



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
*P E M E X.***

**“LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL CENTRAL
SUR DE ALTA ESPECIALIDAD”**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD
EN : *PEDIATRIA***

**P R E S E N T A :
*DR. ANSELMO MEDERO GARCIA***

TUTOR DE TESIS: *DRA. AKEMI ISHIKAWA ICHIKAWA*

MEXICO, D. F.

1994





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. José de Jesús González Jasso y Silva
Director del Hospital Central Sur de Alta
Especialidad PEMEX

Dra Ana Elena Limón Rojas
Jefe del Servicio de Cirugía Pediátrica

Dra. Laura Moreno Altamirano
Jefe del Departamento de Investigación

Dra. Judith López Zepeda
Jefe del Departamento de Enseñanza

Dra Akemi Ishikawa Ichikawa
Tutor de Tesis:

**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PETRÓLEOS MEXICANOS**

**LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EXPERIENCIA DEL
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

Autor de la Tesis: Dr. Anselmo Medero García

Residente del tercer año de la especialidad

PEDIATRIA

Dr. Anselmo Medero García

Tutor de Tesis: Dra Akemi Ishikawa Ichikawa

INDICE

	Pág.
ANTECEDENTES	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN.....	10
OBJETIVOS.....	10
METODOLOGÍA.....	12
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	25
TABLAS Y GRAFICAS	27
BIBLIOGRAFÍA.....	40

Dedico esta tesis:

A mi esposa Flor y mis hijos

Adrián, Stephanie y Montserrat

Gracias por su apoyo y comprensión.

A mis padres a quienes debo todo

A toda esa gente que con desinterés ayudó a mi formación y que sería una lista interminable, pero muy especialmente a todos los pacientes "anónimos" de quienes tanto aprendí.

ANTECEDENTES

La leucemia aguda (LA), es un grupo heterogéneo de enfermedades malignas de la médula ósea, caracterizada por la acumulación de células hematopoyéticas inmaduras en sitios medulares y extramedulares, como resultado de la expansión clonal de una célula simple a partir del progenitor leucémico, causando insuficiencia de la médula ósea por aglomeración sobre las células normales ¹.

Los primeros causas de leucemia fueron comunicados por Bennet y Cragie en Edinburgh Medical and Surgical Journal en 1845, pocos meses después Virchow describió un caso de "sangre blanca" y en 1847 introdujo la palabra leucemia. Friedrich comunicó el primer caso de leucemia aguda en 1857. Después de más de 100 años la causa de la leucemia aún es desconocida ².

La LA es la forma más frecuente de cáncer en el grupo de edad pediátrica (30% de los casos nuevos diagnosticados), seguidas por las neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma, neuroblastoma y nefroblastoma ¹⁶⁻¹⁹. Las experiencias institucionales en México apoyan la información referida ²⁰.

Las leucemias se clasifican de acuerdo a las características; morfológicas, citoquímicas, inmunológicas y citogenéticas, agrupándolas de acuerdo a la ontogenia de los linfocitos, así como de su linaje ^{13,14,21-24}.

El 75-80% le corresponde a la LAL, que tiene un pico máximo de presentación entre los 2 y 6 años de edad, con una frecuencia media a los 4 años de edad en varones ^{25,26}.

Existen diferencias morfológicas en los linfoblastos, que las dividen en tres categorías, elaboradas por el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (F.A.B) ²⁷ basados en el tipo celular, citoplasma, y configuración nuclear así como la presencia del nucleolo y vacuolas. En un 85% se presenta la tipo L-1, en menos del 15% la L-2, y en sólo el 1 % la morfología L-3 (citomorfologicamente idéntico al linfoma de burkitt) ^{21,22,28-30}.

La etiología no es clara , se especula que está relacionada con los eventos gestacionales o el desarrollo inicial del sistema inmunológico , exposiciones ambientales asociados con la modernización, así como a factores geográficos y genéticos ¹⁸. Por lo tanto es difícil evaluar directamente un sólo factor de riesgo.

