

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIO SOCIAL  
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.  
HOSPITAL REGIONAL 1º. DE OCTUBRE**

***LEUCEMIA LINFOBLASTICA DE NOVO Y  
SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA:  
REPORTE DE UN CASO.***

**T E S I S**  
**Q U E P R E S E N T A E L**  
**DR MANUEL ALFREDO ORTEGA SANCHEZ**  
**P A R A O B T E N E R E L T I T U L O D E**  
**E S P E C I A L I S T A E N M E D I C I N A I N T E R N A**

**ASESOR  
DRA. MA. LUISA OSNAYA ORTEGA  
SERVICIO DE HEMATOLOGIA**



**ISSSTE**

**MÉXICO D. F. JUNIO 2004**



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.

DR. OCTAVIO CURIEL HERNANDEZ  
COORDINADOR DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE ISSSTE

DR. GERARDO DE JESUS OJEDA VALDEZ  
COORDINADOR DE CAPACITACION, DESARROLLO E INVESTIGACION  
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE. ISSSTE

DRA MARIA LUISA OSNAYA ORTEGA  
ASESOR DE TESIS  
SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE ISSSTE

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

M EN C JOSE VICENTE ROSAS BARRIENTOS  
JEFE DE UNIDAD DE INVESTIGACION  
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE ISSSTE



I.S.S.S.T.E.  
SUBDIRECCION MEDICA  
07 JUL 2004  
COORDINACION DE CAPACITACION  
DESARROLLO E INVESTIGACION

A MI ESPOSA ALMA A LA QUE AMO TANTO, POR AMARME Y POR  
BRINDARME SU APOYO Y CONFIANZA, POR INICIAR JUNTOS UNA NUEVA  
ETAPA DE FELICIDAD Y DEDICACION.

A MI MADRE POR SU AMOR INCONDICIONAL Y POR CUIDAR DE MI EN  
CADA MOMENTO, POR ENSEÑARME A VIVIR Y A RESPETAR LA VIDA.

A MIS PADRE POR BRINDARME SU AMOR INCONDICIONAL, POR DARME  
UNA EDUCACION Y HACER DE MI UN HOMBRE DE BIEN.

A MI HERMANA ANGIE POR COMPARTIR TODOS ESOS MOMENTOS DE  
ALEGRIA Y TRISTEZA QUE NOS MANTIENEN JUNTOS.

A MI HERMANA KATY POR SER MI COMPAÑÍA EN CADA VIAJE Y POR SU  
COMPRESION EN CADA MOMENTO.

A MI BROTHER DANIEL POR SUS PALABRAS DE ALIENTO Y SU FORTALEZA  
POR SER MEJOR CADA DIA.

A MI NONO POR ENSEÑARME QUE LA UNICA FORMA DE VIVIR ES  
LUCHANDO.

A MI NONA QUE SIEMPRE ESTUVO PARA CUIDARME Y ESCUCHARME Y  
QUE ME MOSTRO QUE DIOS ESTA EN NOSOTROS.

A MIS AMIGOS POR SER PARTE IMPORTANTE DE MI VIDA QUE ME HAN  
ENSEÑADO A CRECER COMO PERSONA Y SU CONSTANTE APOYO.

A MIS MAESTROS POR ENSEÑARME QUE LA PARTE HUMANA ES LA MAS  
IMPORTANTE PARA PODER CURAR

## INDICE

Resumen.....	i
Summary .....	i
Antecedentes I.....	1
Objetivo II.....	16
Justificación III.....	16
Presentación de Caso Clínico IV.....	17
Discusión V.....	19
Conclusión VI.....	20
Bibliografía VII.....	21
Anexos VIII.....	23

## RESUMEN.

Se reporta el caso de un paciente masculino de 56 años de edad con diagnóstico de HIV más Leucemia Linfoblástica estirpe de células T. Antecedente de diagnóstico de VIH hace 12 años con tratamiento actual a base de amprenavir, ritonavir. También presentó toxoplasmosis hace 6 años. Su última carga viral con 1931 copias y otros resultados fueron: leucocitos totales de 2 900 (linfocitos totales 1527), CD4 122 y CD8 885. Tres semanas previas presentó astenia y la biometría hemática reportó: hemoglobina 5.9 gr/dL, plaquetas de 14 000  $\text{mm}^3$ , leucocitos totales de 40 500 células/ $\text{mm}^3$  y 96% linfocitos. El aspirado de médula ósea demostró células blásticas y el inmunofenotipo con CD7 CD34 CD56.

## Summary

We reported the case of male patient with HIV plus Lymphoblastic Leukemia of T-cells. He was 56 years old male with the diagnosed of HIV 12 years ago and the last therapy included amprenavir and ritonavir He coursed with toxoplasmosis 6 years ago. The last PCR for HIV was 1931 copies, other laboratory results were: leukocytes 2900 (lymphocytes 1527). The CD4 122 and 885 CD8.. Three weeks ago he presented adynamia and the report of hemogram demostred the presence of: hemoglobine 5.9 gr/L, platelets 14000  $\text{mm}^3$ , leucocytes 40 500 (lymphocytes 96%). In the evaluation included one marrowbone aspired showing blastic morphology and immunophenotype CD7 CD34 CD56 this was compatibly with.

# I. Antecedentes

Las Leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por infiltración de la médula ósea, sangre y de otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Son enfermedades neoplásicas que resultan de una mutación somática de una célula progenitora, de acuerdo a la estirpe celular afectada, ya sea la línea mieloide o línea linfoide, su evolución varía desde las que conducen rápidamente a la muerte hasta las que evolucionan lentamente, y se les conoce como agudas ó crónicas, respectivamente.

El primer reporte de leucemia es acreditado a Velpeau, escrito en 1827. En 1847 Virchow otorga el término de Leucemia, describiéndola como dos entidades: una esplénica y otra linfática, dando como antecedente la afección de dichos órganos en esta entidad. En 1891 Ehrlich introdujo métodos para la distinción de las leucemias. En 1913 las leucemias fueron clasificadas en agudas y crónicas, además de clasificarse como mieloides y linfoides, y en 1917 se reconoció el incremento de la prevalencia de la leucemia en niños entre 1 y 5 años de edad.<sup>1</sup> Inicia el intento de los médicos por tratar de forma paliativa a esta enfermedad con químicos, siendo el primero la aminopterina un antimetabolito del ácido fólico, ya que se observó que el ácido fólico puede acelerar el crecimiento de las células leucémicas, mostrando buenos resultados llegando a presentar remisión de la sintomatología en ese tiempo de hasta 7 meses. En 1949 se sintetizan antimetabolitos que intervienen con la síntesis de purina y pirimidina, con introducción de la 6-mercaptopurina y alopurinol, introduciéndose a la práctica clínica.

En la década de los 50-60 se intentaron nuevos antileucémicos sin gran éxito, no es hasta 1962 que se sugiere la "Terapia Total" que consiste en cuatro fases de tratamiento:

1. Inducción a la remisión,
2. consolidación o intensificación,
3. terapia intratecal ó terapia meníngea preventiva, y
4. mantenimiento ó terapia prolongada.

A principios de los 50s algunos pacientes sin conocerse el número real fueron curados con esta estrategia novedosa, durante el mismo periodo se iniciaba la comprensión de el comportamiento genético con el complejo de histocompatibilidad mayor humano (HLA) que orientaría a la realización de transplante de médula ósea para tratar a niños con recaída de la leucemia.<sup>1</sup>

Las leucemias linfoblásticas son células malignas, que se originan en la médula ósea. Y que afectan a las estirpes celulares tipo B y T.

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) representa el 12% de todas las leucemias diagnosticadas en los Estados Unidos, y el 60% de todos los casos ocurren en personas menores de 20 años. Presenta dos picos de incidencia por edad, el primer pico de 2 a 5 años y el segundo en la sexta década de la vida. Por lo que la LLA es la neoplasia más común diagnosticada en pacientes menores de 15 años, siendo una cuarta parte de las neoplasias diagnosticadas en este grupo de edad y el 76% de todas las leucemias.<sup>1</sup>

La incidencia de la LLA en adultos mayores es de 1/100 000 habitantes al año, es más frecuente en varones que en mujeres, así como en personas de raza caucásica que personas de la raza negra.<sup>2</sup>

En relación a las zonas geográficas existe evidencia de mayor incidencia de LLA en su población mencionándose lugares como Norte y Oeste de Europa, Norte de África, y Oceanía.

