



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
REGISTRO 067.2013**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
I S S T E**

**DESCRIPCIÓN DE COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN NIÑOS
MEXICANOS. SERIE DE CASOS**

**Tesis de postgrado para obtener el título de médico especialista en:
Neurología Pediátrica**

Presenta:

Dra. Liliana Hernández Ordoñez

Asesor de tesis:

Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma

Dra. Elsa Solórzano Gómez

MÉXICO, D.F. 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HUMANA

DIRECCION DE ESTUDIOS DE
POSTGRADO

PROGRAMA DE
ESPECIALIDADES MEDICAS

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
NEUROLOGA PEDIATRA

PRESENTA:

LILIANA HERNÁNDEZ ORDOÑEZ

MEXICO DISTRITO FEDERAL. 2013

DRA. AURA ARGELINA ERAZO VALLE SOLIS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

DR JUVENAL GUTIERREZ MOCTEZUMA
TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA PEDIATRICA
ASESOR PRINCIPAL DE TESIS
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

DRA ELSA SOLORZANO GOMEZ
ASESORA PRINCIPAL DE TESIS
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

DRA LUZ VICTORIA FLORES VILLEGAS
ASESORA DE TESIS
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

DRA LILIANA HERNÁNDEZ ORDOÑEZ
MEDICO RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE NEUROLOGIA PEDIATRICA

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios que me brindo la oportunidad de la vida.

A mis padres por su amor y apoyo incondicional sin los cuales no hubiera podido realizar mis sueños.

Al doctor Juvenal Gutiérrez Moctezuma

Por todas sus enseñanzas y profesionalismo

A la Doctora Elsa SolórzanoGómez

Por toda su paciencia, cariño y enseñanza a lo largo de estos 2 años.

LILIANA HERNANDEZ ORDOÑEZ
MEXICO D.F. 2013

INDICE

Introducción	1
Marco teórico	1
Material y Método	5
Resultados	6
Discusión	7
Conclusión	9
Ejemplos radiológicos	12
Bibliografía	17

DESCRIPCIÓN DE COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN NIÑOS MEXICANOS. SERIE DE CASOS

RESUMEN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una neoplasia de precursores linfoides que involucra la médula ósea y sangre, caracterizada por circulación de células linfoides malignas. Es la neoplasia mas frecuente en niños. En la LLA existen complicaciones neurológicas, cuando estas se presentan en las primeras 6 semanas de debut de la leucemia se les llama agudas (neuropatía periférica, crisis convulsivas, meningitis, vómito y hemorragia intracraneana) cuando aparecen después de 6 semanas de debut del cuadro se consideran crónicas (crisis convulsivas, cefalea y parálisis facial).

El objetivo de este estudio fue describir las complicaciones neurológicas agudas y crónicas encontradas en una cohorte con LLA. Se encontraron 20 pacientes con LLA corroborada por aspirado de médula ósea con complicaciones neurológicas. 11 mujeres y 9 hombres, con rango de edad al diagnóstico de LLA de 3 a 16 años (mediana 6 años), la edad de aparición de complicaciones tuvo una mediana de 7 años. Lo que traduce que en el mayor número de niños las complicaciones neurológicas se presentaron durante el primer año del debut de la enfermedad.

La complicación neurológica aguda mas frecuente fue crisis convulsivas, que se vio en 11 de los 20 pacientes, 10 de los cuales la presentaron en las primeras 6 semanas, en ambos tipos las crisis convulsivas parciales fueron las predominantes con 7 de 11 casos, la causa de las crisis fue: infarto, sin lesión demostrable y sangrado con 6, 4 y un caso respectivamente. Otras manifestaciones neurológicas de complicaciones agudas consistieron en hemiparesia, neuropatía periférica y Cefalea, con 2 casos para cada entidad. Las complicaciones neurológicas crónicas se presentaron en 3 pacientes 2 con cefalea y uno con crisis parciales.

CONCLUSION La LLA está asociada con una variedad de manifestaciones neurológicas que de acuerdo al momento de aparición denotan complicaciones neurológicas agudas o crónicas, en nuestro estudio la complicación neurológica aguda mas frecuente fueron las crisis parciales con componente motor explicadas por EVC isquémico asociado a la Leucemia y no al tratamiento.

PALABRAS CLAVES: Leucemia Linfoblástica aguda, quimioterapia, complicaciones neurológicas, efectos indirectos y directos.

DESCRIPTION NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN MEXICAN CHILDREN. CASE SERIES

ABSTRACT.

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a malignancy of lymphoid precursors involving blood and bone marrow, characterized by movement of malignant lymphoid cells. It is the most common malignancy in children. In ALL neurological complications exist when these are presented in the first 6 weeks of debut of leukemia called acute (peripheral neuropathy, seizures, meningitis, intracranial hemorrhage vomiting) when they appear after 6 weeks of debut table considered chronic (seizures, headache and facial palsy).

The aim of this study was to describe the acute and chronic neurological complications encountered in a cohort with ALL. They found 20 patients with ALL confirmed by bone marrow aspirate with neurological complications. 11 women and 9 men, age range at diagnosis of ALL of 3-16 years (median 6 years), the age of onset of complications had a median of 7 years. What results in the greatest number of children the neurological complications occurred during the first year of disease onset.

The most frequent complication was acute neurological seizures, which was seen in 11 of the 20 patients, 10 of whom presented in the first 6 weeks, in both partial seizures were the predominant with 7 of 11 cases, the cause of seizures was: infarction, without demonstrable injury and bleeding with 6, 4 and one case each. Other neurological manifestations of acute complications consisted of hemiparesis, peripheral neuropathy and headache, with 2 cases for each entity. Chronic neurological complications occurred in 3 patients, 2 with headache and one with partial seizures.

