



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

INSUFICIENCIA MEDULAR TRANSITORIA EN LEUCEMIA AGUDA  
LINFOBLASTICA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HEMATOLOGICAS Y  
EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO, EXPERIENCIA  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIATRICA

PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS ANDRADE COLMENERO

ASESORES:

DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA

DRA. NORMA C. LÓPEZ SANTIAGO



MÉXICO, D.F.

2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

INSUFICIENCIA MEDULAR TRANSITORIA EN LEUCEMIA AGUDA  
LINFOBLASTICA, CARACTERISTICAS CLINICAS, HEMATOLOGICAS Y  
EVOLUCION A LARGO PLAZO, EXPERIENCIA  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

DR. JOSE N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA  
TUTOR CLINICO

DRA. NORMA C. LOPEZ SANTIAGO  
MEDICO ADSCRITO SERVICIO HEMATOLOGIA

M. en C. LUISA DIAZ GARCIA  
TUTOR METODOLOGICO

## INDICE

Resumen.....	4
Antecedentes.....	5
Justificación y planteamiento del problema.....	13
Objetivo general y específicos.....	14
Criterios de inclusión y exclusión.....	15
Clasificación de la investigación.....	15
Material y métodos.....	15
Tamaño de la muestra.....	15
Definición operacional de variables.....	16
Análisis estadístico.....	22
Consideraciones éticas.....	23
Resultados.....	24
Discusión.....	38
Conclusiones.....	41
Bibliografía.....	42
Anexo 1.....	45
Anexo 2.....	46
Anexo 3.....	47
Anexo 4.....	48
Anexo 5.....	49
Cronograma de actividades.....	53

## RESUMEN

La leucemia aguda en la infancia de manera usual no presenta dificultad para su diagnóstico, las características de la enfermedad y el examen morfológico de medula ósea son suficientes para confirmar el diagnóstico. Mas sin embargo habrá situaciones donde las manifestaciones clínicas de la enfermedad se encuentran precedidas por un periodo variable de tiempo durante el cual las anomalías hematológicas no son diagnósticas de leucemia. Este periodo denominado insuficiencia medular transitoria (IMT) caracterizado por citopenias aisladas o pancitopenia en sangre periférica y a nivel de medula ósea aplasia o hipoplasia, sin células leucémicas<sup>1</sup>. Periodo habitualmente corto (6 a 30 días), seguido por un periodo de remisión hematológica completa en sangre periférica (promedio 6 meses), que antecede al diagnóstico definitivo de leucemia aguda linfoblástica (LAL). Los reportes en la literatura sitúan esta condición entre 1.3-2.2% de todos los casos de LAL en la infancia<sup>2, 4, 21</sup>. La recuperación hematológica completa dentro de pocas semanas es el preámbulo de la LAL, la terapia con corticosteroides<sup>1, 21, 28, 30</sup> transfusiones<sup>4, 30</sup> e infecciones<sup>5, 28, 31, 35</sup> han sido propuestos como causa de la remisión hematológica, sin embargo en muchos de los casos la remisión se logró sin terapia específica alguna<sup>32</sup>. Los síntomas de la insuficiencia medular se encuentran en relación con las citopenias, anemia, leucopenia y la trombocitopenia que usualmente no es severa, siendo las infecciones y en algunos casos tendencia hemorrágica las principales complicaciones. Los pacientes ocasionalmente presentan linfadenopatía, esplenomegalia y hepatomegalia<sup>20</sup>. Una probable explicación de la patogénesis de la IMT podría ser referido por el efecto de factores exógenos (infecciones o agentes tóxicos) que causan supresión de la medula ósea, otra vertiente refiere el posible rol de ciertas características intrínsecas de las células leucémicas descrito como inhibidor de la hematopoyesis normal, mencionadas las isoferitinas ácidas<sup>16,17</sup>, FNT e ITF<sup>26</sup>. Otra teoría es la evidencia de enfermedad clonal, durante la fase de hipoplasia y recuperación subsecuente que antecieron al desarrollo de LAL<sup>13, 36</sup>. Un punto relevante es que en la mayoría de los casos este periodo suele no ser diagnosticado, en gran medida debido a que se desconoce sus características de presentación, por lo que la revisión de las características clínicas y hallazgos hematológicos brindaría una herramienta al clínico para su diagnóstico oportuno. En el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría se cuenta con la experiencia en el manejo de esta condición por lo que consideramos importante revisar y ajustar las prácticas y compartir la experiencia acumulada a lo largo de su historia ya que existe poca literatura internacional y no se cuenta con publicaciones al respecto en México. Nos planteamos como objetivo el describir la frecuencia de la IMT, características clínicas y hallazgos hematológicos al momento de su diagnóstico, así como su evolución hasta el momento del diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica.

## ANTECEDENTES

La leucemia aguda en la infancia usualmente no presenta dificultad para su diagnóstico, las características clínicas de la enfermedad y el examen de los elementos formes de la medula ósea son casi siempre suficientes para confirmar el diagnóstico de proceso leucémico. Sin embargo, las manifestaciones evidentes de esta enfermedad son precedidas ocasionalmente por un periodo variable de tiempo durante el cual las anormalidades hematológicas no son diagnosticas de leucemia. Este periodo displásico está caracterizado por la depresión de una o más de los elementos formes de la sangre en sangre periférica o bien por una medula ósea hipoplásica o depresión selectiva sin acumulación coincidente de células leucémicas. Aunque el diagnóstico inicial usualmente en pacientes que se presentan con este cuadro que asemeja anemia aplásica, la progresión a un estado leucémico obvio ha sido referido por varios autores en retrospectiva, como “pre-leucemia”<sup>1</sup>.

La pancitopenia transitoria asociada con medula ósea hipoplasia o normocelular, pero sin indicios morfológicos de leucemia puede preceder al diagnostico de leucemia aguda linfoblástica (LAL), seguida de un periodo de recuperación hematológica espontanea o inducida. Los nombres empleados para designar esta condición incluyen insuficiencia medular transitoria (IMT), preleucemia hipoplásica, presentación aplásica de la LAL, preleucemia LAL, pródromo aleucémico LAL y pre-LAL<sup>9</sup>.

Los hallazgos de la IMT preceden en el 2% de todos los casos de LAL en la infancia reportada por Hasle y cols<sup>9</sup>, acorde al 1.3 a 2.2% encontrado en estudios previos<sup>2, 4, 20, 21</sup>. Aunque los casos de IMT y síndrome mielodisplásicos ocurren principalmente en la niñez y adolescencia respectivamente, la incidencia anual de 0.7 casos de IMT por millón de niños es mucho mayor que la incidencia de síndrome mielodisplásicos en la niñez (Tabla 1)<sup>22</sup>.

Tabla 1

Ocurrencia	IMT Ppal. Infancia	MDS Ppal. Adolescente
Incidencia anual	0.7	3.4
Hombre: mujer	0.7	1.6
Medula ósea celularidad	normo/hipoplasia	Hiperplasia
Medula ósea morfología	normal	Displasia
Citogenética	normal	Anormal
Curso	recuperación espontanea	estable o progresión
Progresión a leucemia	LAL dentro pocos meses	LAM en meses, años o nunca
Pronostico	bueno	Pobre

Una probable explicación de la patogénesis de la IMT podría ser referido por el efecto de factores exógenos (infecciones o agentes tóxicos) que causan supresión de la médula ósea y simultáneamente una mutación de la célula madre hematopoyética transformándolo en una célula leucémica. En contra de estas vertientes existen algunas consideraciones, por ejemplo, la reticulocitopenia asociada con la infección por parvovirus B19 desarrollado durante el periodo de viremia, y la falla medular que sigue a la infección por VEB o de la hepatitis que ocurren pocos meses después de la síntomas de infección<sup>11, 12, 28</sup>. Por el contrario, los linfomas y leucemias asociados con VEB y/o HTLV-1, estos pueden ocurrir años, hasta décadas después de la infección primaria.

Nuevamente al hablar de la patogénesis de la fase IMT, los procesos infecciosos parecen jugar un papel importante. Hay estudios que muestran *in vitro* la supresión de los progenitores hematopoyéticos de pacientes y donadores por linfocitos CD8 de pacientes con anemia aplásica. Otros investigadores consideran que la anemia hipoplasia y la LAL en estos pacientes se originan de un mismo proceso, ya que en algunos de estos casos la misma clona anormal puede ser detectada durante los episodios de hipoplasia y la subsecuente LAL<sup>13, 36</sup>.

Liang y cols, describieron el caso de una niña con 2 episodios separados reversibles de hipoplasia que precedió a la IMT, empleando el análisis por Southern Blot identifico re arreglos idénticos en los genes de inmunoglobulinas al momento del diagnóstico definitivo de LAL y en los 2 episodios de hipoplasia. De forma similar, estudios de inactivación del cromosoma-X mostraron hematopoyesis clonal en las 3 ocasiones. Este fue el primer reporte que brinda evidencia de la existencia de enfermedad clonal durante la fase de IMT<sup>13</sup>.

Ishikawa y cols, describió el caso de niño de 6 años con LAL, en el cual la médula ósea fue hipocelular en la primera evaluación con recuperación transitoria posterior al tratamiento con la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G). Este grupo confirmo la presencia de una clona leucémica en ambas fases, en la fase de hipoplasia y durante la recuperación que antecedió al desarrollo de LAL, por métodos genéticos realizo la amplificación del re arreglo del gen  $\delta$  del receptor de células T (RCT)<sup>36</sup>.

Si la división de la células en la IMT es clonal, esto podría indicar que al menos 2 pasos están involucrados en la patogénesis de la LAL; la proliferación clonal de células con cariotipo normal ocurre primero y posteriormente las anomalías citogenéticas adquiridas y el desarrollo de la leucemia. Estudios en SMD y LAL indican que cambios en los cariotipos pueden de forma tardía estar implicados en la patogénesis de la LAL. Datos en pacientes con IMT son hasta ahora escasos, pero

podría dar soporte a la hipótesis del desarrollo de la LAL como un proceso de múltiples pasos.

Anormalidades hematológicas son con frecuencia encontradas en síndromes paraneoplásicos<sup>35</sup>, mas sin embargo la remisión hematológica temporal de la pancitopenia en la insuficiencia medular transitoria es peculiar y no es acorde con el concepto en general de los síndromes paraneoplásico. Evidencia indirecta que apoya que la IMT puede representar no obstante un síndrome paraneoplásico es producto de estudios en células leucémicas de pacientes con IMT<sup>18</sup>.

Donde se encontró que las células leucémicas inhibían el crecimiento de las células progenitoras hematológicas normales *in vitro*, lo que sugiere que la pancitopenia presente en los pacientes con insuficiencia medular transitoria podría ser atribuido a la propiedades inhibitorias de las células leucémicas más que factores propios del huésped. La recuperación espontanea puede ser explicada por el desarrollo de resistencia al efecto inhibitorio por parte de las células progenitoras hematopoyéticas normales o bien las células leucémicas pierden sus propiedades inhibitorias como resultado de la evolución clonal posterior.

Datos *in vitro* apoyan una hipótesis alterna para lo observado en la medula hipoplásica, la capacidad intrínseca que poseen los linfoblastos para inhibir el crecimiento de las colonias de células progenitoras de la medula ósea. Varias explicaciones se han formulado para explicar la supresión del crecimiento celular observada tanto "*in vivo*" como "*in vitro*", incluyendo la presencia de factores humorales adversos o inhibición por una interacción celular directa o indirecta. Respecto a la posibilidad de una interacción celular directa, Broxmeyer y cols han descrito un inhibidor de la hematopoyesis derivado de extractos de células leucémicas e identificados como isoferritinas acidas<sup>16, 17</sup>.

Isoferritinas acidas están presentes en extractos de células leucémicas y la concentración media en pacientes sin una aplasia asociada, se ha reportado que tienen un efecto inhibitorio sobre la formación de colonias mieloides en cultivos de corto tiempo de incubación, pero no en estudios mayores a 14 días<sup>16</sup>. Sin embargo no ha sido posible reproducir dichas observaciones por otros autores<sup>39</sup>.