En México en el año 2000 se reportaron 1926 casos nuevos, lo que representó una tasa de 2/ 100 000 habitantes. De estos el 53% fue en hombres y el 47% fue en mujeres, con dos picos de presentación, la primera en edad escolar y la segunda por arriba de 65 años de edad. Las entidades federativas con mayor morbilidad fueron: Distrito Federal, Chiapas y Jalisco. (El Distrito Federal con 238 casos nuevos en el 2000).<sup>3</sup>

Como causa de defunción en el mismo año del 2000 se reportaron 3301 con una tasa de 3 / 100 000 habitantes y en relación al sexo masculino y femenino es de 4/3. Con mayor mortalidad en personas de más 65 años. Los estados con mayor mortalidad fueron: el Distrito Federal, Colima y Morelos.<sup>3</sup>

Se le ha asociado a la presencia de síndromes genéticos en un 5%, como el Síndrome de Down que tiene mayor riesgo para presentar LLA;<sup>1</sup> inmunodeficiencia hereditaria o adquirida como deficiencia de inmunoglobulina A; Agamaglobulinemia; y el síndrome de Wiskot-Aldrich que es otra entidad que se encuentra con alto riesgo de presentar LLA.

El factor hereditario es raro, por lo que muestra que el papel hereditario juega solo un rol pequeño sobre el origen de esta patología. <sup>4</sup> Incluso se ha observado que en los gemelos se encuentra 4 veces más alto el riesgo de presentar leucemia a temprana edad, es decir, si un gemelo presenta leucemia, existe un 20 % de que el otro gemelo presente leucemia. En el caso de que un gemelo lo presente en el primer año de vida, el otro lo va a presentar invariablemente unos meses después. Existen resultados de estudios moleculares que han demostrado metástasis intrauterina de un gemelo a otro por la circulación placentaria.<sup>4</sup>



Existen varios factores de riesgo para desarrollar leucemia linfoblástica:

- Ambientales que pueden ser un factor de riesgo para desarrollar leucemia como la exposición de rayos-x en útero, exposiciones nucleares, como lo ocurrido en Hiroshima y Nagasaki.
- Ocupacionales como en tareas agrícolas, soldaduras, la industria de la madera, así como uso de pesticidas, plaguicidas, tintes de cabello, solventes.
- Quimioterapia y radioterapia previas
- Algunos fármacos como la fenitoína
- Además se ha asociado con el hábito del tabaquismo antes y durante el embarazo como causa de LLA en niños, al igual que el consumo materno de alcohol en el embarazo
- Dieta rica en nitratos.
- agentes infecciosos sobre todo virales son causantes de enfermedades neoplásicas.

Como ejemplo del último punto mencionado, dentro de la Etiología de las neoplasias linfoides tales como los linfomas No Hodgkin (LNH) se asocia con la presentación de una infección viral. Las células tumorales de las células de Burkitt Africano contienen el genoma del virus Epstein – Barr (VEB) y que expresan el receptor CD21 del mismo virus, sin embargo no hay pruebas directas en la LLA de células B o T. Como ya se mencionó el VEB esta muy asociado al linfoma de Burkitt o LLA-L3, también se ha mostrado linfomas asociados a VIH. Otro agente infeccioso mencionado es el virus linfotrópico de células T humano -1, que es el agente causal de la leucemia/linfoma de células T.

El diagnóstico de cualquier leucemia se realiza de acuerdo a su presentación clínica y al resultado del aspirado de médula ósea que se clasificará de acuerdo a sus criterios establecidos.

La presentación clínica de la LLA es variable de acuerdo a las manifestaciones clínicas que refleja el grado de insuficiencia de la medula ósea y el grado de infiltración extramedular, y a su forma de presentación clínica aguda.

Aproximadamente la mitad de los pacientes cursan con fiebre. La tercera parte de los pacientes tiene como origen de la fiebre un foco infeccioso. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son la astenia y la adinamia que se deben a la anemia. El 33-43% presenta sangrado debido a la trombocitopenia y el 25% refiere dolor articular u óseo debido a la infiltración leucémica del periostio, hueso o articulación (Ver cuadro 1) Y sintomatología menos común como cefalea, vómito, alteraciones de las funciones mentales, oliguria y anuria.

Cuadro 1.- Presentación de las manifestaciones clínicas en adultos y niños <sup>1</sup>.

Manifestaciones clínicas	Porcentaje en adulto	Porcentaje en niños
Edad		
20-39 años	55%	-
40-59 años	36%	-
> 60 años	9%	-
Masculino	62%	55%
Síntomas		
Fiebre	33-56%	57%
Fatiga	50%	50%
Hemorragia	33%	43%
Dolor óseo o articular	25%	25%
Linfadenopatía		
Ninguna	51%	30%
Marcada (>3 cm)	11%	15%
Hepatomegalia		
Sin Hepatomegalia	65%	34%
Marcada (debajo cicatriz umbilical)	¿?	17%
Esplenomegalia		
Sin Esplenomegalia	56%	41%
Leucemia Testicular	0.3%	1%
Masa Mediastinal	15%	8%
Leucemia de SNC	8%	3%

Dentro de los signos que se observan a nivel de la piel y mucosas son petequias y equimosis. El hígado, bazo y ganglios linfáticos son los sitios extramedulares más afectados y el grado de organomegalia es más importante en niños que en adultos; se encuentra la hepatomegalia en un 17%, esplenomegalia en 44%, la linfadenopatía en un 15%.<sup>1</sup>

Otras manifestaciones clínicas que se presentan en pacientes con leucemia linfoblástica son:

- Masa mediastinal que se observa en un 7 a 10% en los niños y 15% en los adultos localizándose en el mediastino anterior como resultado de una infiltración a nivel del timo, esta masa puede llegar a comprimir los grandes vasos y la tráquea e incluso provocar un síndrome de vena cava superior o síndrome mediastinal superior, que se manifiesta con tos, disnea, ortopnea, disfagia, estridor, cianosis, edema facial, incremento de la presión intracraneal y en ocasiones síncope;
- Engrosamiento escrotal que puede ser un signo de leucemia testicular o hidrocele secundario a una obstrucción linfática, ambas condiciones son diagnosticadas por ultrasonografía;
- Afectaciones oculares como infiltración leucémica de la órbita, retina, córnea, nervio óptico o conjuntiva),
- Nódulos subcutáneos (leucemia cutis);

- Engrosamiento de las glándulas salivales (Síndrome de Mikulicz),
- Parálisis de los pares craneales.
- Priapismo (esto es debido a la leucoestasis del cuerpo cavernoso y venas dorsales o afección del nervio sacro).

Muy rara vez la LLA no produce ningún signo o síntoma y se detecta en un examen rutinario.

La anemia, neutropenia y trombocitopenia son hallazgos comunes en pacientes diagnosticados de forma reciente con LLA y muestran la severidad de afección de la médula ósea por las células leucémicas.

En los pacientes con anemia, existe una relación inversa entre el nivel de la hemoglobina y la edad de presentación; incluso de forma interesante, la anemia grave es un dato de buen pronóstico en la leucemia linfoblástica infantil. La anemia se debe a invasión tumoral de la médula ósea y habitualmente la anemia de la LLA es la más grave, se reporta que en niños se ha observado hasta un gramo de Hemoglobina, siendo el nivel más bajo de anemia.<sup>1,4</sup>

La presencia de la cuenta leucocitaria con leucocitosis ocurre en el 10 a 16% de los casos, mientras que la neutropenia o leucopenia se encuentran del 20 al 40% con un alto riesgo de infección.<sup>1</sup> Es importante recordar que las células circulantes son células blásticas leucémicas en un 92%.<sup>1</sup> En algunos casos se encuentra una eosinofilia reactiva que precede por meses al diagnóstico de LLA. En esta entidad se presenta infiltración pulmonar, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva.

