síntoma inicial en aproximadamente 0.45% de los niños con leucemia aguda compresión del cordón espinal epidural, lo cual es raro y una complicación severa sin el manejo adecuado, habitualmentela sintomatología remite con dosis altas de dexametasona y vincristina, además de irradiación local. (10)

Al tener la sospecha de una enfermedad maligna, debe realizarse la toma inicial de biometría hemática completa, encontrando en ésta diversas anormalidades hematológicas.

Un recuento leucocitario elevado (más de 10 000/mm³) ocurre en aproximadamente la mitad de los pacientes con LLA. Neutropenia (menos de 500/mm³) se ha relacionado con riesgo elevado de infección. La presencia de anemia (hb menor a 10g/dl) existe en aproximadamente 80% de los pacientes al momento del diagnóstico. Una cuenta plaquetaria menor a 100 000/mm³ ocurre en aproximadamente 75% de los pacientes.

El diagnóstico definitivo, se realiza por medio del aspirado de médula ósea, reportándose como positivo a Leucemia, la presencia de un valor mayor a 25% de blastos.

Entre las indicaciones para la obtención del aspirado de Médula Osea, se encuentran:

1. Hallazgo de células atípicas o blastos en sangre periférica.
2. Descenso de uno o más elementos de la sangre.
3. Asociación de una o más citopenias y hepatoesplenomegalia y linfadenopatía.
4. Leucocitosis asociada a anemia.

Los sitios de punción son dependiendo de la edad.

- Tercio proximal de cara anterior de tibia en menores de 1 año.
- Cresta iliaca anterosuperior en mayores de 1 año.
- Cresta iliaca posterosuperior en mayores de 1 año.
- Apófisis espinosa de vértebra lumbar en mayores de 10 años con obesidad.
- Esternón en mayores de 14 años. (11)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- Enfermedades no malignas

Artritis Reumatoide Juvenil

Mononucleosis Infecciosa

Púrpura trombocitopénica idiopática

Anemia Aplásica

Pertusis, Parapertusis

- Enfermedades malignas

Neuroblastoma

Linfoma

Retinoblastoma

Rabdomiosarcoma

FACTORES PRONOSTICO

Los factores que más afectan el pronóstico son la edad, recuento leucocitario en el momento del diagnóstico y anomalías genéticas y moleculares, debido a la biología heterogénea de la LLA diversifican también el pronóstico, la morfología, la citoquímica e inmunofenotipo de los blastos anormales (reflejado en el grado de maduración linfoide). (1)

Los pacientes de mayor edad y aquellos con recuentos leucocitarios mayores tienen peor pronóstico.

Los varones tienen peor pronóstico que las mujeres debido en parte, a las recaídas testiculares.

Los niños con el subtipo morfológico L1 tienen mejor pronóstico que aquellos con la forma L2.

Numerosos factores pronóstico han sido identificados en los pacientes con LLA y varios de ellos han sido incluidos como clasificación de riesgo para el inicio de un tratamiento específico.

Entre los más importantes factores pronostico, se encuentra la edad, teniendo un mal pronóstico los niños pequeños y adolescentes, en comparación con los pacientes de edad intermedia (preescolares y escolares).

El valor de los leucocitos totales en la biometría hemática es importante para el pronóstico de los pacientes, teniendo un riesgo elevado la falta de respuesta al tratamiento, los pacientes con glóbulos blancos mayores a 50 000/mm³ (hiperdiploidia).

De igual forma, presentan mal pronóstico los niños en quienes el fenotipo de las células leucémicas son pre B. Aproximadamente el 15% de los niños con LLA manejados por el POG (Pediatric Oncology Group) tienen células T por análisis inmunofenotípico, debiendo recibir protocolos de tratamiento diferentes al inmunofenotipo pre B debido al pronóstico diferente en ambos, y por lo tanto una respuesta terapéutica distinta.

Por otro lado, la presencia de infiltración a nivel de SNC es importante en el pronóstico, teniendo en cuenta la siguiente clasificación.

CNS 1- 0 blastos

CNS 2- menos de 5 células blancas con blastos

CNS 3- mayor o igual a 5 células blancas con blastos

Siendo de alto riesgo los pacientes del grupo CNS 2 y CNS 3 debido a la alta frecuencia de recaídas meníngeas.

En resumen, diferentes estudios realizados, han permitido establecer una clasificación del riesgo, siendo los principales factores evaluados la edad, número total de leucocitos, entre los otros ya comentados. (28)

TRATAMIENTO

El tratamiento de la Leucemia aguda es multidisciplinario, sin embargo, el uso de agentes quimioterapéuticos ha sido indispensable para el manejo de las células malignas quimiosensibles. La respuesta es variable y refleja la heterogenicidad del padecimiento. (12)

Las expectativas de los niños con LLA han cambiado en la última década, con posibilidades de sobrevida de hasta 70%.

La mortalidad en niños con cáncer ha disminuído significativamente desde 1973, de igual manera, ha incrementado la sobrevida a 5 años de 55.2% en estudios realizados entre 1974-1976 a un 66.8% en el periodo comprendido de 1981-1987. (13)

Sin embargo, el avance más importante en el tratamiento de la leucemia aguda en niños es el manejo de la quimioterapia usando una combinación de agentes quimioterapéuticos. La LLA es curable en porcentajes elevados. En 1997 la mayoría de los niños (aproximadamente 75 a 80%) fueron curados de su enfermedad, lo cual contrasta con el tratamiento en adultos, en los cuales el porcentaje de curación es menor, con regimenes de tratamiento similares a los usados en niños.

La LLA fue la primera forma de cáncer diseminado en responder completamente a la quimioterapia. Antes de iniciarse esta terapéutica la duración media de supervivencia era sólo de 2 a 4 meses.

Actualmente el 95% tiene una remisión completa a los tres meses y más del 55% se mantiene en remisión completa y continua a los cinco años. (26)

Son diversos los protocolos de quimioterapia, en ellos el metotrexate en infusión ha sido manejado de manera frecuente en diversas enfermedades malignas en niños, las cuales incluyen osteosarcoma, linfoma y LLA. (23)

Las fases del tratamiento incluyen:

- **Inducción a la remisión.** Se administra quimioterapia intensiva sistemática, con el fin de reducir la masa de células leucémicas por debajo del nivel de detección. Eliminando así, signos clínicos y datos morfológicos de leucemia y normalizar función de la médula ósea.

La duración de tratamiento aproximado es de 3 a 5 semanas.

- **Consolidación.** Se utiliza quimioterapia adicional para reducir aún más la población leucémica y en caso ideal erradicar la enfermedad. Durante ésta fase, se usan dosis altas de antimetabolitos, antraciclina, agentes alquilantes y epipodofilotoxinas. (2).

La duración aproximada del tratamiento es de 4 a 12 semanas.

- **Mantenimiento.** Se continúa manejo quimioterapéutico, para mantener estabilidad en la destrucción de células neoplásicas, obteniéndose nueva población celular de características normales. Con duración de 2 años y medio.
- **Profilaxis a Sistema Nervioso Central. (S.N.C.)** Se intenta prevenir la leucemia meníngea, con quimioterapia intratecal, debido a ser éste órgano la localización más frecuente de recidivas. Por éste motivo, y para lograr una protección adecuada se usan altas dosis de Metotrexate administrado de manera sistémica con ácido folínico, siendo importante la administración de inyecciones intratecales por un lapso de 2 años. (16)

Es también útil la administración intratecal de triple terapia, combinando citarabina, hidrocortisona y metotrexate. (17)

Se ha empleado por más de 20 años para la inducción y la consolidación del tratamiento de pacientes con LLA y linomas no Hodgkin. Se introdujo en la quimioterapia contra el cáncer en 1960. (27)

La radiación craneal, puede ocasionar alteraciones del aprendizaje y conducta, por tal motivo se ha evaluado la eficacia de la irradiación para el manejo de infiltración a S.N.C.

Un gran paso en la evolución del manejo y tratamiento de leucemia han sido los estudios que demostraron que la radioterapia para el manejo de los pacientes, no era necesario en todos los niños con LLA incluso, el progreso en el manejo de altas dosis de quimioterapia causó una disminución importante en el uso de radioterapia profiláctica a S.N.C.

