

00544

1
—
28

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LA DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)
Y SU RELACION CON NEOPLASIAS MALIGNAS EN EL INCAN.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN BIOQUIMICA
CLINICA

P R E S E N T A

Q.F.B. Walter Alfredo Abitia Meza.

ASESOR: Dra. Jeannette Guarner Lans.

México D.F. 1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

00544

U.N.A.M.

FACULTAD DE QUIMICA ^L 28;

"Estudio retrospectivo de la
deshidrogenasa láctica (DHL)
y su relación con neoplasias
malignas en el INCAN."

ESPECIALIDAD EN:

BIOQUIMICA CLINICA.

PRESENTA:

Abatia Meza, Walter Alfredo

1995

INDICE

	Página
I. INTRODUCCION	
I.A. Generalidades	1
I.B. DHL en neoplasias malignas	3
II. ANTECEDENTES	8
III. OBJETIVOS	11
IV. HIPOTESIS	11
V. MATERIAL Y METODO	12
VI. RESULTADOS	14
VI.A. Generalidades	14
VI.B. Linfomas no hodgkin	18
VI.B1. Linfomas no hodgkin de alto grado	19
VI.B2. Linfomas no hodgkin de grado intermedio	20
VI.B3. Linfomas no hodgkin de bajo grado	20
VI.C. Enfermedad de hodgkin	21
VI.D. Linfomas no clasificables	22
VI.E. Mielomas	23
VI.F. Leucemias	23
VI.G. Adenocarcinomas	28
VI.H. Sarcomas	32
VI.I. Tumores de origen neuro-ectodermico	35
VI.J. Carcinoma epidermoide	36
VI.K. Tumores germinales	36
VII. DISCUSION	40
VIII. CONCLUSIONES	44
IX. BIBLIOGRAFIA	45

I.- INTRODUCCION.

I.A.- GENERALIDADES:

Las enzimas son sustancias catalizadoras orgánicas responsables de la mayoría de las reacciones químicas que suceden en el organismo, y se encuentran en todos los tejidos. Algunas se han identificado en el plasma (o en el suero), al que llegan desde las células dañadas o quizás incluso desde las células intactas. En el caso particular de la deshidrogenasa láctica (DHL), cataliza la oxidación reversible de lactato a piruvato, está ampliamente distribuida en tejidos de mamíferos y es más abundante en el miocardio, riñón, hígado y músculo. (1) La DHL es una enzima tetramérica compuesta por dos subunidades inmunológicamente distintas (M y H). (9)

El gran número de circunstancias en que se observan cifras aumentadas de DHL mengua algo la utilidad diagnóstica de su cuantificación. La cifra de DHL es clínicamente útil en el diagnóstico del infarto miocárdico y pulmonar. A menudo es un dato algo superfluo en la carcinomatosis extensa, pero puede emplearse como guía en el curso de la quimioterapia cancerosa, puesto que la respuesta al tratamiento con frecuencia coincide con disminución de esta enzima. (1)

La DHL del suero humano se puede separar en 5 partes diferentes mediante técnicas electroforéticas apropiadas. Cada una de estas isoenzimas de la DHL se designan de acuerdo con su movilidad electroforética. La fracción con mayor movilidad (anódica) se denomina DHL1, la que tiene menos movilidad anódica se conoce como DHL5 y las otras tres se designan DHL2, DHL3 y DHL4, respectivamente. Así la DHL del miocardio, de los hematíes y del riñón contiene gran parte de isoenzimas de movilidad más rápida (DHL1 y DHL2); en el hígado y músculo esquelético, las principales isoenzimas son la DHL1 y DHL5; en general, los tejidos que muestran metabolismo aerobio revelan de forma predominante (DHL1), los de metabolismo anaerobio revelan (DHL5); una serie de tejidos (pulmón, bazo, páncreas, tiroides, suprarrenales y ganglios linfáticos) tienen principalmente DHL3. (1)

I.B.- DHL EN NEOPLASIAS MALIGNAS.

Hicks (3) haciendo revisiones bibliográficas concluyó que los aumentos más notables que van de 20 a 30 veces el valor normal de la DHL, ocurren en anemia megaloblástica, metástasis hepáticas, leucemia granulocítica, shock severo, anoxia y carcinomatosis extensa; los aumentos moderados, hasta cinco veces su valor normal se encuentran en pacientes con infarto de miocardio o pulmonar, leucemia aguda, distrofia muscular progresiva, cirugía extensa, linfoma y disgerminoma. Hill y Levi (3) demostraron niveles elevados de DHL en el suero de pacientes con enfermedades neoplásicas, incluyendo aquellos con tumores sólidos y leucemias, especialmente aquellos con metástasis. Se ha demostrado que existe una importante correlación entre la cuantificación sérica de la DHL y el tamaño o volumen tumoral, especialmente linfomas y tumores testiculares avanzados. En 1989, Elefteria E. Glannoulaki y colaboradores (9), tomaron al azar 127 pacientes con diferentes enfermedades malignas, se les determinaron los niveles de DHL en suero, encontrándose una actividad media de la DHL de 304 u/l; 56 de los 127 pacientes tuvieron una actividad que excedía los 250 u/l lo que representa un 44%; y solamente en 7 pacientes (5.5%) se observó una actividad por arriba de 1000 u/l.

En 1978, George M. Awais (2) hace un estudio prospectivo de 18 pacientes con carcinoma ovárico en el cual muestra claramente que los niveles de DHL en suero se encuentran elevados, descendiendo después

de tratamiento quirúrgico. El concluye que esta enzima es válida para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento en el estudio de los pacientes con carcinoma primario de ovario. En 1991, Chow SN y colaboradores (7), tomaron un grupo de 65 pacientes con neoplasias ováricas, de las cuales 40 tenían tumor benigno y 25 cáncer. Al determinarles los niveles de DHL en suero observaron que el valor promedio en los pacientes con enfermedad maligna era de 876 u/l contra 364 u/l en el grupo de neoplasias benignas, llegando a la conclusión que las determinaciones de los niveles de la DHL en suero pueden ayudar en el diagnóstico de neoplasias malignas de ovario.

En 1992, Sun YX y colaboradores (6), prepararon homogenizados de tejidos provenientes de 20 tumores malignos de estómago, a los cuales les midieron los niveles de DHL encontrándolos significativamente elevados.

En 1993, Prabhudas S. Patel y colaboradores (5) realizaron mediciones de los niveles de DHL en suero en pacientes con cáncer cervical, encontrando elevaciones. Estas pacientes las dividió en dos grupos, uno al que no se le dio tratamiento y otro al que se le dió radioterapia, midiendo posteriormente los niveles de DHL en suero. Observaron que los niveles de DHL en pacientes sin tratamiento tenían niveles significativamente más altos; sin embargo al comparar pacientes que recibieron tratamiento que tenían una enfermedad más temprana y una más avanzada observaron que no hubo cambios significativos en los niveles de la DHL.

P. VAN DEN BRANDE y colaboradores (12), en 1989 realizaron un estudio para determinar el valor predictivo de la DHL en el cáncer de pulmón de células pequeñas, lo llevaron a cabo utilizando 103 casos de pacientes con dicha neoplasia, obteniendo como resultado que el 41% del total de pacientes presentó niveles de DHL elevados. Ellos concluyeron que el valor predictivo de los niveles de DHL en esta neoplasia, ya sean elevados o normales, no son indicadores pronósticos.

En 1985, el Dr. By Ching-Hon Pui y colaboradores (8), midieron los niveles de DHL en suero de 293 niños con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), para determinar el valor pronóstico de dicha enzima. Los niveles de DHL en suero tuvieron un rango de 97 a 8595 u/l con una media de 547 u/l. Los pacientes con los valores más altos de DHL tuvieron peor respuesta al tratamiento, mientras que los casos con niveles abajo de 300 u/l respondieron mejor a la terapia, probablemente debido al bajo volumen tumoral.

En 1979, ROBERT J. SCHNEIDER y colaboradores (13), estudiaron el valor pronóstico de la DHL en dos grupos de pacientes, uno con linfoma histiocítico difuso (LHD) y otro con linfoma linfocítico pobremente diferenciado (LLPD), tratados con ciclofosfamida. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el patrón de supervivencia de pacientes con niveles de DHL de 500 u/l o menos y aquellos con niveles arriba de 500 u/l. Se evaluaron 30 pacientes durante dos años y la supervivencia fué de 67% y 13% respectivamente. Sin embargo un grupo similar de 25 pacientes con LLPD, tratado con el mismo protocolo por Schneider, no tuvo diferencia estadísticamente

significativa aunque los datos son semejantes a los del grupo anterior. Se evaluaron también dos años de supervivencia en donde fueron del 74% y 33% respectivamente. Estos dos estudios indican que los niveles de DHL en suero podrían ser usados como parámetro de actividad de enfermedad y de pronóstico en un grupo de pacientes con LHD.

