

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**“HALLAZGOS POR RESONANCIA MAGNÉTICA
EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON LEUCEMIA AGUDA
Y CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS”**

TESIS DE POSTGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO DE
E S P E C I A L I S T A E N :**

R A D I O L O G I A E I M A G E N

**PRESENTA:
DRA. MARIELA SÁNCHEZ GONZÁLEZ**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. ADRIANA JUDITH HORTA MARTÍNEZ**

MÉXICO, D.F; 2007.



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.

DR. JOSE LUIS MATAMOROS TAPIA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MÉDICA
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CENTRO MEDICO NACIONAL LA
RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR. FRANCISCO REYES LARA
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE RADIOLOGIA E IMAGEN
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CENTRO MEDICO NACIONAL LA
RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR. ADRIANA JUDITH HORTA MARTINEZ
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOLOGIA E IMAGEN
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CENTRO MEDICO NACIONAL LA
RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Agradecimientos.

A Dios que mostrándose en diversas formas y religiones está siempre presente.

A mi familia especialmente a mis padres, a mi esposo José Inés y a mi hija Carolina por ser el apoyo y amor necesarios para mi formación como ser humano.

A mis maestros por su tiempo, experiencia y conocimientos que nos comparten sin límites.

A mis amigos y compañeros con quienes hemos compartido momentos de trabajo y solidaridad.

A nuestros pacientes que buscando “una esperanza de cura” permiten ser fuente de conocimientos para nuestra formación como médicos.

ÍNDICE

1.	TÍTULO.....	5
2.	IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES.....	6
3.	RESUMEN.....	7
4.	MARCO TEÓRICO.....	8
5.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
6.	JUSTIFICACIÓN.....	22
7.	OBJETIVOS.....	23
8.	HIPÓTESIS.....	23
9.	VARIABLES.....	24
10.	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.....	27
11.	UNIVERSO DE TRABAJO Y METODOLOGÍA.....	27
12.	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	27
13.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	28
14.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	28
15.	FACTIBILIDAD.....	28
16.	RECURSOS.....	28
17.	RESULTADOS.....	29
18.	DISCUSIÓN.....	30
19.	CONCLUSIONES.....	31
20.	APENDICE.....	32
21.	ANEXOS.....	45
22.	CRONOGRAMA.....	46
23.	BIBLIOGRAFÍA.....	47

1. TÍTULO

**“HALLAZGOS POR RESONANCIA MAGNÉTICA
EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON LEUCEMIA AGUDA
Y CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS”**

2. INVESTIGADORES

2.1 INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. ADRIANA JUDITH HORTA MARTÍNEZ

Médico No Familiar, Especialista en Radiodiagnóstico; adscrita al servicio de Resonancia Magnética en el Turno Matutino en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, CMN La Raza, IMSS.

2.2 INVESTIGADOR ASOCIADO

DRA. MARIELA SÁNCHEZ GONZÁLEZ

Médico Residente de tercer grado de la Especialidad de Imagenología y Radiodiagnóstico del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

2.3 DIRECCION DE LOS INVESTIGADORES

Investigador principal: Calle Alamo, No. 88, Col. Valle de los Pinos, Tlalnepantla; Edo. de México. CP 5400. Teléfono: 53522533 y 53982188.

Investigador asociado: Av. Juárez, S/N; San Mateo Ixtacalco. Cuautitlán Izcallí. Edo. de México. Teléfono: 58702944 Celular: 0445522522653.

3. RESUMEN

Título: Hallazgos por Resonancia Magnética en el paciente pediátrico con Leucemia Aguda y con Manifestaciones Neurológicas.

Antecedentes: Las leucemias agudas son cánceres del sistema hematopoyético que envuelven, en la mayoría de los casos, una transformación maligna de las células progenitoras linfoides y mieloides y representan el tipo de cáncer más frecuente en la infancia. En alguna etapa de la evolución de la enfermedad el paciente puede presentar manifestaciones neurológicas debido a la enfermedad primaria, a la terapia antineoplásica o por complicaciones como infecciones y neoplasias secundarias.

Objetivo: Describir los hallazgos por Resonancia Magnética en pacientes pediátricos con leucemia aguda, que presentan manifestaciones neurológicas en cualquier momento de su evolución.

Metodología: Se incluirán los estudios radiológicos de Resonancia Magnética realizados a niños con Leucemia Aguda y con Manifestaciones Neurológicas, efectuados en el Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", C.M.N. La Raza; durante el período de 01 de enero de 2006 al 31 de julio de 2007. Los estudios se entregarán al médico radiólogo, quien anotará en un formato especial las características de las lesiones; quince días después de la evaluación inicial se repetirá el mismo procedimiento para obtener la concordancia intraobservador.

Resultados: Se revisaron un total de 26 estudios de Resonancia Magnética. Las edades fluctuaron de los 2 a 16 años de edad, con un promedio de edad de 9 años. Se observaron hallazgos anormales en los 26 estudios de Resonancia Magnética siendo los más frecuentes: áreas de desmielinización en el hemisferio derecho, en 16 casos (61.54%); áreas de desmielinización en el hemisferio izquierdo, en 15 casos (57.69%); atrofia cortico-subcortical, en 11 pacientes (42.31%); otros hallazgos, en 8 pacientes (30%); atrofia cortical, en 7 pacientes (26.92%); atrofia cerebelosa, en 6 pacientes (23.08%); infiltración meníngea, en 5 casos (19.23%); infiltración parenquimatosa, en 5 casos (19.23%); infiltración a nervios craneales, en 2 casos (7.69%) e infartos, en 2 casos (7.69%).

Conclusión: En nuestro hospital la Resonancia Magnética es el estudio de elección por su sensibilidad para demostrar la presencia, extensión y evolución de las alteraciones en el Sistema Nervioso Central de pacientes pediátricos con Leucemia Aguda, facilitando el diagnóstico, siendo esencial para la terapia temprana y adecuada e incremento de la sobrevivencia.

4. ANTECEDENTES

4.1 Leucemias agudas.

Las leucemias agudas (LA) son cánceres del sistema hematopoyético que envuelven, en la mayoría de los casos, una transformación maligna de las células progenitoras linfoides y mieloides y representan el tipo de cáncer más frecuente en la infancia.¹ Los sitios más comunes de extensión extramedular son el Sistema Nervioso Central (SNC), testículos, hígado, riñones, ganglios linfáticos y bazo.²

Epidemiología

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el padecimiento maligno más común en niños. Considerado dentro de los primeros cuatro cánceres en la infancia y el 75% de todos los casos de leucemia se presentan en esta etapa. Su mayor incidencia ocurre entre los 2 y 5 años de edad.^{3, 4, 5.}

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) representa aproximadamente un 15% a 25% de todos los casos de leucemia infantil en Estados Unidos de Norteamérica y cada año se diagnostican 500 casos nuevos.⁴

En datos recientes del Instituto Mexicano de Seguro Social (IMSS) se informó que para los años de 1992 a 1993 la tasa de incidencia de Leucemia Aguda era de 34 por millón de niños menores de 15 años, una tasa mayor a la reportada para la ciudad de México en 1991 que era de 22 por millón de la misma población infantil.¹ En el Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", C.M.N. La Raza, en el servicio de Hematología; durante el período del 1 de enero del 2006 al 31 de diciembre del 2006 se presentaron 77 casos nuevos de Leucemia Linfoblástica Aguda y 17 casos de Leucemia Mieloblástica Aguda.

Etiología y patogénesis

La etiología de la LA es desconocida; sin embargo, actualmente se considera que la leucemogénesis; es un proceso multifactorial que involucra al menos tres fases. En una primera fase, la célula blanca hematopoyética sufre un insulto que permite su inmortalización (mutación inicial). La segunda fase actuaría sobre los mecanismos de proliferación y maduración celular, que finalmente conduciría a la célula a responder anormalmente a los mecanismos de proliferación y maduración normales; e incluso podría

proliferar independientemente de estos mecanismos. Aunque estos pasos no han sido confirmado en su totalidad, los recientes avances en biología celular y molecular han permitido realizar observaciones que apoyan los mecanismos antes descritos.⁶

Factores de riesgo

Factores genéticos: Los factores genéticos juegan un papel importante en la causa de leucemias. Hay evidencia de esto basado en varias observaciones, incluyendo la asociación entre anomalías cromosómicas y LA en la infancia. En los niños con trisomía 21 (Síndrome de Down), aumenta 15 veces la probabilidad de desarrollar leucemia que en los niños normales. Otras anomalías cromosómicas menos comunes incluyen niños con síndrome de Klinefelter y trisomía G. La incidencia de LA esta bien documentada en el síndrome de Bloom y anemia de Fanconi. Un factor de alto riesgo en la infancia se ha asociado con la edad de la madre. Esto se refleja en la incidencia de anomalías en el cariotipo de recién nacidos de madres añosas. La sugerencia de que la leucemogénesis empieza *in utero* también ha sido explorada en estudios en los que se encontró translocaciones y clonaciones en las células leucémicas en sangre de recién nacidos quienes posteriormente desarrollaron LLA.²

Factores ambientales: En un estudio realizado por la Academia Nacional de Ciencias de Norteamérica, se encontró un incremento de cinco veces más el riesgo de padecer cáncer en la infancia en niños con exposición a radiación durante el primer trimestre de la vida. Un efecto leucemogénico significativo fue reportado en niños con exposición *in utero* de 0.3 a 0.8 cGy. La exposición a químicos incluyendo productos derivados del petróleo, benceno, herbicidas y pesticidas se asocian con el desarrollo de LMA.²

Infecciones virales: El virus de Epstein-Barr se ha visto en los casos de LLA subtipo L3.²

Inmunodeficiencias: Se ha observado niveles bajos de inmunoglobulinas en el suero en el 30% de los pacientes con diagnóstico reciente de LLA.²

Patogénesis clonal y molecular: La LLA y LMA, se cree son consecuencia de una transformación en la célula progenitora que tiene la capacidad de expandirse. La identificación de translocaciones cromosómicas en los blastos conduce a la identificación de clonaciones en los genes.²

Presentación clínica

La presentación de los síntomas y signos en la LLA y LMA se deben a la sustitución de la médula ósea por células malignas con la consiguiente insuficiencia medular.

Los síntomas y signos más comunes son manifestaciones de anemia, trombocitopenia y neutropenia. Presentándose palidez, anorexia, fatiga, dolor óseo, petequias, púrpura, hemorragias y fiebre. La linfadenopatía, hepatomegalia y esplenomegalia son manifestaciones extramedulares de extensión leucémica.^{2,4.}

Los pacientes con una LMA pueden presentar todos o sólo algunos de los síntomas típicos de la LLA junto con otros muy infrecuentes como la presencia de nódulos subcutáneos o lesiones aframbuesadas, infiltración de las encías, signos de coagulación intravascular diseminada y masas que se denominan *cloromas o sarcomas granulocíticos*, particularmente en la LMA-M2.²

HALLAZGOS POR IMAGEN:

Las manifestaciones de las LA al nivel del Sistema Nervioso Central pueden ser por: Infiltración, trastornos en la coagulación, relacionadas al tratamiento como infecciones, leucoencefalopatía, hemorragias, etc.

