



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO

11233 15

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL  
"20 DE NOVIEMBRE"

"COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS  
DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS"

TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN  
NEUROLOGIA

PRESENTA  
DRA. MARCELA GARCIA VILLA

ASESOR  
DRA. SILVIA GARCIA

MEXICO, D.F., 2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



ISSSTE



Universidad Nacional  
Autónoma de México



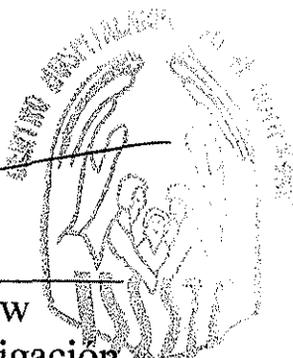
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis 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.

*Figueroa*



---

Dr. Siegfried Figueroa Barkow  
Subdirector de Enseñanza e Investigación

*Lilia*

---

Dra. Lilia Núñez Orozco  
Profesora titular del curso de Neurología

*Silvia*

---

Dra. Silvia García  
Jefe de Servicios Modulares  
Asesor de Tesis

*Marcela*

---

Dra. Marcela García Villa



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

## **INDICE**

1.- INTRODUCCION	1
2.- MATERIAL Y METODOS	3
3.- RESULTADOS	4
4.- DISCUSIÓN	6
5.- CONCLUSIONES	7
7.- TABLAS Y ANEXOS	
8.- BIBLIOGRAFIA	

## RESUMEN

Estudio clínico observacional, prospectivo, longitudinal y abierto para definir las características epidemiológicas y clínicas de las complicaciones neurológicas de las leucemias agudas (LA). **METODO.** De junio del 1999 a julio del 2001 se incluyeron pacientes de ambos sexos, de cualquier edad con diagnóstico confirmado de LA de acuerdo a los criterios y protocolos establecidos en el servicio de hematología del Centro Médico Nacional 20 Noviembre, los pacientes que presentaron alguna participación del sistema nervioso (SN) fueron evaluados por un médico neurólogo. De acuerdo al cuadro neurológico se le solicitó estudios paraclínicos. El seguimiento de los pacientes se realizó durante su hospitalización y en la consulta externa hasta la conclusión del estudio. **RESULTADOS.** Fueron 75 pacientes, 38 mujeres y 37 hombres, rango 2-67 años. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se presentó en 59 pacientes y la leucemia aguda no linfoblástica (LANL) en 16. 11 pacientes recibieron radioterapia a SNC, 36 pacientes presentaron neutropenia y 50 pacientes presentaron plaquetopenia. De los 75 pacientes 26 (34.7%) presentaron complicaciones neurológicas, 15 pacientes presentaron participación del SNC y 11 pacientes participación del sistema nervioso periférico (SNP), los diagnósticos neurológicos más frecuentes fueron: neuropatía secundaria a quimioterapia(8), infiltración a SNC (8) y aracnoiditis postquimioterapia (4). De los pacientes con complicaciones neurológicas 6 tenían LANL y 20 LLA. 3 pacientes fallecieron.

Palabras clave: Leucemia aguda, complicaciones neurológicas.

## SUMMARY

It was an observational, prospective, longitudinal study; we studied clinical characteristics and epidemiologic of the neurologic complications in patients with acute leukemia (AL). **METHOD.** From June 1999 to July 2001, all patients with confirmed diagnosis of AL based on established criteria and protocols in the hematology department were included. The patients showed any neurologic complication were evaluated by neurologist physician. The diagnosis test was required accord to neurologic manifestations. **RESULTS.** 75 patients were included, 38 females (50.7%) and 37 males (49.3%) range 2-67 years. The acute lymphoblastic leukemia (ALL) had 59 patients and acute non lymphoblastic leukemia (ANLL) in 16. 11 patients received radiotherapy in central nervous system, 36 patients had low counter of neutrophils and 50 patients had low counter platelets. Of the 75 patients 26 (34.7%) had neurologic complications, 15 patients had participation CNS and 11 patients had participation in peripheral nervous system (PNS). The most frequent neurologic diagnosis were: neuropathy secondary chemotherapy (8), infiltration to CNS (8) and arachnoiditis after chemotherapy (4). The patients with neurologic complications 6 had ANLL and 20 ALL. 3 patients died.

