



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**AFECCION EXTRAMEDULAR EN LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA EN ADULTOS**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. JUAN MAURICIO VERA ZERTUCHE

TUTORES DE TESIS

DRA. ROBERTA DEMICHELIS GOMEZ

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

Ciudad de México

2017



INCMNSZ



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.

Título de tesis

AFECCION EXTRAMEDULAR EN LEUCEMIA LINFOBLASTICA
AGUDA EN ADULTOS



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Alfonso Gulías Herrero
Subdirector de Servicios Médicos
Profesor titular del curso de Medicina Interna

Dra. Roberta Demichelis Gómez
Profesor adscrito al departamento de Hematología
Tutor de Tesis

Dr. Juan Mauricio Vera Zertuche
Residente de cuarto año de Medicina Interna

Índice

1. Resumen.....	4
2. Marco teórico.....	6
3. Objetivos.....	7
4. Material y métodos.....	7
5. Resultados.....	8
6. Discusión.....	12
7. Conclusiones.....	14
8. Referencias.....	15

Resumen

Título: Afección extramedular por leucemia linfoblástica aguda (LLA) en adultos.

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se caracteriza por afección a médula ósea, ganglios y un alto riesgo de infiltración a sistema nervioso central (SNC). En adultos con LLA, no han sido bien descritos otros sitios de afección extramedular, sus asociaciones y significado clínico. La afección a sitios distintos a SNC ha sido reportada principalmente en niños, en recaída post-trasplante y como reportes de caso.

Objetivos: Describir la afección extramedular en una población de adultos con LLA.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo y comparativo de adultos con LLA tratados en el INCMNSZ entre 2006 y 2015. Se analizaron los sitios de afección extramedular al diagnóstico y en recaída y se compararon las características basales y desenlaces clínicos.

Resultados: Se analizaron 177 pacientes con LLA en ese periodo de tiempo: 89.3% fueron LLA PreB con una mediana de edad de 28 años. Hubo afección extramedular en 41 pacientes (23.2%): 5.6% al diagnóstico y 39.7% en recaída. Los sitios de afección extramedular al diagnóstico fueron: SNC 2.8%, pulmón 1.1%, ojo, piel y hueso 0.6%. En recaída hubo las siguientes afecciones: SNC 11.9%, piel 2.8%, tubo digestivo, ganglios y vías urinarias 1.7% y pulmón 0.6%. De los 78 pacientes que recayeron, 21 tuvieron recaídas extramedulares sin afección a médula ósea (18 recaídas aisladas y 3 extramedulares múltiples). Se encontró una mayor expresión de CD20 al diagnóstico en quienes debutaron con afección extramedular: 80 % vs. 47% ($p=0.002$) y una mayor expresión de CD3 en los pacientes que recayeron con afección extramedular: 22.6% vs. 4.3% ($p=0.008$). Hubo una mayor frecuencia de afección extramedular en las leucemias T en comparación con las B ($p=0.005$). No hubo diferencias en la supervivencia global (SG) o libre de enfermedad (SLE) en los pacientes con afección extramedular al diagnóstico ni en la SG en las recaídas con afección extramedular. La recaída aislada a sistema nervioso central tuvo una tendencia no significativa a una mejor SG en relación al resto de las recaídas (mediana 20 meses (10.0-29.9) vs. 12 meses (9.7-14.3); $p=0.08$).

Conclusiones: Como ya es sabido, el sitio principal de afección extramedular por LLA es SNC. En recaída, la afección extramedular es frecuente. La expresión de CD20, CD3 y el inmunofenotipo T se asociaron a una mayor frecuencia de afección extramedular. La afección extramedular, no confiere un peor pronóstico para SG o SLE. La recaída aislada a SNC parece ser de mejor pronóstico, sin embargo el resultado no fue estadísticamente significativo.

Marco teórico

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un grupo heterogéneo de alteraciones en los linfocitos que resulta en una proliferación monoclonal y expansión de linfocitos inmaduros en la médula ósea, sangre y otros órganos. Las manifestaciones clínicas a su presentación generalmente son inespecíficas y se caracterizan principalmente por síntomas generales como fatiga, astenia, adinamia agregándose síndrome hemorrágico, disnea, síntomas B (fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso) así como infecciones de repetición.

El sistema nervioso central es un sitio de afección común que se ha descrito hasta en el 8% de los pacientes afectados, produciendo síntomas tales como neuropatas craneales asociadas a infiltración meníngea. Lo anterior sucede comúnmente en los subtipos de LLA de células B maduras(1). Se han descrito diversos sitios de infiltración extramedular como el tubo digestivo, testículos y piel (2); sin embargo la mayoría de éstos se encuentran descritos como reportes de casos aislados.