Manifestaciones en el Sistema Nervioso Central por infiltración:

La leucemia en el SNC se encuentra al momento del diagnóstico en el 5% de los niños con LLA. Su diagnóstico requiere la confirmación citológica de células leucémicas en el líquido cefalorraquídeo (LCR), las cuales son generalmente idénticas a las encontradas en la médula ósea. En un 10 a un 20% de los pacientes con LMA se produce en algún momento de la enfermedad, afectación del SNC. A diferencia de la LLA, el SNC rara vez constituye una localización aislada de recidiva en la LMA; la afectación del SNC también suele producirse en el contexto de una recidiva sistémica.²

Los criterios de muestreo de infiltración al SNC incluyen: SNC-1, sin evidencia de linfoblastos en el LCR; SNC-2 y SNC-3 se definen como $<$ de 5 leucocitos/ml con blastos y \geq de 5 leucocitos/ml con blastos (o parálisis de los nervios craneales) respectivamente.²

Los signos y síntomas de leucemia en el SCN pueden ir desde cefalea, náuseas, vómito, letargia, irritabilidad, rigidez de nuca, papiledema y otras manifestaciones de hipertensión intracraneal. Los nervios craneales más frecuentemente afectados incluyen el III, IV, VI y VII. La infiltración al nervio óptico puede provocar trastornos visuales. La afectación del VIII par se puede manifestar por hiperacusia, tinnitus, vértigo y sordera.

Una manifestación inusual de la leucemia en el SNC es la afectación del hipotálamo que se manifiesta con Síndrome de obesidad por destrucción ventromedial del núcleo del hipotálamo, centro de la saciedad resultando hiperfagia y diabetes insípida. La afectación del espacio subdural y epidural con compresión de la médula espinal también se ha observado. Las tumoraciones intracraneales son relativamente raras.²

La *infiltración leucémica del SNC* ocurre con frecuencia en las meninges y es considerada por algunos autores como complicación y para otros es el resultado directo del crecimiento leucémico y su difusión.²

La leucemia meníngea ocurre con mayor frecuencia en niños que en adultos, en el sexo masculino en relación de 2:1. El riesgo de leucemia meníngea declarada ha sido estimado en 3% por mes para los primeros 24 meses y en 2% por mes posteriormente en niños con LA.^{2,7} La infiltración de células leucémicas a las meninges puede ocurrir al momento del diagnóstico de LLA en un 3% (rango, 1.3-7.6%) o durante la recaída en un 15% (rango 8-20%).⁸ La incidencia de leucemia del SNC es inversamente correlacionada con la cuenta de plaquetas en el momento del diagnóstico inicial de leucemia y directamente correlacionada con la cuenta total de leucocitos y la presencia de crecimiento de nódulos linfáticos.⁹

La hipótesis principal del origen de la leucemia en el SNC refiere que las células leucémicas se originan fuera del SNC, presumiblemente en la médula ósea y entonces metastatizan al SNC, atribuyéndosele un origen clonal, por las demostraciones que se han realizado con marcadores citogenéticos o inmunofenotípicos en el LCR de los pacientes.¹⁰ También la hematopoyesis ha sido demostrada en los plexos coroideos y en el mesenquima leptomeníngeo cerebral de un embrión humano de 5-6 meses de edad gestacional.¹¹ Por las ocho semanas de gestación la hematopoyesis se abre a otros sitios, pero el potencial para la actividad hematopoyética dentro de los plexos coroides y las meninges puede persistir a través de la vida. Además aunque el SNC carece de drenaje linfático convencional, estudios con marcadores de superficie sugieren que las células de la microglia humana activadas tienen receptores Fc, una característica de linfocitos y monocitos. Es posible, por lo tanto, que cualquier estímulo leucémico transforme a las células de la médula ósea pudiendo también actuar en células multipotenciales del SNC e induciendo leucemia ahí.¹²

Se acepta que el mecanismo por el que las células leucémicas ingresan dentro del SNC ocurre vía circulación sistémica. Este concepto fue deducido de estudios de

autopsias que sugirieron que las células leucémicas primero aparecen en las paredes de las venas aracnoideas superficiales; se presume que las células leucémicas circulantes entonces entran al SNC por migración a través del endotelio venoso.⁷

Los plexos coroideos ricos en capilares son el sitio donde se encuentra la barrera hemato-líquido cefalorraquídea, aquí puede esperarse demostrar una alta incidencia de infiltración leucémica.¹³ En una serie de autopsias los plexos coroideos fueron el segundo sitio más frecuente de infiltración leucémica al SNC.¹⁴

Una vez que las células leucémicas entran al SNC, la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que la proliferación leucémica se inicia en las leptomeninges superficiales. Estas células invaden el LCR, la aracnoides profunda y eventualmente entran al espacio de Virchow-Robin. Únicamente en la enfermedad avanzada las células leucémicas penetran el parénquima cerebral.⁷ Así la membrana piagial parece ser una barrera relativa en este proceso, debido a que la infiltración de toda la aracnoides, obliteración de los canales del LCR y la compresión de las venas pequeñas en la aracnoides generalmente ocurre antes de que el parénquima cerebral sea infiltrado. Las leptomeninges en la base del cerebro tienen alta incidencia de infiltrado leucémico.¹⁴

Las células leucémicas invaden el SNC cuando la leucemia está presente en la circulación, que es, antes, durante o un poco después del diagnóstico original o durante subsecuentes recaídas de la médula ósea. La otra posibilidad es que las células leucémicas entran al SNC en cualquier momento durante la remisión hematológica. Con células residuales indetectables en la siembra medular del SNC.¹⁴

Las células leucémicas proliferan muy lentamente dentro del SNC y se ha notado que la mayoría de estas células son más pequeñas en el LCR que las que se encuentran en la sangre y médula ósea.¹⁴

La aracnoides ocupa un espacio pequeño y la presencia de las células leucémicas en este sitio produce efecto de masa, comprimiendo los canales de LCR y los vasos (razón por la que se produce hidrocefalia). Asociado con la compresión severa de los vasos sanguíneos aracnoideos por la leucemia, se han encontrado anomalías focales adyacentes del tejido neural incluyendo necrosis focal, formación de nódulos parenquimatosos, hemorragia, astrocitosis reactiva, degeneración neuronal y cambios neuronales.¹⁴

La **infiltración del nervio óptico** es más común en niños con LLA que en adultos, se ha encontrado en un 13-16% de pacientes que mueren por leucemia. Si la enfermedad en el nervio óptico no se diagnóstica a tiempo, podría resultar en una disminución irreversible de la visión. Sin embargo, la afectación del nervio óptico puede ocurrir en presencia de un examen oftalmológico normal.¹⁵

Manifestaciones en el Sistema Nervioso Central por trastornos de la coagulación:

La **trombosis y/o hemorragia** en el parénquima cerebral ocurre como resultado de la leucocitosis, trombocitopenia, sepsis o coagulopatía. La hemorragia es más común en pacientes con leucemia aguda. En pacientes con leucocitosis fulminante, los blastos o leucocitos se depositan en las arteriolas de pequeño calibre produciendo daño vascular y hemorragia masiva. El infarto cerebral es menos común.⁵

Aproximadamente el 31% de los niños con LLA presentan ligero aumento del tamaño de los ventrículos antes del tratamiento, probablemente relacionado a hidrocefalia, secundaria a la enfermedad primaria.⁵

Manifestaciones en el Sistema Nervioso Central relacionadas al metotrexate y radioterapia:

El reconocimiento de que la LA es un trastorno heterogéneo, los niños deben ser estratificados dentro de grupos de riesgo para la recibir la terapia. La evaluación inicial de los pacientes requiere técnicas de laboratorio sofisticadas que brinden información apropiada citogenética, inmunológica y molecular. Aunque la aproximación específica en grupos de riesgo puede ser algo diferente, los regimenes terapéuticos modernos dividen el tratamiento de la LA en cuatro fases: *Inducción de la remisión, profilaxis del SNC, consolidación y terapia de mantenimiento.*²

Efectos del tratamiento

La supervivencia en niños con LLA ha sido foco de atención sobre los efectos tardíos de la terapia antileucémica. Un número de secuelas adversas han sido identificadas.⁷ La incidencia de neurotoxicidad en niños con LLA varía entre el 3% y 13%.³ En otros estudios se ha encontrado una incidencia de neurotoxicidad aguda entre 5.8-18.4% y se asocia con la intensificación de la quimioterapia.¹⁶ Aunque la incidencia asintomática de la leucoencefalopatía puede ser mas alta.¹⁷

El **metotrexate** es un antimetabolito indispensable en la quimioterapia de las leucemias agudas y es efectivo en la prevención de recurrencia de leucemia en el SNC.¹⁶

Es un análogo del ácido fólico. El mecanismo primario de acción es inhibir la dihidrofolato-reductasa, que es requerida para mantener a las células unidas.^{17, 18.}

El tratamiento con metotrexate lleva a la deficiencia de S-adenosilmetionina, importante en el mantenimiento de la mielinización de las vainas, su deficiencia causa desmielinización y leucoencefalopatía reversible observada durante el tratamiento en los niños con LA.^{16, 17, 18, 19.} La deficiencia de folatos y cobalamina conduce a una hiperhomocistinemia. La hiperhomocistinemia puede producir convulsiones, enfermedad vascular, resultando isquemia, infartos miocárdicos y tromboembolismo.^{16, 17, 18.} Puede interferir en la síntesis de neurotransmisores, como disminución en la síntesis de dopamina y serotonina.^{17, 18.}

Las alteraciones neuropatológicas más comunes asociadas con el metotrexate son *la leucoencefalopatía necrotizante multifocal o diseminada*, que puede ser resultado de la administración intratecal de la droga.²⁰ Otros hallazgos patológicos menos frecuentes incluyen *degeneración parenquimatosa difusa con gliosis y distrofia axonal, necrosis de la sustancia gris subpial focal o difusa, microangiopatía mineralizante, calcificaciones distróficas y alopatía*.^{19, 20, 21.} La aplicación de inmunohistoquímica de la proteína precursor de amiloide-B, permite la identificación de *axopatía multifocal* en la terapia con metotrexate intratecal, que es indetectable por pruebas histológicas convencionales.²⁰

El metotrexate puede ser administrado intratecalmente, intraventricularmente, intravenosamente y oralmente.^{19, 22.} El metotrexate sistémico es eliminado primeramente por excreción renal. En el SNC el metotrexate es eliminado primariamente por reabsorción en el líquido cefalorraquídeo y en forma secundaria por transporte activo en los plexos coroides. La neurotoxicidad ocurre cuando el metotrexate esta libre por obstrucción en el flujo del LCR, como en la meningitis por leucemia o hidrocefalia. Parece que el metotrexate tiene efecto acumulativo, también la cantidad expuesta en el SNC, así como la frecuencia y duración de la dosis, son factores significativos en la neurotoxicidad.²³ Dosis de 7-20 g/m² han provocado anomalías neurológicas transitorias o prolongadas con administraciones múltiples y sin administración concomitante de metotrexate intratecal.¹⁹

Presentación clínica de la neurotoxicidad

La neurotoxicidad por metotrexate se puede manifestar en tres formas clínicas relacionadas con el tiempo del tratamiento.¹⁷

Síndrome inmediato: La disfunción inmediata del SNC puede ser posterior a la administración intravenosa de altas dosis de metotrexate. Los síntomas ocurren dentro de la primera hora de la administración e incluyen náuseas, vómito, cefalea, letargia, confusión, desorientación, convulsiones e incremento de la presión intracraneal; esos síntomas generalmente se resuelven después de cesar la administración de metotrexate. El metotrexate intratecal se ha asociado con meningitis química reversible.²¹ La frecuencia de estas complicaciones es variable y están influenciadas por el método de preparación de la droga, vía de administración e interacción con otros medicamentos.^{17, 18.}