Otra explicación para el efecto inhibitorio observado es que este fuera mediado por células accesorias (linfocitos) presentes en la suspensión de células más que por los mismos linfoblastos. Esto es que una anomalía presente en el índice de linfoblastos provoca una actividad supresora única en células accesorias normales presentes en cultivos de células progenitoras. Esto podría ser estudiado de una manera más detallada en linfocitos depletados selectivamente de cultivos de células de la población. La observación que la irradiación de los linfoblastos no elimino la

actividad supresora sugiere que las células blasticas viables pueden no ser necesarias para el fenómeno supresor e indica que el efecto inhibitorio no fue simplemente debido a la excesiva proliferación de células blasticas y depleción de la concentración media de nutrientes. Esta observación puede también brindar soporte al posible rol de células accesorias como mediadoras de la actividad inhibitoria<sup>18</sup>. En resumen, estos datos sugieren que en algunas circunstancias, los linfoblastos LAL pueden tener características intrínsecas asociadas con la inhibición de progenitores hematopoyéticos normales y que estas características pueden estar asociadas con los hallazgos clínicos de la hipoplasia preleucemica observada en los pacientes con LAL en la infancia<sup>18</sup>.

A este respecto existen investigaciones, Broxmeyer y cols<sup>26</sup> en las cuales mediadores como el FNT son capaces de inhibir la proliferación/diferenciación *in vitro* de progenitores hematopoyéticos procedentes de donadores sanos, además de la supresión de los progenitores GM, el FNT también suprime los progenitores hematopoyéticos eritroides y multipotenciales. El FNT humano (LuKII) y FNT- $\alpha$  recombinante humano manifiestan la misma actividad supresora contra la UFC-GM, UFB-E y UFC-GEMM, y estos efectos no parecen ser mediados por la acción sobre monocitos y/o linfocitos, sin embargo, no ha sido posible el determinar si el FNT actúa directamente en las células progenitoras.

El efecto máximo de las preparaciones de FNT ocurren durante los primeros 60 minutos de la exposición de las células al FNT, habiéndose encontrado diferentes grados de especificidad para FNT humano (LuKII) y FNT- $\alpha$  recombinante humano, mostrando mayor actividad contra progenitores humanos que de ratones. Estas diferencias en la sensibilidad deberán ser consideradas si la eficiencia clínica y potencial mielotóxico del FNT humano son evaluados *in vivo* para uso en modelos en ratón.

En investigaciones realizadas por Broxmeyer y cols<sup>26</sup>, se evaluaron los efectos del FNT *in vitro* contra el crecimiento de progenitores hematopoyéticos de donadores sanos y de pacientes con leucemia. El patrón de crecimiento de las células de la medula ósea de pacientes con leucemia mieloide sin remisión es anormal *in vitro*, y estas células rara vez forman colonias, pero por el contrario forman grupos de células indiferenciadas. En este contexto estos autores encontraron actividad inhibitoria significativa contra células formadoras tipo granulocito-monocito de pacientes con leucemia a dosis de 0.01 a 0.1 U/ml FNT. Interacciones sinérgicas entre moléculas han sido descritas, además de actividad supresora sinérgica entre el IFN- $\gamma$  y FNT- $\alpha$  humano, y el IFN- $\gamma$  ha demostrado sinérgismo con linfotóxina humana, denominada FNT- $\beta$ . La relevancia *in vivo* es que el FNT sinérgica *in vitro* con IFN- $\gamma$  humano pero no con IFN- $\beta$  humano para suprimir la formación de UFC-

GM, UFB-E y UFC-GEMM en medula ósea de donadores normales a concentraciones que son inefectivas cuando se emplean solas.

La anemia aplásica posterior a infección por el virus de la hepatitis es una condición reconocida en la literatura<sup>18</sup>, por consiguiente, aunque la hepatitis es similar a la hepatitis viral típica, muchos de los pacientes son negativos para hepatitis A, B y C. La forma típica de presentación de la insuficiencia medular transitoria está caracterizada por la aplasia transitoria, la cual involucra usualmente las 3 líneas celulares. La pancitopenia severa generalmente aparece después de 2 o 3 meses del episodio de hepatitis aguda. La respuesta al tratamiento inmunosupresor sugiere un mecanismo inmunológico que podría mediar el estado seronegativo para la aplasia medular. La biopsia de medula ósea durante el periodo de pancitopenia muestra un incremento de la fibrosis reticulínica, además de la ausencia de celularidad, aunque el hallazgo de fibrosis se contrapone con el diagnóstico de anemia aplásica, este hallazgo debe alertar al clínico acerca de la posibilidad de la IMT<sup>11, 12</sup>.

La relación existente entre la anemia aplásica y leucemia es un fenómeno interesante, además de progresión hacia leucemia aguda observada en algunos pacientes con anemia aplásica idiopática adquirida, la transformación leucémica se ha presentado en aplasia medular secundaria a la exposición a benceno, cloranfenicol, organofosforados<sup>25, 34</sup>.

La rápida remisión de las anomalías hematológicas observadas en pacientes con anemia aplásica tratados con prednisona, resalta la posibilidad de LAL en algunos de estos pacientes, ya que mostraron una respuesta rápida a la terapia esteroidea<sup>1</sup>. Niños con anemia hipoplásica transitorias (con o sin componente hemolítico) con frecuencia se considera cursan con un proceso infeccioso de origen viral, en tales pacientes la posibilidad de un proceso leucémico necesita ser considerado y un seguimiento apropiado debe ser implementado<sup>7</sup>.

En una revisión realizada por Matloub y cols<sup>10</sup>, de 23 pacientes en los cuales la aplasia o hipoplasia precedió a la LAL, la mayoría de los pacientes fueron mujeres de 10 años o menores (Ver anexo 1). En 22 pacientes el diagnóstico definitivo de LAL fue posterior a lograr la recuperación hematológica, muchos de estos pacientes contaban con el antecedente de haber recibido corticosteroides para el tratamiento de su aplasia<sup>1, 10</sup>. En 21 pacientes, el diagnóstico de LAL ocurrió en los siguientes 6 meses del diagnóstico de la aplasia, siendo el periodo más largo entre el diagnóstico de la aplasia y la LAL de 7 meses (Tabla 2)<sup>10</sup>

Tabla 2. Características de 23 pacientes Matloub y cols.

Características	Porcentaje
Femenino	87
Edad < 10 años	87
Fiebre antes de comienzo de citopenia	96
Remisión hematológica dentro 1er mes	87
Tiempo para el desarrollo LAL dentro 6 meses	91

El periodo de pancitopenia o citopenia típicamente persiste por algunos días o semanas y es seguido por un conteo en sangre periférica normal que puede ser de algunas semanas hasta varios meses antes del diagnóstico de LAL<sup>9</sup>. La presencia de la IMT no parece afectar el pronóstico de la LAL subsecuente, es similar a las LAL novo<sup>20</sup>. Los casos que han sido clasificados acorde a los lineamientos de la FAB son del tipo L1 y son positivos para antígeno cLAL<sup>4</sup>.

La condición IMT puede ser difícil de distinguir de la anemia aplásica y los pacientes son con frecuencia tratados como anemia aplásica<sup>10, 24</sup>. La trombocitopenia es usualmente menos severa en la IMT. Aéreas con incremento de la celularidad y fibrosis reticulínica en la biopsia de la médula ósea puede ayudar a distinguir los casos de IMT de la anemia aplásica<sup>2</sup>. Habitualmente la presentación en médula ósea muestra una marcada aplasia o bien hipoplasia, aunque también se han reportado casos con evidencia de eritropoyesis ineficaz e hipoplasia de la serie eritroide<sup>27</sup>.

Los hallazgos en médula ósea que preceden a la LAL han sido ocasionalmente interpretados como necrosis medular<sup>19, 28</sup>. Cuando llega a presentarse ocurre durante el periodo de administración de la quimioterapia, en recaída o como hallazgo en autopsia.

Niebrugge y cols<sup>19</sup> reportaron 2 casos cuya presentación manifiesta una aplasia preexistente que antecede a la LAL, más sin embargo la médula ósea fue francamente necrótica más que hipoplásica. En la mayoría de los casos la necrosis medular aparece en el contexto de una patología conocida, sin embargo se han descrito formas “aparentemente idiopáticas”, a veces reversibles, y otras en las que el hallazgo de la necrosis medular fue la manera de debutar hematológicamente un grave proceso sistémico, como la LAL<sup>28</sup>.

Y si bien la etiología es incierta una posible explicación podría ser un crecimiento celular leucémico rápido que reemplaza los elementos normales y simultáneamente

obliteran la vasculatura medular conduciendo a la necrosis medular o bien un insulto inicial a la medular que conduce a aplasia y posteriormente a leucemia, como ha sido reportado con la administración de terapia con cloranfenicol y fenilbutazona aunque administrados por largos periodos como ya se ha mencionado en estudios previos<sup>34</sup>. Se ha llegado a pensar que la necrosis puede representar una remisión espontánea inicial de LAL inducida por corticosteroides endógenos<sup>5</sup>.

Otra posibilidad es que la medula estuviese ya infiltrada por células leucémicas, produciendo neutropenia la cual hace evidente la infección, en ambos casos reportados por estos autores. La infección sistémica se tiene conocimiento causa necrosis de la medula ósea por mecanismos no bien comprendidos, que pudieran estar relacionados con endotoxinas, radiaciones ionizantes o coagulación intravascular diseminada que involucra a la vasculatura de la medula ósea resultando en isquemia focal o difusa con necrosis subsecuente<sup>19</sup>.

Anormalidades radiográficas presentes en la leucemia, han sido descritas durante la fase aplásica<sup>4</sup>. Esto podría indicar que la leucemia ya estaría presente en el organismo, aunque sin encontrarse evidencia aun en la medula ósea<sup>20</sup>.

La recuperación dentro de pocas semanas es el preámbulo de la IMT. La terapia con corticosteroides<sup>1, 21, 28, 30</sup>, transfusión<sup>4, 30</sup> e infección<sup>5, 28, 31, 33</sup> han sido propuestos como causas de la remisión observada, sin embargo en muchos de los casos la remisión se logra sin terapia específica alguna<sup>32</sup>.

de Vaan y van Oostom en 1982 llegaron a proponer que la aplasia medular inicial pudiera ser parte de la evolución a la remisión completa de una LAL no diagnosticada previamente y que se hubiera manifestado con una infección grave. Las infecciones graves aumentan la actividad de la corteza suprarrenal y la secreción endógena de esteroides induciría a la remisión. Sin embargo, no en todos los casos de aplasia medular inicial se manifiesta con un cuadro infeccioso<sup>5</sup>.

El análisis citogenética de la medula ósea en las células de pacientes IMT son rara vez reportados, los estudios existentes reportan en todos los casos estudiados durante la fase de pancitopenia un cariotipo normal, excluyendo los pacientes reportados por Saarinen y Wegelius quienes dicen tener numerosas rupturas no clónales (Anexo 2)<sup>9</sup>.

Aunque la realización del cariotipo durante la fase de IMT puede ser difícil técnicamente debido a la dilución del aspirado de medula ósea debido a la fibrosis reticulínica, condición reportada por varios autores<sup>2, 4</sup>.

Los síntomas de la insuficiencia medular se encuentran en relación con las citopenias, anemia, leucopenia y la trombocitopenia que usualmente no es severa,

siendo las infecciones y en algunos casos tendencia hemorrágica las principales complicaciones. Los pacientes ocasionalmente presentan linfadenopatía, esplenomegalia y hepatomegalia (Ver anexo 3)<sup>20</sup>.

La anemia y neutropenia constituyen la anormalidad hematológica más notable en pacientes con esta condición de acuerdo a lo reportado por Breatnach y cols<sup>4</sup>. La biopsia de médula ósea mostro hipocelularidad con incremento de reticulina, esto consistente con anemia aplásica aunque esto también puede ser visto en la leucemia aguda<sup>14, 15</sup>. Hay sin embargo casos en los que la hiperplasia eritroide ha sido descrita (Anexo 4)<sup>3</sup>.

## JUSTIFICACION

La insuficiencia medular transitoria es una condición clínica cuya presentación es poco común, los reportes en la literatura internacional la sitúan entre 1.2-3.3% de todos los casos de leucemia aguda linfoblástica en la población pediátrica.

El punto más relevante es que en la mayoría de los casos este periodo suele no ser diagnosticado, por lo que la revisión de las características clínicas y hallazgos hematológicos brindaría una herramienta al clínico para su diagnóstico oportuno, además el poder determinar la frecuencia de esta condición y el intervalo de tiempo que transcurre entre el diagnóstico de la insuficiencia medular transitoria y el diagnóstico definitivo de la leucemia aguda linfoblástica permitirá una mejor vigilancia e inicio de tratamiento oportuno.