CONCLUSION ALL is associated with a variety of neurological manifestations according to time of onset denote acute and chronic neurological complications in our study the most common neurological complication was acute partial seizures with motor component explained by ischemic stroke associated with the Leukemia and no treatment

KEY WORDS: acute lymphoblastic leukemia, chemotherapy, neurological complications, direct and indirect effects.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias son neoplasias de precursores mieloides o linfoides que primordialmente involucran la médula ósea y sangre, se caracteriza por circulación de células linfoides malignas. Los linfomas son tumores sólidos de tejidos linfoides. Algunos tumores de tejido linfoides son capaces de presentarse, ya sea como leucemia o linfoma y una condición puede convertirse en el otro¹. Las leucemias pueden surgir de granulocitos o precursores linfoides. Los Linfomas surgen exclusivamente a partir de precursores linfoides y puede ser de células B,T, células nulas, o asesinas naturales (NK).

EPIDEMIOLOGIA

En el mundo, la incidencia global de las leucemias agudas es de 4/100,000 habitantes/año; en países desarrollados como Inglaterra y EUA las tasas de incidencia para LMA y LLA son de 1.75/100,000 habitantes/año y 2.5/100,000 habitantes/año, respectivamente. En EUA la incidencia anual de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) en menores de 15 años es de 3.3/100,000 habitantes/año y llama la atención que el grupo de latinos en los Ángeles (EUA) tiene la mayor tasa de incidencia.

En México, el Registro Epidemiológico de Enfermedades Malignas (RHEM) reporta una incidencia anual de las leucemias agudas en población general de 2/100,000 habitantes/año; La LLA se presenta en 1.3 /100,000 habitantes/año, la leucemia mieloide aguda (LMA) de 0.7/100,000 habitantes/año. Con un predominio del sexo masculino 1.4:1.²

ETIOLOGIA.

Existen varias teorías descritas para explicar la causa de las leucemias como son:

A) Infecciosa: Desde los primeros casos en el mundo se llegó a definir que las células leucémicas son distintas a las de los procesos inflamatorios o infecciosos. Pese a ello, el interés sobre este punto se ha mantenido hasta el presente, sobre todo porque algunos investigadores han demostrado la presencia de virus como agentes causales de las leucemias humanas y de los animales (Gross 1951).

B) Genética: En 1993 se identificó el arreglo genético MLL, que involucra la translocación t(11;19)(q23;p13).A pesar de que desde 1930 se informó leucemia en el síndrome de Down (Brewster y Cannon 1930).

C) Física: Los estudios en los sobrevivientes de las bombas atómicas en Japón y las investigaciones subsiguientes en casos de accidentes nucleares, demostraron con claridad que la radiación ionizante en niños puede ser causa inequívoca de leucemia (Simpson et al. 1955).

D) Química:En la actualidad, los agentes alquilantes, el etopósido (VP-16) y el tenipósido (VM-26) (Tucker et al. 1987) también se incluyen como causas etiológicas de leucemia^{3,4}

FISIOPATOLOGIA:

Las leucemias se definen como proliferación neoplásica de células hematopoyéticas en una estirpe celular con posterior proliferación y expansión, cuya acumulación se acompaña de una disminución del tejido hematopoyético normal en médula ósea y posterior invasión de sangre periférica y otros tejidos.

CUADRO CLINICO

La presentación clínica de los pacientes refleja infiltración de la médula ósea por parte de los blastos y la extensión extra medular de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son: fiebre (61%), sangrado (40%), dolor óseo (23%), adenopatías (50%), esplenomegalia (63%) y hepatoesplenomegalia (68%)⁵. Las Leucemias pueden presentarse con síntomas en sistema Nervioso Central como manifestación primaria de la enfermedad en el 5% de las linfoblásticas y en el 1% de las mieloblásticas (M4 y M5). Aunque en algunas publicaciones esta cifra aumenta a 9.9% en LLA y 6.1% en LMA.⁶ Esta invasión puede manifestarse en el Sistema Nervioso Periférico, Autonómico y Central.^{6,7} Los efectos de las neoplasias malignas hematológicas en el sistema nervioso se puede dividir en efectos directos e indirectos.

EFFECTOS DIRECTOS

son aquellos efectos que son causados por la interacción directa entre el tejido tumoral y el adyacentes, pueden resultar de una masa intrínseca del tejido neural, infiltración de células tumorales al tejido neural o compresión externa del tejido neural por una masa extrínseca; también puede existir infiltración a vasos sanguíneos produciendo oclusión vascular e isquemia de órganos^{1,3}.

Las complicaciones neurológicas pueden ser debidas tanto al propio cáncer como al tratamiento y en ocasiones son la primera manifestación de la enfermedad oncológica.

FORMAS CLÍNICAS DE EFFECTOS DIRECTOS:

A) Metástasis Leptomeningea: se presenta en el 3% al diagnóstico, alcanzando cifras del 75% si no se realiza profilaxis y bajando a un 15% con la administración del tratamiento profiláctico.⁶ Los pacientes pueden presentar alteraciones de pares craneales o del estado mental, cefalea, dolor irradiado secundario a la raíz del nervio involucrado o compresión de la médula espinal en lesiones meníngeas voluminosas.

B) Metástasis en médula espinal, pueden ser lesiones únicas o múltiples, cualquier porción del cerebro puede verse afectado, aunque los hemisferios cerebrales son los más comúnmente involucrados. Los síntomas dependen de la ubicación y la tasa de crecimiento y pueden incluir cefalea, signos neurológicos focales, y/o encefalopatía o alteraciones visuales.

C) Lesiones intraparenquimatosas.- poco comunes, pueden estar asociados con el desarrollo de una masa sólida compuesta de células precursoras mieloides conocidos como un cloroma. El tratamiento consiste en corticoides para controlar los síntomas y radioterapia⁶.

D) Metástasis intramedulares.- estas formas se presentan en el 10% de los casos. Los pacientes se presentan con síntomas de mielopatía progresiva, debilidad de las extremidades, pérdida sensorial y/o disfunción intestinal y la vejiga.

E) Compresión epidural de la médula espinal puede resultar de invasión directa del canal espinal de un cuerpo vertebral o a través de los agujeros intervertebrales de las regiones paravertebrales. El síntoma más común es el dolor que se incrementa en decúbito. Otros síntomas incluyen debilidad progresiva, sobre todo en las extremidades inferiores, así como la pérdida sensorial, disfunción intestinal o de vejiga⁶.

F) Infiltración en nervios craneales, periféricos o de raíces nerviosas. Los síntomas más comunes se presentan son dolor en la distribución de los nervios afectados, pérdida de sensibilidad o debilidad focal.