Síndromes agudo y subagudo: Este síndrome ocurre dentro de días o algunas semanas después de la administración del metotrexate, se caracteriza por convulsiones, disturbios afectivos, déficit neurológicos focales de aparición abrupta, generalmente transitorios, manifestados por paresia, afasia, anestesia, visión borrosa y parálisis pseudobulbar. Hemiparesia asociada con parálisis del nervio facial o afasia, también se ha documentado.^{17, 18.} Pihko et al reportan alucinaciones progresivas, confusión y convulsiones durante el tratamiento de inducción.¹⁸

Síndrome crónico: Este síndrome está caracterizado por leucoencefalopatía y disminución significativa en la función cognitiva y neuropsicológica. Chien et al. describen la aparición progresiva de letargia, convulsiones, espasticidad, paresia y demencia.^{17,18.} Este síndrome es mucho más severo en la radiación.¹⁸

Selin Aytac et. al. reportaron que las complicaciones más frecuentes en su estudio durante el tratamiento incluyeron neuropatía, convulsiones, meningitis y en el periodo tardío el síntoma más común fue la cefalea.²³

La Resonancia magnética (RM) es la modalidad de imagen de elección, para demostrar y monitorizar las complicaciones del SNC que son vistas en LA relacionadas con la neurotoxicidad de regímenes quimioterapéuticos, así como los efectos tempranos y tardíos por la radiación del SNC, coagulopatía causada por asparginasa y procesos infecciosos por alteración en el sistema inmune resultado de la misma leucemia o por supresión de la médula ósea debido a la quimioterapia.^{19, 22, 24.}

Las alteraciones demostradas por imagen del SNC en niños con leucemia generalmente se observan como complicaciones tempranas. La mayoría de estas complicaciones que ocurren durante la terapia o tres meses después de completar el tratamiento son eventos cerebrovasculares, infecciones, afectación meníngea y

neurotoxicidad relacionada al tratamiento. La incidencia de anomalías transitorias en niños a los que se les realiza RM durante su tratamiento por LLA varía entre el 11% y 68%.^{18, 24.}

Las anomalías en la sustancia blanca cerebral observadas en niños bajo tratamiento de LA incluyen:

Áreas hiperintensas en imágenes en T2, que probablemente se relacionan con los cambios patológicos de la **leucoencefalopatía** producida por el **metotrexate**. El incremento del agua intersticial relaja los protones del parénquima cerebral en T2, esta prolongación resulta en imágenes hiperintensas en T2. Con el medio de contraste no presentan realce.

La ausencia de reacción del tejido e inflamación son características patológicas en las lesiones de leucoencefalopatía inducidas por metotrexate.¹⁹

Claudio Sandoval et al; encontró en su estudio que estas lesiones se localizaban en la corona radiada bifrontal y esplenio del cuerpo callosos.¹⁶ Elida Vázquez et al; las describe como lesiones focales o múltiples con edema y desmielinización limitadas a las fibras U subcorticales y al cuerpo callosos con efecto de masa y realce.⁵ Reinin et al; reportaron la presencia de estas lesiones en un 40% en su estudio. Además, estas alteraciones se comportaron de dos maneras distintas:

a) En la primera, la afectación básicamente se localizaba en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales. La sustancia gris cortical y los ganglios de la base (tálamo) no presentaban alteración.

b) En la segunda, las lesiones que se demostraron por RM fueron reversibles (por la degradación reversible de la mielina).

Sin embargo, estos hallazgos por RM pueden relacionarse con otro tipo de alteraciones en el SNC como enfermedad degenerativa o hemorragias.¹⁶

Otro evento muy relacionado con la encefalopatía metabólica transitoria, es el edema cerebral presente en la sustancia blanca. Un síndrome neurológico transitorio asociado con alteraciones reversibles, consiste en edema citotóxico en las vainas de mielina con exacerbaciones agudas. El edema citotóxico afecta principalmente a la sustancia blanca periventricular. El síndrome de leucoencefalopatía reversible, es una complicación rara del metotrexate, esta caracterizada por edema vasogénico que aparece predominantemente a nivel parieto-occipital.¹⁷

Por otro lado la leucoencefalopatía se ha atribuido a la entrada de grandes cantidades de metotrexate en el SNC dañando directamente a los vasos

periventriculares, causando necrosis masiva de la sustancia blanca y dilatación ventricular. Las imágenes del cerebro muestran lesiones triangulares en la unión corticosubcortical, sugestivas de isquemia vascular.¹⁸

Clásicamente, la leucoencefalopatía se ha asociado con un deterioro clínico rápido y la desmielinización de la sustancia blanca periventricular se puede observar de manera temprana como a los 9 meses después del tratamiento de radioterapia del cráneo y metotrexate intratecal.²⁴

Los corticoesteroides, también contribuyen a la dilatación ventricular y prominencia del espacio subaracnoideo.¹⁸

Otros hallazgos por imagen en RM en los pacientes que reciben metrotexate son **focos de desmielinización o microinfartos**. La causa de estas alteraciones es por efectos metabólicos, que producen un incremento en la permeabilidad capilar, vasoespasmo transitorio y oclusión de pequeños vasos.¹⁶

El grupo de pediatras oncólogos ha recomendado que cuando se identifiquen cambios por TC o RM durante el déficit neurológico, se debe considerar una indicación la interrupción del metotrexate temporalmente y en pacientes que presentan manifestaciones transitorias permitir continuar con el tratamiento de metrotexate.¹⁸ El empleo de dextrometorfan, aminofilina y acido folínico se ha descrito en pacientes que se han recuperado espontáneamente.¹⁷

La administración intravenosa de **L-asparginasa** se considera como causa probable de convulsiones focales. Se ha reportado que el tratamiento con L-asparginasa conlleva a la disminución de proteínas plasmáticas (deficiencia de la proteína S) que intervienen en la coagulación y fibrinólisis relacionadas con complicaciones cerebrovasculares, incluyendo infartos corticales, trombosis del seno dural, hemorragia intracerebral o infartos hemorrágicos. La trombosis cerebrovascular o hemorragia puede ocurrir durante el tratamiento antileucémico o como resultado de la leucocitosis, trombocitopenia, sepsis y coagulopatía.^{5, 23, 24.}

En algunas investigaciones en donde los pacientes presentaron convulsiones e infarto cerebral isquémico detectado por métodos de imagen, se responsabilizo a la L-asparginasa como causa de esas complicaciones.²³

La **citarabina (AraC)** es el antimetabolito más importante que se utiliza en el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda. Solo, es el agente más eficaz para inducir la remisión de dicha enfermedad. Se desconoce el mecanismo exacto de la

muerte celular causada por el AraC. En células tratadas con este producto se observa fragmentación de DNA y hay datos citológicos y bioquímicos de apoptosis de tejidos tumorales y normales. La citarabina es predominantemente un agente mielosupresor. La eliminación de la droga se produce básicamente por recambio fisiológico del líquido cefalorraquídeo. La manifestación tóxica de esta droga es la aracnoiditis química.²⁶ Otros efectos neurotóxicos del Ara-C incluyen disartria, diadococinesia, ataxia, somnolencia, confusión desorientación, disminución en la memoria, disfunción cognitiva, cefalea y convulsiones. El mecanismo implicado es una degeneración del cerebelo que podría ocurrir como resultado de los metabolitos del Ara C en el líquido cefalorraquídeo.²⁵

La **vincristina** comúnmente se asocia con neuropatía mixta, sensorial y motora o neuropatía autonómica; solamente en casos raros cuando la administración es por vía intratecal por accidente se presenta toxicidad en el SNC, particularmente encefalopatía, coma y parálisis de nervios craneales.³ También se ha observado cistitis hemorrágica y fibrosis de la vejiga.²

En la **radioterapia** del SNC en niños con LLA, la principal estructura dañada en el cerebro es la sustancia blanca, aunque también se observan hemorragias por daño vascular y calcificaciones a lo largo de los ventrículos o de los surcos y atrofia cortical.²

Se han documentado alteraciones neuroendocrinas, que afectan el eje hipotálamo-hipófisis. El principal hallazgo es la disminución de la hormona del crecimiento. La TC o RM de cráneo se recomienda de 2 a 3 años después de haber recibido la radiación craneal.²

La atrofia del cerebro es un hallazgo tardío después de la radiación y se cree que esta relacionado por una lesión difusa de la sustancia blanca; sin embargo, otros estudio sugieren que son cambios relacionados con la quimioterapia y la radiación craneal juega una papel menor.²⁴ La radiación es otra causa de infartos isquémicos, con trombosis reportada 22 años después de la terapia.⁵

La **leucoencefalopatía necrotizante difusa**, se ha visto en la combinación de quimioterapia y radioterapia, como áreas extensas de necrosis en la sustancia blanca por neuroimagen con marcado realce tras la administración del medio de contraste y tendencia a la calcificación posterior. La microangiopatía mineralizante se presenta en la terapia de radiación por hialinización y necrosis fibrinoide de las arteriolas de pequeño

calibre con proliferación endotelial y depósito de calcio. Las calcificaciones distróficas en los ganglios basales y sustancia blanca subcortical es relativamente común. Estos hallazgos por imagen aparecen aproximadamente dos años después de la radiación.⁵

Manifestaciones en el Sistema Nervioso Central relacionadas a infecciones:

Los niños con leucemia pueden adquirir las **infecciones** comunes de la niñez, además el estado de inmunocompromiso de muchos de estos pacientes los hace susceptibles a organismos oportunistas neurotrópicos, especialmente infecciones micóticas. *Candida* y *Aspergillus* son los microorganismos más frecuentemente identificados.

Cuando los cultivos son negativos en los pacientes que clínicamente se sospecha micosis del SNC, la imagen por RM puede ser de ayuda para demostrar evidencias anatómicas y monitorizar respuesta a tratamiento.^{5, 24.}

La cefalea y la rigidez de nuca como sintomatología benigna, es raro que se presente en las alteraciones transitorias del LCR y meninges durante la terapia directa al SNC. Se han reportado anomalías en LCR sin o con sintomatología del SNC (meningitis química) que se desarrolla del 10 al 60% en los pacientes que han recibido administración intratecal. El realce leptomeníngeo del cerebro de pacientes con leucemia es resultado de recaída o **infección**, raramente ambas, el realce de la cauda equina en paciente con leucemia obliga a una búsqueda de factores precipitantes.²⁴ La leucemia puede comprometer el calvario, la duramadre, las leptomeninges o las tres. La afectación puede ser focal o difusa con realce meníngeo anormal.⁵

La aracnoiditis ocurre con la administración de agentes de quimioterapia como metotrexate o citabirina, otras causas de realce de las raíces nerviosas de pacientes con leucemia incluyen aracnoiditis postquirúrgica, compresión mecánica de la raíz, con inflamación, poliradiculopatía por citomegalovirus en paciente con SIDA y Síndrome de Guillain-Barré.²⁴

Los hematomas espontáneos de la médula espinal en pacientes con leucemia son raros pero se debe de estar alerta de esa posibilidad en presencia de factores predisponentes como desordenes hemostáticos o infiltración leucémica al SNC.²⁴

Antes del advenimiento de la terapia directa del SNC para niños con leucemia, la incidencia de recaída al SNC era alta. Desafortunadamente los efectos tardíos de estas mediadas llamadas profilácticas puede resultar en microangiopatía mineralizante, o arteriopatía que incluye daño a las arterias cerebrales de pequeño y mediano calibre

comúnmente localizadas en los ganglios basales y sustancia blanca subcorticales, con depósitos de calcio.²⁴

Las **neoplasias malignas secundarias** en niños con LLA se han estimado entre el 3% y el 12% entre 5 y 24 años después del diagnóstico primario. Aunque, se relaciona probablemente con la radiación craneal, también se han reportado un pequeño número de pacientes que tuvieron tumores en el SNC y no recibieron radiación.² Aproximadamente el 1% de los pacientes que reciben radiación craneal desarrollan tumores cerebrales, el periodo de latencia para los gliomas de alto grado es de 9 años y para los meningiomas de 19 años.