El definir el intervalo entre la presencia de la insuficiencia medular transitoria y el diagnóstico de la leucemia nos permitirá ajustar los tiempos en los cuales debemos revalorar a los pacientes, es decir la periodicidad con la que de forma subsecuente (una vez que se ha realizado el diagnóstico de insuficiencia medular transitoria) debe realizarse la vigilancia en consulta externa hasta el momento en que se realizará el diagnóstico definitivo de la leucemia aguda linfoblástica.

El diagnóstico oportuno nos brindara la oportunidad del inicio temprano de una terapéutica, así como evitar en lo posible las complicaciones derivadas de esta condición.

En el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría se cuenta con la experiencia en el manejo de este condición por lo que consideramos importante revisar y ajustar las practicas y compartir la experiencia acumulada a lo largo de su historia ya que existe poca literatura internacional publicada y no se cuenta con publicaciones al respecto en México.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El presente estudio busca establecer cuál es la frecuencia de la insuficiencia medular transitoria, así como describir las características clínicas y hallazgos hematológicos al momento del diagnostico, su evolución hasta el momento definitivo de leucemia aguda linfoblástica, características clínicas, hematológicas y evolución de la LAL así como la supervivencia en los pacientes que han sido atendidos en el servicio de Hematología en el Instituto Nacional de Pediatría, en periodo de junio 1972 a junio 2009.

## OBJETIVO GENERAL

1. Describir la frecuencia de la insuficiencia medular transitoria, las características clínicas y hallazgos hematológicos a su diagnóstico, así como el seguimiento hasta el momento del diagnóstico definitivo de leucemia aguda linfoblástica, en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

## OBJETIVO ESPECIFICO

- ❖ Describir la frecuencia de insuficiencia medular transitoria como condición que antecedió al diagnóstico definitivo de leucemia aguda linfoblástica el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.
- ❖ Describir las características clínicas presentes al diagnóstico de insuficiencia medular transitoria como condición que antecedió al diagnóstico definitivo de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.
- ❖ Describir los hallazgos hematológicos presentes al diagnóstico de insuficiencia medular transitoria como condición que antecedió al diagnóstico definitivo de leucemia aguda linfoblástica en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.
- ❖ Describir la evolución clínica de los pacientes desde el momento en que se realizo el diagnóstico de insuficiencia medular transitoria hasta el diagnóstico definitivo de leucemia aguda linfoblástica en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.
- ❖ Describir cuanto tiempo que transcurre desde el diagnóstico de insuficiencia medular transitoria hasta el diagnóstico definitivo de leucemia aguda linfoblástica en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.
- ❖ Describir que tipo de tratamiento recibieron los pacientes cuando se realizo el diagnóstico de insuficiencia medular transitoria y si este llevo a la remisión hematológica de la insuficiencia medular transitoria

## CRITERIOS DE INCLUSION

Todos los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de insuficiencia medular transitoria como condición que antecedió al diagnóstico definitivo de leucemia aguda linfoblástica, y recibieron atención en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de junio 1972 a junio 2009.

## CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluirá a los expedientes clínicos que no cuenten con al menos 80% de la información necesaria para responder a los objetivos de este protocolo (ver anexo 5).

## CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Serie de casos retrospectiva, longitudinal y descriptiva.

## MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio clínico retrospectivo, longitudinal y descriptivo que comprende el periodo de junio 1972 a junio 2009, en el cual se incluyen los expedientes clínicos.

En el servicio de Hematología se cuenta con una base de datos con todos los pacientes atendidos, en esta base se explorara a todos los expedientes clínicos de pacientes con leucemia aguda linfoblástica y se buscara el antecedente de insuficiencia medular transitoria previo al diagnóstico definitivo de leucemia linfoblástica aguda, una vez identificados los expedientes clínicos se le solicitarán al archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría para su análisis.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por la naturaleza del estudio no se realizara un cálculo de tamaño de muestra, por lo que el número de expedientes a incluir será por conveniencia dado que se considerarán a todos los expedientes clínicos que cumplan los criterios de inclusión en el periodo de junio 1972 a junio del 2009.

## DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

### VARIABLES AL DIAGNOSTICO IMT

#### **Expediente.**

Número otorgado por el Instituto Nacional de Pediatría para el paciente.

#### **Genero. Cualitativa nominal**

Características biológicas del paciente en estudio: **masculino, femenino**

#### **Fecha de nacimiento.**

Fecha consignado en acta de nacimiento del paciente en estudio.

#### **Insuficiencia medular transitoria (IMT). Cualitativa nominal**

Define la fase de aplasia o hipoplasia medular habitualmente corta (6 a 30 días), caracterizada por pancitopenia o citopenias aisladas, seguidas de un periodo remisión hematológica completa en sangre periférica (6 meses en promedio) y que antecede al diagnóstico definitivo de leucemia linfoblástica aguda en la población pediátrica.

#### **Edad en años al diagnostico de IMT. Cuantitativa continúa**

Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente en estudio hasta el diagnóstico de IMT

#### **Fecha de diagnostico de IMT.**

Fecha consignada en el expediente clínico cuando se asigna el diagnóstico de IMT.

#### **Remisión hematológica (RH). Cualitativa nominal**

Cumplir con las siguientes condiciones: Medula ósea normocelular con menos de 5% de linfoblastos (M0 M1), hematopoyesis normal (Hb >10 gr/dl, neutrofilos absolutos  $>1 \times 10^9/\text{mm}^3$  y plaquetas  $>1 \times 10^6/\text{mm}^3$ ), no evidencia de actividad leucémica al momento de la evaluación clínica, ausencia de infiltración a SNC definido como  $<5 \text{ cel}/\text{mm}^3$  y ausencia de blastos en LCR, no infiltración a sitios extra medulares.

#### **Fecha en que se logro la RH.**

Fecha consignada en el expediente clínico cuando se logra la RH.

**Hemoglobina. Cuantitativa continúa**

Define la cantidad de hemoglobina encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico.

**Leucocitos. Cuantitativa continúa**

Define la cantidad de glóbulos blancos totales encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico.

**Neutrófilos. Cuantitativa continúa**

Define la cantidad de neutrófilos totales encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico.

**Plaquetas. Cuantitativa continúa**

Define la cantidad de plaquetas totales encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico.

**Hemoglobina RH. Cuantitativa continúa**

Define una hemoglobina mayor 10 gr/dl

**Neutrófilos RH. Cuantitativa continúa**

Define una cuenta de neutrófilos totales mayor  $1 \times 10^9/\text{mm}^3$ .

**Plaquetas RH. Cuantitativa continúa**

Define una cuenta de plaquetas mayor  $1 \times 10^6/\text{mm}^3$ .

**Palidez. Cualitativa nominal**

Define si el paciente presento disminución de la coloración de la piel en el cuadro clínico.

**Petequias. Cualitativa nominal**

Define si el paciente presento manchas puntiformes pequeñas causadas por escape de sangre de capilares en la piel intacta en el cuadro clínico.

**Equimosis. Cualitativa nominal**

Define si el paciente presento coloración azul-negra de la piel, causada por hemorragia de las arteriolas en los tejidos subcutáneos y sin rotura de la piel en el cuadro clínico.

**Gingivorragia. Cualitativa nominal**

Define si el paciente presento sangrado cuyo origen son las encías en el cuadro clínico.

**Epistaxis. Cualitativa nominal**

Define si el paciente presento sangrado cuyo origen es la mucosa nasal en el cuadro clínico.

**Adenomegalia. Cualitativa nominal**

Define si el paciente mostro crecimiento anormal de los ganglios linfáticos > 1 cm región cervical y axilar o > 2 cm región inguinal en el cuadro clínico.

**Esplenomegalia. Cualitativa nominal**

Define si el paciente mostro crecimiento anormal del bazo, palpable debajo del reborde costal en la línea media claviclar izquierda dentro en el cuadro clínico.

**Hepatomegalia. Cualitativa nominal**

Define si el paciente mostro crecimiento anormal del hígado, se encuentra palpable por debajo del reborde costal en la línea media claviclar derecha en el cuadro clínico.

**Tumoración testicular. Cualitativa nominal**

Define si el paciente mostro crecimiento anormal del testículo, corroborado infiltración leucémica por biopsia aguja fina en el cuadro clínico.

**Anemia. Cualitativa nominal**

Define la concentración de hemoglobina 2 desviaciones estándar por debajo de acuerdo a edad, sexo y altura al nivel del mar<sup>37</sup>.

**Neutropenia. Cualitativa nominal**

Define la cuenta de neutrofilos totales menor de  $1.5 \times 10^9/\text{mm}^3$ .

**Plaquetopenia. Cualitativa nominal**

Define la cuenta de plaquetas menor de  $1.5 \times 10^6/\text{mm}^3$ .

### **Pancitopenia. Cualitativa nominal**

Define la disminución de las formas maduras de las líneas celulares eritroide, granulocítica y megacariocítica en sangre periférica, definidas como una concentración de hemoglobina 2 desviaciones estándar por debajo para la edad y género, neutrofilos totales menores de  $1.5 \times 10^9/\text{mm}^3$  y plaquetas menores de  $1.5 \times 10^6/\text{mm}^3$  respectivamente<sup>37</sup>.

### **Bicitopenia. Cualitativa nominal**

Define la disminución de al menos 2 de las líneas celulares en sangre periférica, ya sea eritroide, granulocítica o megacariocítica, definidas como una concentración de hemoglobina 2 desviaciones estándar por debajo para la edad y género, neutrofilos totales menores de  $1.5 \times 10^9/\text{mm}^3$  o plaquetas menores de  $1.5 \times 10^6/\text{mm}^3$  respectivamente<sup>37</sup>.

### **Citopenia. Cualitativa nominal**

Define la disminución de al menos una de las líneas celulares, ya sea eritroide, granulocítica o megacariocítica, definidas como una concentración de hemoglobina 2 desviaciones estándar por debajo para la edad y género, neutrofilos totales menores de  $1.5 \times 10^9/\text{mm}^3$  y plaquetas menores de  $1.5 \times 10^6/\text{mm}^3$  respectivamente<sup>37</sup>.

### **Leucocitosis. Cualitativa nominal**

Define el número de leucocitos totales por arriba del límite superior de acuerdo a la edad y género<sup>37</sup>.

### **Biometría hemática normal. Cualitativa nominal**

Define el número de elementos de serie eritroide, granulocítica y megacariocítica dentro de los límites normales para la edad y género.

### **Aspirado de médula ósea. Cualitativa nominal**

Define el procedimiento realizado utilizando una aguja de Osgood, colocada en la espina ilíaca posterior y superior del paciente, por medio de la cual se obtiene material de la médula ósea para la visualización de la morfología y celularidad de los elementos hematopoyéticos. En base a la celularidad de las estirpes eritroide, granulocítica y megacariocítica se definido como:

1. Aplasia medular
2. Hipoplasia medular

3. Serie blanca y megacariocítica normal, serie roja con cambios megaloblásticos.
4. Hipocelular con hiperplasia de serie roja
5. MO con precursores linfoides inmaduros >30%

### **Biopsia de médula ósea. Cualitativa nominal**

Define el procedimiento realizado utilizando una aguja de Osgood, colocada en la espina ilíaca posterior y superior del paciente, por medio de la cual se obtiene material de la médula ósea para evaluar el porcentaje de tejido (celularidad), no óseo, ocupado por células hematopoyéticas en lugar de células grasas y tejido no hematopoyético. En base a la celularidad definido como:

1. Hipoplasia medular moderada
2. Hipoplasia medular acentuada
3. Hiperplasia medular con cambios dismielopoyéticos, fibrosis reticulínica grado III
4. Hiperplasia medular, serie blanca con maduración normal sin blastos
5. Necrosis y fibrosis medular
6. Proliferación disarmonica de las 3 series hematopoyéticas, sin blastos

### **Antecedente de transfusión de concentrado eritrocitario. Cualitativa nominal**

Define la transfusión de concentrado eritrocitario previo al diagnóstico de IMT.

