

11237  
25  
204



Hospital del Niño  
"Dr. Rodolfo Nieto Padrón"  
Gobierno del Estado de Tabasco



Institución de Servicios Médicos, Enseñanza  
e Investigación  
Afiliado a la División de Estudios  
de Postgrado de la

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

*LEUCEMIA AGUDA EN EL  
NIÑO*

*TESIS DE POSTGRADO*

Que para obtener la especialidad de:  
P E D I A T R I A      M E D I C A  
P r e s e n t a :

**DR. MIGUEL ANGEL VAZQUEZ SANCHEZ**

Asesora: Dra. Andrea Ellis Irigoyen

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Villahermosa 1988



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.

## I N D I C E

|  | páginas |
|--|---------|
| 1.- DEFINICION DEL PROBLEMA                                  | 1-2     |
| 1.1 Título   |         |
| 1.2 Antecedentes   |         |
| 1.3 Objetivos  |         |
| 1.4 Hipotesis  |         |
| 2.- DEFINICION DE LA POBLACION OBJETIVO                      | 2       |
| 2.1 Características generales                                |         |
| 2.2 Ubicación temporal y espacial de la población            |         |
| 3.- DISEÑO ESTADISTICO                                       | 3       |
| 4.- ESPECIFICACION DE LAS VARIABLES<br>Y ESCALAS DE MEDICION | 3-4     |
| 5.- PROCESO DE CAPTACION DE LA INFORMACION                   | 4       |
| 6.- ANALISIS E INTERPRETACION DE LA INFORMACION              | 4       |
| 7.- RECURSOS   | 4       |
| 8.- LOGISTICA  | 5       |
| 9.- GENERALIDADES  |         |
| 9.1 Leucemia Aguda en Niños                                  | 5-13    |
| 9.2 Leucemia Aguda Linfoblástica                             | 14-20   |
| 9.3 Leucemia Aguda Mieloblástica                             | 21-26   |
| 10.- ANALISIS DESCRIPTIVO                                    | 27-46   |
| 11.- DISCUSION   | 47      |
| 12.- CONCLUSIONES  | 50      |
| 13.- BIBLIOGRAFIA  | 51-54   |

## 1.- DEFINICION DEL PROBLEMA

### 1.1 Título: LEUCEMIA AGUDA EN NIÑOS

SE TRATA DE UN ESTUDIO RETROSPECTIVO LONGITUDINAL DE LOS CASOS OBSERVADOS EN EL HOSPITAL DEL NIÑO "DR. RODOLFO NIE TO PADRON" EN EL PERIODO COMPRENDIDO DEL 2 DE JULIO DE 1982 AL 31 DE DICIEMBRE DE 1984, EN LA CD. DE VILLAHERMOSA, TABASCO.

### 1.2 Antecedentes

Es interesante el estudio de esta enfermedad por varios aspectos:

La leucemia es la enfermedad neoplásica más frecuente en niños (1,2,3), ocupa la tercera parte de todas las enfermedades malignas en la infancia (4); en la experiencia de Silva Sosa ocupa el 26 % de todos los padecimientos malignos admitidos en el Hospital Infantil de México y la gran mayoría de los casos (97.2%), corresponde a la forma aguda (5).

Es un padecimiento de origen desconocido para el cual se han establecido varias causas entre las que se incluyen: herencia, irradiaciones, contactos frecuentes y prolongados de sustancias químicas, agentes virales, etc.; aunque existen datos disponibles en cuanto a quienes tienen alto riesgo de desarrollar cáncer y qué estímulos externos pueden contribuir a su desarrollo, hasta ahora no hay forma de predecir con certeza quienes puedan o no desarrollar malignidad. Los factores del medio ambiente son probablemente factores participantes (6).

Es verdaderamente interesante que antes de las comunicaciones originales del Dr. Mario Silva Sosa, existían cortas descripciones de la leucemia en niños, por lo que las aportaciones del mencionado investigador han dado un nuevo impulso al estudio de este padecimiento en México.

### 1.3 Objetivos

- a) Probar que la gran mayoría de los pacientes admitidos con el diagnóstico de leucemia provinieran de una misma región.
- b) Conocer el número exacto de los casos hospitalizados bajo el diagnóstico de leucemia, su epidemiología, datos clínicos y de laboratorio.
- c) Determinar las complicaciones más frecuentes observadas y la respuesta al tratamiento.
- d) Comparar estos datos con las casuísticas de otros hospitales.

### 1.4 Hipótesis

En nuestro estudio en particular nos interesa demostrar que la participación de sustancias leucemógenas del medio ambiente tales como pesticidas, herbicidas, detergentes, productos químicos derivados del petróleo que se producen como resultado del auge económico e industrial son causas en el origen de esta enfermedad.

## 2.- DEFINICION DE LA POBLACION OBJETIVO

### 2.1 Características generales

Se trata de una población proveniente de distintos lugares de los estados de Tabasco, Campeche, Chiapas y Veracruz.

### 2.2 Ubicación temporal y espacial de la población

La población objetivo incluye a aquellos pacientes que se

diagnosticaron como leucemia en el lapso comprendido del 2 de julio de 1982 al 31 de diciembre de 1984 en el Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nisto Padrón" de Villahermosa, Tabasco.

### 3.- DISEÑO ESTADÍSTICO

En el presente trabajo de investigación se estudia la frecuencia, promedio y mediana de las variables, utilizando métodos de estadística básica.

### 4.- ESPECIFICACION DE VARIABLES

Por lo complejo del problema y debido a que existen muchas variantes medibles, se agruparon éstos en dos grupos;

#### 1) Variables universales

- a) Edad (medible en años)
- b) Sexo
- c) Lugar de origen

#### 2) Variables de interés primario

- a) Tiempo de evolución pre-diagnóstica
- b) Tratamiento previo
- c) Datos de interrogatorio y de exploración física. Los diagnósticos clínicos presuncionales fueron elaborados por médicos residentes y anotados en la historia clínica de ingreso, basados fundamentalmente en los datos de interrogatorio y de exploración física
- d) Datos de laboratorio
- e) Clasificación morfológica. La interpretación de la médula ósea se llevó a cabo solo confirmando la impresión diag-

nóstica de leucemia y la estirpe celular del blasto, sin detallar la variedad morfológica

f) Complicaciones que se derivaron del tratamiento

## 5.- PROCESO DE CAPTACION DE LA INFORMACION

Por tratarse de un estudio retrospectivo de revisión de casos, la fuente de observación fue el archivo clínico del Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" de donde se extraen los datos necesarios en una hoja especial.

## 6.- ANALISIS E INTERPRETACION DE LA INFORMACION

Una vez obtenida la información en hoja de vaciamiento de datos, se procede a la clasificación, ordenación y agrupamiento, todo ello en base a los objetivos deseados.

## 7.- RECURSOS

### 7.1 Recursos humanos

Intervienen en este rubro los integrantes del archivo clínico del Hospital, el autor del trabajo de investigación quien procesa, recolecta y analiza la información requerida y el médico jefe del servicio quien orienta y supervisa los datos obtenidos antes de plasmarlos en el trabajo.

### 7.2 Recursos materiales

Expedientes clínicos, hojas de recopilación de datos, ho

jas de gráficas y figuras de diseño estadístico, llevado a ca  
bo en las instalaciones del Hospital del Niño "Dr. Rodolfo  
Nieto Padrón".

## 8.- LOGISTICA

Para la elaboración del presente trabajo se siguió la lo  
gística de Grantt, la cual abarca diversas actividades. Esta  
clasificación es secuencial y ayuda a coordinar mejor las ta  
reas para poder cumplir con las actividades de planeación ya  
que dichas tareas deben coordinarse y funcionar como un todo  
llevando secuencia y cierta interdependencia.

- a) Recolección de datos
- b) Adquisición de material
- c) Elaboración del protocolo
- d) Procesamiento
- e) Análisis
- f) Recopilación bibliográfica

## 9.- GENERALIDADES

### 9.1 Leucemia Aguda en Niños

La leucemia es la neoplasia más frecuentemente encontra  
da en la edad pediátrica y la leucemia aguda linfoblástica  
(LAL) es la forma más común de esta enfermedad (7). Previo a  
la introducción de la quimioterapia antineoplásica, aproximada  
mente 25 años atrás, la leucemia era uniformemente mortal y  
los pacientes afectados raramente sobrevivían más de 3 meses.  
Actualmente la mayoría de los pacientes con esta enfermedad al



canzaban la remisión completa y la supervivencia prolongada libre de enfermedad (mayor de 5 años desde el diagnóstico) es una realidad para más de la mitad de estos pacientes (8).

La leucemia es una enfermedad en la que el concepto de quimioterapia combinada para cáncer fue aplicado por primera vez y en el que el abordaje combinado (quimioterapia y radioterapia) demostró ser el responsable de un mayor éxito en el tratamiento (9). Es importante mencionar que Galeno en el año 800 antes de Cristo mencionó que el cáncer podría ser una enfermedad sistémica y consecuentemente preconizó un tratamiento sistémico más que local. Curiosamente el concepto de cáncer como enfermedad sistémica fue abandonado y no resucitado por completo hasta el advenimiento reciente de la quimioterapia coadyuvante (9).