Los gliomas se han reportado como la neoplasia cerebral secundaria más común, seguido de endimoma, linfoma y meningioma.^{2, 24} Aunque otros autores mencionan que el 70% corresponde a meningiomas, 20% gliomas y 10% sarcomas.⁵ El osteosarcoma es la neoplasia más frecuente que afecta al cráneo en niños que recibieron radiación.²

El sarcoma granulocítico (cloroma) es una manifestación infrecuente de la Leucemia Mielocítica como masa focal de células mieloides inmaduras o de granulocitos que infiltran al hueso o a los tejidos blandos. Los cloromas se han descrito casi en todas las localizaciones, pero comúnmente se originan del cráneo, orbitas y senos paranasales.²⁴ Los niños son más afectados que los adultos.⁵

Las masas leucémicas en el parénquima cerebral son muy raras, pueden afectar cabeza y cuello, particularmente los tejidos blandos de la orbita, como masas intra o extraconales focales.⁵

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los hallazgos de Resonancia Magnética de cráneo en los pacientes pediátricos con Leucemias Agudas y con manifestaciones clínicas neurológicas en cualquier momento de su evolución, de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Gaudencio González Garza”?

6. JUSTIFICACIÓN

La leucemia aguda es la neoplasia más frecuente en el paciente pediátrico y en alguna etapa de la evolución de la enfermedad puede presentar manifestaciones neurológicas que no siempre pueden ser detectadas por otros métodos de diagnóstico o de imagenología y no recibir por lo tanto el tratamiento adecuado. La imagen por Resonancia Magnética ha mostrado ser una técnica sensible y en nuestro medio no se ha realizado un estudio para valorar y ampliar los conocimientos en estos pacientes e identificar si hay alteraciones por Resonancia Magnética en relación a manifestaciones clínicas neurológicas.

7. OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GENERAL

Describir los hallazgos por Resonancia Magnética en pacientes pediátricos con leucemia aguda, que presentan manifestaciones neurológicas en cualquier momento de su evolución.

7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

7.2.2 Clasificar los hallazgos por Resonancia Magnética debidos a manifestaciones primarias de la enfermedad, efectos terapéuticos (neurotoxicidad) y complicaciones de la inmunosupresión (infecciones) entre otros.

7.2.3 Comparar los resultados con lo reportando en la literatura mundial.

8. HIPÓTESIS

No requiere por ser un estudio transversal.

9. VARIABLES

9.1 Variables antecedentes.

9.1.1 Edad.

Definición conceptual: Número de años transcurridos desde la fecha de nacimiento hasta el inicio del padecimiento.

Definición operativa: se registrara la edad en años del paciente al momento del estudio por resonancia magnética realizado en este hospital.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Indicador: edad en años.

9.1.2 Género

Definición conceptual: características fenotípicas del individuo, que nos permite clasificarlo en masculino o femenino.

Definición operativa: se registrara en base a las características fenotípicas del individuo, establecidas en el expediente clínico

Tipo de variable: cualitativo, dicotómica.

Indicador: masculino o femenino.

9.2 Variables nominales.

9.2.1 Hallazgos por Resonancia Magnética

Definición conceptual de Infiltración leucémica en el Sistema Nervioso Central: La infiltración de células leucémicas a las meninges pueden obliterar y aumentar la señal del espacio subaracnoideo. La Resonancia Magnética con medio de contraste puede mostrar un realce de las meninges. El realce puede ser temporal. Este realce puede inducir patrones diferentes. Los cambios inflamatorios del LCR pueden atravesar la aracnoides y producir realce periférico de la duramadre, adyacente al cráneo. La apariencia de infiltración leptomenígea incluye nódulos subaracnoideos. La resonancia magnética es útil para descartar posibles complicaciones, como la hidrocefalia, demostrar trombosis de los senos duros.

La *infiltración de los nervios craneales* puede ser detectada por Resonancia Magnética cuando se presenta realce en el trayecto del nervio tras la administración de gadolinio.

Las *masas leucémicas* son isointensas o hiperintensas relativamente al parénquima cerebral en T1 y muestra realce importante tras la administración del medio de contraste.

Definición operativa: Se registraran los hallazgos de infiltración en el Sistema Nervioso Central identificados en imágenes de Resonancia Magnética en T1, T2 y T1 con gadolinio en el anexo 1.

Definición conceptual de Hemorragia en el Sistema Nervioso Central: Su aspecto por RM depende del tiempo de evolución, los hematomas hiperagudos se muestran isointensos en T1 e hiperintensos en T2, comparado con el parénquima cerebral. Los hematomas agudos son isointensos o escasamente hipointenso respecto al parénquima cerebral en imágenes en T1 e hipointensos en T2. El hematoma subagudo es hiperintenso en T1 e hipointenso en T2. En el hematoma antiguo se aprecia un contorno de baja intensidad de señal alrededor del hematoma que se hace más patente en imágenes potenciadas en T2.

Definición operativa: Se registraran los hallazgos de hemorragia en el Sistema Nervioso Central identificados en imágenes de Resonancia Magnética en T1, T2 y T1 con gadolinio en el anexo 1.

Definición conceptual de Infarto isquémico en el Sistema Nervioso Central: Los cambios en señal en T2, a menudo son normales en las primeras 8 h del infarto. Durante la fase aguda hay un aumento gradual de la hiperintensidad de la zona isquémica en imágenes en T2. Sin embargo, no es infrecuente la hipointensidad de la sustancia blanca subcortical en las imágenes potenciadas en T2. En la fase subaguda se observa un realce parenquimatoso giriforme en el infarto, se inicia típicamente al final de la primera semana y persiste de seis a ocho semanas. En el infarto crónico hay pérdida celular con atrofia focal, que se traduce en una dilatación de los surcos y de los ventrículos. No hay realce con contraste.

Definición operativa: Se registraran los hallazgos de infarto isquémico en el Sistema Nervioso Central identificados en imágenes de Resonancia Magnética T1, T2 y T1 con gadolinio en el anexo 1.

Definición conceptual de Trombosis venosa en el Sistema Nervioso Central: en la trombosis de un seno de la dura los hallazgos en la RM varían con la antigüedad del coagulo. Los trombos son isointensos con respecto a la corteza en T1, mientras que los

coágulos agudos tardíos son hiperintensos en las imágenes ponderadas en T1 e hipointensos en T2. Los trombos subagudos son normalmente hiperintensos en todas las secuencias de impulso. Los senos crónicamente trombosados sufren una fibrosis y pueden desarrollar conductos venosos colaterales dentro y en las zonas alrededor del seno coagulado.

Definición operativa: Se registraran los hallazgos de Trombosis venosa en el Sistema Nervioso Central identificados en imágenes de Resonancia Magnética en T1, T2 y T1 con gadolinio en el anexo 1.

Definición conceptual de los efectos terapéuticos por metotrexate y radioterapia::
Áreas hiperintensas en imágenes en T2, que probablemente se relacionan con los cambios patológicos de la **leucoencefalopatía**. El incremento del agua intersticial relaja los protones del parénquima cerebral en T2, esta prolongación resulta en imágenes hiperintensas en T2. Con el medio de contraste no presentan realce. Localizadas a nivel de la corona radiada bifrontal y esplenio del cuerpo calloso.

Leucoencefalopatía: Las imágenes del cerebro muestran lesiones triangulares en la unión corticosubcortical, sugestivas de isquemia vascular. Clásicamente, la leucoencefalopatía se asocia a desmielinización de la sustancia blanca periventricular que en secuencias ponderadas en T1 son iso o hipointensas e hiperintensos con relación al cerebro en las ponderadas en T2.

Definición operativa: Se registraran los hallazgos de efectos terapéuticos secundarios a neurotoxicidad en el Sistema Nervioso Central identificados en imágenes de Resonancia Magnética en T1, T2 y T1 con gadolinio en el anexo 1.

Definición conceptual de Infecciones en el Sistema Nervioso Central:

Aspergillosis: Se describen tres patrones de imagen en pacientes neutropenicos con invasión cerebral por aspergillosis. (a) áreas hiperintensos en T2 cortico-subcorticales, (b) múltiples lesiones que realzan y (c) realce dural adyacente al seno paranasal afectado.

Candida: En neuroimagen aparecen múltiples abscesos menores de 3 mm de diámetro en la unión de la sustancia gris-blanca, núcleos de la base y cerebelo.

Definición operativa: Se registraran los hallazgos de infección en el Sistema Nervioso Central identificados en imágenes de Resonancia Magnética en T1, T2 y T1 con gadolinio en el anexo 1.

10. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

10.1 *Tipo de estudio:* observacional.

10.2 *Diseño:* Retrolectivo-proyectivo, transversal descriptivo.

11. UNIVERSO DE TRABAJO Y METODOLOGÍA

11.1 *Universo de trabajo.*

Se incluirán los estudios radiológicos de RM efectuados en el Hospital General Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Gaudencio González Garza” durante el periodo del 1 de enero del 2006 al 31 de Julio del 2007 pertenecientes a pacientes en edad pediátrica.

10.2 *Metodología.*

Se seleccionarán pacientes del servicio de hematología pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Gaudencio González Garza” con diagnóstico de leucemia aguda y manifestaciones neurológicas. Se imprimirán los estudios iniciales de RM de cada uno de los pacientes a los cuales los datos que identifican al paciente en las placas serán cubiertos con una cinta adhesiva y se les proporcionará un número progresivo. Los estudios se entregaran al médico radiólogo Dr. Adriana Judith Horta Martínez quien anotará en un formato especial “anexo 1” las características de las lesiones; 15 días después de la evaluación se repetirá el procedimiento para obtener la concordancia intraobservador.

12. CRITERIOS DE SELECCIÓN

12.1 *Criterios de inclusión*

Pacientes pediátricos (0-16 años) con diagnóstico de LA registrado en su expediente clínico que se hallan atendido en el servicio de Hematología del H.G. C.M.N. “La Raza”, del 01 de Enero del 2006 al 31 de Julio del 2007 con manifestaciones neurológicas en cualquier momento de su evolución y se les halla realizado estudio de RM de cráneo en el H.G. C.M.N La Raza”.

12.2 *Criterios de no inclusión:*

- Expedientes clínicos incompletos o ausentes.
- Estudio de RM de cráneo incompleto o no valorable.

13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se efectuará estadística de tipo descriptivo para los datos genéricos y estadística inferencial con la obtención de la prueba de concordancia Kappa.

14. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este trabajo no requiere carta de consentimiento informado ya que los estudios son solicitados por su médico tratante, el cual es indispensable para el diagnóstico y tratamiento y en caso de que se requiera carta de consentimiento informado esta se dará a firmar por el médico tratante.

15. FACTIBILIDAD

El presente trabajo no significa gastos para la institución, dado que se utilizarán las placas de los estudios ya realizados anteriormente a cada uno de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda y manifestaciones neurológicas de servicio de Hematología de ese Hospital.

16. RECURSOS

16.1 Materiales.

Los recursos materiales del presente trabajo, serán los estudios de imagen realizados a cada uno de los pacientes con los diagnósticos de Leucemia aguda y manifestaciones neurológicas, analizando las placas impresas o bien directamente del sistema Red Magic Sas que permite localizar los estudios por nombre, número de afiliación y/o número de estudio, que cumplan con los criterios de selección.

16.2 Humanos.

Un radiólogo experimentado en RM por un mínimo de 10 años, un asesor(es) metodológico con experiencia en hematología pediátrica y un médico residente de tercer año de la especialidad de Radiología.

17. RESULTADOS

En el período comprendido del 1 de Enero del 2006 al 31 de Julio del 2007 se revisaron un total de 26 estudios de Resonancia Magnética de pacientes pediátricos correspondiendo 16 estudios a mujeres (62%) y 10 estudios a hombres (38%). Gráfica I.

Las edades fluctuaron de los 2 a 16 años de edad con la siguiente distribución: de 0 a 5 años, 9 pacientes (34.62%); de 6 a 10 años, 5 pacientes (19.23%); de 11 a 16 años, 12 pacientes (46.15%); con un promedio de edad de 9 años. Gráfica II.

En relación al tipo de leucemia aguda se presentaron 23 casos (88%) de leucemia linfoblástica aguda y 3 casos (12%) de leucemia mieloblástica aguda. Gráfica III.

Se observaron hallazgos anormales en los 26 estudios de Resonancia Magnética descritos a continuación, en orden de frecuencia: áreas de desmielinización en el hemisferio derecho, en 16 casos (61.54%); áreas de desmielinización en el hemisferio izquierdo, en 15 casos (57.69%); atrofia cortico-subcortical, en 11 pacientes (42.31%); otros hallazgos, en 8 pacientes (30%); atrofia cortical, en 7 pacientes (26.92%); atrofia cerebelosa, en 6 pacientes (23.08%); infiltración meníngea, en 5 casos (19.23%); infiltración parenquimatosa, en 5 casos (19.23%); infiltración a nervios craneales, en 2 casos (7.69%); infartos, en 2 casos (7.69%); hemorragia, en un caso (3.85%) y trombosis venosa en otro caso (3.85%). Gráfica IV y V.

La afectación por lóbulos de los pacientes que mostraron áreas de desmielinización en el hemisferio derecho fue la siguiente: en el 56.25% se afectó el lóbulo occipital, 31.25% la sustancia blanca periventricular, 18.75% el lóbulo frontal, 6.25% el lóbulo parietal y 6.25% el lóbulo temporal. Las áreas de desmielinización observadas en el hemisferio izquierdo se presentaron en 53% en el lóbulo occipital, 33.3% en la sustancia blanca periventricular, 6.6% en el lóbulo frontal y 6.6% en el lóbulo temporal. En 8 pacientes se encontraron otros hallazgos, entre los cuales se observó hidrocefalia en 3 estudios, edema en 3 estudios, pansinusitis en 2 estudios, mastoiditis en 2 estudios y un quiste aracnoideo en un caso. Gráfica VI.

Las manifestaciones clínicas neurológicas se presentaron aproximadamente en el 17% de los pacientes pediátricos con Leucemia Aguda. La infiltración al sistema nervioso central mostró una incidencia de 3.3%; constituyendo las meninges el primer sitio de afectación. La incidencia de neurotoxicidad por quimioterapia fue de 10.7%.

La concordancia intraobservador kappa en la interpretación de Resonancia Magnética fue de 0.8.

18. DISCUSIÓN

Es el primer estudio que se realiza en el servicio de radiodiagnóstico en el que se describen los hallazgos por Resonancia Magnética de pacientes pediátricos con Leucemia aguda que en algún momento de la evolución de la enfermedad presentaron manifestaciones clínicas neurológicas; siendo el hallazgo más frecuente áreas de desmielinización en el lóbulo occipital debido probablemente a neurotoxicidad por quimioterapia, coincidiendo su incidencia con lo reportado en la literatura mundial. Sin embargo, en relación a la localización de la desmielinización existen diferencias con lo reportado en la literatura mundial, aunque entre los diferentes autores también existe discrepancia.

Otro hallazgo que es similar con los datos reportados en la literatura mundial es la incidencia de infiltración de leucemia al Sistema Nervioso central; por otro lado se observó que la infiltración meníngea se presentó con mayor frecuencia en la región occipital algo similar a lo reportado en la literatura mundial.

La presencia de infartos, trombosis y hemorragias fue baja, tal vez porque el primer estudio de urgencia que se realiza en pacientes con estas alteraciones y manifestaciones clínicas neurológicas lo constituye la tomografía computada, la cual resulta ser un método de imagen sensible en la detección de sangre o isquemia en el SNC y por lo tanto la Resonancia Magnética se realiza si la evolución clínica no es satisfactoria. No se observó ningún caso de infección ni de neoplasias secundarias.

En relación al sexo y a la edad su incidencia en este estudio no puede ser considerada dentro de la Leucemia aguda, debido a que el estudio fue selectivo incluyendo únicamente a aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión; por lo que debe seguirse considerando las incidencias referidas hasta la actualidad en la literatura.

En el presente estudio no se consideró la evolución clínica ni por imagen de los pacientes, por lo que sería importante planear otro estudio tomándolo en cuenta y valorar la probable reversibilidad de las alteraciones observadas en Resonancia Magnética.

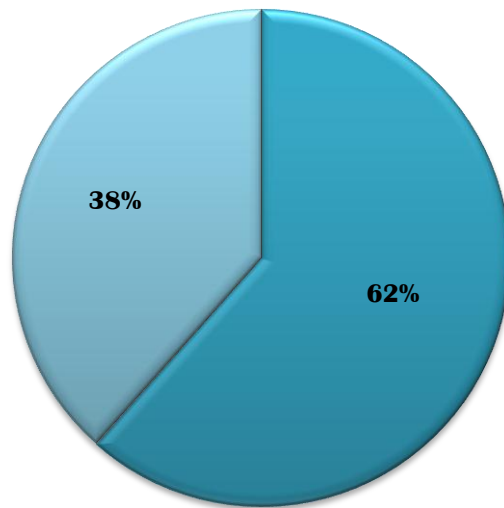
19. CONCLUSIONES

1. Varias condiciones patológicas afectan el Sistema Nervioso Central de pacientes pediátricos con Leucemia Aguda. Esas condiciones patológicas se relacionan con la enfermedad primaria, con la terapia antineoplásica (radiación, quimioterapia; etc.) o con complicaciones como infecciones y neoplasias secundarias. El uso de técnicas modernas de imagen facilita el diagnóstico temprano, siendo esencial para la terapia temprana y adecuada e incremento de la supervivencia.
2. En nuestro hospital la Resonancia Magnética es el estudio de elección por su sensibilidad para demostrar la presencia, extensión y evolución de las alteraciones en el Sistema Nervioso Central de pacientes pediátricos con Leucemia Aguda.
3. Se diagnostican 94 casos nuevos de Leucemia Aguda en pacientes pediátricos que ingresan anualmente al servicio de hematología del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza "Dr. Gaudencio González Garza" con una incidencia de 82% de Leucemia Linfoblástica Aguda y 18% de Leucemia Mieloblástica Aguda, a pesar de ello nuestra muestra estudiada fue pequeña por lo que se debe hacer hincapié y a todo paciente que ingrese con diagnóstico de Leucemia Aguda ante cualquier manifestación clínica neurológica practicarle estudio de Resonancia Magnética para poder normar una conducta terapéutica temprana y adecuada.

A P E N D I C E

Gráfica I

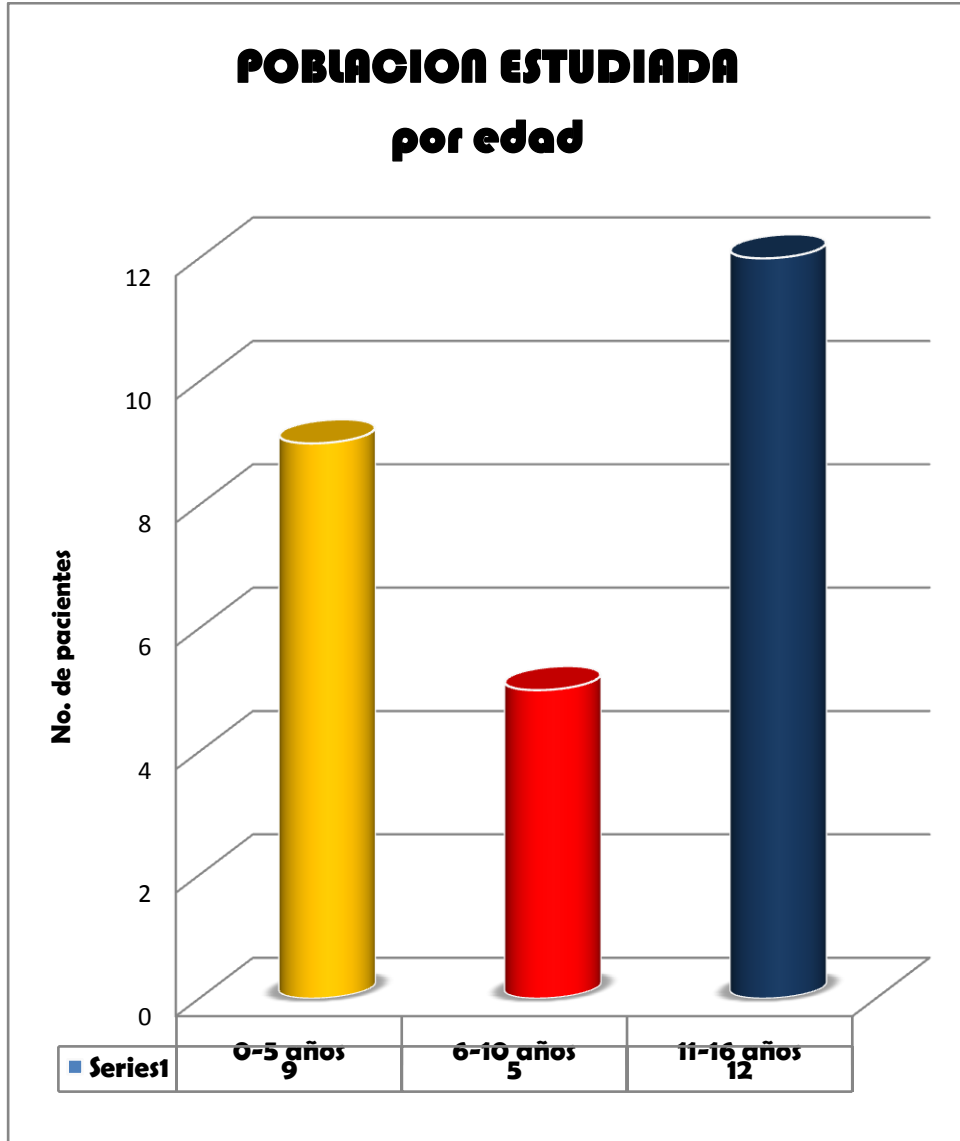
POBLACIÓN ESTUDIADA Por sexo



■ FEMENINO ■ MASCULINO

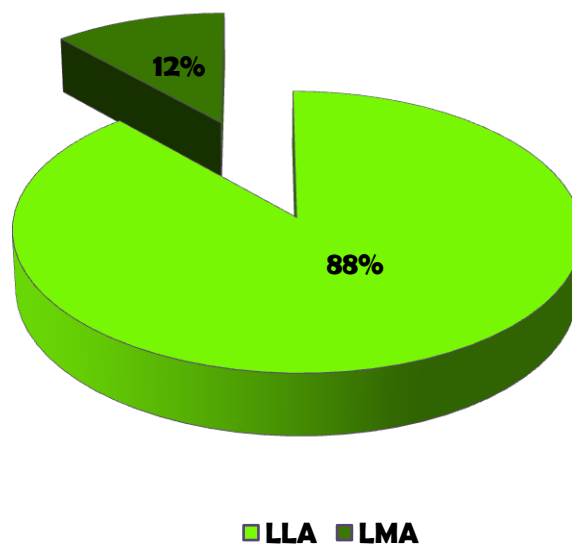
TOTAL DE CASOS	26
FEMENINO	16
MASCULINO	10