### **Antecedente de transfusiones de concentrado plaquetario. Cualitativa nominal**

Define la transfusión de concentrado plaquetario previo al diagnóstico de IMT: **si, no**

### **Antecedente de ingesta de medicamentos. Cualitativa nominal**

Define el antecedente de administración de medicamentos previo al diagnóstico de IMT: **si, no**

### **Tipo de medicamento (Frecuencia y tiempo). Cualitativa nominal**

Define que medicamento se administró previo al diagnóstico de IMT: esteroide, antibiótico.

### **Infección documentada al momento del diagnóstico de IMT. Cualitativa nominal**

Define la presencia de agentes patógenos con o sin sintomatología asociada al diagnóstico de IMT: **si, no**

### **Tipo de infección. Cualitativa nominal**

Determina el sitio de infección: pulmonar, tejidos blandos, sepsis abdominal, gastroenteritis, colitis neutropénica al diagnóstico de IMT.

### **Germen aislado en cultivo. Cualitativa nominal**

Define la identificación de algún germen en hemocultivo realizado al diagnóstico de IMT.

### **Germen aislado. Cualitativa nominal**

Define el tipo de germen aislado en hemocultivo al diagnóstico de IMT: Salmonella, E. Coli, Klebsiella, Stafilococo aureus coagulasa positivo, Pseudomona, Candida, flora polimicrobiana.

### **Complicación. Cualitativa nominal**

Define si ocurre una reacción durante una enfermedad que usualmente empeora la condición al diagnóstico de IMT: **si, no**

### **Tipo de complicación. Cualitativa nominal**

Define la aparición de alguna de las siguientes complicaciones al diagnóstico de IMT: choque séptico, sepsis grave, candidiasis crónica diseminada, pan sinusitis por aspergillus.

### **Tipo de hallazgos radiográficos de leucemia aguda linfoblástica. Cualitativa nominal**

Define los hallazgos radiográficos compatibles con proceso leucémico observados al momento del diagnóstico de IMT: levantamiento y radio lucidez diafisiaria.

## **VARIABLES DURANTE EL SEGUIMIENTO**

Definido como el intervalo que transcurre una vez lograda la RH hasta el momento del diagnóstico definitivo de LAL.

Se evalúan los hallazgos clínicos y hematológicos contemplados al diagnóstico de IMT.

## **VARIABLES AL DIAGNOSTICO LAL**

### **Leucemia aguda linfoblástica (LAL). Cualitativa nominal**

Define la expansión clonal de precursores linfoides inmaduros en medula ósea con al menos 25% blastos linfoides en 100 células nucleadas, mediante el análisis con

tinción de Wright del aspirado de médula ósea tomando en cuenta los criterios de la FAB, realizado utilizando una aguja de Osgood, colocada en la espina ilíaca posterior y superior del paciente<sup>38</sup>.

#### **Fecha de diagnóstico definitivo LAL.**

Fecha consignada en el expediente clínico cuando se asigna diagnóstico definitivo de LAL.

#### **Clasificación FAB. Cualitativa nominal**

Define la morfología de los elementos linfoides inmaduros que se desprende del análisis del aspirado de médula ósea en: **L1, L2, L3 ó no clasificable.**

#### **Inmunofenotipo. Cualitativa nominal**

Define los marcadores antigénicos de una célula, caracterizados por medio de anticuerpos monoclonales: **pre B temprana, pre B común, células T, células B.**

#### **Cariotipo. Cualitativa nominal**

Define la dotación cromosómica de la célula: **haploide, hipodiploide, hiperdiploide.**

#### **RT PCR. Cualitativa nominal**

Define la realización de búsqueda de translocaciones: **si, no**

#### **Inducción a la remisión (IR). Cualitativa nominal**

Define la evolución del paciente una vez realizado el diagnóstico de LAL, durante el periodo de IR: **muerte en inducción, falla a la inducción, remisión completa.**

#### **Evolución de la LAL. Cualitativa nominal**

Define la evolución a largo plazo del paciente una vez realizado el diagnóstico de LAL: **Muerte en IR, recaída a MO (RMO), recaída a SNC (RSNC), cese electivo de QT (CEQT), CEQT con posterior RMO o RSNC, 2do tumor, muerte en RCC.**

Se evalúan los hallazgos clínicos y hematológicos contemplados al diagnóstico de IMT, excepto la biopsia de médula ósea.

## ANALISIS ESTADISTICO

### Univariado

En las variables cualitativas: genero, palidez, petequias, equimosis, gingivorragia, epistaxis, adenomegalia, esplenomegalia, hepatomegalia, tumoración testicular, pancitopenia, bicitopenia, citopenia, resultado de aspirado de médula ósea, resultado de biopsia de médula ósea, antecedente de transfusión CE, transfusión CP, ingesta de medicamento o infección, tipo de infección, germen aislado, complicación, hallazgo radiográfico, inmunofenotipo, cariotipo, RT PCR, evolución en la IR, evolución de la LAL. Se verán las frecuencias simples y se reportarán sus porcentajes.

En las variables continuas: edad, hemoglobina, leucocitos, neutrofilos, plaquetas, tiempo transcurrido del diagnóstico de IMT a la RH y tiempo transcurrido del diagnóstico de IMT al diagnóstico de LAL. Se verá su distribución: media, moda, desviación estándar.

Todas las variables se reportaran por etapa, al diagnóstico de IMT, durante el seguimiento hasta el diagnóstico de LAL y al momento del diagnóstico de LAL.

## CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo a lo establecido en el artículo 17 de la Ley General de Salud, la información obtenida en este documento se utilizara solamente con fines de investigación manteniendo la confidencialidad de los pacientes.

## RESULTADOS

Se realizó un estudio clínico retrospectivo, longitudinal y descriptivo que incluye el expediente clínico de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica que cuentan con el antecedente de insuficiencia medular transitoria desde 1° enero de 1972 a 30 de junio de 2009 y se revisaron los criterios de inclusión en el expediente clínico. La población total estudiada fue de 28 pacientes, con las siguientes características:

El género predominante fue el femenino, en 17 de los 28 pacientes, relación femenino: masculino de 1.5:1.

Frecuencia IMT: 2.2% de 1276 pacientes con LAL tratados en el servicio de Hematología INP durante periodo de estudio.

### **Cuadro 1. Distribución de la población**

	N	%
<b>MASCULINO</b>	11	39.3
<b>FEMENINO</b>	17	60.7

La edad media al diagnóstico de IMT fue de 6a10m, edad media al diagnóstico de LAL de 7a2m, la media del intervalo entre el diagnóstico de IMT y la RH de 3.2s y la media del intervalo entre el diagnóstico de IMT y LAL de 15.6s.

### **Cuadro 2. Edad al diagnóstico de IMT y LAL, intervalo IMT-RH e IMT-LAL**

	MEDIA	DE
<b>EDAD IMT</b>	82m	54.8m
<b>EDAD LAL</b>	86m	54.6m
<b>IMT-RH</b>	3.2s	2.2s
<b>IMT-LAL</b>	15.6s	10.5s

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL DIAGNÓSTICO DE IMT**

La palidez de tegumentos represento el signo clínico que se documento en los 28 pacientes, esplenomegalia 17 de 28 pacientes y hepatomegalia 11 de 28 pacientes, por el contrario la gingivorragia 1 de 28 pacientes y tumoración testicular 1 de 28 pacientes, el signo clínico con menor frecuencia documentado.

### **Cuadro 3. Características clínicas al diagnóstico IMT**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>PALIDEZ</b>	28/28	100.0
<b>PETEQUIAS</b>	10/28	35.7
<b>EQUIMOSIS</b>	8/28	28.6
<b>EPISTAXIS</b>	6/28	21.4
<b>GINGIVORRAGIA</b>	1/28	3.6

<b>ESPLENOMEGALIA</b>	17/28	60.7
<b>HEPATOMEGALIA</b>	11/28	39.2
<b>ADENOMEGALIA</b>	6/28	21.4
<b>TUMORACION TESTICULAR</b>	1/28	3.6

### **HALLAZGOS EN SANGRE PERIFERICA AL DIAGNOSTICO IMT**

Pancitopenia 23 de 28 pacientes y bicitopenia 5 de 28 pacientes (anemia-neutropenia 3/5, anemia-plaquetopenia 1/5, neutropenia-plaquetopenia 1/5), sin afección de manera aislada de alguna de las series hematopoyéticas.

### **Cuadro 5. Hallazgos en sangre periférica IMT**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>PANCITOPENIA</b>	23/28	82.1
<b>BICITOPENIA</b>	5/28	17.9

### **HALLAZGOS EN MEDULA OSEA AL DIAGNOSTICO DE IMT**

Respecto a los hallazgos descritos en el aspirado de medula ósea realizado en la primera evaluación del paciente, la hipoplasia medular se documento en 23 de 27 pacientes (un paciente no disponible reporte en expediente clínico), por el contrario serie roja con cambios megaloblásticos 1 de 27 pacientes y hipocelularidad con hiperplasia de serie roja 1 de 27 pacientes, los hallazgos con menor frecuencia documentados.

### **Cuadro 7. Hallazgos AMO IMT**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>HIPOPLASIA MEDULAR</b>	23/27	85.2
<b>APLASIA MEDULAR</b>	3/27	7.4
<b>SERIE BLANCA Y GRANULOCITICA NORMAL, SERIE ROJA CON CAMBIOS MEGALOBLASTICOS</b>	1/27	3.7
<b>HIPOCELULAR CON HIPERPLASIA DE SERIE ROJA</b>	1/27	3.7

En cuanto a los hallazgos reportados en la biopsia de medula ósea IMT, la hipoplasia medular en 12 de 19 pacientes (en 9 pacientes no se realizó biopsia medula ósea), por el contrario la hiperplasia medular con cambios dismielopoyéticos, fibrosis reticulínica GIII en 1 de 19 pacientes, el hallazgo con menor frecuencia documentado.

### **Cuadro 8. Hallazgos en biopsia de medula ósea IMT**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>HIPOPLASIA MEDULAR SEVERA</b>	7/19	36.8
<b>HIPOPLASIA MEDULAR MODERADA</b>	5/19	26.4
<b>HIPERPLASIA MEDULAR, SERIE BLANCA MADURACION NORMAL, SIN BLASTOS</b>	2/19	10.5
<b>NECROSIS Y FIBROSIS MEDULAR</b>	2/19	10.5
<b>PROLIFERACION DISARMONICA DE LAS 3 LINEAS HEMATOPOYETICAS, MIELOFIBROSIS SIN BLASTOS</b>	2/19	10.5
<b>HIPERPLASIA MEDULAR CON CAMBIOS DISMIELOPOYETICOS, FIBROSIS RETICULINICA G III</b>	1/19	5.3

### **ANTECEDENTES PREVIO AL DIAGNOSTICO IMT**

En cuanto a los antecedentes que posiblemente indujeron a un estado de remisión medular como preámbulo al diagnóstico de IMT, la presencia de un proceso infeccioso se documentó en 11 de 28 pacientes, por el contrario infección + transfusión hemoderivado + tratamiento con esteroide 1 de 28 pacientes e infección

+ tratamiento con esteroide 1 de 28 pacientes, los antecedentes con menor frecuencia documentados a continuación reportados:

**Cuadro 9. Antecedentes previo al diagnóstico IMT**

	N	%
INF DX IMT	11/28	39.2
INF DX IMT + T HEMODERIVADO SIN TERAPIA ESPECIFICA	7/28	25.0
T HEMODERIVADO	2/28	7.2
INF DX IMT + T HEMODERIVADO + TX ESTEROIDE	1/28	3.6
INF DX IMT + TX ESTEROIDE	1/28	3.6

Dentro de los procesos infecciosos que precedieron diagnóstico de IMT, la neumonía 10 de 20 pacientes, infección de tejidos blandos 6 de 20 pacientes (absceso periodontal, peri rectal, celulitis en región glútea y lumbar, miembro inferior (2) y en antebrazo izquierdo –sitio fractura olecranon y epitroclea-), los restantes como a continuación se describe:

**Cuadro 10. Proceso infeccioso al diagnóstico IMT**

	N	%
NEUMONIA	10/20	50.0
INFECCION TEJIDOS BLANDOS	6/20	30.0
GASTROENTERITIS	2/20	10.0
SEPSIS ABDOMINAL	1/20	5.0
COLITIS NEUTROPENICA	1/20	5.0

### **COMPORTAMIENTO CLINICO IMT**

Al diagnóstico de IMT hemocultivo positivo en 9 de 28 pacientes, con un comportamiento como a continuación se describe:

### **Cuadro 11. Germen aislado hemocultivo IMT**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>CANDIDA</b>	3/9	33.4
<b>E. COLI</b>	1/9	11.1
<b>KLEBSIELLA</b>	1/9	11.1
<b>S COAGULASA +</b>	1/9	11.1
<b>PSEUDOMONA</b>	1/9	11.1
<b>SALMONELLA</b>	1/9	11.1
<b>POLIMICROBIANA</b>	1/9	11.1

La evaluación radiográfica al diagnóstico de IMT documento hallazgos compatibles con proceso leucémico solamente en 2 de 13 pacientes en quienes se encontró documentado en expediente clínico estudio radiográfico al abordaje inicial, descrito como levantamiento y radio lucidez diafisaria (15.4%), en los restantes 15 pacientes no se encontró disponible información al respecto.