La afección extramedular de la LLA se ha descrito principalmente en recaída postrasplante de células progenitoras hematopoyéticas, generalmente confiriendo un mal pronóstico. En un estudio realizado por Ling Ge et al. se describió mayor incidencia de recaída extramedular postrasplante en LLA vs leucemia mieloide aguda (LMA) (12.9 vs 4.6% $P=0.009$). El sitio más común fue el sistema nervioso central, seguido de testículos, piel, tejidos blandos, hueso, nasofaringe y peritoneo. En dicho estudio se observó una tendencia a mejor supervivencia global a 3 años en pacientes con recaída extramedular aislada vs recaída en médula ósea (18.2% vs 12% $P=0.2$) (3).

En adultos con LLA, no han sido descritos los sitios de afección extramedular distintos a sistema nervioso central, sus asociaciones y significado clínico.

Objetivos

Objetivo general: describir la afección extramedular en una población de adultos con LLA.

Objetivos específicos:

- Describir si la afección extramedular de dio al diagnóstico o recaída.
- Comparar las características de los pacientes con afección extramedular contra los que no tuvieron afección extramedular.
- Comparar los desenlaces de pacientes con afección extramedular contra los que no tuvieron afección extramedular.

Material y Métodos

Se trata de un estudio retrospectivo y comparativo de adultos con LLA tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" entre 2006 y 2015. El diagnóstico de LLA se realizó acorde a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. La recaída se definió acorde a los criterios de Cheson como una vez alcanzada la remisión completa, la evidencia de blastos en sangre periférica, la presencia de blastos mayores al 5% en médula ósea; o el desarrollo de lesiones infiltrativas extramedulares (4).

Únicamente fueron considerados como casos con afección extramedular aquellos que tuvieran evidencia histológica de la misma, no se tomaron en cuenta estudios de laboratorio alterados o estudios de imagen sugerentes de infiltración para definir dicha afección.

El análisis estadístico se estableció mediante la comparación de variables categóricas por prueba de χ^2 y prueba exacta de Fisher. La comparación de medias mediante la prueba U-de Mann Whitney. El análisis de supervivencia mediante curvas Kaplan-Meier. Todo lo anterior utilizando el software SPSS versión 21.

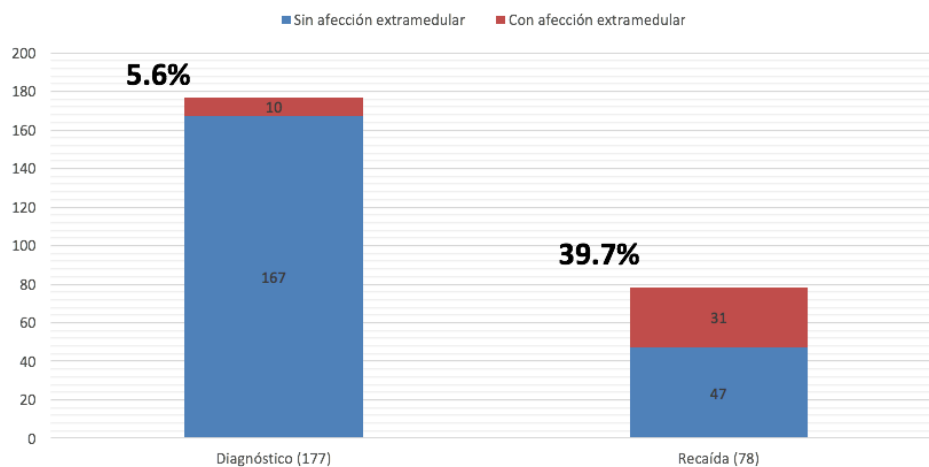
Resultados

Se analizaron un total de 177 pacientes con LLA en un periodo comprendido entre 2006 y 2015. Del total el 95% se trataba de LLA de subtipo precursores B. La mediana de edad fue de 28 años con rango de 16 a 75 años. Se encontró afección extramedular corroborada por histopatología en 41 pacientes (23.2%), 10 (5.6%) de ellos al diagnóstico y 31 (39.7%) en recaída .

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la población estudiada.

Parámetro	Total (n= 177)	Sin afección extramedular (n= 136)	Con afección extramedular (n=41)	P
Edad (años)	28.0 (16-75)	30.5 (16-75)	21.0 (16-69)	0.164
Género (H)	54.8%	52.2%	63.4%	0.217
Subtipo				
Precursores B	94.9%	97.8%	85.4%	0.005
B madura	1.7%	1.5%	2.4%	
Células T	3.4%	0.7%	12.2%	
Leucocitos x10 ⁹ /L	8.5 (0.4-422.9)	7.7 (0.4-394.0)	13 (0.6-422.9)	0.385
DHL UI/L	479 (99-5959)	493 (99-5811)	381 (129-5959)	0.385
ECOG				
0-1	76.8%	76.4%	78.0%	0.123
2-3	23.2%	23.6%	22.0%	
Filadelfia	12.4%	11.7%	14.6%	0.273

Gráfica 1. Porcentaje de pacientes con afección extramedular al diagnóstico y en recaída



De los 39.% de los pacientes que presentaron recaída extramedular, el 23.1% fue recaída extramedular aislada, el 3.8% recaída extramedular aislada múltiple y el 13% presentó recaída en médula ósea en conjunto con algún sitio extramedular. El sitio de afección extramedular más común fue el sistema nervioso central (al diagnóstico 2.8%, en recaída 26.9%), el resto se describe en la tabla 2 y 3.

Tabla 2. Sitios de afección extramedular al diagnóstico

Afección Extramedular al Diagnóstico (n=10)	Porcentaje (5.6%)
SNC	2.8%
Pulmón	1.1%
Ojo	0.6%
Piel	0.6%
Hueso	0.6%

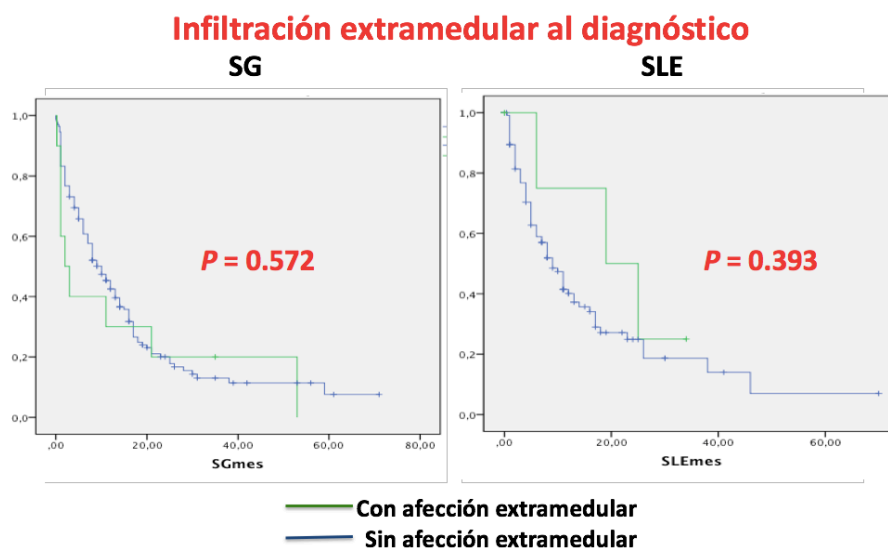
Tabla 3. Sitios de afección extramedular en recaída

Distribución Extramedular en Recaída (n=31)	Porcentaje (39.7%)
SNC	26.9%
Piel	6.4%
Tubo Digestivo	3.4%
Vías Urinarias	3.4%
Ganglios	2.6%
Pulmón	1.3%

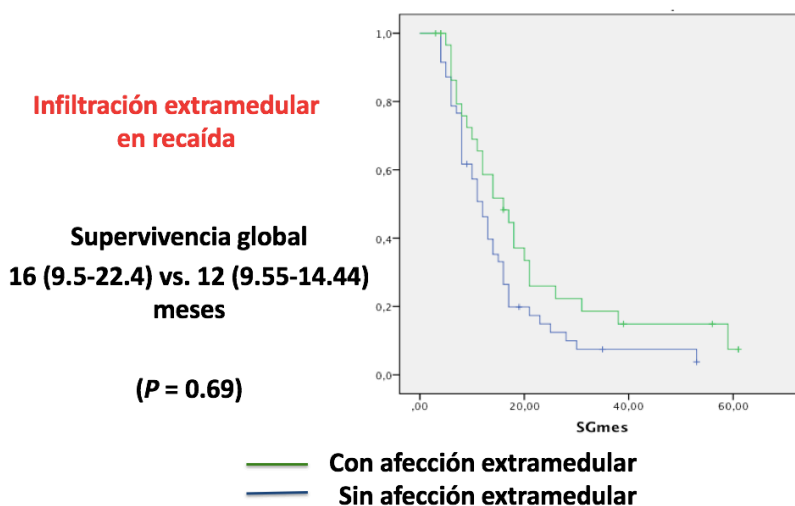
Se encontró una mayor expresión de CD20 al diagnóstico en quienes debutaron con afección extramedular: 80 % vs. 47% (p=0.002) y una mayor expresión de CD3 en los pacientes que recayeron con afección extramedular: 22.6% vs. 4.3% (p=0.008). Hubo una mayor frecuencia de afección extramedular en las leucemias T en comparación con las B: 83.3% vs. 22.7% (p=0.005). Además se observó una tendencia a mayor afección extramedular en recaídas postrasplante en comparación con el resto de las recaídas: 57.1% vs 38% (p=0.427).

No se observaron diferencias en la supervivencia global (SG) o libre de enfermedad (SLE) en los pacientes con afección extramedular al diagnóstico ni en la SG en las recaídas con afección extramedular.

Gráfica 2. Supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con infiltración extramedular al diagnóstico.

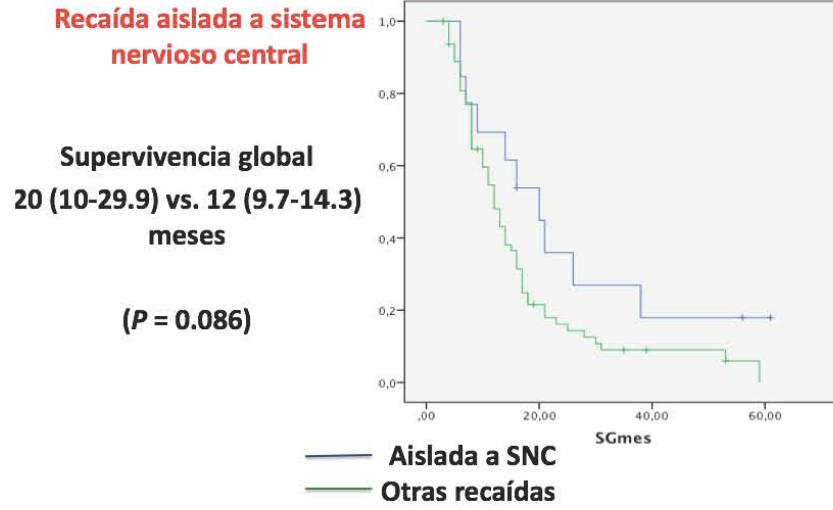


Gráfica 3. Supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con infiltración extramedular en recaída.



La recaída aislada a sistema nervioso central tuvo una tendencia no significativa a una mejor SG en relación al resto de las recaídas (mediana 20 meses (10.0-29.9) vs. 12 meses (9.7-14.3); p=0.08).

Gráfica 4. Supervivencia global en pacientes con y sin recaída a sistema nervioso central.



Discusión

En el presente estudio se puede corroborar lo que se ha encontrado en artículos reportados previamente en donde la afección extramedular en recaída es muy frecuente oscilando entre el 26 y 39%. Un hallazgo relevante encontrado en éste estudio es la asociación de la expresión de CD 20 y la afección extramedular al diagnóstico ya que no había sido descrita en adultos previamente. Fatemeh et al. reportaron la asociación de la presencia del marcador CD20 con varios factores de mal pronóstico entre los cuales destacó mayor afección extra medular 35.1% vs. 17.2% ($p=0.004$) (5).

Como ya es sabido, el SNC es el sitio más frecuente de afección extramedular. En un estudio publicado por del Principe et al. al diagnóstico se reportaron cifras menores del 5% (6), lo que es compatible con lo encontrado en el presente estudio (2.8%). Sin embargo la tasa de afección a sistema nervioso central en recaída reportadas previamente es variable y va de un 7%(7) a un 15%(8). El porcentaje reportado en la población estudiada fue del 26.9%, no existiendo diferencia de acuerdo al esquema de tratamiento utilizado ya que todos recibieron profilaxis con quimioterapia intratecal. El esquema de quimioterapia más utilizado fue HCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, citarabina y metotrexate) con o sin rituximab, y en ésta población se encontró que el 10.5% presentó recaída en SNC. Lo anterior es compatible con lo reportado en la literatura con recaídas en SNC posterior a HCVAD entre el 5.6 y el 18% (9).

