



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

**CARACTERÍSTICAS AL DIAGNOSTICO DE 315
PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLÁSTICA TRATADOS EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

O N C O L O G Í A P E D I Á T R I C A

P R E S E N T A

DRA. FLOR ESTELA DÁVALOS HERNÁNDEZ

TUTOR DE TESIS

DRA. AURORA MEDINA SANSÓN



**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**

Instituto Nacional de Salud

65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA
Salud para las Nuevas Generaciones

MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2009



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**

**CARACTERÍSTICAS AL DIAGNOSTICO DE 315
PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLÁSTICA TRATADOS EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. FLOR ESTELA DÁVALOS HERNÁNDEZ

Vo. Bo. TUTOR DE TESIS

Dra. Aurora Medina Sansón

MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2009

INDICE

1.- INTRODUCCION.....	4
2.- MARCO TEORICO.....	5
3.-PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	18
4.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
5.-JUSTIFICACION.....	19
6.-OBJETIVO GENERAL.....	20
7.-OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	20
8.-METODOLOGIA.....	21
9.-RESULTADOS.....	22
10.-DISCUSION.....	26
11.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	29

AGRADECIMIENTOS.

A mi familia, por su apoyo incondicional.

A Cristian por ser el apoyo en todo momento.

A Samantha por acompañarme desde el vientre y ahora en persona, por darle sentido a lo que hago y porque quien estoy aquí, gracias por hacer mi vida completa y feliz, gracias por tu paciencia y por compartir el tiempo de mami con otras personas.

A la Dra. Medina por su confianza y por su apoyo durante la residencia.

INTRODUCCION.

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) es la neoplasia maligna más frecuente en edad pediátrica, representa el 25% de todas las neoplasias malignas en niños.

En México constituye la primera causa de cáncer en menores de 15 años, ocupa la segunda causa de muerte en la edad pediátrica y se ha visto un incremento en su incidencia en los últimos años (1). El pronóstico de esta neoplasia ha mejorado significativamente en las últimas décadas. A principios de los años 50's, las tasas de supervivencia eran del 10% y a partir de los años 60's, con la introducción de quimioterapia combinada y el advenimiento de la radioterapia, las tasas de supervivencia libre de evento a 5 años son cercanas al 80% (2).

El objetivo actual del tratamiento es incrementar las tasas de supervivencia con menor cantidad de secuelas. Actualmente el tratamiento es adaptado al riesgo, el cual se determina al diagnóstico y al inicio del tratamiento con base en datos clínicos, de laboratorio y de respuesta temprana al tratamiento.

MARCO TEORICO.

Definición.

Las leucemias linfoblásticas agudas constituyen un grupo de neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación y expansión clonal de células linfoides inmaduras o linfoblastos, ocasionada por mutaciones que determinan alteraciones en la proliferación y diferenciación celular

Epidemiología.

Las leucemias agudas son el cáncer más común de la edad pediátrica, constituyen 25-30% de todas las neoplasias malignas de los niños. Se estima que en los Estados Unidos se diagnostican anualmente alrededor de 4900 casos, lo que representa una incidencia de 29.2 a 30.9 por millón de habitantes menores de 15 años (3, 4). Su pico de incidencia se encuentra entre los 2 y 5 años de edad, es discretamente más frecuente en niños que en niñas 1.3:1.0 y más común en países industrializados. (1, 2, 3)

Leucemogénesis

Durante de la hematopoyesis normal, las poblaciones linfoides presentan diversos rearrreglos en las inmunoglobulinas o receptores de células T. Este proceso puede ocurrir de manera anormal dando lugar a cambios genéticos que pueden eventualmente resultar en expansión clonal, con el consecuente desarrollo de una leucemia aguda linfoblástica (5).

Clasificación

La clasificación actual de las leucemias incluye criterios morfológicos, inmunofenotipo, y características citogenéticas y tiene el propósito de definir categorías con características clínica y biológicamente comunes.

En términos generales, las Leucemias se clasifican en agudas y crónicas, y de acuerdo al linaje en linfoides y mieloides. En niños, las leucemias agudas son las más frecuentes y representan 97-99%, mientras que las crónicas ocurren sólo en 1 a 3% de los casos. Dentro de las leucemias agudas, las linfoblásticas son cuatro veces más comunes que las de estirpe mieloide.

Clasificación Citomorfológica

La clasificación de la FAB (French-American-British Cooperative Group), fue diseñada a finales de la década de los 70's, se basa en hallazgos morfológicos y divide a las LAL en tres subtipos morfológicos.

El 85 % de los niños con Leucemia Aguda Linfoblástica presentan el subtipo morfológico L1, el 14% presenta el subtipo L2 y solamente el 1% presenta el subtipo L3 (6). El Cuadro 1 detalla las características de cada uno de estos subtipos.

Cuadro 1. Clasificación Citomorfológica de la FAB.