La trombocitopenia frecuentemente desencadena sangrados severos con cuentas plaquetarias por debajo de 20 000/l. La hemorragia es secundaria a la trombocitopenia por invasión de la médula ósea ó a coagulopatía por consumo, sobre todo en la Leucemia promielocítica. Rara vez se presenta trombocitosis por arriba de 400 000 plaq/l y es más frecuente en hombres.<sup>1</sup> En un 3 a 5% encontramos coagulopatías, sobre todo en quienes presentan LLA de Células T y se van a asociar con sangrados.

Se mencionan otras complicaciones clínicas en los que se encuentra la presencia de falla renal aguda secundaria a infiltración leucémica sobre todo en la LLA de células T, esta alteración eleva los niveles séricos de creatinina, ácido úrico, urea, y fosfatos. La falla hepática por infiltración leucémica ocurre en el 10 al 20%, pero es de forma leve y tiene una presencia clínica lo que modifica el pronóstico.

Por su comportamiento es indispensable valorar estudios de laboratorio, de los cuales deberán de solicitarse una Biometría Hemática, Química Sanguínea, Electrolitos Séricos completos que incluyan Calcio, Pruebas de Función Hepática. Dentro de estos estudios de laboratorio se reportan la Deshidrogenasa lática (DHL) y el ácido úrico que son importantes en la valoración del paciente con leucemia.

Los niveles séricos de DHL, se muestran elevados en la mayoría de los pacientes y este va relacionado con el grado de infiltración leucémica y es marcador determinante en el pronóstico de la enfermedad. El incremento de los niveles séricos de ácido úrico es común ante la presencia de una gran carga leucémica ya que refleja un incremento en el catabolismo de purinas. Es rara la hipercalemia pero cuando se presenta es debido a una proteína similar a la hormona Paratiroidea que proviene de la infiltración leucémica del hueso.

Dentro de los estudios de gabinete son importantes:

- La radiografía de tórax que es necesaria para detectar crecimiento del timo o de ganglios mediastinales y masas mediastinales o bien derrame pleural. La mitad de los pacientes pueden presentar anomalías óseas como osteólisis, osteopenia.
- La ultrasonografía para valorar la presencia de hepatoesplenomegalia que clínicamente no se detecta, o en la presencia de edema testicular.
- La tomografía en busca de ganglios retroperitoneales principalmente.

Existe una prueba importante que debe de realizarse a todo paciente con leucemia linfoblástica en especial a las de origen de estirpe B que es la Punción Lumbar. Dicho procedimiento se realiza para el estudio de líquido cefalorraquídeo en búsqueda de células blásticas que se identifican en más de la tercera parte de los pacientes con síntomas neurológicos.

De forma tradicional la leucemia del sistema nervioso central se define por la presencia de por lo menos 5 leucocitos por microlitro en líquido cefalorraquídeo con células blásticas por prueba centrifugada o por la presencia de parálisis de pares craneales. Aunque hay estudios que refieren que ante la presencia de cualquier célula blástica en líquido cefalorraquídeo es indicación para dar terapia intratecal.

El procedimiento diagnóstico por excelencia que se debe realizar en todo paciente que se sospeche el diagnóstico de Leucemia es el Aspirado de Médula Ósea, ya que su estudio nos sirve para el estudio morfológico de las células de la médula.

Las leucemias linfocíticas agudas se clasifican por su morfología de acuerdo a la FAB nombrada así por que fue realizada por el consejo Franco-Americano-Británico en 1976, tres subtipos <sup>4,5</sup>:

1) LLA típica ó LLA-L1, que en el 75% de los casos se presentan células B con anomalías citogenéticas t (9:22), t (4:11) y t (1:19); 2) LLA atípicas ó LLA-L2, con una presentación del 20% que pueden estar representadas por células T, y a su vez con anomalías citogenéticas 14q11 ó 7q34; y por último 3) LLA parecido a linfoma de Burkitt ó LLA-L3 con células B en un 95% con células similares al linfoma de Burkitt, el cual presenta t (8:14); t (8:22), t (2:8). Además de clasificar a las estirpe mieloides de M0 a M7.<sup>2</sup>

Cuando se utiliza la morfología como medio único para clasificar las leucemias agudas, se puede tener un marco de error diagnóstico y por ende terapéutico, de un 20% aproximadamente de los casos, como por ejemplo el no poder diferenciar entre una L1 y M0, L2 y M0, L1 y M1.<sup>4,5</sup> Por lo que el empleo de la clasificación inmunológica, citogenética y de la biología molecular, y en ocasiones el uso de microscopía electrónica, permite establecer un diagnóstico más certero y un tratamiento adecuado.

Las leucemias linfoblásticas presentan 2 variantes determinadas por la línea celular que predomine; La primera de ellas es la más frecuente y es originada por las células linfocíticas tipo B en un 76% <sup>1</sup>, y por otro lado las células tipo T originan el otro tipo celular de las leucemias linfoblásticas, encontrándose en un 20% <sup>2</sup> de todas las LLA.

Por que la LLA carece de hallazgos morfológicos y citoquímicos específicos, la realización de inmunofenotipo es esencial para la evaluación diagnóstica. Mediante los métodos inmunológicos es posible reconocer antígenos en la membrana celular ó en su citoplasma, siendo algunos específicos para diferentes poblaciones celulares específicas. Los anticuerpos que distinguen los conjuntos de diferenciación mejor conocidos como CD (clusters of differentiation) reconocen al mismo antígeno celular. La mayoría de los antígenos leucocitarios carecen de especificidad, por lo tanto se requiere un panel de anticuerpos para establecer el diagnóstico y distinguir entre las diferentes subclases inmunológicas de las células leucémicas. El panel que se recomienda e incluso se utiliza en el Hospital Infantil de Investigaciones St. Jude, incluye un marcador sensible para CD19: linaje de células B; CD7: linaje de células T; CD13 y CD33: células mieloides; y un marcador específico citoplasmático para CD79: linaje de células B; CD3: células T y mieloperoxidasa para células mieloides. Por este método se puede confirmar el diagnóstico en un 99% de los casos.

Alrededor del 80% de las leucemias linfoblásticas proceden de las células B, así como también el 90% de los Linfomas No Hodgkin. La mayoría de las LLA son pre-B que expresan CD19 y CD10 y el 50% expresan CD20. Las LLA L3 con Ig (+) de superficie son morfológica y fenotípicamente iguales a las células del Linfoma de Burkitt. Por otro lado un 20 a un 30% de las LLA del adulto expresan antígenos mieloides CD13 y CD 33 que se asocian a peor pronóstico.<sup>2</sup>

Siendo la frecuencia de presentación de las LLA con células B muy alto, es obvio que la LLA de las células T tiene menor frecuencia. La línea celular determinada por las células T van a expresar antígenos CD7 y CD2 que van a definir esta línea celular. La LLA de células T es considerada muy agresiva y suelen expresar CD2, CD5 y CD7 y cuando presentan CD4- y CD8-, resultan de mal pronóstico.<sup>2</sup>

Por último, se utiliza una clasificación basada en la citogenética, ya que en la mayoría de las leucemias se encuentra una alteración cromosómica. Esto se debe a que la LLA proviene de una célula madre linfopoyética que ha sufrido un daño genético que origina una transformación maligna y la proliferación no controlada de la misma.

Se estima que un 60% de pacientes adultos y un 70% de niños pueden ser clasificados en subgrupos terapéuticos basados en el cromosoma dañado. La presencia de hiperdiploidías (>50% cromosomas) y de hipodiploidías (< 45 cromosomas) tiene relevancia clínica. Las primeras ocurren en el 25% de los casos en niños y 6-7% de los adultos, esto puede llevar a un pronóstico favorable.<sup>1</sup>

Lo anterior se ve reflejado en el incremento de la acumulación celular de metotrexate, incrementándose la sensibilidad de los metabolitos y favorecer la apoptosis de estas células.

Las translocaciones son los cambios de cariotipo más significativos de forma clínica y biológica en la LLA. Muchas de las translocaciones identificadas en los casos de LLA de células B y T son originadas por errores en los mecanismos de recombinación normal que generan a los genes del receptor de los antígenos. En las LLA una alteración frecuente es el cromosoma Filadelfia con una t (9q+;22q-) (q34.1;q11.2) que produce también un gen quimérico llamado BCR/ABL (breakpoint cluster region / Abelson) que codifica la síntesis de las proteínas p190, característica de leucemia linfoblástica y p210, de leucemia mieloide crónica, ambas con función de tirosina cinasa.