Se encontró una tendencia no significativa a mejor SG en recaídas aisladas a SNC con mediana de supervivencia de 20 meses vs 12 meses en otro tipo de recaídas ($p=0.08$). Dicho hallazgo se ha publicado anteriormente por el grupo PETHEMA quienes reportaron SG de 0.7 años en recaída aislada a SNC vs 0.4 años en recaída a médula ósea y 0.13 años en recaídas combinadas ($p=0.11$) (10). El mecanismo fisiopatológico que explique esta tendencia se desconoce hasta el momento.

Un hallazgo importante fue la piel como uno de los principales sitios de afección extramedular, ya que fue el segundo lugar más frecuente de afección (0.6% al diagnóstico y 6.4% en recaída) después del SNC. La afección extramedular cutánea hasta nuestro conocimiento, únicamente se ha descrito como reporte de casos. Existen reportes en la población pediátrica de 15 casos al diagnóstico en una serie de 1,359 pacientes (1.1%) (11).

La recaída extramedular posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas contribuye a la mortalidad postrasplante, y es más común que en pacientes no trasplantados con una incidencia del 20% (12). Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda presentan mayor proporción de afección extramedular que en leucemia mieloide aguda: 12.9% vs. 4.6% ($p=0.009$), lo anterior se cree que se da por menor efecto de injerto contra leucemia en leucemia linfoblástica por anergia de células T (13).

Aunque nuestra muestra de pacientes postrasplantados con recaída extramedular es muy pequeña (4 de 7 pacientes incluidos), el porcentaje es considerable (57.1%). Dicho fenómeno puede ser explicado mediante el efecto injerto contra leucemia que en quienes recibieron acondicionamiento pretrasplante, sucede únicamente a nivel de médula ósea, presentando evasión inmunológica en tejidos periféricos. (14)

Las limitaciones de éste estudio son las propias de un estudio retrospectivo. Por otro lado la proporción de afección extramedular puede estar infraestimada ya que el 19.8% de los pacientes tuvieron alteraciones significativas de las pruebas de funcionamiento hepático sin obtenerse biopsia y muchos presentaban adenopatías las cuales no fueron sometidas a estudio histopatológico. Solamente fueron tomados en cuenta los casos que confirmación histológica.

Conclusiones

- La afección extramedular en LLA es frecuente, principalmente en recaída.
- Se asocia a inmunofenotipo T, mayor expresión de CD20 y es muy frecuente en recaídas post-trasplante.
- Su presencia al diagnóstico o en recaída no confiere un pronóstico desfavorable.
- La recaída aislada a SNC pudiera ser de mejor pronóstico que el resto de las recaídas.

Referencias

1. Elias J. Jabbour et al. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(11):1517-1527.
2. Omar Al Ustwani. Clinical updates in adult acute lymphoblastic leukemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 99 (2016) 189–199.
3. Ling Ge. Extramedullary Relapse of Acute Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Different Characteristics between Acute Myelogenous Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 20 (2014) 1040e1047.
4. Bruce D. Cheson. Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, No 24 (December 15), 2003: pp 4642-4649.
5. Meskaran Fatemeh et al. The Expression and Prognostic Impact of CD95 Death Receptor and CD20, CD34 and CD44 Differentiation Markers in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Iran J Pediatr* Aug 2014; Vol 24 (No 4), Pp: 371-380.
6. Maria Ilaria Del Principe et al. Central Nervous System Involvement in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Diagnostic Tools, Prophylaxis, and Therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6.
7. Surapaneni UR et al. Central Nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2002; 94: 773-79.
8. Reman O et al. Central nervous system involvement in adult lymphoblastic leukemia at diagnosis and/or at first relapse: Results from the GET- LALA group. *Leuk Res* 2008; 32(11): 1741-50.
9. J Cortes et al. The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995 86:2091-2097.
10. Juan-Manuel Sancho et al. Central Nervous System Recurrence in Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*. 2006; 106(12): 2540-46.

11. Frédéric Millot. Cutaneous Involvement in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. *Pediatrics* July 1997, VOLUME 100 / ISSUE 1.
12. Shimoni A, Rand A, Shem-Tov N, et al. Isolated extra-medullary relapse of acute leukemia after allogeneic stem-cell transplantation (SCT): different kinetics and better prognosis than systemic relapse. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:59.
13. Ling Ge. et al. Extramedullary Relapse of Acute Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Different Characteristics between Acute Myelogenous Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 20 (2014) 1040e1047.
14. Clark WB et al. Extramedullary relapses after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Haematologica.* 2010;95:860-863.