Según investigaciones del grupo pediátrico de oncología (POG), se ha demostrado que triple esquema de quimioterapia a base de metotrexate $12\text{mg}/\text{m}^2$ (max 15mg), hidrocortisona $24\text{mg}/\text{m}^2$ y citosina arabinósido $36\text{mg}/\text{m}^2$, es altamente efectivo en prevención de enfermedad meníngea.(19)

COMPLICACIONES

La mielosupresión y la inmunosupresión inducidas por la quimioterapia son efectos colaterales inevitables en el tratamiento de la LLA.

La mayor supervivencia obtenida, gracias a los avances en el tratamiento, ha mostrado los efectos adversos de la inmunosupresión y la radioterapia, que son motivos de preocupación para los pacientes curados de una enfermedad maligna.

Los efectos adversos descritos incluyen alteraciones funcionales y estructurales del sistema nervioso central, neuroendócrinas, tumoraciones secundarias y trastornos neurosicológicos. (26)

Se han observado, efectos secundarios a la administración de L-asparginasa; la cual ha sido la droga de elección en el tratamiento de pacientes con LLA, éstos son reacciones de hipersensibilidad tipo I, alteraciones en el funcionamiento hepático, pancreatitis y alteraciones en el sistema de coagulación.

El síndrome de lisis tumoral (falla renal aguda secundaria a quimioterapia, manifestada por hipocalcemia, hiperkalemia e hiperfosfemia), ocurre frecuentemente como una consecuencia de la terapia intensiva para LLA, por lo tanto, es recomendada la prevención de ésta complicación con hiperhidratación intravenosa 3 000ml/m²/24hs y manejo con alopurinol y alcalinización de la orina. (10, 14 y 15)

RECAIDAS

El paciente con leucemia puede recaer en la Médula Osea o en localizaciones extramedulares.

La leucemia meníngea es la localización más común de las recidivas extramedulares; puede presentarse secundaria a neoplasias linfocíticas o mielocíticas en tejido aracnoideo craneal. La proliferación celular ocurre en la superficie aracnoide y dentro de las arterias, arteriolas y vénulas y diseminarse a través del cerebro. Con el incremento de ésta masa celular leucémica, se reduce el calibre de los vasos produciendo hipoperfusión celular, resultando la alteración meníngea manifestada con síntomas tales como cefalea matutina, vómito, meningismo y papiledema.

Para el manejo de ésta presentación, se utiliza habitualmente quimioterapia intratecal (combinando múltiples drogas sistémicas) con resultados positivos en un 50% de los casos. En ocasiones es difícil hacer el diagnóstico de leucemia meníngea en pacientes asintomáticos, sin embargo, se requiere la presencia de una cuenta celular de 5 o más células leucémicas/ml de líquido cefalorraquídeo para hablar de infiltración a sistema nervioso central.

Los testículos, es el segundo sitio más común de recaída extramedular en niños, lo cual anteriormente era de mal pronóstico para los pacientes, sin embargo, el uso de quimioterapia con 4 drogas según protocolo de la POG como reinducción (prednisona, vincristina, daunorrubicina, asparginasa) y posteriormente la fase de consolidación con duración total del tratamiento por 48 meses, ha mejorado la sobrevida de los pacientes (20)

En pacientes con recaídas medulares, la combinación de vincristina, prednisona y L-asparginasa producen remisión completa en aproximadamente 70-75% si se agrega al esquema daunorrubicina, el porcentaje de remisión incrementa hasta el 80-90%.

En pacientes quienes presentan recaída medular por segunda ocasión influyen diversos factores sobre el pronóstico y adecuada respuesta al tratamiento, entre ellos el esquema de quimioterapia previamente empleado, fase del tratamiento en que ocurre la recaída entre otro. Pacientes quienes han presentado más de una recaída a médula ósea, la respuesta al tratamiento de reinducción es mala, probablemente debido a resistencia farmacológica. (25)

SEGUIMIENTO

1. Se inicia al final de Inducción a la remisión, con estudio de Médula Osea, a partir de ese momento se debe efectuar cada 12 semanas hasta completar el tratamiento.
2. Se realiza Biometría hemática completa y cuenta plaquetaria cada 3 semanas.
3. Debe extraerse Líquido cefalorraquídeo cada 12-16 semanas para citología y determinación de glucosa y proteínas, además de quimioterapia intratecal de acuerdo a protocolo.
4. Pruebas de función hepática cada 12 semanas.
5. Fracción de eyección ventricular cada 16 semanas en pacientes que reciben tratamiento con antracíclicos.
6. Estudios de gabinete con Rx de tórax en proyección posteroanterior y lateral, y serie ósea metastásica.
7. Ultrasonido abdominal con barrido hepático, esplénico, renal y de ovarios, así como Ultrasonido testicular.
8. Valoración psicológica, oftalmológica y endocrinológica.

Después del 1er. año en vigilancia se someterá al paciente a visitas cada 3 meses por 4 ocasiones, seguido de visitas cada 4 meses por 3 ocasiones, al 4to año de vigilancia se efectuará la visita cada 6 meses por 2 ocasiones y finalmente una visita anual por 5 años, tratando de detectar no sólo la posibilidad de una recurrencia, sino también de una segunda malignidad o presencia de efectos colaterales tardíos. (23)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Conocer la incidencia de acuerdo a edad y sexo de la Leucemia Aguda Linfoblástica en el área de Hematología Pediátrica durante un período comprendido de Enero de 1990 a Diciembre de 1998, mediante la revisión de expedientes clínicos del archivo de la unidad de Pediatría.

JUSTIFICACION

En los países industrializados el cáncer infantil representa entre el 1 y el 2 % de la totalidad de todas las neoplasias malignas. En la ciudad de México, según el registro de tumores el cáncer infantil ocupa la tercera causa de muerte en la edad pediátrica, de ellos la Leucemia linfoblástica aguda ocupa el primer sitio. (21)

Por tal motivo es importante conocer las características de la enfermedad por la repercusión tanto social, familiar, económica que conlleva un paciente con patología hemato-oncológica.

OBJETIVOS

PRINCIPAL:

1. Analizar los aspectos epidemiológicos, clínicos, y de tratamiento de pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda atendidos en la unidad de Pediatría del Hospital General de México.

SECUNDARIOS

- 1. Conocer la incidencia por edad y sexo**
- 2. Conocer la variedad histológica de presentación más frecuente**
- 3. Conocer el cuadro clínico de presentación inicial del padecimiento**
- 4. Conocer el porcentaje de remisión**
- 5. Conocer el porcentaje de sobrevida libre de enfermedad**

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1. Paciente con diagnostico de LAL confirmado por aspirado de Médula osea en el periodo comprendido de Enero 1990 a Diciembre 1998.**
- 2. Expediente clínico completo, obtenido del archivo del mismo hospital.**
- 3. Paciente diagnósticoado y manejado en un periodo comprendido de enero de 1990 a diciembre de 1998.**

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1. Que no se reúnan los criterios anteriormente señalados.**

MATERIAL Y METODOS

Se realizo un análisis retrospectivo de enero de 1990 a diciembre de 1998 de aquellos pacientes con diagnóstico confirmado de leucemia aguda linfoblástica menejados en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General de México, se incluyeron todos los pacientes con expediente clínico completo, excluyéndose aquellos que no cumplieran el requisito.

Se incluyeron en el estudio un total de 44 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión; excluyendose 53 pacientes de los que no se encontro expediente clínico.

Por medio de hoja de recolección de datos estadísticos se analizaron variables preestablecidas.

Se gratificaron resultados.

PROCEDIMIENTO Y RECURSOS DISPONIBLES

Se analizaron los expedientes clínicos de 44 pacientes con diagnóstico leucemia Aguda Linfoblástica obtenidos del archivo de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México.

RECURSOS:

Humanos:

Dra. Lizett Pérez Velasco

Residente de 3er año de la especialidad de Pediatría

Materiales:

Expediente clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda, obtenidos del archivo de la Unidad de Pediatría.

Instalaciones:

Archivo clínico, Servicio de Pediatría, Hospital General de México.

PROCEDIMIENTO Y RECURSOS DISPONIBLES

Se analizaron los expedientes clínicos de 44 pacientes con diagnóstico leucemia Aguda Linfoblástica obtenidos del archivo de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México.

RECURSOS:

Humanos:

Dra. Lizett Pérez Velasco

Residente de 3er año de la especialidad de Pediatría

Materiales:

Expediente clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda, obtenidos del archivo de la Unidad de Pediatría.