Los signos y síntomas reflejan el grado de infiltración a la médula ósea por los linfocitos leucémicos y por la extensión extramedular. Los más comunes son debidas a la anemia, trombocitopenia, y a la neutropenia como consecuencia de la falla en la hematopoyesis normal. La adenomegalia, hepatomegalia y esplenomegalia reflejan trastornos leucémicos extramedulares. El dolor óseo indica participación de la enfermedad sobre el periostio. Los síntomas varían en presentación en semanas hasta meses.

Para el diagnóstico orienta, la biometría hemática; por la cuenta leucocitaria, la diferencial con la presencia de blastos periféricos, y la presencia de citopenias.

Otros estudios reflejan la carga total de células leucémicas, proliferación y destrucción exagerada (ácido úrico, calcio, potasio, fósforo, y la deshidrogenasa láctica).

El diagnóstico definitivo requiere de punción y aspirado de la médula ósea. La presencia de 30% o más de blastos es diagnóstico de leucemia aguda ^{31,32}.

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) en edad pediátrica es una de las formas de cáncer más sensibles a la quimioterapia. La primera

respuesta fue descrita hace unos decenios, y varios de los principios de la quimioterapia moderna proviene de lo aprendido al tratar pacientes con LAL^{3,4}, incluyendo conceptos básicos de quimioterapia de combinación⁵, la importancia de la intensidad con dosis máxima y la necesidad de terapia de "santuarios", o sea la dirigida a los sitios anatómicos de enfermedad, inaccesibles a la acción del tratamiento sistémico⁶. Actualmente se utilizan toda clase de antineoplásicos, en alguna fase de la terapia antileucémica⁷.

El trasplante de la médula ósea desempeña un papel de primera importancia en el tratamiento de la anemia aplásica y de algunas enfermedades genéticas especialmente inmunodeficiencias. Desde el principio de los años setentas esta variedad terapéutica ha sido aplicada al tratamiento del niño y del adulto con LAL con la finalidad de normalizar la hematopoyesis después de la quimioterapia en dosis altas y de radiación corporal total, que le fuera administrada al paciente en un intento de erradicar la leucemia^{8,9}. Fue utilizada primero en pacientes con leucemia recidivante de etapa tardía que no respondieron al tratamiento tradicional^{4,10}. Esta primera experiencia sugirió que el tratamiento podría tener resultados más satisfactorios aplicados más tempranamente en el curso de la enfermedad.

Hace unos cuantos años era imposible concebir un artículo dedicado al aspecto de la biología molecular en el diagnóstico y comprensión y tratamiento de la leucemias. Los conceptos biológicos y la tecnología molecular se infiltran para considerar la perspectiva del curso y tratamiento de las distintas malignidades hematopoyéticas como resultado de la nueva era de la medicina.

Los estudios morfológicos, citoquímicos e inmunológicos de los blastos son cada uno de ellos importantes para establecer el diagnóstico de la leucemia y formular estrategias eficaces para el tratamiento del paciente ¹¹. Las técnicas de estudio de las células leucémicas brindan ahora la oportunidad de obtener información de las características biológicas que pueden explicar las respuestas aparentemente anómalas al tratamiento ¹². Se han relacionado anomalías cromosómicas, como las traslocaciones recíprocas ^{13,14}. Del resultado de la quimioterapia de combinación surge la posibilidad de tratamiento individualizado con base en las características citogenéticas de los blastos de un paciente.

Además de la importancia clínica, las anomalías citogenéticas han proporcionado puntos focales para la investigación de laboratorio sobre el origen molecular de la leucemia. La

identificación y características moleculares del gen, cuya regulación o función ha sido alterada por cambios cromosómicos relacionados con el fenotipo, prometen ser contribuciones importantes para la comprensión de las bases moleculares de la traslocación en la leucemia humana.

Actualmente se investiga sobre la citometría de flujo del ADN que estima el número cromosómico o ploidia, que podría cambiar radicalmente los procedimientos actuales del diagnóstico y tratamiento del LAL en los niños ¹⁵.

Se define como remisión completa (RC) la presencia de una biometría normal, médula ósea normocelular y menos de 5% de blastos en el aspirado de la médula ósea ^{33,34}.

