



11237
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA 36
DE MEXICO 24

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

PERFIL CLINICO DE LA LEUCEMIA AGUDA
NO LINFOBLASTICA EN UNA POBLACION
PEDIATRICA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A:

DRA. MARIA DE LOURDES CHAN CABALLERO

MEXICO, D. F.

1995



Universidad Nacional
Autónoma de México

UNAM



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

PERFIL CLINICO DE LA LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLASTICA
EN UNA POBLACION PEDIATRICA.

T E S I S

QUE PRESENTA LA DRA. MARIA DE LOURDES CHAN CABALLERO
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN :

P E D I A T R I A M E D I C A

México, D.F.

1994

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

PERFIL CLINICO DE LA LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLASTICA (LAM) EN UNA
POBLACION PEDIATRICA.

PRESENTA:

Dra. María de Lourdes Chan Caballero.

Dr. Héctor Fernández Varela M.

DIRECTOR GENERAL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

Dr. Rigoberto Martínez Benavides.

SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA

Dr. Luis Heshiki Nakandakari.

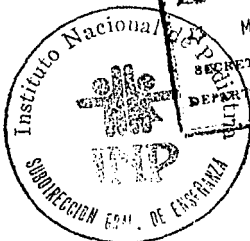
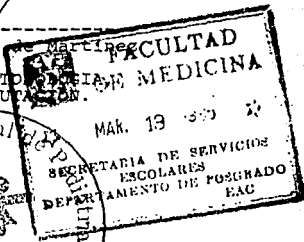
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSTGRADO

Dra. Rocío Cárdenas Cárdenos.

TUTORA DE TESIS POR ONCOLOGIA

Dra. María Cristina Sosa de Martínez

TUTOR DE TESIS POR METODIAS DE
ESTADISTICA Y COMPUTACION.



AGRADECIMIENTOS :

A la Dra. Rocio Cárdenas Cardós.

Por todas sus enseñanzas, por el apoyo desinteresado para poder realizar este trabajo, pero sobre todo, por la humanidad y la amistad que para mi representa.

A la Dra. María Cristina Sosa de Martínez por su invaluable apoyo en el asesoramiento de esta tesis.

A todos los niños de este Hospital, pero en especial a los pacientes del Departamento de Oncología, ya que ellos fueron el motivo principal de la presente.

DRA. MARIA DE LOURDES CHAN CABALLERO.

I N D I C E :

	pag:
RESUMEN	5
SUMMARY	6
INTRODUCCION	7
MATERIAL Y METODOS	8
RESULTADOS	9
DISCUSION	11
CUADROS	14
BIBLIOGRAFIA	18

RESUMEN

Objetivo. Investigar el perfil clínico y de laboratorio en el momento del diagnóstico, de pacientes pediátricos.

Diseño. Retrospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional, o sea, una revisión de casos.

Contexto. Departamento de Oncología, del Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México 3er. nivel de atención .

Material y métodos. Expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con LAM mediante la clasificación del Sistema Franco-británico-americano, entre agosto de 1983 y Octubre de 1993, investigándose su perfil clínico y de laboratorio.

Resultados. Se encontraron 27 pacientes, 26 mayores de 2 años y uno menor de dos años. El promedio del tiempo de evolución fue de 2 meses y medio + 11 meses DE . En dos pacientes hubo infiltración leucémica en LCR. En 3 casos, se encontró hiperleucocitosis. En 10 pacientes las cifras plaquetarias estuvieron por debajo de 20,000. La deshidrogenasa láctica se encontró por arriba de 250 mU/l en 17 pacientes. En otros dos casos se observó hiperuricemia mayor de 15 mg/dl. En 6/27 pacientes se realizó estudio citogenético, detectándose solamente en uno de 4 ellos LAM 4, alteración estructural cromosómica, con cariotipo 46,xy,t 9-22 en el 100% de las células.

Discusión. El reducido tamaño de la muestra no permitió realizar contrastaciones estadísticas. Sin embargo, se encontraron aspectos que difieren de lo reportado en la literatura mundial, tales como un discreto predominio del sexo masculino, con respecto al femenino y una elevada proporción de cloromas.

PALABRAS CLAVE Leucemia aguda no linfoblástica.

Factores pronósticos.

SUMMARY :

The aim of this study was investigate the clinical and laboratory features in pediatric patients with myeloid leukemia (AML).

In a retrospective way, we studied the clinical records of the AML patients that attended to the National Pediatrics Institute, according to the FAB classification, from August 1983 to October 1993.

