



11237
268
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

CUENTA DE LEUCOCITOS EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLÁSTICA Y RECAÍDA AISLADA A SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA :
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
P R E S E N T A :
DRA. ISABEL TORRES ROMANO

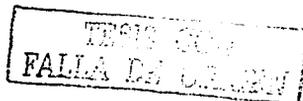


IMSS

ASESORES: DRA. ADOLFINA BERGES GARCÍA
DRA. AMALIA ESPARZA GARCÍA

México D.F.

2003





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

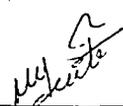
**CUENTA DE LEUCOCITOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA Y RECAIDA AISLADA A SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL**



DR. José Luis Matamoros Tapia.
Jefe del departamento de Investigación y Enseñanza del Hospital General Centro
Médico "La Raza"



DR. Jorge Enrique Meha Brito Trejo.
Jefe de División de Pediatría del Hospital General Centro Médico "La Raza".



DR. Mario González Vite.
Coordinador de residentes de cuarto año de Pediatría del Hospital General del
Centro Médico "La Raza".

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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

**CUENTA DE LEUCOCITOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA
AGUDA LINFOBLÁSTICA Y RECAÍDA AISLADA A SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL.**



DRA. ADOLFINA BERGES GARCÍA.

Asesor de tesis.

Médico de base adscrita al servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General
Centro Médico "La Raza".

DRA. AMALIA ESPARZA GARCÍA.

Asesor metodológico de tesis.

Médico de base adscrito al servicio de Infectología Pediátrica del Centro médico
"La Raza". Hospital de Infectología Pediátrica.



DRA. ISABEL TORRES ROMANO.

Colaborador de tesis.

Médico Residente cuarto año en la especialidad de Pediatría Médica del Hospital General
Centro Médico "La Raza"

TESIS CON
FALLA DE CUMPLIR

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS.

Por darme vida, amor
y fortaleza para lograr mis metas.

A MIS PADRES:

Victoria y Francisco, por su apoyo incondicional
y darme la mejor herencia: La educación.

A MARCE.

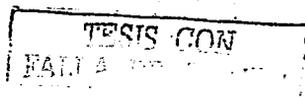
por su compañía y comprensión
durante mi formación médica.

DRA. BERGES.

Por su enseñanza, dedicación, paciencia
y amor a sus pacientes.

DRA. ESPARZA.

Por su valiosa participación en este estudio.
Y su gran capacidad profesional médica y de investigación.



INDICE

	Página
1. Índice.....	1
2. Resumen.....	2
3. Marco teórico.....	3
4. Justificación.....	12
5. Planteamiento del problema.....	13
6. Objetivos.....	14
7. Material y métodos.....	15
8. Resultados.....	18
9. Tablas.....	20
10. Discusión.....	24
11. Conclusión.....	27
12. Bibliografía.....	28
13. Anexos.....	32

TESIS CON
FALLA DE CALIDAD

CUENTA DE LEUCOCITOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y RECAÍDA AISLADA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

En países desarrollados la curación de la leucemia linfoblástica aguda (LAL) es \geq al 60-70%, a diferencia de los países en vías de desarrollo en donde la remisión sostenida es $<$ al 60 a 70% según el riesgo. La recaída aislada a SNC es entre 5-10%, y es más frecuente en el grupo de pacientes clasificados como de riesgo alto, entre los diversos factores la cuenta inicial de leucocitos y la edad del paciente al momento del diagnóstico se han identificado como los dos principales indicadores para recaída a SNC en los pacientes con LAL.

Objetivos: Conocer la cuenta inicial de leucocitos en pacientes pediátricos con de LAL y recaída aislada a sistema nervioso central.

LUGAR EN DONDE SE REALIZÓ: En el Departamento de Hematología Pediátrica de las instalaciones del HGGG del C. M. N. "La Raza".

DISEÑO: Transversal, descriptivo, observacional y retrospectivo.

CRITERIO DE INCLUSIÓN: Pacientes pediátricos con de LAL y recaída aislada a SNC, que cuenten con la primera biometría hemática al diagnóstico en su expediente.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Diagnóstico inicial de LAL, pero que posteriormente fue descartada; Pacientes con LAL y recaída a SNC por abandono de tratamiento, pacientes con LAL y recaída inicial a SNC.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN: Pacientes con LAL y recaídas previas a cualquier otro sitio.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO: Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con LAL y Líquido Cefalorraquídeo positivo a blastos registrados a partir de Junio del 2000 a Junio del 2003. Los expedientes clínicos fueron solicitados al archivo clínico y a la consulta externa de Hematología Pediátrica. Se incluyeron a los pacientes que contaban con los criterios de inclusión y la información obtenida se captó en la hoja de recolección de datos.