#### Epidemiología

La incidencia de todos los tipos de leucemia aguda se ha reportado de 4.2 por 100 000 en niños blancos y 2.4 por 100 000 en niños no blancos (10). La leucemia aguda linfoblástica es la forma que predomina, constituyendo más de las tres cuartas partes de todos los casos. La LAL en la niñez tiene un pico de mayor frecuencia alrededor de los 4 años de edad (7), la presencia de tal pico en la leucemia surgió en la Gran Bretaña en la década de 1920; en Japón en la década de 1960. Se ha sugerido que las diferencias en el tiempo de aparición de esos picos son debidos a la influencia del medio ambiente que zá relacionadas a diferencias en la velocidad de industrialización de esas sociedades y de este modo a una variación en el tiempo de exposición a leucemógenos del medio ambiente (11, 12).

Algunos autores han reportado que la LAL es más frecuente en pacientes del sexo masculino que los femeninos, eleván

dose gradualmente esta relación después del primer año de vida e incrementándose progresivamente a través de la pubertad (13). Silva Sosa encontró una igual proporción entre ambos sexos en estos casos y en el caso de las mieloblásticas halló predominio de los masculinos en una proporción de 1.4:1 (14). Por otro lado en el caso de las linfoblásticas, en estudio realizado por el mismo autor se encontró que el pico de mayor frecuencia se encuentra entre los dos y cinco años de edad. En el caso de las mieloblásticas, se inicia justamente en el primer año de vida en el que predomina en forma muy clara con un nuevo pico de frecuencia a los 7 y 9 años y finalmente es predominante en la adolescencia. Estos hallazgos no concuerdan con las observadas por Cuttler y cols. quienes encuentran la misma curva de incidencia en niños con leucemia linfoblástica y mieloblástica (15).

#### Etiología

Esfuerzos por determinar la etiología de la leucemia se han focalizado sobre diversas áreas principales, éstas incluyen:

- 1) Susceptibilidad genética
- 2) Factores del medio ambiente
- 3) Infección viral
- 4) Consideraciones inmunológicas

#### Susceptibilidad genética

La confirmación del papel de factores genéticos en la etiología de la leucemia está basado en cuatro observaciones principales:

- a) La presencia de leucemia familiar
- b) La alta incidencia de leucemia en gemelos idénticos
- c) Incremento de la susceptibilidad a la leucemia en pa-

cientes con síndrome cromosómico.

d) La presencia de anomalías cariotípicas en pacientes con leucemia.

La presencia de leucemia familiar ha sido bien documentada (16,17,18). Se refieren familiares comprendiendo hermanos o individuos de la misma generación, así como también hay casos en que varias generaciones fueron involucradas. Los hermanos de niños con leucemia tienen un riesgo relativo de tenerla de 2.3 a 4 veces más que la esperada en niños de la población general, sin embargo estos casos pueden reflejar una exposición común a factores leucemógenos del medio ambiente.

Un apoyo adicional para la importancia de los factores genéticos en la etiología de la leucemia es proporcionado por los estudios de gemelos idénticos con leucemia. Está bien establecido que tienen un riesgo más alto de desarrollar leucemia que el resto de la población general. Este riesgo es mayor durante la lactancia pero disminuye con la edad. Después de los 7 años el riesgo para el gemelo no afectado es similar que para los individuos de la población general. Existen dos hipótesis para tratar de explicar esta forma de leucemia, una que los gemelos sufrieran una exposición simultánea a eventos leucemógenos prenatales, la otra es que estos eventos ocurrieron in útero en un gemelo y las células emigraron hacia el segundo gemelo a través de la circulación placentaria (9,19,20).

Otra evidencia para sostener el papel de los factores genéticos es la asociación entre ciertas anomalías cromosómicas constitucionales y leucemia. Los niños con trisomía 21 tienen aproximadamente 15 veces más el riesgo de desarrollar leucemia que el resto de la población general. Más de las dos terceras partes de casos reportados son LAL, con excepción de la edad neonatal en que la leucemia aguda mieloblástica (LAM)

predomina. La presencia de leucemia en estos pacientes puede reflejar el hecho de que su genoma inestable es más susceptible a los efectos de agentes leucemógenos extrínsecos como los virus (9,21).

También ha sido documentada una incidencia aumentada de leucemia aguda en niños con síndrome de Bloom y anemia de Fanconi, dos raros trastornos transmitidos recesivamente con fragilidad cromosómica. La anemia de Fanconi está generalmente asociada con el desarrollo de una leucemia aguda mielomona cítica (9,22).

#### Factores del medio ambiente

La leucemogénesis también puede ocurrir como resultado de mutaciones somáticas en quienes los cambios genéticos post zigóticos son inducidos por factores del medio ambiente tales como radiaciones o la exposición a ciertos tóxicos químicos.

El potencial leucemógeno de las radiaciones ionizantes es bien conocido. Las primeras indicaciones de que la leucemia humana pudiera resultar de la exposición a radiaciones viene de la observación de un incremento de la incidencia de la leucemia en individuos expuestos a las radiaciones como parte de su profesión. En una época fue notado que los radiólogos tenían una incidencia de leucemia nueve veces mayor que entre los médicos que no eran radiólogos. La institución gradual de precauciones en este grupo profesional ha reducido radicalmente el grado de exposición a radiación y la subsecuente frecuencia de leucemia.

La alta incidencia de leucemia en los sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki resultante de las explosiones atómicas en 1945 ha sido documentada. Se reconoció la existencia de un período de latencia en la leucemia humana y que 6 a 7 años después de dichas explosiones se halló una alta incidencia de

leucemia entre los sobrevivientes y que los individuos expues  
tos dentro de 1 500 m. del hipocentro tenían un promedio alto  
de incidencia de leucemia que excedía significativamente los  
promedios de individuos expuestos a mayor distancia. En 1964,  
20 años después de las explosiones atómicas, se colectaron  
160 casos de leucemia entre personas expuestas dentro de los  
1 500 m. y fueron distribuidos por año de inicio de la leuce-  
mia, demostrándose que los casos agudos tenían una distribu-  
ción bimodal con picos en 1951 y 1958, mientras que los casos  
crónicos mostraron solo un pico amplio de 1950 a 1953, retor-  
nando la incidencia de leucemia crónica a la habitual 11 años  
después de la explosión atómica y el exceso de leucemias agu-  
das ha persistido 20 años después de la explosión. La distri-  
bución del tipo de leucemia corresponde a la edad de exposi-  
ción. La LAL ocurrió más comúnmente en niños mientras que en  
la población adulta la leucemia mieloblástica tanto en su for-  
ma aguda como en su forma crónica fueron tipos predominantes.  
De este modo las líneas celulares mieloides y linfoides pare-  
cen tener diferentes susceptibilidades a desarrollar leucemia  
a diferentes edades y la radiación al parecer, afecta a la lí-  
nea celular que es más susceptible a la edad cuando es expues  
to.

Sin embargo, la relación causal entre radiación preconcep-  
cional y génesis de la leucemia es dudosa. En un estudio pro  
spectivo realizado por la Comisión de víctimas por la Bomba A-  
tómica, de 17 000 niños investigados, no halló ningún incre-  
mento de la leucemia después de la radiación preconcepcional  
a pesar de la gran exposición a que estuvieron gran parte de  
los padres. Estos datos están en controversia con reportes más  
recientes de un alto riesgo de desarrollar leucemia en niños  
radiados en útero. Se ha sugerido que la exposición prenatal

ejerce un efecto leucemógeno importante si se incrementa linealmente con la dosis. Asimismo la Academia Nacional de Ciencias en U.S.A. encontró un riesgo mayor de todos los cánceres en niños expuestos a radiación durante el primer trimestre (cinco veces más de lo normal) que en el segundo o tercer trimestre (1.5 veces más frecuente que lo normal) (23).

Algunas personas expuestas a radiación terapéutica tienen mayor riesgo de leucemia que el resto de la población general. Por ejemplo pacientes con espondilitis anquilosante o niños tratados con irradiaciones a cuero cabelludo por tinea capitis (24).

En raros casos la exposición a ciertos agentes químicos ha sido asociado con el desarrollo de leucemia, como en el caso del benceno. Los investigadores han estudiado la relación entre ocupación de los padres y el riesgo que un niño desarrolle una enfermedad maligna. En un estudio, el riesgo de adquirir la enfermedad se incrementó en los niños cuyos padres trabajaban en lo relacionado a los hidrocarburos (25). Otros estudios no confirman este hallazgo (26,27). En un estudio realizado en Netherlands, Holanda se confirmó, en contraste con otros estudios, una relación entre exposición química prenatal y la aparición de leucemia en el niño. El incremento del riesgo fue atribuido a la ocupación de la madre solamente (28). Pocos estudios han incluido una evaluación de la ocupación de las madres durante el embarazo. En Finlandia un estudio mostró un incremento de frecuencia de niños con leucemia de madres que trabajaban con productos químicos en industrias (29). En el Centro de Estudios de Niños con Cáncer en Tejas no se encontró correlación entre una ocupación relacionada a los hidrocarburos en madres cuyos hijos tuvieron cáncer (30). Se hizo un estudio comparativo entre agricultores en Nebraska que murieron de leucemia y se encontró que los que tenían significativa

actividad diaria tuvieron alto riesgo de desarrollar leucemia linfoblástica crónica : los agricultores que se dedicaron a la producción de cuerno, crianza de pollo y uso de fertilizantes y pesticidas tuvieron alto riesgo de leucemia linfoblástica crónica, mieloides aguda, mieloides crónicas, una aguda e inespecífica leucemia que los agricultores que no usaban estos factores agrícolas (31). Otro estudio comparativo realizado en Estados Unidos mostró que los mineros del carbón quienes tienen una exposición importante a campos eléctricos y magnéticos y a agentes químicos tuvieron más alto riesgo de desarrollar malignidad que sujetos del grupo control (32).