Instalaciones:

Archivo clínico, Servicio de Pediatría, Hospital General de México.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos Personales

Leucemia Aguda Linfoblástica

No. Paciente	Sexo		Edad				Lugar de Origen										
	F	M	0-2	3-5	6-10	11-16	D.F.	Edo. México	Hgo.	Guerrero	Toluca	Chlapas	Michoacán	Sonora	Veracruz	Oaxaca	Puebla
44	21	23	7	19	6	12	6	16	4	5	1	1	2	1	4	3	1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Signos y Síntomas

Leucemia Aguda Linfoblástica

No. Paciente	Pálidez (anemia)	Astenia	Adinamia	Pérdida de Peso	Fiebre	Petequias o Equimosis	Dolor Oseo	Adenopatía	Espenomegalia	Hepatomegalia
44	39	43	43	30	20	19	10	26	15	10

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Tiempo de Evolución de la Enfermedad

Leucemia Aguda Linfoblástica

No. Paciente	Tiempo de Evolución de la Enfermedad		
	1 a 3 meses	4 a 6 meses	6 meses a 1 año
44	18	7	19

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Síndromes Integrados
Leucemia Aguda Linfoblástica

No. Paciente	Síndrome Anémico	Síndrome Hemorrágico	Síndrome Infeccioso	Síndrome Infiltrativo
44	33	15	20	30

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Sitio de Infección Inicial

Leucemia Aguda Linfoblástica

No. Paciente	Respiratorio	Genito Urinario	Gastro - Intestinal	Sistema Nervioso	Oral
44	10	4	4	0	2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Biometría Hemática

Leucemia Aguda Linfoblástica

No. Paciente	Hemoglobina (gr/dl)				Leucocitos (mm ³)					Plaquetas (mm ³)			
	-3	3 a 6	7 a 10	+10	-6000	5,000 a 10,000	10,000 a 20,000	20,000 a 50,000	Más 50,000	Menos 20 ,000	20,000 a 50,000	50,000 a 100,000	Más 100,000
44	0	15	19	10	17	9	5	6	7	9	8	15	12

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Médula Osea y Punción Lumbar

Leucemia Aguda Linfoblástica

No. Paciente	Médula Osea							Punción Lumbar (-)
	Hiper - celular	Hipo - celular	Normo - Celular	Blastos (+30%)	Morfología			
					L1	L2	L3	
44	19	18	7	44	13	29	2	44

RESULTADOS:

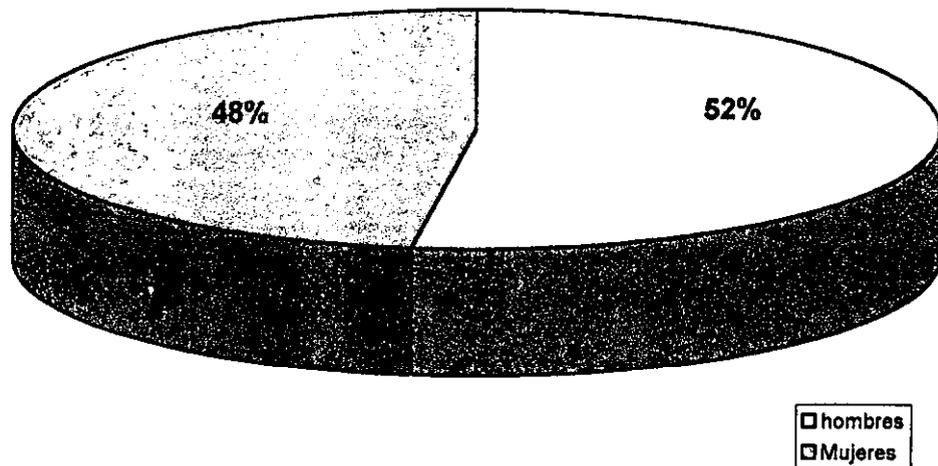
En el período comprendido de Enero de 1990 a Diciembre de 1998, se analizaron los expedientes clínicos de 44 casos de Leucemia Linfoblástica Aguda en la Unidad de Pediatría del Hospital General de México, encontrando mayor incidencia de la enfermedad en el sexo masculino (52.27%)

Sexo	No.	Porcentaje
Hombres	23	52.27
Mujeres	21	47.72

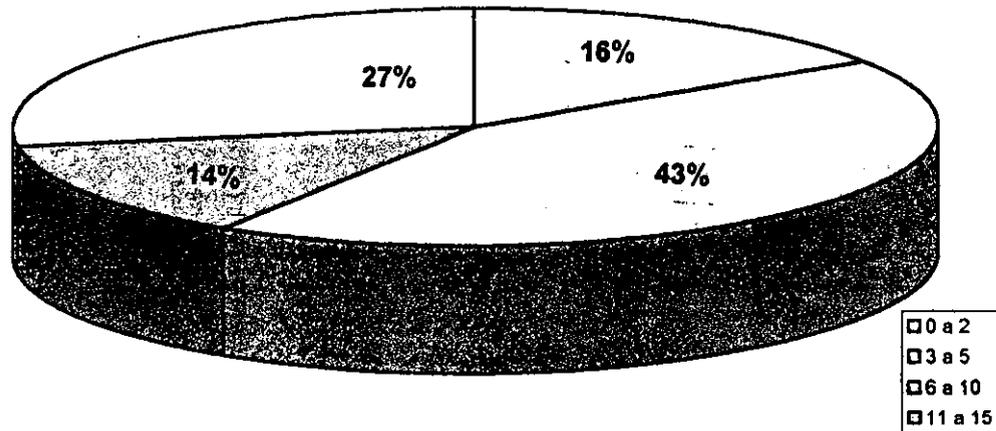
Con respecto a la edad, el pico de mayor incidencia es de los 3 a 5 años con un total de 19 casos (43.18%).

Edad (años)	No.	Porcentaje
0 a 2	7	15.90
3 a 5	19	43.18
6 a 10	6	13.63
11 a 15	12	27.27

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA
DISTRIBUCION POR SEXO



DISTRIBUCIÓN POR EDAD



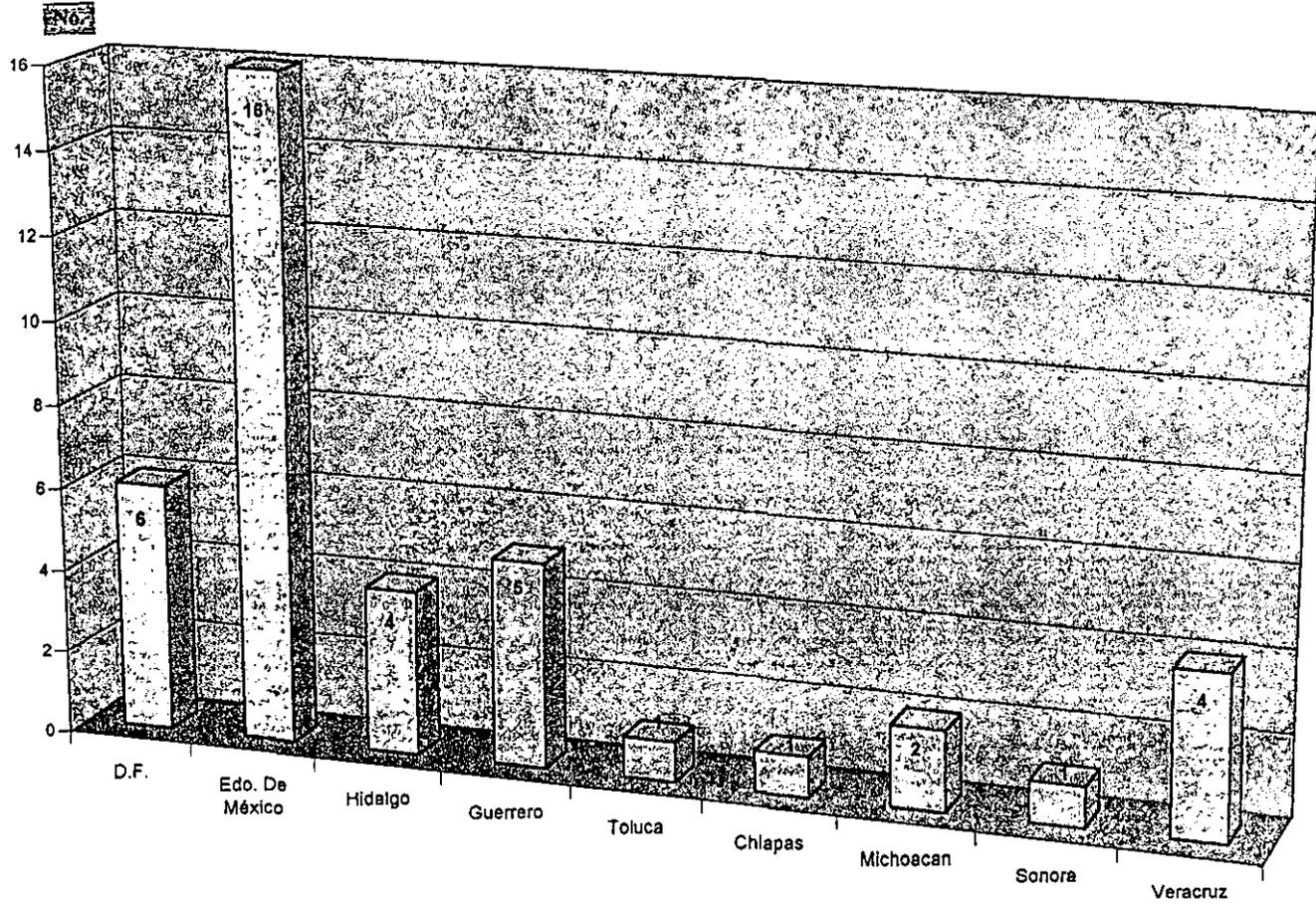
El lugar de origen de éstos pacientes, fue diverso, correspondiendo el mayor porcentaje (36.36%) al Estado de México.