La LAL es una alteración heterogénea que no puede tener un sólo factor pronóstico aislado, existen alrededor de 40 factores de riesgo que se han asociado a la tasa de remisión y sobrevida. El análisis de estas características ha sido un procedimiento en la conducta clínica para el planteamiento del tratamiento ³⁵.

Entre los rasgos clínicos figuran; raza, edad, sexo, adenomegalia, hepatomegalia, nefromegalia, masa mediastinal. De laboratorio;

Cuenta leucocitaria, plaquetas, niveles de hemoglobina y de inmunoglobulinas; como la presencia de células neoplásicas en líquido cefalorraquídeo ^{6,36} al momento del diagnóstico alteran el pronóstico. Los más significativos han resultado ser la edad, sexo y cuenta leucocitaria inicial.

La citomorfología L-2, tiene mayor riesgo de recaer tempranamente, y RC continua más corta. La presencia de más de 10% de blastos L-2, es un factor negativo de sobrevida independientemente del número de leucocitos ³⁷.

La L-3 tiene una sobrevida inferior con gran falla inicial a la RC, que disminuye más cuando se asocian a otros factores adversos ⁴, se asocian células tipo B, donde pueden estar asociada además con traslocaciones más frecuentes t(8:14q+)²².

Las pruebas inmunológicas, citoquímicas y citogenéticas proporcionan un valor pronóstico, pero su disponibilidad no es general ⁶.

En cuanto a la respuesta al tratamiento, se ha observado como factor de mayor predicción los niveles de receptores glucocorticoideos en la célula leucémica ^{28,38}.

Todo lo anterior nos permite saber si un paciente esta en riesgo alto, intermedio o bajo de recidivar en el momento del diagnóstico. La importancia de cada característica o factor pronóstico es grande y juntos se consideran para la selección apropiada del esquema terapéutico, pero todos ellos no son igualmente significativos ³⁹.

Aunque el pronóstico de los niños con esta enfermedad ha mejorado marcadamente, aproximadamente la mitad de estos continúan recayendo. Sin embargo todos estos rasgos tienen una especial importancia para emitir juicios clínicos en el niño con LLA ⁴⁰.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el servicio de pediatría de este hospital el número de hospitalización por enfermedades neoplásicas corresponde 7.5% del total de pacientes hospitalizados; de estos, a la LAL le corresponde el 30%, precedida de tumores del S.N.C en 40% de los casos. El pronóstico es muy variado y hacen que este proceso maligno requiera de la cooperación clínica integral de diversas especialidades, para realizar el diagnóstico oportuno que da pauta al planteamiento del pronóstico como de la terapéutica a seguir para así lograr una remisión y disminuir las complicaciones asociadas a esta entidad. Para ello se requiere del conocimiento amplio de la historia natural de la enfermedad, así como de los métodos terapéuticos.

El propósito de presentar este trabajo es el analizar las características clínicas, morfología y citogenética en base a las experiencias con este padecimiento en el servicio de Pediatría del Hospital Central Sur de PEMEX.

JUSTIFICACION

Dado los antecedentes que tiene esta patología en nuestro medio, hace que sea un problema importante que tiene la factibilidad de mejorar la calidad de vida e incrementar los períodos de remisión hasta lograr la curación o modificar los esquemas terapéuticos conociendo la conducta que tiene la enfermedad en nuestro medio y la respuesta a la variedad de manejo empleado.