El cromosoma Filadelfia aparece en el 2% de los casos adultos; y la presencia de esta alteración se ha asociado a un pronóstico sombrío.<sup>4</sup> El gen MLL (mixed lineage leukemia) (11q23) se localiza en el cromosoma 11 y se encuentra alterado en la LLA y LMA, predominando en el segundo tipo secundaria al empleo de fármacos inhibidores de la topoisomerasa II y en algunas LLA de estirpe B, se asocia a un mal pronóstico.

Los diagnósticos diferenciales se deben de realizar con enfermedades como purpura trombocitopénica idiopática, anemia aplásica. También es importante considerar el diagnóstico diferencial de LLA ante la presencia de eosinofilia que puede presentarse en la LLA o preceder al diagnóstico meses antes. La presencia de mononucleosis infecciosa y de otras enfermedades virales, especialmente la asociada a trombocitopenia o anemia hemolítica puede ser confundida con leucemia.

La detección de linfocitos o evidencia serológica de VEB ayuda a establecer el diagnóstico. La infección por *Bordetella pertusis* presenta una marcada linfocitosis incluso en algunos casos con la presencia de una cuenta leucocitaria importante como 50 000/ ml y las células afectadas son linfocitos atípicos. La misma sintomatología de la LLA se puede presentar de forma similar en las colagenopatías. En los niños la LLA también deberá diferenciarse de tumores propios de la edad que afectan a la médula ósea como neuroblastoma, rhabdomyosarcoma y retinoblastoma.

El manejo óptimo de los pacientes con LLA requiere una cuidadosa atención a puntos importante en el cuidado de soporte, incluyendo el tratamiento inmediato ó la prevención de complicaciones metabólicas o infecciosas, así como la administración de derivados de productos sanguíneos. Otro punto importante para el cuidado de estos pacientes, es el uso de cateteres, disminución de la náusea y vómito, control del dolor y un soporte psicológico para el paciente y su familia.

Se encuentran complicaciones metabólicas como hiperuricemia e hiperfosfatemia con hipocalcemia secundaria que frecuentemente se encuentran al momento del diagnóstico e incluso antes de iniciarse la quimioterapia especialmente en pacientes con LLA células B ó T. Estos pacientes deben de hidratarse y manejarse con administración de bicarbonato para alcalinizar la orina, iniciar alopurinol para el manejo de hiperuricemia así como hidróxido de aluminio, carbonato o acetato de calcio como quelantes, para el tratamiento de la hiperfosfatemia.

El alopurinol por medio de la inhibición de la síntesis de novo de las purinas en células blásticas leucémicas, puede reducir la cuenta celular de blastos a nivel periférico antes que se inicie la quimioterapia. Este medicamento puede disminuir el catabolismo de la 6-mercaptopurina por depleción intracelular del fosforibosil pirofosfato e inhibiendo la xantina oxidasa.

Por esta razón, en caso de que el alopurinol y la 6-mercaptopurina se administren juntos, la dosis de esta última generalmente necesita ser disminuida. Se puede utilizar urato oxidasa recombinante que convierte el ácido úrico en alantoina, que es un metabolito que se excreta 5-10 veces más que el ácido úrico, por que es más soluble y disminuye la concentración sérica del mismo más rápido que el mismo alopurinol. Sin embargo, puede causar reacciones agudas de hipersensibilidad, y en pacientes con deficiencia de glucosa-6-deshidrogenasa, pueden causar metahemoglobinemia ó anemia hemolítica.

En ocasiones la leucocitosis que se puede llegar a presentar (leucocitos > 200, 000 células / dl), se ha intentado reducir dicha cuenta con leucoféresis. En teoría este procedimiento debe de reducir las complicaciones metabólicas asociadas a la leucoestasis, sin embargo los beneficios aún no son importantes. Se ha llegado a utilizar una terapia de preinducción con baja dosis de glucocorticoides, vincristina y ciclofosfamida en casos de LLA-B produciéndose una reducción de la cuenta leucocitaria.

Otro punto importante a tratar en la Leucemia, es la presencia de infecciones que son muy frecuentes y que se presentan con fiebre, especialmente cuando hay neutropenia, por lo que se deben de manejar con antibióticos de amplio espectro, hasta eliminar el foco infeccioso.

La presencia de la terapia de inducción a la remisión incrementa la susceptibilidad de infección, exacerbando la mielosupresión. Más del 50% de los pacientes en esta fase del tratamiento, presentan procesos infecciosos; por lo que se deberá de tener especial precaución durante este periodo para prevenir y disminuir el riesgo de infección, que debe incluir aislamiento inverso, filtración del aire, eliminar el contacto con personas infectadas ó alimentos potencialmente infectantes, como queso, vegetales o frutas no desinfectadas ni cocidas, y el uso de antisépticos orales.

El uso de factor estimulante de colonias ayuda al paciente a recuperarse de la neutropenia, así como reducir las complicaciones de la quimioterapia, sin embargo no modifica la sobrevida de los pacientes. En algunos centros dan tratamiento de Trimetoprim/sulfametoxazol tres veces por semana como tratamiento profiláctico de *Pneumocistis carinii*.

El soporte hematológico debe de ser intensivo, ya que la presencia de hemorragias es frecuente y la mayoría se presenta en piel y mucosas, pero también se pueden llegar a presentar a nivel de SNC, pulmonar, tracto gastrointestinal, que llegan a comprometer la vida. Además se puede sumar la presencia de coagulopatía por coagulopatía intravascular diseminada (CID) o falla hepática.

En caso de hemorragia se deberá de transfundir plaquetas cuando las concentraciones plaquetarias en sangre sean menores de 20 000/dl. Las cuales pueden ser obtenidas por medio del procedimiento habitual del banco de sangre en forma de concentrados plaquetarios o bien con plasma rico en plaquetas obtenido por procedimiento de afección. La transfusión de paquetes globulares deberá de iniciarse con la presencia de anemia.

La LLA es una enfermedad heterogénea con varios subtipos, por lo que un solo tratamiento no siempre es apropiado. Incluso hay desacuerdo para definir los grupos de riesgo y definir el pronóstico. Se clasifican en bajo o habitual (sin anomalías citogenéticas adversas, edad menor de 30 años, leucocitos menor de 30 000/dl, remisión menor de 4 a 6 semanas), intermedio (entre uno y otro grupo) y alto riesgo (anomalías citogenéticas adversas, edad mayor de 60 años, precursores B y leucocitos mayor de 30 000/dl, inducción a la remisión más de 6 semanas).<sup>7</sup>

Para el manejo quimioterápico de la LLA de células B se maneja combinaciones según el consorcio BFM (Berlin-Frankfurt-Münster)<sup>1</sup> usando ciclofosfamida, altas dosis de metotrexate, etoposido, citarabina. La terapia efectiva para Sistema Nervioso Central es un componente importante para el tratamiento de la LLA-B, que consiste en la administración de altas dosis de metotrexato y citarabina administradas por vía sistémica y de forma intratecal además de administrarse arabinósido-C y corticoesteroides.



El uso de radioterapia esta casi en desuso pues su aplicación es controversial, siendo ya excluida por el grupo francés. Con el tratamiento se puede presentar una recuperación en el 50% de los casos.<sup>1</sup> En el caso de no realizarse la terapia intratecal puede presentarse leucemia meníngea, por lo que más del 50% de los enfermos recaerá en el sistema nervioso central.<sup>4</sup>

El tratamiento para las leucemias que afectan a las precursoras de las células B y a las células T consiste en tres fases: <sup>1,4</sup>

- A. Inducción a la remisión,
- B. Consolidación o post-remisión, y de
- C. Terapia de Mantenimiento.