Lugar de Origen	No.	Porcentaje
D.F.	6	13.63
Edo. De México	16	36.36
Hidalgo	4	9.09
Guerrero	5	11.36
Toluca	1	2.27
Chiapas	1	2.27
Michoacan	2	4.54
Sonora	1	2.27
Veracruz	4	9.09

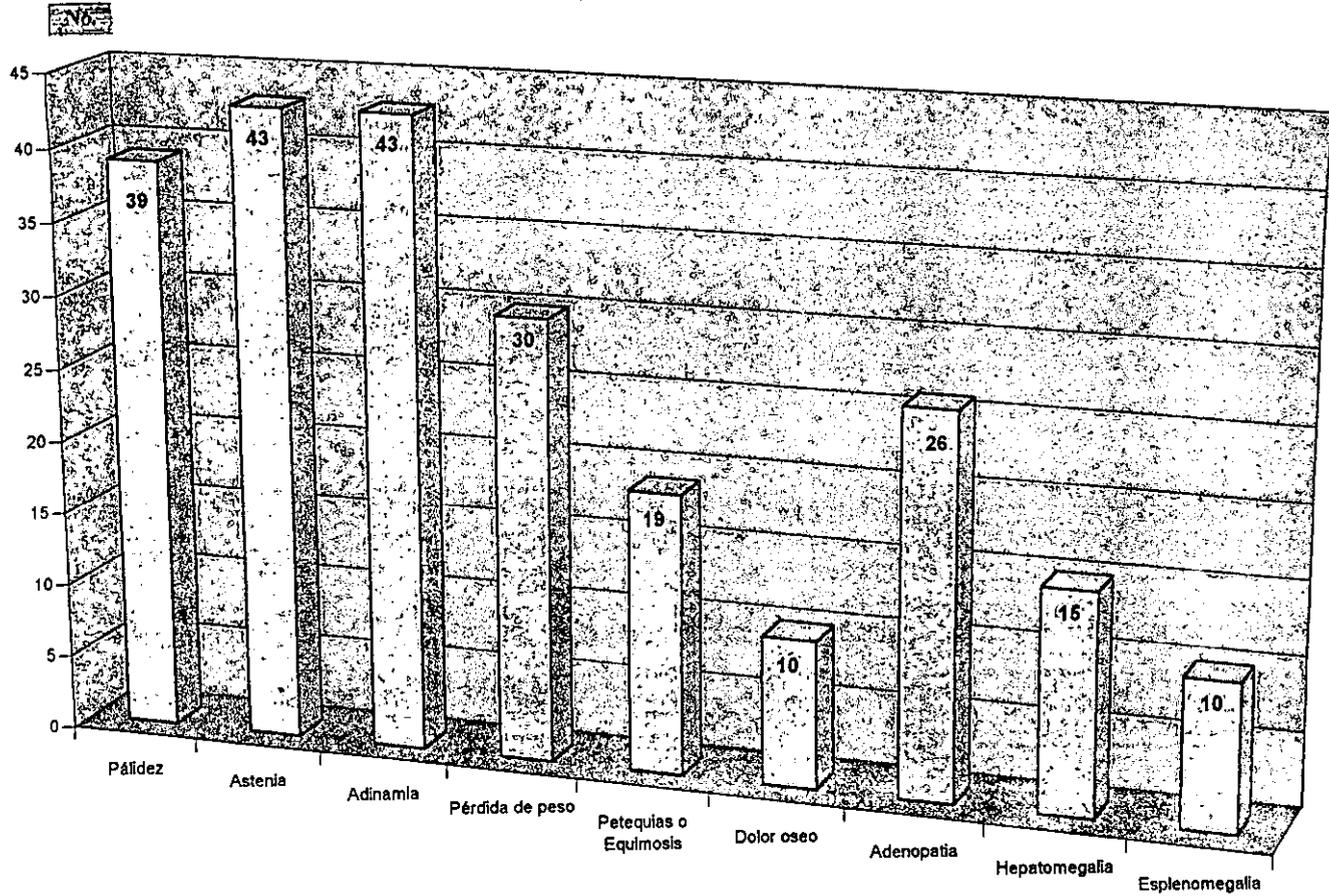
Dentro de las principales manifestaciones clínicas, los signos y síntomas reportados en la mayoría de los pacientes fueron palidez en 39 casos (88.63%), astenia y adinamia en 43 casos (97.72%) y pérdida de peso en 30 casos (68.18%) entre otros.

Signos y síntomas	No.	Porcentaje
Anemia (pálidez)	39	88.63
Astenia	43	97.72
Adinamia	43	97.72
Pérdida de peso	30	68.18
Petequias o Equimosis	19	43.18
Dolor oseos	10	27.72
Adenopatía	26	59
Hepatomegalia	15	34
Esplenomegalia	10	22.72

LUGAR DE ORIGEN



MANIFESTACIONES CLINICAS



Tiempo de Evolución	No.	Porcentaje
1 a 3 meses	18	40.90
4 a 6 meses	7	15.90
6 meses a 1 año	19	43.18

El tiempo de evolución promedio en todos los pacientes fue menor a un año.