Key words: Acute leukemia, neurologic complications.

## **Manifestaciones neurológicas de las leucemias agudas**

*Dra. Marcela García-Villa, Dra. Silvia García, Dra. Elsa Solórzano-Gómez, Dra. Martha Alvarado-Ibarra, Dr. Manuel A. López-Hernández*

### **Introducción.-**

Las leucemias agudas son neoplasias derivadas de las células hematopoyéticas que proliferan en forma inicial en médula ósea y posteriormente, dejadas a su historia natural, se diseminan a la sangre periférica, bazo, ganglios linfáticos, sistema nervioso central, hígado, etc.(1). Se dividen en dos tipos fundamentales que depende de la estirpe celular que las origina: leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloblástica aguda o leucemia aguda no linfoblástica (LANL) ( 1 ), a su vez estos dos grandes grupos se subdividen en subtipos, esta división depende básicamente de las características morfológicas, citogenéticas e inmunohistoquímicas de cada subtipo.

La participación del Sistema Nervioso (SN) durante la enfermedad esta plenamente aceptada y reconocida,(2). El involucro del SN y la sintomatología de los pacientes con leucemias agudas depende de varios factores: 1) *la infiltración propia de la enfermedad*, 2) *las relacionadas a la neurotoxicidad de los tratamientos con quimioterapia y radioterapia*, y 3) *las asociadas a complicaciones secundarias a quimioterapia intensiva y la consecuente inmunosupresión.* ( 3 )

Las manifestaciones neurológicas son comunes en el curso de las leucemias agudas ( 4 ). Los pacientes pueden presentar manifestaciones neurológicas en cualquier momento de la enfermedad, y de hecho puede haber participación del sistema nervioso en pacientes con leucemia aguda de novo, otra particularidad de la participación del SN específicamente del Sistema Nervioso Central (SNC) puede cursar neurológicamente asintomáticos y asignológicos.(5 )

La incidencia de la participación del SN en los enfermos con leucemia depende de los métodos utilizados para su detección, en series procedentes de laboratorios de Anatomía Patológica se observa invasión meníngea o del tejido nervioso en el 65% de pacientes con leucemias agudas, en muchos de estos pacientes, no se observaron síntomas o signos en vida.( 6,7 )

Aunque la participación del sistema nervioso puede ocurrir en cualquier fase de la enfermedad, está aumenta exponencialmente con la evolución temporal de la misma y con el tipo de tratamientos utilizados, en este sentido se ha calculado, que como ejemplo, las leucemias agudas linfoblásticas una vez

iniciado el manejo con quimioterapia la posibilidad de tener manifestaciones neurológicas es de 60-70%, y muchas de ellas podrían pasar inadvertidas ante la gravedad de la enfermedad hematológica subyacente.(6 )

Algunos subtipos de leucemias pueden dar con mayor frecuencia infiltración a sistema nervioso, la mejor identificada y estudiada son las de estirpe linfoblástica aguda y cuya posibilidad de infiltración es mayor en la edad pediátrica.

Las leucemias con componente monoblástico, como la mielomonoblástica (M4) y monoblástica (M5) también, se asocian frecuentemente a participación del SN.

Las características y la gravedad de la participación del SN en los enfermos con leucemias agudas son muy diversas.

La Enfermedad Vascular Cerebral (EVC) suele asociarse a crisis blásticas, una disminución importante del recuento plaquetario, o coagulación intravascular diseminada. (5 )

Existen medicamentos usados en el tratamiento de las leucemias agudas (quimioterápicos) que producen efectos tóxicos directos al SN (neurotoxicidad) cuya gravedad es diferente para cada uno de ellos, por otro lado existen factores del paciente que juegan un papel fundamental en la generación de lesiones al SN por toxicidad.(6 ).