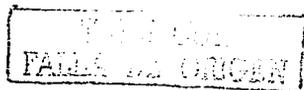
RESULTADOS: Se revisaron 27 expedientes, 14 fueron masculinos (52%) y 13 femeninos (48%), con un rango de edad de 9 meses a 168 meses; de acuerdo a la clasificación del grupo Franco-Americano-Británico (FAB), 13 (48%) pacientes se clasificaron como L-1, 13 como L-2 (48%) y 1 (4%) fue L-3. De riesgo habitual hubo 13(48%) pacientes y 14(52%) con riesgo alto; LAL L1 se identificó en 7 (50%) y LAL L2 a 6 (43%) y LAL L3 a 1(7%). En el grupo de riesgo alto había 14 pacientes, con más de 9 años de edad hubo 5 pacientes (36%), 7 eran portadores de LAL L1, 6 tenían LAL L2 y 1 paciente L3; presentaron leucocitosis 6 (43%) y 5(36%) fueron portadores de células T, 1 de estos pacientes presentó leucocitosis, células T y edad de 14 años Independientemente del grupo de riesgo la cuenta de leucocitos se distribuyó en cuatro grupos: Grupo I con $<$ 10,000/mm³ que incluyó 10 (37%) pacientes. Grupo II cuenta de leucocitos entre 10,000 y 24,999/mm³: 4 (15%) pacientes; Grupo III leucocitos entre 25 000/ mm³ y 49,999/ mm³ fueron 7(26%) pacientes y el Grupo IV con cuentas de leucocitos de $>$ de 50 000/ mm³. 6 (22%) pacientes.

CONCLUSIONES: Los pacientes con LAL sólo cuentan con los estudios de rutina y no con los estudios de citogenética, inmunofenotipo, y biología molecular en consecuencia el factor de riesgo no se puede esclarecer en forma precisa, ya que como observamos en este estudio pacientes con cuenta de leucocitos normales y cifras menores de 50 000/mm³ de leucocitos al diagnóstico, presentaron recaída lo que podría sugerir que este grupo de pacientes presenten alguna otra forma de riesgo no estudiada.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES.

En México existen pocos datos epidemiológicos sobre las neoplasias en los niños. Un estudio realizado por el Dr. Fajardo Gutiérrez señaló los datos epidemiológicos más relevantes de la incidencia de cáncer en los niños mexicanos. Los resultados mostraron una tendencia general al incremento, ya que la tasa para 1982 fue de 24.08 y para el 1991 de 71.7 se encontró la misma tendencia para ambos sexos y la razón hombre mujer fue de 1.4, así mismo se encontró el patrón latinoamericano de neoplasias en niños: En primer lugar las leucemias, le siguieron los linfomas y en tercer lugar los tumores del sistema nervioso central. En este estudio se concluyó que la incidencia del cáncer en el Distrito Federal (DF) probablemente tenga una tendencia al incremento.⁽¹⁾ La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica.⁽¹⁾ El tratamiento de la LAL en los países desarrollados ha presentado notables avances en las dos últimas décadas de tal manera que la supervivencia actual libre de enfermedad es \geq a 5 años en el 60-70 % de los niños recién diagnosticados,⁽²⁻³⁾ sin embargo la respuesta al tratamiento en los pacientes pediátricos no es igual y, alrededor del 10 %, no alcanza la remisión completa con la terapéutica de primera línea, y cerca del 20 al 30 % de los pacientes que respondieron en un principio, terminan en recaída.⁽⁴⁾ Se han identificado factores que se asocian con una adecuada respuesta al tratamiento y a un pronóstico favorable para a una mayor

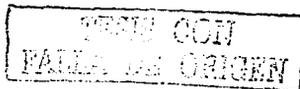


sobrevida y menor recaída de la enfermedad; se pueden precisar tanto factores de valor clínico como de laboratorio y se han denominado como de riesgo habitual. Estos factores constituyen un marco de referencia para identificar a los pacientes con mala respuesta al tratamiento o de alto riesgo. (3,4)

Los factores de riesgo se identificaron desde hace cuatro décadas por el Children's Cancer Study Group. y por otros grupos cooperativos de Estados Unidos y Europa, (5) y consideraron como factores de alto riesgo a los siguientes: Cuenta de leucocitos al diagnóstico $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$, edad < 1 año y > 9 años, sexo masculino, presencia de tumoración mediastinal, infiltración inicial extramedular: a testículos, sistema nervioso central (SNC); leucemia linfoblástica aguda L3 por la clasificación citomorfológica del grupo Franco- Americano-Británico (FAB), células B maduras y células T y cromosoma philadelphia positivo.

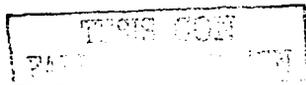
Estudios univariados y multivariados han señalado a la cuenta leucocitaria y la edad al momento de efectuar el diagnóstico, como los principales indicadores pronósticos de la respuesta terapéutica y sobrevida libre de enfermedad. (5)

De acuerdo a la cuenta inicial de leucocitos se ha catalogado con pronóstico favorable cuando la cifra es $< 50\ 000/\text{mm}^3$ y con pronóstico desfavorable cuando los valores son $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ (6) La mayoría de las publicaciones señalan que la cuenta elevada de leucocitos al diagnóstico es inversamente proporcional al mal pronóstico.