OBJETIVOS

- 1.- Conocer la incidencia de presentación de la LAL, con relación a la: edad, sexo, antecedentes neoplásicos, exposición a sustancias mielotóxicas, como a los diagnósticos previos a la toma de médula ósea (MO).**
- 2.- Describir las manifestaciones clínicas y su frecuencia:**
 - a).- Sígnos que reflejan el grado de infiltración a la MO (anemia, trombocitopenia y neutropenia).**

- b).- **Signos de enfermedad extramedular (adenomegalia, hepatomegalia y esplenomegalia)**
 - c).- **Síntomas (dolor óseo, fiebre e hiporexia).**
- 3.- **Evaluar los niveles de: hemoglobina, leucocitos, plaquetas y blastos en sangre periférica.**
 - 4.- **Evaluar estudios de laboratorio que reflejan la carga total celular, proliferación y destrucción de células leucémicas; (deshidrogenasa láctica (DHL))**
 - 5.- **Conocer las alteraciones citogenéticas detectadas en el cariotipo de pacientes con LAL.**
 - 6.- **Conocer la variabilidad de los factores pronósticos en estos pacientes.**
 - 7.- **Conocer la sobrevida actual de este grupo de enfermos.**

METODOLOGIA

El diseño de la investigación es retrospectiva, observacional, transversal y descriptiva.

DEFINICION DE LA POBLACION:

La información se obtuvo de expedientes clínicos de pacientes pediátricos con edad comprendida entre 1-15 años, con diagnóstico de leucemia aguda demostrado por aspirado de médula ósea, evaluados y tratados en servicio de Pediatría y hematología que contaron con expediente clínico completo, el cual se captó del Archivo Clínicos del Hospital Central Sur de PEMEX durante el período comprendido del mes de julio de 1985 a noviembre de 1990.

CRITERIOS DE SELECCION:

Se seleccionaron a todos los pacientes de 1-15 años de edad, de ambos sexo, locales y foráneos con diagnóstico de LA por aspirado de médula ósea (AMO), con expediente clínico completo, vivos o muertos tratados en este hospital.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Los que reunan los requisitos previos y no padezcan de otra enfermedad neoplásica concomitantes con LAL.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Los pacientes que no reunan los requisitos anteriores.

MATERIAL Y METODO:

Se captaron y analizaron las siguientes variables clínicas y de laboratorio que se obtuvieron del expediente clínico de los pacientes con diagnóstico de LAL por estudio citomorfológico.

- 1.- **EDAD:** Determinada en años.
- 2.- **SEXO:** Femenino (F), Masculino (M).
- 3.- **ANTECEDENTES:** Hemato-Oncologicos.
- 4.- **ANTECEDENTES DE EXPOSICIÓN A SUBSTANCIAS MIELOTÓXICAS.**
- 5.- **MANIFESTACIONES CLÍNICAS INICIALES.**
- 6.- **DIAGNOSTICO DE REFERENCIA.**

- 7.- **EXAMENES DE LABORATORIO:** biometría hemática inicial (leucocitos, hemoglobina, plaquetas y blastos), DHL, ácido úrico.
- 8.- **ESTUDIO CITOMORFOLOGICO:** del aspirado de MO, descritas en la literatura (criterios de la F.A.B.).
- 9.- **ESTUDIO DE CARIOTIPO:** De médula ósea inicial con técnica de bandas G.
- 10.- **VALORACION DE LOS FACTORES DE RIESGO.**
- 11.- **ANALISIS DE SOBREVIVENCIA DE LOS NIÑOS INCLUIDOS.**

PROCESO DE CAPTACION DE LA INFORMACION:

Los datos fueron vaciados en hojas de recolección de datos propia y diseñada para los pacientes especificando los puntos señalados arriba.

RESULTADOS

Se analizaron 22 casos de LAL. La edad de estos pacientes estuvo comprendida desde 1 año 5 meses a 11 años con un promedio de 4.9 años. Solo un paciente se encontró por debajo de los dos años de edad (4.5%). 19 de los 22 casos (86.3% de los niños) se encontró en la edad comprendida entre los 2 y los 10 años de edad, en este grupo se observó un pico de presentación de los 5 a los 7 años (22% del total de los pacientes). Dos pacientes de edad mayor a los 10 años, ambos de 11 años de edad (9%). Tabla 1.

Por lo que respecta al sexo, no se observó predominio con 50% al femenino y masculino respectivamente. Tabla 2.

Dentro de los antecedentes de importancia se presentó la participación de enfermedades neoplásicas ó hematológicas, en algunos familiares de 4 pacientes (18%), entre ellas el cáncer del riñón, hígado, cervicouterino y púrpura trombocitopénica autoinmune respectivamente. Tabla 3.