EFFECTOS INDIRECTOS:

Los efectos indirectos del cáncer incluyen alteraciones hematológicas, y los efectos de las sustancias secretadas por los tumores (síndromes paraneoplásicos).⁵

A) Disfunción autonómica.- Es relativamente común se presenta hasta en un 80% de los pacientes, a pesar de que rara vez es sintomática y por lo general sólo se manifiesta como hipotensión postural. En muchos casos, la etiología es desconocida y puede ser un efecto de tratamiento. Se han descrito varios mecanismos para explicar la disfunción autonómica. Se cree que las células neoplásicas pueden producir disfunción autonómica como efecto indirecto del cáncer mediante la infiltración de la cadena simpática; los trastornos de células plasmáticas puede dar lugar a depósito amiloide en la cadena simpática provocando neuropatía autonómica. El tratamiento basado en fludrocortisona y otras medidas para apoyar a la presión sanguínea.

B) Vasculitis primaria. Esta confinada al Sistema Nervioso Central e involucra principalmente las pequeñas arterias, las lesiones suelen ser multifocales y la presentación de síntomas neurológicos reflejan las áreas involucradas en el sistema nervioso central. Se manifiesta por cefalea, crisis convulsivas y encefalopatía.

C) Enfermedad vascular cerebral de tipo hemorrágico.- Los trastornos de la coagulación se pueden producir como resultado de tratamiento o como resultado de los efectos directos de tumor en la médula ósea y el hígado. La implicación de la médula ósea pueden dar lugar a trombocitopenia y la afectación hepática puede dar lugar a la coagulación defectuosa. Estos dos factores pueden llevar a hemorragia del Sistema Nervioso

Temporalidad de las manifestaciones neurológica en LLA: En cuanto al tiempo en que se pueden observar estas alteraciones se han descrito manifestaciones en fase aguda o temprana y son aquellas que se presentan en las primeras 4 a 6 semanas generalmente durante el tratamiento, su incidencia es de 15%, con la siguiente distribución y frecuencia⁽⁴⁾

1. neuropatía periférica (28%),
2. crisis convulsivas (20%)
3. meningitis (10%),
4. vomito (7.5%)
5. hemorragia intracraneal (2.5%)
6. parálisis facial (2.5%)
7. disartria (5%)
8. alteraciones marcha (2.5%)
9. cefalea (2.5%)

Las manifestaciones tardías son aquellas que se observan después de las 6 semanas su incidencia es menor y los tipos y frecuencias son:

1. Crisis convulsivas (7.5%)
2. cefalea 3, (7.5%)
3. parálisis facial (2.5%)^{12, 13}

DIAGNOSTICO:

El diagnostico de metástasis leptomeníngea es con realización de estudio citoquímico y citológico de líquido cefalorraquídeo así como por imagen, con la resonancia magnética.

En metástasis a medula ósea se realiza por imagen con formación de imágenes en dicho sitio. El tumor intraparenquimatoso y la infiltración vertebral se puede detectar mediante estudios imagenológicos como la radiografía simple, TAC y RMN.^{9,10}

En el caso de infiltración a pares craneales se puede realizar IRM. La Electromiografía y la velocidad de conducción nerviosa (EMG / VCN) puede ayudar a las localización de áreas de anomalía no evidente en neuroimagen.

Vasculitis primaria: La Resonancia magnética puede revelar múltiples anomalías por contraste.

TABLA 1. Estudios recientes de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y manifestaciones neurológicas.

Año	Autor	Tipo de estudio	"n"	hallazgos
2006	BarisKuskonmaz	Retrospectivo, transversal	20	meningitis durante terapia de inducción (42%)
2008	A.T.M. AtikurRahman	Retrospectivo, transversal	20	Crisis convulsivas (45%),Neuropatía periférica (35%), Meningitis (15%)
2010	RosannaParasol, Fara petruzzello	Retrospectivo, transversal	27	Sx de encefalopatía reversible (37%), EVC Hemorrágico(11%)
2004	Skoczeń S, Balwierz W	Retrospectivo, transversal	33	Neuropatía periférica (9%), Déficit motor (sistema piramidal) 6 (3%), cerebelo 1 (0,6%), epilepsia, 8 (5%), encefalopatía, 5 (3%)
2006	Selin, aytaç, Yetgin S	Retrospectivo transversal	40	Agudo: neuropatía periférica 11 (28%), crisis convulsivas 8 (20%) meningitis 4 (10%) , vomito 3 (7.5%), hemorragia intracraneal 1 (2.5%),parálisis facial 1 (2.5%), Tardías: Crisis convulsivas 3 (7.5%), cefalea 3 (7.5%), parálisis facial 1 (2.5%)
2009	EsraMeltemKaya han Ulu	Retrospectivo , transversal	15	Meningitis (33%), Sx de encefalopatía reversible (13%), Hematoma subdural (13%), Infiltración de pares craneales (6%)

Estos estudios son realizados todos en forma retrospectiva y transversal así como se realizó en población pediátrica. En el primer estudio realizado en 2006 se de Bariz Kuskonmaz donde en pacientes diagnosticados con LLA y que presentaron manifestaciones neurológicas se excluyo a aquellos pacientes que tuvieron comprobado por citológico de liquido cefalorraquídeo infiltración leucémica, se hizo tomografía axial computada, Resonancia magnética, EEG y EMG, y reportaron meningitis durante terapia de inducción como la complicación mas frecuente (42%) además se encontró que el 40% de los pacientes durante el periodo de inducción de tratamiento con L-asparagina y que presentaron crisis convulsivas se encontró trombosis e infarto cerebral. Dicho agente quimioterapéutico se asocio a estos eventos. En el segundo estudio realizado en 2008 por A.T.M. Atikur Rahman se hizo un estudio retrospectivo en 20 pacientes donde se incluyo pacientes con LLA que habían presentado manifestaciones neurológicas después de la suspensión del tratamiento con quimioterapia. Los fármacos utilizados fueron vincristina en inducción a la remisión y daunorrubicina así como L-asparaginasa. Posteriormente a los pacientes que desarrollaron alguna manifestación neurológica se aplico Radioterapia (24Gy). Y se realizaron estudios de imagen incluyendo TAC de cráneo, resonancia magnética nuclear, EMG, velocidades de neuroconducción y punción lumbar. La complicación mas frecuente que se encontró en este estudio fue neuropatía periférica en 8 pacientes después de la segunda o tercera dosis de vincristina. Y en segundo lugar se encontró crisis convulsivas en las cuales se realizo RMN y se demostró leucoencefalomalacia durante el periodo de tratamiento de inducción con metotrexate. La cual en este estudio se encontró dichas alteraciones después de una dosis alta (1.5 a 2 gr/kg/día). Y en este estudio se encontró que la complicación mas frecuente en etapa tardía fue cefalea. A diferencia de otros estudios se demostró que la incidencia de complicaciones neurológicas se observaron en mayor proporción con dosis acumulativa de quimioterapia y radioterapia.