A. G. MAICHE y colaboradores (10) en 1992, trataron a un grupo de pacientes con LNH centrocitico-centroblastico difuso con estadio III, a los cuales se les trató con quimioterapia (M-BACOD) y filgrastim (factor estimulador de colonias de granulocitos). Se observó que algunos de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron aumentos en los valores de DHL, mientras que aquellos que no respondieron al tratamiento, presentaron aumento en el conteo de leucocitos pero no así en los valores de DHL. Ellos concluyen que la reacción de la DHL no es causada únicamente por los cambios en las concentraciones de los leucocitos, sino que se debe en gran parte a la destrucción de las células por la quimioterapia.

SOPHIE D. FOSSA y colaboradores (11), tomando como partida el trabajo del Dr. Maiche, utilizaron el filgrastim para valorar el beneficio en la leucopenia inducida por la quimioterapia en pacientes con cáncer testicular de alto riesgo, encontraron niveles elevados de DHL con leucocitosis, sin embargo ellos piensan que estos aumentos de la DHL se relacionan con la pérdida de enzimas por el alto número de leucocitos y la destrucción de leucocitos anormales. Ellos sugieren

ser cautos para interpretar estos aumentos de la DHL en la práctica de la rutina clínica ya que podían ser interpretados como una expresión de la actividad de la enfermedad.

En 1992, Russell H. Pressley y colaboradores (4), estudiaron una paciente con disgerminoma en estadio III C, ella presentó una marcada elevación de la DHL (8653 u/l), antes de salpingo-uterectomía unilateral con linfadenectomía pélvica y paraaortica. Después de cuatro ciclos de quimioterapia la DHL descendió a su nivel normal. Diez semanas después los niveles de la DHL sufrieron una elevación (528 u/l) asociándose a recurrencia de la enfermedad, entonces la paciente fue tratada con otro tipo de quimioterapia. Pasados seis ciclos de la nueva quimioterapia, la paciente se reportó libre de enfermedad y tuvo niveles de DHL normales. En 1964, Zontag (4), observó niveles de DHL en suero muy elevados en algunos pacientes con disgerminoma puro. En 1988, Schwartz y Morris (4), reportaron cuatro pacientes con disgerminoma que presentaron niveles elevados de DHL en suero que correlacionaban con el estadio y el tamaño del tumor.

En conclusión, los valores de DHL parecen tener aumentos importantes en enfermedad neoplásica maligna; sin poder puntualizar la causa certera de la elevación, se ha postulado destrucción celular y por tanto una estrecha relación con la respuesta al tratamiento. Así mismo, no parece existir un consenso sobre el tipo de neoplasias en las que tiene utilidad en el monitoreo de respuesta al tratamiento o en el pronóstico.

II.- ANTECEDENTES:

El Instituto Nacional de Cancerología es una institución paraestatal de referencia que depende de la Secretaría de Salud formando parte de la Coordinación de los Institutos Nacionales de Salud. Está considerada dentro de las Instituciones Hospitalarias de tercer nivel de atención médica cuyas principales funciones, además de la asistencial, son la formación de recursos humanos y la realización de Investigación Básica y Clínica en el área de Oncología.

Los orígenes del Instituto se remontan a los primeros años de la década de los cuarentas. Tras un largo y difícil camino, que se inicia con la localización del Instituto en la calle del Chopo, posteriormente sus instalaciones fueron trasladadas, en el año de 1963, a la Avenida Niños Héroes No. 151, en la colonia Doctores. Para 1980, luego de una intensa labor de planeación, el Instituto estrena las instalaciones que actualmente ocupa en la Av. San Fernando No. 22, en Tlalpan, al sur de la ciudad.

Desde su fundación a la actualidad, el Instituto ha desarrollado un excelente progreso con labores asistenciales dirigidas básicamente a los enfermos de bajos recursos económicos y que padecen neoplasias, habiendo atendido hasta la fecha a más de 120 mil pacientes.

La distribución de casos de neoplasias malignas por topografía general en México de acuerdo al estudio epidemiológico (1993), realizado por la Secretaría de Salud, es en primer lugar el carcinoma de cuello de útero (23%), seguido por las diversas neoplasias malignas de piel (13.4%) incluye melanomas y carcinomas, y en tercer lugar se encuentran los tumores de la mama femenina (11.9%), el resto del porcentaje lo ocupan otras neoplasias menos frecuentes (15)

En la distribución por topografía en el hombre es: piel (17.9%), glándula prostática (14.1%), estómago (6.8%), ganglios linfáticos (6.5%); en el caso de las mujeres son: cuello de útero (35.3%), mama (18.3%), piel (10.8%) y el resto distribuido en neoplasias menos frecuentes (15).

Dentro de los objetivos institucionales se busca encontrar métodos efectivos para diagnosticar, seguir y curar el cáncer. En este trabajo se intenta conocer si la enzima DHL, analito que normalmente se determina en el laboratorio clínico de este hospital, tiene valor en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con cáncer.

En las últimas estadísticas publicadas por el Instituto Nacional de Cancerología en 1992. Se encontró que en primer término encontramos los tumores de cuello de útero (19.96%), seguido por cáncer de mama (16.18%), luego piel (5.06%), y el resto del porcentaje se distribuye en otras patologías menos frecuentes (16).

En el laboratorio del Instituto se realizaron 6420 determinaciones de DHL en 1994, siendo un promedio mensual de 535; de estas, aproximadamente 90 (17%) se encuentran por encima del valor superior de referencia (206 u/l). Así mismo, existe la creencia por algunos médicos, que la elevación de DHL es indicadora de que el paciente tiene una enfermedad maligna hematológica (leucemia o linfoma), sin pensar que existen tumores sólidos en los que la enzima puede estar muy elevada.

III.- OBJETIVOS:

- 1.- Valorar la DHL como marcador tumoral en los diversos tipos de cáncer.
- 2.- Determinar su valor pronóstico en pacientes con cáncer.
- 3.- Ver si tiene relación el incremento de la DHL con el aumento de leucocitos en las leucemias.
- 4.- Correlacionar el grado de diferenciación (agresividad) de los linfomas con el nivel de DHL.
- 5.- Ver en que tipo de cáncer se observan valores de DHL más elevados.

IV.- HIPOTESIS:

- H1: La DHL puede ser utilizada como marcador tumoral ya que se encuentra elevada en ciertos tipos de tumores, su valor fluctúa dependiendo del volumen tumoral y el pronóstico del paciente puede predecirse dependiendo del nivel de la enzima.
- H0: La DHL no puede ser utilizada como marcador tumoral ya que se encuentra elevada en todo tipo de patología tanto tumoral como no tumoral, no depende del volumen de la neoplasia, y por lo tanto, el pronóstico del paciente no puede predecirse a partir del nivel de actividad.

V.- MATERIAL Y METODO:

Estudio retrospectivo longitudinal de 153 pacientes para valorar la importancia de la DHL en pacientes oncológicos. Los criterios de inclusión fueron elevación de la DHL realizada entre enero y mayo de 1994 en el laboratorio del INCAN, y que el paciente haya sido tratado (con expediente clínico) en el Instituto. Los criterios de exclusión DHL normal durante enero a mayo de 1994, o pacientes con DHL elevada pero que no tuvieran expediente clínico en el INCAN.

De los pacientes incluidos en el estudio se revisaron los expedientes para obtener los siguientes datos:

- 1.- Edad
- 2.- Sexo
- 3.- Diagnóstico inicial
- 4.- Patología final (maligna)
- 5.- Estadío
- 6.- Enfermedad hepática
- 7.- Enfermedad cardíaca
- 8.- Pérdida de peso
- 9.- Tratamiento: Radioterapia (RT), Quimioterapia (QT) ó Quirúrgico.
- 10.- Mediciones de DHL previas y hasta 1 año después y su relación con el tratamiento.

La actividad total de la DHL en el suero de los pacientes fué medida con el Sistema de Alta Eficacia ABBOTT SPECTRUM, en donde la DHL presente en el suero cataliza la oxidación del Lactato a piruvato, con reducción concomitante del NAD⁺ a NADH. La tasa de formación de NADH se mide a 340 nm, y es directamente proporcional a la actividad de la DHL de la muestra.

DHL



Los valores de referencia para el laboratorio del INCAN tienen un rango entre 101 y 206 u/l.