A) - Inducción a la remisión- En esta fase se pretende destruir la mayoría de las células leucémicas y recuperar la hematopoyesis normal. En esta fase se utilizan medicamentos que no afectan mayormente la síntesis de DNA como vincristina, prednisona y L-asparaginasa especialmente para niños o antracíclicos como la daunorrubicina o mitoxantrona para adultos, estos no producen daño a la médula ósea normal y actúan rápidamente, sin embargo no son útiles para un tratamiento a largo plazo. Bajo un tratamiento adecuado y un cuidado de soporte efectivo, el grado de remisión actual es del 70-90%. El esquema de inducción con más alto índice de remisión es el mencionado por Kantarjian, el cual incluye Vincristina, dexametasona, daunorrubicina y ciclofosfamida con una remisión del 91%.<sup>8</sup>

Se ha encontrado que si a esta terapia de inducción se adiciona ciclofosfamida (y citarabina a dosis altas en la pos-remisión) el grupo de pacientes con leucemia de células T se puede ver beneficiado.<sup>9,10</sup>

Los programas de inducción se han hecho cada vez más agresivos lo que aumenta la frecuencia de las remisiones y mejora la sobre vida de la enfermedad. Los glucocorticoides si en caso de no ser utilizados en la inducción sino hasta el segundo mes, la sobrevida libre de enfermedad disminuye, la resistencia a los glucocorticoides se asocia a resistencia a otros antineoplásicos.<sup>11</sup>

La dexametasona en inducción y mantenimiento se asocia con mejor sobrevida que quienes reciben prednisona.<sup>11</sup> En esta fase si se utilizan dexametasona o metilprednisolona administradas en cursos cortos de 4 días, han mostrado inducir la indiferenciación de blastos mieloides y la aparición de progenitores hematopoyéticos CD 34, con acortamiento de la leucopenia inducida por la quimioterapia.<sup>12</sup>

B) - Tratamiento de consolidación o post-remisión: Con la recuperación de la hematopoyesis, se inicia la terapia de consolidación, que debe de iniciarse de forma pronta después de la fase previa.

En esta fase el objetivo es destruir las células residuales que han sobrevivido en la etapa previa; se pueden usar medicamentos que afectan la síntesis de DNA y que puedan destruir las células en reposo o fuera del ciclo G0 del ciclo celular. Aquí se utiliza altas dosis de metotrexato, con o sin 6-mercaptopurina, L-asparaginasa y citarabina, o bien una combinación de dexametasona, vincristina, L-asparaginasa, doxorubicina y tioguanina con o sin ciclofosfamida.

C) - Terapia de mantenimiento: Conocida como mantenimiento o continuación de la remisión, tiene como objetivo destruir las últimas células residuales leucemicas. Por razones aún sin entender se deberá de dar tratamiento a largo plazo; quizás por la necesidad de eliminar las células leucémicas residuales o enfermedad mínima residual, o detener su crecimiento hasta que suceda su apoptosis celular. Utilizando medicamentos que intervienen en la síntesis de DNA como mercaptopurina y metotrexato, provocando mielosupresión. Estos fármacos son tolerados adecuadamente y se administran por dos o tres años.

La presencia de recaída de la médula ósea con o sin afección extramedular se convierte en mal pronóstico para los pacientes. Los factores que indican mal pronóstico son la recaída en la terapia, una remisión inicial parcial, inmunofenotipo de células T, cromosoma Filadelfia en la citogenética, la presencia de células blásticas circulantes, y una leucocitosis en la recaída, además de presentar edad mayor de 60 años, leucocitos iniciales mayor de 30 000/dl, citogenética con T (9:22), T (4:11), trisomía 8 e inducción a la remisión de más de 4 a 6 semanas.<sup>4, 9, 13, 14, 15</sup> El paciente que presenta recaída puede tener como opción de tratamiento el trasplante alogénico de célula madre hematopoyética, ya que el trasplante autólogo no ofrece ninguna ventaja sobre la quimioterapia como tratamiento pos-inducción.

Los enfermos de riesgo alto, particularmente los cromosoma Filadelfia positivo en primera remisión se consideran candidatos inmediatos a trasplante alogénico. Parece la única forma de tratamiento que prolonga la sobrevida libre de enfermedad de forma significativa.<sup>16, 17, 18</sup> El Trasplante de médula ósea puede llevar a 5 años de sobrevida libre de enfermedad hasta en un 50%. Con una recaída del 40- 60% aprox. que varía según los diferentes estudios relacionados a la sobrevida libre de enfermedad.<sup>1</sup>

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida mejor conocido como SIDA fue reconocido por primera vez en 1981 y desde sus primeros reportes, se encontró una relación con la presencia de Sarcoma de Kaposi. En 1983 se aisló el agente causal del SIDA conocido como Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y en 1984 se demostró que dicho virus, era un virus RNA perteneciente a la familia de los retrovirus, bautizado inicialmente como Virus asociado a Linfadenopatía (LAV), Virus Linfotrófico T Humano III (HTLV III) y Retrovirus asociado al SIDA (ARV).<sup>2</sup> En 1985 se encontró una asociación entre seropositividad para VIH y la presencia de LNH.<sup>19</sup>

Por la patología asociada a este Síndrome, la CDC definió a la enfermedad de forma inicial con fines de vigilancia como SIDA, por la presencia de una infección oportunista secundaria a un defecto de la inmunidad celular en ausencia de causa conocida de defectos inmunitarios.

Actualmente se conoce que la familia de los retrovirus que se caracteriza por sintetizar DNA viral a partir de RNA, se clasifican en tres subfamilias: oncovirus, lentivirus y espumavirus.

Los retrovirus patógenos se incluyen en: 1) oncovirus: a) Virus Linfotrópico de células T Humana Tipo 1 (HTLV-I); b) Virus Linfotrópico de células T Humana Tipo 2 (HTLV-II) y c) Virus Linfotrópico de células T Humana Tipo 5 (HTLV-V); 2) Lentivirus: a) Virus de Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 (VIH-1) y b) Virus de Inmunodeficiencia Humana Tipo 2 (VIH-2) y Espumavirus que presenta al Virus Sincitial Humano (VSH).<sup>20</sup>

Los retrovirus son capaces de producir una gran variedad de enfermedades que se pueden clasificar en tres grupos:

1.- Aumento del crecimiento celular sin control: Leucemia, Linfomas, Sarcomas, Carcinomas, Eritroblastosis.

2.- Disminución celular por pérdida de ciertos tipos celulares: inmunodeficiencias, anemias, enfermedades degenerativas crónicas del sistema nervioso central.

3.- Síntomas de inflamación y autoinmunidad: Artritis, mastitis, neumonía y encefalitis.

La presencia de apoptosis (muerte celular programada) puede resultar de los efectos de la activación inmunológica continua que ocurre en pacientes infectados por HIV. Las infecciones crónicas incontroladas provocan una estimulación antigénica continua que causa una activación inmune persistente y como consecuencia apoptosis. Siendo este el mecanismo por el cual algunas infecciones como CMV, causa apoptosis y linfopenia. Las alteraciones en la regulación de la apoptosis pueden causar neoplasias, inmunodeficiencias ó fenómenos autoinmunes.<sup>21</sup>

Como resultado de su actividad viral, los lentivirus son capaces de producir una gama de patologías o bien facilitar la producción de otras patologías producidas por otros agentes oportunistas. Desde el descubrimiento del SIDA, se le encontró una fuerte relación con la presencia de neoplasias en más del 40% en 3000 casos de VIH en algún estadio de la enfermedad.<sup>19,20</sup> De esos pacientes el 90% presentan Sarcoma de Kaposi, convirtiéndose así en la neoplasia más frecuente dentro de este síndrome y la segunda neoplasia secundaria a SIDA es el Linfoma No Hodgkin (LNH).<sup>19</sup> En 1989 la CDC reportó una incidencia de LNH asociada a SIDA del 2.9% en Estados Unidos mientras que en México presentó un 3.5%<sup>19</sup>.

En ese mismo año de 1989 se observó que el LNH como manifestación de SIDA se presenta en un 5% y que los pacientes que sobreviven por tres años tienen una probabilidad del 45% de desarrollar LNH. La sobrevivida media de LNH en SIDA es de 2.4 meses, teniendo como predictor de vida una cuenta de CD4 > 100/mm<sup>3</sup>, siendo de mal pronostico<sup>22</sup>. Por lo que la mala respuesta se debe a la magnitud de inmunodeficiencia; y la causa de muerte es la infección.