Las cuentas de leucocitos $\geq 100,000 /\text{mm}^3$ se asocian con leucostasis cerebral y muerte temprana secundaria a hemorragia intracraneana. En un estudio realizado en Estados Unidos de América fueron evaluados 547 niños con diagnóstico de leucemia aguda, 456 del total pacientes tuvieron diagnóstico de leucemia linfocítica aguda y leucemia aguda indiferenciada, 91 pacientes fueron considerados con diagnóstico de leucemia no linfocítica. De 547 pacientes evaluados 507 (92.7%) presentaron cuenta de leucocitos $<$ de $100,000/\text{mm}^3$ y 40 pacientes presentaron cuenta de leucocitos $>$ de $100,000/\text{mm}^3$ (7.3%), 24 pacientes murieron en las primeras dos semanas del diagnóstico con una mortalidad en general temprana de 4.4%. De los 40 pacientes con hiperleucocitosis 6 (15%) murieron dentro de las 2 primeras semanas al diagnóstico, no obstante, de 507 pacientes sin hiperleucocitosis sólo 18 (3.5%) murieron en las 2 primeras semanas al diagnóstico. Este rango de mortalidad temprana de 15% en pacientes con hiperleucocitosis es 3.4 veces más alto que el rango de 4.4% ($P < 0.001$). (7)

La ausencia de los factores identificados como de alto riesgo traduce un pronóstico favorable en la evolución de la LAL. Uno de los indicadores pronóstico con mayor relevancia y más conocido es la cuenta inicial de leucocitos; en un estudio realizado por Zuelzer mostró que la duración de remisión y sobrevida de pacientes con una cuenta inicial de leucocitos por debajo de $25,000/\text{mm}^3$ es dos veces mayor que en pacientes con cuenta inicial de leucocitos mayor de



25.000/mm³; Una sobrevida similar fue observada en otro grupo de pacientes con cuenta inicial de leucocitos por debajo de 20.000/mm³, los efectos de la cuenta inicial de leucocitos y blastos en sangre periférica respecto al tiempo de sobrevida mayor de 4 años fueron claramente demostrados por Till y asociados reportando más del 90% de sobrevida con cuenta inicial de leucocitos menor de 25.000/mm³ y cuenta de blastos en sangre periférica < de 10.000/mm³ (8,9)

La edad al diagnóstico tiene un papel determinante en la sobrevida de los pacientes con LAL, se ha visto que pacientes <de 18 meses y >9 años de edad al momento de efectuar el diagnóstico presentan un menor rango de remisión en comparación a los pacientes cuyas edades oscilaban entre 1 y 9 años de edad (3,5,8). Los niños con edad de riesgo alto pueden también presentar otros factores pronósticos desfavorables tales como la cuenta de leucocitos alta al diagnóstico, involucración del SNC inicial y anomalías en la banda 23 del brazo largo del cromosoma 11, situación que se ha visto en el 70% de los casos; infantes sin alteraciones cromosómicas en 11q23 podrían tener resultados comparables con niños mayores. (3,10) La presencia de factores de alto riesgo son pronósticos para falla terapéutica, y sobrevida, de tal manera que la mayoría de los centros especializados utilizan los factores de riesgo para estratificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo al momento de establecer el diagnóstico y la elección del protocolo de tratamiento de acuerdo al grupo de riesgo, con el objetivo de incrementar la sobrevida. En un estudio hecho por Ian comentó que la cuenta de



leucocitos alta, la edad y el sexo tienen efectos altamente significativos en la sobrevida libre de enfermedad. ^(11,12)

Los pacientes de riesgo alto suelen recibir un tratamiento más intensivo y diferente, mientras que los pacientes de riesgo habitual reciben una quimioterapia "atenuada" de la misma eficacia, en un intento por disminuir la toxicidad aguda de los tratamientos más enérgicos. A pesar de que se consideran varios factores de riesgo, todos ellos coinciden que la cuenta inicial de leucocitos y la edad al momento, del diagnóstico son los principales indicadores de valor pronóstico para recaída; la citogenética y el inmunofenotipo son otros factores de riesgo de mal pronóstico (células T y células B maduras) que se han incluido. ⁽¹³⁾ La LAL de células B maduras ocurre en menos del 5% de los pacientes estos pacientes presentan enfermedad extramedular, incluyendo linfadenopatía abdominal y frecuentemente involucración a SNC; a menudo representa un tipo L3 de la clasificación morfológica de la FAB, algunas veces las LAL de células B maduras no muestran la morfología L3 y tienen características de un linfoma y particularmente anomalías del cariotipo tales como 6q, 14q, t (11; 14) o t (14,18). La LAL de células T, este subtipo es presentado en 13 a 15% de los casos, está asociado con sexo masculino, edad mayor, cuenta de leucocitos alta y la presencia de masa mediastinal; un estudio realizado por Nicole en 49 niños analizó el valor predictivo del cariotipo, encontró anomalías cromosómicas en 33 (67.3%) pseudodiploidia en 11 pacientes, hipodiploidia en 3, la sobrevida libre de eventos



mostró que los resultados de los pacientes eran sólo determinados por tratamiento y el cariotipo. (3,10)