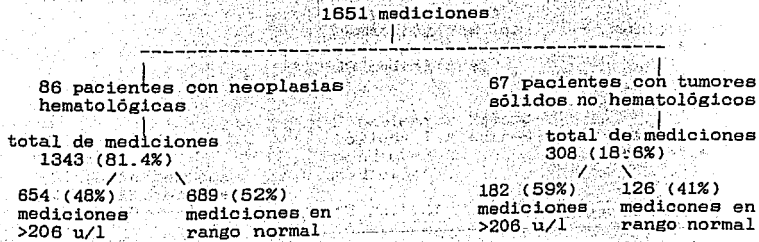
Los datos fueron agrupados en tablas y gráficas (lineal); para valorar la utilidad de la DHL, la sobrevida, la cantidad de determinaciones de la enzima para cada patología, el fracaso o éxito del tratamiento relacionado al aumento o disminución de la concentración de la enzima, la relación de la DHL con leucocitos. Se utilizaron medidas estadísticas y el análisis de las diferencias se determinó con t de student, varianza (ANOVA) y U.Mann-Whitney.

VI.- RESULTADOS.

VI.A.- GENERALIDADES

Se realizaron un total de 1651 determinaciones de DHL en el periodo comprendido entre enero y mayo de 1994. De estas, 1343 (81.4%) fueron de 86 pacientes con padecimientos hematológicos y solamente 654 (48%) mediciones estuvieron por encima del valor superior de referencia. Las restantes 308 (18.6%) mediciones fueron de 67 pacientes con tumores sólidos no hematológicos, de las cuales 182 (59%) estuvieron por encima del valor superior de referencia gráfica 1.

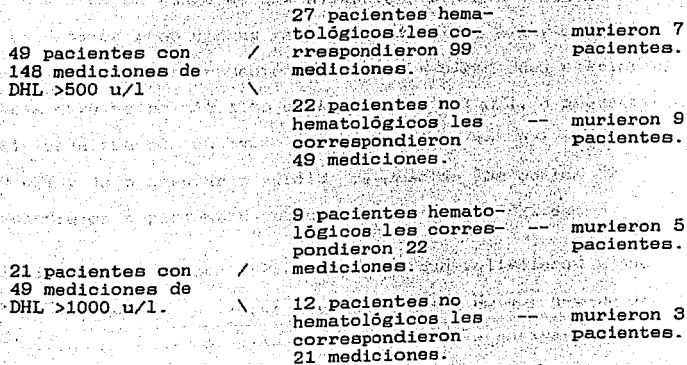
Gráfica 1
Distribución del total de mediciones de DHL de enero a mayo de 1994.



Cuarenta y nueve pacientes presentaron niveles de DHL >500 u/l, con un total de 148 mediciones, de estas, 99 correspondieron a 27 pacientes hematológicos y 49 mediciones a 22 pacientes de tumores sólidos no hematológicos, fallecieron 16 pacientes 7 hematológicos y 9 de tumores sólidos. Veintiún pacientes presentaron niveles de DHL >1000 u/l, con un total de 49 mediciones; 22 de ellas correspondieron a 9 pacientes hematológicos falleciendo 5 de ellos, 21 mediciones fueron para 12 pacientes de tumores sólidos falleciendo 3 pacientes gráfica 2.

GRAFICA 2.

Diagrama de flujo de los pacientes con DHL >500 u/l y >1000 u/l.



Los 153 pacientes presentaron por lo menos un valor de DHL por encima del valor superior de referencia, encontrando un rango de los niveles de la enzima de 22 a 4787 u/l con una media de 289 u/l. Los pacientes tuvieron un rango de edad de 14 a 90 años con una media de 43 años, de los cuales 64 fueron mujeres y 89 hombres. Los pacientes con Síndrome mieloproliferativo y los de mieloma fueron los que presentaron las medias de edad más altas con 67 y 59 años respectivamente, mientras que los de menor edad fueron los pacientes con Sarcoma con una media de 20 años. Doce del total de pacientes presentaron metástasis a hígado, 6 con pérdida de peso cuyos niveles de DHL tuvieron un rango de 292 a 1807 u/l con una media de 844 u/l y 6 sin pérdida de peso con un rango de 344 a 1611 u/l y una media de 1007 u/l, un paciente presentó metástasis a hígado con cardiopatía coronaria cuyo valor más alto de DHL fué de 341 u/l, 3 presentaron isquemia cardíaca con un rango de DHL de 268 a 445 u/l con una media de 330 u/l y 49 presentaron pérdida de peso de los cuales 32 correspondieron a pacientes con neoplasias hematológicas.

En la tabla 1 se presentan los casos que fallecieron y que tuvieron DHL elevada en el periodo de estudio. Nótese que no existe una relación entre la supervivencia y el valor de la enzima ya que solo 10 de 32 pacientes murieron durante el mes que se realizó la medición que resultó más alta. Sin embargo, 17 de 32 pacientes parecen tener peor pronóstico al elevarse la DHL.

TABLA 1.

Lista de Pacientes que fallecieron y su relación de sobrevida con los niveles de DHL.

PATOLOGIA	FECHA Y VALOR (u/l) + ALTO DE DHL	FECHA DE FALLECIMIENTO	SOBREVIDA
ADENOS.			
ovario	6/11/92 (692)*	31/12/94	2.2 años
mama	3/05/94 (363)	8/05/94	3 días
renal	18/04/94 (765)*	12/05/94	1 mes
pulmón	9/03/94 (494)*	30/07/94	4 meses
SARCOMAS			
rabdos	1/03/94 (2796)*	31/03/94	1 mes
osteogénicos	4/04/94 (580)*	5/04/94	1 día
	15/03/94 (1300)*	28/12/94	9 meses
otros	4/04/94 (242)	16/02/95	10 meses
	18/05/94 (286)	4/09/94	4 meses
NEURAL ECTOD.			
cél. pequeñas	27/05/94 (671)*	3/07/94	1 mes
melanoma	19/07/94 (373)	2/09/94	1.5 meses
EPIDERMÓIDE	11/03/94 (287)	15/10/94	7 meses
GERMINALES			
sem. puro	27/04/94 (918)	31/05/94	1 mes
	2/08/94 (907)	29/12/94	4 meses
sem. mixto	25/07/94 (2930)*	1/08/94	1 semana
LINFOMAS			
alto grado	4/04/94 (4665)*	2/05/94	1 mes
	10/04/94 (381)	8/06/94	2 meses
	28/05/94 (274)	19/09/94	4 meses
	21/04/94 (317)	24/04/94	3 días
medio grado	25/01/95 (1719)*	30/01/95	5 días
E.H.	23/03/94 (236)	4/07/94	3.5 meses
	8/04/94 (673)	9/04/94	1 día
L. no CLASIF.			
células T	22/03/94 (324)	23/04/94	1 mes
otros	6/04/94 (276)	27/04/94	21 días
MIELOMA	6/01/92 (241)	29/04/94	2.4 años
LGC	12/05/94 (1595)*	4/06/94	1 mes
	27/06/94 (903)	17/09/94	3 meses
LLA	28/03/94 (418)	29/03/94	1 día
	6/06/94 (2909)*	21/06/94	20 días
	23/06/94 (1221)*	30/06/94	1 semana
	1/02/94 (367)	7/02/94	6 días
OTRAS LEUC.	13/06/94 (431)*	27/07/94	1.5 meses

* Pacientes que presentaron el nivel de DHL más elevado dentro de su misma patología.

VI.B. LINFOMAS NO HODGKIN (LNH)

Los Linfomas No Hodgkin (LNH) se clasifican en: alto grado, grado intermedio y bajo grado. De acuerdo a la tabla 2, podemos observar que los de alto grado presentan la media más alta de DHL.

TABLA 2.
Rangos (u/l) de los niveles de DHL en pacientes con LNH.

GRADO	TOTAL PAC.	VALOR MINIMO	VALOR MAXIMO	MEDIA	# DE PACIENTES FALLECIDOS
ALTO	17	57	4665	313	4
MEDIO	12	73	1719	215	1
BAJO	4	68	659	197	0

Fueron un total de 33 pacientes a los cuales se realizó un total de 600 determinaciones de DHL durante toda su enfermedad, de las cuales 259 (43.1%) estuvieron por encima del valor superior de referencia. El rango fué de 57 a 4665 u/l con una media de 240 u/l. De las determinaciones por encima de 206 u/l, 127 fueron de pacientes con LNH de alto grado, 108 para aquellos de grado intermedio y 24 para bajo grado.

Estadísticamente se analizó si el valor de la DHL podría predecir el grado histológico de los LNH, al comparar entre grupos la diferencia de las medias no fué estadísticamente significativa ($P=0.08$). Se juntó el grupo de grado intermedio y bajo grado contra el de alto grado y aún así, la diferencia entre las medias no fué significativa ($p=0.075$).