Entre otras neoplasias que se han reportado en pacientes VIH se mencionan: carcinoma orofaríngeo, carcinoma anal, carcinoma Cervico-Uterino invasor, melanoma, plasmocitoma, carcinoma pulmonar, Linfoma del SNC primario, entre otras. También se han mencionado enfermedades o neoplasias hematológicas como Enfermedad de Hodgkin, leucemia mieloblástica aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), mieloma múltiple, policitemia vera, linfoma de Burkitt; sin embargo no hay evidencia estadística.

En caso de inmunosupresión, la conducta biológica de estas condiciones está alterada con un estadio avanzado en la forma de presentación, el curso de la enfermedad es más agresivo y con pobre respuesta al tratamiento.

En relación con pacientes seropositivos con alteración hematológica solo se han reportado 42 pacientes con LMA de 1981 al 2001 los cuales tenían un promedio de edad de 38 años, donde predominaba la transmisión sexual como vía de contagio para VIH y presentaban un promedio de 48 meses de detección de VIH antes de diagnosticarse LMA y con un conteo medio de 210 CD4 al momento del diagnóstico. En las alteraciones de la biometría hemática se reportaron leucocitos totales de 14 000 con una fuerte relación con anemia y trombocitopenia. Todos se diagnosticaron con aspirado de médula ósea y biopsia de médula, recibieron tratamiento con quimioterapia con una sobrevivida de 7.5 meses<sup>23</sup>.

Existe evidencia que en cada una de estas condiciones malignas, hay una infección viral adicional, que puede ser responsable de su patogénesis. Esto se puede explicar de la siguiente forma: La patogenia del Sarcoma de Kaposi en el SIDA no está relacionada por el grado de disminución de las células T CD4+ o a la presencia de una transformación clásica. El inicio está influenciado por la presencia del Virus Herpes Humano Tipo 8 (VHH-8) asociado al Sarcoma de Kaposi en más del 50% de los pacientes con VIH, en su mayoría homosexuales.<sup>2, 20</sup>

Otro virus relacionado con la presencia de alteraciones neoplásicas es el Virus del Herpes Humano tipo 6 (VHH-6) (Lorenzana. et al.) Se menciona que la infección por VHH-6 perinatal muestra una proliferación espontánea de forma importante, con una hipersensibilidad para el factor de crecimiento de granulocitos, relacionándose con la presencia de Leucemia Mielomonocítica Juvenil, mencionándose aún que este virus afecta tanto a las células mieloides como a las linfoides, además que este virus puede por sí solo producir efectos inmunosupresores o convertirse en un importante patógeno oportunista en pacientes inmunosuprimidos.<sup>26</sup>

Por otra parte Leach comenta que la presencia de infecciones por VHH-6 y CMV es común en niños con infección por HIV y Cáncer. La presencia de el VHH-6 en pacientes con VIH es de 39 % y la presencia de CMV en VIH es de 4%, sin comentar el tipo de malignidad asociada, sin embargo se menciona que la presencia de CMV se puede dar aún con ausencia de inmunosupresión severa (CD4+ > 200 células).<sup>27</sup>

Como ya comentamos en párrafos anteriores, la familia de los retrovirus presenta una clase denominada Oncovirus donde encontramos al HTLV 1 y HTLV 2. Al primero de ellos se le ha relacionado gracias a estudios epidemiológicos, serológicos y moleculares como agente causal de la Leucemia/Linfoma de Células T mostrados tanto en Estados Unidos como en Japón.<sup>28, 29, 30</sup>

Además el HTLV-1 puede también causar una entidad similar a la Esclerosis Múltiple y probablemente a varias alteraciones inflamatorias, e incluso es causa de la mielopatía asociada a HTLV-Paresia tropical espástica (HAM-TSP).<sup>31</sup> Este virus produce incremento de la actividad mitótica, inestabilidad genética, y empeora la inmunidad celular, por lo que es probable que dichos cambios genéticos, puedan en algún momento desarrollar Leucemia en algunas personas.<sup>28</sup>

El HTLV-II se ha asociado a la presencia de Linfoma cutáneo de células T<sup>30</sup> en pacientes con HTLV-I, incluso el HTLV-II es una causa específica de mortalidad asociada a HIV en pacientes que usan drogas inyectables y pueden contribuir al riesgo de presentar Leucemia/Linfoma, enfermedad neurodegenerativa, con coinfección con VIH.<sup>32</sup>

Los pacientes con de inmunodeficiencia adquirida como en los casos de receptores de trasplante de médula ósea o de órganos sólidos, pacientes con tratamiento inmunosupresor o bien síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se encuentran en un alto riesgo de desarrollar desordenes linfoproliferativos asociados a VEB.<sup>6, 20</sup> Dentro de este marco solo se ha reportado 7 casos de niños con cáncer y la asociación de desordenes linfoproliferativos relacionados a VEB, donde 4 de ellos presentaron LLA, 2 con Linfoma Hodgkin y 1 con leucemia de células peludas. Sumándose a este dato el reporte de un caso de un niño con leucemia en remisión por 2 años en tratamiento con metotrexate que presentó infección por VEB.<sup>6</sup>

En el Linfoma No-Hodgkin se comprobó la presencia de secuencias de DNA del VEB.<sup>24</sup> Se maneja actualmente un conjunto de entidades malignas secundarias a ala presencia de VEB, todas ellas son desordenes linfoproliferativos o neoplasias linfoides asociadas a SIDA en relación al VEB y que dentro de ellas se encuentra la leucemia linfoblástica aguda donde McClain y cols. Reportan 4 casos de niños con SIDA y LLA de células B, en donde se reportan 3 de ellos con presencia de alteración del gen c-myc y la presencia de VEB.<sup>25</sup>

## II. OBJETIVO

Reportar la presencia de Leucemia Linfoblástica aguda de células T relacionada en un paciente portador del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

## III. JUSTIFICACION

El SIDA se asocia a complicaciones neoplásicas y hematológicas, entre ellas las Leucemias, de las cuales no se encuentra suficiente evidencia estadística pues son muy raras y no hay suficiente documentación en relación a ello. Por tal motivo presentamos este caso que quizás comience una pauta o bien sea un punto de referencia importante para continuar una línea de investigación que conteste varias interrogantes como ¿Puede el virus de inmunodeficiencia ser oncogénico capaz de desarrollar Leucemia per sé? O bien que ¿la Leucemia Linfoblástica sea causada por una infección viral oportunista? o ¿El Virus del SIDA y la Leucemia Linfoblástica Aguda se comporten como dos entidades diferentes sin relación alguna determinadas por la casualidad?; mientras tanto otra interrogante surge para el tratamiento ya que no podemos asegurar si la terapia antirretroviral deba de continuar igual o bien deberá de modificarse ante la presencia de LLA y si la respuesta al tratamiento no se modificará ante tal circunstancia.

#### IV. PRESENTACION DE CASO CLINICO

Se trata de paciente masculino de 56 años de edad, originario del Distrito Federal y residente de Cozumel, estado civil soltero, con preferencia sexual homosexual y licenciatura en historia. Fue diagnosticado VIH (+) hace 12 años recibiendo tratamiento a base de zidovudina, ritonavir, amprenavir. Cursó con un cuadro de toxoplasmosis hace 6 años dejando como secuela disartria. Se encuentra última carga viral en Julio de 2003 con 1,931 copias, con leucocitos totales de 2 900, linfocitos totales 1527 (52%), CD4 122 y CD8 885.

Inicia su padecimiento actual 3 semanas previas a su ingreso con astenia, adinamia, posteriormente disnea de medianos esfuerzos, por lo que acude a facultativo encontrándose con alteración de hemograma, por lo que es referido a nuestra unidad hospitalaria para valoración hematológica. A la exploración física sin presencia de adenopatías, con hepatomegalia 2 cm con debajo del reborde costal, con presencia de esplenomegalia, resto de exploración sin alteración aparente.