#### Infecciones virales

Aunque no hay dato a la fecha que correlacione definitivamente la infección viral con el desarrollo de leucemia en humanos, se ha relacionado ciertos virus como causantes de leucemias en animales (33)

#### Consideraciones inmunológicas

Ha sido propuesto que en gente normal, la transformación maligna de las células puede ocurrir en cualquier tiempo y que el crecimiento y replicación de esas células es prevenido por el sistema inmune que los reconoce como diferentes (34). La teoría de la vigilancia inmunológica trata de explicar esto, y es supuesta por la observación de que pacientes con inmunodeficiencias o quienes están inmunodeprimidos tienen alta incidencia de malignidad que la población normal. Los pacientes inmunodeprimidos o inmunodeficientes desarrollan malignidad primaria del sistema linforreticular (35). En apoyo de que las defensas del huésped juegan un papel importante en el desarrollo de cáncer lo tenemos en por lo menos dos inmunodeficiencias familiares : la severa inmunodeficiencia combinada y el

síndrome de Wiskott-Aldrich en los que la incidencia de leucemia mieloblástica aguda iguala o excede a la leucemia linfoblástica (36). Además el Centro de Enfermedades Infecciosas de Atlanta, Georgia describe el caso de un homosexual con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) con mielodisplasia que rápidamente progresó a leucemia mieloblástica; ellos refieren que aunque la coincidencia puede explicar tal asociación, es posible que la leucemia resulta de la inmunodeficiencia causada por la infección por el virus del SIDA (37). También en apoyo a esto, Schneider y Picker notaron en 8 pacientes con SIDA, mielodisplasia que rápidamente desarrolló a leucemia mieloblástica, por lo que se levanta la pregunta de un posible vínculo entre infección por HTLV-III (Human T-Cell Lymphoretic Virus Type) mielodisplasia y leucemogénesis, más investigaciones podrían determinar si hay tal relación (38).



## 9.2 Leucemia Aguda Linfoblástica

### Cuadro Clínico

Los signos y síntomas presentados por el niño con leucemia aguda linfoblástica (LAL), reflejan las consecuencias de la infiltración de la médula ósea, así como también la presencia de propagación de la leucemia extramedular. Con fines prácticos, el cuadro clínico se puede englobar dentro de cuatro síndromes: (7)

- 1) Síndrome anémico (90%)
- 2) Síndrome febril (64%)
- 3) Síndrome hemorrágico (55%)
- 4) Síndrome infiltrativo: adenomegalias 88 %  
hepatomegalia 62 %  
esplenomegalia 58 %  
dolor osteoarticular 38 %

### Leucemia extramedular

La importancia clínica de la enfermedad extramedular no solo es por su potencial para causar morbilidad en un sitio específico sino también por el hecho de que la recurrencia frecuentemente precede una recaída a médula ósea. Este fenómeno es el resultado de una siembra metastásica de la médula ósea desde los sitios extramedulares involucrados.

Sin embargo, la incidencia precisa de enfermedad extramedular oculta, en pacientes en remisión completa, juzgada ésta clínicamente, es difícil de determinar. En autopsias realizadas en individuos presumiblemente en remisión completa se han hallado focos histológicos de leucemia en un tercio a la mitad de ellos, siendo los sitios más frecuentemente involucrados el sistema nervioso central (SNC), testículos, hígado, --

rifón y bazo (19).

La leucemia del SNC puede presentarse con diversidad de manifestaciones clínicas, las más frecuentes son:

1) Cefalea, náuseas, vómitos, letargia, irritabilidad, rigidez de nuca y papiledema que están relacionados con síndrome de hipertensión intracraneana.

2) Involucración de pares craneales que pueden presentarse como un evento aislado en ausencia de otros síntomas. Los pares VII, III, IV y VI son los más frecuentemente afectados.

3) Raramente hiperfagia, obesidad, hipogenitalismo por infiltración leucémica al hipotálamo (39).

#### Leucemia testicular

Aquí también el incremento en la supervivencia de pacientes con leucemia aguda linfoblástica ha ido aparejada con aumento de la incidencia de leucemia testicular. En pacientes que han completado exitosamente 3 años de quimioterapia de mantenimiento, la incidencia de recaída testicular ha sido reportada tan alta como 41 % (40).

La infiltración testicular es a menudo oculta, esto está sostenido tanto por la incidencia relativamente alta de participación testicular hallada en diversos estudios de autopsia (27 a 92 %), así como también por la demostración de enfermedad microscópica en biopsias realizadas electivamente en niños considerados en remisión completa (40). Este fenómeno parece explicar la incidencia de recaídas testiculares vistas en tales pacientes.

La infiltración testicular se manifiesta por crecimiento testicular no doloroso el cual es más a menudo unilateral. El diagnóstico definitivo requiere biopsia testicular bilateral ya que muchos niños presentando enfermedad unilateral tienen

participación microscópica del testículo contralateral.

Los testículos, al igual que el SNC, pueden actuar como un "santuario". De acuerdo con esta hipótesis, las células - leucémicas presentes en los testículos no pueden ser expuestas a niveles de la quimioterapia administrada sistémicamente debido a una barrera hemato-testicular, similar a la barrera hematoencefálica(40).

La importancia principal de la recaída testicular se relaciona al hecho de que está asociada con una alta frecuencia de recaída sistémica posterior.

Otros sitios extramedulares de recaída con: ovario, hígado, bazo, huesos, riñones, tracto gastrointestinal y pulmones (9,40).

#### Morfología

El esquema de clasificación actualmente utilizado está basado en la morfología del linfoblasto; fue propuesto por el Grupo Franco Americano Inglés (FAB) en el año de 1976. Este sistema divide los linfoblastos dentro de 3 categorías (24)

- 1) Linfoblasto L1 son pequeños, con citoplasma escaso ausencia de nucleolos inconspicuos.
- 2) Linfoblastos L2 son más grandes y heterogéneos, con citoplasma moderadamente abundante, y nucleolos obvios.
- 3) Linfoblasto L3 grandes, homogéneos, basófilos y vacuolados.

Aproximadamente el 85 % de los casos son L1, 14 % son L2 y 1 % son L3. Se ha hallado que este sistema de clasificación tiene en los niños un valor pronóstico. La LAL L1 está asociado a un alto porcentaje de supervivencia. La LAL L2 está aparejado a un pronóstico grave, incluso entre aquellos niños --

considerados de riesgo bajo. LAL L3 tiene el peor pronóstico de los 3 subtipos (24).

#### Immunología

Se han identificado diferentes subgrupos inmunológicos de la LAL. Aproximadamente 20 a 30 pacientes de los niños con LAL poseen linfoblastos con marcadores de superficie para células T.

Los linfoblastos en la mayoría de los niños con leucemia aguda linfoblástica tienen ausencia de marcadores tanto para células T ó B y han sido designados linfoblastos no T no B.

La LAL con marcadores de superficie para células B se -- presentan raramente, la incidencia es de aproximadamente 2 % del total de la LAL (24,35,41).

#### Citogenética

Estudios cromosómicos han revelado cariotipos anormales en células leucémicas de aproximadamente el 50 % de pacientes con LAL. En la mayoría de esos casos se vio diploidía o hiper diploidía. Esto contrasta con la situación de la LANL (leucemia no linfoblástica aguda) en la cual la hipodiploidía es común. Hay una considerable variabilidad de los patrones cromosómicos en la LAL ya sea que presenten rearrreglos de los cromosomas, ganancia o pérdida de los mismos o hallazgo del cromosoma filadelfia (Ph) positivo sugiriendo en estos casos leucemia mieloblástica crónica (42).

#### Factores pronósticos

Diversas características presentadas por los pacientes

con LAL al momento del diagnóstico han sido de valor para determinar el pronóstico.

En un análisis retrospectivo de la interrelación entre los diversos factores pronósticos reveló que tres factores - pretratamiento tenían un significativo valor pronóstico independiente de la duración de la remisión inicial; 1) cuenta de leucocitos, 2) Edad y 3) Sexo.

Existen un número de otras características propuestas que tienen un significado pronóstico pero muchas de esas son variables dependientes:

- 1) Presencia o ausencia de organomegalias
- 2) Presencia o ausencia de masa mediastinal
- 3) Cifra de hemoglobina inicial
- 4) Cuenta de plaquetas inicial
- 5) Clasificación morfológica
- 6) Marcadores inmunológicos de superficie
- 7) Niveles de inmunoglobulinas séricas
- 8) Presencia o ausencia de leucemia del SNC al diagnóstico
- 9) Duración del tiempo para alcanzar el estado de remisión (6,9,11,43).

#### Tratamiento

La finalidad de la terapia leucémica es erradicar todas las células leucémicas o interrumpir su crecimiento y restaurar al paciente a una vida social normal y físicamente adecuada. Este es un fin ambicioso por una diversidad de razones; En contraste con otras enfermedades tales como las infecciosas en la leucemia no hay métodos selectivos. Todos los agentes - antileucémicos son tóxicos, algunas veces a un grado que prohíbe su uso en dosis óptimas efectivas. Además que la respues

ta inmunológica del hueso y los eventos bioquímicos que ocurren a nivel molecular están todavía mal definidos. Finalmente, a diferencia de otros cánceres humanos, las leucemias agudas, están por definición diseminadas al diagnóstico y siempre requieren terapia sistémica agresiva (44,45). La mayor parte de los regímenes actuales de tratamiento de la LAL están subdivididos dentro de cuatro fases principales de tratamiento que incluyen:

- 1) Inducción a la remisión
- 2) Profilaxis al SNC
- 3) Terapia de consolidación
- 4) Terapia de mantenimiento

Inducción a la remisión: Por definición, los individuos en remisión no tienen evidencia de leucemia cuando son evaluados por examen físico y valoración hematológica de médula ósea y sangre periférica. El agente ideal para la inducción a la remisión es aquel que sea selectivamente citolítico, no específico de ciclo en su mecanismo de acción y que suprima mínimamente la mielopoiesis normal. Los agentes que llenan estos criterios son vincristina, prednisona, L asparaginasa y daunorrubicina. El razonamiento para la utilización de quimioterapia combinada es que diversos agentes efectivos con diferentes modos de acción destruyen probablemente más subpoblaciones de células leucémicas y reducen el potencial para desarrollar resistencia a las drogas (46,47,48).

