



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**LEUCEMIA CONGENITA: EXPERIENCIA
EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MEXICO, REVISIÓN DE 15 AÑOS**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD EN:**

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DR. ARTURO AYALA ESTRADA

TUTOR

DRA. MARTA M. ZAPATA TARRÉS
Médico Adscrito Servicio de Oncología HIMFG



MÉXICO, D. F.

Agosto

2006



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**LEUCEMIA CONGÉNITA: EXPERIENCIA EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO, REVISIÓN DE 15
AÑOS**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DR. ARTURO AYALA ESTRADA

TUTOR DE TESIS

DRA. MARTA M. ZAPATA TARRÉS

Médico Adscrito al Departamento de Oncología del HIMFG

MÉXICO, D. F.

Agosto

2006

A mi padre:

Mtro. Arturo Ayala Ramírez.

Serenidad y confianza.

A mi madre:

Profa. Rosalva Estrada Velarde.

Motivo para seguir adelante.

A mi hermana:

L. en N. Rosalva Ayala Estrada.

Un ejemplo de superación.

A mi tutor

Dra. Marta Zapáta Tarrés

*Por compartirme su tiempo y experiencia.
Distinguirme con su aprecio y estimación,
así como por alentarme en el desarrollo
de este trabajo.*

A mis compañeros de guardia

América, Mariel, Hania, Jorge, Jerónimo, Yair y Rogelio

*Compartir el tiempo con ustedes, lo
máximo,
Contar con su confianza y apoyo, un lujo.
Su amistad, algo para siempre..*

INDICE

I.	Introducción	1
II.	Marco teórico	2
	a. Antecedentes	3
III.	Planteamiento del problema	5
IV.	Justificación	6
V.	Objetivos	7
VI.	Material y métodos	8
	a. Diseño del estudio	8
	b. Diseño de la muestra	8
	c. Análisis estadístico	10
	d. Consideraciones éticas	10
VII.	Resultados	11
VIII.	Discusión	13
IX.	Conclusiones	16
X.	Anexos	17
XI.	Bibliografía	23

I.- INTRODUCCIÓN

Los tumores neonatales comprometen al 2% de la población pediátrica. Aunque poco comunes, forman un grupo interesante por diversas razones: existen diferencias en el tipo, incidencia, historia natural y respuesta al tratamiento en contraste con aquellos tumores presentes en el resto de los pacientes pediátricos.¹

El término congénito se reserva para aquellos tumores que se presentan al nacimiento o se diagnostican durante los primeros 28 días de vida extrauterina.²

Se sabe que los factores ambientales juegan un papel decisivo en la oncogénesis, pero los factores genéticos que ya se postulan como detonantes de estas patologías, cobran mayor importancia en el periodo neonatal. El tiempo de exposición del recién nacido a factores ambientales es mínimo, como para ser el origen una patología oncológica³, porque las diversas fases de adaptación y maduración que sufre el neonato en dicha etapa no presentan relevancia para la oncogénesis.²

II. MARCO TEÓRICO

Para la elaboración del marco teórico se realizó una búsqueda sistemática de la literatura revisando las bases de datos: MEDLINE, ARTEMISA, EMBASE. Se incluyeron todas las publicaciones independientemente de la calidad de las mismas debido a la poca frecuencia de esta entidad.

Desde los tiempos de Hipócrates se describe la existencia de pacientes con anemia, granulocitopenia y trombocitopenia, junto con esplenomegalia o adenopatías. Sin embargo, no se acepta la existencia de las leucemias como entidad propia hasta mediados del siglo XIX, después de los minuciosos estudios realizados por Donne, quien denominó leucemia (del griego *leucos*: blanco y *haima*: sangre) ⁴, aquellos padecimientos que se relacionaban con observaciones de sangre referida como “blanquecina”,

Ehrich en 1877, inició las tinciones celulares que permitieron reconocer las formas linfocíticas, mielocíticas y blásticas de la enfermedad. En el año 1900 Naegell describió el mieloblasto y clasificó las leucemias blásticas en las variedades mieloblásticas y linfoblásticas.⁵