La biometría hemática con leucocitos totales de 40 500 células/mm<sup>3</sup>, con predominio de linfocitos 96% con morfología blástica, Hemoglobina 5.9 g/dL y plaquetas de 14 000 mm<sup>3</sup>, se ingresó a piso de Medicina Interna para su estudio y manejo. TORCH negativo para Citomegalovirus, toxoplasma y rubéola. Epstein Barr negativo. CD 4: 93 totales.

Se le realiza aspirado de medula ósea, encontrándose infiltración blástica con características morfológicas de leucemia linfoblástica L-II, (ver figura 1 y 2, anexo), con un inmunofenotipo con CD7, CD34 y CD56 positivos (cuadro 1, anexo). Se realiza Tomografía Computada toracoabdominal la cual se encuentra únicamente con hepatoesplenomegalia sin presencia de ganglios retroperitoneales. (Figura 3, anexo) Se realiza diagnóstico de Leucemia Linfoblástica.

Se inicia quimioterapia para su tratamiento de inducción a la remisión a partir de ciclofosfamida, vincristina, epirrubina y prednisona, apoyo transfusional y factor estimulador de colonias de granulocitos. Sin embargo presenta resistencia a la misma ya que posterior a ello muestra elevación de leucocitos totales hasta 98 000, por lo que se inicia ciclo de reinducción con etopósido y citarabina. El paciente presentó estado aplásico posterior a quimioterapia con una cuenta leucocitaria de 700 células/mm<sup>3</sup>, hemoglobina de 3.7 gr/dl y plaquetas de 12 000 con CD4 de 11. Su evolución de dos semanas con aplasia sin datos de hemorragia pero sí con procesos infecciosos; fue manejado con antibióticos de amplio espectro y transfusión de concentrados eritrocitarios y plaquetarios.

El paciente mostró recuperación medular con leucocitos totales de 3 700 células/mm<sup>3</sup>, hemoglobina de 7.5 y plaquetas de 60 000, de igual manera resolución de las infecciones que presentaba, siendo egresado por mejoría con control de MO con remisión parcial. Cabe señalar que durante la quimioterapia no fue administrado el tratamiento antiretroviral al inicio.

Se ingresa a la semana para un ciclo de reinducción, mostrando una biometría hemática con leucocitos totales de 5 900 células/mm<sup>3</sup>, hemoglobina de 9.2 gr/dl, plaquetas 167 000, se inicia quimioterapia con citarabina , mitoxantrona y quimioterapia intratecal con metotrexate , citarabina y dexametasona . El resultado del citoquímico de Líquido cefalorraquídeo se reportó normal sin presencia de células blásticas o neoplásicas o datos de infección. Hemocultivo y exudado faringeo negativo a desarrollo bacteriano. Presenta un discreto ascenso leucocitario a 25 000 células/mm<sup>3</sup>, con plaquetas de 93 000 y hemoglobina 8.8 gr/dl. Desarrolla aplasia medular secundaria a quimioterapia con reporte de leucocitos 300 células/mm<sup>3</sup>, hemoglobina de 7 gr/dl y plaquetas de 6000; evoluciona con un síndrome diarreico importante que le condiciona fiebre, y descontrol hemodinámico, manejado como probable colitis neutropénica; Persiste con hipotensión arterial con datos de choque hipovolémico y séptico, requiriendo apoyo con aminos vaso-activas y ventilación mecánica, con mala evolución sin respuesta a manejo médico de soporte, falleciendo, tres meses después del diagnóstico de leucemia.



## V. DISCUSIÓN

La leucemia en el paciente con SIDA generalmente se presenta posterior a un cuadro de linfoma. Sin embargo, en este caso sin antecedente de linfoma corroborado por ausencia de linfadenopatías y síntomas B, y ante una evolución aguda se considera una leucemia linfoblástica de novo en paciente seropositivo. La leucemia se puede asociar a estados de inmunodeficiencia, y requiere estudiar su etiología, la relación y el comportamiento de estas entidades.

Existen datos de que un derivado de la Interleucina 6 (IL-6), presenta un derivado denominado Factor inhibidor de leucemia (LIF) que ha mostrado inhibir la replicación del Virus de inmunodeficiencia tanto *in Vivo* como *in Vitro*<sup>33</sup>, por lo que la expresión de esta molécula puede controlar la infección por VIH, sin embargo deberá de seguirse estudiando y tal vez explicar que es lo que impide que se exprese o bien que relación tiene en la fisiopatogenia de la infección por VIH.

Algunas neoplasias se han asociado como parte de su origen con virus oncogénicos como el herpes virus humano 8 (HHV-8), virus de Epstein-Barr (EBV), virus linfotrófico humano de células T (HTLV-I), el virus del papiloma humano así como Citomegalovirus (CMV). Este último se ha asociado incluso a leucemia. Como un avance se deberá de determinar que es más que una coincidencia la asociación entre leucemia y VIH, como se muestra en HTLV-I 31 y linfoma/leucemia de células T o HTLV-II que se asocia a linfoma cutáneo de células T<sup>30</sup>. Incluso se ha presentado relación de infección de VIH con HTLV-II en pacientes consumidores de droga intravenosa<sup>32</sup>. Por ello en este caso se solicitó CMV y EBV con el fin de buscar alguna relación en la etiología infecciosa oncogénica para LLA sin ser positiva. Por otro lado la búsqueda de HTLV no fue posible ya que el método para su diagnóstico es de difícil acceso en nuestro medio.

Aún existen preguntas sobre la relación de estas patologías ¿Puede el VIH ser un oncogénico per sé? ¿La LLA puede ser originada por el VIH o por algún agente infeccioso oportunista? ¿Son dos entidades totalmente separadas y que no guardan relación una con otra? Lo que si está demostrado es que la presencia de neoplasias no típicas asociadas a VIH presentan aumento de la incidencia con la edad. Los pacientes con VIH sobreviven periodos más largos con terapia antiretroviral efectiva. Por último es importante determinar la estrategia quimioterápica y dosis para rescatar la médula ósea al igual que el uso de antiretrovirales durante el tratamiento antileucémico al igual que en la aplasia posquimioterapia, ya que el pronóstico continua siendo malo con sobrevidas cortas.

## VI. CONCLUSION.

Tanto el virus del VIH, y los demás retrovirus así como los virus VEB, CMV, VHH8, VHH6 que en su mayoría actúan sobre la replicación celular o bien afectan el material genético, favorecen a la formación de procesos neoplásicos. En este caso se ha mostrado la relación de pacientes con SIDA y su asociación con la presencia de virus oportunistas sobre todo el VEB en desordenes linfoproliferativos así como los pertenecientes a la subfamilia de los retrovirus denominada oncovirus. Es importante señalar que debido a que la LLA de células T no es frecuente en pacientes adultos y más aún, en relación con pacientes con SIDA, no existe suficiente evidencia clínica en pacientes adultos, sin embargo la bibliografía revisada se basa en patología infantil por la frecuencia de LLA en este grupo.

Con todo lo documentado, aunque no hay confirmación alguna de la fisiopatogenia de la LLA en pacientes adultos con relación a la presencia de SIDA, es de suma utilidad determinar la asociación viral en dichos casos; y que de acuerdo a las posibilidades de los clínicos se deberá solicitar búsqueda de VEB, CMV, HTLV, VHH, para ayudar a determinar la causa e incluso valorar respuesta a tratamiento específico.