Un estudio realizado en Londres demostró que la presencia de ciertos factores influye en la respuesta al tratamiento y en la sobrevida de los pacientes con LAL, identificó que la sobrevida libre de enfermedad era menor en pacientes < de 18 meses, portadores de inmunofenotipo pre B, e infiltración inicial a SNC al diagnóstico y con alteraciones citogenéticas como 11q23. (14) Estudios recientes han enfatizado que el estudio citogenético y el inmunofenotipo tienen una mayor relevancia como factores pronósticos, como el realizado por Deborah quien señala que la sobrevida de los pacientes con LAL se ha incrementado de un 3% a más 70% en los últimos 30 años y que algunos pacientes logran sobrevida del 95%, pero señala que estos avances no se han logrado sólo por la introducción de nuevas drogas sino por el entendimiento de la diversidad de la LAL entre ellos la identificación de factores pronósticos más específicos tanto clínicos como biológicos como edad, cuenta inicial de leucocitos, enfermedad leucémica inicial a testículo y SNC pero menciona que los factores con mayor relevancia son las anomalías citogenéticas. (15-16)

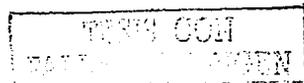
Un consenso unánime respecto a todos los factores de riesgo asociados con el pronóstico de los niños con LAL no existe, excepto para la edad y la cuenta de leucocitos al momento de realizar el diagnóstico (13, 3,17) En Japón se comparó la eficacia de dos protocolos de tratamiento, donde se clasificaron a los pacientes en



base a edad y la cuenta de leucocitos al diagnóstico, los pacientes fueron clasificados en grupos de bajo riesgo, riesgo intermedio, riesgo alto y riesgo muy alto, este último grupo se caracterizó por una cuenta de leucocitos $\geq 100,000 /\text{mm}^3$ En este estudio se concluyó que la profilaxis a SNC con quimioterapia intratecal por periodos largos y la aplicación de quimioterapia sistémica apropiada proporciona protección contra la recaída a SNC en pacientes de riesgo bajo, sin necesidad de aplicación de radioterapia craneal⁽¹⁸⁾

Aplicando métodos de análisis univariable o multivariable, se identificaron aquellos factores con mayor capacidad predictiva en cuanto al riesgo de recaída. Las recaídas aisladas a SNC se asocian con mayor frecuencia a pacientes clasificados como de alto riesgo. El SNC ocupaba el 2º sitio de recaída en los pacientes con LAL, lo que dio lugar desde hace 30 años al tratamiento profiláctico al SNC como parte de la terapia integral del paciente con LAL, ésta medida disminuyó la incidencia de 50% a sólo 5-10%.⁽¹⁹⁾

Se define como recaída aislada a SNC la infiltración de blastos a cualquier nivel del SNC sin invasión a médula ósea; actualmente se clasifica de la siguiente manera: SNC1= Sin evidencia de leucemia meníngea, SNC2= Blastos LCR sin pleocitosis (< de 5 células/ μl) y, SNC3= Blastos en LCR con pleocitosis (más de 5 células/ μl) o parálisis de pares craneales.^(4,20,2) La mayoría de las recaídas ocurren durante el tratamiento ó dentro de los dos años posteriores a la finalización del mismo.



La recaída se considera Temprana cuando se presenta durante el tratamiento o dentro de los seis meses inmediatos a la suspensión electiva del tratamiento ⁽²¹⁾

En algunos casos se ha observado recaída hasta 10 años después de que se efectuó el diagnóstico, a este tipo de recaída se le conoce como recaída tardía⁽²¹⁾

En la mayoría de los casos la recaída a SNC se asocia a enfermedad residual mínima en médula ósea, pero puede presentarse en forma aislada. ⁽²¹⁾

Debido a que la infiltración a sistema nervioso central es una variable adversa para alcanzar la remisión completa y una sobrevida prolongada, constituye un factor pronostico desfavorable para remisión sostenida. La terapia profiláctica temprana a este santuario es un componente esencial de los tratamientos actuales. ⁽²²⁾

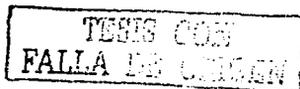
El uso rutinario de radioterapia craneal y de metrotexate como profilaxis sola o combinado por vía intratecal ha reducido drásticamente la incidencia de recaída a SNC, no obstante los beneficios del tratamiento los pacientes pueden desarrollar efectos secundarios de neurotoxicidad ^(18,23); en éstos casos la alternativa es omitir la administración del tratamiento profiláctico a SNC con radioterapia.

No existe consenso general para la administración de quimioterapia profiláctica a SNC en pacientes clasificados como de riesgo habitual, de tal forma, algunos especialistas no consideran necesaria la profilaxis en este grupo, dejando desprotegidos a estos pacientes en donde el riesgo de recaída aunque es mínimo,



existe. Por tanto la forma óptima de prevenir la recaída a SNC sigue siendo aún motivo de controversia y debate.

A pesar del uso profiláctico de quimioterapia intratecal y radioterapia ó de ambas 5-10 % de los pacientes pediátricos portadores de LAL presentan como primer sitio de recaída el SNC. ⁽²⁴⁾



JUSTIFICACIÓN

La recaída aislada a SNC es de 5 – 10%, y es frecuente en el grupo de pacientes considerados de alto riesgo.

La cuenta inicial de leucocitos y la edad del paciente al momento del diagnóstico se han identificado como los dos principales indicadores pronósticos.

La asociación de recaída aislada a SNC y la cuenta inicial de leucocitos elevada al momento de efectuar el diagnóstico de LAL ha sido ampliamente estudiada en países anglosajones. En nuestro medio no existe información sobre esta asociación. Las características socioeconómicas y culturales de nuestros pacientes son muy diferentes a los de países desarrollados, y probablemente las manifestaciones clínicas y de laboratorio al momento de manifestarse la enfermedad podrían ser diferentes de la población pediátrica anglosajona, en lo que respecta a la cuenta inicial de leucocitos que presentaron los pacientes con recaída a SNC.