El término congénito surge a mediados del siglo pasado, resultado de diversas series epidemiológicas, que indican la incidencia de un grupo de enfermedades neonatales, las cuales guardan similitudes con los padecimientos que se presentan en el resto de la población infantil y adulta; diferían en características específicas, en especial en el tiempo de aparición y la sobrevida de los pacientes.⁶ Se utiliza el término neonatal cuando la neoplasia se manifiesta entre la cuarta y sexta semana de vida.⁷

a. Antecedentes

Las leucemias representan la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica y son diagnosticadas en aproximadamente 2500 a 3000 niños en EU cada año.^{8,9}

Es una alteración citogenética que ocasiona una proliferación clonal maligna de las células precursoras de linaje linfoide o mieloides, la cual emerge de una célula madre hematopoyética aislada permitiendo el reemplazo de la hematopoyesis normal por un linfoblasto o mieloblasto.¹⁰

La incidencia de cáncer en el primer mes de vida es aproximadamente de 36.5 casos por millón de nacidos vivos, siendo el neuroblastoma la principal neoplasia reportada, con una incidencia de 19.7 por millón de nacidos vivos (54% de los casos) y las leucemias en segundo lugar con una incidencia de 4.7% por millón de nacidos vivos (13%).¹¹

En una revisión de 10 años, realizada en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), se reportaron 55 casos de neoplasias en el primer año de la vida, 8 correspondieron al grupo de las leucemias, 63% (n=5) fueron leucemias agudas linfoblásticas, y 37% (n=3) fueron leucemias no linfoblásticas morfología M1 ó M2. Sólo 2 casos presentaron síntomas en los primeros 28 días de vida.¹²

Hasta 1974 se habían reportado 100 casos de leucemia congénita, cifra que aumento a 174 para 1993, por lo que se puede decir que la leucemia congénita es en extremo rara.^{2,7,13} (Anexo 1)

La etiología de la leucemia congénita es desconocida, se han postulado numerosos factores epidemiológicos cuyo papel es aún controversial y que se aplican tanto para las presentaciones infantiles como neonatales. (Anexo 2)

Es sabido que el periodo neonatal representa una etapa de la vida en la cual muchas enfermedades representan un reto diagnóstico así como terapéutico, debido a la inespecificidad de los síntomas, incluyendo pobre ganancia ponderal, fiebre, diarrea, palidez, petequias, nódulos subcutáneos y hepatoesplenomegalia.^{14, 15,16}

Para establecer el diagnóstico de leucemia congénita, se deberán cumplir 3 criterios esenciales:

1. Proliferación de células de las series mieloide y/o linfoide
2. Infiltración de estas células en los tejidos hematopoyéticos y
3. Descartar infecciones congénitas, hipoxia o enfermedad hemolítica que condicionen alteraciones en la biometría hemática o sugieran cínicamente infiltración neoplásica.^{10,16, 17} (Anexo 3).

Actualmente se considera que la leucemia congénita es un aspecto particular del trastorno mieloproliferativo transitorio del recién nacido que caracteriza a los recién nacidos con Síndrome de Down, incluyendo, además de la semejanza con la leucemia, la policitemia y la trombocitosis. Se desconoce el mecanismo por la que existe una remisión espontánea del trastorno mieloproliferativo en estos niños, pero se cree que podría ser debido a una anomalía propia de estos pacientes, ya que es extremadamente infrecuente en recién nacidos sin anomalías congénitas detectadas por la clínica. El 10% de los neonatos con Síndrome de Down, desarrollarán trastorno mieloproliferativo transitorio.^{18, 19}

Se conoce que en el período neonatal las leucemias no linfoblásticas son más frecuentes que las leucemias linfoblásticas y en todas sus formas la supervivencia es pobre. En las series revisadas la supervivencia de los pacientes con leucemia congénita no es mayor a 10 días a partir de realizado el diagnóstico, sin poder llevar a una remisión demostrada histológicamente antes de la muerte.^{2,21}

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia es una alteración citogenética que ocasiona la proliferación clonal maligna de las células precursoras de linaje linfoide o mieloide. Este tipo de neoplasias en el primer año de la vida representan un reto diagnóstico y terapéutico por las características biológicas, clínicas, factores pronósticos y tratamiento en este grupo etáreo. La incidencia de cáncer en el primer mes de vida es aproximadamente de 36.5 casos por millón de nacidos vivos, siendo la leucemia la segunda causa en frecuencia. Por lo expuesto anteriormente, surge la siguiente pregunta:

¿Cuál es la frecuencia, características clínicas, evolución y supervivencia de los pacientes diagnosticados con leucemia en el período neonatal en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en los últimos 15 años?