27 patients fulfilled the selection criteria :26 were older than 2 years old. Two cases presented hyperleucocytosis at diagnosis. In 10 cases the platelet count was below 20,000 x mm³. The lactic deshidrogenase (LDH) was increased (>250 mU) in 17 patients, and only two cases presented hyperuricemia.

In only six patients cytogenetic study were performed, one had a structural chromosome with caryotipe 46 XY, t(9,22).

Due to the reduced sample no statistical analysis were performed. Nevertheless, in some respects our findings were different from the ones of the literature, such an increase in the male/female ratio and a high proportion of chloromas.

KEY WORDS:

Myeloid leukemia.

Pronostics factors.

INTRODUCCION:

La leucemia aguda no linfoblástica (LAM) es un grupo heterogéneo de neoplasias que tienen origen común en células hematopoyéticas progenitoras (blastos), pudiendo tratarse de precursores linfoides, mieloides o bien de células capaces de diferenciarse en ambos linajes (1).

La LAM es más frecuente en la edad adulta. Según Lampkin et al (1) en la edad pediátrica constituye el 12% antes de los 10 años y el 28% de las leucemias entre los 10 y 14 años. En el Instituto Nacional de Pediatría (INaPed) de la Secretaría de Salud, en un estudio realizado entre 1983 a 1993 representa el 6.2% de los padecimientos oncológicos y guarda una relación con la leucemia aguda linfoblástica de 1:4 (1-3).

El objetivo del presente trabajo fue investigar el perfil clínico y de laboratorio en el momento del diagnóstico, de pacientes pediátricos.

MATERIAL Y METODOS:

Se diseñó un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional, para revisar los expedientes clínicos de los pacientes que fueron diagnosticados con LAM mediante la clasificación del Sistema Franco-británico-americano (FAB) (1,3-7), en el Departamento de Oncología, del Instituto Nacional de Pediatría de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, entre agosto de 1983 y octubre de 1993.

El diagnóstico se realizó a través de aspirado de médula ósea y tinciones específicas para este tipo de leucemias: PAS, peroxidasa, esterase específica (4).

Al ingreso de los pacientes, se investigó lo siguiente: edad, sexo, antecedentes heredofamiliares de cáncer, antecedentes pre y postnatales de exposición a drogas y radiaciones, tiempo de evolución, fiebre, infiltración a piel o a sistema nervioso central, esto último mediante punción lumbar; adenomegalia, hepatomegalia y/o esplenomegalia, hemorragias y convulsiones, así como la presencia de cloromas y proptosis.

Se determinó cuenta leucocitaria, número de plaquetas, nivel de hemoglobina, nivel sérico de deshidrogenasa láctica y determinación de ácido úrico. En los pacientes estudiados a partir de 1988, se practicaron estudios citogenéticos en médula ósea.

Con respecto al análisis estadístico, debido al reducido tamaño de la muestra, solamente fue posible representar gráficamente la información.

RESULTADOS:

27 pacientes cumplieron con los criterios de selección al estudio. Su promedio de edad fue de 7 años 8 meses + 4 años 2 meses (DE). Su distribución según el tipo de leucemia, en términos de menores y mayores de dos años de edad y sexo, se muestra en el cuadro 1. El sexo masculino fue discretamente más afectado que el femenino con una proporción de 1:1.4.

La tinción de PAS fue positiva en 27 pacientes; la peroxidasa no específica en 25.

En solamente dos expedientes fueron positivos los antecedentes heredofamiliares cancerosos y el ámbito perinatal (exposición a radiaciones o a drogas). En el resto de los expedientes, no fue posible saberlo, pues no se mencionaba nada al respecto.

El promedio del tiempo de evolución fue de 2 meses y medio +11 meses (DE). En el cuadro 2 se presenta el perfil clínico al ingreso en función del tipo de LAM. En un paciente con M1 y en otro con M4, se encontró infiltración leucémica en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

3 pacientes presentaron hiperleucocitosis al momento del diagnóstico: 122,400/mm³, 130,000/mm³ y 92,800/mm³, en variedades M2, M4 y M5, respectivamente.

Como se muestra en el cuadro 3, la cuenta plaquetaria se encontró en rangos normales o discretamente bajos en 11 pacientes. En cambio, en 10 pacientes las cifras plaquetarias estuvieron por debajo de 20,000. Por otra parte, la deshidrogenasa láctica se encontró por arriba de 250, mU/l en 17 pacientes. En otros dos casos se observó hiperuricemia mayor a 15 mg/dl.

En 6/27 casos se realizó estudio citogenético, detectándose anomalías solamente en uno de ellos (LAM4), alteración estructural cromosómica, con un cariotipo : 46, xy, así como t(9;22) en el 100% de las células.