Subtipo	L1	L2	L3
Tamaño de las células	Predominantemente pequeñas	Grandes, heterogéneas	Grandes homogéneas
Cromatina Nuclear	Homogénea en todos los casos	Variable; heterogénea en la mayoría de los casos	Finamente desenrollada y homogénea
Forma del núcleo	Regular; ocasionalmente hendido o indentado	Irregular hendido, la indentación es común	Regular oval o redondeado
Nucleolo	No visible o pequeño discretamente más vesicular	Presentes en Uno o mas y son prominentes	Prominentes, uno o mas
Cantidad de citoplasma	Escaso	Variable; moderado a abundante	Moderadamente abundante
Basofilia del citoplasma	Escasa a moderada; relativamente intensa	Variable; es profunda algunas veces	Muy profunda
Vacuolas citoplasmáticas	Variable	Variable	Casi siempre prominentes

Clasificación Inmunobiológica

La hematopoyesis es un complejo proceso en el que las células sanguíneas expresan de manera coordinada antígenos nucleares, citoplásmicos y de superficie que les confieren características y funciones que son determinantes para la diferenciación y maduración. La mayoría de las células leucémicas comparten características con los progenitores normales. La clasificación inmunobiológica se establece empleando un panel de anticuerpos asociados a linaje y que se basa en las secuencias normales de maduración.

A principios de los 70's, cuando los marcadores de superficie fueron introducidos, se describieron tres inmunofenotipos células B, células T y células no B no T. Actualmente se cuenta con un panel de anticuerpos mucho más extenso, y por citometría de flujo es posible detectar origen B o T.

Para las células B hay cuatro etapas de maduración: pre B temprana (o pro B), pre B, pre B transicional (o pre B tardía) y B madura. Los marcadores para células pre B tempranas incluyen CD 19, CD 22, CD10 y deoxinucleotidil transferasa terminal (TdT).

Las células pre B representan cerca del 25% de los casos de LLA, en este caso el inmunofenotipo se define por la expresión de cadenas pesadas de inmunoglobulinas en el citoplasma, pero no en la superficie. Estas células expresan además CD 19, CD 22 y CD 79a. Mas del 95% de las células pre B expresan CD10 y TdT, pero solamente dos terceras partes expresan CD34.

Las células pre B transicionales expresan cadenas pesadas citoplasmáticas y de superficie sin cadenas ligeras ? ó ?. Los blastos expresan CD10, usualmente TdT y algunas veces CD34.

Las leucemias de células B representan 2 al 4% de los casos de LAL, y los blastos expresan cadenas pesadas y ligeras ? y ? de inmunoglobulinas de superficie. Este inmunofenotipo se correlaciona en la mayoría de los casos con el subtipo morfológico L3. La célula expresa CD19, CD22, CD20 y frecuentemente CD10 y CD23. El hallazgo característico es la traslocación recíproca del Cr 8 con algún cromosoma que contenga genes de Inmunoglobulinas, y se incluyen t(8;14)(q24;q23), t(2;8)(p12;q24) y la t(8;22)(q24;q11) que involucra el rearrreglo de el gene c-MYC.

El linaje T expresa CD7 de superficie y CD3 citoplasmático. Más del 90% de las células T expresan CD2, CD5 y TdT. Este linaje se ha dividido en tres estadios de maduración: temprano CD7, CD3 citoplasmático; común cCD3, CD4, CD8, CD1, y tardío CD3 de

superficie, CD4 y CD8. Pueden expresar receptor de células T (TCR), los TCR α y β se encuentran en el citoplasma, la mayoría de los casos con CD3 de superficie expresan TCR en forma de $\alpha\beta$ y una minoría expresa las formas TCR $\gamma\delta$ (7).

Clasificación Citogenética

Las alteraciones cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales, tienen importancia pronóstica y es posible detectarlas en un número considerable de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica.

Las alteraciones numéricas incluyen la hiperdiploidia que se define como un número de cromosomas mayor de 47 por célula, hay copias adicionales de cromosomas completos y se presenta en 20 a 25% de los casos de LAL de precursores B, pero raras veces en los casos de LAL de células T. Se distingue la hiperdiploidia de 47 a 50 y de más de 50 cromosomas con un índice de DNA mayor de 1.16, (7). La hiperdiploidia se puede evaluar midiendo el contenido celular de DNA (índice de DNA) o mediante cariotipo. Esta alteración cromosómica generalmente se presenta en casos de pronóstico favorable (1-9 años de edad, con cuentas bajas de leucocitos (8).

La hipodiploidia se define como la presencia de menos de 46 cromosomas, se presenta en menos del 1% de los niños con LAL y se asocia con pobre respuesta al tratamiento (9).

Se han identificado en forma consistente una serie de alteraciones estructurales, que pueden ser translocaciones, deleciones, etc. Estas alteraciones cromosómicas recurrentes se pueden detectar en un número substancial de casos de LAL pediátrica, las más comunes incluyen la $t(12:21)(p12;q22)$ que se asocia con buen pronóstico, la $t(9:22)(q34;q11)$ o Cromosoma Philadelphia, la $t(4:11)(q21;q23)$ que es característica de la leucemia del lactante, otros rearrreglos en el cromosoma 11q23, que se asocian con leucemias de linaje mixto y la $t(1:19)(q23;p13)$. El Cuadro 2 describe algunas características particulares de estas traslocaciones.