En el estudio realizado en 2010 por Rossana Parasole y cols se recabaron de forma retrospectiva y transversal 27 pacientes pediátricos con diagnostico de LLA y con alguna manifestación neurológica y a los cuales se les realizo EEG en las primeras 48 horas de iniciar con los síntomas Así como TAC de cráneo y RMN de cráneo. En este estudio se detecto que el 42% de los pacientes presentaban crisis convulsivas y también como en los

otros estudios mencionados se encontraron las manifestaciones en forma mas frecuente durante terapia de inducción hasta un 37%.

El estudio realizado en 2006 por Selin, aytaç, Yetgin S se realiza en 40 pacientes en los cuales con el diagnostico de LLA así como manifestaciones neurológicas se hizo EEG, RMN, EMG y TAC de cráneo excluyendo infiltración a SNC. En este estudio se dividen en 2 grandes grupos manifestaciones que se desarrollan durante el periodo de tratamiento y posterior a la suspensión de este. En el que durante el tratamiento las complicaciones mas frecuentes son neuropatía periférica 11 (28%), crisis convulsivas 8 (20%) meningitis 4 (10%) , vomito 3 (7.5%), hemorragia intracraneal 1 (2.5%), parálisis facial 1 (2.5%), disartria 2(5%), alteraciones marcha 1 (2.5%) y cefalea 1 (2.5%) esto en forma aguda.

Crónica (Posterior a la suspensión del tratamiento) las complicaciones se reducen ya que solo se reportan 3 que son las siguientes: Crisis convulsivas 3 (7.5%), cefalea 3 (7.5%), parálisis facial 1 (2.5%).

Es de importancia señalar que en este estudio clasifican la presentación de los síntomas no solo en frecuencia sino en tiempo. Así como también podemos observar que como en estudios previamente expuestos la primera complicación es neuropatía periférica en forma aguda y en forma crónica la primera complicación reportada es crisis convulsivas. En este estudio también se reportan complicaciones inusuales como es mielitis ascendente en el tratamiento con Metotrexate intratecal. Así como en otros estudios se reporta leucoencefalopatía posterior a una dosis alta de metotrexate (1.5-2 grkgdia). Así como estatus encefalopático por metotrexate lo cual no encontramos en algún otro estudio.

Finalmente en el estudio realizado en 2009 por Esra Meltem Kayahan Ulu y cols se realiza en 15 pacientes. A los cuales con el diagnostico de LLA (10) y LMA (5). Se dividieron en 2 grupos el primero con complicaciones del SNC durante el tratamiento con quimioterapia y el segundo con complicaciones tardías de la leucemia y del tratamiento. Las complicaciones mas frecuentes fueron: Meningitis (33%), Síndrome de encefalopatía reversible (13%), Hematoma subdural (13%), Infiltración de pares craneales (6%). El tratamiento 4 pacientes fue BFM protocolo (IV metotrexato, vincristina, doxorubicina-, y asparaginasa) y 2 pacientes tenían MTX intratecal (metotrexate)-Ara-C (citarabina), esteroides, vincristina y IV.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

FASE DE INDUCCIÓN 4 a 6 semanas: junto con terapia intratecal (IT), resulta en tasas de remisión completa (RC) de más de 95%.¹⁵

FASE DE CONSOLIDACION (4 a 8 meses). Los diferentes protocolos incluyen en la consolidación (intensificación) combinación de dosis altas de citarabina, metotrexate. La mercaptopurina o tioguanina, ciclofosfamida,^{17,18}

FASE DE MANTENIMIENTO (36 MESES). La parte central de la terapia de mantenimiento en la mayoría de los protocolos incluye mercaptopurina oral diaria y metotrexate oral o parenteral¹⁸

MATERIAL Y METODOS

Este fue un estudio de tipo retrospectivo con recolección de información de forma prolectiva y retrolectiva, en pacientes de 1 a 18 años con Leucemia Linfoblástica Aguda y que presentaron complicaciones neurológicas agudas o crónicas y aceptaron participar en el estudio mediante carta de consentimiento informado.

Se recabaron de paciente o familiar, la historia clínica neurológica que incluyó, edad de diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, edad de inicio de sintomatología neurológica, examen general y neurológico completos realizado por la investigadora principal que es Neuróloga Pediatra y se tomaron del expediente resultados de laboratorio, mientras que los estudios de neuroimagen (resonancia magnética y tomografía axial computada de cráneo), fueron evaluados por la investigadora y una neurorradióloga del Instituto, las velocidades de neuroconducción y electromiografía se analizaron por la investigadora y la neurofisióloga del Hospital.

Se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de certeza de leucemia aguda linfocítica obtenido por estudio morfológico y citogenética de aspirado de médula ósea, que se encuentren de junio del 2012 a febrero del 2013, de ambos Géneros y con edades de 1 a 18 años. Se excluyeron del estudio pacientes que presenten alteraciones neurológicas de causas metabólicas, pacientes cuya Leucemia sea producto de segunda neoplasia.

El estudio contó con la aprobación tanto del comité de Ética como de Investigación del Instituto.

RESULTADOS

Se trata de un estudio retrospectivo transversal realizado en un Centro de Alta Especialidad del ISSSSTE que se llevo a cabo entre el Servicio de Neurología Pediátrica y Hematología Pediátrica tomando los datos de una cohorte de pacientes con LLA que presentaron complicaciones neurológicas agudas o crónicas y cuyos datos pudieran obtenerse por el investigador.

De los 137 pacientes con Leucemia registrados en la base de datos del Servicio de Hematología se lograron captar 20 niños con complicaciones neurológicas.

Datos Demográficos: se encontraron 11 mujeres y 9 varones con una relación mujer/varón de 1.2:1, la edad de inicio al momento del diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda fue de 6 a 16 años de la cual se saco la mediana en base a que el número de pacientes es pequeño y el rango es amplio intentando con ello dar una medida de tendencia central lo mas cercana posible a la realidad de nuestra muestra y que fue de 6 años, como puede verse en la tabla 1. La edad en que se presentaron las manifestaciones clínicas de las complicaciones neurológicas mostro una mediana de 7 años con rango 48 a 207 meses.

Complicaciones neurológicas

17 pacientes presentaron manifestaciones neurológicas de complicaciones neurológicas a SNC atribuibles a LLA, de estos 11 se manifestó como crisis convulsivas es decir que expresaron un componente motor durante el evento, como complicación aguda convulsionaron 10 pacientes de los cuales 2 lo hicieron con crisis tónico clónico generalizadas, 2 con crisis parciales complejas secundariamente generalizadas y finalmente 6 con crisis parciales simples con componente motor. Mientras que como complicación crónica las convulsiones se presentaron en un solo caso y fue primariamente generalizada. Todas las crisis fueron menores a 5 minutos. un poco mas del 50% de los pacientes tuvieron crisis como principal manifestación neurológica de complicaciones agudas. En lo que se refiere a la etiología de las crisis, los 2 pacientes con crisis parciales complejas secundariamente generalizadas tuvieron EVC isquémico uno talámico izquierdo demostrado por tomografía y otro con infarto de ACMD corroborado por RMN. Las crisis parciales simples que se presentan en 7 pacientes las etiologías correspondieron a 2 infartos todos en territorio de ACMD sustentado por tomografía, 4 posterior a la aplicación intratecal de Metotrexate y con tomografía normal. Finalmente 1 paciente con EVC hemorrágico en región posterior del hemisferio izquierdo visualizado por tomografía (Figura 2). Las crisis generalizadas se presentaron como manifestación aguda en 2 pacientes cuya causa en ambos fue un EVC isquémico de ACMD demostrada por tomografía, estos datos sugieren que en nuestra casuística la causa mas frecuente de crisis fue EVC isquémico tanto para las parciales como para las generalizadas y quizá el hallazgo de compromiso exclusivo en todos los casos del territorio de Arteria Cerebral Media Derecha sea solo azar.

El número de pacientes que desarrollaron complicaciones neurológicas durante la inducción de la remisión fueron 8 pacientes, en fase de mantenimiento 11 pacientes y en fase de remisión 1 paciente. En lo que respecta a las crisis estas se presentaron en 5 pacientes en la fase de mantenimiento.

Neuropatía periférica se reportó en 2 pacientes con dolor de miembros inferiores y zonas de hiper-hipoestésias en parches y el estudio de conducción nerviosa reveló neuropatía mixta de las 4 extremidades y se presentó a la segunda dosis de administración de vincristina/metotrexate durante la fase de inducción en un paciente, en el otro 2 días después de la administración de metotrexate/vincristina/citarabina durante la fase de quimioterapia de inducción. Ambos pacientes desarrollaron poca discapacidad manifestando únicamente dolor en miembros inferiores. Cefalea se encontró en 3 pacientes. De los cuales 2 se presento por infiltración a SNC diagnosticado mediante LCR con 100% blastos y el otro posterior a la administración de quimioterapia intratecal con metotrexate. Se reporto 2 pacientes con hemiparesia el primero causado por EVC hemorrágico y el segundo por EVC isquémico izquierdo ambos demostrados por TAC. Con 1 paciente con infiltración a columna manifestado por dolor intenso en región lumbar. 1 paciente tuvo alteraciones del estado de alerta manifestado por obnubilación y diagnosticado como infiltración a SNC.

En las complicaciones crónicas se obtuvo 2 pacientes con crisis parciales diagnosticado uno como EVC hemorrágico y el otro como postmetotrexate. Con 2 pacientes con cefalea diagnosticada con post metotrexate e infiltración a SNC.

DISCUSIÓN:

En nuestro estudio se encontró una relación mujer/varón de 1.2:1 acorde a Parasole en su estudio de 9 años reporta 27 casos 18 mujeres y 9 varones con una relación de 2:1 y contrario a lo reportado por Crespo Solis, donde se habla de un predominio de manifestaciones neurológicas en varones. Lo que traduce que la relación varía dependiendo de la muestra y el lugar donde se estudia.

Por lo que se refiere a la edad en que con mayor frecuencia se presenta la Leucemia Linfoblástica Aguda, nuestra muestra concuerda con lo reportado por Laningham y Crespo Solis que es la etapa de escolar 6 años. de acuerdo a Parasole quien realizó un estudio de complicaciones neurológicas en LLA con 27 pacientes reporta una mediana de 5.7 años con rango de 14-186 meses. Mientras que Aytac en su estudio con 40 pacientes reportó una mediana de 6 años con rango de 14-180 meses. Lo cual difiere con nuestro estudio.

En esta casuística un poco más del 50% de los pacientes tuvieron crisis como principal manifestación neurológica de complicaciones agudas y esto concuerda parcialmente con Parasole quien engloba las crisis dentro del síndrome de encefalopatía posterior reversible que consiste en cefalea, crisis, alteración del estado mental y trastornos visuales asociados con carácter transitorio (HINCHY 1996). GOLDESBY en su estudio de 246 casos presentó crisis el 6%. Sin embargo este fue un estudio de seguimiento de 5 años posteriores al diagnóstico. En cuanto a la etiología de nuestros 10 pacientes con crisis como complicación neurológica temprana de LLA la causa fue EVC isquémico 6 pacientes a diferencia de lo reportado por Parasole quien reporta solo 18% de los casos (5 pacientes) ya sea hemorrágico o isquémico. Sin embargo coincide con Kuskonmaz que realizó un estudio en 20 pacientes con LLA diagnosticada que presentaron complicaciones neurológicas, en los que el tipo de EVC en Leucemia más frecuente es isquémico, reportando 5 pacientes con infarto cerebral y 2 pacientes con infarto hemorrágico lo cual es similar en nuestra serie en las cuales se presentó en 6 pacientes. Otra posibilidad muy importante a considerar es que durante estos padecimientos se produce trombocitopenia por involucro de médula ósea, sepsis y coagulación intravascular diseminada y que en su serie se observó en 1, 1 y ninguno respectivamente y en nuestra serie existió en 1 paciente trombocitopenia, 2 sepsis y ninguno coagulación intravascular diseminada. Con respecto al sitio más frecuente de localización de EVC hemorrágico más frecuente en el estudio de Parasole fue en región parietooccipital reportado en 6 pacientes.