Gráfica II



Gráfica III

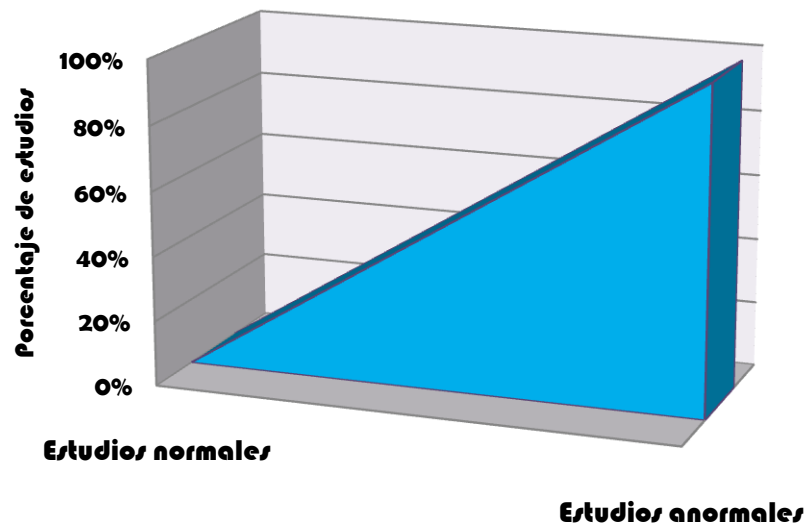
POBLACIÓN ESTUDIADA Por tipo de leucemia Aguda



TOTAL DE CASOS	26
LLA	23
LMA	3

Gráfica IV

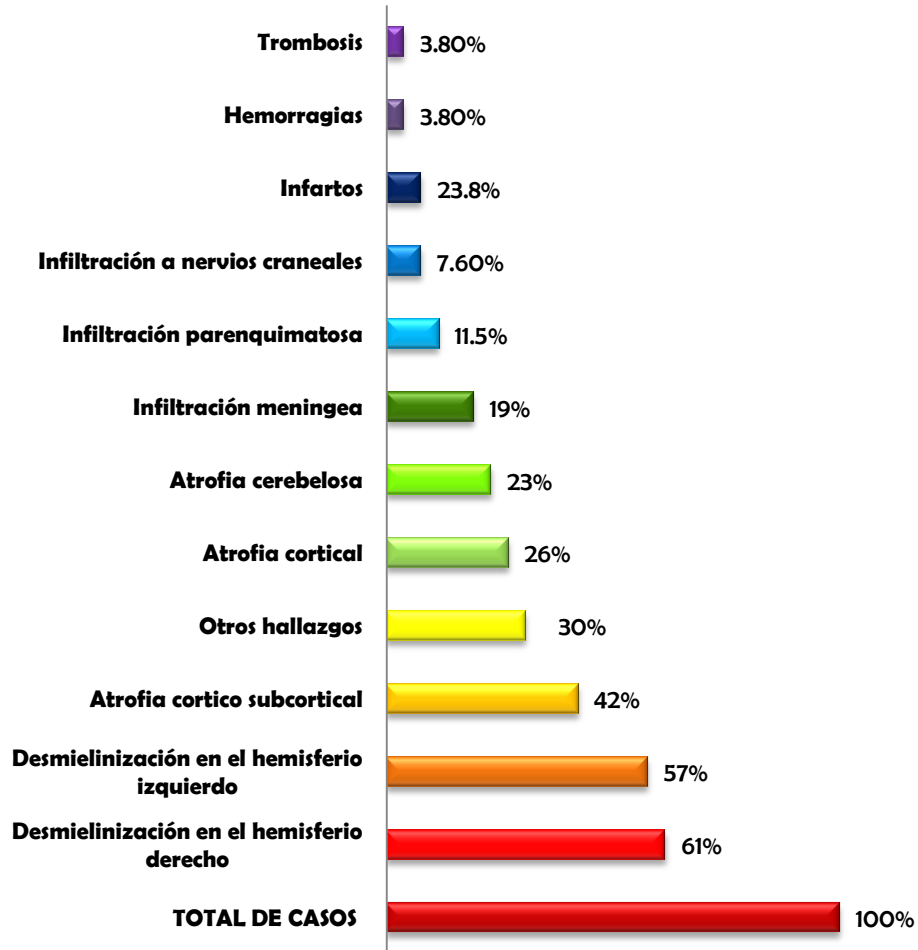
HALLAZGOS POR RM



TOTAL DE ESTUDIOS POR RM	26
Estudios normales	0
Estudios anormales	26

Gráfica V

Hallazgos por RM

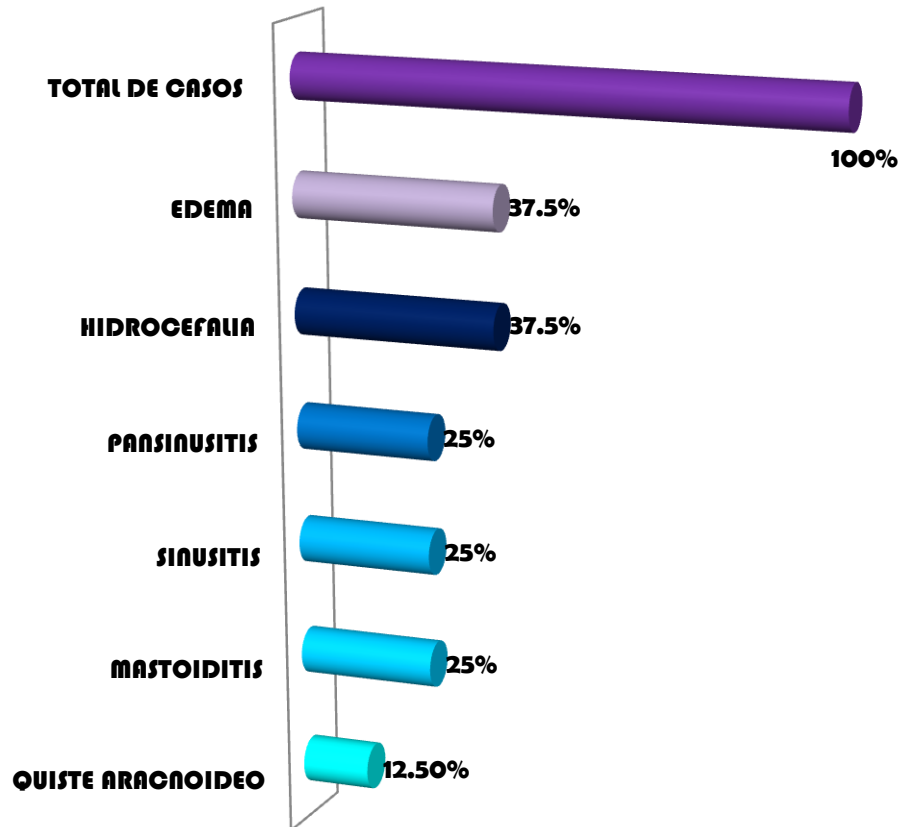


TOTAL DE CASOS	26
Desmielinización en el hemisferio derecho	16
Desmielinización en el hemisferio izquierdo	15
Atrofia cortico subcortical	11
Otros hallazgos	8
Atrofia cortical	7
Atrofia cerebelosa	6
Infiltración meníngea	5
Infiltración parenquimatosa	3
Infiltración a nervios craneales	2
Infartos	2
Hemorragias	1
Trombosis	1

Gráfica VI

HALLAZGOS POR RM

De otros hallazgos



QUISTE ARACNOIDEO	1
MASTOIDITIS	2
SINUSITIS	2
PANSINUSITIS	2
HIDROCEFALIA	3
EDEMA	3
TOTAL DE CASOS	8

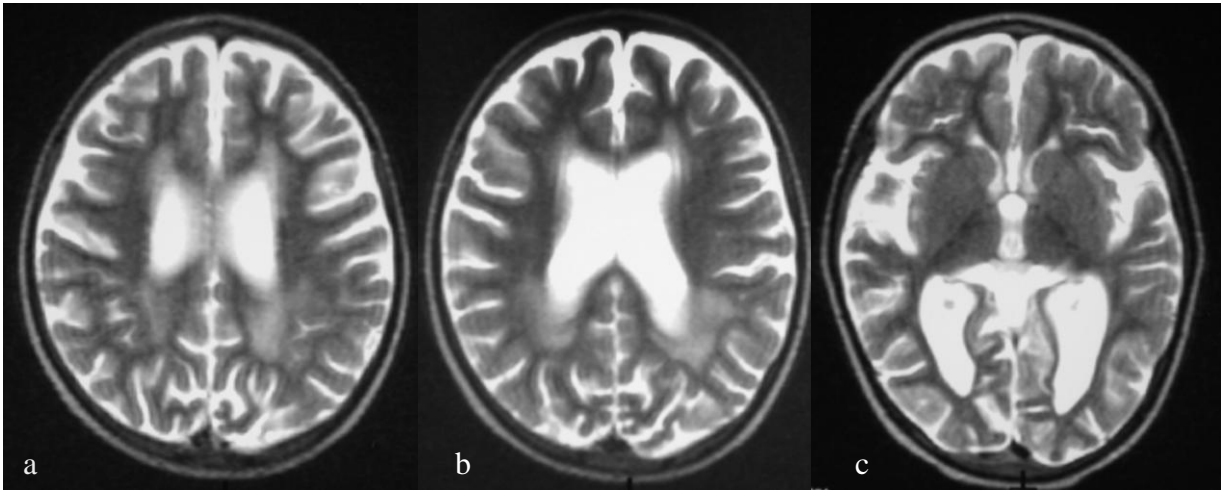


FIGURA 1: Femenino de 5 años de edad con Leucemia aguda e hipoacusia. a-c) Imágenes de RM, cortes axiales en T2 que muestran áreas hiperintensas en la sustancia blanca periventricular de predominio en el lóbulo occipital de ambos hemisferios por desmielinización. Atrofia cortico-subcortical.