En este estudio revisamos la cuenta de leucocitos que presentaron los pacientes que fueron diagnosticados con LAL y recaída aislada a SNC; en caso de encontrar recaídas en pacientes con cuenta de leucocitos por debajo de $50.000/\text{mm}^3$ se realizará un estudio prospectivo para valorar a futuro la aplicación de radioterapia profiláctica a este grupo de pacientes.



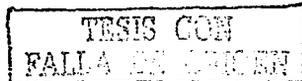
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

GENERAL

¿Cuál es la cuenta de leucocitos inicial en pacientes pediátricos con de LAL y recaída aislada a SNC?

SECUNDARIOS

Conocer los siguientes factores identificados de alto riesgo por la literatura internacional: edad, sexo, presencia de tumoración mediastinal, morfología L3 de acuerdo a la clasificación por el grupo Franco- Americano-Británico (FAB), inmunofenotipo de células T ó células B maduras y la presencia de cromosoma philadelphia.

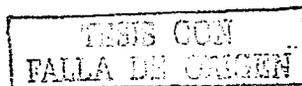


OBJETIVO GENERAL.

Determinar la cuenta inicial de leucocitos en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y recaída aislada a sistema nervioso central.

OBJETIVO SECUNDARIO

Conocer los siguientes factores identificados de alto riesgo: edad, sexo, presencia de tumoración mediastinal, morfología L3 de acuerdo a la clasificación por el grupo Franco- Americano-Británico (FAB), inmunofenotipo de células T ó células B maduras y la presencia de cromosoma philadelphia.



MATERIAL Y MÉTODOS

LUGAR EN DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO.

El estudio se realizó en las instalaciones del Hospital. Dr. "Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza", en el departamento de Hematología Pediátrica.

UNIVERSO DE TRABAJO.

Se revisaron los expedientes de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LAL y recaída aislada a SNC, tratados por el servicio de Hematología Pediátrica del HGGG CMN "LA RAZA", durante el período comprendido del 1º de Junio de 2000 al 30 de Junio del 2003

DISEÑO. Observacional

Tipo de estudio: Transversal, descriptivo, observacional y retrospectivo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIO DE INCLUSIÓN.

- a) Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de LAL.
- b) Con primera recaída aislada a SNC.
- c) Edad comprendida entre 1 mes y 15.99 años.
- d) Que cuenten con el reporte inicial de biometría hemática en su expediente.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- a) Pacientes con diagnóstico inicial de LAL que posteriormente fue descartada
- b) Pacientes que hallan abandonado el tratamiento antes de la recaída.
- c) Pacientes con diagnóstico de LAL con recaída a SNC y a médula ósea al mismo tiempo.
- d) Pacientes con diagnóstico de LAL con recaída a SNC y a otros sitios extramedulares en forma simultanea.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

TESIS CON
FALLA EN ORIGEN

- a) Pacientes con diagnóstico de LAL y recaída aislada a SNC cuyo reporte de biometría hemática inicial no se encontró en el expediente ni en la libreta del laboratorio de hematología especial.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se eligieron los pacientes con diagnóstico de LAL y reporte positivo en líquido cefalorraquídeo para blastos en el tiempo comprendido entre Junio del 2000 a Junio del 2003.

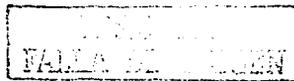
Se solicitaron los expedientes en el archivo clínico y en la consulta externa de Hematología Pediátrica.

Fueron incluidos los expedientes de pacientes que reunieron los criterios de inclusión.

No fueron incluidos los expedientes en las siguientes situaciones: diagnóstico inicial de LAL que fue descartada posteriormente; recaída por abandono de tratamiento; cuando la recaída a SNC se presentó con recaída a médula ósea, y en otros sitios extramedulares en forma simultánea.

Se eliminaron a los expedientes de pacientes con diagnóstico de LAL y recaída aislada a SNC cuando no se documentó la cuenta inicial de leucocitos.

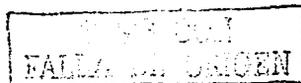
Una vez que se recabó la información se procedió al análisis de la información.



RESULTADOS:

En un periodo de cuatro años se identificaron 80 pacientes que presentaron concomitantemente el diagnóstico de LAL y recaída aislada al SNC; 52 expedientes no se incluyeron porque no se encontraron en el archivo clínico, uno fue eliminado por abandono de la quimioterapia previo a la recaída, y se revisaron 27 expedientes de los pacientes que reunieron los criterios de inclusión, correspondiendo 14 masculinos (52%) y 13 femeninos (48%), con un rango de edad de 9 meses a 168 meses; a todos se les realizó aspirado de médula ósea con frotis para tinciones de Wright, de mieloperoxidasa, ácido peryódico de Schiff (PAS) y esterasa no específica. Radiografía de tórax, ultrasonograma abdominal, valoración por cardiología, punción lumbar para estudio de líquido cefalorraquídeo por micro centrifuga y citoquímico. A cinco pacientes se les realizó inmunofenotipo y en ningún expediente se encontró estudio citogenético

Por la clasificación de la FAB, 13 (48%) pacientes se clasificaron como L-1, 13 como L-2 (48%) y 1 (4%) como L-3.