En lo que respecta al tiempo en el cual se presentaron dichas manifestaciones podemos observar que es contrario a lo se reporta por el estudio realizado por Kuskonmaz donde 5 presentaron crisis durante el periodo de inducción ya que en nuestros pacientes ocurrió en 5 pacientes en la fase de mantenimiento.

El segundo tipo de manifestación neurológica fue cefalea esta con diversas etiologías y de acuerdo en otras series publicadas como Rahman el cual realizó un estudio similar con 20 pacientes con LLA que presentaron alguna complicación neurológica en los cuales recabó solo 1 paciente con cefalea y concuerda en forma parcial con nuestro estudio ya que ese paciente que presentó cefalea fue posterior a la administración de quimioterapia intratecal como lo fue en 1 de nuestros pacientes. Y en el cual así también todos sus estudios de imagen (TAC, RMN) fueron normales.

Sin embargo en otro estudio realizado por Aytac de 40 pacientes 7 pacientes refirieron cefalea como única manifestación de complicación neurológica de etiología diversa y este es similar en nuestros pacientes. En dicha serie no se encontró etiología en 3 pacientes seguida de postradiación con 2 pacientes.

El tercer tipo de manifestación neurológica fue neuropatía periférica con 2 pacientes lo cual no concuerda con otros estudios como el de Aytac el cual presentó neurotoxicidad en tratamiento con vincristina en 11 pacientes de 28 que se encontraban en tratamiento con esta, los cuales se presentaron como neuropatía sensorimotora pero la baja incidencia en nuestro estudio puede deberse a que solo 3 pacientes se encontraban bajo tratamiento con este antineoplásico y 2 desarrollaron neurotoxicidad.

En lo que respecta a la hemiparesia vemos concordancia parcial con otros estudios ya que en la serie realizada por Kuskonmaz reporta 2 pacientes con hemiparesia que fue secundario a infartos isquémicos en nuestros pacientes 1 fue por infarto isquémico y el otro por infarto hemorrágico, en otros estudios como Parasole se reportó un paciente con infarto hemorrágico el cual la principal manifestación fue Crisis tónico clónico generalizadas y nuestro caso la manifestación fue hemiparesia contralateral al sitio de hemorragia.

Vemos que 1 paciente con infiltración a columna presentó dolor lumbar intenso lo cual es similar al estudio realizado por Atikur quien reporta un paciente con debilidad de miembros inferiores dolor intenso lumbar con el diagnóstico final de infiltración a columna.

En el caso del paciente que tuvo obnubilación podemos comentar que este tipo de alteraciones se encuentran como parte del síndrome de encefalopatía posterior reversible ya comentado previamente en la serie de Parasole. y en la cual no se refiere como una sola manifestación. Este tipo de manifestaciones se ha documentado ha sido posterior a la administración de quimioterapia intratecal como en el estudio realizado por Pihko el cual hizo un estudio en el que recabó 90 pacientes con LLA dentro las principales manifestaciones que presentaron confusión, crisis y en algunos casos alucinaciones. Documentando lesiones en sustancia blanca cortico-subcortical. En nuestra serie el paciente solo presentó obnubilación y sus estudios de imagen fueron normales y se logró determinar por LCR infiltración a SNC.

En lo que respecta a las complicaciones crónicas podemos ver que son 2, crisis parciales y cefalea de distinta etiología en los 4 pacientes (EVC hemorrágico, post metotrexate e infiltración a SNC). Lo cual coincide con el estudio realizado por Atikur quien en su serie de 20 pacientes que desarrollaron complicaciones neurológicas en LLA, 3 pacientes presentaron manifestaciones en el periodo tardío dentro de los cuales 2 tuvieron crisis parciales y un paciente cefalea intensa. Los 3 pacientes tuvieron etiología diversa como lo fue en nuestro estudio. Sin embargo concuerda parcialmente con el estudio realizado Aytaç en el que reporta 7 pacientes que presentan manifestaciones de complicaciones crónicas en los que predomina las crisis parciales con 3 pacientes similar a nuestros pacientes sin embargo solo en 1 paciente se logro determinar la etiología.

CONCLUSIONES

La leucemia está asociada con una variedad de complicaciones neurológicas siendo en nuestra serie la mas frecuente crisis.

Es imprescindible una valoración neurológica de los pacientes que han sido diagnosticados con LLA esto para poder reconocer en forma temprana alguna complicación neurológica llegar a su adecuado diagnostico y tratamiento y con esto poder prevenir aquellas secuelas potencialmente reversibles.

Tener en conocimiento de la historia natural del EVC ya que es necesario tener en cuenta el tiempo de evolución, reabsorción y posibles secuelas.

Se debe considerar aquellas crisis secundarias a EVC y que no son epilepsia por lo tanto deben de reevaluarse el tratamiento en forma constante.

Finalmente el buen manejo puede evitar comorbilidades secundarias de los efectos de quimioterapia al adicionar un antiepiléptico, así también en que momento se debe de continuar o suspender el tratamiento antiepiléptico.

TABLA 1.

Serie de casos estudiados de acuerdo a edad, sexo, genero y edad de diagnostico de Leucemia Linfoblástica Aguda.