El contacto con sustancias mielotóxicas se determinó en 7 pacientes (31%), predominando en 5 pacientes el contacto con DDT. Un

paciente fue expuesto a radiación con fines diagnósticos en múltiples ocasiones. Otro paciente recibió en variadas ocasiones tratamiento antiparasitario con metronidazol oral y albendazol. Tabla 4.

Los diagnósticos con los cuales fueron referidos estos 22 pacientes hacen notar que sólo en una tercera parte se pensó en la posibilidad de leucemia, 8 de 22 pacientes (36.3%), de los 14 restantes, se sospechó en las siguientes patologías: fiebre tifoidea 4 pacientes (18.1%). Artritis reumatoíde en 3 (13.6%). Mononucleosis infecciosa en 2 (9.0%). Paludismo en 2 (9.0%). Oclusión intestinal en dos (9.0%) y tuberculosis en un paciente (4.5%). Tabla 5.

Sin embargo en todos los casos al momento de su ingreso y antes de practicar el estudio de médula ósea se sospechó LA, por los signos y síntomas clínicos, tan francos para este padecimiento que en orden de frecuencia se señalan en seguida:

La presencia de palidez de tegumentos prácticamente un dato sobresaliente se presentó en el 100% y se hizo más aparente en aquellos con anemia grave.

La hipertermia fue referida en los 22 pacientes y se documento en la mayoría de ellos de 38-38.5°C.

La adenomegalia en 21 (95.4%) pacientes afectados con predominio de los ganglios del cuello en forma bilateral, inguinal y axilar, con diámetros desde .5-2 Cm.

La hepatomegalia se presentó en 20 pacientes (90.0%) de 3 a 8 Cm. por debajo del borde costal derecho.

La esplenomegalia en 14 (63.6), entre 2 -5 Cm. por debajo del borde costal izquierdo, sólo en dos pacientes fue de gran importancia alcanzando los 8 y 10 Cm.

Las manifestaciones hemorrágicas (mucocutánea, epistaxis, equímosis y petequias) estuvieron presentes en 16 pacientes (72.7%).

El dolor osteoarticular se registró en 14 pacientes (63.5%), 11 (78.5%) de ellos por los datos referidos en la historia clínica que se corroboró el dolor monoarticular localizado a la rodilla sin estar presente otro dato inflamatorio, y solo 3 (21.4) refirieron molestias poliarticulares.

La pérdida de peso en 7 (31.0%) de los pacientes, en dos de estos enfermos fue de más de 40% del pesocorporal normal, sin embargo

el resto y en el resto aunque en forma aguda se encontraron en la percentilla 50, tuvieron pérdida ponderal.

Seis pacientes (27.2%) refirieron odinofagia y a la exploración física se confirmó hiperemia e hipertrofia amigdalina moderada.

El dolor abdominal en 3 pacientes (13.6%) no fue tan importante y solo un paciente (4.5) cursó con suboclusión intestinal. tabla 6.

De acuerdo a la sintomatología se pudo integrar los cuatro síndromes que suelen acompañar a esta entidad: Síndrome anémico y el síndrome febril en el 100%, el síndrome infiltrativo en 95.4%, y el síndrome hemorrágico en 86.3%. Tabla 7.

En base a los parámetros incluidos de laboratorio se observó que con respecto a la cifra de hemoglobina que 10 pacientes (45.4%) mostraron menos de 8 g/dl, 6 pacientes (27.2%) entre 8 y 10g/dl, y los otros 6 pacientes (27.2%) por arriba de 10g/dl de hemoglobina al momento de su ingreso inicial. Tabla 8.

En relación al número de leucocitos inicial, 9 pacientes (40.9%) mostraron cifras por debajo de 10. 000/mm³, o sea dentro de las

cifras de referencia, 11 pacientes (50%) con leucocitosis entre 10 000-50 000/mm³, y los 2 (9.0%) restantes con leucocitosis de importante sin ser mayor de los 100 000/mm³. y ningun paciente mostró leucopenia Tabla 9.