Entre los medicamentos que con mayor frecuencia se asocian a neurotoxicidad se encuentran:el arabinocido C y el metotrexate, los factores de riesgo que influyen en la neurotoxicidad son: dosis acumulada, particularmente para el arabinocido C, edad mayor de 60 años, enfermedad meníngea y alteraciones en la función renal y hepática. (1). El metotrexate es un fármaco con reconocido efecto neurotóxico directo.( 8,9 )

Las alteraciones de nervios periféricos asociadas a tratamiento con antineoplásicos están relacionados al uso de los derivados de vinca; de ellos la vincristina, es la que con mayor frecuencia se asocia a neuropatía.( 9,10 )

El CMN "20 de Noviembre" del ISSSTE es un centro de concentración de alta especialidad dentro del sistema de salud de México, de acuerdo a los datos obtenidos en el Servicio de Hematología, el promedio anual de pacientes con leucemias agudas de nuevo ingreso es de 50.

El propósito de este estudio fue conocer la frecuencia de participación del SN en pacientes con leucemias agudas, conocer cuales manifestaciones neurológicas son más comunes y que factores están asociados a su desarrollo y la evolución de estos pacientes.

## **Material y métodos**

De junio de 1999 a julio del 2001 se realizó un estudio clínico, prospectivo, longitudinal observacional y abierto.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico confirmado de leucemia aguda, de acuerdo a los criterios y protocolos establecidos en el Servicio de Hematología, hospitalizados y diagnosticados durante el período del estudio.

Los enfermos fueron vigilados por su médico tratante y por lo menos uno de los investigadores, aquellos que presentaron alguna participación del SN tanto clínica como subclínica fueron evaluados por un médico Neurólogo participante en el estudio; a este grupo de pacientes se les realizó historia de los síntomas y signos neurológicos y una exploración física neurológica completa.

De acuerdo al cuadro neurológico de cada enfermo se le realizó estudios paraclínicos complementarios que incluyeron: estudios de neuroimagen (Tomografía Computada TC e Imagen por Resonancia Magnética IRM), estudios de Neurofisiología (Electromiografía EMG, Velocidades de Conducción Nerviosa Motora y Sensitiva VNCS, VNCM, Electroencefalograma EEG).

Como parte de la estadificación hematológica a todos los pacientes se les realizó punción lumbar (PL) y estudio completo de líquido cefalorraquídeo (LCR), sin embargo ésta se repitió en aquellos con sintomatología neurológica.

El seguimiento de todos los pacientes se realizó durante su hospitalización y en la consulta externa hasta la conclusión del estudio y a intervalo no mayor de 30 días.

Se eliminaron aquellos enfermos que no concluyeron el seguimiento, los que en el curso de su padecimiento se demostró que las manifestaciones neurológicas fueron consecuencia de una enfermedad neurológica previa, y los pacientes que no desearon continuar en el estudio.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: 1.-sin participación del SN, y 2.-Pacientes con participación neurológica, esto a su vez se subdividieron en aquellos con participación del SNC y aquellos con involucro del Sistema Nervioso Periférico.

El análisis estadístico fue con estadística descriptivas (medidas de tendencia central) y T-Student para variables numéricas y Chi cuadrada o sus variantes para las categóricas.

## Resultados

Se incluyeron 76 pacientes, de éstos, una niña de 3 años con LLA L1 fue eliminada por presentar crisis febriles antes del diagnóstico hematológico y estaba siendo tratada con Valproato de Magnesio.

De los 75 pacientes que se mantuvieron en el estudio, 38 fueron mujeres (50.7%) y 37 hombres (49.3) (tabla 1).

El rango de edad fue de 2 a 67 años, una media de  $19.3 \pm 16.5$ .

La frecuencia de acuerdo al tipo de leucemia, la LANL fueron 16 pacientes (21.3%) y LLA 59 pacientes (78.7%) (tabla 2).