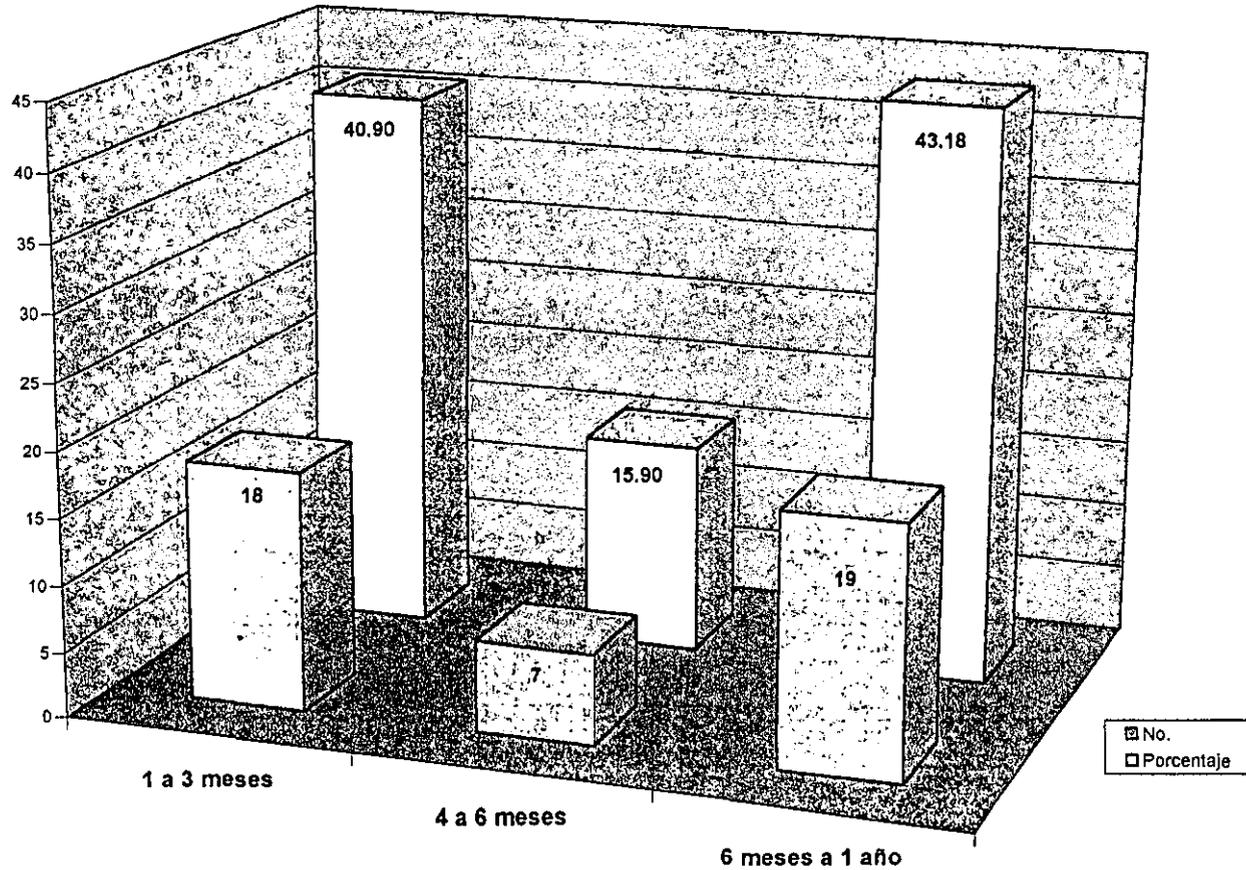
Los síndromes clínicos reportados fueron. Anémico en 75%, hemorrágico 34%, infeccioso 45.45% e infiltrativo 68.18%.

Síndromes	No.	Porcentaje
Anémico	33	75.00
Hemorrágico	15	34.00
Infiltrativo	30	68.18
Infeccioso	20	45.45

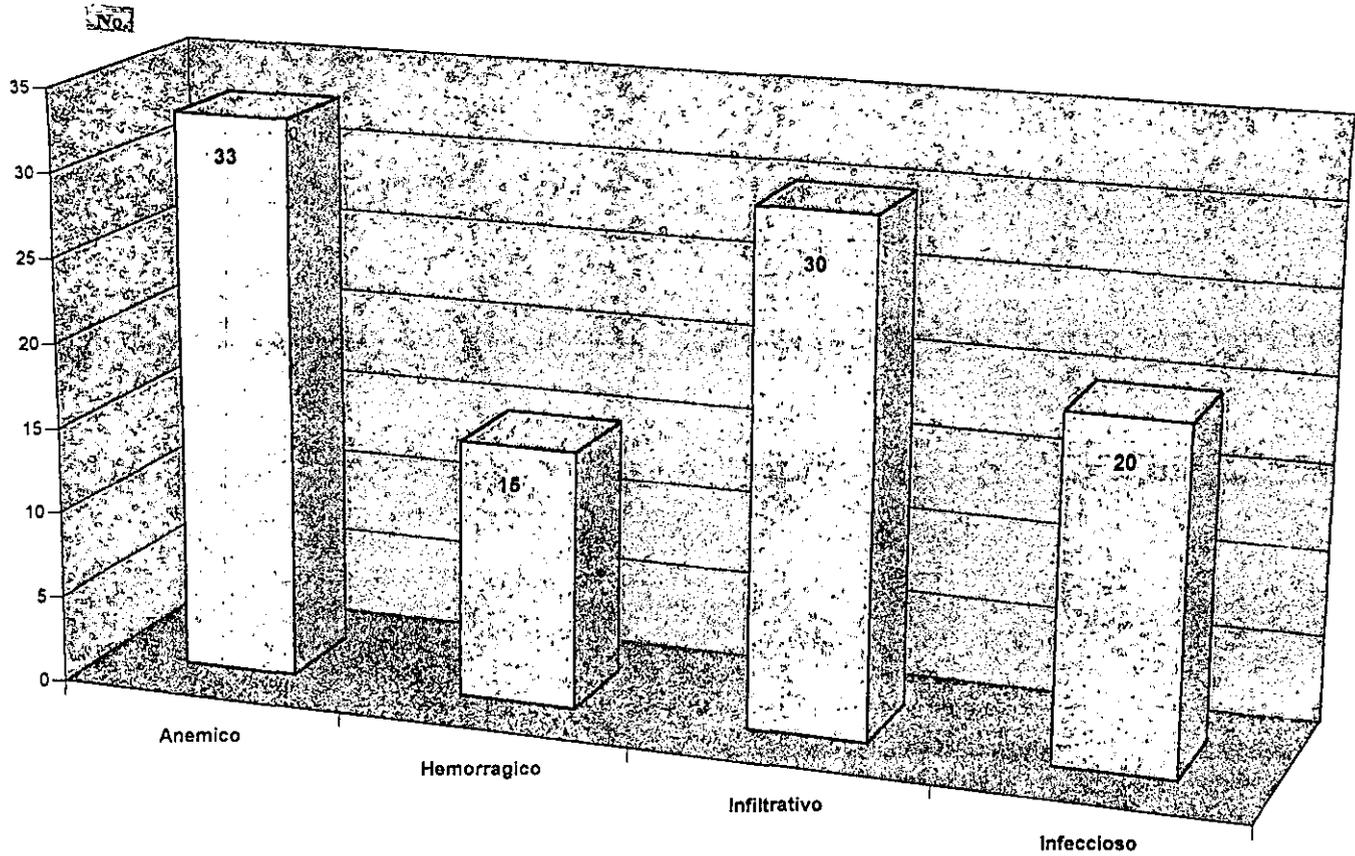
El proceso infeccioso presente en el 50 % de los pacientes se encontró a nivel de vías aéreas superiores manifestados por rinosinusitis y faringitis; seguidos por infecciones gastrointestinales y genitourinarias en igual porcentaje.

Infección	No.	Porcentaje
Respiratoria	10	50.00
Gastrointestinal	4	9.00
Genitourinaria	4	9.00
Cavidad Oral	2	4.50