Es un hecho que la edad y el tiempo de evolución en pacientes con SIDA son factores en contra importantes y aún más con la presencia de LLA. Lo que si es evidente que la asociación de dichas patologías es poco frecuente con muy poca respuesta al tratamiento convencional, y con sobrevidas muy cortas. Por lo tanto se debe de considerar la asociación de enfermedades hematológicas con el SIDA.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Beutler, E.; Lichtman, M.; Coller, B.; Kipps, T.; Seligsohn, U.; Williams: Hematology. McGraw-Hill. U.S.A. Sexta edición. 2001; 1141-1161.
- 2.- Fauci, A.; Braunwald, E.; Isselbacher, K.; Wilson, J.; Martin, J.; Harrison: Principios de Medicina Interna. McGraw-Hill Interamericana. España. Decimo cuarta edición. 1998;1: 781-792.
- 3.- Dirección General de Epidemiología. Compendio de Cancer: 2000; Mortalidad-Morbilidad. Secretaria de Salud.
- 4.- Ruiz Argüelles, G. J. Fundamentos de hematología. Panamericana. México. Segunda edición. 1998. pp.
- 5.- Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leucemias. French-American-British (FAB) co-operative group. British Journal of Hematology. 1976; 33: 451.
- 6.- Mustafa M, Winick M, Margraf L. Epstein-Barr virus lymphoproliferative disorder in children with leukemia: Case report and review of the literature. J of Pediatric Hematology/Oncology.; 1997; 19 (1): 77-81.
- 7.- Stock W, Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: Risk-adapted strategies. Hematology. 1999, American society of Hematology, education program group book 41 Annual meeting 1999.87.
- 8.- Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortés J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2000; 18 (3): 547.
- 9.- Larson RA, Dodge RK, Burns CP. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia. Cancer and Leukemia group B Study 8811. Blood 1995; 85: 2025.
- 10.- Hoelzer D, Thiel E, Ludwig W. The german multicentre trials for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. The German Adult ALL Study Group. Leukemia 1992; 6 (suppl 2):175.
- 11.- Gaynon PS, Carrel AL. Glucocorticosteroid therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. Adv Exp Med Biol 1999; 457:593.
- 12.- Cetin M, Hicsonmez G, Tuncer AM, Kansu E, Campynar H. The effect of short course high-dose corticosteroid therapy on peripheral blood CD34+ progenitor cells in children with acute leukemia. Exp Hematol 1996; 24 (10): 1191.
- 13.- Marcus RE, Catovsky D, Jonson SA. Adult acute lymphoblastic leukemia : a study of prognostic features and response to treatment over a ten year period. Br J Cancer 1986; 53: 175.
- 14.- Chessells JM, Hall E, Prentice HG. The impact of age of outcome in lymphoblastic leukemia; MRC UKALL X and XA compared: a report of the MRC Pediatric and Adult parties. Leukemia 1998; 12: 469.
- 15.- Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, Buchener T, Ganser A. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 1988; 71: 123.
- 16.- Lazarus HM, Rowe JM. Bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. Met Oncol 1994; 11 (2):75.

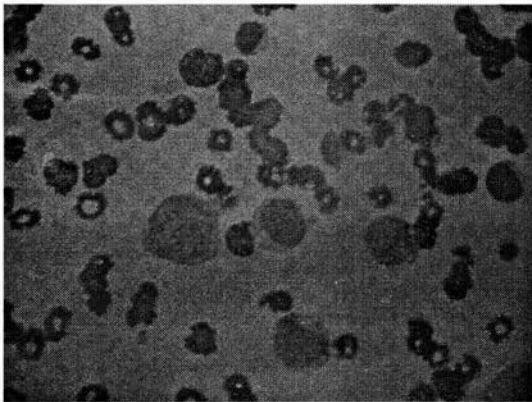
- 17.- Fiere D, Sebbart C, Reiffers J, Comparison of alogenic transplantation, autologous transplantation, and chemotherapy as post induction treatment in adult acute lymphoblastic leukemia, long term report of the French Group of treatment of adult ALL. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 14.
- 18.- Miyamura K, Tanimoto M, Morishuma M. Detection of Philadelphia cromosoma positive acute lymphoblastic leucemia by polimerase Caín reaction: possible eradication of minimal residual disease by marrow transplantation. *Blood* 1992; 79: 1366.
- 19.- Ponce de León S, Rangel Fausto, S. SIDA: Aspectos clínicos y terapéuticos. McGraw-Hill Interamericana. México. Primera edición. 2000: 249-261, 331-339.
- 20.- Rivera C, Sánchez V. Sistema de Actualización Médica en Medicina Interna. Intersistemas. México. Primera edición. 1998.
- 21.- Badley A, Pilon A, Landay A, Lynch D. Mechanisms of HIV-associated lymphocyte apoptosis. *Blood* 2000; 96(9): 2951-2964.
- 22.- Seneviratne L, Espina B, Nathwani B, Chan J, Brynes R, Levine A. Clinic, Immunologic and pathologic correlates of bone marrow involvement in 291 patiens with acquired immunodeficiency syndrome related lymphoma. *Blood* 2001; 98(8): 2358-2363.
- 23.- Abouafia D, Meneses M, Ginsberg S, Siegel M, Howard W, Dezube B. Acute Myeloid Leukemia in patiens infected with HIV-1. *AIDS* 2002;16(6):865-876.
- 24.- Fardet L, Blanche S, Brousse N, Bodemer C, Fraitag S. Cutaneous EBV-Related Lymphoproliferative Disorder in a 15-years old boy with AIDS: and unusual clinic. *J Ped Hem/Onc* 2002; 24(8): 666-669.
- 25.- McClain K, leach C, Jonson H, Joshi V, Pollock B, et-al. Molecular and virology characteristics of lymphoid malignancies in children with AIDS. *JAIDS* 2000; 23(2):152-159.
- 26.- Lorenzana A, Lyons H, Sawaf H, Higgins M, Carrigan D, et-al. Human Herpesvirus 6 Infection Mimicking Juvenile Myelomonocytic Leucemia in an infant. *J Ped Hem/Onc* 2002; 24(2):136-141.
- 27.- Leach C, Pollock B, McClain K, Parmley R, Murphy S, Jenson H. Human Herpesvirus 6 and Citomegalovirus infection in children with human immunodeficiency virus infection and cancer. *Ped inf Dis J* 2002; 21(2): 125-132.
- 28.- Gallo R. A susprisind advance in the treatment of viral. *N Engl J Med* 1995; 333(26):1783-1785.
- 29.- Herming O, Bouscary D, Hessaing A, Turlure P, Leblond V, et-al. Treatment of adult T – cells Leucemia-Lymphoma with zidovudine and intgerferon Alfa. *N Engl J Med* 1995; 332(26):1749-1751.
- 30.- Poiesz B, Dube D, Dube S, Love J, Papsidero L, et-al. HTLV-II- Associated cutaneous T-cells lymphoma in a patient with HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2000; 342(13):930-936.
- 31.- Kanno M, Nakamura S, Matsuda K. Adult T-cells Leucemia with HTLV-I-associated myelopathy alter complete remission of acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1998; 383(5):333.
- 32.- Goedert J, Fung M, Felton S, Battjes R, Engels E. Cause-especific mortality associated with HIV and HTLV-II Infection among injectin drug users in the USA. *AIDS* 2001; 15(10):1295-1302.

## VII. ANEXOS

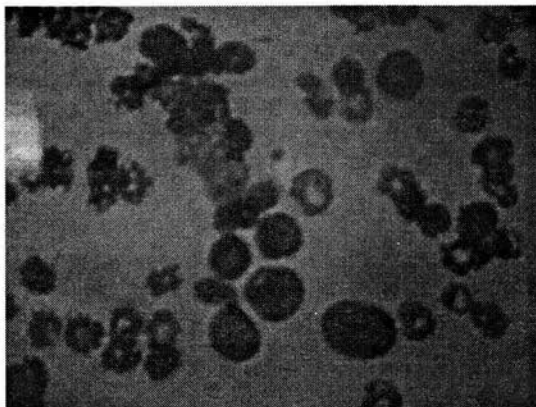
Cuadro 1. Inmunofenotipo del paciente

INMUNOFENOTIPO		
CD2	0%	Células T
CD3	0.3%	Células T
CD7	98%	Células T
CD34	96%	Cels. hematopoyéticas inmaduras
CD56	96%	Células NK
CD13	1,6%	Granulocitos y monocitos
CD33	0%	Mieloides progenitoras, monocitos
CD10	1%	Células pre B, granulocitos
CD14	0%	Monocitos
CD19	0%	Células B

**Figura 1.**-Frotis de sangre periférica en el cual se observan células blásticas de características morfológicas linfoides. Obsérvese ausencia de células normales.



**Figura 2.-** Frotis de Médula ósea en el cual se observa presencia de células blásticas de características linfoides con presencia de vacuolas con ausencia de células hematopoyéticas normales.



**Figura 3.-** Se encuentra Tomografía Computada de Abdomen en fase contrastada donde se encuentra hepatoesplenomegalia discreta sin presencia de adenopatías ni tumoraciones.