De acuerdo a la edad, cuenta de leucocitos, inmunofenotipo, y tipo de LAL de acuerdo a la FAB que presentaron los pacientes al momento del diagnóstico se identificaron a 13(48%) pacientes de riesgo habitual y 14(52%) de riesgo alto.

Los pacientes de riesgo habitual presentaron un rango de edad de 24 meses a 108 meses de edad, con un \bar{x} de edad de 47.3 meses y $DS \pm 6.8$ meses; por género 4 pacientes fueron del sexo femenino y nueve masculinos. En este grupo se identificaron con LAL L1 7(54%) y LAL L2 a 6(46%) pacientes (Tabla 1).

En el grupo de riesgo alto, con más de nueve años de edad hubo 5 (36%) pacientes, menor de un año había 1(7%) y 8(57%) se situaron en un rango de edad de 1 a 9 años, 7(50%) eran portadores de LAL L1, 6(43%) tenían LAL L2 y 1(7%) paciente con L3; por sexo había 8 femeninos y 6 masculinos. Presentaron leucocitosis 6(43%) pacientes, fueron portadores de células T, 5(36%); uno de estos pacientes presentó leucocitosis, células T y edad de 14 años Tabla 2.

Independientemente del grupo de riesgo la cuenta de leucocitos se distribuyó en cuatro grupos: Grupo I con $< 10\ 000/\text{mm}^3$ 10(37%) pacientes. Grupo II cuenta de leucocitos entre $10\ 000/\text{mm}^3$ y $24\ 999/\text{mm}^3$ con 4(15%) pacientes; Grupo III con leucocitos entre $25\ 000/\text{mm}^3$ y $49\ 999/\text{mm}^3$, fueron 7(26%) y el Grupo IV con cifras de leucocitos de $> 50\ 000/\text{mm}^3$ hubo 6(22%) pacientes. Tabla 3.



**Tabla.1 Características de los pacientes con LAL de Riesgo Habitual
Con recaída aislada al SNC**

Riesgo habitual		%
Pacientes	13/27	48.
Edad		
Rango	2años- 9años	
□	47.3 meses	
DS	± 6.8 meses	
Sexo		
Masculino	9	69
Femenino	4	31
Clasificación de la FAB		
LAL L1	7	54
LAL L2	6	46
LAL L3	0	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Características de los pacientes con LAL RA y recaída aislada a SNC

Riesgo alto		%
Pacientes	14/27	52
Riesgo alto por cuenta de leucocitos	6	43
Edad		
Rango	9 meses- 14 años	
□	7.5años	
DS	±9meses	
Inmunofenotipo de cel. T	5	36
Sexo		
Femenino	8	57
Masculino	6	53
Estudio citogenético	0	
Clasificación de la FAB:		
LAL L1	7	50
LAL L2	6	43
LAL L3	1	7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3. Clasificación de los pacientes con LAL y recaída al SNC de acuerdo a la cuenta de leucocitos que presentaron al momento de efectuar el diagnóstico

Cuenta leucoditaria	Grupo I < 10 000/mm ³		Grupo II 10 000- 24 999/mm ³		Grupo III 25000- 49 000/mm ³		Grupo IV > 50 000/mm ³	
		%		%		%		%
Pacientes	10/27	37	4/27	15	7/27	26	6/27	22
Edad	2años-14años		2 años-14 años		9meses-14años		2años- 14 años	
Rango	5.8 años		6,5 años		5.3 años		7años	
DS	± 2,4 años		± 2.5 años		± 7,9 años		± 9meses	
Sexo								
Femenino	4	40	2	50	4	57	3	50
Masculino	6	60	2	50	3	43	3	50
Clasificación de la FAB								
LAL L1	5	50	1	25	4	57	2	33
LAL L2	5	50	2	50	3	43	4	67
LAL L3			1	25				
Cuenta de leucocitos								
Rango	700-7500/ mm ³		17 600-22 100/ mm ³		25000-48 000/ mm ³		51 200-562 000/ mm ³	
DS	4 750/ mm ³		19 400/ mm ³		36 207/ mm ³		255 366/mm ³	
DS	±68,9		± 139		± 190		± 505	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 4. Características generales de los pacientes estudiados con LAL y recaída al SNC durante 2000-2003 en el servicio de Hematología Pediátrica

Paciente	Edad (meses)	Sexo	Cuenta de Leucocitos /mm ³	Inmunofenotipo	FAB	Tumor mediastinal
1	9	M	40 000		LAL L1	
2	34	F	302 000		LAL L2	
3	30	M	562 000	cel T	LAL L1	
4	108	M	7 400	cel T	LAL L1	
5	72	F	25 000	cel T	LAL L2	
6	48	F	48 000	cel T	LAL L1	
7	60	F	18 700		LAL L3	
8	24	M	7 500		LAL L2	
9	42	F	26 800		LAL L2	
10	84	M	4 800		LAL L2	
11	48	F	3 300		LAL L2	
12	60	F	22 100		LAL L2	
13	36	M	41 550		LAL L2	
14	60	M	700		LAL L2	
15	24	M	85 000		LAL L2	
16	60	F	1 400		LAL L1	
17	30	F	7300		LAL L1	
18	36	M	5 500		LAL L1	
19	78	M	4 900		LAL L1	
20	24	M	19 200		LAL L1	
21	72	M	40 500		LAL L1	
22	96	F	58 600		LAL L1	
23	132	F	51 200		LAL L1	
24	168	F	31 600		LAL L1	
25	168	M	17 600		LAL L2	presente
26	168	M	473 000	cel.T	LAL L2	presente
27	168	F	4 700		LAL L2	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN.