La asociación con enfermedades crónicas fue: Diabetes Mellitus fueron 3 pacientes (4%), HAS en dos pacientes (2%), tabaquismo en 3 pacientes (4.0%), desnutrición en 13 pacientes (17.3%), entre otras enfermedades crónica sobresale que un paciente (1.0%) tuvo autismo (tablas 3,4,5,6 y 7).

De acuerdo a la estirpe celular de la neoplasia hematológica, los pacientes estuvieron distribuidos de la siguiente manera: L1 20 pacientes (26.7%), L2 38 pacientes (50.7%), L3 1 paciente (1.3%), M1 un paciente (1.3%), M2 8 pacientes (10.7%), M3 1 paciente (1.3%), M4 cuatro pacientes (5.3%), y M5 2 pacientes (2.7%) (tabla 8).

Todos los pacientes recibieron tratamiento hematológico con 3 diferentes esquemas de acuerdo a los protocolos de esquema terapéutico del Servicio de Hematología: LAL 4-97 53 pacientes (70.7%), LAL 9-2000 6 pacientes (8.0%), y LANOL 7-96 16 pacientes (21.3%).

11 pacientes (14.7%), recibieron radioterapia a SNC, y 64 pacientes no recibieron radioterapia (85.3%) (tabla 9).

En todos los pacientes se cuantificaron el total de neutrófilos, 36 pacientes (48.0%) presentaron neutropenia (considerada esta como menos de 1000 neutrófilos por  $\text{cm}^3$  en sangre periférica), en 39 pacientes (52.0%) la cuenta de neutrófilos fue mayor de 1500  $\text{cm}^3$ , de manera global la cuenta de neutrófilos tuvo un rango de 0 a 58311, media de 2919.547, un promedio  $10138.00 \pm 7520.043$ , moda de 7 (tabla 10).

El número de plaquetas en 25 pacientes (33.3%) fue mayor de 150 000 plaquetas por  $\text{cm}^3$  y 50 pacientes (66.7%) presentaron menos de 150 000 plaquetas por  $\text{cm}^3$ , de manera global el la cuenta de plaquetas fue con un rango de 10-654000, media  $127659.33 \pm 155240$ , moda 3000.

26 pacientes (34.7%) de los 75 presentaron complicaciones neurológicas:

El tiempo de complicaciones neurológicas con un rango 1-90 días, media 7.24,  $\pm 18.723$ .

El tiempo de enfermedad hematológica al momento de ingreso al estudio, cuantificado en días fue de 18 a 1095, media  $178.12, \pm 233.9$ .

De acuerdo a la localización de la participación del SN: 15 pacientes (59.4%) presentaron participación de SNC y 11 pacientes (40.6%) presentaron participación a SNP.

De acuerdo al diagnóstico neurológico la distribución fue la siguiente: aracnoiditis postquimioterapia intratecal en 4 pacientes (14.8%), hemorragia cerebelosa en un paciente (3.7%), infarto cerebral un paciente (3.7%), infiltración a SNC en 5 pacientes (18.5%), infiltración a SNC más infarto cerebral 2 pacientes (7.4%), infiltración a SNC más neuropatía en 1 paciente (1.3%), neuralgia postherpética en 1 paciente (1.3%), neuropatía secundaria a quimioterapia 8 pacientes (29.6%), neuropatía secundaria a quimioterapia más neurotoxicidad por Arabinocido C en un paciente (1.3%), neurotoxicidad por Arabinocido C y metotrexate en un paciente (3.7%), y tuberculosis de SNC en un paciente (3.7%).

14 pacientes (18.7%) estuvieron febriles durante su evaluación hospitalaria, la correlación entre fiebre y neutropenia con una corrección de Yates fue de  $p < 0.004$  (tablas 13 y 14).

De los enfermos con complicaciones neurológicas, 6 pacientes cursaban con LANL y 20 pacientes con LLA, la corrección de Yates entre tipo de leucemia y complicaciones neurológicas fue de  $p < 0.97$  (tabla 15).

La presencia de complicaciones neurológicas y neutropenia: se observó en 13 (50%) (tabla 16).