DISCUSION:

Los pacientes motivo de esta revisión, constituyeron el 50% de los diagnosticados con LAM, que fueron internados en el INP. Los restantes fueron hospitalizados en el servicio de Hematología. Cabe hacer notar que en un estudio retrospectivo, realizado en el Departamento de Oncología (3), se encontró que entre los pacientes menores de 10 años, la LAM ocupa el 6.2% de los padecimientos oncológicos; a diferencia de lo que ocurre en Estados Unidos de Norteamérica donde ocupa el 10% y en Japón, donde ocupa el 12% (7).

El discreto predominio del sexo masculino, con respecto al femenino (1:1.4), contrasta con lo reportado a nivel mundial, donde se presenta en la misma proporción (3). Sin embargo, un mayor predominio en el sexo masculino, se observa también en la mayoría de las entidades oncológicas diagnosticadas en el INP, sin que se sepa cual pueda ser la causa.

Diversos autores (1-2,4,5) refieren incremento de LAM en hijos de madres fumadoras, puesto que el tabaco incrementa la mutagenicidad de la orina y el número de intercambios de cromátides hermanas en linfocitos (6). También se ha reportado incremento en LAM por el uso de aspirina y antihistamínicos; en niños menores de 5 años, hijos de madres o padres con ocupaciones donde hay contacto con hidrocarburos (7) o de madres expuestas a radiación terapéutica o diagnóstica. Otros factores de riesgo son: radiación ionizante y drogas antineoplásicas (causan anormalidades cromosómicas y LAM) (8); el contacto con óxido de etileno, herbicidas, pinturas, pesticidas y sistemas de alumbrado eléctrico (7-9). Sin embargo, por las limitaciones detectadas en

los expedientes, no fue posible conocer dichos antecedentes en el presente estudio.

Tal como se esperaba, el tiempo de evolución fue corto, posiblemente como consecuencia de las complicaciones a la menor hematopoyésis o de infiltración de otros órganos por células leucémicas.

La fiebre, signo utilizado en el diagnóstico diferencial, con faringitis, enfermedades de la colágena y procesos infecciosos diversos, se encontró presente en más de la mitad de los casos, a diferencia de lo referido por Holcombe *et al* (4) quienes la observaron secundaria a infección en 80 de 100 niños. Dichos autores refieren también que dichos pacientes tenían monosomía 7 en los cromosomas de la médula ósea, lo que se atribuye a una menor quimiotaxia de neutrófilos.

En cuanto a el compromiso del sistema reticuloendotelial, encontramos poca afección, a diferencia de lo reportado en otras series (1,3,5) donde observaron tanto hepatomegalia como esplenomegalia en más de la mitad de los pacientes y linfadenopatía en menos del 25%. Asimismo, refieren predominio de estos signos en las variedades M4 y M5, hecho que también contrasta con nuestros resultados (4).

Dos pacientes únicamente presentaron infiltración al sistema nervioso central, como se muestra en el cuadro 4. Cabe mencionar que en el INP, se practica punción lumbar, a todos los niños que ingresan con diagnóstico de LAM, a diferencia del procedimiento seguido en otros hospitales (1,5).

Los cloromas, si bien no son patognomónicos, es distintivo

de la leucemia aguda no linfoblástica. se presentaron en un número importante de la población estudiada, hecho que difiere de lo encontrado por Lampkin y cols (1), quienes reportan haber encontrado solamente 13.6% de cloromas, en 237 autopsias. 9 pacientes manifestaron proptosis por infiltración ocular, signo poco común. La hiperleucocitosis como complicación se detectó en 3 pacientes. Cabe hacer notar que si bien en este tipo de leucemia no es frecuente, encontrarla empeora el pronóstico.

Holcombe (1), encontró plaquetopenia (menos de 50,000 células/mm³) en el 50% de los niños al diagnóstico. En el presente estudio, únicamente en 6 de nuestros pacientes, encontramos la plaquetopenia como complicación de su patología, la cual se manifestó también por: petequias, equimosis, epistaxis y gingivorragia. La coagulación intravascular diseminada, aunque puede presentarse en cualquier tipo de LAM, es particularmente común en la leucemia promielocítica aguda (M3), lo que se observó en 2 casos de nuestra serie.

El incremento de deshidrogenasa láctica, no juega un papel importante en el pronóstico de esta patología como sucede en las leucemias agudas linfoblásticas y en el linfoma de Burkitt.

En la actualidad, el diagnóstico de esta patología se realiza mediante citomorfología, tinciones especiales, así como la determinación de inmunofenotipos y estudios citogenéticos, lo que permite un diagnóstico más temprano y por consiguiente un tratamiento más oportuno.