VI.B.1. LINFOMA NO HODGKIN DE ALTO GRADO

TABLA 3.
Listado de pacientes con LNH de alto grado y la correlación de DHL por arriba de 206 u/l.

Caso	Mediciones de DHL >206 u/l	total de / mediciones	(%)	Valor más alto
1	6/21		28	259
2	14/14		100	4665
3	4/17		23	381
4	7/14		50	445
5	8/13		61	535
6	1/1		100	557
7	1/2		50	274
8	18/43		37	617
9	6/10		60	314
10	10/17		59	322
11	12/27		44	388
12	9/12		75	404
13	6/7		86	329
14	6/8		75	317
15	5/27		18	455
16	5/8		62	282
17	11/23		48	1671
total 17	127/264		48	4665

Del total de pacientes, 9 recibieron tratamiento combinado de quimioterapia (QT) y radioterapia (RT). El restante recibieron QT, RT, ó autotransplante de células tallo de sangre periférica y un paciente ningún tipo de tratamiento. Cuatro pacientes fallecieron después de 3 días, 1, 2 y 4 meses. Uno de ellos presentó la DHL más elevada (paciente 2), dos fueron HIV positivo (pacientes 7 y 14). Se les realizó un total de 264 de las cuales 127 (48%) estuvieron por arriba del valor superior de referencia.

VI.B.2. LINFOMAS NO HODGKIN DE GRADO INTERMEDIO

TABLA 4.
Listado de pacientes con LNH de grado intermedio y la correlación de la DHL por arriba de 208 u/l.

Caso	Mediciones de DHL >208 u/l	total de / mediciones	(%)	Valor más alto
1	8/21		38	286
2	14/45		32	1719
3	14/28		50	571
4	3/14		21	433
5	2/15		13	229
6	7/21		33	294
7	8/14		57	403
8	6/22		27	314
9	11/28		42	575
10	4/12		33	337
11	19/27		70	376
12	12/17		70	278
total 12	108/282		41	1719

Del total de pacientes 3 recibieron tratamiento combinado de QT y RT, de los cuales el paciente 2 presentó la DHL mas alta y falleció a los 5 dias. Los nueve restantes fueron tratados con QT. Se les realizaron un total de 262 determinaciones de DHL de las cuales 108 (41%) estuvieron por encima del valor superior de referencia.

VI.B.3. LINFOMAS NO HODGKIN DE BAJO GRADO

TABLA 5.
Listado de pacientes con LNH de bajo grado y su correlación de DHL por arriba de 208 u/l.

Caso	Mediciones de DHL >208 u/l	total de / mediciones	(%)	Valor más alto
1	6/14		43	277
2	5/10		50	284
3	10/33		30	659
4	3/17		18	283
total 3	24/74		32	65

Estos cuatro pacientes fueron tratados con QT y RT. Se les realizó un total de 74 determinaciones de DHL de las cuales 24 (32%) estuvieron por encima del valor superior de referencia.

VI.C. ENFERMEDAD DE HODGKIN.

En la tabla 6 presentamos 11 casos con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin (EH). Como se puede observar todos tuvieron niveles de DHL ligeramente elevada de 206 a 350 u/l con excepción de dos cuyo valor fué arriba de 500 u/l (873 y 963 u/l).

 TABLA 6.
 Lista de pacientes con EH para obtener la utilidad de la DHL.

Caso	Mediciones de DHL >206 u/l	total de / mediciones	(%)	Valor más alto
1	4/20		20	236
2	8/8		100	673
3	2/9		22	224
4	14/17		82	353
5	1/7		14	208
6	20/24		83	963
7	10/22		45	263
8	1/4		25	261
9	3/3		100	279
10	3/5		60	313
11	9/18		50	305
total 11	75/137		55	963

Nueve de los pacientes recibieron como tratamiento QT, el caso número 5 recibió QT y autotransplante de células tallo, al paciente 11 se le dió QT y RT. Dos pacientes fallecieron uno al día siguiente de la medición con valor más elevado y el segundo después de mes y medio. Los niveles de DHL en suero tuvieron un rango de 22 a 963 u/l con una media de 224 u/l. Se les realizaron un total de 137 determinaciones de DHL de las cuales 75 (55%) estuvieron por encima del valor superior de referencia.

VI.D. LINFOMAS NO CLASIFICABLES

Encontramos 11 casos que tuvieron diagnóstico de Linfoma, sin embargo, no fué posible clasificarlos histopatológicamente. Para los fines de este trabajo se dividieron en extranodales, de células T y otras variedades.

TABLA 7.

Lista de pacientes con linfoma no clasificable y su correlación de DHL por arriba de 206 u/l.

Caso	Mediciones de DHL >206 u/l	total de mediciones	(%)	Valor más alto
EXTRANODALES				
1	1/11		9	452
2	1/22		5	252
3	8/18		44	772
CELULAS T				
4	3/15		20	324
5	2/2		100	4787
OTROS				
6	5/20		25	444
7	3/6		50	370
8	1/1		100	278
9	13/27		48	427
10	7/11		64	325
11	9/18		50	305
total 11	53/151		35	4787

Todos los pacientes recibieron tratamiento combinado de QT y RT, falleciendo los pacientes 4 y 8 a los 30 y 21 días respectivamente. Los niveles de DHL en suero tuvieron un rango de 32 a 4787 u/l con una media de 316 u/l. Se les realizaron un total de 151 determinaciones de DHL de las cuales 53 (35%) estuvieron por encima del valor superior de referencia.

VI.E. MIELOMAS

Los tres primeros pacientes recibieron como tratamiento QT y RT, falleciendo el paciente 3 a los 4 meses. El paciente 4 tuvo diagnóstico de plasmocitoma, esto es una colección maligna de células plasmáticas en un solo sitio y no recibió tratamiento. Los niveles de DHL en suero tuvieron un rango de 80 a 391 u/l con una media de 193 u/l. Se realizaron un total de 51 determinaciones de DHL de las cuales 17 (33%) estuvieron por encima del valor superior de referencia.

TABLA 8.
Lista de pacientes con mieloma y su correlación con DHL por arriba de 206 u/l.

Caso	Mediciones de DHL >206 u/l	total de / mediciones	(%)	Valor más alto
1	8/22		36	258
2	5/12		42	261
3	1/14		7	241
4	3/3		100	391
total 4	17/51		33	391

VI.F. LEUCEMIAS.

Se tuvieron 14 pacientes con Leucemia Granulocítica Crónica (LGC), 8 con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), 3 con otras variedades de leucemias y 2 síndromes mieloproliferativos. Se les realizaron un total de 404 determinaciones de DHL de las cuales 250 (62%) estuvieron por encima del valor superior de referencia. Es interesante notar que de los primeros tres grupos la LGC es la que presenta la media de DHL más alta (346 u/l), así mismo, es la patología que presenta el porcentaje (73%) más alto de pacientes con mediciones por arriba del valor de referencia.

TABLA 9.
Lista de pacientes con leucemias y su correlación con DHL por arriba de 206 u/l.

Caso	Mediciones de DHL >206 u/l / total de mediciones	(%)	Valor más alto
LGC			
1	2/2	100	767
2	16/22	73	695
3	21/31	68	1042
4	8/9	89	319
5	4/4	100	711
6	23/35	66	1595
7	8/16	50	903
8	14/16	87	866
9	15/16	94	911
10	12/20	60	1047
11	2/3	67	455
12	28/32	87	535
13	12/18	67	651
14	2/6	33	388
LLA			
1	1/1	100	418
2	5/9	56	2909
3	1/7	14	210
4	9/17	53	428
5	3/6	50	1221
6	5/23	22	499
7	1/2	50	367
8	1/11	9	209
Otras Leucemias			
1	6/17	35	283
2	3/15	20	431
3	12/26	42	239
Síndromes Mieloproliferativos			
1	2/5	40	287
2	35/35	100	790
total 27	250/404	62	2909

De los pacientes con LGC, 12 fueron tratados con QT, el caso 6 a base de QT y RT; y el paciente 1 no recibió ningún tipo de tratamiento, los pacientes 4, 7, 11 y 13 presentaron cromosoma Ph+, falleciendo el paciente 7 a los 3 meses. Además el paciente que

presento la DHL mas elevada falleció después de 1 mes. Se encontró un rango de DHL de 62 a 1595 u/l con una media de 346 u/l. Se les realizó un total de 230 determinaciones de DHL de las cuales 167 (73%) estuvieron por arriba del valor superior de referencia.