IV. JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de leucemia congénita es un reto, ya que habitualmente se establece de manera tardía, posterior a las tres semanas de vida y generalmente se realiza por exclusión. El describir las características del neonato con diagnóstico confirmado, nos permitirá identificar signos de alarma sugestivos de esta neoplasia para realizar de manera oportuna el aspirado de médula ósea.

V. OBJETIVOS

GENERAL

Describir la frecuencia y características clínicas de los pacientes con leucemia congénita en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre de 2005.

ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de las leucemias congénitas en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del HIMFG entre 1990 y 2005.
- Describir las características clínicas de los pacientes (edad, sexo, cuadro clínico, subtipo de leucemias, etc.) y los distintos esquemas de quimioterapia utilizados.
- Describir la evolución y supervivencia en este grupo de pacientes.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Diseño del estudio

Es un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo.

b. Diseño de la muestra

1. UNIVERSO

Pacientes con diagnóstico de leucemia del HIMFG en el periodo comprendido del 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre de 2005.

2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de 0 a 28 días de vida con diagnóstico confirmado de leucemia por estudio de aspirado de médula ósea.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Expedientes incompletos.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Información contradictoria o no corroborada en el expediente.

3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento.	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de ingresar al estudio de 0 a 28 días	Cuantitativa, continua	Días
Genero	Fenotipo caracterizado como masculino o femenino	Fenotipo caracterizado como masculino o femenino, obtenido del expediente.	Cualitativa, nominal dicotómica	1: Femenino 2: Masculino
Signos Clínicos	Señal o indicio de una enfermedad	Fiebre, lesión en piel, disfunción hepática, sangrado, anemia y megalias	Cualitativa, nominal	0: ninguna 1: Fiebre 2: Lesión en piel. 3: Disfunción hepática. 4: Sangrado a cualquier nivel 5: Anemia 6: Megalias.:
Genotipo	Constitución fundamental hereditaria de un organismo	Síndrome Down o malformación no clasificada.	Cualitativa, nominal	0: Ninguno 1: Síndrome Down 2: Malformación No clasificada.
Exámenes de laboratorio	Conjunto de parámetros bioquímicos	Hemoglobina Leucocitos Blastos Plaquetas DHL Transaminasas	Cuantitativa, ordinal, continua.	0 a "n"
Visceromegalias	Crecimiento anormal de las vísceras	Hepatomegalia Esplenomegalia	Cualitativa, nominal, dicotómica	0: ausente 1: Presente
Diagnóstico oncológico	Conjunto de signos que fijan el carácter peculiar de una enfermedad oncológica	Leucemia linfoblástica aguda (LLA) Leucemia no linfoblástica aguda (LNLA)	Cualitativa, nominal, dicotómica	1: LLA 2: LNLA
Inmunohistoquímica	Detección de productos de síntesis celular o marcadores de superficie de la células mediante anticuerpos monoclonales	Productos de síntesis celular o de los marcadores de superficie que expresen características: B, T o mieloide	Cualitativa, nominal,	1: B 2: T 3: Mieloide.

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Escala de medición
Tratamiento	Procedimiento empleado para la curación de una enfermedad	Tipo de procedimiento empleado durante la estancia hospitalaria del paciente: ventana esteroidea, inducción a la remisión, ciclo meloide y mantenimiento.	Cualitativa, nominal,	0: Ninguno 1: ventana esteroidea, 2: inducción a la remisión. 3: ciclo meloide 4: mantenimiento
Complicaciones	Concurrencia y encuentro de cosas diversas relacionado a la enfermedad	Tipo de concurrencia en relación a la enfermedad y su tratamiento durante la estancia hospitalaria del paciente: sepsis, trombocitopenia, anemia, ictericia, neutropenia.	Cualitativa, nominal,	0: Ninguno 1: Sepsis 2: Trombocitopenia 3: Anemia. 4: Ictericia 5: Neutropenia
Supervivencia	Prolongación o continuidad de la existencia	Expresada en días de la fecha de ingreso a la muerte paciente.	Cuantitativa, ordinal, continua	0 a "n"
Aspirado de médula ósea	Punción o extracción de un poco de sangre de la médula ósea	Verificar la ausencia o presencia del estudio	Cualitativa, nominal, dicotómica	0: ausente 1: Presente

c. Análisis estadístico

Se efectuó descripción de las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central.

d. Consideraciones éticas

Este trabajo al tratarse de un estudio retrospectivo no requiere de consideraciones éticas. Se guardará el anonimato de los pacientes estudiados.