CUADRO 1.

RELACION DE EDAD Y SEXO AFECTADOS DE ACUERDO A LA
 VARIEDAD DE LA L.A.M.

	< 2 años.		> 2 años.		TOTAL
	M	H	M	H	
L.A.M.1			4	5	9
L.A.M.2			4	2	6
L.A.M.3			0	2	2
L.A.M.4	1		1	7	9
L.A.M.5			1	0	1
L.A.M.6 *					
L.A.M.7 *					

* EN LA POBLACION ESTUDIADA, NO ENCONTRAMOS CASOS DE LAS
 VARIEDADES M6 Y M7.

CUADRO 2.

PERFIL CLINICO AL INGRESO Y TIPO DE L.A.M.

SIGNOS Y SINTOMAS	M 1	M 2	M 3	M 4	M 5
	n= 9	n= 6	n= 2	n= 9	n= 1
FIEBRE	5	3	1	5	1
INFILTRACION S.N.C. *	1	0	0	1	0
INFILTRACION A PIEL	5	5	1	1	0
ADENOMEGALIA	5	5	1	3	0
ESPLENOMEGALIA	0	2	0	1	1
HEPATOMEGALIA	0	2	1	1	1
PROPTOSIS	4	3	0	1	1
CLOROMAS **	5	3	0	1	1
HEMORRAGIAS (C.I.D.)***	0	0	2	0	0
ARTRALGIAS	--	--	--	--	--

* SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

** EN CABEZA Y CUELLO, CON PREDOMINIO EN EL AREA PERIORBITARIA.

*** COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA.

CUADRO 3.

PLAQUETAS Y DESHIDROGENASA LACTICA EN LOS TIPOS DE LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLASTICA.

DATOS DE LABORATORIO	M 1 n = 9	M 2 n = 6	M 3 n = 2	M 4 n = 9	M 5 n = 1
PLAQUETAS.					
120,000 - 550,000/mm ³ .	2	3	1	5	0
>20,000 - <120,000/mm ³ .	3	1	0	1	1
< 20,000/mm ³ .	4	2	1	3	0
DESHIDROGENASA LACTICA.					
> 250 U/L.	6	2	2	7	0

CUADRO 4.

INFILTRACION AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO.

HOSPITAL SN. JUDAS (1976)	14/81 (17 %)
HOSPITAL FRANKFÜRT	14/51 (9%)
MEMORIAL SLOAN KETTERING.	NO SE REALIZA PUNCIÓN LUMBAR AL DIAGNOSTICO.
THE CHILDREN'S HOSPITAL, BOSTON MASSACHUSETTS 1985.	(15 %)
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.	2/27 (7.4 %)

Pizzo PA. Oncology, editorial J.B. Lippincott.
Acute myelogenous leukemia in children.
J Pediatr. 1976, 367-82.

BIBLIOGRAFIA :

1. Lampkin BC, Masterson M, Sambrano JE, Heckel JL, Jones G. Current chemotherapeutic treatment strategies in childhood acute nonlymphocytic leukemia. *Seminars in Oncology* 1987;14:397-406.
2. Sandler DP. Epidemiology of acute myelogenous leukemia. *Seminars in Oncology* 1987;14:357-64.
3. Rivera Luna Some Epidemiological Aspect of mexican children with cancer. A survey on 3516 patients. *Cancer ("en prensa")*. 1994.
4. Holcombe E, Leucemia aguda no linfoblástica. En: *Clinicas pediátricas de Norteamérica*. Madrid, Interamericana 1985;685-700.
5. J.B. Lippincott. Acute myelogenous leukemia in children. en : Pizzo P.A, Henderson ES, Leventhal B.G. *Oncology J. Pediatr*, 1976;367-82.
6. Bloomfield C, Chapelle A. Chromosome abnormalities in acute nonlymphocytic leukemia: Clinical and biologic significance. *Seminars in Oncology* 1987;14:367-82.
7. Cárdenas Cardos R. Leucemia aguda no linfoblástica. En: *Dagnóstico del niño con cáncer* Rivera Luna R. Mosby/Doyma México:1994;137-42.
8. Bain B.J. A guide to the FAB classification En: Lippincott *Leukemia diagnosis. The classification of the acute myeloid leukemia*. Hong Kong. 1990;6-43.
9. Fajardo-Gutiérrez A, Garduno-Espinoza J, Yamamoto-Kimura L, et al. Factores de riesgo asociado al desarrollo de leucemias en niños. *Bol Méd Hosp Inf Méx*. 1993;50:248-57.