No. Pac	Edad dx LLA (años)	Edad CN (años)	Genero	CN	Otras complicacione:
1	6	7	M	EVC Isq.	
2	16	17	F	EVC Hemorrágico	
3	3	4	F	EVC Hemorrágico	
4	6	9	F	EVC Isq.	
5	6	7	F	Toxica	Sepsis, toxico
6	14	15	F	EVC isquémico	trombocitopenia
7	13	14	F	Neuropatía periférica	
8	12	11	F	Infiltración a columna	
9	7	7	M	Infiltración SNC	
10	13	15	M	EVC isquémico	
11	8	9	M	Infiltración SNC	
12	6	7	M	toxica	
13	7	7	F	EVC isquémico	Sepsis
14	7	8	F	EVC isquémico	Sepsis
15	6	7	M	toxica	
16	11	11	M	toxica	
17	11	11	M	Neuropatía periférica	
18	5	7	M	Infiltración SNC	
19	12	13	F	EVC isquémico	
20	6	6	F		

Abreviaturas: M= masculino, F= femenino, CN= complicaciones neurológicas,

Tabla 2.

Manifestación(es) neurológica(s) de complicaciones neurológicas agudas y crónicas en 20 niños con LLA.

No. Pac	Edad dx. CN	Género	Etiología CN Aguda	Etiología CN Crónica	Manifestación Neurológica
1	7	M	EVC Isquémico		CPCG
2	17	F	EVC Hemorragi		Hemiparesia der
3	4	F		EVC Hemorragi	CP
4	9	F	EVC isquémico		CP
5	7	F	Post metotrexate		CP
6	15	F	EVC isquémico		CPCG
7	14	F	Neuropatía periférica		Lumbalgia, dolor parestias Msls
8	11	F	Infiltración a columna		Dolor intenso reg lumbar
9	7	M	Infiltración SNC		cefalea
10	15	M	EVC isquémico		Hemiparesiaizq
11	9	M	Infiltración SNC		Obnubilación
12	7	M		Post metotrexate	CP
13	7	F	EVC isquémico		CG
14	8	F	EVC isquémico		CP
15	7	M	Post metotrexate		CP
16	11	M	Post metotrexate		CP
17	11	M	Neuropatía periférica		Dolor, Hiper e hipoalgesia en parches en Msls
18	7	M		Infiltración SNC	Cefalea
19	13	F	EVC isquémico		CG
20	6	F		postmetotrexate	cefalea
total	Mediana 7	F/M= 1.2:1	17	3	

Abreviaturas: EVC= enfermedad vascular cerebral. CP= Crisis parciales, CG= crisis generalizadas

Tabla 3. Manifestación (es) neurológica (s) etiología y estudio de imagen (TAC o RMN) en 20 niños con LLA

No. Pac	Edad dx. MN	MN	Etiología	TAC	RMN
1	7	CPSG	EVC Isquémico		Isquémico ACMD
2	17	Hemiparesia der	EVC Hemorrági	Hemorrágico PO Izq.	
3	4	CP	EVC Hemorrági	Hemorrágico PO izquierdo	
4	9	CP	EVC isquémico	Isquémico ACAD	
5	7	CP	Post metotrexate	Normal	
6	15	CPSG	EVC isquémico	Isquémico talámico izquierdo	
7	14	Lumbalgia, dolor parestesias Msls	Neuropatía periférica		
8	11	Dolor intenso reg lumbar cefalea	Infiltración a columna		
9	7		Infiltración SNC		
10	15	Hemiparesia izq	EVC isquémico	Isquémico ACMD	
11	9	Obnubilación	Infiltración SNC	Normal	
12	7	CP	Post metotrexate		Normal
13	7	CG	EVC isquémico	Isquémico ACMD	
14	8	CP	EVC isquémico	Isquémico ACMD	
15	7	CP	Post metotrexate	normal	
16	11	CP	Post metotrexate	normal	
17	11	Dolor, Hiper e hipoalgesia en parques en Msls	Neuropatía periférica		
18	7	Cefalea			
19	13	CG	EVC isquémico	Isquémico ACMD	
20 total	6	cefalea	17		

Abreviaturas: CPSG= crisis parcial secundariamente generalizada, CP= crisis parciales, CG= crisis generalizadas PO= Posteroccipital, Msls=miembros inferiores, ACAD= arteria cerebral anterior derecha, ACMD= arteria cerebral media derecha,

EJEMPLOS RADIOLOGICOS:

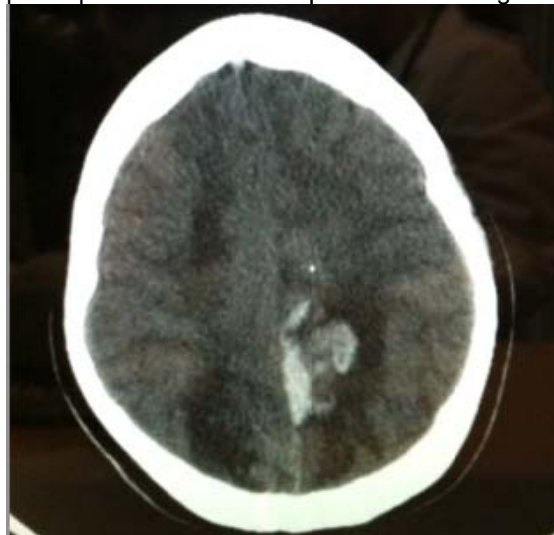
Pac 2:

Femenina de 17 años con EVC hemorrágico parenquimatoso como complicación neurológica aguda de LLA.



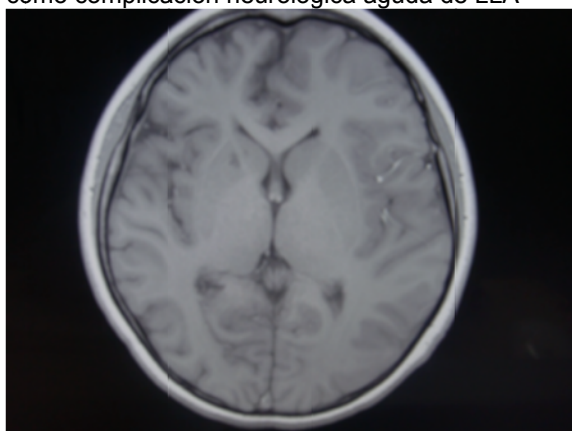
Pac. 3

Figura 2. Paciente femenina de 4 años con EVC hemorrágico parenquimatoso como complicación neurológica aguda de LLA



Pac. 1.