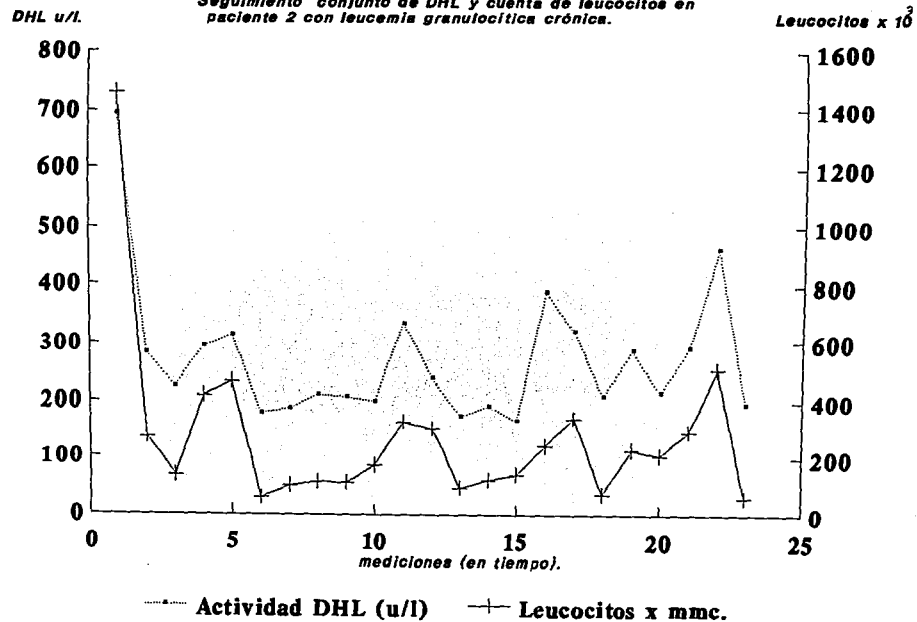
En el caso de las leucemias vemos que hay correlación entre el número de leucocitos y los niveles de DHL en la leucemia granulocítica crónica. En la gráfica 3 que corresponde al paciente 2 con LGC se observa que la DHL es directamente proporcional con el número de leucocitos y cuando se pierde esta relación el paciente muere. En la gráfica 4 que corresponde al paciente 7 con LGC existió el momento en que los niveles de DHL siguieron aumentando, mientras que los valores de leucocitos se mantuvieron cerca de cero, este fué el paciente que presentó el valor de DHL más alto (tabla 9).

Los pacientes 2,4,5 y 8 con LLA, recibieron tratamiento a base de QT y RT, el caso 3 QT, y los otros dos pacientes 1 y 7 ningún tipo de tratamiento. Los casos 1,2,5 y 7 fallecieron después de 1,20,7 y 6 días respectivamente. Los pacientes 2 y 5 presentaron la DHL más alta. Se encontró un rango de DHL de 40 a 2909 u/l con una media de 290 u/l. Se realizaron un total de 76 determinaciones de DHL de las cuales 26 (34%) estuvieron por arriba del valor superior de referencia.

De los pacientes con otros tipos de leucemias, el primer paciente tuvo una Leucemia Mielocítica Aguda (LMA) M4 y recibió como tratamiento QT y trasplante de médula ósea (TAMO). El segundo paciente es una anemia aplásica severa y tuvo trasplante alogénico de células tallo, este paciente falleció después de mes y medio. El

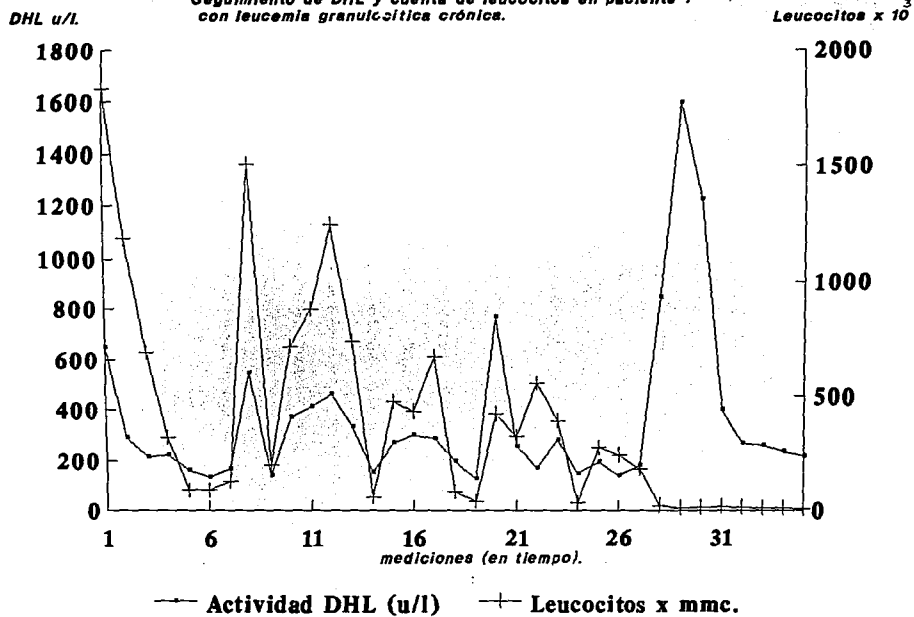
GRAFICA 3.

Seguimiento conjunto de DHL y cuenta de leucocitos en paciente 2 con leucemia granulocítica crónica.



GRAFICA 4.

Seguimiento de DHL y cuenta de leucocitos en paciente 7 con leucemia granulocítica crónica.



tercer paciente es una Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) y recibió como tratamiento QT. Los niveles de DHL en suero tuvieron un rango de 75 a 431 u/l con una media de 192 u/l. A este grupo heterogéneo de pacientes se les realizaron un total 56 determinaciones de las cuales 20 (34%) estuvieron por arriba del valor superior de referencia.

Los 2 pacientes con síndrome mieloproliferativo recibieron como tratamiento QT, ellos tuvieron un rango de DHL en suero de 26 a 790 u/l con una media de 396 u/l. Se les realizaron un total de 40 determinaciones de DHL de las cuales 37 (92%) estuvieron por arriba del valor superior de referencia.

VI.G. ADENOCARCINOMAS

Para nuestro estudio separamos a los adenocarcinomas en carcinoma epitelial de ovario, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de pulmón, cáncer de colon y otros.

Fueron un total de 29 pacientes con adenocarcinomas, a los que se les realizaron 126 determinaciones de DHL, de las cuales 78 (62%) estuvieron por arriba del valor superior de referencia. Se encontró un rango de 30 a 1807 u/l con una media de 324 u/l.

LISTA DE PACIENTES CON ADENOCARCINOMAS Y SU CORRELACION CON DHL POR ARRIBA DE 206 U/L.

Caso	Mediciones de DHL >206 u/l	total de mediciones	(%)	Valor más alto
Ovario				
1	2/6	33	33	284
2	2/3	67	67	311
3	5/7	71	71	696
4	4/10	40	40	341
5	1/2	50	50	238
6	3/5	60	60	227
7	9/10	90	90	353
Mama				
1	1/1	100	100	216
2	1/1	100	100	363
3	1/6	17	17	465
4	1/1	100	100	266
Renal				
1	1/6	17	17	218
2	1/3	33	33	352
3	16/17	94	94	765
Pulmón				
1	3/5	60	60	246
2	6/6	100	100	494
Cólon				
1	1/3	33	33	227
2	1/7	14	14	344
3	1/1	100	100	241
4	1/2	50	50	1172
5	2/4	50	50	292
6	1/5	20	20	217
Otros				
1	1/1	100	100	1807
2	3/3	100	100	472
3	1/1	100	100	271
4	1/1	100	100	897
5	1/1	100	100	476
6	3/3	100	100	1456
7	2/2	100	100	1033
8	3/4	75	75	1033
total	29	78/126	62	1807

En cuanto a los carcinomas epiteliales de ovario todas las pacientes recibieron como tratamiento QT, falleciendo únicamente la paciente que presentó el nivel de DHL más elevado, siendo el evento después de 2.2 años de vida. Los niveles de la DHL tuvieron un rango de 108 a 696 u/l con una media de 245 u/l. Se les realizaron un total de 43 determinaciones de DHL de las cuales 26 (60%) estuvieron por arriba del valor superior de referencia.

En cuanto a los cánceres de mama, las primeras tres pacientes recibieron como tratamiento QT y RT, la otra paciente recibió QT. La paciente 2 falleció a los 3 días. Los niveles de la DHL tuvieron un rango de 125 a 465 u/l con una media de 224 u/l. Se les realizaron 9 determinaciones de DHL de las cuales 4 (44%) estuvieron por encima del valor superior de referencia.