VII. RESULTADOS

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo comprendido del 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre de 2005, se diagnosticaron un total de 2492 leucemias en sus diversas variedades. El 2.3% (n=58) fueron leucemias en pacientes menores de un año y dentro de éstas sólo 3 pacientes (0.1%) reunieron los criterios para ser clasificadas como leucemias congénitas.

Del grupo de pacientes con diagnóstico de leucemia en el periodo neonatal, se hace el reporte de los casos (Anexo 4) y se identificaron las siguientes características clínicas y de laboratorio (tabla I y II):

Tabla I. Características clínicas y de laboratorio en los pacientes con diagnóstico de leucemia congénita en el periodo comprendido de 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre de 2005 en el HIMFG

Variable	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Paciente	GCI	FBN	GON
Registro	776759	745827	715565
Edad	24 días	17 días	26 días
Género	Femenino	Masculino	Femenino
Antecedentes Perinatales	Gesta 2 Peso 2550gr Inmunizaciones: No	Gesta 2 Peso 2400gr Inmunizaciones: No	Gesta 2 2050gr Inmunizaciones: No
Signo clínico	Fiebre Megalias	Fiebre Lesión en piel Anemia Megalias	Fiebre Lesión en piel Sangrado Megalias
Genotipo	46 XX	46 XY	46 XX
Hemoglobina Leucocitos Blastos Plaquetas DHL Ácido Úrico Transaminasas	9.4	9.2	8.6
	292,000	201,500	196,000
	91%	76%	82%
	199,000	43,000	82,000
	1143 6.7	333 5.6	756 7.2

Tabla II. Características clínicas y de laboratorio en los pacientes con diagnóstico de leucemia congénita en el periodo comprendido de 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre de 2005 en el HIMFG

Variable	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Visceromegalias	Si	Si	Si
Diagnóstico al ingreso	Sepsis neonatal Hiperleucocitosis Hepatoesplenomegalia Hiperuricemia Anemia	Sepsis neonatal Hiperleucocitosis Hepatomegalia Hiperuricemia Anemia Síndrome colestásico	Sepsis Neonatal Hiperleucocitosis Hepatomegalia Hiperuricemia Anemia Síndrome Down Cardiopatía congénita. Enfermedad hemorrágica del recién nacido
TORCH	Negativo	Negativo	Negativo
Incompatibilidad	Negativo	Negativo	Negativo
Dx. Oncológico	LLA	LNLA	LNLA
Inmunohistoquímica	Linfoide	Mieloide	Mieloide
Citogenética	Negativa	Negativa	Negativa
Tratamiento	Esteroides Mieloide	Esteroides	Inducción
Complicaciones	Sepsis Trombocitopenia Anemia	Sepsis Trombocitopenia Anemia Ictericia	Anemia
Supervivencia	57 días	89 días	78 días
Aspirado de médula ósea al diagnóstico	Sí al 3 día del ingreso	Sí al 2 día del ingreso	Sí al 10 día del ingreso
Aspirado de médula ósea en remisión	Sí al día 30 del ingreso	Sí al día 32 del ingreso	No

VIII. DISCUSIÓN

En la edad pediátrica, las leucemias son la neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada y la principal causa de morbi-mortalidad en menores de 4 años.

Cuando se diagnostica una leucemia en las primeras 4 semanas de vida es porque se originó en el útero y debe considerarse congénita. Si bien su etiología suele ser obscura, el hecho de encontrarse en niños recién nacidos hace pensar en anomalías congénitas y en exposición de la madre durante el embarazo a diversas sustancias químicas.

Las leucemias congénitas son un padecimiento sumamente raro, para 1974 se habían reportado únicamente 100 casos, cifra que aumento a 174 en 1993. De acuerdo con la encuesta nacional de cáncer, el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, reporta 4.7 millones de niños nacidos anualmente y las leucemias en menores de 1 mes, representan el 1 % de niños con esa enfermedad.

Los criterios para diagnosticar una leucemia congénita han sido bien establecidos en la literatura e incluyen la proliferación de las series mieloide y linfoide, la infiltración de éstas a tejidos hematopoyéticos y la exclusión de infecciones congénitas.