Cuadro 2. Traslocaciones recurrentes en Leucemia Aguda Linfoblástica en niños

TRASLOCACION	PROTEÍNA DE FUSIÓN	INMUNOFENOTIPO	FRECUENCIA	PRONÓSTICO
t(12:21)(p12;q22)	<i>TEL-AML1</i>	pre B	25%	Bueno
t(1:19)(q23;p13)	<i>E2A-PBX1</i>	pre B	6.5%	Malo
t(9:22)(q34;q11)	<i>BCR-ABL</i>	pre B	3%	Pobre
t(4:11)(q21;q23)	<i>MLL-AF4</i>	pre B	5%	Pobre

Cuadro Clínico

La presentación clínica de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica es el reflejo de la proliferación de los blastos leucémicos en la médula ósea y de la infiltración a órganos extramedulares.

En la médula ósea la proliferación de las células leucémicas interfiere con la hematopoyesis normal y las citopenias son la principal casusa de la sintomatología característica de esta entidad. La anemia causa fatiga, astenia y adinamia y cuando es severa puede ocasionar letargia y disnea. La trombocitopenia es la principal causa de sangrado, que generalmente se presenta en piel y mucosas y cuando es severa puede poner en peligro la vida, como en el caso de la hemorragia intracraneal. La neutropenia predispone a infecciones de repetición y si es profunda puede condicionar infecciones severas.

La fiebre se presenta por la liberación de citocinas pirógenas liberadas por los blastos leucémicos, como la Interleucina 1, interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral, o bien como consecuencia de infecciones relacionadas con neutropenia.

El dolor óseo es debido a la infiltración del periostio por células leucémicas y puede

acompañarse de aumento de volumen en las articulaciones por lo que en ocasiones se confunde con enfermedades reumáticas como artritis reumatoide juvenil, lo que puede retrasar el diagnóstico de la LAL (10).

Los blastos leucémicos pueden infiltrar órganos extramedulares, con mayor frecuencia hígado, bazo, timo y ganglios linfáticos.

El examen físico de los pacientes con leucemia puede revelar palidez, petequias, hemorragia de mucosas, gingivorragia, epistaxis linfadenopatías y hepatoesplenomegalia.

La infiltración al sistema nervioso central ocurre hasta en 5% de los pacientes con LAL al diagnóstico, la forma más frecuente es la infiltración meníngea, pero puede presentarse en parénquima o pares craneales. El estado del Sistema Nervioso Central se ha clasificado en SNC 1 a 3 con base en los hallazgos citoquímicos y por citocentrifugación del LCR, y a la afección de pares craneales (11). Las características de cada uno se describen en el cuadro 3.

Cuadro 3. Estado de Sistema Nervioso Central al diagnóstico de LAL

ESTADO DEL SNC	HALLAZGOS EN LCR
SNC-1	No evidencia de blastos en líquido
SNC-2	Menos de 5 leucocitos/ul con blastos
SNC-3	Más de 5 leucocitos/ul con blastos o parálisis de pares craneales.

Características de Laboratorio

Los exámenes de laboratorio incluyen biimetría hemática y un perfil bioquímico amplio. La Biimetría Hemática puede mostrar cifras normales de Hemoglobina, leucocitos y plaquetas, sin embargo lo característico es encontrar anemia, trombocitopenia y leucopenia o leucocitosis.

La mayor parte de los pacientes presentan al diagnóstico una cifra de Hb en el rango de 7 a 11 g/dL y con menor frecuencia la hemoglobina es normal.

Lo más común es encontrar una cifra de leucocitos mayor a 10,000, y la hiperleucocitosis se ha descrito característicamente en pacientes con LAL de inmunofenotipo T.

La cifra de plaquetas mas frecuentemente descrita en la literatura, se encuentra entre 20,000 y 99,000 por milímetro cúbico (5, 12).

Las alteraciones metabólicas mas comunes son las relacionadas con el Síndrome de Lisis Tumoral, cuya triada clásica incluye hiperuricemia, hiperfosfatemia, e hipokalemia y en algunas ocasiones hipocalcemia.

La actividad de la Deshidrogenasa láctica se encuentra incrementada en los pacientes con LAL. El incremento de la enzima se ha relacionado con carga tumoral alta y cuenta de leucocitos mayor de 50,000 (13).

Factores Pronósticos y Definición de Riesgo

A pesar del tratamiento actual, 20 a 25% de los pacientes presentarán recaída en algún momento de la evolución. La mayor parte de las recaídas ocurren durante el tratamiento o en los dos años que siguen a la suspensión electiva, sin embargo se han reportado recaídas 10 años después del diagnóstico.