Para los adenocarcinomas renales tuvimos que el primer paciente recibió quimioterapia, el segundo QT y RT, el tercero RT. Este último presentó la DHL más elevada y falleció después de 1 mes. Los niveles de DHL en suero tuvieron un rango de 131 a 765 u/l con una media de 346 u/l. Se les realizaron un total de 26 determinaciones de DHL de las cuales 18 (69%) estuvieron por encima del valor superior de referencia.

Los pacientes con adenocarcinoma de pulmón fueron tratados con QT, falleciendo el paciente que presentó la DHL más elevada a los 4 meses. Los niveles de DHL tuvieron un rango de 134 a 494 u/l con una media de 290 u/l. Se les realizaron 11 determinaciones de DHL encontrándose 9 (82%) por arriba del valor superior de referencia.

En lo que se refiere a los pacientes con cáncer de cólon, a los pacientes 1,2,4 y 6 se les aplicó QT, los demás recibieron QT y RT, los niveles de DHL tuvieron un rango de 30 a 1172 u/l con una media de 218 u/l. Estos pacientes tuvieron 22 determinaciones de DHL, y 7 (32%) estuvieron por encima del valor de referencia.

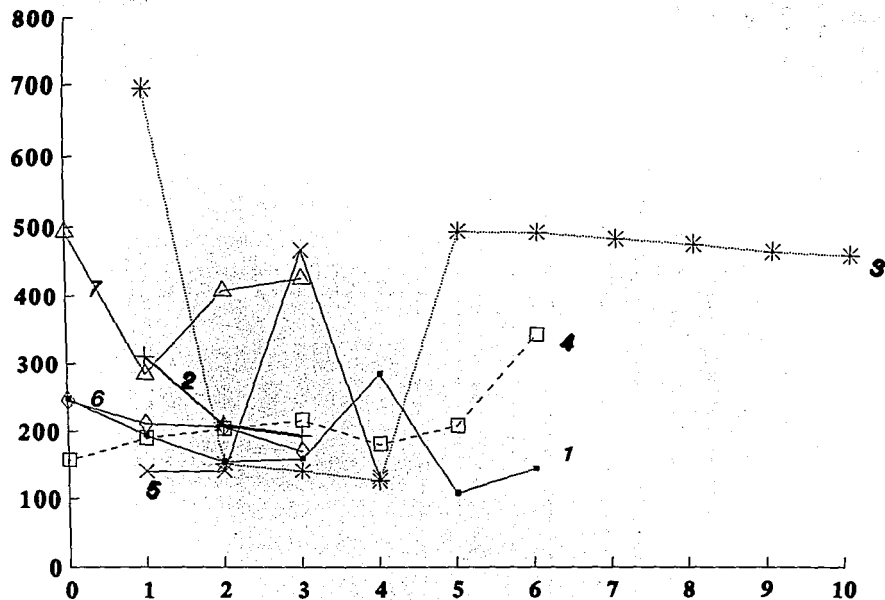
Los pacientes llamados "Otros" correspondieron a los siguientes diagnósticos: caso 1 cáncer metastásico a tiroides, caso 2 con cáncer abdominal con primario desconocido, caso 3 cáncer epíplon, caso 4 cáncer de endometrio, caso 5 colangiocarcinoma, caso 6 hepatocarcinoma poco diferenciado y caso 7 cáncer de próstata. Los casos 2,3,5 y 6 fueron tratados con QT, el paciente 7 con QT y RT, y los demás pacientes no recibieron ningún tipo de tratamiento. Los niveles de DHL tuvieron un rango de 195 a 1807 u/l con una media de 623 u/l. Catorce (93%) de los 15 exámenes de DHL realizados se encontraban por arriba del valor de referencia.

Del total de pacientes con adenocarcinoma, en siete fue posible correlacionar el tratamiento (quimioterapia), con los niveles de DHL en suero. El seguimiento de la DHL a lo largo del tiempo en estos pacientes se presenta en la gráfica 5 y se muestra que los niveles de DHL descienden con la quimioterapia, a excepción del paciente 3 quien presentó el valor más alto y donde los niveles se mantuvieron elevados y posteriormente falleció. Los 22 casos restantes no fueron seguidos con DHL, ya que en ellos existen mediciones aisladas de la enzima.

GRAFICA 5.

Seguimiento de la medición de DHL en 7 pacientes con adenocarcinomas.

actividad de DHL u/l.



Nota: pacientes 1,2,3,4 son de ovárico, 5 de mama, 6,7 de pulmón. Fallecieron los pacientes 3 y 7 con una sobrevivida de 2.2 años y 4 meses respectivamente.

dosis (cada 20 días).

WAM95

VI.H. S A R C O M A S

Para nuestro estudio se separaron en rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial, osteosarcoma y otros, esto se debió a que fueron con estos diagnósticos con los que se presentaron el mayor número de casos.

Fueron un total de 12 pacientes, se les realizaron 40 determinaciones de DHL, de las cuales 25 (62%) estuvieron por arriba del valor superior de referencia. Los valores de DHL en suero tuvieron un rango de 88 a 2796 u/l con una media de 371 u/l.

TABLA 11.
Lista de pacientes con sarcoma y su correlación con DHL por arriba de 206 u/l.

Caso	Mediciones de DHL >206 u/l	total de / mediciones	(%)	Valor más alto
Rabdomiosarcoma				
1	1/4	25	25	374
2	2/5	40	40	227
3	4/4	100	100	2796
Sinovial				
1	2/4	50	50	343
2	3/5	60	60	245
Osteogénicos				
1	3/7	43	43	580
2	2/2	100	100	215
3	3/4	75	75	1300
Otros				
1	2/2	100	100	242
2	2/2	100	100	794
3	1/1	100	100	252
4	5/5	100	100	286
total	12	25/40	62	2796

A los tres pacientes con rhabdomyosarcoma se les trató con excisión total del tumor, además de recibir QT y RT. El paciente que presentó el valor de DHL más elevado falleció después de 1 mes. Los valores de DHL en suero tuvieron un rango de 88 a 2796 u/l con una media de 577 u/l. Un total de 13 determinaciones de DHL, 7 (54%) de ellas por encima de 206 u/l.

Los dos pacientes con sarcoma sinovial recibieron como tratamiento QT. Los niveles de DHL tuvieron un rango de 160 a 343 u/l con una media de 227 u/l. Fueron 9 determinaciones de DHL, 5 (55%) estuvieron por encima del valor superior de referencia.

En cuanto a los pacientes con sarcoma osteogénico el 1 y 2 recibieron tratamiento combinado de QT y RT. El paciente 3 recibió QT. Los dos pacientes que presentaron los valores más elevados de DHL fallecieron, el primero después de 1 día y el otro a los 9 meses. Los niveles de DHL en suero tuvieron un rango de 130 a 1300 u/l con una media de 352 u/l. Tuvieron 13 determinaciones de DHL y 8 (61%) estuvieron por encima del valor superior de referencia.

En relación a los "Otros" sus diagnósticos fueron: caso 1 sarcoma de kaposi, caso 2 con sarcoma retroperitoneal, caso 3 con lipoma gigante del adulto y caso 4 con tumor mixto Mulleriano. Los pacientes 1 y 4 recibieron como tratamiento QT, y fallecieron a los 10 y 4 meses respectivamente. Los otros dos pacientes no recibieron ningún tipo de tratamiento y no regresaron para su seguimiento. Los niveles de DHL en suero tuvieron un rango de 238 a 794 u/l con una media de 329 u/l. Se les realizaron 10 determinaciones de DHL, 10 (100%) estuvieron por encima del valor superior de referencia.

VI.I. TUMORES DE ORIGEN NEURO-ECTODERMICO

Estos se clasifican para su estudio y tratamiento en tumores de células pequeñas, ependinoma y melanoma. Fueron un total de 4 pacientes a los cuales se les realizaron un total de 19 determinaciones de DHL en suero, en donde 12 (63%) de ellas estuvieron por arriba del valor superior de referencia; los niveles de DHL en suero tuvieron un rango de 90 a 671 u/l con una media de 273 u/l.

TABLA 12.
Lista de pacientes con tumores ectodérmicos y su correlación con DHL por arriba de 206 u/l.

Caso	Mediciones de DHL >206 u/l	total de / mediciones	(%)	Valor más alto
Células pequeñas				
1	5/12		42	268
2	3/3		100	671
Ependinoma				
1	1/1		100	300
Melanoma				
1	3/3		100	373
total 4	12/19		63	671

En cuanto a los pacientes de tumores de células pequeñas, al primer paciente se le trató con QT, RT y trasplante de células estaminales, el segundo recibió QT, este fué el que presentó el valor de DHL más elevado y falleció después de 1 mes. Los niveles de DHL en suero tuvieron un rango de 90 a 671 u/l con una media de 260 u/l. Se les realizaron 15 determinaciones de DHL, 8 (53%) de ellas estuvieron por encima del valor superior de referencia.