Figura 3. Paciente masc de 7 años con EVC isquémico como complicación neurológica aguda de LLA



Pac 4.

Figura 4. Paciente fem de 9 años con EVC isquémico como complicación neurológica aguda de LLA



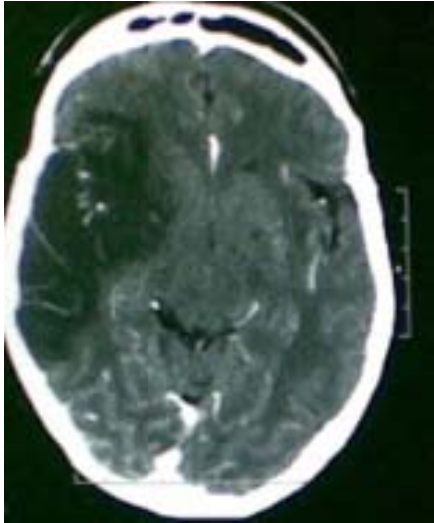
Pac. 6.

Figura 5. Paciente fem de 15 años con EVC isquémico como complicación neurológica aguda de LLA



Pac 10.

Figura 6. Paciente masc de 15 años con EVC isquémico como complicación neurológica aguda de LLA



Pac 13.

Figura 7. Paciente fem de 7 años con EVC isquémico como complicación neurológica aguda de LLA



Pac 14.

Figura 8. Paciente fem de 8 años con EVC isquémico como complicación neurológica aguda de LLA



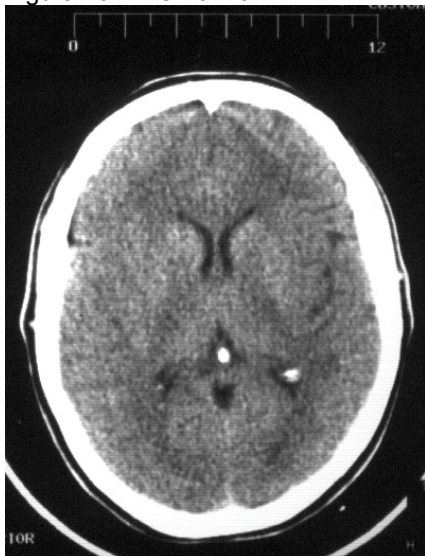
Pac 5

Figura 9. Paciente fem de 7 años con TAC normal



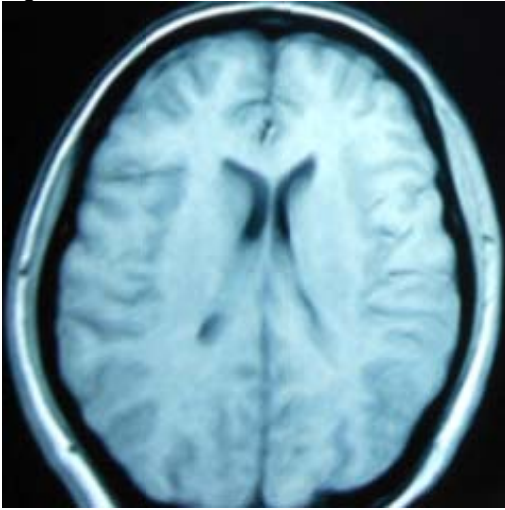
Pac 16

Figura 10. TAC normal



Pac12

Figura 11. RMN normal



BIBLIOGRAFIA

1. Winter Stuart S. Pediatric Acute Leukemia Therapies Informed by Molecular Analysis of High-Risk Disease. *ASH Education Book*. 2011;30-35
2. Crespo Solis Erick. Epidemiología de las leucemias agudas. *Revista de Hematología*. 2010; Vol. 11 Supl (1): 37-39
3. Jiménez Bonilla Rafael Historia e investigación de la leucemia. *Rev. Biol. trop* . 2004; Vol .52 n.3
4. Laningham Fred H Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology*. 2007 Vol 11;873–888.
5. Yasmeen Ashraf N.S. Childhood acute lymphoblastic leukaemia; epidemiology and clinicopathological features. *J Pak Med Assoc*. 2009 Vol 3; 150.
6. Kuskonmaz B, Unal S. Gumruk F. The neurologic complications in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients excluding leukemic infiltration. *Leuk Res*. 2006 Vol 5:537-41.
7. Zapata, R. Magallón, F Radioterapia paliativa en niños: presentación de un caso clínico y recuerdo de sus indicaciones. *Oncología*, 2004; Vol 2:85-94
8. López David, Valle Sandra, Ferrer Ana Isabel. Complicaciones neurológicas del paciente con cáncer. *Psicooncología*. , 2011 Vol. 8, Núm. 1; 53-64
9. Glass Jon Neurologic Complications of Lymphoma and Leukemia. *Semin Oncol* 2006;342-347
10. Pui CH, Robison LL, Look AT: Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2008; Vol 371:1030-1043,
11. Rivera GK, Pinkel D, Simone JV, et al: Treatment of acute lymphoblastic leukemia: 30 years' experience at St. Jude Children's Research Hospital. *N Engl J Med* 1993; Vol 329:1289-1295.
12. Skoczeń S, Balwierz W. Late neurological complications after termination of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children]. *Przegl Lek*. 2004;61Suppl 2:76-80.
13. Aytaç S, Yetgin S, Taviil B. Acute and long-term neurologic complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *Turk J Pediatr*. 2006 Vol48;1-7.
14. EsraMeltemKayahanUlu, Hu□seyinGu□rkanTo□re, MRI of central nervous system abnormalities in childhood leukemia. *Diagn Interv Radiol* 2009; 15:86–92
15. -Pui CH, Evans WE: Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; Vol 354; 166-78,
16. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, et al.: Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 2001 Vol 91:8,
17. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term followup results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004; Vol 1;2788-2801.
18. Margolin JF, Steuber CP, Pohlack DG. Acute lymphoblastic leukemia. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4° ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002; 489-544.