Se han descrito factores de riesgo para recaída, la mayoría de los cuales se establecen al diagnóstico e incluyen variables del huésped como la edad; de la leucemia, como la cuenta de leucocitos, alteraciones citogenéticas e inmunofenotipo, y de respuesta al tratamiento.

Los factores independientes más importantes para definir alto riesgo de falla a tratamiento son la edad menor de 1 año y mayor de 10 años y la cuenta de leucocitos mayor de 50,000, mm³ (14).

Edad

La edad al momento del diagnóstico es un factor pronóstico independiente, de gran importancia pronóstica y refleja las características biológicas de la LAL subyacentes en los diferentes grupos de edad.

Los niños menores de 1 año tienen riesgo particularmente alto de falla al tratamiento, y dentro de este grupo los menores de 6 meses son los de más pobre respuesta (15).

Esto debido a la asociación con alteraciones en el gen MLL en la banda 1q23, el cual se presenta con mayor frecuencia en menores de 2 años.

Los niños de 1 a 9 años tienen un resultado más favorable en comparación con los niños menores o mayores.

Sexo

El pronóstico en las niñas con LAL es ligeramente mejor que en los niños, y una de las razones de porque las niñas tienen mejor pronóstico que los niños se debe a los episodios de recaídas testiculares (16).

Morfología.

El pronóstico en cuanto a morfología ha sido asociado en el subtipo L1 a una alta tasa de remisión en la inducción, y mejor sobrevida que el subtipo L2. El subtipo L2 parecía ser un factor indicativo de pobre pronóstico, sin embargo actualmente ha perdido su

validez ya que se encuentran factores pronósticos de mayor peso como lo son edad, sexo, y cuenta de leucocitos al diagnóstico. Dentro de la clasificación morfológica de la FAB la L3 es la que se asocia a peor pronóstico (17).

Alteraciones citogenéticas.

Las alteraciones estructurales, de importancia pronóstica se describen a continuación.

La t(12;21), TEL-AML1, es la fusión del gen TEL localizado en el cromosoma 12, con el gene AML1 (CBFA2) en el cromosoma 21. Se puede detectar en 20 al 25% de los casos de LLA de precursores B, pero es raro observarla en LLA de células T (4, 18) Los pacientes con t(12;21) generalmente se encuentran en rango de edad de 2 a 9 años.

Los pacientes con fusión TEL-AML1 generalmente tienen buenos resultados, a pesar de que exista polémica en cuanto a la tasa de curación final es realmente superior a la de los otros pacientes con LLA de precursores B (19).

El cromosoma Philadelphia t(9;22) esta presente en aproximadamente el 4% de los casos de pacientes pediátricos con LAL, y confiere un pronóstico desfavorable, sobre todo cuando se relaciona con una cuenta de leucocitos alto, o bien con mala respuesta o respuesta tardía al tratamiento (20). El cromosoma Philadelphia se asocia a pacientes mayores con LAL de células de precursores B y una cuenta alta de leucocitos.

Los rearrreglos en el gen MLL (11q23) se presenta alrededor del 6% de los casos de LAL en la edad pediátrica, y generalmente están ligados a un aumento en el riesgo de no responder al tratamiento (4). La t(4;11) es el rearrreglo mas común relacionado con el gen MLL en niños con LAL y se presenta en 4% de los casos. En caso de presentarse en lactantes generalmente se asocia a una cuenta de leucocitos alta al diagnóstico, con mayor probabilidad de involucro de SNC y con pobre respuesta al tratamiento (21).

La t(1;19) se encuentra aproximadamente en 5 al 6% de los casos de LAL en la edad pediátrica, y se refiere a la fusión del gen E2A en el cromosoma 19 a el gen PBX1 en el cromosoma 1. Se puede presentar como una translocación balanceada o desbalanceada, y se relaciona con células leucémicas de precursores B (con inmunoglobulina citoplasmática positiva). Se relaciona al inicio con mala respuesta al tratamiento con antimetabolitos (22). Los estudios demuestran que el mal pronóstico mejora con intensificación de la terapia (23).

Enfermedad Mínima Residual

La remisión es considerada por criterios morfológicos en los cuales la presencia de blastos en menos del 5% en aspirado de médula ósea y en algunos pacientes son detectadas un pequeño numero de células leucémicas residual, son detectables en algunos pacientes cuando son utilizados métodos sensibles para inmunofenotipo y molecular. La detección de la enfermedad mínima residual (EMR) puede identificar a pacientes con alto riesgo de recaer y así dar una oportunidad para otorgar una terapia adaptada al riesgo. Se han descrito dos métodos efectivos para evaluar EMR y son la citometría de flujo, y la amplificación de los genes receptores de antígeno por la reacción en cadena de la polimerasa, la citometría de flujo tiene ventaja sobre la PCR, porque tiene la capacidad de eliminar las células apoptóticas y permite la cuantificación directa de las células blanco. La sensibilidad de la EMR por citometría de flujo es la detección de una célula anormal en 10,000 células (0.01% o 10^{-4}) (24).