El hecho de que el diagnóstico habitualmente se realice después de las 4 semanas de nacimiento, se debe principalmente a que los signos y síntomas son inespecíficos y podrían ser secundarios a diversas patologías.

El diagnóstico de leucemia congénita por lo tanto, es un reto para el especialista, quien deberá tener un alto índice de sospecha para establecer un algoritmo diagnóstico y terapéutico.

En el HIMFG no se contaba con la descripción de las características clínicas y prevalencia de las leucemias congénitas, a pesar de que se trata de uno de los principales centros de referencia oncológica en nuestro país. En la revisión presente, que comprendió un periodo de 15 años, únicamente se reportaron 3 casos de leucemia congénita, que como mencionamos anteriormente, representaron el 0.1% de los casos de leucemia.

De los 3 casos, 2 correspondieron al sexo femenino y 1 masculino, sin antecedentes perinatales de importancia, ni historia de exposición a medicamentos o químicos. Al ingreso a esta institución los tres presentaron fiebre y megalias, síntomas que como se mencionó, son inespecíficos de este padecimiento, por lo que al ingreso el diagnóstico más frecuentemente encontrado fue sepsis neonatal. Las características fenotípicas de 1 de nuestros pacientes correspondía a rasgos de trisomía 21, sin embargo, ninguno de los 3 cariotipos confirmó el diagnóstico.

Como es natural en esta enfermedad, encontramos hiperleucocitosis, con predominio de formas inmaduras. Otras alteraciones hematológicas, incluyeron anemia en los 3 pacientes, y trombocitopenia en 2 de ellos. El 100% de los casos presentó transaminasemia, asociada a datos sugestivos de lisis tumoral. Se encontró en dos casos, leucemia no linfoblástica y uno de leucemia linfoblástica con inmunohistoquímica mielóide. La citogenética en los 3 casos fue negativa para traslocaciones de alto riesgo (t(4;11); t(1;19); t(9;22) y 11q23). El promedio de supervivencia fue menor a los 90 días (media 74.5días).

El tratamiento quimioterapéutico se llevo a cabo con esquemas de inducción a la remisión para leucemias linfoides y mieloides (Anexo 5). Durante la administración de la quimioterapia, los pacientes presentaron diversas complicaciones (sepsis, trombocitopenia y anemia) las cuales condicionaron inestabilidad hemodinámica motivo por el cual se decidió diferir el tratamiento. Con la intención de valorar el efecto de la quimioterapia aun sin completar el esquema propuesto, se realiza aspirado de médula ósea documentándose remisión; probablemente a pesar de que los esquemas de quimioterapia en la

edad neonatal se administran el 50% de las dosis establecidas, se requieran esquemas menos intensos.

Este trabajo tiene la limitante de que solamente se incluyeron pacientes diagnosticados en la UCIN lo que probablemente sesgue de manera relativa la frecuencia de este tipo de leucemias ya que seguramente habrá casos que a pesar de ser congénitos se diagnosticaron posteriormente.

IX. CONCLUSIONES

- La leucemia congénita es un padecimiento extremadamente raro.
- El diagnóstico de leucemia congénita implica un reto para el pediatra, ya que los síntomas son inespecíficos, por lo que inicialmente se sospecha sepsis neonatal.
- En un neonato con síntomas inespecíficos el abordaje integral inicial, deberá incluir estudios de fácil acceso, con el objetivo de orientar nuestra sospecha diagnóstica.
- Al encontrarnos con un paciente con síntomas inespecíficos e hiperleucocitosis, con predominio de formas inmaduras, estamos en la obligación de descartar una leucemia congénita, y completar el abordaje diagnóstico.
- Con la sospecha de leucemia congénita, podemos acortar el tiempo de diagnóstico, iniciar tratamiento oportuno y mejorar las probabilidades de supervivencia.
- El tiempo de diagnóstico reportado en la literatura es hasta de 4 semanas, en el HIMFG el promedio es de 6.5 días.
- El 85% de las leucemias neonatales son de estirpe mieloide, situación similar en nuestro estudio.
- La supervivencia se documentó por arriba de los 50 días de vida, y como causa de la muerte, complicaciones relacionadas a neutropenia, con dos reportes de remisión oncológica.