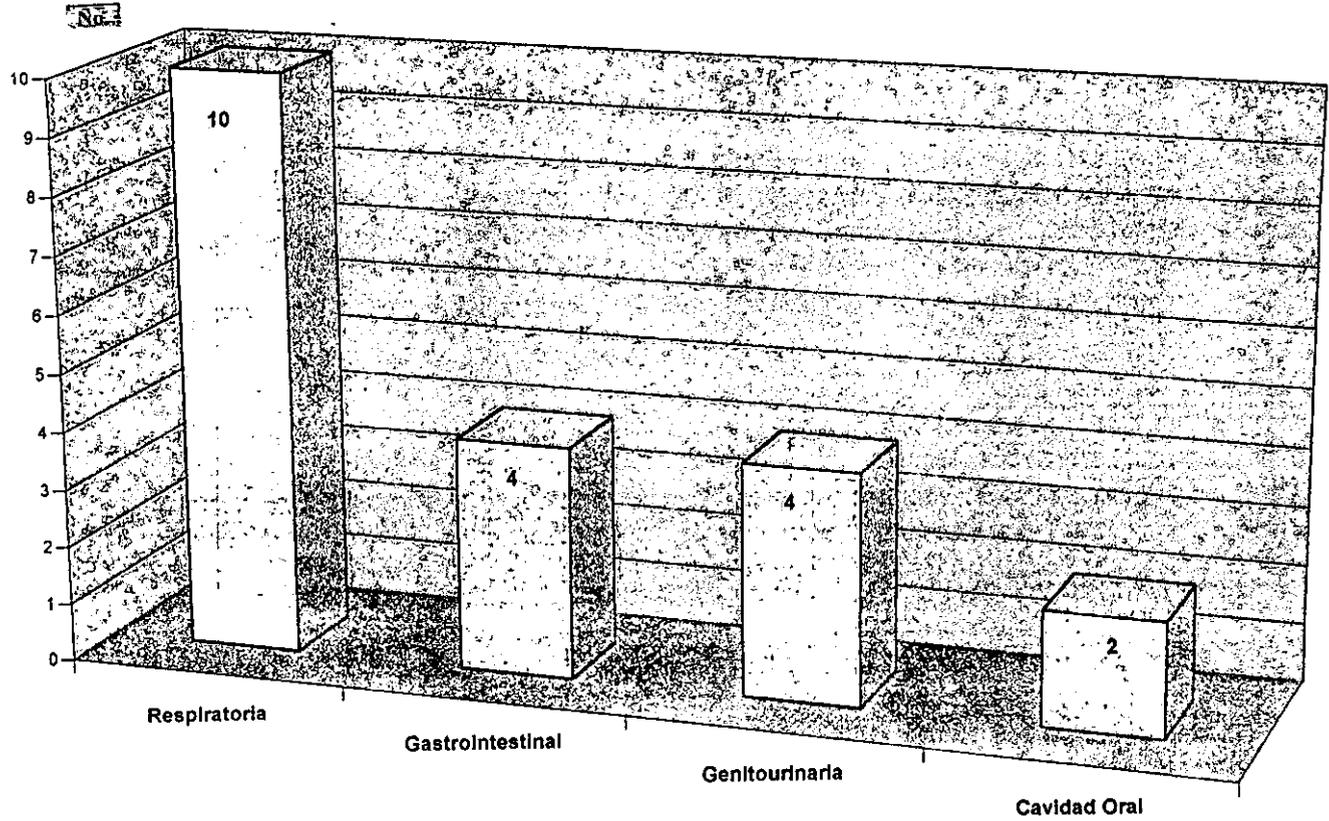
TIEMPO DE EVOLUCIÓN AL INICIO DE LA ENFERMEDAD



SINDROMES CLÍNICOS



INFECCIÓN



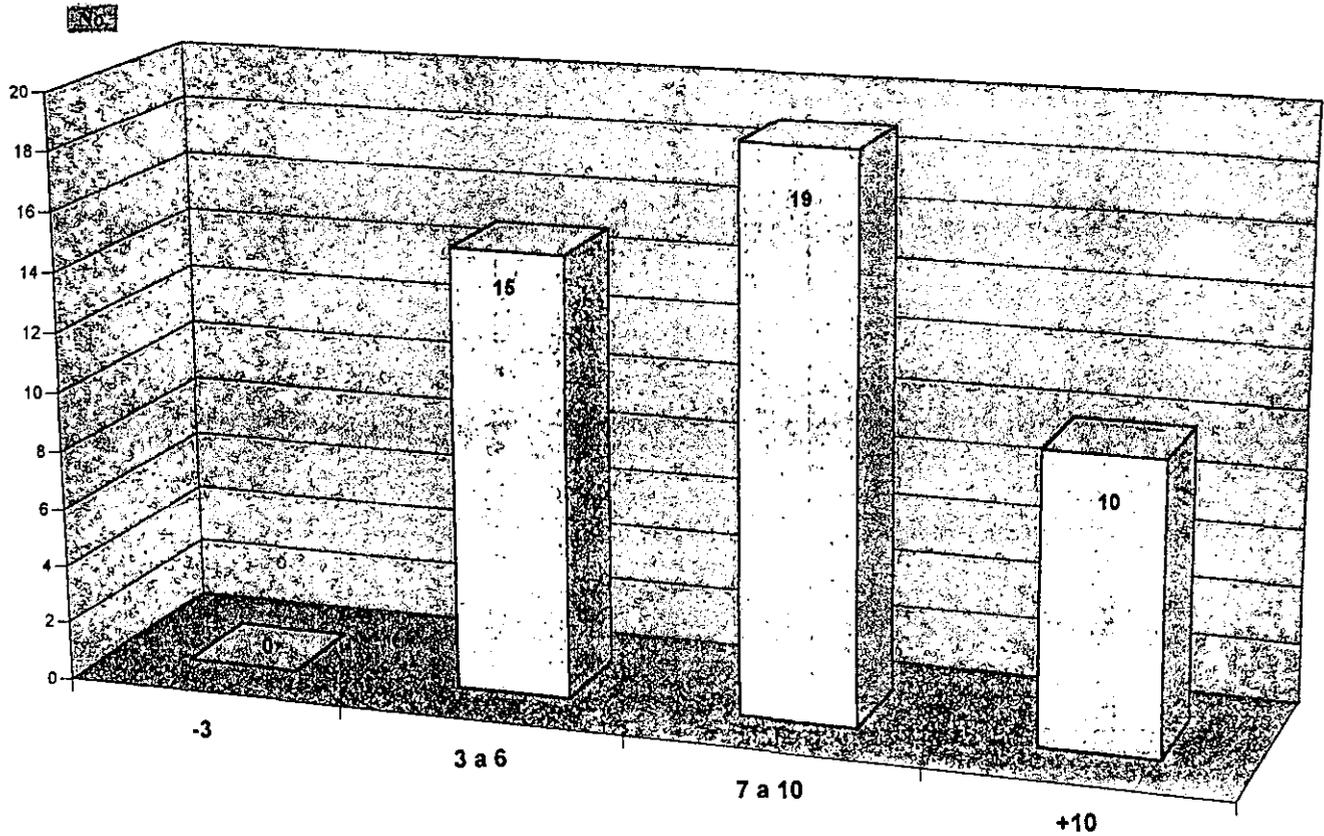
Las alteraciones encontradas en la biometría hemática (BH) de ingreso, fueron evidentes en los niveles de hemoglobina (Hb), recuento leucocitario y cuenta plaquetaria principalmente, reportándose Hb entre 3 y 6 gr/dl en 34% de los casos, entre 7 y 10 gr/dl de Hb en 43.18%.

Hemoglobina (gr / dl)	No.	Porcentaje
-3	0	0.00
3 a 6	15	34.09
7 a 10	19	43.18
+10	10	22.72

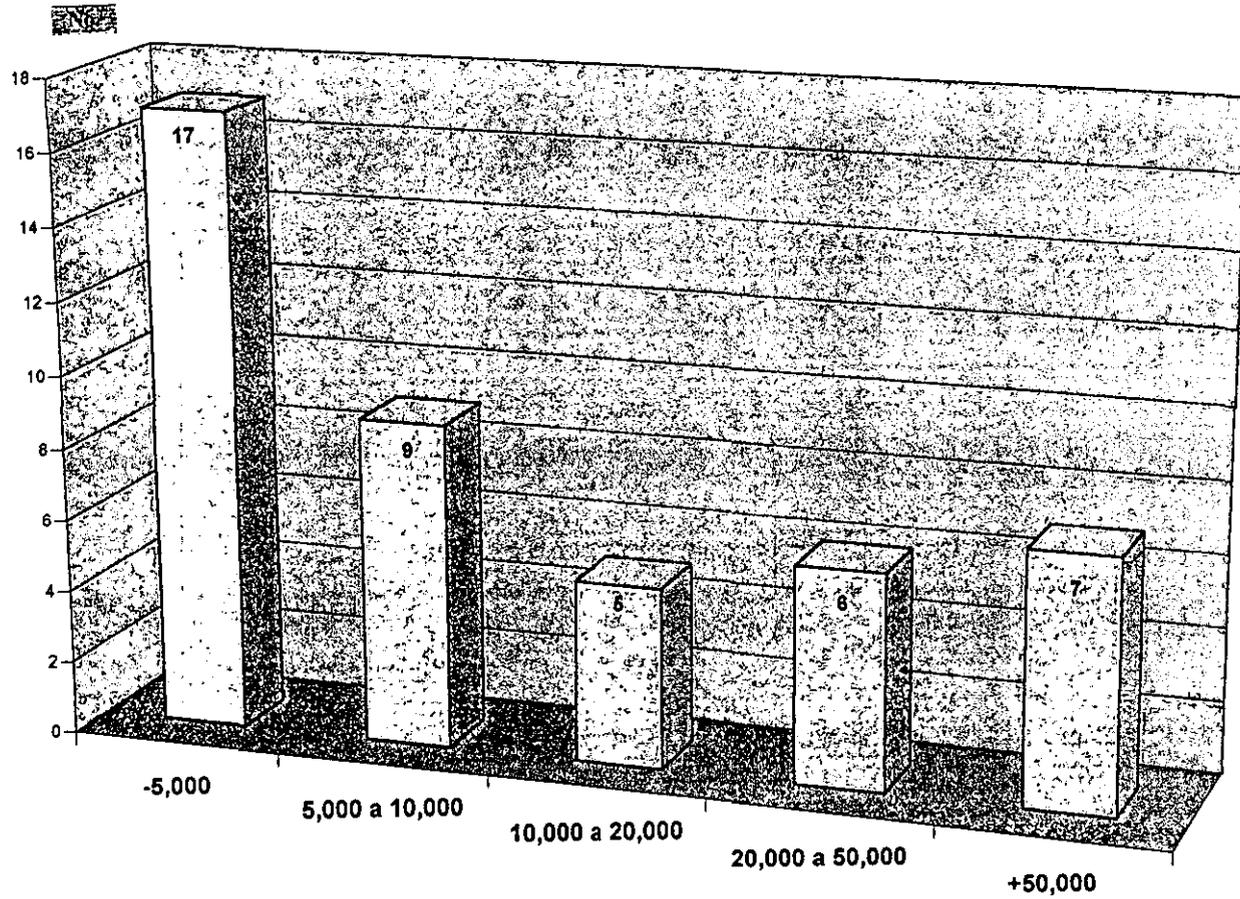
En la mayoría de los pacientes el mayor porcentaje (38.63) se reportó con leucopenia menor a 5 000 leucocitos/mm³, siendo la leucocitosis de más de 50 000 leucocitos/mm³ en 7 pacientes (15.90%).