Existen otros factores pronósticos no identificables al diagnóstico, como son la disminución en la cifra de blastos en sangre periférica después de 7 días de tratamiento con esteroide, la respuesta en médula ósea al día 14 y el nivel de enfermedad mínima residual al final de la inducción. El cuadro 3 detalla los factores de riesgo hasta ahora descritos, aunque no todos ellos tienen valor como factores independientes para la definición de riesgo.

Cuadro 3. Estratificación de la leucemia linfoblástica aguda por grupos de riesgo

CARACTERISTICA	ALTO RIESGO	BAJO RIESGO
Edad	<1 año y > 10 años	2 a 9 años
Sexo	masculino	Femenino
Raza	Hispanos y negros	Blancos
Cuenta leucocitaria	> 50,000/ul	Menos de 50,000/ul
Morfología FAB	L3	L1,L2
Masa mediastinal	positiva	Negative
Imunofenotipo	Células T, B maduras	Células pre B, y tempranas
Visceromegalias	Rebasan línea umbilical	No grandes
Cuenta plaquetaria	Menor de 50,000/ul	Mayor de 50,000/ul
SNC	Infiltrado	No infiltrado
Citogenética	Translocación de alto riesgo	Translocación bajo riesgo
Respuesta al tratamiento con esteroide	Mas de 1000 blastoS absolutos al día 8	Menos de 1000 blastos al día 8
Respuesta a la inducción	Mayor al día 28	Antes del día 28

La identificación de todos estos factores ha facilitado la estratificación de los pacientes y ha permitido ajustar la intensidad del tratamiento al grupo de riesgo. Al reducir el número de fármacos y en algunos casos las dosis y duración del las muertes por toxicidad y las secuelas relacionadas con el tratamiento. De igual manera, la intensificación del tratamiento en casos de pobre pronóstico, reduce las fallas debidas al desarrollo de resistencia a fármacos antineoplásicos (12).

Existen características clínicas y de laboratorio que no determinan riesgo de falla al tratamiento, pero que contribuyen a la morbi-mortalidad temprana y que impactan directa o indirectamente en las tasas de supervivencia. Estas características incluyen la presencia de alteraciones metabólicas como el síndrome de lisis tumoral y la hipercalcemia, alteraciones en la coagulación, procesos infecciosos y alteraciones en el estado nutricional, particularmente desnutrición.

En el Hospital Infantil de México, los recursos diagnósticos para la estratificación de los pacientes se han incrementado en las últimas dos décadas. A principios de los 90's se introdujo el uso de anticuerpos monoclonales en la evaluación diagnóstica inicial y pocos años más tarde el estudio citogenético y molecular. Lo anterior ha permitido mejorar la estratificación de nuestros pacientes e incrementar las tasas de supervivencia.

Por otra parte hemos logrado también una disminución en las tasas de muerte durante la inducción. A finales de la década de los 90's la cifra alcanzaba 11% y actualmente se encuentra alrededor del 5%. Esto se ha logrado al menos en parte gracias a la identificación y manejo oportuno de factores de riesgo de muerte temprana.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuales son las características clínicas y de laboratorio de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica al diagnóstico en los pacientes tratados en Hospital Infantil de México Federico Gómez?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La leucemia Aguda Linfoblástica constituye la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica. En el Hospital Infantil de México recibimos anualmente alrededor de 100 casos nuevos con esta patología, lo que representa una fuente muy valiosa de información. Sin embargo, desconocemos con precisión datos elementales como las características al diagnóstico de nuestra población.

JUSTIFICACION.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez se reciben entre 100 y 120 casos nuevos de Leucemia Aguda Linfoblástica cada año, sin embargo, a pesar de ser la neoplasia maligna más frecuente, no contamos con información precisa en lo que respecta a características demográficas, de presentación clínica, subtipos morfológicos, características inmunobiológicas y moleculares de nuestros pacientes al momento de la presentación.

Las características al diagnóstico son en sí mismas factores pronósticos y constituyen información indispensable para la estratificación de los pacientes, asignación de riesgo, definición pronóstica y planeación del tratamiento.

Conocer las características clínicas al diagnóstico de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica tratados en el Hospital Infantil de México, permitirá identificar aspectos individuales de nuestra población, definir necesidades y realizar una mejor planeación tanto de recursos como de estrategias terapéuticas, con base en datos precisos.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas y de laboratorio que presentan los pacientes con LLA en el HIMFG al diagnóstico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Describir la edad de presentación mas frecuente de pacientes con diagnostico de LAL

Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de LAL

Describir el patrón de inmunofenotipo mas frecuente en los pacientes con diagnóstico de LAL.

Describir las alteraciones citogenéticas mas frecuentes en los pacientes diagnostico de LAL.

Identificar lugar de origen de los pacientes con LAL que acuden al HIMFG.

METODOLOGIA.

Diseño del estudio

Serie de Casos

Material y Métodos.

Revisión retrospectiva de expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica diagnosticados en el Hospital Infantil de México en el periodo comprendido de Enero 2003 a Diciembre 2007.