### **COMPLICACIONES AL DIAGNOSTICO DE IMT**

Choque séptico en 4 de 11 pacientes, seguidos por sepsis grave 5 de 11 pacientes , candidiasis crónica diseminada y pan sinusitis por aspergillus en 1 de 11 pacientes respectivamente, 17 pacientes cursaron sin complicación alguna al diagnóstico de esta condición.

### **Cuadro 12. Complicaciones al diagnóstico de IMT**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>CHOQUE SEPTICO</b>	4/11	36.5
<b>SEPSIS GRAVE</b>	5/11	45.5
<b>CANDIDIASIS CRONICA DISEMINADA</b>	1/11	9.0
<b>PAN SINUSITIS POR ASPERGILLUS</b>	1/11	9.0

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DURANTE EL SEGUIMIENTO**

Si bien es cierto durante el seguimiento existió inconsistencia en el registro de las características clínicas en un número significativo de pacientes, en este subgrupo de 12 de 28 pacientes en los cuales se contaba con un registro completo de las características clínicas, la palidez de tegumentos represento el signo clínico que con mayor frecuencia se documento, 2 de 12 pacientes (16.6 %), hepatomegalia 1 de 12 pacientes (8.8%), esplenomegalia 1 de 12 pacientes (8.8%) y adenomegalia 1 de 12 pacientes (8.8%), sin tenerse registro de ningún otro signo clínico durante esta etapa.

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL DIAGNOSTICO DE LAL**

La hepatomegalia se documento en 9 de 27 pacientes (un paciente sin información disponible en expediente clínico), por el contrario, petequias 3 de 27 pacientes y esplenomegalia 3 de 27 pacientes, el signo clínico que con menor frecuencia se documento.

### ***Cuadro 4. Características clínicas al diagnóstico LAL***

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>PALIDEZ</b>	8/27	29.6
<b>EQUIMOSIS</b>	4/27	14.8
<b>PETEQUIAS</b>	3/27	11.1

<b>HEPATOMEGALIA</b>	9/27	33.3
<b>ADENOMEGALIA</b>	7/27	25.9
<b>ESPLENOMEGALIA</b>	3/27	11.1

## **HALLAZGOS EN SANGRE PERIFERICA AL DIAGNOSTICO LAL**

Bicitopenia 7 de 27 pacientes (neutropenia-plaquetopenia 4/7, anemia-neutropenia 2/7, anemia-plaquetopenia 1/7), leucocitosis 7 de 27 pacientes, biometría hemática normal en 6 de 27 pacientes, citopenia 3 de 27 pacientes (plaquetopenia 2/3, neutropenia 1/3), pancitopenia 2 de 27 pacientes, bicitopenia (anemia-plaquetopenia) + leucocitos 1 de 27 pacientes, citopenia (anemia) + leucocitosis 1 de 27 pacientes. Un paciente sin información disponible en expediente clínico.

### **Cuadro 6. Hallazgos en sangre periférica LAL**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>BICITOPENIA</b>	7/27	25.9
<b>LEUCOCITOSIS</b>	7/27	25.9
<b>BIOMETRIA HEMATICA NORMAL</b>	6/27	22.2
<b>CITOPENIA</b>	3/27	11.2
<b>PANCITOPENIA</b>	2/27	7.4
<b>BICITOPENIA + LEUCOCITOSIS</b>	1/27	3.7
<b>CITOPENIA + LEUCOCITOSIS</b>	1/27	3.7

### **CARACTERISTICAS HEMATOLOGICAS AL DIAGNOSTICO LAL**

Al realizarse el diagnóstico de LAL de acuerdo a la clasificación de la FAB, correspondía al tipo L1 en 19 de 27 pacientes, L2 en 5 pacientes, L3 un paciente y en 2 pacientes NC por morfología.

### **Cuadro 13. Clasificación FAB**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>L 1</b>	19/27	70.4
<b>L 2</b>	5/27	18.5
<b>L3</b>	1/27	3.7
<b>NC</b>	2/27	7.4

Respecto al inmunofenotipo este se realizó en 11 pacientes solamente, 8 de 11 pacientes correspondió a precursor de células B y 3 de 11 pacientes a células T.

### **Cuadro 14. Tipo de inmunofenotipo**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>PREC CELULAS B</b>	8/11	72.7
<b>CELULAS T</b>	3/11	27.3

El cariotipo realizado solamente en 3 pacientes, 2 pacientes con cariotipo haploide (66.6%) y un paciente con hiperdiploidia (33.3%).

La RT PCR fue realizada solamente en 5 pacientes, positivo en un paciente (20%), negativo en 4 pacientes (80%).

### **COMPORTAMIENTO CLINICO AL DIAGNOSTICO LAL**

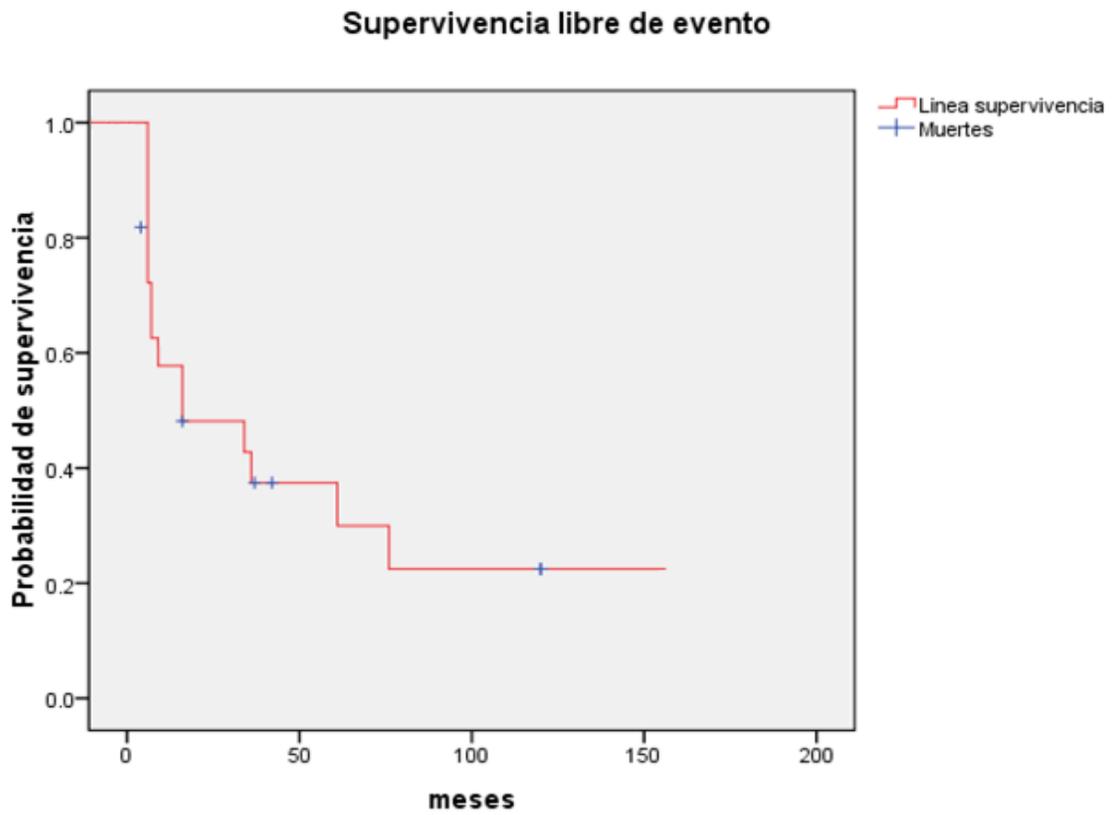
Un total de 24 pacientes iniciaron la IR, al final de la inducción se logró la remisión en 20 pacientes, 2 de 24 pacientes iniciaron tratamiento de IR pero fallecieron debido a complicaciones, 2 de 24 pacientes al final de la IR fueron catalogadas como falla a la inducción (un paciente después de 4 meses finalmente logro la remisión al final de un nuevo esquema de inducción). Del total de 28 pacientes de la casuística 4 fallecieron sin haber iniciado tratamiento de IR.

#### **Cuadro 16. Evolución en inducción a la remisión**

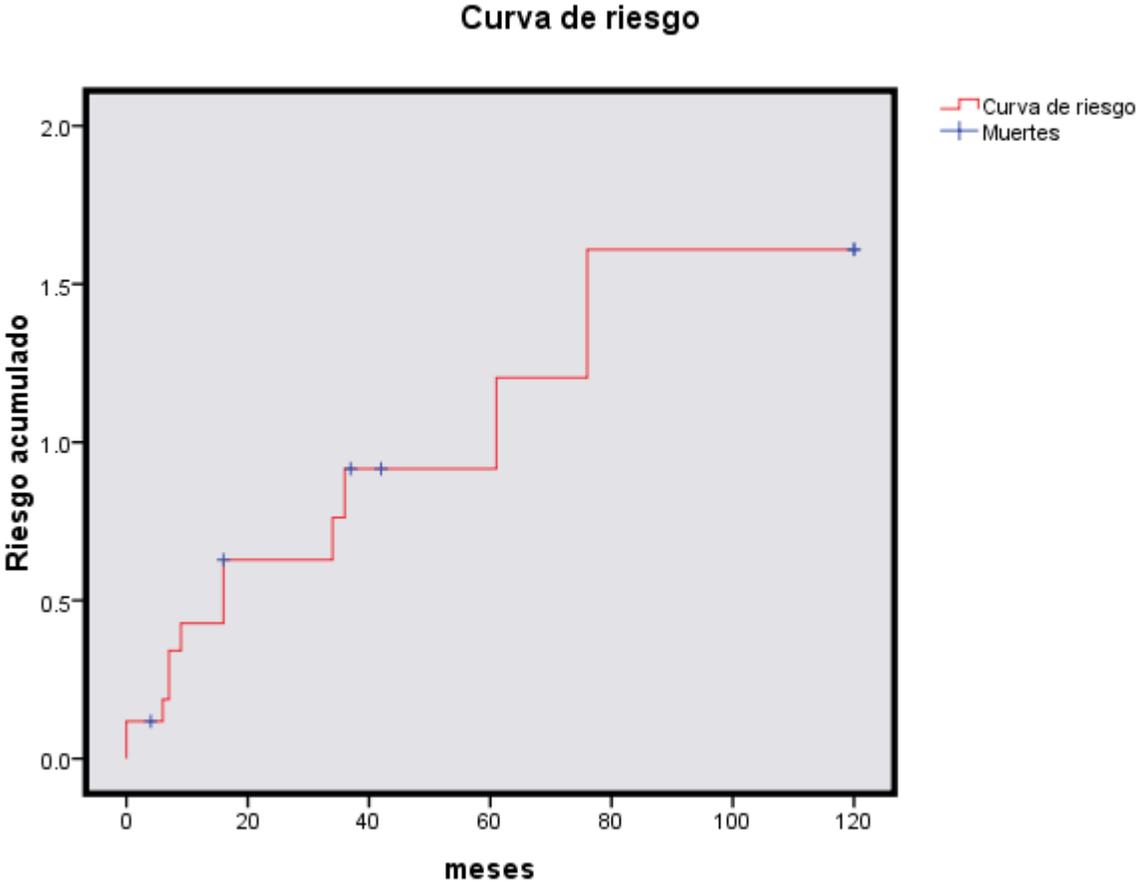
	<b>F</b>	<b>%</b>
<b>REMISION COMPLETA</b>	20/24	83.4
<b>FALLA A LA INDUCCION</b>	2/24	8.3
<b>FINADO EN INDUCCION</b>	2/24	8.3

La supervivencia libre de evento de los pacientes que iniciaron el tratamiento de inducción a la remisión fue de 27.3 %.