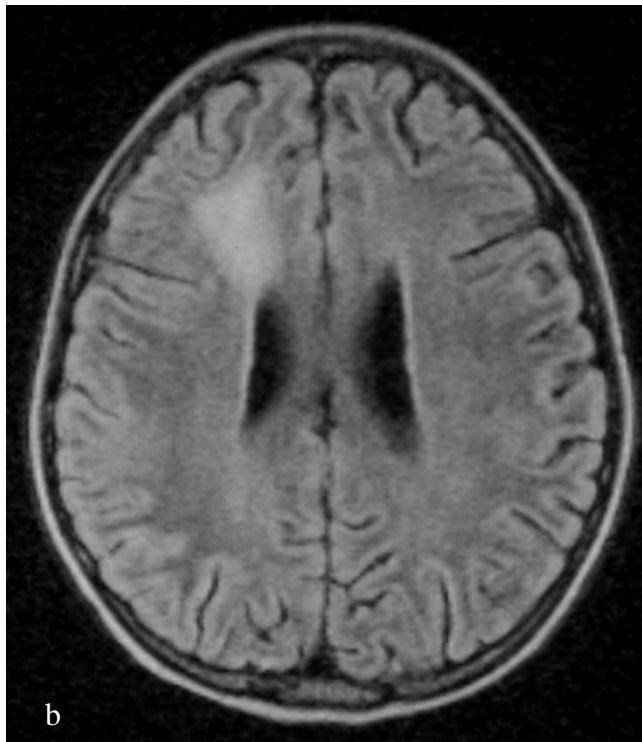
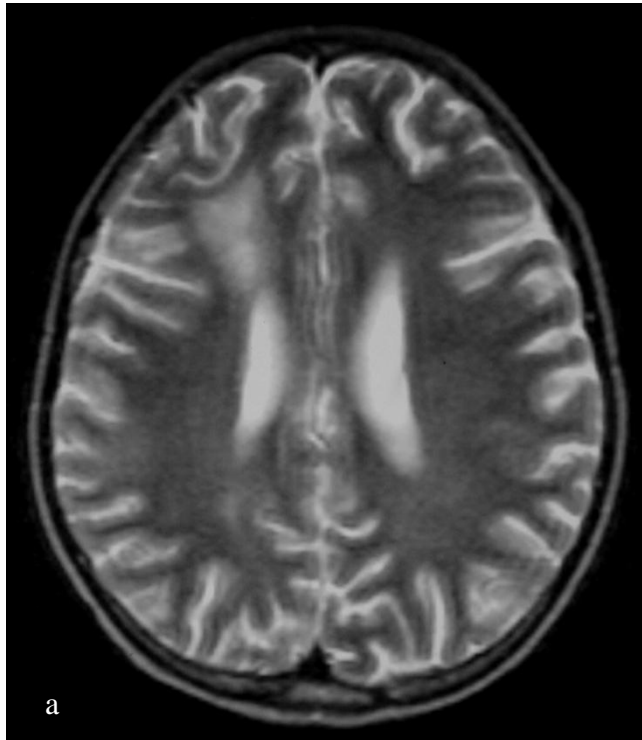


FIGURA 2: Femenino de 9 años de edad con Leucemia linfoblástica aguda L1 que presenta crisis convulsivas. a y b) Imágenes de RM en cortes axiales en T2 y FLAIR respectivamente, en donde se observa en el lóbulo frontal derecho una imagen hiperintensa en relación a desmielinización.

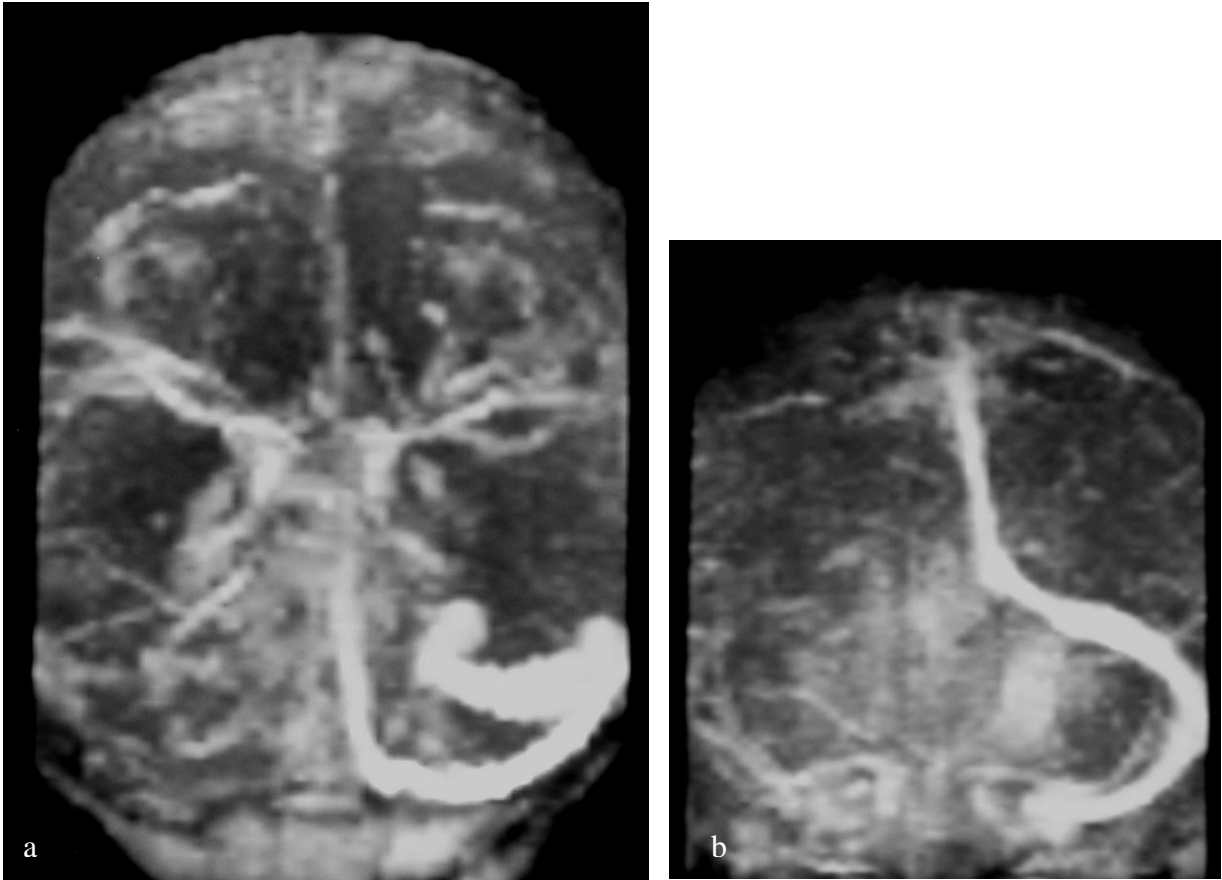


FIGURA 3: Femenino de 11 años de edad con Leucemia Aguda y crisis convulsivas. a) Imagen de venorresonancia de la base del cráneo, b) en las que se muestra ausencia de señal en los senos venosos transversos y sigmoideo derechos en relación a trombosis.

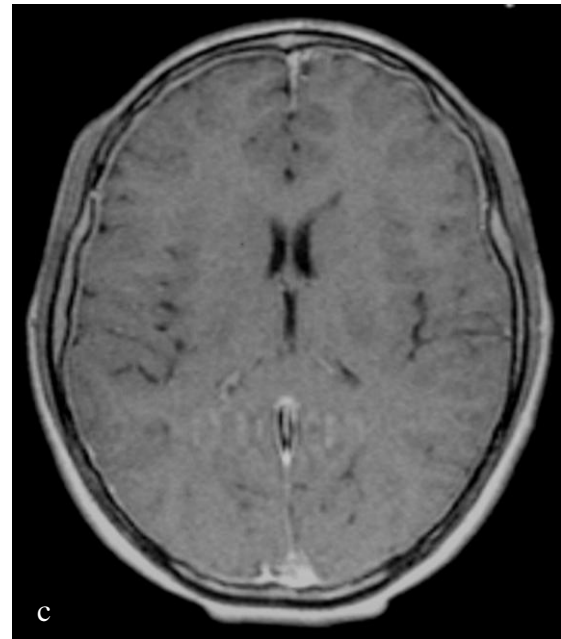
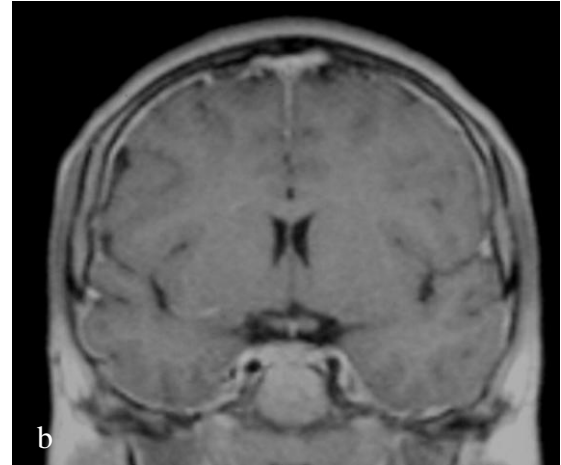


FIGURA 4: Masculino de 11 años de edad con Leucemia aguda linfoblástica L1 y cefalea. Imágenes de RM en T1 con gadolinio a) corte sagital, b) corte coronal y c) corte axial en donde se demuestra realce de las meninges de forma importante secundario a infiltración por leucemia.