Criterios de inclusión.

- Diagnostico de certeza de Leucemia Aguda Linfoblástica basado en hallazgos morfológicos, inmunofenotipo y/o estudio citogenética y molecular
- Ningún tratamiento antineoplásico previo

Criterios de exclusión

Información insuficiente (expedientes incompletos)

Análisis estadístico.

Se realizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. incluyendo frecuencias y porcentajes medias, medianas, rangos y desviaciones estándar de las variables analizadas.

RESULTADOS.

Se revisaron retrospectivamente los expedientes clínicos pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica diagnosticados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido de enero 2003 a diciembre 2007.

En el periodo de tiempo revisado, encontramos un total de 490 casos con este diagnóstico, de los cuales, 104 no fueron incluidos en este análisis por no contar con información suficiente.

De los 315 pacientes incluidos, 182 eran de sexo masculino y 133 femenino (relación M: F 1.3:1)

En cuanto a la distribución por edad, se dividió a los pacientes en tres grupos: menores de 1 año que fueron 19 pacientes (6%); de 1 a 10 años encontramos 219 casos (69.5%); y mayores de 10 años, 77 pacientes (24.4%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 8, con una media de 6.2 años.

Las manifestaciones clínicas más comunes fueron fiebre en 232 casos (73.7%), palidez en 170 (54%), hemorragia en 115 (36%), dolor óseo en 102 (32%), dolor articular en 110 (35%), astenia y adinamia en 186 (60%).

Se encontraron linfadenopatías en 176 casos (55%), hepatoesplenomegalia en 188 casos (59%) y se demostró masa mediastinal en la radiografía de tórax en 41 casos (13%). La tabla 1 resume las características de estos 315 pacientes al momento del diagnóstico.

CARACTERÍSTICA	No (%)
Fiebre	232 (73.7%)
Dolor óseo	102 (32.4%)
Dolor articular	110 (35%)
Síndrome Hemorrágico	115 (36.5%)
Astenia/adinamia	170 (60%)
Hepatoesplenomegalia	188 (59.7%)
Masa Mediastinal	41 (13%)
EDAD	
< 1 año	19 (6%)
1 a 9 años	219 (69.5%)
>10 años	77 (24.4%)
SEXO	
Masculino	182 (57.8%)
Femenino	133 (42.2%)
Relación M:F	1.3:1
Infiltración a SNC	
Positivos	14 (4.4%)
MORFOLOGIA	
L1	179 (56.8%)
L2	136 (43.2%)
INMUNOFENOTIPO	
Células T	44 (14%)
Precursores de células B	227 (72%)
ALTERACION CITOGENETICA (en 141 casos)	
Negativa	53 (37.5%)
t (1:19)	28 (19.8%)
t (12:21)	34 (24.1%)
t (4:11)	19 (6%)
t (9:22)	7 (4.9%)

Características al diagnóstico de 315 pacientes con LAL tratados en el Hospital Infantil de México

En la biometría hemática se encontraron cifras de leucocitos menores de 10,000 en 105 casos (33.3%); leucocitosis en 54 (17%), con hiperleucocitosis en 25 de ellos (8%); la cifra de hemoglobina fue menor de 7 gr/dl en 171 pacientes (54.3%), se encontró entre 7.1 y 10 gr/dl en 106 casos (33.7%) y mayor de 10 en 38 (12.1%). la cuenta de plaquetas fue menor de 10,000 en 68 casos (21.6%), de 50,000 a 100,000 en 97 casos (30.8%) y mayor de 100,000 en 51 (16.2%).

Se encontró elevación de ácido úrico en 54 casos (17%), las cifras de Creatinina se encontraron por arriba de 1.0 en 36 casos (11.4%), se presentó Hipercalemia en 5 casos, hipercalcemia en 25 (7.9%), hiperfosfatemia en 12 (3.8%), DHL, de 100 a 500 UI/ml en 191 casos (60.7%), de 500 a 1000 UI/ml en 52 casos (16.5%) y mayor de 1000 en 72 pacientes (22.9%).

Todos los casos se clasificaron inicialmente con base en los criterios citomorfológicos de la FAB. El subtipo morfológico fue L1 en 179 casos (56.8%) y L2 en 132 (43.2%).

Se realizó inmunofenotipo en 282/315 pacientes (89.6%); 227 casos (72%) tuvieron LAL de precursores de células B, 44 (14%) de células T y en 11 casos (3.5%), se trató de una leucemia bifenotípica.

Se practicó estudio citogenético a 141 de los 315 pacientes (44.8%), encontrando alteraciones cromosómicas estructurales en 88/141 (62.4%), que fueron t(12:21) en 34 (24%), t(1;19) en 28 (19.8%), t(4;11) en 19 (13.4%) y t(9; 22) en 7 (4.9%).

Se encontró Líquido cefalorraquídeo positivo al diagnósticos en 14 casos (4.4%).