La media del tiempo de supervivencia libre de evento fue de 52.2 meses, con un error estándar de 14.3 meses e IC 95% de 24 - 80.4 meses.



Con respecto al riesgo acumulado la curva de riesgo mostro un comportamiento que bien podría dividirse en 3 periodos de riesgo mayor a sobrevenir la muerte que fue a los 4, 16 y 42 meses, que una vez superado dichos periodos la curva mostraba cierta tendencia a estabilizarse.



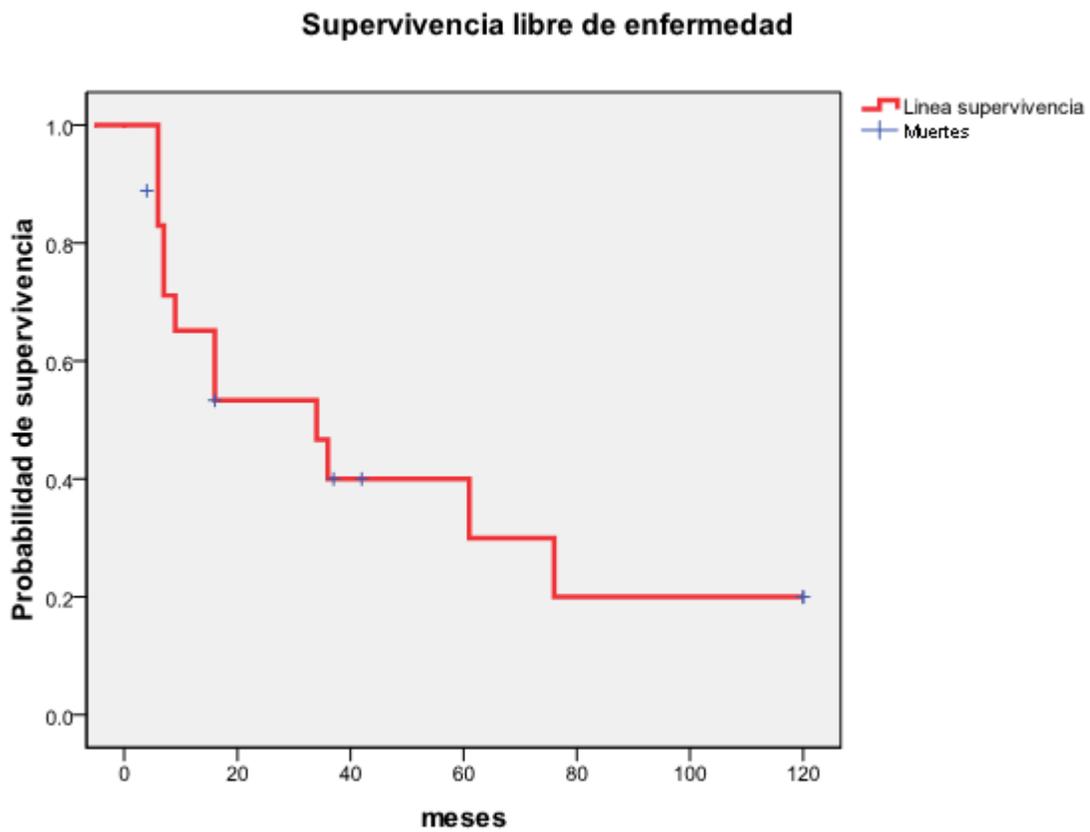
De los 24 pacientes que iniciaron la inducción a la remisión, al final solo 20 pacientes lograron la remisión, 6 pacientes durante el tratamiento presentaron RMO (5 pacientes) ó RSNC (un paciente) y finalmente fallecieron debido a complicaciones de la enfermedad, en 9 pacientes se logro al cese electivo de quimioterapia (CEQT), de los cuales 4 se encuentran libre de enfermedad, en 4 pacientes posterior al CEQT nuevamente presentaron RMO (3 pacientes) ó RSNC (un paciente) y finalmente fallecieron debido a complicaciones de la enfermedad, un paciente después de 10 años de vigilancia desarrollo una segunda neoplasia (linfosarcoma) y falleció, 3 pacientes mas lograron la remisión al final de la inducción, de estos uno falleció debido a complicaciones de la enfermedad durante su tratamiento y los otros 2 pacientes abandonaron en RCC. Finalmente 2 pacientes lograron la remisión al final de la inducción y actualmente se encuentran en tratamiento en RCC.

**Cuadro 17. Evolución LAL**

	N	%
<b>RECAIDA MEDULA OSEA (RMO)</b>	5/20	25.0
<b>RECAIDA SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (RSNC)</b>	1/20	5.0
<b>CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA (CEQT),</b>	5/20	25.0
<b>CEQT, POSTERIOR RMO/RSNC</b>	4/20	20.0
<b>FINADO EN REMISION COMPLETA CONTINUA (RCC)</b>	1/20	5.0
<b>ABANDONO EN RCC</b>	2/20	10.0
<b>RCC</b>	2/20	10.0

La supervivencia libre de enfermedad de los pacientes que lograron la remisión al final de la inducción a la remisión y que hasta el termino de periodo de estudio se encuentran libre de la enfermedad es del 33.3%.

La supervivencia libre de enfermedad tuvo una media de 45.9 meses, con un error estándar de 11.2 meses e IC 95% de 23.9-68 meses.



## VARIABLES HEMATOLOGICAS EN IMT, RH Y LAL

Se evaluó el comportamiento de las variables hematológicas entre las diferentes etapas, al diagnóstico de IMT, al momento de lograr la RH y al diagnóstico definitivo de la LAL.

**Cuadro 18. Comportamiento variables hematológicas**

	MEDIA	DE
HB IMT	5.9	2.7
LEUCOCITOS IMT	2900	3269
NEUTROFILOS IMT	369	425
PLAQUETAS IMT	70928	85400
HB RH	12.4	1.8
LEUCOCITOS RH	7669	5605
NEUTROFILOS RH	3606	3813
PLAQUETAS RH	221782	152416
HB LAL	11.8	3.0
LEUCOCITOS LAL	25389	700
NEUTROFILOS LAL	4797	400
PLAQUETAS LAL	153585	150000

**Cuadro 19. Hallazgos hematológicos en IMT y LAL**

	DX IMT		DX LAL	
	N	%	N	%
HB (g/dl)				
>10	4	14.3	21	77.8
7-9	4	14.3	3	11.1
5-7	12	42.8	2	7.4
< 5	8	28.6	1	3.7
LEUCOCITOS (1X10 <sup>9</sup> /L)				
< 5	23	82.1	6	22.2
5-10	4	14.3	7	26.0
10-50	1	3.6	11	40.7
> 50	0	0	3	11.1
NEUTROFILOS TOTALES (1X10 <sup>9</sup> /L)				
> 1	2	7.1	20	74.1
0.5-1	5	17.9	2	7.4
< 0.5	21	75.0	5	18.5

PLAQUETAS(1X10 <sup>9</sup> /L)				
> 100	4	14.3	20	74.1
50-100	6	21.4	1	3.7
10- 50	18	64.3	6	22.2
< 10	0	0	0	0

Habiéndose realizado además para calcular el valor estadística de las variables hematológicas, una prueba *t* pareada comparando las variables solamente al momento del diagnóstico de IMT y al diagnóstico definitivo de la LAL, esto debido a que son las etapas que ejemplifican con mayor claridad esta condición motivo de nuestro estudio. Como se aprecia a continuación todas las variables evaluadas mostraron una *P* estadística significativa y de estas la determinación de hemoglobina y neutrofilos totales fueron las variables que con mayor claridad fueron estadísticamente significativas.

**Cuadro 20. t pareada variables hematológicas IMT-LAL**

	MEDIA	DE	IC 95%		<i>P</i>
			INFERIOR	SUPERIOR	
HB IMT-HB LAL	5.7	4.1	-7.3	-4.1	<.001
LEUC IMT-LEUC LAL	22697.2	43702.6	-39985.4	-5409.0	.012
NEUTR IMT-NEUTR LAL	4423.4	5561.3	-6623.4	-2223.5	<.001
PLAQ IMT-PLAQ LAL	86925.9	150787.6	-146575.5	-27276.3	.006

## DISCUSION

La leucemia aguda en la infancia de manera usual no presenta dificultad para su diagnóstico, las características de la enfermedad y el examen morfológico de medula ósea son suficientes para confirmar el diagnóstico. La oportunidad de realizar una intervención temprana y en la medida de lo posible tratar de manera oportuna las complicaciones derivadas de la patología en si misma constituyen motivo suficiente para evaluar la características clínicas y hematológicas de todos aquellos pacientes que cursan con el antecedente de IMT previa al diagnóstico definitivo de LAL motivo de nuestro estudio.

Los 28 casos de IMT representaron el 2.2% de los 1276 pacientes con LAL tratados en el servicio de Hematología del INP durante el periodo de estudio, similar a lo descrito en una revisión de la literatura realizado por Matloub y cols<sup>10</sup> y otras series de casos reportados por autores como Reid<sup>2</sup>, Breatnach<sup>4</sup> y Choudhry<sup>21</sup> que refieren una frecuencia entre el 1.3 -2.2% de la IMT.

La población estudiada al igual que lo descrito en la literatura internacional la mayoría correspondieron al sexo femenino 60.7%, de 10 años o menores, lo cual está acorde con lo descrito en la literatura internacional<sup>2, 4, 7,8, 9, 10, 20</sup>.

El diagnóstico definitivo de LAL en todos los casos de nuestra serie se realizó posterior a la recuperación hematológica, dicho periodo en la mayoría de los pacientes transcurrió en un lapso menor al mes posterior al diagnóstico de IMT, de igual forma el diagnóstico definitivo de LAL se realizo en los siguientes 6 meses del diagnóstico de IMT en la mayoría de los pacientes, tal como se encuentra descrito en la revisión realizada por Matloub y cols<sup>10</sup> (23 pacientes), este autor reporta un caso con periodo máximo de 7 meses, Wegelius R<sup>20</sup> en su revisión de la literatura (44 pacientes) reporta un periodo máximo de 9 meses, en nuestra casuística en 3 paciente llego a transcurrir 10 meses antes del diagnóstico LAL, el resto de acuerdo a lo descrito por estos autores.

A diferencia de lo descrito en la literatura internacional donde la terapia esteroide es el antecedente que con mayor frecuencia se hace referencia como el factor que probablemente induce la remisión hematológica tal como lo refiere la revisión de la literatura de realizada por Matloub y cols<sup>10</sup> donde hasta un 56% de los pacientes contaban con el antecedente de administración de esteroide, en nuestra serie solo en 7.1% de los casos existió dicho antecedente, aunque debemos de mencionar se presento en conjunto con uno o 2 factores más. En nuestra serie la presencia de proceso infeccioso al diagnóstico de IMT fue el antecedente que con mayor frecuencia se documento 71.4%, seguido por la transfusión de hemoderivados 35.7%, aunque en la mayoría de los casos similar al antecedente de terapia

esteroide, los pacientes contaron con uno o más factores que probablemente estuvieron implicados en la remisión hematológica, en 21.4% de los casos de nuestra serie la remisión se logro sin terapia especifica alguna, Matloub y cols<sup>10</sup> reporta en su revisión que en un 26% de los casos no se determino terapia alguna como causa de la recuperación hematológica.

Los signos presentes al diagnóstico de IMT estuvieron en relación con la anemia y neutropenia principalmente, en similitud a lo reportado en la literatura internacional<sup>4, 9, 10, 20</sup>. Con respecto a las características clínicas, a diferencia de lo reportado por Wegelius R<sup>20</sup> en los que signos clínicos como hepatomegalia y esplenomegalia no representaron hallazgos de importancia al diagnóstico IMT ocasionalmente presentes, en nuestra casuística fueron hallazgos encontrados en un número significativo de pacientes, 60.7% y 39.2% respectivamente.

En relación a las manifestaciones clínicas que se presentaron al momento del diagnóstico de IMT, las infecciosas constituyeron el mayor número, sin encontrarse complicaciones hemorrágicas importantes lo cual se encuentra acorde a lo descrito por Wegelius R<sup>20</sup> y otros autores<sup>2, 4, 9, 20</sup>

Durante el seguimiento como se ha hecho referencia con anterioridad, existió inconsistencia en el registro en el expediente clínico, sin embargo se desprende del análisis realizado que los pacientes cursaron prácticamente asintomáticos, situación o comportamiento similar a lo referido por varios autores<sup>2, 4, 9, 10, 20</sup>.