#### Profilaxis al SNC

En la actualidad el esquema más recomendado es la administración de quimioterapia intratecal durante o inmediatamente después de la inducción a la remisión y continuándola durante la etapa de mantenimiento (7,45).

**Fase de consolidación**

Basado en el concepto de citorreducción anteriormente ya referido, se ha intensificado la terapia en la etapa inicial de la fase de inducción (7,45)

**Fase de mantenimiento**

El objetivo es mantener al paciente en remisión completa por espacio de 2 a 3 años por lo que se requieren reinducciones sistémicas intravenosas cada 4 ó 6 semanas y tratamiento continuo con drogas por vía oral.

### 9.3 Leucemia Aguda Mieloblástica

#### Introducción

Se trata de un desorden mieloproliferativo caracterizado por un trastorno primario en la proliferación granulocítica y es relativamente poco común en niños y adolescentes. De todos los niños con leucemia, menos del 20 % son del tipo mieloblástico agudo y solamente 2 a 5 % son leucemia mieloblástica agudo y solamente 2 a 5 % son leucemia mieloblástica crónica (LMA y LMC respectivamente) (49,50,51,52).

#### Epidemiología

En lo que respecta a la edad, Cutler y cols. encuentran la misma curva de incidencia en niños con leucemia linfoblástica y mieloblástica; sin embargo, Silva S. encuentra que en el primer año de la vida y hacia la adolescencia casi todos los casos son mieloblásticos y que los picos de mayor incidencia ocurren en las edades de 7 a 9 años (14,15). En lo referente al sexo, la relación masculino y femenino es de 1.4:1 (14).

#### Cuadro clínico

Muchos autores consideran que no hay diferencias clínicas ni hematológicas entre los diversos tipos celulares de leucemia aguda o eventualmente que no tiene utilidad hacer tal intento de diferenciarlas (53,54). Silva Sosa en un estudio comparativo de 200 niños enfermos de los cuales 150 fueron linfoblástico y 50 mieloblástico, encontró diferencias tanto clínicas, hematológicas y radiológicas entre estos dos grandes grupos. Encontró una mayor frecuencia de fiebre, hemorragia, grandes adenomegalias, más frecuencia de hepatomegalias y esplenomegalias en las linfoblásticas que en las mieloblásticas.



Además más frecuencia de engrosamiento de encías, exoftalmos, más leucocitosis, más número de blastos/mm<sup>3</sup>, menor frecuencia de masa mediastinal, menor frecuencia de infiltración a huesos largos y en general lesiones menos severas en las mieloblásticas que en las linfoblásticas.

#### Consideraciones morfológicas

La identificación morfológica de las líneas de células primitivas es difícil en el mejor de los casos y a veces imposible a pesar de la experiencia del observador. Solamente cuando los marcadores, bastoncillos de Auer o cromosoma Ph están presentes, las líneas celulares pueden ser identificadas con certeza. En la práctica actual, si los blastos no pueden ser categorizados por morfología o por marcadores, es poco probable que más estudios pudieran ayudar. Los marcadores citoquímicos son significativos si son positivos, son difíciles de interpretar si son negativos. El ácido peryódico de Schiff (PAS) demuestra glucógeno y mucopolisacáridos. El sudán negro colorea los lípidos intracelulares. La peroxidasa y la fosfatasa alcalina son enzimas celulares. A continuación se resumen las reacciones usuales:

|                | POSFATASA<br>ALCALINA | SUDAN<br>NEGRO    | PEROXIDASA | PAS              |
|----------------|-----------------------|-------------------|------------|------------------|
| LINFOBLASTICA  | NORMAL                | NEGATIVO          | NEGATIVO   | VARIABLE         |
| MIELOBLASTICA  | BAJO                  | AGUDO             | POSITIVO   | VARIABLE         |
| MONOBLASTICA   | ALTO                  | GRANULARIDAD FINA | NEGATIVO   | FINO Y ACENTUADO |
| ERITROBLASTICA | NORMAL o ALTO         | NEGATIVO          | NEGATIVO   | ACENTUADO        |

La clasificación propuesta por el grupo FAB basada en criterios morfológicos y citoquímicos ha demostrado poseer cierto valor clínico y ser fácilmente reproducible; pero en

forma general, la leucemia aguda en niños tiende a ser definida como linfoblástica y no linfoblástica; el grupo no linfoblástico incluye esas leucemias que tienen bastoncillos de Auer, significativa granulación del citoplasma o clara diferencia de diferenciación mieloide. Cualquier otra línea blástica que no puede ser especialmente clasificada para propósitos de tratamiento, se considera linfoblástica (55,56). Además Smith da directrices claramente definidas en el sentido de que los que también no muestren nucleolos arrifonados y voluminosos (monoblastos) pueden ser consignados de tipo linfoblástico (57).

La clasificación que propone el grupo FAB es la siguiente: (24)

- a) Leucemia mieloblástica aguda, M1 sin maduración; M2 con maduración.
- b) Leucemia promielocítica, M3.
- c) Leucemia mielomonoblástica, M4.
- d) Leucemia monoblástica, M5.
- e) Eritroleucemia, M6

#### Tratamiento

El tratamiento puede ser dividido en varias fases; la fase inicial es la llamada inducción a la remisión. Los mejores resultados se obtienen con el empleo de asociaciones de fármacos que administrándolas aisladamente; una de las combinaciones que han dado resultados adecuados en 40 a 70 % en la fase de inducción es la asociación de Tioguanina, Arabinósido de Citocina, Daunomicina y Prednisona (TRAP).

La consolidación o temprana intensificación se refiere a uno o más cursos de tratamiento administrado prontamente después de alcanzar remisión.

Intensificación tardía implica uno o más cursos de quimioterapia intensiva dada después de un retraso de 6 a 12 meses. La quimioterapia de intensificación tardía se ha reportado que mejora la duración de la remisión en estudios controlados.

En la terapia de mantenimiento de la LAM se han usado generalmente cursos cortos y repetidos de arabinósido de citosina subcutáneo con tioguanina o daunorrubicina dado mensualmente por 2 ó 3 años.

#### Tratamiento del Sistema Nervioso Central

La leucemia del SNC es raro al diagnóstico. Últimamente 5 a 10 % de pacientes tuvieron participación meníngea, usualmente en el marco de recaída a médula ósea. A causa de esto, el tratamiento profiláctico del SNC generalmente no está indicado. La recaída al SNC ocurre más frecuentemente en pacientes con subtipos mielomonoblásticos. Algunos centros recomiendan tratamiento local profiláctico en niños con estos subtipos. El tratamiento de recaída al Sistema Nervioso Central es el uso de arabinósido de citosina intratecal solo o combinado con radiación a cráneo.

#### Transplante de médula ósea

El transplante de médula ósea es cada vez más usado en el tratamiento de pacientes con leucemia aguda. Debido a que las drogas antileucémicas y la radiación no pueden ser utilizados a dosis altas sin que se produzca toxicidad o mielosupresión, el transplante de médula ósea es una alternativa si se desea incrementar el tratamiento. El transplante de médula ósea tiene uso primario como una forma de tratamiento de con-

solidación para pacientes en recaída o leucemia resistente. El trasplante de médula ósea puede también ser usado como una terapia inicial para pacientes selectos con preleucemia o alto riesgo de leucemia aguda que sea poco probable de alcanzar la remisión con tratamiento convencional (61,62). Altas dosis de quimioterapia y radiación combinada con trasplante de médula ósea de hermanos HLA idéntico es un tratamiento efectivo de la LAM y es el tratamiento preferido en pacientes seleccionados. Los resultados están primariamente relacionados al estado de la enfermedad al tiempo del trasplante. Mejores resultados han sido reportados en pacientes que recibían trasplantes tempranos en el curso de su enfermedad. Aproximadamente 30 % mostraron prolongada supervivencia cuando el trasplante se hizo al tiempo de la recaída inicial o en una segunda remisión; ahí no parece haber desventaja en administrar quimioterapia adicional o intentar llevar a cabo una segunda remisión antes del trasplante de médula ósea (63). Existen avances en el tratamiento con trasplante de médula ósea que pueden alterar el pronóstico en un futuro, por ejemplo: uso de donadores sanguíneos seronegativos al citomegalovirus o uso de inmunoglobulina intravenosa puede reducir la incidencia de neumonitis intersticial y el remover de linfocitos T la médula ósea del donador, puede prevenir el rechazo. El tratamiento inmunosupresivo postrasplante con combinación de ciclosporina y metotrexato es más efectivo que ambas drogas individualmente y la extensión de la supervivencia de la enfermedad ha reportado en un 70 % de los pacientes tratados con este régimen (64).