La presencia de células maligna en LCR y complicaciones neurológicas se observó en 7 pacientes  $p < 0.00036$ .

Tres pacientes fallecieron (4.0%), las causas de los fallecimientos fueron en un paciente (33.3%) hipertensión intracraneana secundaria a una hemorragia cerebelosa e hidrocefalia, otro paciente (33.3%) hipertensión intracraneana secundaria a tuberculosis de SNC, y otro paciente (33.3%) Infarto cerebral e insuficiencia cardiaca congestiva.

El tiempo de vigilancia global de los enfermos fue de un rango 31-720 días, promedio  $341.9 \pm 198.5$ , moda 150.

## **Discusión**

El grupo estudiado en total fueron 75 pacientes con una relación hombre mujer 1:1, con un promedio de edad de  $19.3 \pm 16.5$ . Las leucemias agudas linfoblásticas fueron las más frecuentes en 59 pacientes, y las leucemias no linfoblásticas en 16 pacientes, así mismo las complicaciones neurológicas fueron más frecuentes en los pacientes con leucemia aguda linfoblástica; estas características son similares a las que se reportan en la literatura.

Las manifestaciones neurológicas fueron variadas, se agruparon en síndromes neurológicos, siendo las neuropatías las más frecuentes, seguido de la infiltración a SNC por células leucémicas y la aracnoiditis postquimioterapia intratecal. La neutropenia se encontró en la mitad de los pacientes que presentaron complicaciones neurológicas. El tiempo de complicaciones neurológicas y el tiempo de evolución de enfermedad hematológica fue variado, para los pacientes con infiltración a SNC fue menor el tiempo en que se presentaron las complicaciones neurológicas, y para los pacientes con neuropatías el tiempo fue mayor. Los medicamentos que mayormente se asociaron con complicaciones neurológicas fueron: metotrexate, arabinocido-C y la Vincristina. El metotrexate y el arabinocido-C se relacionaron con complicaciones de SNC, de hecho una paciente con LLA L2 que recibió quimioterapia intratecal que incluía metotrexate y arabinocido C presentó un síndrome orgánico cerebral y posteriormente que recuperó el estado de alerta tuvo manifestaciones cerebelosas, en la Imagen Resonancia Magnética (IRM) en secuencias T1 y T2 presentó áreas de desmielinización periventriculares y subcorticales (anexo1 y 2). La vincristina se asoció más a complicaciones de SNP. Las complicaciones neurológicas fueron mayor en pacientes de menor edad que presentaron afección a SNC, y las complicaciones neurológicas del SNP fueron mayor en pacientes de mayor edad.

La asociación de leucemias agudas y complicaciones neurológicas fue de un 34.7%, esta apreciación fue clínica y paraclínica, sin incluir estudios de necropsia, el porcentaje de asociación de leucemias agudas y complicaciones neurológicas reportados en otras series es de un 60-70%, sin embargo estas series incluyen estudios de necropsia.

## **Conclusiones**

- 1) En este estudio se encontró que las leucemias agudas presentan complicaciones neurológicas en un 34.7%.
- 2) La leucemia linfoblástica aguda presentó mayor número de complicaciones neurológicas.
- 3) Se observó una menor frecuencia de complicaciones neurológicas en nuestros pacientes ya que el seguimiento fue clínico y paraclínico, y no incluyó estudios de necropsia.
- 4) Las manifestaciones neurológicas fueron diversas tanto en SNC como SNP, siendo más frecuentes las manifestaciones en SNC.