El paciente con ependinoma recibió como tratamiento RT, el se ha mantenido estable, y hasta el momento ya no ha tenido determinaciones de DHL.

En relación al paciente con melanoma fué tratado con QT, falleció después de mes y medio, y sus valores de DHL en suero tuvieron un rango de 281 a 373 u/l con una media de 327 u/l.

VI.J. CARCINOMA EPIDERMÓIDE

Los pacientes con carcinoma epidermoide tuvieron neoplasia en hipofaringe, antro maxilar izquierdo, región cervical alta, pulmón y de células transicionales de vejiga. Los primeros 4 casos recibieron tratamiento combinado de QT y RT, falleciendo el paciente 3 a los 7 meses, el paciente número 5 recibió QT. Los niveles de DHL en suero tuvieron un rango de 34 a 416 u/l con una media de 244 u/l. Se les realizaron un total de 24 determinaciones de DHL de las cuales 16 (66.6%) estuvieron por arriba del valor superior de referencia.

TABLA 13.
Lista de pacientes con carcinoma epidermoide y su correlación de DHL por arriba de 208 u/l.

Caso	Mediciones de DHL >208 u/l	total de / mediciones	(%)	Valor más alto
1	3/7		43	416
2	2/2		100	412
3	1/2		50	287
4	7/7		100	357
5	3/6		50	242
total 5	16/24		67	416

VI.K. TUMORES GERMINALES

Desde el punto de vista clínico patológico, los tumores germinales se dividen en dos grupos básicos: Seminomas y tumores germinales no Seminomatosos. De acuerdo al grado de enfermedad se denominan estadio I, II, III Y IV. La DHL se midió en 9 pacientes con seminoma y en 8 con tumores germinales no seminomatoso.

En nuestro grupo de pacientes a 10 se les estadificó, encontrando 3 con estadio II con una media de DHL de 825 u/l, 5 pacientes con estadio III con una media de 617 u/l y 2 con estadio IV con una media de 592 u/l.

Son 17 pacientes con 99 determinaciones de DHL de las cuales 51 (51.5%) estuvieron por arriba del valor superior de referencia. Los niveles de DHL en suero tuvieron un rango de 89 a 2930 u/l con una media de 449 u/l.

TABLA 14.
Correlación de DHL por arriba de 206 u/l en pacientes con tumores germinales.

Caso	Mediciones de DHL >206 u/l	total de / mediciones	(%)	Valor más alto
Seminomas				
1	2/5		40	892
2	1/4		25	1259
3	8/8		100	243
4	1/4		25	273
5	8/11		73	1304
6	3/4		75	918
7	2/5		40	907
8	1/1		100	209
9	1/8		17	365
No seminomas				
1	3/6		50	292
2	2/2		100	253
3	1/5		20	286
4	1/6		17	1052
5	9/12		75	2930
6	2/6		33	232
7	4/7		57	1611
8	2/7		28	1431
total	17	51/99	52	2930

Los pacientes con seminoma puro 1,2,3,4,5,6 y 9 recibieron como tratamiento QT y orquitectomía a excepción del caso 9 que se trató de un disgerminoma (ya que es la misma patología pero en mujer) por lo que tuvo extirpación total del tumor, el paciente 7 recibió QT, RT y orquitectomía, el paciente 8 recibió RT y orquitectomía. Fallecieron los pacientes 6 (al mes) y 7 (a los 4 meses). Los niveles de DHL en suero tuvieron un rango de 89 a 1304 u/l con una media de 389 u/l. Tuvieron 48 determinaciones de DHL, 27(56%) de ellas estuvieron por arriba de 206 u/l.

Los pacientes 1,4,5,8 y 7 con tumores germinales no seminomatosos recibieron como tratamiento QT y orquitectomía, al paciente dos se le realizó orquitectomía, al tres se le aplicó QT, el caso 8 recibió QT, RT y orquitectomía. El paciente que presentó la DHL más elevada falleció después de 1 semana. Los niveles de la DHL en suero presentaron un rango de 127 a 2930 u/l con una media de 529 u/l. Se les realizaron 51 determinaciones de DHL encontrándose 24(47%) de ellas por encima del valor superior de referencia.

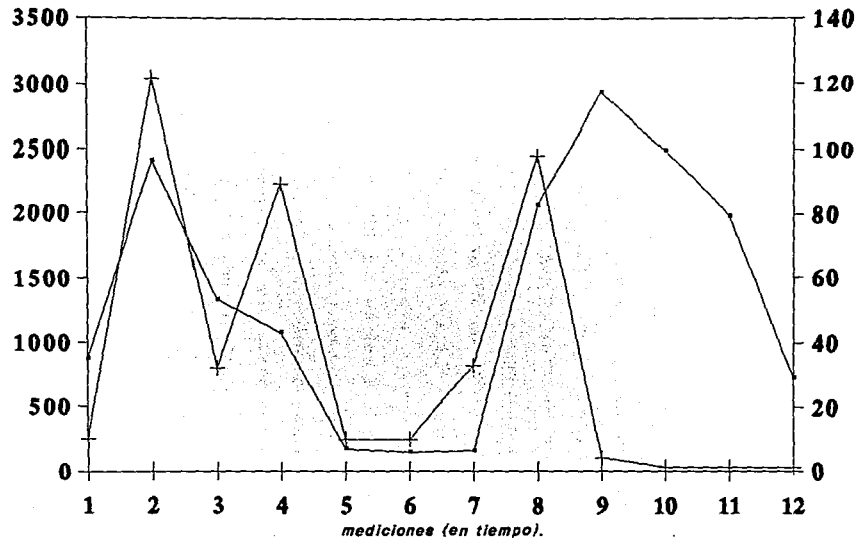
En el caso de los pacientes con tumores germinales se correlacionaron los niveles de DHL con el número de leucocitos, aunque no se encontró una leucocitosis. Encontramos un paciente, gráfica 6, que presentó los niveles de DHL más elevados, con una ligera elevación de los leucocitos que al final bajaron casi a cero, falleciendo el paciente una semana después.

GRAFICA 6.

Seguimiento de DHL y cuenta leucocitaria en paciente 6 con tumor germinal no seminomatoso.

DHL u/l.

Leucocitos x 10³



—●— Actividad DHL (u/l) —+— Leucocitos x mmc.

WAAM85

VII. DISCUSION.

En realidad existen pocos trabajos donde se estudia la relación entre la DHL y cáncer, pero lo que sí está muy bien definido es la importancia de esta enzima en enfermedad cardíaca. Por esta razón, el objetivo de nuestro trabajo fue buscar una correlación de la DHL con cáncer. En este espacio haremos una comparación entre lo encontrado por otros autores y lo que nosotros obtuvimos.

Grannoulaki en 1989 realizó un estudio parecido al nuestro, aunque no muy explícito ya que no menciona que datos tomó en cuenta para la selección de pacientes con neoplasias, de tal manera que al determinarles los niveles de DHL en suero encontró una media de 304 u/l. Cincuenta y seis (44%) de los 127 pacientes que el estudio tuvieron una actividad que excedía los 250 u/l y 7 pacientes presentaron niveles de DHL por encima de 1000 u/l (9). En nuestro grupo de 153 pacientes, encontramos una media de 290 u/l, que es muy similar a lo descrito por Grannoulaki, pero, encontramos 127 (83%) del total de pacientes que tuvieron actividad superior a 250 u/l y 21 (13.7%) pacientes con niveles superiores a 1000 u/l. Nuestro mayor número de casos con DHL arriba de 1000 u/l puede deberse a que en México los pacientes tienden a buscar tratamiento médico cuando la enfermedad está muy avanzada.

Los trabajos de Hill y Levi (3) y Schwartz (4) correlacionan la cuantificación sérica de DHL con el tamaño ó peso del tumor en casos de linfomas y tumores testiculares, poniendo énfasis de que entre más avanzada la enfermedad más alto es el valor de DHL. En nuestro

estudio se encontró una correlación entre la leucocitosis y la cantidad de DHL en los pacientes con leucemia, sin embargo, este no parece ser el caso en los tumores sólidos, incluyendo los linfomas. Nuestra experiencia en el caso de tumores testiculares es diferente a la de otros autores (3,4) en donde no encontramos una correlación entre el volumen tumoral y DHL ya que en los casos con estadio clínico II obtuvimos una media de DHL más alta que en los estadio III y IV respectivamente.