La tabla 2 muestra los hallazgos de laboratorio, inmunofenotipo y citogenéticos de estos 315 pacientes al momento del diagnóstico.

HALLAZGO	No (%)
Blometría Hemática	
Hemoglobina	
< 7gr/dl	171 (54.3%)
7-10 gr/dl	106 (33.7%)
mayor de 10	38 (12.1%)
Leucocitos	
< 10,000/dl	105 (33.3%)
10- 49,000/dl	131 (41.6%)
Mayor de 50,000/dl	54 (17.1%)
Mayor de 100,00/dl	25 (7.9%)
Plaquetas	
< 20,000/dl	68 (21.6%)
20-99,000/dl	196 (61.2%)
Mas 100,000/dl	51 (16.2%)
Metabólicos	
Hiperuricemia	54 (17.1%)
Hiperfosfatemia	12 (3.8%)
Hiperkalemia	9 (1.6%)
Hipercalcemia	3 (0.95%)
DHL (mayor 1000UI/ml)	72 (22.3%)

Tabla 2. Hallazgos de laboratorio de 315 pacientes con LAL tratados en el Hospital Infantil de México

DISCUSION

La Leucemia Aguda Linfoblástica es la neoplasia maligna más frecuente en la población pediátrica, su alta incidencia ha permitido incluir a miles de pacientes en los protocolos de diversos grupos internacionales y generar el conocimiento que ha llevado a obtener las tasas de supervivencia actuales de 70 a 80%.

Uno de los logros de mayor impacto en esta neoplasia ha sido la identificación de características clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico que predicen el riesgo de falla a tratamiento y permiten estratificar a los pacientes e individualizar la intensidad de la terapia antineoplásica en función de este riesgo.

La mayor parte de las características clínicas y de laboratorio encontradas en el análisis de estos 315 pacientes con diagnóstico de LAL tratados en nuestra institución son semejantes a las descritas en la literatura mundial, sin embargo encontramos también diferencias importantes que abren nuevos cuestionamientos para futuras investigaciones en cuanto a características particulares de nuestra población.

En nuestro análisis encontramos una alta proporción de casos de alto riesgo, el 67.3% de pacientes correspondieron a alto riesgo al diagnóstico y sólo 32.7 a riesgo estándar, cifra que contrasta con lo descrito por varios grupos, que han encontrado una proporción prácticamente inversa. Los protocolos de St. Jude han reportado una mayor incidencia de pacientes de riesgo estándar o habitual y en menor porcentaje de alto riesgo. El grupo BFM utiliza considera los mismos factores de riesgo, aunque la estratificación es diferente y se base en un coeficiente de riesgo, cuyos resultados dan lugar a una mayor proporción de pacientes de alto riesgo, sin embargo, al aplicar los criterios del NCI, la mayor parte de estos mismos pacientes pueden ser clasificados como de riesgo estándar; el grupo del Dana Farber reporta una mayor incidencia de casos de alto riesgo, según los criterios de NCI, y sus propios criterios ya establecidos.

En nuestra serie encontramos un 6% de lactantes menores de un año, cifra que es

mayor a la reportada por la mayor parte de los grupos. El BFM reporta sólo 1.6%, el Dana Farber 2% y el grupo de St. Jude 4.3%, tomando en cuenta que los pacientes de este grupo de edad son los de peor pronóstico, es de esperar que una mayor proporción de estos casos impacte en las tasas de supervivencia. Por otra parte nuestra mayor proporción de pacientes con LAL a esta edad genera preguntas en cuanto a la patogénesis de la leucemia en nuestro medio.

En lo referente a cuenta de leucocitos el mayor porcentaje de pacientes se presentó en el rango de 10,000 a 50,000, seguido por una cuenta menor de 10,000 células por mm^3 . El POG reporta una mayor frecuencia de pacientes con cifras de leucocitos menores de 10,000 células mm^3 e hiperleucocitosis en 5.6% de los casos. El grupo del Reino Unido encontró en el estudio UKALLXI en el que se incluyeron 2090 pacientes 252 casos de hiperleucocitosis (12%), cifras que se aproximan a las encontrados en nuestro análisis donde encontramos 7.9% de casos con leucocitos de más de 100,000/ mm^3 .

En lo que respecta al inmunofenotipo, el patrón observado muestra que la mayoría de los pacientes tienen LAL de precursores de células B, sin embargo la proporción de leucemias de células T que encontramos en esta serie (16%) es un poco mayor a la descrita en la literatura, en donde las cifras generalmente no superan el 12%.

La infiltración primaria a Sistema Nervioso Central encontrada en nuestra serie fue del 4.4%, cifra semejante a la encontrada en los estudios de St. Jude que fue de 3.9% y a la de los protocolos de EORTC que han encontrado un 5.2%, pero menor a la del grupo BFM, que reporta 8.2%.