Dentro de las herramientas diagnósticas la evaluación del aspirado de médula ósea realizado en la primera valoración fue una constante, los hallazgos fueron consistentes con los reportes de la literatura internacional donde se hace mención a la hipoplasia o aplasia medular como la característica a la que con mayor frecuencia hace referencia<sup>2, 4, 9, 10, 20, 21</sup>, 92.6% en nuestra casuística, es decir la evaluación inicial del aspirado de médula ósea mostraba escaso o ausencia de elementos hematopoyético, en el mejor de los casos un número escaso de blastos, insuficientes para integrarse el diagnóstico de LAL, evento seguido de recuperación hematológica espontanea o bien esta ocurría al mejor del proceso infeccioso motivo de la valoración inicial en la mayoría de los casos de nuestra serie.

Al hacer referencia de los hallazgos en biopsia de medula ósea de los 19 pacientes a los que se les practicó los resultados son consistentes con lo que se reporta por diversos autores en la literatura internacional<sup>2, 4, 7, 8, 9, 10, 20, 21</sup>, donde la hipoplasia medular severa o moderada es el hallazgo más frecuente, 63.2% de nuestra casuística, el restante 36.8% representado por hallazgos como la necrosis y fibrosis medular, proliferación disarmonica de las 3 series hematopoyéticas y cambios

dismielopoyéticos, hallazgos referidos dentro de diversos reportes internacionales<sup>2, 4, 5, 19, 20, 28</sup>.

Es consistente en la primera evaluación al diagnóstico de IMT en nuestra casuística, la presencia de pancitopenia o alguna citopenia, tal como se hace referencia en los reportes internacionales<sup>2, 4, 7, 8, 9, 10, 20, 21</sup>. Este cuadro hematológico se corrigió totalmente y solo el seguimiento prospectivo con aspirado de médula ósea permitió establecer el diagnóstico oportuno de LAL. Es importante hacer mención que en un porcentaje significativo de pacientes contaban con una biometría hemática prácticamente normal y se encontraban asintomáticos al diagnóstico definitivo de LAL, 22.2% de nuestra casuística, en los cuales el diagnóstico como se ha hecho referencia se realizó durante el seguimiento prospectivo en la CE Hematología, de ahí la importancia del seguimiento.

Por el contrario al realizar la evaluación comparativa de las variables hematológicas al diagnóstico de IMT y al diagnóstico definitivo de LAL, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la hemoglobina, cuenta leucocitaria, neutrofilos totales y plaquetas, evaluación que en ninguno de los reportes internacionales ha sido realizada.

Las anomalías radiográficas presentes en la leucemia han sido descritas durante la fase aplásica<sup>4, 20</sup>. En nuestra serie la evaluación radiográfica al diagnóstico de IMT documento hallazgos radiográficos compatibles con proceso leucémico: levantamiento periostico y radio lucidez diafisaria, en 2 pacientes solamente, hallazgos sugestivos de que la enfermedad se encuentra presente.

La evaluación del aspirado de médula ósea al diagnóstico de LAL de acuerdo a la clasificación de la FAB, es similar a lo descrito en la literatura internacional<sup>2, 4, 9, 10, 20</sup>, donde los linfoblastos morfología L 1 representaron el grupo que la mayoría de los casos se describió.

A partir de 1987 se inicio la clasificación inmunológica de los pacientes con LAL, la cual se realizó en 11 pacientes, 8 con inmunofenotipo precursor de células B y 3 de células T, frecuencia acorde a lo descrito por otros autores<sup>4, 36, 37</sup>. No es posible establecer diferencias estadísticas en las variables hematológicas entre estos 2 grupos por el número relativamente pequeño analizado.

Aunque existe una diferencia muy marcada e importante al evaluar los resultados obtenidos de los pacientes con LAL que contaron con el antecedente de IMT tratados con esta condición en el INP, ya que a diferencia de lo descrito en la literatura internacional donde se reportan resultados similares a las LAL pre B de Novo<sup>9, 20</sup>, en nuestra serie los resultados no fueron del todo satisfactorios, ya que la supervivencia libre de enfermedad fue del 33.3%.

## CONCLUSIONES

El principal problema observado en IMT en nuestra casuística han sido las recaídas tardías, por lo que podríamos concluir que este evento pudiera ser considerado como un factor de riesgo de recaída, partiendo de esta premisa deberá de planearse integrarlo como un indicador individual para el inicio de tratamiento de alto riesgo.

Por otra parte consideramos conveniente acorde a la experiencia acumulada que el intervalo pertinente para la valoración en CE durante el seguimiento debe ser cada 3 a 4 semanas con biometría hemática completa y aspirado de médula ósea, esto en base al comportamiento observado ya que como se menciona un grupo significativo de paciente curso asintomático y el diagnóstico se realizó durante el seguimiento con la revaloraciones periódicas.

Finalmente los avances tecnológicos en un futuro permitirán identificar en la fase de hipoplasia y durante la recuperación hematológica que antecedió al desarrollo de LAL, la presencia re arreglos en los genes de inmunoglobulinas que como se ha demostrado en algunos estudios<sup>13, 36</sup> han dado constancia de la existencia de enfermedad clonal desde las primeras etapas de la enfermedad.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Melhorn DK, Gross S, Newman AJ. Acute childhood leukemia presenting as aplastic anemia: The response to corticosteroids. *J Pediatr* 1970; 77: 647-652.
2. Reid MM, Summeffield GP. Distinction between aleukaemic prodrome of childhood acute lymphoblastic leukaemia and aplastic anemia. *J Clin Pathol* 1992; 45: 697-700.
3. Roberts BE, Abbott CR, Fortt RW, Pyrah RD. Preleukaemia. A report of four cases. *Act Haematol* 1968; 39:20-28.
4. Breatnach F, Chessells JM, Greaves MF. The aplastic presentation of childhood leukemia: a feature of common-ALL. *Br J Haematol* 1981; 49: 387-393.
5. de Vaan GA, van Oostrom CG. The aplastic presentation of childhood leukaemia. *Br J Haematol* 1982; 50: 712-713.
6. Raney RB, McMillan CW. Simultaneous disparity of bone marrow specimens in acute leukemia. *Am J Dis Child* 1969; 117:548-552.
7. Sills RH, Stockman JA. Preleukemic states in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1981, 48:110-112.
8. Saarinen UM, Wegelius R. Preleukemic syndrome in children: report of four cases and review of literature. *Am J Pediatr Haematol Oncol* 1984; 6 (2):137-145.
9. Hasle H, Heim S, Schröder H, Schmiegelow K. Transient pancytopenia preceding acute lymphoblastic leukemia (pre-ALL). *Leukemia* 1995; 9:605-608.
10. Yousif H, Matloub, Richard D. Brunning, Diane C. Arthur et al. Severe aplastic anemia preceding acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1993; 71:264-268.
11. Brown KE, Tisdale J, Barret AJ, et al. Hepatitis-associated aplastic anemia. *N England J Med* 1997; 336: 1059-1064.
12. Monserrat Rafel, Francesc Cobo, Francisco Cervantes, Francesc Bosch, Elías Campo. Transient pancytopenia after non-A, non-B and non-C acute hepatitis preceding acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 1998; 83:564-566.
13. Liang R, Cheng G, Wat MS, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia presenting with relapsing hypoplastic anaemia: progression of the same abnormal clone. *Br J Haematol* 1993; 83: 340-342.
14. Wallis JP, Reid MM. Bone marrow fibrosis in acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *J Clin Pathol* 1989; 42:1253-1254.

15. Manoharan A, Horsley R. The reticulin content of bone marrow in acute leukaemia in adult. *Br J Haematol* 1979; 43:185-190.
16. Broxmeyer HE, Jacobsen N, Kurland J, Mendelson N, Moore MA. In vitro suppression of normal granulocytic stem cells by inhibitory activity derived from human leukemia cells. *J Natl Cancer Inst* 1978;60:497-511.
17. Broxmeyer HE, Acidic isoferritins as suppressor molecules. *Blood* 1986;68:796-797.
18. Homans AC, Cohen JL, Barker BE, Mazur EM. Aplastic presentation of acute lymphoblastic leukemia: Evidence for cellular inhibition of normal hematopoietic progenitors. *Am J Pediatr Haematol Oncol* 1989; 11(4):456-462.
19. Niebrugge DJ, Benjamin DR. Bone marrow necrosis preceding acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Cancer* 1983; 52: 2162-2164.
20. Wegelius R. Preleukemic states in children. *Scand J Haematol* 1986; 36, Suppl 45: 133-139.
21. Choudhry VP, Adhikari RK, Saraya AK. Aplastic anemia- an early phase preceding acute lymphatic leukemia. *Indian J Pediatr* 1982; 49: 343-347.
22. Hasle H, Jacobsen BB, Pedersen NT. Myelodysplastic syndromes in childhood: a population based study of nine cases. *Br J Haematol* 1992; 81: 495-498.
23. Ariel I, Weiler-Ravell D, Stalnikowick R. Preleukemia in acute lymphoblastic leukemia. *Act Haematol* 1981; 66: 50-52.
24. Klingemann HG, Storb R, Sanders J, Deeg HJ, Appelbaum FR, Thomas ED. Acute lymphoblastic leukaemia after bone marrow transplantation for aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1986; 63: 47-50.
25. Reeves JD, Driggers DA, Kiley VA. Household insecticide associated aplastic anaemia and acute leukaemia in children. *Lancet* 1981; 2: 300-301.
26. Broxmeyer HE, Williams DE, Lul et al. The suppressive influence of human tumor necrosis factors on bone marrow hematopoietic progenitor cells from normal donors and patients with leukemia. Synergism of tumor necrosis factor and interferon. *J Immunol* 1986; 136: 4487-4495.
27. de Alarcón PA, Miller ML, Stuart MJ. Erythroid hypoplasia: an unusual presentation childhood acute lymphocytic leukemia. *Am J Dis Child* 1978; 132:763-764.

28. Sanchez-Fayos J, Outeirino J, Bernacer M, Rivas C, Calabuig T, Escudero A, et al. Aplasia, dysplasia, and medullary necrosis: atypical forms of acute lymphoblastic leukemia presentation reported in 3 cases. *Rev Clin Esp* 1987; 181: 197-202.
29. Cheng PNM, Brearley RL, Ng CS. Acute lymphoblastic leukemia presenting as aplastic anemia. *J R Soc Med* 1987; 80: 116-118.
30. Bernard J, Schaison G. Transitory bone marrow failure: a series of 13 preleukemic cases in children. *Am J Pediatr Haematol Oncol* 1980; 2: 141-144.
31. Nakamori Y, Takahashi M, Moriyama Y, Httori A, Shibata A, Watanabe T, et al. The aplastic presentation of adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1986; 62: 782-783.
32. Toledano SR. Preleukemic phase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1977; 91 (3):507-508.
33. López-Ibor R, Aracil J, Bernacer M, Contra T, Gil C, López J, Martin N, Melero C, Valverde F, Vecilla C. Preleucemia en leucemia linfoblástica aguda infantil. A propósito de tres casos. *An Esp Pediatr* 1988 Octubre: 148-149.
34. Fraumeni JF Jr. Bone marrow depression induced by chloramphenicol or phenylbutazone: Leukemia and other secuelae. *JAMA* 1967; 201:150-152.
35. Bunn PA, Ridgway EC. Paraneoplastic syndromes. DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg A (eds). *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. Lippincott: Philadelphia; 1989, pp 1896-1940.
36. Ishikawa K, Watanabe A, Takeda O, Takahashi I, Nishinomiya F, et al. Detection of neoplastic clone in the hypoplastic and recovery phases preceding acute lymphoblastic leukemia by in vitro amplification of rearranged T-cell receptor  $\gamma$  chain gene. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 17(3): 270-275, 1995.
37. Nathan David G, Orkin Stuart H, et al. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 7<sup>th</sup> ed Saunders Elsevier; 2009, 1769-1770.
38. Bennett JM., Catovsky D., Daniel MT et al. French-American-British (FAB) Cooperative Group: The morphological classification of Acute Lymphoblastic Leukemia. Concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981; 47: 553
39. Sala G, Worwood M, Jacobs S. The effects of isoferritins on granulopoiesis. *Blood* 1986; 67:436-43