#### Inmunoterapia y respuesta biológica modificada

Se ha intentado utilizar agentes inmunológicos para tra-

tar la LMA, tales como *Corinebacterium parvum*, bacilos de Calmette Guerin u otro agente solo o en combinación con radiación o con células leucémicas alogénicas o autólogas modificadas químicamente con un intento de incrementar la inmunidad antileucémica. Esta forma de tratamiento solo o con quimioterapia de mantenimiento ha fallado para la prolongación de la remisión (65,66).

El interferón de leucocitos humanos y el interferón recombinado han sido también evaluados pero no han mostrado actividad. Anticuerpos monoclonales intravenosos reactivos con células LMA han sido estudiadas pero no pueden producir remisión completa (67).

#### Factores pronósticos

El factor primario relacionado con el paciente es la edad. Pacientes en edades extremas de la vida generalmente tienen bajo índice de remisión. Factores relacionados con la enfermedad incluyen: presencia de un síndrome preleucémico y evidencia de enfermedad extramedular. Pacientes con inversión del cromosoma 16 tienen relativamente buen pronóstico. El subtipo M3 (leucemia promielocítica), está asociado con una coagulopatía debido a coagulación intravascular diseminada durante la quimioterapia de inducción por lo que el uso de heparina profiláctica es recomendada para una más larga duración de la remisión y más larga sobrevida (73). Pacientes con bastoncillo de Auer (M2 ó M3) tienen mejor pronóstico que aquellos con subtipos mielomonocítico, monocítico o eritroide. La leucemia megacariocítica (M7 por la FAB) tiene relativamente pobre pronóstico (68,69).

## 10.- ANALISIS DESCRIPTIVO

### Sitios de origen

En el cuadro 1 se muestran los lugares de origen de los 30 pacientes que fueron admitidos al hospital.

Encontramos que la gran mayoría (24/30) fueron residentes del estado de Tabasco, le siguió en frecuencia el estado de Chiapas (4/30), después el estado de Campeche y Veracruz con un paciente.

Los 30 pacientes admitidos al estudio provenían de rancherías, ejidos, comunidades y ciudades, de los cuales 17 pertenecían a áreas rurales y 13 a áreas urbanas (cuadro 2).

Es importante mencionar que los 24 pacientes originarios del estado de Tabasco, 12 provenían de la región denominada La Chontalpa y siete de los municipios del Centro (ambas regiones con auge económico e industrial debido principalmente a la extracción y refinamiento de hidrocarburos).

### Diagnóstico clínico al ingreso

Se analizó este factor porque da idea del diagnóstico diferencial que debe hacerse en esta entidad.

En la mayoría de los casos (20/30) la primera posibilidad diagnóstica emitida fue leucemia aguda. En cuatro pacientes se mencionó este diagnóstico como segunda posibilidad y en un caso como tercera posibilidad.

En cuatro pacientes el diagnóstico inicial fue de otro padecimiento maligno como linfomas (linfosarcoma o Hodgkin).

En seis pacientes se pensó como primera posibilidad diagnóstica al ingreso algún problema infeccioso: síndrome febril en tres casos, fiebre tifoidea en dos casos y septicemia en un caso. Otros diagnósticos mencionados como segunda o tercera posibilidad fueron en orden de frecuencia: paludismo, tuberculosis pulmonar, cardiopatía reumática y sepsis.

| T A B A S C O          |    | C H I A P A S   |   |
|------------------------|----|-----------------|---|
| CUNDUACAN              | 2  | REFORMA         | 1 |
| COMALCALCO             | 2  | OCOSINGO        | 1 |
| MPIOS. DEL GEN-<br>TRO | 7  | PALENQUE        | 2 |
| MACUSPANA              | 1  | TOTAL           | 4 |
| PARAISO                | 1  | C A M P E C H E |   |
| GARDENAS               | 2  | CD. DEL CARMEN  | 1 |
| JALPA DE MENDEZ        | 3  | TOTAL           | 1 |
| NACAJUCA               | 2  | V E R A C R U Z |   |
| FRONTERA               | 2  | LAS CHOAPAS     | 1 |
| TENOSIQUE              | 2  | TOTAL           | 1 |
| TOTAL                  | 24 |                 |   |

| L A C H O N T A L P A |    |
|-----------------------|----|
| CUNDUACAN             | 2  |
| COMALCALCO            | 2  |
| PARAISO               | 1  |
| GARDENAS              | 2  |
| JALPA DE MENDEZ       | 3  |
| NACAJUCA              | 2  |
| TOTAL                 | 12 |

CUADRO 1

| A R E A S | R U R A L E S |
|-----------|---------------|
| TABASCO   | 15            |
| CHIAPAS   | 2             |
| TOTAL     | 17            |

| A R E A S | U R B A N A S |
|-----------|---------------|
| TABASCO   | 9             |
| CHIAPAS   | 2             |
| CAMPECHE  | 1             |
| VERACRUZ  | 1             |
| TOTAL     | 13            |

CUADRO 2



### Edad y sexo

Se muestran en la figura 1, se puede ver cómo la mayor incidencia de casos ocurre entre los 2 y 10 años, siendo más alta de los 3 a los 5 años. Después de esta edad la frecuencia disminuye visiblemente pero enseguida se muestra otra elevación más pequeña que la anterior entre los 11 y 14 años.

En cuanto al sexo, encontramos leve predominio del sexo masculino en una proporción de 1.3:1

### Tiempo de evolución

De los 30 pacientes admitidos, cinco tenían una evolución antes del ingreso de menos de 15 días. Hubo un franco predominio de casos en los que se encontró una evolución de su sintomatología antes del ingreso de 16 a 30 días (13/30). Seis tuvieron una evolución de su sintomatología de 31 a 60 días. Los seis casos restantes presentaron una evolución previa de más de 60 días (figura 2).

### Sintomatología

En el cuadro 3 se puede observar el resumen de los datos de interrogatorio tal como fueron descritos por los padres del enfermo e interpretados por el médico. El síntoma inicial más frecuentemente encontrado fue la fiebre (24/30). En siete con una evolución de menos de 15 días, en ocho de 15 a 30 días, en dos de 31 a 60 días y finalmente en siete la hipertermia se prolongó por más de 61 días antes del diagnóstico.

La palidez fue otro síntoma frecuentemente encontrado (19/30), ésta fue lentamente progresiva, dos con una evolución de menos de 15 días, cuatro de 15 a 30 días, cuatro de 31 a 60 días y finalmente 3 con evolución de más de 61 días antes

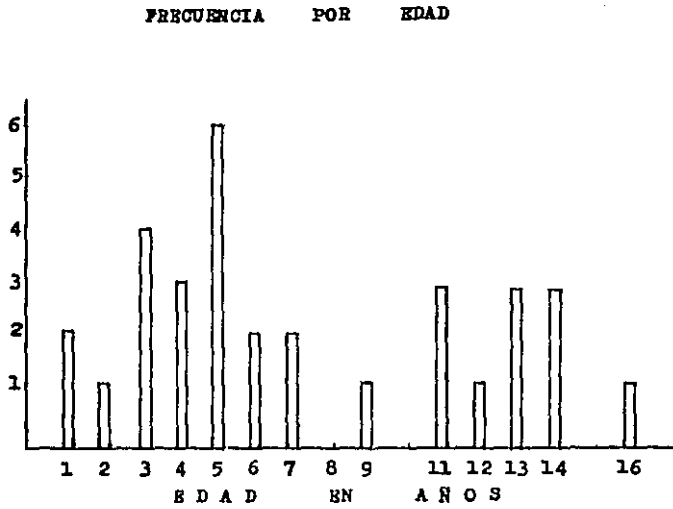


FIGURA 1

TIEMPO DE EVOLUCION PREDIAGNOSTICA

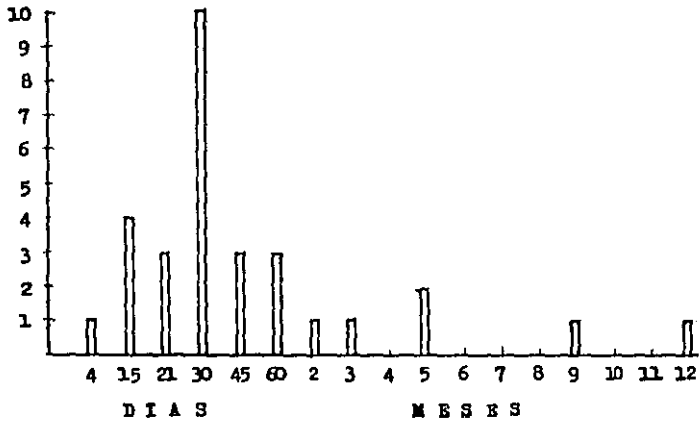


FIGURA 2

SINTOMATOLOGIA Y TIEMPO DE EVOLUCION

|                     | S.FEBRIL | S.ANEMICO | S.HEMORR. | ADENOMEGA-<br>LIAS |
|---------------------|----------|-----------|-----------|--------------------|
| MENOS DE<br>15 DIAS | 7        | 2         | 6         | 2                  |
| DE 15 A<br>30 DIAS  | 8        | 4         | 3         | 2                  |
| DE 30 A<br>60 DIAS  | 2        | 4         | 0         | 1                  |
| MAS DE<br>60 DIAS   | 7        | 3         | 0         | 0                  |
| SE IGNORA           | 0        | 6         | 9         | 18                 |
| TOTAL               | 24       | 19        | 18        | 23                 |

CUADRO 3

del diagnóstico.