En nuestro medio no disponemos de todos los recursos para la clasificación del riesgo en las LAL, los estudios de cariotipo e inmunofenotipo se realizan solo en forma ocasional, y el riesgo se asigna principalmente en base a la edad, cuenta leucocitaria y la clasificación de la FAB. A diferencia de los reportes internacionales, encontramos que nuestros pacientes que presentaron cuentas leucocitarias menores de $50\,000/\text{mm}^3$ (78%) al momento de efectuar el diagnóstico tuvieron recaída al SNC.

Casi la mitad de los pacientes (48%) fueron de riesgo habitual y solo 3(23%) de ellos tenían cifras de leucocitos de $25,000/\text{mm}^3$ a $49,000/\text{mm}^3$, estos resultados coinciden con un estudio de tesis efectuado en 1993 en nuestro servicio, donde se comunicó la presencia de recaída al SNC en pacientes clasificados como de riesgo habitual. La mayoría de nuestros pacientes del grupo de riesgo habitual tenían cifras de leucocitos por debajo de $10,000/\text{mm}^3$ (61%), lo que nos confirma que la cuenta de leucocitos no es el principal factor pronóstico para catalogar un paciente con LAL en riesgo alto o bajo, así tampoco el tipo de LAL de acuerdo a la FAB, ya que L-1 o L-2 se presentaron en igual porcentaje (48%).



La L3 en el estudio fue poco frecuente y en relación con el sexo de los pacientes se presentaron en la misma proporción.

Otro parámetro que se ha considerado como factor para definir el riesgo es la edad, pero encontramos que el 78% de los pacientes estuvo en rango de riesgo habitual. Sin embargo consideramos que muchos de los pacientes catalogados de riesgo habitual podrían ser de alto riesgo, debido a otros factores que no fueron determinados, como serían el estudio cromosómico y inmunofenotipo, estudios que actualmente tienen un mayor peso en el pronóstico de estos pacientes.

Es importante consignar que estudios cromosómicos no se les efectuó a ninguno de los pacientes y solo al 25 % contaron con estudios de inmunofenotipo, por lo que la participación de estos factores en la recaída de los pacientes estudiados no es posible descartarla. Estudios recientes señalan que los indicadores actuales más importantes son las anormalidades citogenéticas y el inmunofenotipo, y de estos se ha referido a las alteraciones cromosómicas tienen un mayor significado pronóstico, en especial la presencia del cromosoma philadelphia ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. La identificación de factores pronósticos: Clínicos y biológicos asociados en la LAL ha resultado en la formación de grupos de riesgo para clasificar a los pacientes, y aunque se conoce desde hace 40 años que la edad y la cuenta de leucocitos inicial son factores importantes para el pronóstico de estos pacientes, cuando se han

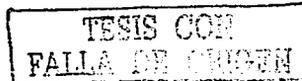


contrastado estas variables con las anomalías cromosómicas e inmunofenotipo estas últimas han demostrado una mayor significancia estadística en el pronóstico. La ausencia de factores pronósticos más específicos ha estimulado el estudio de los parámetros citogenéticos y la investigación de la participación de una clona específica de receptores de células T⁽¹⁶⁾ De tal manera que lo ideal sería la determinación de los factores de riesgo más específicos, para evitar una inadecuada clasificación del riesgo y en consecuencia la administración de un tratamiento no efectivo.

TESIS CON
FALLA DE ORDEN

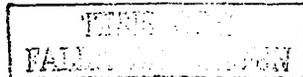
CONCLUSIÓN:

Los pacientes con LAL sólo cuentan con los estudios de rutina y no con los estudios de citogenética, inmunofenotipo, y biología molecular en consecuencia el factor de riesgo no se puede esclarecer en forma precisa, ya que como observamos en este estudio pacientes con cuenta de leucocitos normales y cifras menores de $50\ 000/\text{mm}^3$ de leucocitos al diagnóstico, presentaron recaída lo que podría sugerir que este grupo de pacientes tengan alguna otra forma de riesgo no estudiada.

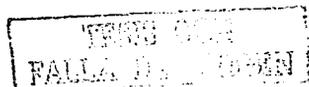


BIBLIOGRAFÍA.