X. – Anexos

Anexo 1. Neoplasias registradas en neonatos por distintos grupos de investigación

Neoplasia	DMK 1943-1985	THSC 1922-1982	UK 1960-1989	MDA 1941-1991
Neuroblastoma.	20	48	15	6
Teratoma	6	0	46	0
Sarcoma	11	12	8	13
Leucemia	12	8	8	13
Tumores cerebrales	8	9	5	5
Retinoblastoma	2	17	2	3
Total	76	102	99	45

Abreviaturas: DMK: Danish Cancer Registry; THSC: Hospital for Sick Children Toronto. UK: West Midlands Regional Children's Tumor Research Group
MDA: M.D. Anderson Houston.

FUENTE: Parkes, BA, Muir K.R., Southern L. et al, Neonatal tumor: A thirtyyear population-Based study. Medical and pediatric oncology 1994, 22:394.

Anexo 2. Factores asociados con el aumento en el riesgo de leucemia.

En los padres	En los pacientes
Perdidas fetales previas	Síndrome Down
Uso de marihuana	Síndrome Turner
Dieta materna deficiente:	
Vitamina C	Exposición a tabaco durante el embarazo
Folatos	
Nitratos	
Exposición materna:	
Hidrocarburos	Inmunodeficiencias
Metales	
Pinturas	

FUENTE: Ross JA. Epidemiology of childhood leucemia, with focus in Infants. Epidemiology Reviews. 16(2) 243, 1995.

Anexo 3. Diagnostico diferencial de leucemia congénita

Enfermedades infecciosas: TORCH (Citomegalovirus, rubéola, sífilis, toxoplasma, herpes simple, hepatitis) bacterianas (listeria monocytogenes).

Enfermedades hematológicas: Procesos inmunes (incompatibilidad Rh o ABO o subgrupos)

Procesos no inmunes (talasemias, infección intrauterina por parvovirus, anemia congénita, anemia de Diamond-Blackfan, hipoxia intrauterina o trasfusión gemelo-gemelo).

Enfermedades malignas: Neuroblastoma.

Histiocitosis: Histiocitosis de células de Langerhans, linfocitosis hemofagocítica, xantogranuloma juvenil.

FUENTE: Oski FA. Leucemia congénita neonatal. Frank A. Oski. Problemas hematológicos en el recién nacido. 3ª ed. Argentina. Panamericana; 1984: 255

Anexo 4. Caso 1

Paciente femenino, conocida a los 25 días de vida con cuadro a su ingreso de vómito, fiebre y cianosis; a la exploración física palidez, hepatomegalia y esplenomegalia. Los paraclínicos reportaron hiperleucocitosis (292,000), Hb 9.4 g/dl, blastos 91%; ácido úrico 9.3 mg DHL 1134 U/lt, iniciando manejo para lisis tumoral y cuadro de sepsis neonatal en base a amikacina, ampicilina. Se realiza aspirado de médula ósea (AMO) con blastos de estirpe mieloide en 82.6%, inicia dexametasona (0.2mg/kgd) por 7 días posteriormente quimioterapia con esquema para leucemia aguda no linfoblástica (LANL) (desrazoxane, daunorrubicina, arabinósido C, etopósido), y quimioterapia intratecal (metotrexate, arabinósido C y dexametasona). Marcadores tumorales reportan CD2 70% CD7 74% CD13 1% CD15 9%, CD19 8%, CD22 7%, CD33 0%, mieloperoxidasa negativa. Genética descarta fenotipo Down. Paciente presenta datos de neutropenia y fiebre a los 11 días de hospitalización, se maneja con esquema de antibiótico (ceftazidima, clindamicina y vancomicina) por 10 días con remisión de la fiebre y recuperación medular. Se realiza AMO de control a los 30 días del diagnóstico reportándose en remisión. Replanteamiento del caso, paciente con leucemia con morfología de LANL, pero inmunofenotipo contrastante (linfoide), y buena respuesta a quimioterapia para LANL. Se decide continuar mismo esquema con el cual remitió. Evolucionó a la neutropenia profunda y fiebre con sepsis por *Enterobacter cloacae*, con presencia de coagulopatía por consumo, colitis neutropénica, ameritando laparotomía exploradora y resección intestinal, dos eventos de paro cardiorrespiratorio, último no revierte a maniobras de reanimación. Murió a los 78 días de vida.