Las manifestaciones hemorrámparas consistentes en equimosis, petequias, enterorragias, epistaxis y gingivorragias, en orden de frecuencia, se encontraron en 18 pacientes al ingreso, con tiempo de evolución de menos de 15 días en 6, de 15 a 30 días en 3, no se interrogó el tiempo de evolución en 9.

De los 30 pacientes admitidos al estudio, 23 presentaban adenomegalias cervicales, en cinco eran muy evidentes y motivó preguntar el tiempo de evolución; en dos con menos de 15 días, dos de 15 a 30 días y uno de 31 a 60 días (véase cuadro 3).

#### Exploración física

Los datos de exploración física al ingreso se muestran en los cuadros 3, 4 y 5. Se juzgó que 24 pacientes de 30 tenían palidez de diversos grados.

Encontramos una mayor frecuencia de pacientes con adenomegalias cervicales, le siguieron en orden de frecuencia las adenomegalias inguinales, después las axilares y por último las submaxilares.

Hubo un mayor número de pacientes que presentaron hepatomegalia (22/30) que esplenomegalia (19/30).

Hubo 18 pacientes con síndrome hemorrágico, de los cuales hallamos mayor frecuencia de manifestaciones en piel; siguieron en orden de frecuencia hemorragia del tubo digestivo, epistaxis y por último gingivorragias.

Dividimos arbitrariamente la hepatomegalia y encontramos que a medida que ésta aumentaba, la frecuencia de aparición disminuía; este mismo fenómeno se observó con la esplenomegalia (véase cuadro 4). Así encontramos que una mayoría de 16

FRECUENCIA Y SITIO DE APARICION DE  
SINDROME HEMORRAGICO AL INGRESO

|                |    |
|----------------|----|
| PIEL           | 12 |
| TUBO DIGESTIVO | 3  |
| NARIZ          | 3  |
| ENCIA          | 1  |

CUADRO 5

FRECUENCIA DE SITIOS DE APARICION DE SIN-  
DROME INFILTRATIVO AL  
INGRESO

|                            |    |
|----------------------------|----|
| ADENOMEGALIAS CERVICALES   | 23 |
| ADENOMEGALIAS INGUINALES   | 10 |
| ADENOMEGALIAS AXILARES     | 9  |
| ADENOMEGALIAS SUBMAXILARES | 3  |
| HEPATOMEGALIA DE 2 A 5 cm  | 16 |
| 5 A 7 cm                   | 5  |
| MAYOR DE 8cm               | 1  |
| ESPLENOMEGALIA DE 1 A 3 cm | 12 |
| 4 a 7 cm                   | 4  |
| MAYOR DE 8cm               | 3  |

CUADRO 4

pacientes tenían hepatomegalia de 2 a 5 cm. De la misma forma una mayoría de 12 pacientes presentaron esplenomegalia de 1 a 3 cm.

Es interesante mencionar que cerca de la mitad de los pacientes (14/30), ya tenían algún proceso infeccioso al ingreso (cuadro 6). La frecuencia de las infecciones se muestran en el mismo cuadro que da a conocer que la septicemia fue la infección predominante; sin embargo, si juntamos las infecciones en piel y mucosas en un solo grupo, estas últimas llegan a predominar. Además hubo dos casos de otitis media y un caso de síndrome diarréico al ingreso.

En seis de los pacientes admitidos se describieron como datos iniciales presencia de leucemia extramedular, uno de ellos al Sistema Nervioso Central con diagnóstico de leucemia mieloblástica, con tiempo de evolución de su sintomatología previa de 15 días. Otro caso con datos de infiltración a órbitas con diagnóstico de leucemia mieloblástica, con 30 días de evolución pre-diagnóstica. Otro paciente con datos de infiltración testicular y a parótidas, con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica y con 21 días de evolución pre-diagnóstica. Otro más con datos de infiltración a encías con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica y dos meses de evolución pre-diagnóstica y por último dos pacientes con infiltración a articulaciones con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica, un año de evolución de su sintomatología previa y dos meses de evolución respectivamente.

#### Aspectos hematológicos

En el cuadro 7 se muestran las alteraciones principales en las cifras de hemoglobina al momento del ingreso, encontrando que la totalidad de los pacientes cursaban con anemia. Una



SITIOS DE INFECCION AL INGRESO Y  
SU FRECUENCIA

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| SEPTICEMIA                           | 3 |
| MONILIASIS ORAL                      | 2 |
| OTITIS MEDIA Y EXTERNA               | 2 |
| BRONCONEUMONIA                       | 2 |
| ABSCESO EN PERINE                    | 1 |
| ABSCESOS EN SITIOS DE<br>VENOPUNCION | 1 |
| PROCTITIS SEVERA                     | 1 |
| ULCERA LABIAL                        | 1 |
| SINDROME DIARREICO                   | 1 |

CUADRO 6

HEMOGLOBINA AL INGRESO

|              |    |
|--------------|----|
| MENOS DE 6 g | 16 |
| DE 6 A 10 g  | 14 |
| MAS DE 10 g  | 0  |

CUADRO 7

LEUCOCITOS TOTALES AL INGRESO

|                    |    |
|--------------------|----|
| MENOS DE 5 000     | 10 |
| DE 5 000 A 10 000  | 0  |
| DE 10 001 A 20 000 | 6  |
| DE 20 001 A 50 000 | 8  |
| MAS DE 50 000      | 6  |

CUADRO 8

NEUTROFILOS ABSOLUTOS AL INGRESO

|                    |    |
|--------------------|----|
| MENOS DE 500       | 15 |
| DE 501 a 1000      | 3  |
| DE 1 000 A 5 000   | 8  |
| DE 5 000 A 10 000  | 2  |
| DE 10 000 A 50 000 | 1  |
| DE 50 000 A 80 000 | 1  |

CUADRO 9

mayoría (16/30) con cifras debajo de 6 g. Los demás pacientes (14/30) concifras entre 6 y 10 g.

En el cuadro 8 se examinan las cuentas de leucocitos to tales al ingreso, encontrando que seis pacientes tenían cifras por arriba de 50 000/mm<sup>3</sup>, catorce mostraron cifras entre 10 000 y 50 000, finalmente se encontró que la tercera parte (10/30) presentaban menos de 5 000/mm<sup>3</sup>.

También se observa que hubo neutropenia severa con entas de neutrófilos absolutos de menos de 500/mm<sup>3</sup> en 15 de los 30 casos, en tres se encontró entre 501 y 1000, en ocho pacientes entre 1000 y 5000, en dos entre 5000 y 10 000. Solo dos pacientes mostraron neutrofilia intensa de 32 000 y 71 000 al ingreso (véase cuadro 9).

La mayor parte de los casos mostraron linfocitosis de más de 75 % de los leucocitos totales al ingreso en sangre periférica habiendo un mayor número de pacientes que presenta--ron cifras de linfocitos entre 10 000 y 50 000 (14 casos); le siguió en frecuencia el grupo de 0 a 5000 (11 casos); después el de 50 000 a 100 000, dos casos y, solo un paciente se in--cluyó en el grupo de 5000 a 10 000 (véase cuadro 10).

Observamos que cerca de la mitad de los pacientes (13/30) cursaban al momento del diagnóstico con cuentas plaqueta--rias arriba de 100 000/mm<sup>3</sup>. Otro grupo importante (12/30) presentó cifras de plaquetas disminuídas entre 20 000 y 100 000/mm<sup>3</sup>; solo un grupo evidentemente muy pequeño (2/30) presentó cifras de menos de 20 000/mm<sup>3</sup>; en tres pacientes no se reali--zó.

Encontramos que la gran mayoría de nuestros pacientes (25/30) hallamos blastos en los frotis de sangre periférica

LINFOCITOS ABSOLUTOS AL INGRESO

|                     |    |
|---------------------|----|
| DE 0 A 5000         | 11 |
| DE 5 001 A 10 000   | 1  |
| DE 10 001 A 50 000  | 14 |
| DE 50 001 A 100 000 | 2  |
| MAS DE 100 000      | 2  |

CUADRO 10

PLAQUETAS AL INGRESO

|                     |    |
|---------------------|----|
| DE 0 A 20 000       | 2  |
| DE 20 000 A 100 000 | 12 |
| MAS DE 100 000      | 13 |
| NO SE REPORTO       | 3  |

CUADRO 11

### Hallazgos en Médula Osea

Se obtuvieron 26 leucemias agudas linfoblásticas y 4 leucemias agudas mieloblásticas

### Estudios radiológicos

Nos interesó particularmente saber la frecuencia de masa mediastinal al ingreso. De 23 pacientes cuyas radiografías fueron revisadas por el médico radiólogo, se encontró masa mediastinal en 6; en los siete restantes no se realizó dicho estudio. En 11 pacientes se realizaron radiografías de huesos largos, encontrando en cinco bandas radiolúcidas. En 10 pacientes se realizaron estudios de cráneo encontrando cuatro pacientes con zonas osteolíticas.

### Complicaciones durante la inducción a la remisión

En el cuadro 12 se analizan las complicaciones durante la inducción a la remisión. Se muestra que hubo un total de 16 pacientes que presentaron alguna forma de infección durante esta etapa de tratamiento, de los que 11 tuvieron 2 ó más sitios de infección y los restantes cinco pacientes solo tuvieron un sitio.

En el mismo cuadro se muestra que nueve pacientes presentaron alguna forma de sangrado, de los que en dos casos hubieron dos ó más sitios de sangrado y los restantes siete casos presentaron un solo sitio. La enterorragia fue el signo que más frecuentemente se observó durante esta fase de tratamiento; le siguieron casi con igual frecuencia las petequias y equimosis; por último las gingivorragias (cuadro 13).