<b>SEXO</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
F	38	50.7%
M	37	49.3%
<b>TOTAL</b>	<b>75</b>	<b>100.0%</b>

Tabla 1

<b>TIPO DE LEUCEMIA</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
LANL	16	21.3%
LLA	59	78.7%
<b>TOTAL</b>	<b>75</b>	<b>100.0%</b>

Tabla 2

<b>DIABETES M.</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
N	72	96%
S	3	4%
<b>TOTAL</b>	<b>75</b>	<b>100.0%</b>

Tabla 3

<b>HAS</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
N	73	97.3%
S	2	2.7%
<b>TOTAL</b>	<b>75</b>	<b>100.0%</b>

Tabla 4

<b>TABAQUISMO</b>	<b>FREC</b>	<b>PORCENTAJE</b>
N	72	96.0%
S	3	4.0%
<b>TOTAL</b>	<b>75</b>	<b>100.0%</b>

Tabla 5

<b>DESNUTRICION</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
N	62	82.7%
S	13	17.3%
TOTAL	75	100.0%

Tabla 6

<b>OTRA ENF CRONICA</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
AUTISMO	1	1.3%
N	74	98.7 %
TOTAL	75%	100.0%

Tabla 7

<b>ESTADIFICACION HEMATOLOGICA</b>	<b>FREC</b>	<b>PORCENTAJE</b>
L1	20	26.7%
L2	38	50.7%
L3	1	1.3%
M1	1	1.3%
M2	8	10.7%
M3	1	1.3%
M4	4	5.3%

Tabla 8

<b>RADIOTERAPIA SNC</b>	<b>FREC</b>	<b>PORCENTAJE</b>
N	64	85.3%
S	11	14.7%
TOTAL	75	100.0%

Tabla 9

ESTA TESIS NO SALI  
DE LA BIBLIOTECA

//

<b>NEUTROPENIA</b>	<b>FREC</b>	<b>PORCENTAJE</b>
N	39	52.0%
S	36	48.0%
<b>TOTAL</b>	<b>75</b>	<b>100.0%</b>

Tabla 10

<b>PLAQUETOPENIA</b>	<b>FREC</b>	<b>PORCENTAJE</b>
N	25	33.3%
S	50	66.7%
<b>TOTAL</b>	<b>75</b>	<b>100.0%</b>

Tabla 11

<b>DX NEUROLOGICO</b>	<b>FREC</b>	<b>PORCENTAJE</b>
ARACNOIDITS POSTQT INTRATECAL	4	15.1%
HEMORRAGIA CEREBELOSA	1	4.6%
INFARTO CEREBRAL	1	4.6%
INFILTRACION A SNC	5	18.5%
INFILTRACION A SNC + INFARTO CEREBRAL	2	7.4%
INFILTRACION A SNC + NEUROPATIA	1	4.6%
NEURALGIA POSTHERPTICA	1	4.6%
NEUROPATIA SEC A QT	8	26.8%
NEUROPATIA + NEUROTOXICIDAD POR ARA-C	1	4.6%
NEUROTOXICIDAD POR ARA-C Y MTX	1	4.6%
TB DE SNC	1	4.6%

Tabla 12

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

<b>FIEBRE</b>	<b>FREC</b>	<b>PORCENTAJE</b>
N	61	81.3%
S	14	18.7%
<b>TOTAL</b>	<b>75</b>	<b>100.0%</b>

Tabla 13

<b>NEUTROPENIA</b>	<b>FIEBRE</b>		<b>TOTAL</b>
	<b>N</b>	<b>S</b>	
N	37	2	39
S	24	12	36
	61	14	75