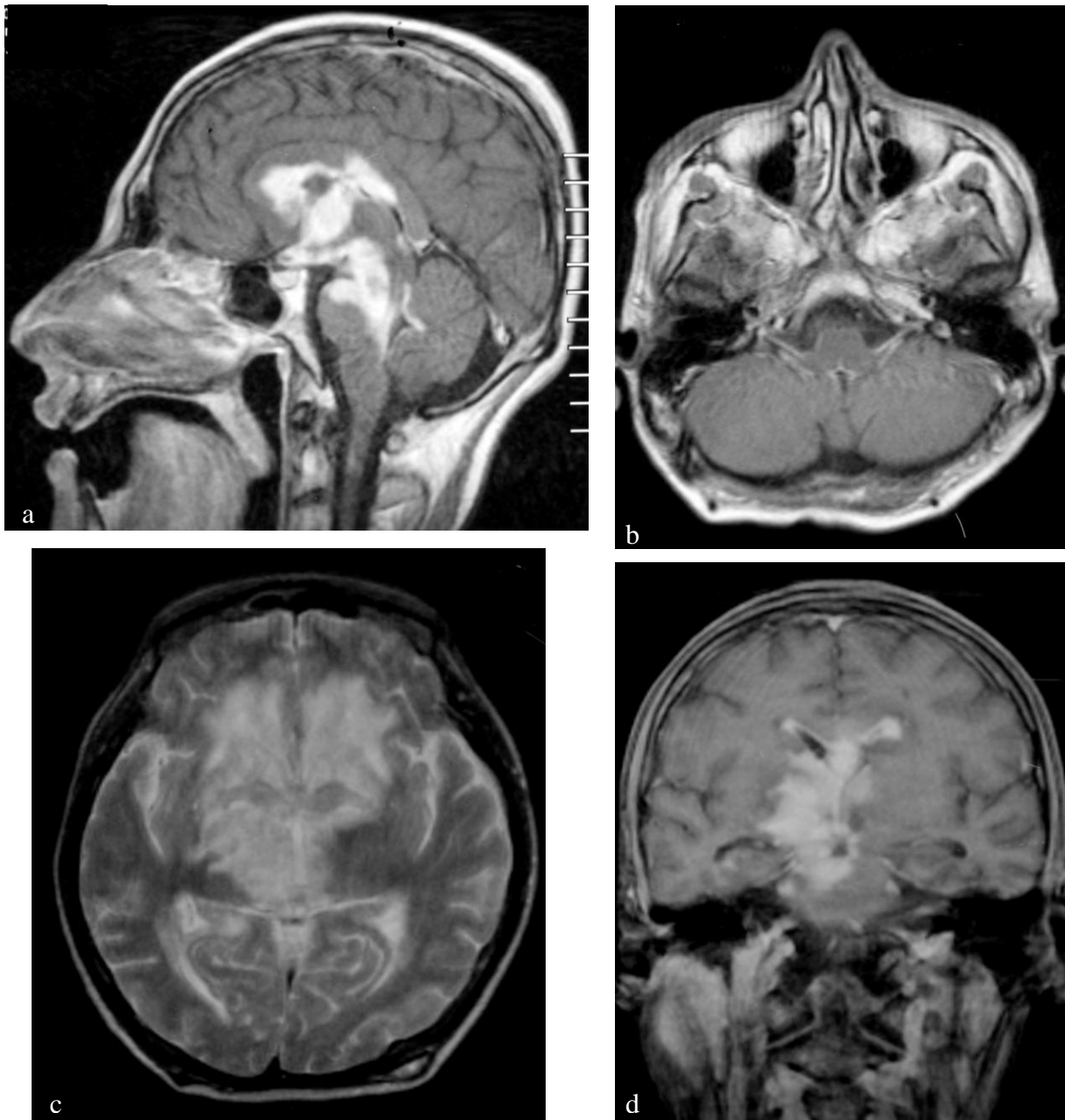


FIGURA 5: Masculino de 16 años de edad con Leucemia y crisis convulsivas. Imágenes de RM en T1 con gadolinio: a) corte sagital, en donde se observa lesión difusa, que realza de forma importante con afectación de los talamos, mesencéfalo, puente y leptomeninges basales, b) corte axial que muestra realce importante de los nervios craneales IX y XI, d) corte coronal en donde se muestra afectación de los talamos de predominio derecho y c) Imagen de RM en T2 corte axial que muestra además áreas hiperintensas en los lóbulos frontales en relación a desmielinización.

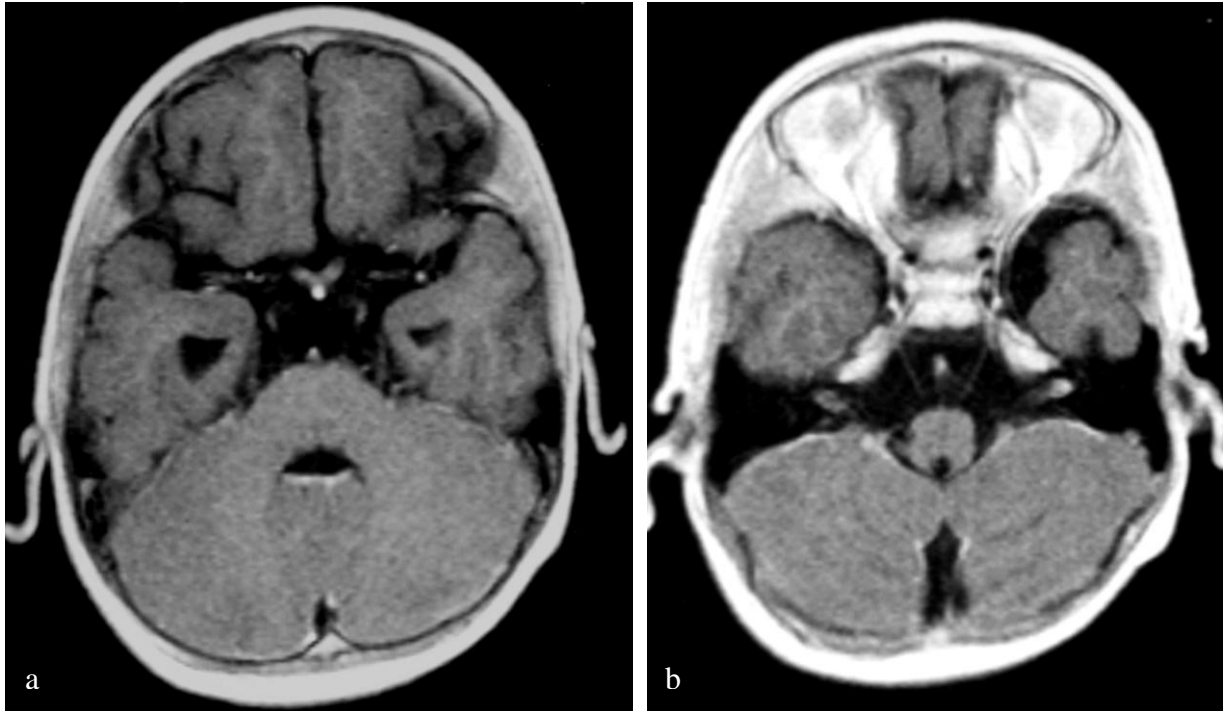


FIGURA 6: Masculino de 4 años de edad con Leucemia aguda. a) Imagen de RM en T1 con gadolinio en donde se muestra realce del quiasma óptico y el nervio óptico en su porción intracraneal; b) Imagen de RM en T1 con gadolinio en donde se muestra realce de las meninges de la base del cráneo.

HOJA DE CAPTURA DE DATOS
UMAE DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
IMSS
SERVICIO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN

IRM

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

EDAD: _____

SEXO: _____

No. DE AFILIACIÓN: _____

	Hemisferio derecho	Hemisferio izquierdo	Fosa posterior
Atrofia Cortical			
Atrofia Subcortical			
Sustancia blanca			
Lesiones parenquimatosas			
Lesiones Subaracnoideas			
Meninges			
Atrofia			
Otros hallazgos			
Manifestaciones Neurológicas			

ANEXO (1)

22. GRAFICA DE GANT

Planeación y realización

	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
<i>Redacción de protocolo.</i>							
<i>Presentación al comité y aprobación</i>							
<i>Concordancia</i>							
<i>Captura de datos</i>							
<i>Análisis estadísticos de resultados</i>							
<i>Redacción de tesis</i>							
<i>Publicación y presentación de tesis</i>							

23.- BIBLIOGRAFÍA

1. Juan Manuel Mejía-Aranguré, M, en C., et al. **Incidencia de las leucemias agudas en niños en la ciudad de México, de 1982 a 1991.** *Salud pública de México/vol. 42, no. 5, Septiembre-Octubre de 2000:431-437.*
2. Ernest Beutler, et al; **Williains Hematology.** *Sixth Edition. McGraw-Hill. 2001:489-544.*
3. Gomez Almager D. **Tratamiento de las Leucemias Linfoblásticas Agudas. Temas selectos de Medicina Interna,** *Interamerica/MC Graw-Hill; México 1993:240-262.*
4. Philip A. Pizzo., David G. Poplack. **Principles and practice of PEDIATRIC ONCOLOGY.** *Fourth edition., Philadelphia USA, 2002:1141-1183.*
5. Elida Vazquez, MD; et al. **Neuroimaging in Pediatric Leukemia and Lymphoma: Differential Diagnosis.** *RadioGraphics 2002; 22:1411-1428.*
6. Juan Games Eternod, Jaime L. Palacios Treviño. **Introducción a la pediatría,** *Editores Mendez; sexta ed. 1998:536.*
7. Price RA., et. al. **The central nervous system in childhood leukaemia. I The arachnoid.** *Cancer 1973;31:520-533.*
8. Bosch EP, et al. **Computerized tomography in progressive multifocal leucoencephalopathy.** *Arch. Neurolo. 1976; Vol 33. March.*
9. West RJ., et. al. **Factors in pathogenesis of central nervous system leukaemia.** *British Med. J. 1972;3:311-314.*
10. Mastrangelo R., et al. **Chromosomes in the spinal fluid. Evidence for mestastatic origin of meningeal leukemia.** *Blood 1970;35:227.*
11. Kappers JA. **Structural and functional changes in the telencephalic choroids plexus during human oncogenesis.** *Foundation Symposium on the Cerebrospinal Fluid. Production, circulation and absorption Boston: Little, Brown 1958:5.*
12. Nyland H., et. al. **Fc receptors on microglial lipophages in multiple esclerosis.** *N. England J.Med. 1980;302:120.*
13. Fritz RD., et. al. **The association of fatal intracranial hemorrhage and “Blastic Crisis” in patients with acute leukemia.** *N.E.J.M. 1959;261:59-64.*
14. Bleyer WA., et. al. **Biology and pathogenesis of CNS leukemia.** *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology 1989; 11(1):57-63.*

15. Rosalyn P. Porter, Sue C. Kaste., et. al. **Imaging findings of recurrent acute lymphoblastic leukemia in children and young adults, with emphasis on MRI.** *Pediatr Radiol* (2004) 34:400-408.
16. Claudio Sandoval., et al. **Neurotoxicity of Intrathecal Methotrexate: MR Imaging Findings.** *AJNR Am J Neuroradiol* 24:1887-1890, October 2003.
17. Haykin ME., et al. **Diffusion-weighted MRI correlates of subacute methotrexate-related neurotoxicity.** *Journal of Neuro-Oncology* (2006) 76: 153-157.
18. Avinoam Shuper; et al. **Methotrexate Treatment Protocols and the Central Nervous System: Significant Cure With Significant neurotoxicity.** *Journal of Child Neurology; Sep 2000; 15,9: 573-580.*
19. Reinin Asato, D.Med.SC., et al. **Nuclear Magnetic Resonance Abnormalities of the cerebral White Matter in Children with Acute Lymphoblastic during and after Central Nervous System Prophylactic treatment with Intrathecal Methotrexate.** *CANCER* October 1, 1992, Volumen 70, No.7:1997-2004.
20. Brian E. Moore, MD; et al. **Methotrexate-Related Nonnecrotizing Multifocal Axonopathy Detected by B-Amyloid Precursor Protein immunohistochemistry.** *Arch Pathol Lab Med-Vol 126, January 2002:79-81.*
21. Crystal A Moore-Maxwell., et al. **Chemotherapy-induced toxic leukoencephalopathy causes a wide range of symptoms:a series of four autopsies.** *Modern Pathology* (2004) 17: 241-247.
22. W. Küker., et al. **Transient encephalopathy after intrathecal methotrexate chemotherapy: diffusion-weighted MRI.** *Journal of Neuro-Oncology* (2005)73:47-49.
23. Selin Aytac., et al. **Acute and long-term neurologic complications in children with acute lymphoblastic leukemia.** *Journal of Pediatrics; Jan-Mar 2006; 48:1-7.*
24. L.Porto., et al. **Central nervous system imaging in childhood leukaemia.** *European Journal of Cancer* 40 (2004) 2082-2090.
25. SW Van Gool., et al. **Disease and treatment-related elevation of the neurodegenerative marker tau in children with hematological malignancies.** *Leukemia* (2000) 14, 2076-2084
26. P. Zubizarreta., et. al. **Efectos adversos y complicaciones agudas de la quimioterapia intratecal.** *Medicina Infantil* 1997 IV:16-20.