Leucocitos (mm ³)	No.	Porcentaje
-5,000	17	38.63
5,000 a 10,000	9	20.45
10,000 a 20,000	5	11.36
20,000 a 50,000	6	13.63
+50,000	7	15.9

VALORES INICIALES DE HEMOGLOBINA



RECuento LEUCOCITARIO AL INGRESO

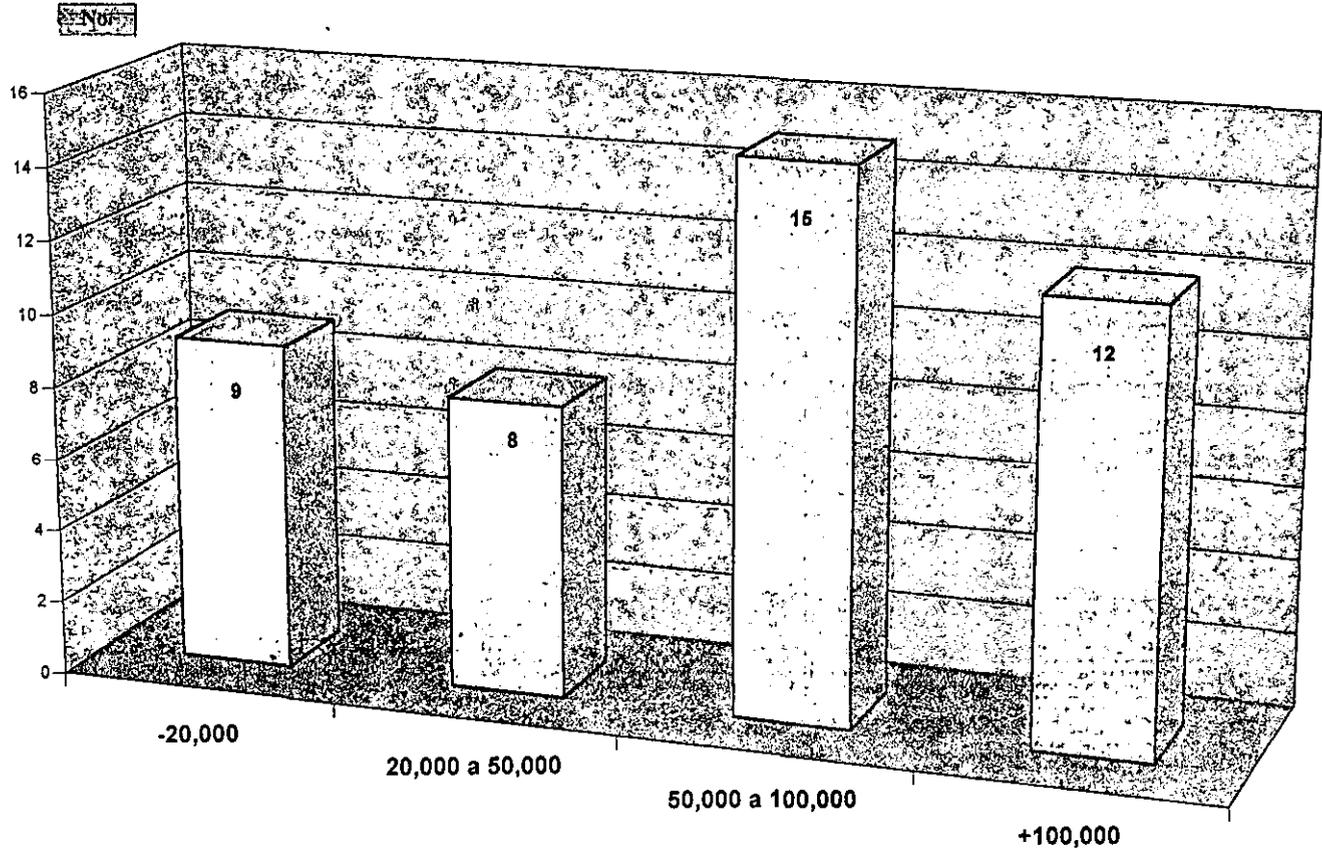


Las plaquetas se reportaron menores a 20, 000 en 9 pacientes (20.45%) entre 20 000 y 50 000 8 pacientes (18.18), en algunos casos con evidencia de sangrado y mayores a 100 000 en 27.27%.

Plaquetas (mm3)	No.	Porcentaje
-20,000	9	20.45
20,000 a 50,000	8	18.18
50,000 a 100,000	15	34.09
+100,000	12	27.27

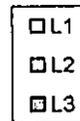
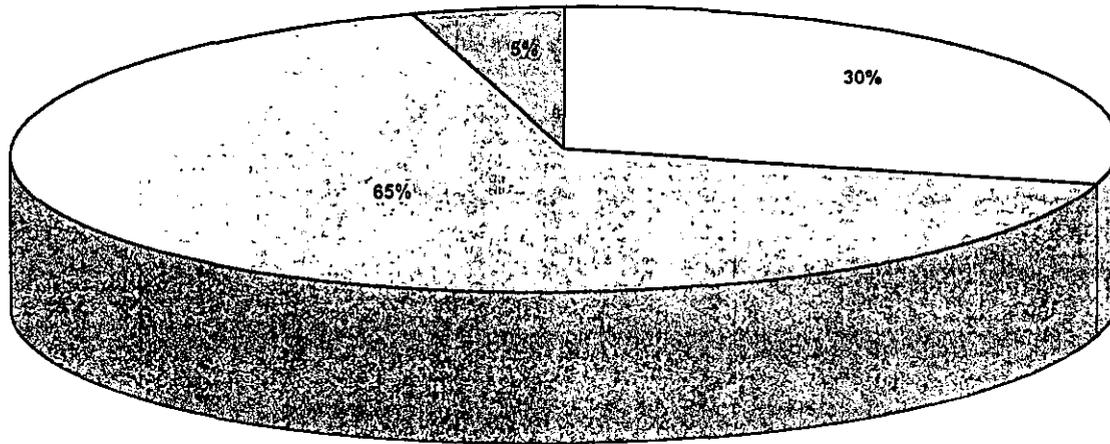
El diagnóstico confirmatorio se realizó por aspirado de médula ósea reportándose en todos los pacientes porcentaje de Blastos mayor a 30. La morfología celular fue L2 (células con Linfoblasto de tamaño mediano, población heterogénea con citoplasma moderado abundante y 2 más nucleolos) en un 65.9 %. La punción lumbar al inicio resultado negativa para células blásticas en todos los pacientes 100 %.