Tabla 14

14

<b>TIPO DE LEUCEMIA</b>	<b>COMP NEUROLOGICAS +</b>	<b>TOTAL</b>
	-	
LANL	6	10
LLA	20	39
	26	49
		75

Tabla 15

<b>NEUTROPENIA</b>	<b>COMP NEUROLOGICAS +</b>	<b>TOTAL</b>
	-	
N	13	26
S	13	26
TOTAL	26	49
		75

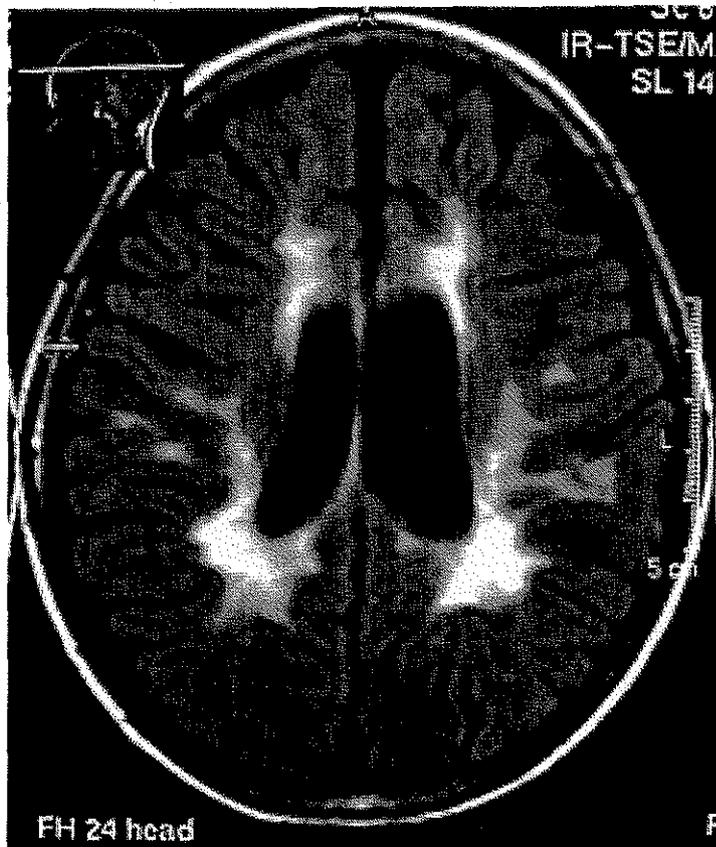
Tabla 16

<b>FALLECIMIENTO</b>	<b>FREC</b>	<b>PORCENTAJE</b>
N	72	96%
S	3	4%

Tabla 17

<b>FALLECIMIENTO</b>	<b>FREC</b>	<b>PORCENTAJE</b>
HIC	1%	33.3%
HIC + NEUMONIA	1%	33.3%
HIC + ICC	1%	33.3%

Tabla 18



A N E X O 1

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



A N E X O 2

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Koller CA, Kantarjian HM, Thomas D, O'Brien S, Rios MB, Murphy S. Cerebellar Toxicity following HiperCVAD regimen for acute lymphoblastic leukemia. *Br J Hematol* 1999; 104(3):644-45.
- 2.- Gutling E, Landis T, Kleihues P. Development of anterior cingulate syndrome in a child due to delayed necrotising methotrexate leukoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 25:301-302.
- 3.- Fukushima T, Sumazaki R, Koike K, Tsuchida M, Okada Y, Maki T. A magnetic resonance abnormality correlating with permeability of the blood brain barrier in child with chemical meningitis during central nervous system prophylaxis for acute leukemia. *Ann Hematol* 1999; 78(12):564-567.
- 4.- Weiser MA, O'Brien S, Escalante C, Manzullo E. Tuberculosis meningitis in a patient with acute myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma* 1999;3(1-2):187-192.
- 5.- Beslac BL, Boskovic D, Tomin D, Colovic M, Kovacevic M. Neuroleukemia in adults. *Srp Ach Celok Lek* 1996;124(3-4):86-6.
- 6.- Evans G, Grimwade H, Prentice G, Simpson N. Central nervous system in acute promyelocytic leukemia en patients treated with all-trans retinoic acid. *Br J Haematol* 1997; 98: 487-489.
- 7.- Tweddle AD, Graham CJ, Shankland GS, Kernahan J. Cerebral candidiasis in a child 1 year after leukemia. *Br J Haematol* 1998;103:795-796.
- 8.- Peiffert D, Hoffstetter S. Radiotherapy in leukemia excluding total body irradiation. *Cancer Radiother* 1999; 3(2):174-180.
- 9.- Fenaux P, Bourhis JH, Ribrag V. Burkkit's acute lymphocytic leukemia (L3ALL) in adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15(1):37-50.
- 10.- Lai R, Hirsch F, Bueso RC. Pathologic diagnosis of acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14(6):1209-1235.