## ANEXO 1

Referencia	N. pacientes	Edad	Sexo	Fiebre	Hb (g/dl)	Plaquetas $1 \times 10^9/L$	Leucocitos $1 \times 10^9/L$	MO hipoplasica	Tratamiento	Tiempo de recuperación (semanas)	Tiempo transcurrió hasta LAL (meses)
Melhorn y cols <sup>1</sup>	1	6	F	Si	9.2	6	1.2	Si	CST	2	7
	2	4	F	Si	6.8	41	1.8	Si	AND7CST	4	3
	3	3	F	Si=	5.6	29	1.9	Si*	CST	2.5	2
Schackelford y cols	4	5	M	Si	7.5	0	1.3	Si	CST	6	3
	5	2	F	Si=	7.1	?	1.3	±	AND/CST	4	4
de Alarcón y cols <sup>27</sup>	6	3	F	Si=	4.1	87	2.6	Si&	AND/CST	4"	4.5
Sills y cols <sup>7</sup>	7	3	F	Si=	5.5	82	2.1	Si\$		3	2
Breatnach y cols <sup>4</sup>	8	9	F	Si=	8	65	2	Si&	CST	3	4
	9	8	F	Si	4.7	12	1.3	Si&		3	3
	10	5	F	Si=	6.5	5	2.1		CST	3	4
	11	2	F	Si	5.2	26	2.4	Si&	CST	3	1
	12	2	F	Si=	2	22	2.8	Si&	CST	3	3
	13	5	F	Si=	5.1	90	14	Si&	CST	3	1.5
Saarinen y cols <sup>8</sup>	14	5.5	F	No	7.7	35	2	Si\$		2.5	0.5
Sanchez-Fayos y cols <sup>28</sup>	15	3	M	Si	5	25	0.9	Si&	CST/AND	6	4
Cheng y cols <sup>29</sup>	16	14	M	Si	3.8	13	1.2	Si&			0.5
Klingemann y cols <sup>24</sup>	17	11.5	F	Si=	6.4	12	0.9	Si&	TMO	28	7
Bernard y cols <sup>30</sup>	18-	0.5-	?	Si	?	?	?	Si	CST		
	22-	10								4	6
Nakamori y cols <sup>31</sup>	23	59	F	Si=	6.9	27	3	Si		4	5

Hb: hemoglobina, AND: Andrógenos, TMO: Trasplante de medula ósea, LAL: leucemia aguda linfoblástica, CST: corticosteroides, +/-: hipoplasia selectiva

Origen de la fiebre identificado

\* La población de blastos constituye 4 al 6% en los pacientes 4 y 7, respectivamente

& Biopsia

\$ Hiperplasia eritroide

" Excepto para eritrocitos

## ANEXO 2

Autores	Edad	Sexo	Cariotipo	
			Pre-LLA	LLA
Ariel y cols <sup>23</sup>	16	M	normal	NA
Breatnach y cols <sup>4</sup>	6	M	NA	Hipodiploidia <sub>a</sub>
Breatnach y cols <sup>4</sup>	8	F	NA	Normal
de Alarcón y cols <sup>27</sup>	3	F	normal	NA
Ireland y cols	12	F	normal	Hiperdiploidia <sub>a</sub>
Klingermann y cols <sup>28</sup>	11	F	normal	45XX, -7.9p+, 9p+, -11, +mar
Saarinen y Wegelius <sup>8</sup>	2	F	<sub>b</sub>	marcadores variables
Saarinen y Wegelius <sup>8</sup>	5	F	NA	Normal
Sallan y cols	14	M	NA	47XY, +der(12), t(1:12), t(8:14)
Sills y Stockman <sup>7</sup>	1	F	normal	NA
Sills y Stockman <sup>7</sup>	3	F	normal	NA
Toledano <sup>32</sup>	1	M	NA	Normal
Whitlock y cols	1	M	normal	46XY, t(5:14)

### ANEXO 3

Características clínicas de fase aplásica de LAL en infancia									
Referencia	N. casos	Anemia	Neutropenia	Plaquetas >1x10 <sup>6</sup> /L	Plaquetas <1x10 <sup>6</sup> /L	Linfocitos MO	Fibrosis MO *	Biopsia hipocelular *	Recuperación hematológica
Melhorn y cols <sup>1</sup>	6	6	6	3	2	1	ND	1 (1)	0
Shackleford y cols	2	2	2	0	1	0	ND	ND	1 (1)
Sills y Stockman <sup>7</sup>	2	2	2	1	0	1	ND	0 (2)	2 (2)
Breatnach y cols <sup>4</sup>	8	8	8	2	4	8	6 (7)	5 (7)	7 (7)
Reid y Summerfield <sup>2</sup>	4	4	4	3	0	4	4 (4)	0 (4)	2 (2)
Total	22	22	22	9	7	14	10 (11)	6 (14)	12 (12)

\* Número de casos evaluados,  
ND no se hizo ó no se reportó

ANEXO 4

Paciente	Hb g/dl	Plaquetas 1x10 <sup>6</sup> /L	Leucocitos 1x10 <sup>9</sup> /L	Neutrófilos 1x10 <sup>9</sup> /L	Linfocitos 1x10 <sup>9</sup> /L	Biopsia medula ósea
1	8	65	2	0.04	1.96	Hipocelular con reticulina incrementada
2	4.7	12	1.3	0.16	1.1	Celularidad parcial, fibrosis parcial; Principalmente fibroblastos.
3	6.5	5	2.1	0.21	1.9	Muestra inadecuada
4	5.2	26	2.4	0.12	2.28	Hipocelular con reticulina incrementada e incremento de fibroblastos
5	5.2	100	4	0.2	3.8	Hipocelular con incremento de reticulina y fibroblastos, megacariocitos normales
6	2	22	2.8	0.16	2.63	Hipocelular con incremento de reticulina y fibroblastos
7	3.2	126	2.9	0.37	2.52	Células plasmáticas incrementadas, eritro y mielopoiesis disminuida, sin incremento reticulina
8	5.1	90	14	0.7	11.9	Hipocelular con reticulina y fibroblastos incrementados

ANEXO 5



Instituto Nacional de Pediatría  
SERVICIO DE HEMATOLOGIA



SALUD

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**PROTOCOLO DE INVESTIGACION:** Insuficiencia medular transitoria en leucemia aguda linfoblástica, características clínicas, hematológicas y evolución a largo plazo, experiencia del Instituto Nacional de Pediatría.

VARIABLE	DIAGNOSTICO IMT	SEGUIMIENTO	DIAGNOSTICO LAL
Expediente			
Genero 1=Femenino 2=Masculino			
Fecha nacimiento. día/mes/año			
Edad al diagnostico de insuficiencia medular transitoria (IMT). meses			
Fecha del diagnostico IMT	día/mes/año		
Fecha en que se logro la remisión hematológica (RH)	día/mes/año		
Fecha del diagnostico de leucemia aguda linfoblástica (LAL)			día/mes/año
		1ra 2da 3ra	
Hemoglobina			
Leucocitos			
Neutrofilos			
Plaquetas			
Hemoglobina RH			
Leucocitos RH			
Neutrofilos RH			
Plaquetas RH			

Palidez 1=Si 2=No			
Petequias 1=Si 2=No			
Equimosis 1=Si 2=No			
Gingivorragia 1=Si 2=No			
Epistaxis 1=Si 2=No			
Adenomegalia 1=Si 2=No			
Esplenomegalia 1=Si 2=No			
Hepatomegalia 1=Si 2=No			
Tumoración testicular 1=Si 2=No			
Anemia 1=Si 2=No			
Neutropenia 1=Si 2=No			
Plaquetopenia 1=Si 2=No			
Pancitopenia 1=Si 2=No			
Bicitopenia 1=Si 2=No			
Citopenia aislada 1=Si 2=No			
Leucocitosis 1=Si 2=No			
Bicitopenia + leucocitosis 1=Si 2=No			
Citopenia + leucocitosis 1=Si 2=No			
Biometría hemática completa normal			
Aspirado medula ósea 1=Aplasia medular 2=Hipo celular medular 3=Serie blanca y megacariocítica normal, serie roja con cambios megaloblásticos 4=Hipocelular con hiperplasia de serie roja 5=MO con precursores linfoides inmaduros >25% 6=No disponible (ND)			
Clasificación FAB 1=L 1 2=L 2 3=L 3 4=No clasificable			
Biopsia medula ósea 1=Hipoplasia medular moderada 2=Hipoplasia medular acentuada 3=Hiperplasia medular con cambios dismielopoyéticos, fibrosis reticulínica grado III 4=Hiperplasia medular, serie blanca con maduración normal sin blastos 5=Necrosis y fibrosis medular 6=Proliferación disarmonica de las 3 series hematopoyéticas, sin blastos 7=No realizada (NR)			
Antecedente de transfusión CE 1=Si 2=No Número__			

<b>Antecedente de transfusión CP</b> <b>1=Si 2=No Número ___</b>			
<b>Antecedente ingesta de medicamentos</b> <b>1=Si 2=No</b>			
<b>Tipo de medicamento (Tiempo y frecuencia)</b> <b>1=Esteroides</b> <b>2=Antibiótico</b> <b>3=Ninguno</b>			
<b>Infección documentada al diagnóstico IMT</b> <b>1=Si 2=No</b>			
<b>Tipo de infección</b> <b>1=Neumonía</b> <b>2=Infección tejidos blandos</b> <b>3=Sepsis abdominal (apendicitis complicada)</b> <b>4=GEPI</b> <b>5=Colitis neutropénica</b> <b>6=Ninguna</b>			
<b>Germen aislado cultivo 1=Si 2=No</b>			
<b>Germen aislado</b> <b>1=Salmonella</b> <b>2=E.Coli</b> <b>3=Klebsiella</b> <b>4=Estafilococo aureus coagulasa positivo</b> <b>5=Pseudomona</b> <b>6=Candida</b> <b>7=Polimicrobiana</b> <b>8=Ninguno</b>			
<b>Complicaciones 1=Si 2=No</b>			
<b>Tipo de complicaciones</b> <b>1=Choque séptico</b> <b>2. Sepsis grave</b> <b>3=Candidiasis crónica diseminada</b> <b>4=Pan sinusitis por aspergillus</b> <b>5= Ninguna</b>			
<b>Hallazgos radiográficos compatibles leucemia</b> <b>1=Levantamiento y radio lucidez diafisaria</b> <b>2=Radiografía normal</b> <b>3=ND</b>			
<b>Inmunofenotipo</b> <b>1= Pre B común</b> <b>2= Células T</b> <b>3=NR</b>			

<b>Cariotipo</b> <b>1=Haploide</b> <b>2=Hipodiploide</b> <b>3=Hiperdiploide</b> <b>4=NR</b>			
<b>RT PCR 1=Positivo 2=Negativo 3=NR</b>			
<b>Inducción a la remisión (IR)</b> <b>1= Muerte en inducción</b> <b>2. Falla a la inducción</b> <b>3=Remisión completa</b>			
<b>Evolución LAL</b> <b>1=Muerte en IR</b> <b>2=Recaída a medula ósea (RMO)</b> <b>3=Recaída a sistema nervioso central (RSNC)</b> <b>4=Cese electiva de quimioterapia (CEQT)</b> <b>5=CEQT, posterior RMO ó RSNC</b> <b>6=2do tumor</b> <b>7=Muerte RCC</b> <b>8=RCC</b>			

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	SEP 09	OCT 09	NOV 09	DIC 09	ENE 10	FEB 10	MAR 10	ABR 10	MAY 10	JUN 10	JUL 10	AGO 10	SEP 10	OCT 10	NOV 10	DIC 10	ENE 11
Búsqueda de la literatura	X																
Análisis de la literatura		X															
Estructuración del protocolo			X														
Evaluación del protocolo por comité de investigación*				X													
Solicitud de los expedientes Archivo clínico					X												
Revisión de expedientes					X	X											
Elaboración y captura de base de datos							X										
Análisis estadístico								X	X								
Redacción de resultados										X	X	X	X	X			
Redacción de discusión y conclusiones															X	X	
Presentación de documento final																	X

\* Todas las fechas del protocolo serán modificables a partir de la aprobación por el comité de investigación