Caso 2

Se trata de masculino de 17 días de edad el cual ingresa al servicio de urgencias, con los siguientes antecedentes: madre de 24 años con previa resección de cuello uterino por padecimiento oncológico no especificado, padre de 38 años de edad, sano, con tabaquismo y alcoholismo positivo, 4 hermanos reportados como sanos. Originarios y residentes de Apizaco, Tlaxcala, producto de la gesta 5, negando exposición a teratogénicos, refiere leucorrea fétida durante todo el embarazo, obtenido por vía vaginal, en medio hospitalario con peso de 2400gr, referido a un segundo nivel por presentar lesiones cutáneas no especificadas, alimentado al seno materno, niega inmunizaciones. Ingres a con padecimiento caracterizado por palidez, equimosis, petequias, linfadenopatía cervical hepatomegalia y esplenomegalia. Paraclínicos a su ingreso con hb 9.2 g/dL, leucocitos de 201,500, plaquetas de 33,000, con 91.6% de monocitos, tiempos de coagulación normales, TGO 233 U, TGP 219U, urea 10 mg/dL, creatinina 0.6 mg/dL, BD 13 mg/dL, BI 7.3 mg/dL, BT 20.3 mg/dL, glucemia 49 mg, potasio 4.4 mEq/L y ácido úrico de 5.6 mg/dL. Se realiza aspirado de médula ósea a 2 días de hospitalización con reporte de 92.25% de blastos. Con ultrasonido abdominal, hígado y vías biliares donde se descarta alteración morfológica. Ingres a UCIN con soluciones de hiperhidratación y alopurinol. Paciente que presenta involución de las linfadenopatias y disminución en la cuenta de leucocitos totales. Valorado por genética quien descarta síndrome Down por cariotipo. Durante su estancia presenta infección relacionada a catéter sin aislamiento iniciando manejo antibiótico. Reporte de AMO y monoclonales leucemia aguda no linfoblástica M1, se ingresa a piso de oncología para iniciar quimioterapia con daunorrubicina y arabinosido de citosina, posterior a quimioterapia paciente presenta trombocitopenia importante y neutropenia profunda, así como cuadro de sepsis iniciando manejo con ceftazidima, dicloxacilina y amikacina, por mala evolución se progresa esquema de antibiótico, presentando colitis neutropénica, presenta paro cardiorrespiratorio que no revierte a maniobras avanzadas de reanimación. Fallece a los 89 días de vida.

Caso 3

Se trata de paciente femenino de 26 días de vida, la cual acude referida de hospital de segundo nivel, al servicio de urgencias con cuadro clínico de ictericia, hepatomegalia, melena, fiebre, petequias y conjuntivitis, facies Down. Con los siguientes antecedentes: originaria de Apatzingan, Michoacán, producto de gesta 2, madre de 20 años sana y padre de 25 sano, con alcoholismo social, hermano sano. Sin antecedentes perinatales de importancia peso de 2,050gr, alimentada al seno materno, niega inmunizaciones. Paraclínicos a su ingreso reportaron hemoglobina 8.4 g/dL, leucocitos de 26,000, blasto de 3% plaquetas 40,000, tiempos de coagulación normales, glucosa 47 mg, urea 36 mg/dL, creatinina 0.35 mg/dL, BD 7.2 mg/dL, BI 2.4 mg/dL, BT 9.6 mg/dL, Na 136 mEq/L, K 5 mEq/L, Cl 104 mEq/L, Ca 8.6 mg/dL, Ácido úrico 4 mg/dL, radiografía de tórax con cardiomegalia. Se abordaje de estudio para hepatomegalia, probable síndrome colestásico, descartándose él mismo. Valorado por el servicio de cardiología reportando por estudio de ecocardiografía comunicación intraventricular, comunicación intraauricular y persistencia del conducto arterioso. Reporte de cariotipo XY 46 (masculino normal). Durante su estancia se descarta infección por complejo TORCH, así como infección por *Clamidia*. Se realiza aspirado de médula ósea (a los 10 días de estancia) por parte de servicio de oncología reportando 51.1% de blastos, iniciando manejo con esteroides. Diagnóstico de médula ósea y monoclonales: Leucemia aguda no linfoblástica M7. El paciente presenta infección por virus sincitial respiratorio con mejoría total, Se solicita traslado a lugar de origen por máximo beneficio, se egresa paciente posterior a 12 días de manejo con esteroide con último AMO reportándose en fase M1 con 2% de blastos. Se realiza reporte de defunción por solicitud de certificado a los 78 días de vida.