El perfil de alteraciones citogenéticas que observamos en los 141 casos en quienes se realizó el estudio coincidió con lo previamente descrito en el hecho de que la t(12;21) es la alteración citogenética más frecuente, aunque la proporción que encontramos (34.5%) fue notablemente mayor al 25% reportado, el porcentaje de 5% que observamos para la t(9;22) coincide con el rango descrito en la mayoría de las

series. La diferencia más notable en nuestra serie fue el 13.4% de casos con t(4;11), que contrasta con los hallazgos del Dana Farber, de 0.97%, del POG quienes reportan 0.11% y del UKALL 0.12% de los casos. Esto se correlaciona en parte con la mayor frecuencia de lactantes menores de un año encontrada en nuestra serie.

En análisis previos realizados en nuestro hospital hemos encontrado que la supervivencia libre de evento ha tenido un incremento casi paralelo al obtenido por diversos grupos internacionales, sin embargo, nuestros resultados en términos de SLE de 72% para todos los grupos no alcanzan aun el 80% descrito en países desarrollados. Este trabajo demuestra que nuestra población presenta una mayor proporción de casos con características de muy alto riesgo, incluyendo edad menor de un año con t(4;11) y leucemia de células T.

A futuro será interesante analizar a nivel molecular los factores determinantes de las diferencias encontradas en nuestra población y de igual manera buscar posibles agentes ambientales particulares de nuestro medio implicados en la leucemogénesis.

REFERENCIAS.

- 1.- Abdullaev F, et al Pattern in Childhood Cancer Mortality in Mexico, Archives Medical Research 2000, 31: 526-531.
- 2.- Chessells JM. Recent advances in management of acute leukemia. Archives of Disease Childhood 2000, 82; 438-442.
- 3.- Pui CH, John SD, Pullen J. Childhood Leukemias. New England Journal of Medicine 1995; 332: 1618-1630.
- 4.- Pui CH, Evans WE, Acute Lymphoblastic leukemia. New England Journal of Medicine 1998; 339:605-612.
- 5.- Hoffman; Hematology: Basic Principles and Practice, 4ta Ed. Ch 63.
- 6.- Jan van Eys, Pullen J, The French American British Classification of Leukemia, The Pediatric Oncology Group Experiencie with Lymphocytic Leukemia, Cáncer, 1986, 57; 1046-1051
- 7.- Pui CH, Childhood Leukemias, New England Journal of Medicine , 1995, June 15; 1618-1630.
- 8.- Raimondi SC, Pui CH, Hancock ML, et al, Heterogeneity of hyperdiploid (51-67) childhood acute lymphoblastic leukemia,Leukemia 1996:10; 213-224.
- 9.- Pui CH, Carroll AJ, Raimondi SC, et al: Clinical presentation, karyotypic characterization, and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with near-haploid or hypodiploid less than 45 line. Blood, 1990; 75:1170-1177.
- 10.- Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, et al: Musculoskeletal manifestations in Pediatric Acute Leukemia, Journal of Pediatric Orthopedics 2008:28:20-28.
- 11.- Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. Journal of Clinical Oncology 1996; 14:18-24.
- 12.- Pizzo PA, Poplack DG, et al Principles and Practice of Pediatric Oncology, 5th Ed.Ch 19.
- 13.- Pui CH, Dodge RK, Dahl GV, et al Serum lactic Dehydrogenase level has prognostic value in childhood acute lymphoblastic leukemia, Blood, 1985, 66:778-782.
- 14.- Denman H, et al. Analysis of Prognostic Factors in Acute lymphoblastic Leukemia, Med Ped Oncol 1986, 14, 124:134.

- 15.- Heerema NA, Sather HN, et al: Cytogenetic studies of infantile acute lymphoblastic leukemia: poor prognosis of infants with t(4;11) a report of the Children's Oncology Group. *Leukemia* 13 (5): 679-686, 1999.
- 16.- Pui CH, Boyett JM, et al: Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study, *Journal of Clinical Oncology* 16 (8): 2854-2863, 1998.
- 17.- Lilleyman JS, Hann IM, FAB morphological classification of childhood lymphoblastic leukemia and its clinical importance, *J Clin Pathol* 1986; 39: 998-1000.
- 18.- McLean TW, Ringold S, et al. TEL-AML1 dimerizes and is associated with a favorable outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 88: 4252-4258.
- 19.- Borkhardt A, Cazzaniga G, et al.: Incidence and clinical relevance of TEL-AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian Multicenter Therapy Trials, *Blood* 90 (2): 571-577, 1997.
- 20.- Ribeiro RC, Broniscer A, Rivera GK, et al: Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia in children: durable responses to chemotherapy associated with low initial White blood cells count. *Leukemia* 11(9): 1493-1496, 1997.
- 21.- Pui CH, Frankel LS, et al: Clinical characteristics and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with the t(4;11)(q21q23): a collaborative study of 40 cases. *Blood* 77(3): 440-447, 1991.
- 22.- Crist WM, Carroll AJ, et al: Poor prognosis of children with preB acute lymphoblastic leukemia is associated with the t(1;19)(q23;p13): a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 76(1): 117-122, 1990.