COMPLICACIONES DURANTE LA INDUCCION

|            |                  |    |
|------------|------------------|----|
| INFECCION  | UN SITIO         | 5  |
|            | DOS O MAS SITIOS | 11 |
|            | TOTAL            | 16 |
| HEMORRAGIA | UN SITIO         | 7  |
|            | DOS O MAS SITIOS | 2  |
|            | TOTAL            | 9  |
| INFECCION  | MAS HEMORRAGIA   | 7  |

CUADRO 12

SITIOS DE SANGRADO DURANTE LA INDUCCION

|                       |   |
|-----------------------|---|
| PETEQUIAS Y EQUIMOSIS | 4 |
| ENTERORRAGIAS         | 5 |
| GINGIVORRAGIAS        | 2 |

CUADRO 13

En el cuadro 14 se muestran los sitios de infección que presentaron los 16 pacientes durante esta fase. Es importante señalar que las infecciones en piel (abscesos, flebitis, foli culitis, en orden de frecuencia) fue la complicación vista con más frecuencia. Los abscesos fueron de diversos tamaños y de diversas localizaciones.

Una complicación importante que se observó durante la inducción fue la septicemia encontrada en 4 pacientes y junto con los que ingresaron con este diagnóstico totalizaron un número de siete casos. En la mayoría (5/7) encontramos cifras de neutrófilos absolutos de menos de 500/mm<sup>3</sup> que evidenciaban neutropenia severa; uno mostró cifras entre 501 y 1000, finalmente otro presentó cifras entre 1 001 y 5 000, (cuadro 15),

Un paciente desarrolló bronconeumonía durante esta fase totalizando 3 pacientes.

SITIOS DE INFECCION DURANTE LA  
INDUCCION Y SU FRECUENCIA

|   |    |
|---|----|
| PIEL (ABSCEOSOS, PLEBITIS, FOLICULITIS) | 17 |
| SEPTICEMIA                              | 4  |
| MONILIASIS ORAL                         | 4  |
| BRONCONEUMONIA                          | 1  |
| OTITIS                                  | 1  |
| FARINGITIS PURULENTE                    | 1  |
| MEIBOMITIS                              | 1  |

CUADRO 14



CIFRAS DE NEUTROFILOS ABSOLUTOS EN  
PACIENTES CON SEPTICEMIA

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| DE 0 A 500/mm <sup>3</sup>         | 5 |
| DE 501 A 1 000/mm <sup>3</sup>     | 1 |
| DE 1001 A 5000/mm <sup>3</sup>     | 1 |
| DE 5 000 A 10 000/ mm <sup>3</sup> | 0 |

CUADRO 15

## 11. DISCUSION

Se hizo un análisis de los municipios del que provenían los 24 pacientes originarios del estado de Tabasco, siendo importante señalar que 12 provenían de la región denominada La Chontalpa, 7 del municipio del Centro; quedando los restantes 5 pacientes provenientes de otras regiones del estado. Por lo que debemos establecer que las 2/3 partes de nuestros pacientes son originarios de las regiones del estado que en los últimos años han presentado un mayor auge económico e industrial. El predominio de pacientes que provenían de áreas rurales sobre las urbanas probablemente sean explicados por la existencia de factores leucemógenos en el suelo por pesticidas, herbicidas e insecticidas.

Se deduce por los resultados obtenidos al emitir los médicos la primera posibilidad diagnóstica que los datos de interrogatorio y de exploración física son tan sugestivos de leucemia aguda que en la mayoría de los casos en nuestra serie (20/30) éste fue propuesto como primer diagnóstico. Todavía más, en 24 pacientes de 30, el diagnóstico se refirió a una enfermedad neoplásica del sistema linfohematopoyético.

La incidencia mayor de este padecimiento en nuestra serie de casos durante los primeros cinco años de vida y dentro de este período entre el 3o. y 4o. año, es igual a la reportada por el Dr. Silva Soce (5, 15). También algunos autores han encontrado un pico entre los 7 y 8 años (70, 71), encambio no nosotros la encontramos entre los 11 y 12 años.

Con referencia a los síntomas y signos hallamos datos que son más o menos constantes en la enfermedad. Por ejemplo, llama la atención la frecuencia tan alta de nuestros enfermos de cuadros febriles, tanto como dato inicial como en la evolución previa al ingreso, en ausencia muchas veces, de alguna

infección que la explicara; de manera que concordamos con la impresión de Silva S. en el sentido de que el padecimiento por sí solo puede llegar a producir fiebre de intensidad variable y muchas veces elevada en ausencia de otra causa.

El promedio de casos del sexo masculino sobre el femenino es reconocido por muchos autores (5, 8, 72, 73) y así lo encontramos en nuestro estudio en una proporción de 1.3/1.

El diagnóstico tan temprano de esta enfermedad (más de la mitad de los casos tenían menos de un mes de evolución pre diagnóstica) es ilustrativo que existe una mayor educación médica y del paciente y una mayor facilidad para obtener atención médica, lo cual probablemente sea uno de los factores que nos da la impresión de una mayor incidencia de la enfermedad.

Cerca de la cuarta parte de los casos llegan con infección detectable a la exploración física.

En la quinta parte de nuestros casos (seis casos) se describieron como datos iniciales presencia de infiltración leucémica. Así uno presentó exoftalmos por invasión del espacio retroocular otro al SNC, ambos con diagnóstico de leucemia mieloblástica. Uno más con infiltración a testículos y a parótidas, uno con engrosamiento de las encías (infiltración a encías) y en dos se encontró infiltración a articulaciones; en cambio el Dr. Silva Sosa encontró una cuarta parte de los casos con estos hallazgos (7).

En cuanto a las variaciones en las anomalías encontradas en la biometría hemática y la médula ósea, éstas son parecidas a las mencionadas en otras series de niños leucémicos; sin embargo, vale la pena enfatizar que la mayor parte de los pacientes presentan anemia severa; más frecuentemente observamos respuestas leucocitarias bajas en una una tercera

parte de los casos (10/30). Poco frecuentemente encontramos cuentas superiores de 50 000 (6/30). En la mitad de los casos se encontró neutropenia severa con menos de 500 neutrófilos absolutos en sangre periférica.

En la gran mayoría (26/30) se encontraron blastos en sangre periférica lo que ayuda mucho a confirmar el diagnóstico, el cual es prácticamente definitivo si son más de 50 % pero no debe descartarse esta enfermedad en casos de leucopenia en quienes no se encuentran tales células pues frecuentemente así sucede.

También en nuestra serie, al igual que otros autores (7, 71, 73) encontramos una mayor proporción de casos con leucemia aguda linfoblástica (26/30) que mieloblástica (4/30).

En resumen podemos suponer, al igual que otros autores que el aumento de aparición de la leucemia en niños va aparejada en parte con el aumento en la velocidad de industrialización y a que existe una mejor educación del médico y del paciente, así como a un mayor acceso a centros hospitalarios de tercer nivel; esto ha dado como resultado un diagnóstico más temprano de la enfermedad. El diagnóstico de esta enfermedad es relativamente fácil tan solo con los datos de interrogatorio y de exploración física; sin embargo, en caso de dificultad en el diagnóstico, la valoración adecuada del cuadro clínico, de la biometría hemática y de la médula ósea y aún de los estudios radiológicos del esqueleto nos permiten establecerlo y descartar otros procesos en aproximadamente 95 a 98 % de los casos.

## 12.- CONCLUSIONES

I.- En el estado de Tabasco de acuerdo a nuestro estudio, la incidencia es de 2.1 por cada 100 000 niños por año similar a la reportada en la literatura.

II.- Hay influencias del medio ambiente que sugieren participación de leucemógenos en la génesis de la enfermedad en nuestros casos, por provenir las dos terceras partes de una región de gran desarrollo industrial como está referido en la literatura.

III.- Hay mejor educación médica y mayor facilidad de acceso a la atención médica basado esto en la precocidad con que se establece el diagnóstico actualmente; cuatro semanas promedio en nuestra experiencia, siendo ya referido por Silva Sosa que el tiempo promedio de diagnóstico era de 8 semanas.

IV.- El hospital del niño actualmente puede considerarse un hospital regional ya que los pacientes estudiados también provenían de estados vecinos (Veracruz, Campeche y Chiapas).

V.- Las complicaciones más frecuentes son las infecciones y en especial las catalogadas como septicemia por su carácter tan agresivo nos obligan a establecer un protocolo de infección en niños con cáncer.