Anexo 5. Esquemas de quimioterapias

Esquema de inducción a la remisión para leucemias linfoblásticas

Vincristina 2mgm2scd semanal por 4 semanas

Daunorrubicina 30mgm2scd semanal por 2 semanas

L- Asparaginasa 10,000 UIm2scd por 9 dosis

Dexametasona 6mgm2scd del día 1 al 28.

Esquema de inducción a la remisión para leucemias no linfoblásticas

Dexrazoxane 1mgm2dosis en conjunto con daunorrubicina

Daunorrubicina 50mgm2dosis los días 1,3 5

ARA-C 100mgm2dosis cada 12hrs por 20 dosis

Etopósido 100mgm2dosis cada 24hrs por 5 días

- A todos los pacientes se les aplicó triple terapia intratecal
- Las dosis de los fármacos se aplican al 50% por tratarse de neonatos y todas se aplicaron de forma intrahospitalaria.

XI. - REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. - Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. Cell 1991;64,235-244.
- 2.- Davis CF, Carachi R, Young DG. Neonatal tumors: Glasgow 1955-1986. Archives of disease in childhood, 1988, 63, 1075-1078
3. Reik W, Surani MA. Genomic imprinting and embryonal tumors. Nature 1989; 338, 112-113.
- 4.- Enciclopedia Hispánica. Macropedia. Vol 9, 9a ed. Britannica publisher. INC 1999; 149.
- 5.- Vincet T. DeVita,Jr, et al. CANCER Principios y práctica de oncología. Salvat 4ª ed. Tomo II Barcelona 2000. Pp 1145-1146.
- 6.- Coffin M, Dehner L: Congenital tumors. En: Stocker JT, Dehner LP: Pediatric Pathology, 1st. Ed., pp 234. Lippincott Company 1988.
7. - Isaacs H Jr: Perinatal (congenital and neonatal) neoplasm: A report of 110 cases. Pediatr Pathol 1985, 3:165.
8. - Smith MA, Ries LA, Gurney JG, et al. Leukemia (ICCC I). In: Ries L, Smith M, Gurney JG, et al., Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995. Bethesda, MD: National Cancer institute, SEER program. NIH, 1999; 17-34.
9. - Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al; eds.: SEER Cancer Statistics review, 1973-1996.
10. – Rivera LR. Leucemia aguda linfoblástica. Rivera Luna R Editor. Diagnostico del niño con cáncer. 1ª ed. 1994 España: Mosby/Doyma libros; 1994:125-136.

11. - Bader JL, US cancer incidence and mortality in the first year of life. *Is J Dis Child* 133:157-159; 1979.

12. - Murphree AL, Benedic FL: Retinoblastoma. En Ryan S (Ed): *retina*, 2ed. Vol 1, p 571. Ed Mosby, 1994.

13. - Rosner F, Lee SL. Down's síndrome and acute leucemia: mieloblastic or lymphoblastic? Report of forty-three cases a review of literature. *Am J Med* 1972; 53:203.

14. - Pierce MÍ. Leukemia in the newborn infant. *J Pediatr* 1959; 54: 691-704.

15.- Sande Je, Arceci RJ, Lampkin BC. Congenital and neonatal leukemia. *Seminars in perinatology* 1999; 23(4): 274-285.

16. - Francis JS, Sybert VP, Benjamin DR. Congenital monocytic leukemia: report of case with cutaneous involvement, and review of the literature. *Pediatric dermatol* 1989; 6: 306-11.

17. - Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al; eds.: *SEER Cancer Statistics review, 1973-1996*.

18. - Avet-Lousseau H, Mechinaud F, Harousseau L. Clonal hematologic disorder in Down syndrome. *Journal of pediatrics. Hematology-Oncology* 17(1) 19-24, 1995.

19.- Hasle H, Clemmensen H, Mikkelsen M Risks of leukemia and solid tumors in individual with down syndrome. *Lancet* 355 (9199)); 165-169, 2000.

20. - Parkes, BA, Muir K.R., Southern L. et al, Neonatal tumor: A thirtyyear population-Based study. *Medical and pediatric oncology* 1994, 22:309-317.