NÚMERO DE PLAQUETAS AL INGRESO



LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

MORFOLOGÍA



El análisis citoquímico fue realizado en 34 pacientes total 77%, reportado en conjunto con la médula ósea confirmatoria, teniendo los siguientes resultados:

Tinción	No.
Pas (+)	29
Pas (-)	5
Sudán Negro (+)	0
Sudán Negro (-)	34
Esterasa (+)	3
Esterasa (-)	31

En 20 pacientes se realizó determinación inmunológica siendo la mayoría de ellos (45%) de células pre B, en el 77 % de los pacientes se determinó positividad al antígeno común de la Leucemia Aguda.

Perfil Inmunológico	No.	Porcentaje
T	6	30
B	5	25
Pre B	9	45
Calla (+)	25	77

El cariotipo no fue posible analizarlo debido a falta de información en el expediente.

Con respecto a la respuesta al tratamiento, los pacientes que integraron remisión posterior a la quimioterapia correspondieron al 100 %

Respuesta	No.	Porcentaje
Remisión	44	100
Sin remisión	0	0

Algunos de estos pacientes presentaron recaídas medulares o extramedulares durante la evolución del padecimiento durante la fase del mantenimiento.

Fase del tratamiento	Recaída M.O.		Recaída S.N.C.		Ambos (S.N.C. y M.O.)		Otros (Testículo)		Sin recaída	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Consolidación										
Mantenimiento	13	29.5	11	25	8	18	2	4.5	20	58.8
Profilaxia a S.N.C.										
Suspensión electiva de tratamiento										
Vigilancia	1	2.2	1	2.2	1	2.2				

El total de paciente sin recaída fue de 58.8%. Las principales recaídas se manifestaron durante la fase de mantenimiento presentando 29.5% recaída medular, 25% a S.N.C. y en menor porcentaje a otro sitio, en particular testículo. La recaída en vigilancia se presento en un paciente.

ESTA TESIS NO DEBE
SER DE LA BIBLIOTECA

Los pacientes que presentaron abandono al tratamiento lo hicieron durante la fase de consolidación (4.5%) y mantenimiento (4.5%), únicamente un paciente (2.2%) durante vigilancia.

Fase del tratamiento	No.	Porcentaje
Consolidación	2	4.5
Mantenimiento	2	4.5
Profilaxis a S.N.C.	0	0
Vigilancia	1	2.2

Actualmente, se encuentran bajo vigilancia 25 pacientes sin actividad tumoral, correspondiendo a un 73.5%, con una sobrevida a 5 años libre de enfermedad.

Únicamente un paciente se encuentra con manejo paliativo en el momento actual.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Posterior a la revisión de la literatura y el análisis de los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica, es posible comprobar que ésta es una enfermedad frecuente en los niños, con un pico de máxima incidencia entre los 3 a 5 años (43%), con predominio por el sexo masculino.

Las manifestaciones clínicas de LAL son la expresión clínica de un padecimiento sistémico, los principales signos y síntomas reportados fueron secundarios a proceso infeccioso activo, a manifestaciones inespecíficas a la actividad tumoral, se presentaron adenopatias sistémicas en 59%, compromiso visceral (hepatoesplenomegalia) en 34 y 22.7% respectivamente, dolor óseo y/o articular está presente en 22.75 de todos éstos pacientes. La trombocitopenia, manifestada por petequias, equimosis y sangrado de mucosas se puede documentar en 43.18%.

Todo éste cortejo de signos y síntomas se acompaña tradicionalmente de alteraciones en la biometría hemática, en la cual 77% presentará algún grado de anemia, 59.5 leucopenia, 29.5% leucocitosis y 20.45 una cuenta de leucocitos normales.

El tipo morfológico más frecuente en los pacientes fue L2 (65%), con un total de 29 pacientes.

El análisis de la respuesta al tratamiento, reportó la integración de remisión en todos los pacientes estudiados (100%).

El 29.5% de los pacientes que habían logrado integrar remisión, posteriormente reportaron recaída medular, en 25% recaída a S.N.C y 18% a ambos sitios.

Actualmente se encuentra el 73.5% de los pacientes en vigilancia, reportándose libres de enfermedad.

En resumen, la LLA es una enfermedad maligna, potencialmente curable, siendo la estadística encontrada en el servicio de Hematología Pediátrica, semejante a lo reportado en la literatura.

BIBLIOGRAFIA.

1. Perentesis J. Why is age such an important independent prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia? *leukemia* 1997 11, Suppl 4, 54-57.
2. Lilleyman. *Pediatric Oncology Update. Acute Lymphoblastic leukemia. European Journal of Cancer* 1996, 33. 85-90.
3. Ching-Hon P, Evans WE. *Acute Lymphoblastic Leukemia. New Engl Jour Med* 1998; 339 (9): 605-614.
4. Miller RW, Young JL, Novakovic B. *Childhood Cancer. Cancer Supplement* 1995; 75 (I): 395-405.
5. Cortés JE, Kantarijan MH. *Acute Lymphoblastic Leukemia. A comprehensive review with emphasis on biology and therapy. Cancer* 1995; 76 (12) : 2393-2407.
6. Renard Nathalie. *Demostration of Funcional CD40 in B linage Acute Lymphoblastic leukemia cells in response to T-cell CD40 ligand. Blood* 1996; 87 (12): 5162-5170.
7. Ching-Hon P. *Childhood Leukemias. New Engl Journ Med* 1995; 332 (24): 1618-1629.
8. Kersey John. *Fifty years of studies of the biology and therapy of childhood leukemia. Blood* 1997, 90 (II) 243-251
9. Greaves MF. *Aetiology of acute leukaemia. Lancet* 1997; 349 :344-349.

10. Kataoka Akihiro. Epidural spinal cord compression as an initial symptom in childhood acute lymphoblastic leukemia: Rapid decompression by local irradiation and systemic chemotherapy pediatric Hematology and Oncology, 1995 12:179-184
11. Rivera Luna. Leucemia Aguda Linfoblástica. El Diagnóstico del niño con cáncer. Mosby Doyma eds. 1994: 137-142
12. Burnett AK, Eden OB. The treatment of acute leukemia. Lancet 1997; 349: 279-75.
13. Archie Bleyer . What can be learned about Childhood cancer from "Cancer statistics review 1973-19882. Cancer 1993, 71: 3229-36.
14. Stapleton FB, Stroker. Acute renal failure at onset of therapy for advanced stage Burkitt lymphoma and B cell acute lymphoblastic lymphoma. Pediatrics 1988; 82: 863-869.
15. Schilsky RL. Renal and metabolic toxicities of cancer treatment, toxicity of chemotherapy 1984, 317-343.
16. Littman P. Central nervous system prophylaxis in children with low risk acute lymphoblastic leukemia. Int J. Radial Oncol Biol Phys 1987, 13: L443-1449.
17. Pullen J. Extended triple intrathecal chemotherapy trial for prevention of CNS relapse in good risk and poor risk patients with B progenitor acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology Group study. J clin Oncol 1993, 11: 839-849
18. Chucrallah. Adult Acute lymphoblastic leukemia at relapse. Cancer 1995, 76: 985-991.
19. Pinkel Donald. Prevention and Treatment of meningeal leukemia in children. Blood 1994, 84(2):355-366.

20. Buchanan George, Improved treatment results in boys with overt testicular relapse during or shortly after initial therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1991, 68:48-55
21. Rivera LR, Martínez AA, Cárdenas CR, et al. Frecuencia de neoplasias malignas en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría provenientes de la Ciudad de México y área metropolitana. *Rev Ins Nal Canc* 1995; 41(1): 9-13.
22. Rivera Gaston. Biology and therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N England Med* 1993, 329:1289.
23. Seidel H. On the prognostic value of systemic methotrexate leukemia. *Leukemia Research* 1997, 21(5):429-434.
24. Sierrasesumaga. Leucemia linfoblástica aguda. *Oncología pediátrica* 1992: 252-270.
25. Pizzo A. Philip. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Principles and Practice of Pediatric Oncology* 1993: 431-481.
26. Pozo JC, Dehesa. Leucemia: Secuelas en el Sistema Nervioso. *Acta Pediatría de México* 1997, 18 (4) 170-173.
27. Rivera AB, Rivera LR, Toxicidad a la L-asparaginasa en pacientes con leucemia aguda linfoblástica. *Acta pediátrica de México* 1996: 17 (2): 73-77.
28. Malcolm Smith. Acute Lymphoblastic Leukemia of Childhood -Current Concepts. Toward a more uniform approach to risk- classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) 1995: 124-130.