13.- BIBLIOGRAFIA

1. Murphy ML; Leukemia and lymphoma in children. Ped Clin North Am 1959;6: 611.
2. Marsden HB, Steward JK; Tumors in children. Springer Verlag New York Inc 1968; 1
3. Salas NM; Las neoplasias en los niños. Ed Medicae Hosp Inf (Mex) 1968; 287.
4. Young JL, Miller RW; Incidence of malignant tumors in US children. J Pediatr 1975; 86: 254.
5. Silva Sosa M; Leucemia mieloide crónica en los niños. Reporte de 17 casos. Bol Med Hosp Infant (Mex) 1963; 20:293
6. Miller RW; Persons exceptionally high risk of leukemia. Cáncer Res 1967; 27: 2420.
7. Silva Sosa Mario y col. Leucemia aguda en el niño. Bol Ned Hosp Infant (Mex) 1971; 381-406.
8. Tivey H; The natural history of untreated acute leukemia. Am NY Acad Sci 1955; 60: 322
9. Levine Arthur S; Cáncer in the young. Masson Publishing 1971; 13: 16
10. Fraumeni JF, Miller RW; Epidemiology of human leukemia recent observations. J Nat Cancer Ins 1967; 38: 593-605
11. Bracha Rionot; Hipotesis; the environmental is a mayor determinant of the immunological subtype of lymphoma and acute LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN. British Journal of Haematology 1982; 52: 183-189
12. Mc Winter WR; The relationship of incidence of childhood lymphoblastic leukemia to social class. Br J Cancer 1982; 46 (supl 4): 640-645.
13. Gustafson G, Kleuser A; Incidence of childhood leukemia in Sweden 1975-1980. Acta Pediatr Scand 1982; 71 (supl 6) 887-892.
14. Silva Sosa Mario, Sedas MT, Berumen MG; Leucemia aguda en el niño. Cuadro comparativo entre linfoblásticas y mielo blásticas. Bol Med Hosp Infant (Mex) 1963; 20: 394.
15. Cutler SJ, Axtell L, Hesse H; Ten thousand cases of leukemia 1940-62. J Nat Cancer Inst 1967; 39: 993.
16. Cambell W, Macafee AL, Wlale WG; Familial neonatal leukemia. Archive of disease in Childhood 1961; 93-97.
- 17.- Holton CP, Warren WJ; Chronic myelocitic leukemia in infant siblings. The Journal of Pediatrics 1973; 52 (November, december)
18. Holton Charlene P, Warren W Johnson; Chronic myelocitic leukemia in infant siblings. The Journal of Pediatrics 1982; 72(supl 3): 377-383.

19. Fallata JM, Starling KA, Farnbach DJ; Leukemia in twins Pediatrics. The Journal of Pediatrics 1973; 52 (november, december).

20. Gunz FW, et al; Familial leukemia; a study of 909 families Scand J Haematol 1975; 15: 117.

21. Romer F, Stanley LL; Downs syndrome and acute leukemia myeloblastic or lymphoblastic. The American Journal of Medicine 1972; 53: 203-218-

22. Blom D; The syndrome of congenital teleangiectatic erythema an started. Shouth the Journal of pediatrics 1966; 68: 103-113.

23. Hirohata T; Radiation Carcinogenesis. Semin Oncol 1976; 3: 25.

24. Bennet GM, Cutovsky D, Daniel MT E col; Proposals for the acute leukaemiae. Br J Hematol 1976; 31: 451-458.

25. Fabia J, Thuy TD; Occupation of father at the time of birth of children dying of malignant diseases. Br J Prev Soc Med 1974; 28: 98-100.

26. Haculinen T, Salonen T, Teppo L; Cancer in the offspring of fathers in hydrocarbon-related occupations. Br J Prev Soc Med 1976; 30: 138-40.

27. Sanders BW, White GC; Occupations of fathers of children dying from neoplasm. J Epidemiol Community Health 1981; 35: 245-50.

28. Henriette A, Van Stensil-Moll, Hans AV, George EVZ; Childhood leukemia an parental occupation a registrar-based case-control study. Am J Epidemiol 1985; 121: 216-24.

29. Hamminki K, Salonemi I, Salonen T y col; Childhood cancer and parental occupation in finland J Epidemiol Community Health 1981; 35: 11-15.

30. Zack M, Cannon S, Loyd D y col; Cancer in children of parents exposed to hydrocarbon-related industries and occupations. Am J Epidemiol 1980; 111: 329-36.

31. Blair A, White W; Leukemia cell types an agricultural practices in Nebraska. Arch Environ Health 1985; 40 (supl 4): 211-4.

32. Guilman PA; Leukemia risk among U S white male coal miners a case-control study J Occup Med 1985; 27 (supl 9): 669-71.

33. O Connor GT; persistent Immunologic Stimulation as a factor in oncogenesis, with reference to Burkitt's tumor. Amer J Med 1970; 48: 279.

34. Burnet FM; The concept of immunological surveillance Progr Exp Tumor Res 1970; 13: 1.

35. Miller Denis R; Use prognostic factors in improving the design and efficiency of clinical trials in childhood leukemia. Childrens Cancer Study Group 1980; 64 (february, march); 381-392.

36. Laroze GJ: How efficient is immunological surveillance against cancer and why it fail? Lancet 1974; 1: 1097.
37. Napoli VM, Sidney FS, Thomas JS: Myelodysplasia progressing to acute myeloblastic leukemia in an HTLV-III virus positive homosexual man with AIDS-related complex. Am J Clin Pathol 1986; 86: 788-791.
38. Schneider DR, Picker LJ: Myelodysplasia in the acquired immune deficiency syndrome. Am J Clin Pathol 1985; 84: 144-152
39. Burchenal JH: Leukemia over view in cancer achievements challenges and prospects for the 1980s. Grune and Stratton 1981; New York, 2: 249-270.
40. Konrad FN, Ertl JB: Leukemia. Pediatric oncology 1978; 2: 20, 23.
41. Wiernik PH: Spontaneous regression of hematologic cancer. Natl Cancer Inst Monogr 1976; 44: 35.
42. Rowley JD: Chromosome abnormalities in human leukemia Ann Rev Genet 1980; 14: 17.
43. Hailand SutherP: Disappearance of the predictive value of prognosis variables in childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer 1984; 48: 370-376.
44. Haghbin M: A long-term clinical follow-up of children with acute lymphoblastic leukemia treated with intensive chemotherapy regimens.
45. Clarkson B: Results of intensive treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults, in cancer achievements, challenges and prospects for the 1980s. Oettingen (eds) Grune and Stratton 1981; 2: 301-317.
46. Simone J, Aur HO, Hustu y col: "Total therapy" studies of acute lymphocytic leukemia in children; current results and prospects for cure. Cancer 1972; 30: 1488.
47. Komp DM, George J, Pallata : Cyclophosphamide- asparaginase- vincristine prednisone induction therapy in childhood acute lymphocytic and nonlymphocytic leukemia.
48. Beny DH, Pullen J, George S: Comparison of prednisolone, vincristine, methotrexate and 6 mercaptopurine VS vincristine and prednisone. INDUCTION THERAPY IN CHILDHOOD ACUTE LEUKEMIA. Cancer 1975; 36: 98.
49. Palkow PJ: Clonal evolution of human myeloid leukemia, Genes and Cancer, New York 1974; 215.
50. Barrett OC, Crosby W: Chronic granulocytic leukemia in childhood. Am J Med Sci 1960; 240: 587-593.
51. Bernard J, Schgman M, AcarJ: Chronic myelocytic leukemia in children. J Pediatr 1953; 42: 537-546.
52. Cooke J: Chronic myelocytic leukemia in Children. J pediatr 1953; 42: 537-546.
53. Sturgis CC: Hematology. Pub Springfield, III, 2nd ed 1955; 766.
54. Smith CH: Blood diseases of infancy and childhood.



The C.V Mosby Co St Louis 1st Ed 1960; 317

55.-Hayoe FG, Gaaglino D, Doll R; The cytology and cytochemistry of acute leukaemias. MRC Special Report Series 1964; London, 304.

56. Hayhoe FG; Cytochemical aspects of leukemia and lymphoma. Semin Hematol 1969; 6 : 261.

57. Smith CH; Blood diseases of infancy and childhood. The CV Mosby Co St. Louis 1st Ed 1960; 317.

58. Goldin A, Sandberg JS, Henderson ES y col; The chemotherapy of human and animal acute leukemia. Cancer Chemother Rep 1971; 55: 309-505.

59. Clarkson BD; Acute myelocytic leukemia in adults. Cancer 1972; 30(dec): 1572-1582.

60. Chamolin RE, Gale RP; Bone marrow transplantation for acute leukemia; recent advances and comparison with alternative therapies. Semin Hematol 1987; 24;55

61. Sauter Berchtold W, Popp M, Gratwohl A y col; Acute myelogenous leukemia; maintenance chemotherapy early consolidation treatment does not prolong survival. Lancet 1987;1: 379.

62. O'Reilly RJ : Allogeneic bone marrow transplantation Current status and future directions. Blood 1983; 62: 941.

63. Appelbaum FR, Cliff RA, Buckner CD y col; Allogeneic bone marrow transplantation for non- lymphoblastic leukemia after first relapse. Blood 1983; 61: 949.

64. Chamolin RE, Howg, Mitsuyasu R y col; Graft failure and leukemia relapse following T lymphocyte depleted bone marrow transplants. Effect of intensification of immunosuppressive conditioning Transplant Proc 1987; 19: 2616.

65. Gale RP; Intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia Ann Intern Med 1981; 94: 753.

66. Poon KA, Sinalley RV, Riggs CW y col; The role of immunotherapy in acute myelogenous leukemia. Arch Intern Med 1983; 143: 1726.

67. Ball SF, Bernier CM, Cornwell, y col; Monoclonal antibodies to myeloid differentiation antigens. Blood 1983;62:1203

68. Bennett JH, Catovsky D, Daniel MT; Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocytic lineage (M7) Ann Intern Med 103; 460 1985.

69. Mirchandani I, Palutke M; Acute megakaryocytic leukemia Cancer 50: 2866, 1983.

70. Lightwood R, Barrie H, Butler N; Observations on 100 cases of leukemia in childhood. Brit Med J 1960; 1 : 747

71. Dale Jh; Leukemia in children. A clinical and roentgenographic study of seventy two cases J Ped 1949; 34: 421

72. Wintrobe M; Clinical hematology. Lea & Febiger 1967; (6a ed): 1 009

73. Thomson RB, Walker W; Study of 50 cases of acute leukemia in childhood. Brit Med J 1962; 1: 1165