Por otra parte nosotros si observamos que la media de DHL en los pacientes con linfoma de alto grado era mayor que en los de grado intermedio y bajo grado; sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, probablemente debido a que existieron pacientes con niveles bajos de la enzima de LNH de alto grado. Nosotros pensamos que la correlación del nivel de DHL está dada con el grado de diferenciación del tumor, es decir, entre más diferenciado es más cercano al valor normal, conforme se indiferencia el tumor, existe mayor probabilidad de tener DHL aumentada.

El Dr. By Ching-Hon Pui (8), hizo un estudio con pacientes con LLA en donde encontró que los niveles de la DHL en suero tuvieron un rango de 97-6595 u/l con una media de 547 u/l, lo cual difiere de nuestros datos donde el rango fué de 40-2909 u/l con una media de 290 u/l; tomando en cuenta que el número de pacientes utilizado para cada trabajo es muy diferente.

Nosotros encontramos que los pacientes con linfomas (alto grado) fueron los que presentaron los valores más altos seguidos muy de cerca de las leucemias como la LLC ya con valores más moderados encontramos la LLA, SARCOMAS, TUMORES GERMINALES y por último las LGC, ADENOCARCINOMAS y el resto de las demás carcinogénesis; lo cual contrasta un poco con lo descrito por Hicks (3), en donde dice que los valores más elevados corresponden a la LGC y que los linfomas nos muestran valores moderados. Ahora si ponemos como partida las medias encontramos que las más altas las encontramos en TUMORES GERMINALES, SARCOMAS, LGC y ADENOCARCINOMAS, y por el contrario las medias más bajas fueron de los LNH y LLA.

Awais (2) y Chow SN (7), realizaron un estudio en carcinoma de ovario en donde encontraron una media de DHL 876 u/l. Concluyeron que la determinación de esta enzima es importante para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad, con lo cual estamos de acuerdo, ya que nuestros pacientes reaccionaron al tratamiento a excepción de una paciente que presentó los niveles más altos y que nunca descendieron y murió (gráfica 2). En lo que diferimos es en cuanto a la media de DHL porque la encontrada por nosotros fué de 245 u/l.

Van Dem Brande (12) hizo un estudio con pacientes con carcinoma de pulmón, y encontró que el 41 % de los pacientes tuvieron valores de DHL elevados y concluyó que no era muy clara la utilidad de la

determinación de esta enzima para esta patología. Nosotros tuvimos dos pacientes que presentaron valores elevados de DHL, pero con el tratamiento los valores de un paciente descendieron y los del otro no sin embargo, este último falleció (gráfica 2).

En nuestro trabajo tuvimos una paciente con disgerminoma la cual no se estadificó, y presentó valores de DHL ligeramente elevados 365 u/l el máximo. En la literatura Pressley (4) presenta una paciente con disgerminoma estadio III C cuyo valor más alto fué 8653 u/l. Estos dos casos nos enseñan que el disgerminoma cursa con DHL elevada, queda por confirmar si es de utilidad en el seguimiento de estas pacientes.

No se encontró en la literatura un trabajo el cual nos sirviera como parámetro para compararlo con lo encontrado en este estudio en relación a la utilidad de la DHL. Nosotros observamos que a los pacientes a los que se les sigue con DHL son los hematológicos, sin embargo, nuestros datos demuestran que no es la única patología neoplásica en la que se eleva dicha enzima. De hecho en nuestra Institución los pacientes en los que tuvimos con mayor frecuencia una elevación fueron los pacientes con tumores sólidos no hematológicos. Así mismo, se vió que los casos con elevaciones arriba de 1000 u/l se reparten en las diversas patologías. Esto va en contra de la creencia en el INCan de que la DHL se eleva de una manera significativa solamente en pacientes hematológicos.

VIII. CONCLUSIONES.

- 1.- Con este trabajo concluimos que la enzima deshidrogenasa láctica (DHL) no puede ser usada como marcador tumoral específico ya que son muchas las patologías neoplásicas por la que puede encontrarse aumentada.
- 2.- En la LGC los niveles de DHL están relacionados con la cantidad de leucocitos en sangre periférica por lo que puede ser usada para el seguimiento de estos pacientes.
- 3.- No podemos considerar el valor de la DHL como pronóstico, para los diferentes tipos de cáncer, ya que no existe correlación entre un nivel elevado de DHL y el fallecimiento del paciente.
- 4.- Los valores más elevados de DHL se encuentran en los LNH de alto grado y en los pacientes con tumores sólidos como sarcomas y tumores germinales.
- 5.- La determinación de la DHL es tan importante en las patologías hematológicas como en los tumores sólidos.
- 6.- A los pacientes hematológicos es a los que se les pide con mayor frecuencia la determinación de DHL en el INCAN, pero, con menor utilidad ya que en los tumores sólidos no hematológicos el porcentaje de mediciones elevadas es mayor que en las leucemias.

IX. BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Diagnóstico y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio. Todd-Sanford-Davidsohn. Tomo I. 8a. Edición. Ed. Salvat. 1992. p:313,330,332,333.
- 2.- George M. Awais, M.D., F.R.C.S.(C), F.A.C.S., Cleveland, Ohio: Carcinoma of the Ovary and Serum Lactic Dehydrogenase levels. *Surgery Gynecology and Obstetrics*, June 1978, 146: p893-95.
- 3.- Bioquímica e Inmunología. Juan Jose Hicks. Ed. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Vol. 2 1988, p:290-292.
- 4.- Russell H. Pressley, M.D., Howard G. Muntz, M.D., Stephen Falkenberry, M.D., and Laurel W. Rice, M.D. : Serum lactic dehydrogenase as a tumor marker in dysgerminoma. *Gynecologic oncology* 1992. 44: p281-83.
- 5.- Prabhudas S. Patel, Ph.D., Gira N. Rawal, M.Sc., M.Phil., and Damodar B. Balar, M.D., D.C.P. : Importance of serum sialic acid and lactate dehydrogenase in diagnosis and treatment monitoring of cervical cancer patients. *Gynecologic oncology* 1993: 50: p 294-99.
- 6.- Sun XY: A comparative study of pepsinogen (PG) and lactic acid dehydrogenase (LDH) activities and isoenzyme patterns in tissues from human primary gastric cancer, gastric cancer xenografts in nude mice and gastric cancer cell lines. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chin (CHINA)* 1992 13: p433-5.

- 7.- Chow SN; Wu CC; Huang SC; Tsai YL; Chien CH: Combined analysis of serum lactic deshydrogenase levels and isozyme patterns in ovarian neoplasms. Proc Natl Sci Councl Repub China: [B] (TAIWAN) 1991 15: p101-4.
- 8.- By Ching-Hon Pui, Richard K. Dodge, Gary V. Dahl, Gaston Rivera A. Thomas Look, David Kalwinsky, W. Paul Bowman, Judith Ochs, Minnie Abramowitch, Joseph Mirro, and Sharon B. Murphy: Serum lactic deshydrogenase level has prognostic value in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood; 1985 66: p778-782.
- 9.- Elefteria E. Giannoulaki, Dimitrios L. Kalpaxis, Constantinos Tentas, and Phedon Fessas: Lactate deshydrogenase isoenzyme pattern in sera of patients with malignant diseases. Clin Chem 1989 35: p396-99.
- 10.-A. G. Maiche, T. Muhonen and K. Porkka: Lactate deshydrogenase changes during granulocyte colony-stimulating factor treatment. The Lancet, 1992 340: p1992 p853.
- 11.-Sophie D. Fossa, Jan P. Poulsen and Anders Aaserud: Alkaline phosphatase and lactate deshydrogenase changes during leucocytosis induced by G-CSF in testicular cancer. The Lancet 1992 340: p1544.
- 12.-P. Van Den Brande, M. Demedts: Serum lactate deshydrogenase in small-cell Lung cancer. The New England Journal of Medicine, 1989 320: p61.

- 13.- Schneider RJ, Seibert K, Passe S, Little C, Gee T, Lee BJ III, Mike V, Young CW: Pronostic significance of serum lactate dehydrogenase in malignant lymphoma. Cancer 1980 46: p139-43.
- 14.- Revista del Instituto Nacional de Cancerologia. División de Enseñanza. Cursos de Posgrado. Jul-Sep 1992 38: p1654.
- 15.- Epidemiologia. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 1993. Secretaria de Salud. 2da. Edición, 1995. p21, 23 y 25.
- 16.- Dr. Vincenzo Aiello C., Teresa Mora M., Emilio Perez D. Y Colaboradores. Morbilidad Hospitalaria 1992. Instituto Nacional de Cancerologia. Tumores Malignos, p1.