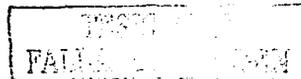
1. Gutiérrez AF, Arangure MM, Ocaña SJ, Macías ER, García MC. El cáncer, un problema de salud que incrementa en el niño. Un reto para conocer su epidemiología en los niños mexicanos Bol. Med. Hosp. Inf. De Méx. I de 2001;58:721-42.
2. Pui CH, Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, Sandlund JT, Behm FG, et al. Early intensification of intratecal chemotherapy virtually eliminates central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. Blood 1998; 92: 411-15.
3. Veerman AJP, Hähnen K, Kamps WA, Leeuwen EFV, De vaan GAM, Solbu G. High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of protocolo ALL VI from the dutch childhood leukemia study group. J Clinl Oncol 1996;14:911-18.
4. Ruiz Argüelles GJ, San-Miguel JF. Actualización en leucemias. Bogota: Editorial Panamericana; 1996. p. 41-9.
5. Baehner RL, Miller DR. Hematologic malignancies: leukemia and lymphoma. In: Miller DR, Baehner RL. McMillan Cw, Miller LP, ed. Blood diseases of infancy and Childhood. 5th ed. St Louis; 1984; 619-721.



6. Raje NS, Vaidya SJ, Kapoor G, Pai SK, Nair CN, Kurkure PA, et al. Low incidence of SNC relapse with cranial radiotherapy and intrathecal methotrexate in acute lymphoblastic leukemia. *Indian Pediatr* 1996;33:556- 60.
7. Wald BR, Heisel MA, Ortega JA. Frequency of early death in children with acute leukemia presenting with hiperleukocytosis. *Cancer* 1982;50:150-3
8. Miller DR. Prognostic factors in childhood leukemia. *J Pediatr* 1975;69:672-9. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Büchner T, Gancer A, Heil G. et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71: 123-31.
10. Robinson DL. Childhood leukemia: Understanding the significance of chromosomal abnormalities *J Pediatr Oncol Nurs* 2001; 18: 111-123.
11. Ian H, Ajay V, Georgina H, Christine H, Osborn E, Frank H. Determinants of outcome after intensified therapy of childhood lymphoblastic leukaemia: results from Medical Research Council United Kingdom acute lymphoblastic leukaemia XI protocol 2001; 113: 103-14.
12. Dastugue N, Robert A, Payen C, Clément D, Kessous A, Demur C, Pronostic of karyotype in twelve-year follow-up in childhood acute lymphoblastic leukemia 1992 ;64 :49-55.
13. Steinherz PG, Siegel SE, Bleyer WA, Kersey J, Chard R JR , Coccia P, et al. Lymphomatous presentation of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*.1991;68:751-6.



14. Chessells JM, Harrison CJ, Watson SL, Vora AJ, Richard SM. For the medical research council working party on childhood leukaemia. *Br J Haematol* 2002;117: 306-14.
15. Will A. Recent advances in the management of leukaemia. *Curren Paediatrics*.2003;13: 2001-6.
16. Schrappe M, Beir R, Burger B. New treatment strategies in childhood acute lymphoblastic leukaemia.2002; 15:729-40
17. Stark B, Vogel R, Cohen IJ, Umiel T, Mammon Z, Rechavi G, et al. Biología y cytogenetic characteristics of leukemia in infantes. *Cancer* 1989; 61:117-125.
18. Tsurusawa M, Katano N, Yamamoto Y, Hirota T, Koizumi S, Watanabe A, et al. Improvement in SNC protective treatment in non -high- risk childhood acute lymphoblastic leukemia: report from japanese children's cancer and leukemia study group. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:259-66.
19. Belasco JB, Goldwein JW, Simms S, Griffin G, Angio GD, Lange B. Hypofractionated moderate dose radiation, intrathecal chemotherapy, and repetitive reinduction/ reconsolidation systemic therapy for central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukemia in children. *Medl Pediatr Oncol* 2000;34: 125-31.
20. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, Krance RA, Kun LE, Behm FG, et al. Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J med* 1993;29:314-9.



21. Niemeyer CM, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. In: Nathan DG, Oski FA, ed. Hematology of infancy and childhood. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1993. p. 1249- 87.
22. Behrendt H, Leeuwen EFV, Schuwirth C, Verkes RJ, The significance of an isolated central nervous system relapse, occurring as first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. Cancer 1989;63:2066- 72.
23. Hata M, Ogino I, Aida N, Saito K, Omura M, Kgasawa H, et al. Prophylactic cranial irradiation of acute lymphoblastic leukemia in childhood: outcomes of late effects on pituitary function and growth in long- term survivors. Int J Cancer 2001;96 Suppl: 117- 124.
24. Ribeiro RC, Rivera GK, Hudson M, Mulhern RK, Hancock ML, Kun L. An intensive re-treatment protocol for children with an isolated CNS relapse of acute lymphoblastic Leukemia. J Clinl Oncol 1995;13:333-8.

TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA

ANEXO 1

HOSPITAL " DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA".
REGISTRO DE DATOS.

Fecha _____

Nombre _____

Número de afiliación _____

Sexo: Masculino () Femenino ()

Edad al diagnóstico Años _____ Meses _____

Fecha del diagnóstico _____

Riesgo habitual () Riesgo alto ()

Clasificación de la LLA: L1 () L2() L3()

Cromosoma philadelfia: Positivo () Negativo ()

Resultado del Inmunofenotipo:

Células B() Pre B() Células T()

Alteraciones cromosómicas.

Hipodiploidia: Presente Si () No ()

Cuenta de leucocitos al diagnóstico _____

Masa mediastinal al diagnóstico: Presente () Ausente ()

Recaída a SNC: Si () No ()

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN