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

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

PARA OBTENER EL TÍTULO EN PEDIATRÍA

PRESENTA
DRA. JENNIFER LILIANA MEZA MIRANDA

DIRECTOR DE TESIS

DR. MIGUEL ANGEL PALOMO COLLI

MÉXICO, D. F. A FEBRERO 2013

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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 ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. MIGUEL ANGEL PALOMO COLLI

AGRADECIMIENTOS

Dedico esta tesis a mi madre y hermano a quienes debo todo.

Al Dr. Miguel Ángel Palomo Collí, motor de investigación, sin cuya ayuda hubiera sido imposible la realización de la presente tesis.

Gracias a mis adscritos, amigos, a todas esas personas que me ayudaron todos los días pero sobre todo, gracias a Dios por cuidar a los niños que salieron adelante, aún con todo con lo que me faltaba por aprender.

INDICE

+

I.	Introducción	1
II.	Marco teórico	2
III.	Planteamiento del problema	7
IV.	Justificación	7
V.	Objetivos	8
VI.	Diseño del estudio	9
VII.	Material y Métodos	11
	Criterios de selección Variables	
VIII.	Análisis estadístico	12
IX.	Resultados	13
X.	Discusión	20
XI.	Conclusión	21
XII.	Referencias	22
XIII.	Anexo	24

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Down(SD) es la anormalidad cromosómica más común en los niños, quienes tienen un mayor riesgo de desarrollar Leucemia Aguda que el resto de la población pediátrica.

La incidencia de leucemias agudas es entre 10 y 20 veces mayor que en individuos normales. Este riesgo incluye tanto Leucemia aguda Linfoblástica (LAL) como Leucemia Mieloide Aguda (LMA).

La literatura ha descrito que el pronósticoes similar a los niños sin SD, sin embargo se observa mayor incidencia de complicaciones relacionadas con la quimioterapia en niños con esta cromosomopatía, conduciendo así a realizar modificaciones en los protocolos de tratamiento.

La biología celular leucémica en niños con SD es diferente, condicionando mayor número de complicaciones infecciosas y toxicas, lo cual afecta la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos.

En consecuencia, el tratamiento individualizado de estos niños es esencial, así como el manejo de complicaciones que presenten durante el tratamiento.

MARCO TEÓRICO

Las leucemias son el grupo de enfermedades malignas más comunes en México. Son padecimientos heterogéneos que pueden estar presentes desde el nacimiento hasta la adolescencia, se caracterizan por la proliferación y acumulación de células linfoides inmaduras.

El pico máximo de expresión se encuentra entre los cuatro a ocho años. La leucemia aguda predomina en 98% sobre la mieloide. De las variedades agudas, 75% está representada por la leucemia aguda Linfoblástica y 23% por la leucemia aguda no Linfoblástica.

Existen factores predisponentes, dentro de éstos los más comunes lo constituyen los síndromes de inmunodeficiencia congénitos y adquiridos, enfermedades y/o alteraciones genéticas.

La LAL supone la neoplasia más común en la edad pediátrica (20-30%). La mejora de la supervivencia en los últimos años en los pacientes con LAL tiene un origen multifactorial y destacan los avances en la estratificación del riesgo, el establecimiento de tratamientos protocolizados y la optimización del tratamiento de soporte.

A pesar de que la mayoría de los pacientes se curarán, la respuesta individual a la quimioterapia todavía es difícil de predecir. Actualmente, uno de los objetivos principales en el tratamiento de los niños con LAL es la correcta estratificación en grupos de riesgo. Las categorías se establecen atendiendo a criterios clínicos, citogenéticos y moleculares.

El diagnóstico de LAL se basa en la citología y el inmunofenotipo. La clasificación genética de la LAL se lleva acabo de formas diversas. Según la dotación cromosómica, se dividen en: hiperdiploidía (>46 cromosomas) o diplodía (46 cromosomas), con mejor pronóstico; o hipodiploidía (<46 cromosomas), con una evolución peor.

Basados en criterios morfológicos, la FAB (French-American-British morphologicalclasification) clasifica la LAL en tres grupos: L1, L2, L3. Tanto en la L1 como en la L2 puede haber marcadores de células B o T, o puede no presentar marcadores definidos.

Tabla 1. Clasificación morfológica de la FAB (French-American-British) de las leucemias linfoblásticas agudas.

	L1	L2	L3
Tamaño del núcleo	Pequeño	Grande	Grande
Patrón nuclear	Regular con cromatina homogénea	Irregular con cromatina heterogénea	Regular con cromatina homogénea
Nucléolo	Poco prominente	Prominente	Prominente
Citoplasma	Escaso	Abundante	Abundante, basofilia, vacuolas grandes
Frecuencia	85%	14%	1%

La clasificación molecular complementa al estudio citogenético y hoy en día es imprescindible en la evaluación inicial del paciente. Algunas alteraciones confieren un pronóstico mucho peor, como la t(9;22) o la t(4;11), y otras implican un pronóstico bueno o intermedio, como la t(12;21).

Translocación	Frecuencia	Genes afectados	Características
t(1:19)(q23;p13)	5-6%	*E2A-PBX1*	Fenotipo pre-B. Hiperleucocitosis. Pronóstico pobre. Necesario tratamiento intensivo
t(9:22)(q34;p11)	3-5%	*BCR-ABL*	Cromosoma Filadelfia. Mal pronóstico. Hiperleucocitosis
t(4:11)(q21;p23)	2%	*MLL-AF4*	Estirpe B. Asociada a LLA en el lactante. Hiperleucocitosis. Pronóstico pobre
t(8:14)(q24;p32)	1-2%	*MYC-IgH*	Fenotipo B. Morfología L3. Más frecuente en varones. Buen pronóstico
t(11:14)(q13;p11)	1%	*TTG2-TCR2*	Fenotipo T. Predominio en varones. Enfermedad extramedular. Hiperleucocitosis
dic(9:12) 9p11-p12;p12)	1%	(?)	Fenotipo de estirpe B. Más frecuente en varones. Buen pronóstico con antimetabolitos

La base de los protocolos actuales de tratamiento de la LAL es la terapia adaptada al riesgo: se trata de forma más agresiva a los pacientes con riesgo muy alto de recidiva y, en cambio, los pacientes con un riesgo más bajo se benefician de una terapia menos intensiva y con menos secuelas.

Al mismo tiempo, la intensificación de protocolos puede modificar el valor intrínseco de un factor de riesgo considerado al diagnóstico. Entre los factores de riesgo clásicos en la LAL-B figuran la edad y la cifra de leucocitos al diagnóstico. Así, la mayoría de grupos terapéuticos incluyen en el grupo de bajo riesgo de recidiva a los pacientes con edades entre 1 y 9 años y con leucocitos al diagnóstico $<50 \times 10^9/l$.

La respuesta inicial al tratamiento constituye uno de los factores determinantes de riesgo, sobre todo la respuesta precoz en forma del porcentaje de blastos en médula ósea el día +14 de la inducción.

A pesar de los avances en el tratamiento de la LAL pediátrica, el riesgo de recidiva se sitúa aún alrededor del 3%.

La susceptibilidad genética más importante para el desarrollo de leucemia aguda en niños es el síndrome de Down.La incidencia de leucemia aguda es entre 10 y 20 veces más que en la población general. Aproximadamente 60 % de las leucemias en niños con síndrome de Down son aguda Linfoblástica y 40 %, aguda Mieloblástica.

Trabajos recientes se refieren a un gen denominado JAK2, situado en 9p24, cuya mutación R683G se ha relacionado con LAL + SD. Los pacientes portadores de la misma tienen mayor tendencia a tener <5 años al diagnóstico y una cifra de leucocitos superior a los no mutados, aunque el pronóstico es similar al de los no portadores.El riesgo por edades y subtipos es: riesgo LAL <5 años multiplicado por 40; LAL entre 5-30 años ×12; LAM en <5 años ×150; en subtipo M7 × 500.

La LAL del SD tiene habitualmente una serie de características comunes. Suele tratarse de pacientes entre 1 y 9 años y no se ha descrito ningún caso en lactantes. Algún estudio ha referido un aumento de la frecuencia de los >10 años en la LAL del SD8. Predominan los casos con una cifra de leucocitos al diagnóstico inferior a los 50 × 109/l. Tienen menos anemia y más plaquetopenia que los no-Down. La afectación del sistema nervioso central (SNC) es extremadamente rara.

No se aprecian diferencias significativas respecto a los no-Down en cuanto a distribución por sexo o raza, presencia de espleno o hepatomegalia o asignación a grupos de riesgo, aunque algunos estudios hablan de una clara disminución del grupo de Muy Alto Riesgo (MAR)Por lo habitual son LAL de tipo B, aunque existe algún caso de fenotipo T o LAL de células B maduras (L3).

50% de los casos tienen un cariotipo de los blastos con trisomía 21 y sin otras alteraciones añadidas. Este hechocontrasta con el alto porcentaje de alteraciones genéticas de las LAL en los pacientes no-Down, como si la trisomía 21 fuera una anomalía exclusiva, con poca tendencia a coexistir con otras. Los hallazgos genéticos más frecuentes son la ganancia de un cromosoma 8, 14 o 21 (tetrasomía)extra, así como la hiperdiploidía leve (47-51 cromosomas).

No suelen encontrarse las alteraciones que condicionan buen pronóstico a las LAL de la población general [t(12;21),hiperdiploidía alta], pero tampoco son frecuentes las alteraciones de muy mal pronóstico como la t(9;22), la t(1;19), la t(4;11) y los reordenamientos del 11q239,18. Sí se ha apreciado un discreto aumento de la t (8;14).

La mayoría de trabajos indican la Supervivencia Global (SG) y la Supervivencia Libre de Evento(SLE) son ligeramente inferiores en los niños con SD (SLE grupo SD a 5 años 54-71% respecto a 63-82% del grupo no Down).

Se ha hablado de respuesta más lenta a la inducción, menor porcentaje de remisión e incremento de los fallecimientos durante la inducción. El número de recidivas no parece estar aumentado. La toxicidad suele estar incrementada y presentan mayor número de infecciones, lo que condiciona retrasos frecuentes en el tratamiento de mantenimiento o disminución del mismo.

El aumento del número de copias del gen transportador del folato reducido (RFC) situado en el cromosoma 21 desempeña un papel importante en el aumento de sensibilidad y toxicidad al metotrexato (MTX). Es una toxicidad dependiente de la dosis, por lo que las diferencias entre los SD y los no Down son más evidentes con dosis altas o perfusiones prolongadas.

Los depósitos depletados de folato se explican por un incremento de la síntesis de purinas, regulada por un gen situado también en el cromosoma 21.Esta complicación puede explicarse por la localización en el cromosoma 21 de enzimas biosintéticas de las purinas y de la cistationina ß-sintetasa, además del gen del transportador de folato reducido que conduce el metotrexato hacia las células, con lo que se produce un aumento en su concentración intracelular.

El oncogen ETS 2 que se ubica en la posición 21q22, la región crítica en el SD, pudiera estar implicado en las alteraciones clonales hematológicas del SD. Sin embargo, es llamativo que la translocación más frecuente en la LLA pediátrica de línea B sea la t(12; 21) (TEL/AML1)23 por lo que no se puede descartar que el oncogenAML1 (21q22) desempeñe también un papel en el surgimiento del clon leucémico.

La influencia pronóstica de la hiperdiploidía se ha relacionado con un aumento de la sensibilidad a drogas citotóxicas como metotrexato, mercaptopurina, prednisona, vincristina o L-asparaginasa. Estudios in vitro han demostrado que los linfoblastos del SD tienen además menor sensibilidad a la dexametasona, la asparraginasa y la ARA-C.

Algunos trabajos ponen de relieve unas diferencias en la SLE exclusivamente en el grupo de R. Dada la ausencia de una citogenética favorable, quizá muchos de estos pacientes Down de Riesgo Estándar(RE) deberían clasificarse realmente como de Alto riesgo (AR). Los grupos italiano y nórdico objetivaron una SLE inferior y un mayor índice de recidivas en los casos con SD + LAL en los que el tratamiento se había reducido por toxicidad e infecciones, respecto a aquellos en los que no se había modificado

La toxicidad cardíaca es superior en el SD debido a la mayor frecuencia de cardiopatías congénitas en el SD. En cuanto al incremento del número de infecciones y de las muertes asociadas, es multifactorial y favorecido por la mucositis secundaria a MTX y la disfunción inmunológica propia del SD.

.

La LAL en la infancia tiene elevada tasa de curación superior al 80%, relacionado con los avances en el tratamiento, sin embargo el resultado es inferior en los niños con SD, asociado con la mayor tasa de complicaciones infecciosas y control incompleto de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Evaluar la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en niños con SD y LAL del Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el periodo 1º Enero 2000 a Diciembre 2010.

JUSTIFICACIÓN

Las leucemias en la niñez son cánceres del sistema hematopoyético que involucran en la mayoría de los casos transformaciones malignas de los progenitores linfoides, y en menor proporción de los mieloides. El cáncer es la primera causa de muerte relacionada a enfermedad entre el año y los 14 años de edad, siendo la Leucemia Linfoblástica Aguda (LAL) el proceso maligno más común,[1] constituyendo aproximadamente el 80% de los casos.

El síndrome de Down constituye el trastorno cromosómico más frecuente en la actualidad, con prevalencias variables de acuerdo a regiones geográficas, se estima una incidencia de 1.3 por cada 1000 nacidos vivos. Se sabe que los niños con SD tienen un riesgo de 10 a 15 veces de padecer leucemias agudas incluyendo Linfoblástica y mieloides. Se han descrito numerosos mecanismos de la leucemogenesis en esta población sin embargo ninguno se ha podido establecer en forma precisa. Los niños con SD tienen características biológicas diferentes a la población sin SD esto ha llevado a la evaluación de resultados en los estudios internacionales de tratamiento de LAL.

La terapia basada en el riesgo ha permitido tener supervivencias en LAL arriba del 85%, sin embargo estas no se han logrado en los niños con SD debido a una menor tasa de remisión y al mayor número de complicaciones relacionada con la toxicidad del tratamiento.

HIPÓTESIS

No requiere por ser un estudio de tipo retrospectivo, descriptivo

OBJETIVOS

Conocer la frecuencia de supervivencia de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica, portadores de Síndrome de Down, en el Servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez durante el periodo de 1º enero 2000 a diciembre 2010.

OBJETIVOS GENERALES

Describir las características clínicas de niños con SD y LAL

- (Género, edad, cuenta inicial de glóbulos blancos, de plaquetas, crecimiento hepático o esplénico, infiltración a sistema nervioso central, linfadenopatías)

Describir las características de la LAL

- (Inmunofenotipo, alteraciones cromosómicas)

Describir las tasas de respuesta al tratamiento

- (Respuesta a la inducción, fallo a la inducción)

Evaluar la supervivencia global y libre de enfermedad de acuerdo a grupos de riesgo tomando en cuenta criterios de roma de NCI

- (Riesgo estándar y alto riego)

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, descriptivo, retrospectivo.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Se identificaran todos los expedientes clínicos de pacientes pediátricos con Síndrome de Down que ingresaron al servicio de oncología del Hospital Infantil de México en el año 2000 al 2010 con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Expedientes de niños con Síndrome de Down que ingresaron al servicio de oncología del 01 enero del 2000 al 31 de diciembre del 2010 del Hospital Infantil de México con diagnóstico de Sindrome de Down y Leucemia Aguda Linfoblástica.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Expediente incompleto

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestreo no aleatorio de casos consecutivos.

VARIABLES DE ESTUDIO

Genero		Cualitativa dicotómica (hombre, mujer)
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa, continua
Cifra de hemoglobina al diagnostico	Cantidad de hemoglobina en un estudio expresada en gramos/decilitro	Cuantitativa, continua
Cifra de leucocitos al diagnostico	Número de células de la serie blanca en la sangre, expresada en mm3	Cuantitativa, continua
Cifra de plaquetas al diagnostico	Numero de plaquetas circulantes en la sangre en un momento determinado microlitro	Cuantitativa, continua
Hepatomegalia	Hígado palpable 3.5 en neonatos y 2 cm en otras edades , por debajo de reborde costal derecho en línea medio clavicular	Cualitativa
Esplenomegalia	Bazo palpable 2 cm por debajo de reborde costal izquierdo	Cualitativa
Adenopatías	Ganglios linfáticos >1cm, epitrocleares>0.5cm, inguinales >1.5cm	Cualitativa
Estatus de Sistema Nervioso central	SNC 1 SNC 2 SNC 3	Cualitativa
Categorías de riesgo NCI	Riesgo Estándar: edad mayor de 1 año y menor de 9 años con cuenta de leucocitos menores de 100,000 mm3 Riesgo Alto: edad menor de año o mayor de 10 , cifras de leucocitos mayores de 100,000mm3 sin importar la edad	Cualitativa, Dicotómica (estándar –alto)
Inmunofenotipo	Estirpe B, Estirpe T, bifenotipia	Cualitativa, dicotómica (inmunofenotipo B Inmunofenotipo T)
Anomalíascromosómicas	t(9;22), t(4;11), t(12;21).	
Respuesta a tratamiento	Medula Ósea :Porcentaje de blastos menores a 5% posterior a terapia de inducción a la remisión LCR: Ausencia de blastos en LCR	Cualitativa, dicotómica
Recaída	Presencia de blastos mayores a 5% posterior a lograr remisión en medula ósea o Líquido cefalorraquídeo con presencia de blastos	Cualitativa, dicotómica
Supervivencia		Cuantitativa, continua

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión retrospectiva de todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome de Down y leucemia aguda linfoblástica atendidos en el Hospital Infantil de México en el periodo comprendido de enero 2000 a diciembre 2010.

De cada uno de los expedientes se registraron los siguientes datos: edad, género, tiempo de evolución, hallazgos en Biometría hemática y exploración física, hallazgos AMO, marcadores tumorales, quimioterapia empleada, respuesta a la quimioterapia, secuelas y causas de muerte atribuidas a complicaciones del tratamiento y a la LAL.

FUENTES E INSTRUMENTOS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS.

Hoja de recolección de datos o formato de captación.

Revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados al Servicio de Oncología en un periodo de tiempo.

ANALISIS ESTADÍSTICO

Para las variables clínicas se empleara estadística descriptiva, medidas de tendencia central para las variables continuas (media, desviación estándar), frecuencias y porcentajes para las dicotómicas.

El análisis de los resultados de la enfermedad incluye la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de evento

La supervivencia global se mide de la fecha de diagnóstico a la fecha de muerte por cualquier causa o fecha de último contacto

La supervivencia libre de evento es el tiempo que ocurre al fallo a la inducción, recaída a cualquier sitio o muerte, cualquiera que ocurra primero

La supervivencia libre de enfermedad es el tiempo que existe entre el término de la inducción a la remisión hasta la recaída o muerte por progresión de la enfermedad.

La supervivencia se evalúa mediante el método de Kaplan-Meier la cual se estimara a 48 meses y 60 meses.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 13 pacientes con el diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica y Síndrome de Down en la revisión de un período de 10 años en nuestro Hospital. De estos pacientes 8 (61,5%) fueron del sexo femenino representando una relación hombre:mujer 1:1,6.

Tabla 1. Características clínicas y paraclínicas de los pacientes con Síndrome de Down y LAL en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (2000-2010)

Género **(masculino:femenino)**	5:8
Edad promedio en meses	93,6 (DS. 46,3)
Biometría Hemática	
Hemoglobina	**No. Pacientes (%)**
>10gr/dL	2 (15,4)
6-10gr/dL	9 (69,2)
<6gr/dL	2 (15,4)
Leucocitos	**No. Pacientes (%)**
<20x10³/mm³	5 (38,5)
20-50x10³/mm³	3 (23)
>50x10³/mm³	5 (38,5)
Plaquetas	**No. Pacientes (%)**
<10,000/□l	4 (30,8)
10,000-150,000/□l	8 (61,5)
>150,000/□l	1 (7,7)
Características Clínicas	**No. Pacientes (%)**
Adenopatías	8 (61,5)
Hepatomegalia	3 (23)
Esplenomegalia	3 (23)
Características Paraclínicas	
Inmunofenotipo	**No. Pacientes (%)**
B	11 (84,6)
Bifenotipo	2 (15,4)
PISNC*	2 (15,4)
Citogenética	**No. Pacientes (%)**
t(1:19)	2 (15,4)
t(9:22)	1 (7,7)
t(12:21)	1 (7,7)
Hiperdiploidia	1 (7,7)

***Infiltración a Sistema Nervioso Central**

La edad media al diagnóstico fue de 93,6 meses (DS±46,3) con un amplio rango de 12 a 156 meses de presentación. Los principales signos encontrados a la exploración física fueron adenopatías (61,5%), hepatomegalia (23%) y esplenomegalia (23%) como parte del síndrome infiltrativo.

La presencia de alteraciones en la biometría hemática al diagnóstico se documentó en todos los casos. Dentro de la serie roja la presencia de anemia es la alteración más frecuentemente encontrada con un total de 11 pacientes (84,6%) presentaron valores por debajo de 10gr/dL, cumpliendo en hasta el 18,2% con criterios de anemia severa (cifras de hemoglobina menores a 6gr/dL).

La presencia de rango de plaquetas normales se confirmó en solo 1 paciente con un total de 277,000plaq/mm^3. La hiperleucocitosis, denominada por una cifra mayor a $100x10^3/mm^3$, existío en 3 casos (23%) al igual que la presencia de leucocitos dentro de valores normales para la edad (3 casos, 23%).

Todos los diagnósticos realizados se sometieron a inmunofenotipo, examen morfológico celular y búsqueda de alteraciones citogenéticas básicas que se realizan en el HIMFG (3 translocaciones para LAL).

El inmunofenotipo de estirpe celular B (pre-B) por inmunohistoquímica relacionado a buen pronóstico fue el más prevalente con 84,6% de los casos. No existío ningún caso con estirpe T más no así de bifenotipia (presencia de estirpe B y T) la cual estuvo reportada en 2 pacientes (15,4%).

TABLA 2. Características clínicas al diagnóstico

Caso No.	Sexo	Edad	Hemoglobina	Leucocitos	plaquetas	A-H-E
1	Fem	7 años	8.6	18 880	60000	A
2	Fem	5años	7.7	82 500	22 000	H
3	Fem	6 años	8.1	37 600	2000	A
4	Mas	13 años	6.9	10 200	53 000	A
5	Fem	8 años	10.3	6500	56 000	-
6	Fem	8 años	4	65 900	9000	A-H-E
7	Fem	3 años	6.4	9300	32 000	A-H-E
8	Mas	5 años	7.7	53 000	8000	A
9	Mas	11 años	8.4	210 000	20 000	-
10	Mas	12a11m	9.8	6200	7000	A
11	Fem	1 año	10.3	37 100	277000	H-E
12	Fem	9 años	4.4	114 900	16 000	A-H
13	Mas	12ª 10m	10.5	205 000	51 000	-

A, adenopatías. H. hepatomegalia. E. esplenomegalia

La clasificación según el grupo Franco-Americo-Británico (FAB, por sus siglas en inglés) fueron tomados en cuenta para la clasificación de estos pacientes presentando la morfología celular de LAL-L2 en la mayoría de los pacientes (9 casos, 69,2%) seguida de LAL-L1 con los niños restantes (4 casos, 30,8%). Ningún estudio morfológico de la médula ósea de estos pacientes se clasificó como LAL-L3 (Burkitt).

Con todas las características clínicas y paraclínicas descritas (biometría hemática, inmunofenotipo, estudio citogenético, etc.) podemos realizar un estadiaje de estos pacientes y clasificarlos por grupos de riesgo, utilizando los criterios de Roma NCI, estándar y alto. Su distribución la observarmos en la figura 1.

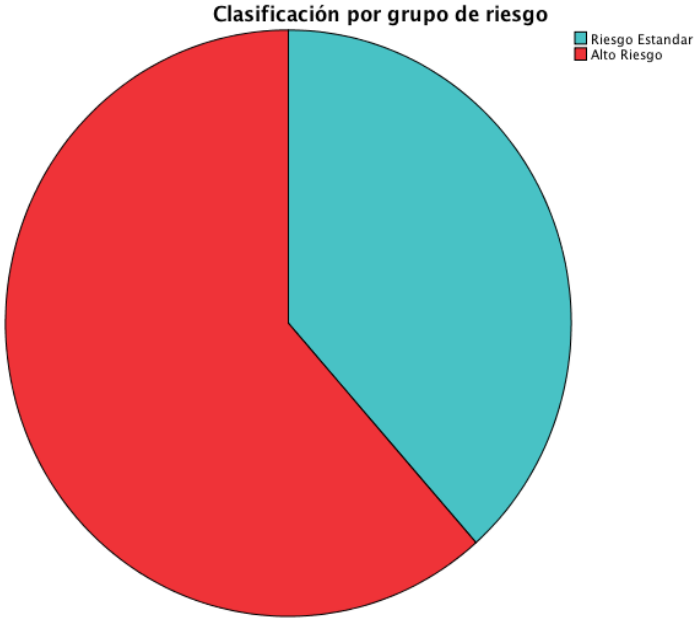


Figura 1. Distribución de los pacientes por grupos de riesgo según criterios NCI.

Otro aspecto importante involucrado en el pronóstico de estos pacientes es la respuesta al tratamiento, medida por la presencia de blastos en el aspirado de médula ósea (AMO) al día 14 de tratamiento

En este caso 9 pacientes presentaron remisión de la enfermedad, evaluada por AMO al día 14 encontrando <5% de blastos en médula, reflejando un mejor pronóstico. El 7,7%% (1 casos) no tuvieron buena respuesta (>5% blastos en AMO) confiriendo una mala respuesta a la inducción a la remisión.

Las alteraciones citogenéticas, imprescindibles para la clasificación de las leucemias en la actualidad, algunas de estas aberraciones cromosómicas confieren un pronóstico más sombrío para estos pacientes, como la t(9;22) o la t(4;11), y otras implican un pronóstico bueno o intermedio, como la t(12;21).

Dentro de los 13 pacientes estudiados 4 de ellos presentaron positividad para al menos una translocación presentada anteriormente. En la siguiente tabla se muestran por grupo pronóstico la translocación relacionada al paciente.

Tabla 3. Citogenética al diagnóstico en los pacientes con leucemia aguda linfoblástica

ALTERACIONES CITOGENÉTICAS	No. Pacientes
Buen Pronóstico	
Hiperdiploidia total	
t(12:21)	2
Pronóstico Desfavorable	
t(1:19)	2
Pronóstico Muy desfavorable	
t(9:22)	1
Sin alteraciones	8

Los 13 pacientes presentaron algún grado de complicación durante el tratamiento. Los distintos niveles de mucositis así como la presencia de fiebre y neutropenia fueron las más frecuentes mostrándose en 12 pacientes (92,3%) cada una de ellas. Solo un paciente presentó mucositis como única complicación al tratamiento.

La inmunosupresión de estos pacientes por la enfermedad de base y el tratamiento quimioterapéutico favoreció la presentación de diversos cuadros infecciosos como neumonía adquirida en la comunidad o intrahospitalaria (4 casos, 30.7%), sepsis (3 casos, 23%), colitis neutropénica en 3 pacientes, así como infección por algún agente de la familia *Aspergillus* (aspergilosis) en 15,4% de los pacientes.

Otro tipo de complicaciones encontradas con frecuencia en estos pacientes fueron las de tipo metabólico, principalmente pancreatitis y diabetes mellitus secundaria al esteroide con dos casos cada una de ellas, representando en conjunto el 30,8% de los pacientes. Tabla 4.

Tabla 4. Complicaciones relacionadas a los fármacos utilizados en la inducción a la remisión en los pacientes.

Complicación Infecciosa	**No. Pacientes (%)**
Mucositis	12 (92,3%)
Fiebre y Neutropenia	12 (92,3%)
Neumonía	4 (30,7%)
Sepsis	3 (23%)
Colitis Neutropénica	3 (23%)
Aspergilosis	2 (15,4%)
Complicaciones Metabólicas	**No. Pacientes (%)**
Pancreatitis	2 (15,4%)
Diabetes Mellitus Secundaria	2 (15,4%)

Se consiguió la remisión completa en ocho de los pacientes, y solo en 1 no se documentó remisión de la enfermedad, falleciendo por progresión de la misma. Tabla 5

Tabla 5. Resultados al tratamiento de los pacientes con SD y LAL.

Respuesta al tratamiento		**No. Pacientes (%)**
Remisión completa		8 (61,5)
Sin remisión completa		1 (7,7)
Recaídas	Médula Ósea	3 (23)
	SNC	1 (7,7)
Fallecidos		5 (38,4)
Toxicidad		1 (7,7)
Vigilancia		8 (61,5)

Aunque en estos pacientes la respuesta al tratamiento medida al día 14 fue buena (69,2%) las complicaciones por la inmunosupresión, propia de la enfermedad y adquirida por el tratamiento, generó una mortalidad del 38,5% de los pacientes incluidos. La causa son las patologías infecciosas con su presentación más severa, choque séptico, siendo causa de muerte en el 80% de los fallecimientos (4 pacientes) de esta serie. La tuberculosis meníngea y neumonía nosocomial, otras entidades nosológicas infecciosas, fueron la causa de muerte registrada en el otro paciente, quien falleció por progresión de la enfermedad porque en causas de muerte solo hay infecciosas.

El tiempo de seguimiento en la LLA oscila entre 48 y 60 meses, con una media de 45. En la actualidad 8 niños siguen vivos y libres de enfermedad, todos ellos fuera de tratamiento entre 42 y 77 meses.

La Supervivencia libre de evento y global reflejo un peor pronóstico para aquellos asignados en alto riesgo.

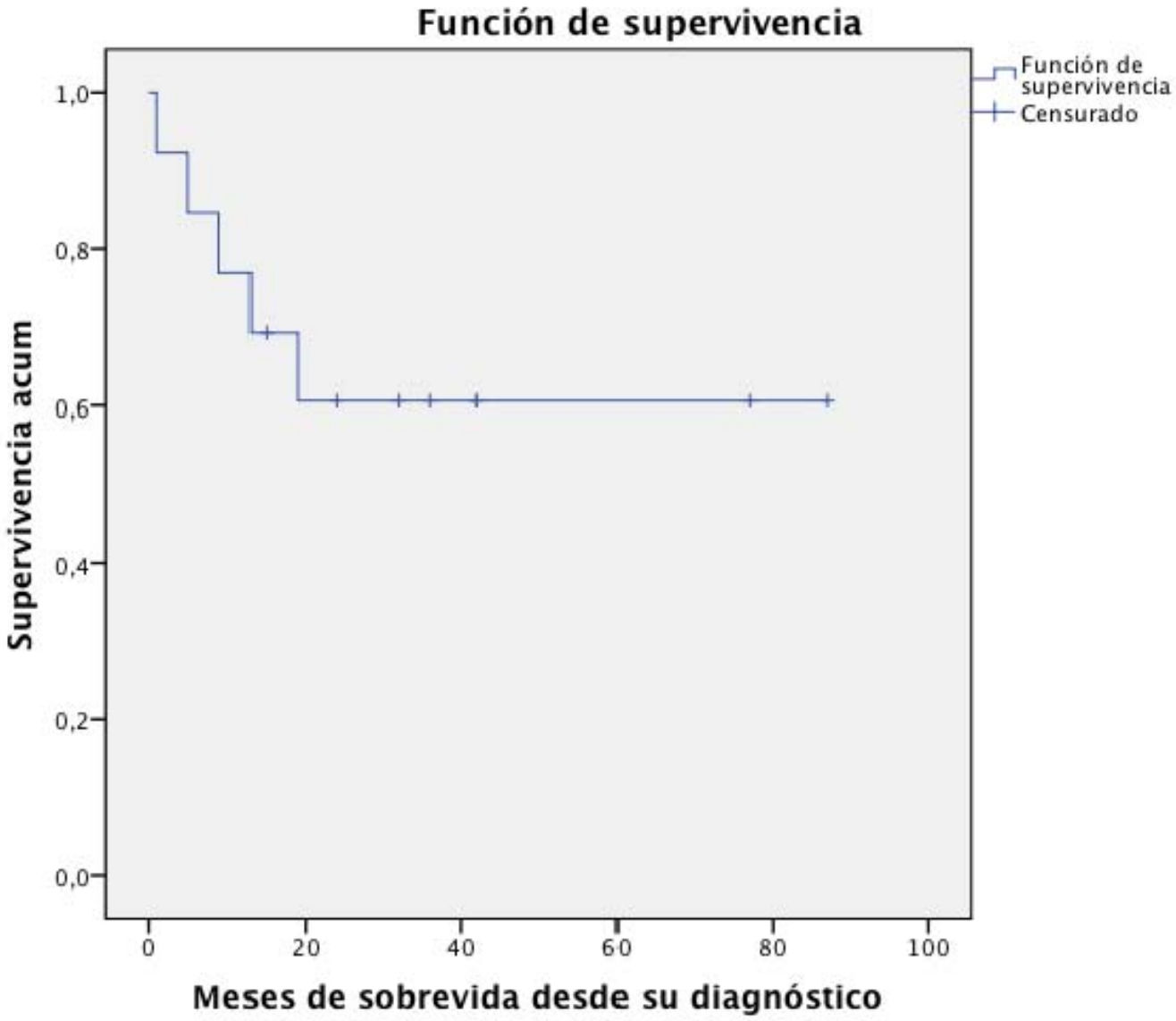
Los pacientes que no cumplen con estos criterios se incluyen en el grupo de alto riesgo. la SLE del grupo de bajo riesgo es aproximadamente del 70-80% a 5 años, y del 65% para el grupo de alto riesgo.

La respuesta inicial al tratamiento constituye uno de los factores determinantes de riesgo, sobre todo la respuesta precoz en forma del porcentaje de blastos en médula ósea el día +14 de la inducción.

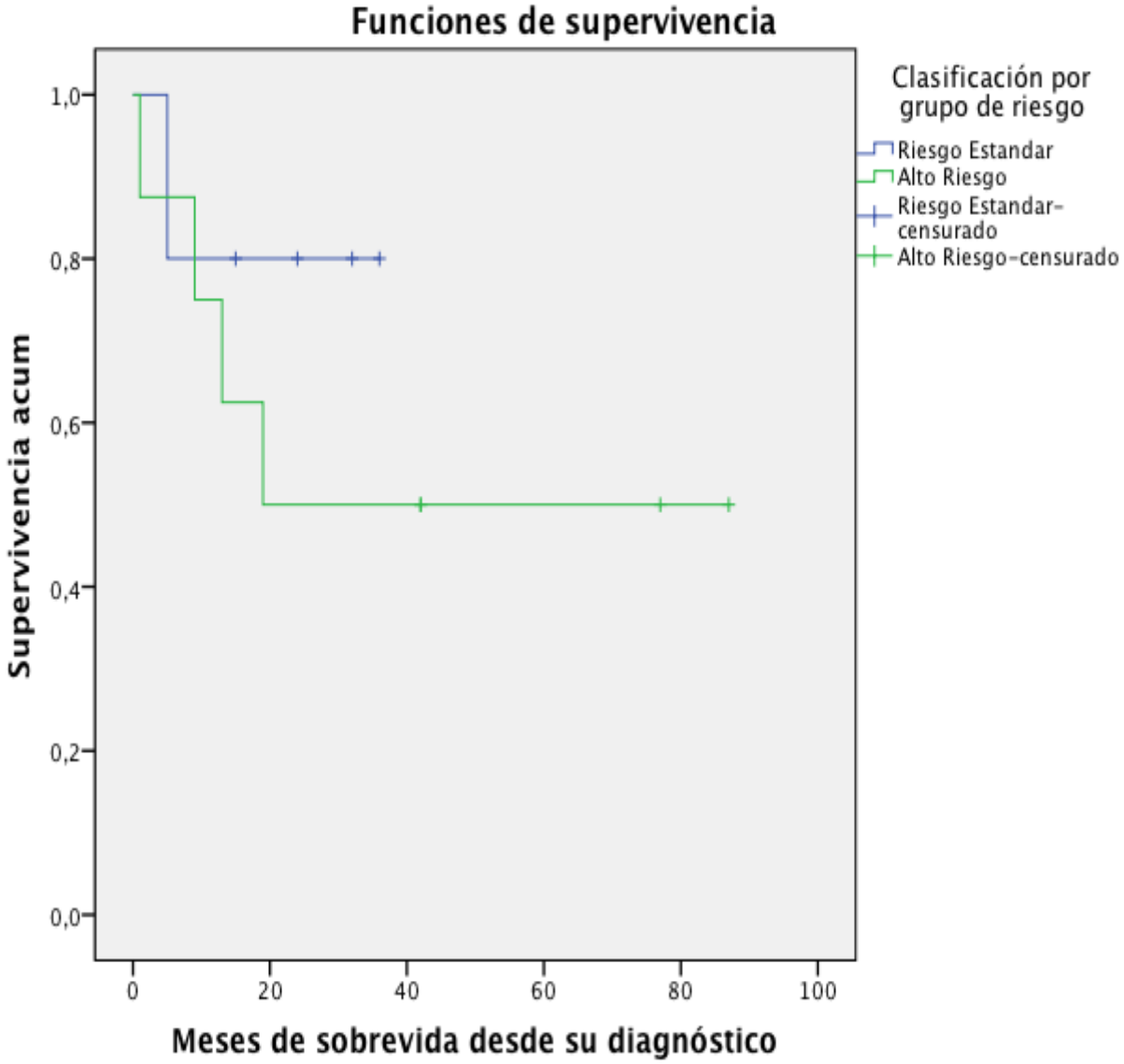
En nuestros pacientes la toxicidad relacionada con el tratamiento fue prácticamente universal, precisando en algunos de ellos ajuste de dosis o retrase de la misma.

En la tabla 5 se observa respuesta precoz al tratamiento en la fase de inducción, considerada como el porcentaje de blastos en medula ósea al día 14. La respuesta en general es buena, alcanzando el 69% la remisión completa Sin embargo se observa un elevado número de complicaciones infecciosas durante la fase de inducción.

SUPERVIVENCIA GLOBAL



SUPERVIVENCIA GLOBAL POR GRUPO DE RIESGO



La supervivencia global se mide de la fecha de diagnóstico a la fecha de muerte por cualquier causa o fecha de último contacto

La supervivencia libre de evento es el tiempo que ocurre al fallo a la inducción, recaída a cualquier sitio o muerte, cualquiera que ocurra primero

La supervivencia libre de enfermedad es el tiempo que existe entre el término de la inducción a la remisión hasta la recaída o muerte por progresión de la enfermedad.

La supervivencia se evalúa mediante el método de Kaplan-Meier la cual se estimara a 48 meses y 60 meses.

DISCUSIÓN

Se han revisado retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes con síndrome de Down diagnosticados de Leucemia Aguda Linfoblástica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el período comprendido entre enero 2000 y Diciembre 2010.

De ellos 16 casos eran pacientes con Síndrome de Down, se recabaron datos referentes al tratamiento recibido, las complicaciones de éste y la supervivencia de los pacientes.

La toxicidad hematológica por el tratamiento fue la complicación más habitual, condicionando una elevada frecuencia de procesos infecciosos: sepsis, choque séptico, neumonía, colitis neutropénica, pancreatitis.

Dichas complicaciones obligan a interrumpir y/o reducir las dosis del tratamiento en todos los pacientes, y como consecuencia son responsables de la falta de respuesta en la inducción, por otro lado, las infecciones que presentan, aumentan la morbimortalidad en los pacientes que alcanzan la remisión de la enfermedad. Otra serie de factores como las cardiopatías congénitas y las alteraciones en la respuesta inmunológica celular y humoral presentes con frecuencia en los niños diagnosticados de síndrome de Down conllevan también una peor tolerancia a los tratamientos.

Esto se debe fundamentalmente a las modificaciones delos protocolos (reducciones de dosis y retrasos) son responsablesde fallos en la inducciónyy ; por otro lado,las infecciones que con frecuencia se producen en estosniños, sobre todo tras las altas dosis de metotrexato, aumentanla morbimortalidad en los pacientes que consiguenalcanzar la remisión de su enfermedad. Ennuestra revisión de pacientes 8 de los niños con LAL están vivos a pesarde las complicaciones graves sufridas durante la quimioterapia,y aunque solo 2 modificaron sus esquemas de tratamiento. En la actualidad todos ellosse encuentran en remisión completa de su enfermedad,siendo la supervivencia superior a los 4 años.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con síndrome de Down diagnosticados de leucemia aguda presentan una mayor incidencia de complicaciones relacionadas con el tratamiento lo que condiciona de gran modo su pronóstico. Se debe profundizar en el estudio de la farmacogenética y farmacocinética de los fármacos empleados en estos pacientes, ya que parecen desempeñar un papel clave en la respuesta al tratamiento y la toxicidad.

Dadas las peculiares características de los niños con SD (mayor incidencia de cardiopatías congénitas, predisposición a infecciones, anormalidades inmunológicas etc.) y las graves toxicidades que presentan con el tratamiento quimioterápico, clásicamente se había considerado que dichos pacientes no toleraban terapias tan intensivas como el resto de los niños.

Sin embargo, estudios demuestran que los resultados en los pacientes con SD tratados de manera similar a los niños sin SD son buenos. Los niños con leucemia aguda y SD presentan constitucionalmente peor tolerancia a los tratamientos, padeciendo con más frecuencia y gravedad efectos tóxicos, secundaria a corticoides, y especialmente toxicidad relacionada con los antifolatos como metotrexate.

Dada la menor SLE de estos pacientes, el dilema está en encontrar el equilibrio entre reducir las dosis para disminuir la mortalidad asociada a la inducción y evitar el aumento del número de recidivas que esta decisión pueda ocasionar, por lo que este grupo de niños precisa un tratamiento individualizado debido a la morbilidad asociada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leukemias in: Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 3rd edition. Academic 1999.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. Br J Haematol. 1981; 47:553-61
3. Vrooman LM, Silverman LB: Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. CurrOpinPediatr. 21 (1): 1-8, 2009.
4. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, et al.: Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. J ClinOncol. 2003; 21 (2): 184-8.
5. Sayed D, Badrawy H, Ali AM , Shaker S. Immunophenotyping and immunoglobulin heavy chain
6. Craig F, Foon K. Flow cytometricimmunophenotypin for hematologic neoplasm. Blood. 2008; 111: 3941-3967.
7. Rojas EO. Inmunidad adquirida Del sistema linfoide. En Rojas EO Inmunología (de memoria). México. Editorial Médica Panamericana. 2009. P 57-91.
8. Maduración de los linfocitos B y expresión de los genes de las inmunoglobulinas. En Abbas AK, Lichtman AH, Pober J. Inmunología celular y molecular. España. Interamericana – McGraw-Hill 1998. P 71-103
9. O'Brien MM, Lacayo NJ. Acute Leukemia in Children. En: Rakel RE, Bope ET. Conn's Current Therapy. Elsevier Inc; 2008. p. 446-53.
10. Belson M, Kinglsey B, Holmes A. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. EnvironmentalHealthPerspectives. 2007; 115 (1): 138-45.
11. Fajardo-Gutierrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Palma-Padilla V, Carreón-Cruz R, Ortega-Álvarez M, et al. Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: importance of the Cancer registry (a population-based study)". BMC Cancer. 2007; 7: 68.
12. Hollender A, Kvaloy S, Nome O, Skovlund E, Lote K, Holte H. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin´s lymphoma: a risk model. Ann Oncol. 2002; 13(7): 1099-107.
13. Krivit W, Good RA. Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia. Arch Dis Child 1857;94:289-93.. Robinson LL. Down syndrome and leukemia. Leukemia 1992;,6:5-7.

14. Avet-Loiseau H, Mechinaud F, Harosseau JL. Clonal hematologic disorders in Down syndrome. J PediatrHematol/Oncol1995;17:19-24.
15. Lange BJ. Blackwell Science Ltd. The management of neoplasic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. Br J Haematol 2000;112:512-24.
16. Forestier E, Izraeli S. Cytogenetic features of acute lymphoblasticand myeloid leukemias in pediatric patients with Downsyndrome: an iBFM-SG study. Blood 2008;111:1575-83.
17. Fernández-Plaza S, Sevilla J. Leucemia aguda en pacientes consíndrome de Down. AnPediatr (Barc). 2004;61:515-9.
18. Creutzig U, Reinhardt D. AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced doseintensity. Leukemia. 2005;19:1355-60.
19. Bercovich D, Ganmore I. Mutations of JAK2 in acute lymphoblastic leukaemias associated with Down's syndrome. Lancet. 2008;372:1484-92.
20. Mulligan C, Collins-Underwood R. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor — and Down syndrome — associated acute lymphoblasticeukemia. Nat Genet. 2009;41:1243-48.
21. Whitlock JA, Sather HN. Clinical characteristics and outcome of children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group study. Blood. 2005;106:4043-9.
22. Cessells JM, Harrison G. Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: clinical features and response to treatment. Arch Dis Child. 2001;85:321-5.
23. Dördelmann M, Schrappe M. Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in four consecutive BFM trials. Leukemia.
24. 1998;12:645-51.
25. Lonnerhölm G, Frost BM. Vincristine pharmacokinetics in children with Down syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2009;52:123-44.
26. Bohndsted C, Taskinen M. Poor treatment compliance in children with acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome. JPediatrHematolOncol. 2009;31:81-2.

ANEXO

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Genero		
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	
Cifra de hemoglobina al diagnostico	Cantidad de hemoglobina en un estudio expresada en gramos/decilitro	
Cifra de leucocitos al diagnostico	Número de células de la serie blanca en la sangre, expresada en mm3	
Cifra de plaquetas al diagnostico	Numero de plaquetas circulantes en la sangre en un momento determinado microlitro	
Hepatomegalia	Hígado palpable 3.5 en neonatos y 2 cm en otras edades , por debajo de reborde costal derecho en línea medio clavicular	
Esplenomegalia	Bazo palpable 2 cm por debajo de reborde costal izquierdo	
Adenopatías	Ganglios linfáticos >1cm, epitrocleares>0.5cm, inguinales >1.5cm	
Estatus de Sistema Nervioso central	SNC 1 SNC 2 SNC 3	
Categorías de riesgo NCI	Riesgo Estándar: edad mayor de 1 año y menor de 9 años con cuenta de leucocitos menores de 100,000 mm3 Riesgo Alto: edad menor de año o mayor de 10 , cifras de leucocitos mayores de 100,000mm3 sin importar la edad	
Inmunofenotipo	Estirpe B, Estirpe T, bifenotipia	
Anomalías cromosómicas	t(9;22), t(4;11), t(12;21).	
Respuesta a tratamiento	Medula Ósea :Porcentaje de blastos menores a 5% posterior a terapia de inducción a la remisión LCR: Ausencia de blastos en LCR	
Recaída	Presencia de blastos mayores a 5% posterior a lograr remisión en medula ósea o Líquido cefalorraquídeo con presencia de blastos	
Supervivencia		