Con la cuenta plaquetaria al momento del diagnóstico se pudo documentar la presencia de trombocitopenia con una cuenta por debajo de 100 000/mm³ en 19 pacientes (86.0%), en 3 (13.6%) estuvieron por arriba de 150 000/mm³, y la cifra menor reportada fue de 7 000/mm³. Tabla 10.

El número de blastos en sangre periférica se observó con un rango máximo entre 1-20% en 11 pacientes correspondiendole el 50% de la población estudiada, en 2 (9.0%)entre el 20-40% de blastos, y otro 9.0% entre 40 y 60% de blastos. Tabla 11.

Respecto a los blastos de médula ósea, 8 pacientes presentaron de 40-60% (36.4%), en los 14 pacientes (63.6%) restantes se encontró por arriba de 90%. Tabla 12. Solo un niño (4.5%) presentó células neoplásicas en líquido cefalorraquidio al momento de su valoración inicial.

En la determinación de DHL, se encontró elevada en la mayoría de los pacientes, 7 de ellos con cifras arriba de 600 (32%) y en 10 entre 200 a 600 (45.0%), únicamente en 5 casos (23%) el valor fue normal.

Tabla 13.

El estudio del cariotipo fue realizado con técnica de banda G, 12 pacientes (54.5%), y sólo demostró alteraciones en 1 caso (4.5%) con traslocación 8:14 t(8q:14q+), en el resto (41%) fueron normales sin encontrar hiperdiploidia.

La clasificación citomorfológica basadas en criterios del grupo FAB en el aspirado de médula ósea fue el siguiente en orden de frecuencia: Tipo L2 en 12 pacientes (54%), Tipo L1 en 6 pacientes (27%) y L3 en 2 pacientes (9.0%), dos casos fueron catalogado como face leucémica de linfoma no Hodgkin (síndrome de leucemia linfoma) Tabla 14.

DISCUSION

La valoración de ciertos parámetros ha permitido lograr, de acuerdo a los datos clínicos y paraclínicos, predecir el pronóstico de estos niños, tanto para la duración de la remisión como de la sobrevida y adecuar el tratamiento a las características individuales de cada paciente.

Se han publicado múltiples informes que apoyan la participación de estos factores en la evolución de esta enfermedad al momento de hacer el diagnóstico. Las variables independientes más importantes son: edad, cuenta leucocitaria inicial, alteración citogenética y otros índices que reflejan el grado de replicación celular; seguida de la clasificación FAB, sexo, cifra de plaquetas y/o hemoglobina, presentación "linfomatoide", etc. Así la mayoría de los esquemas terapéuticos se basa en los diferentes grupos de riesgo.

En base a estos datos, se analizaron algunas de las características de los 22 pacientes con leucemia linfoblástica en niños.

Edad: 3 pacientes se encontraron fuera de edad considerada de riesgo habitual: uno menor a 2 años y 2 mayores de 10 años, de

estos dos fallecieron y uno de ellos sin lograr la remisión y otro por toxicidad a antraciclina. éste en remisión completa , el último abandono el tratamiento, lo que impide concluir la importancia de este dato.

La incidencia de morfología L2, se presentó en más de la mitad de los casos (54%) que difiere en los resultados de otros autores, siendo el tipo L1 el más común en niños (85%) y L2 (15%).

De los 12 pacientes con LAL-L2, 8 permanecen en remisión completa (66%) 2 presentaron recaída (17%), y 2 con falla inicial (17%).

Tres pacientes permanecen con remisión completa (50%) y 3 recayeron (50%) de los 6 con morfología L-1.

De los 2 pacientes con LAL-L3, uno continúa con remisión completa y el otro presentó falla inicial.

Los pacientes con remisión completa sostenida fue de 2 y 3 años en más del 36%.

Cabe señalar que no es posible valorar la respuesta terapéutica en este grupo de pacientes, dado las diferentes modalidades de quimioterapia utilizadas y el abandono de tratamiento en pacientes que logran remisión completa.

Para poder utilizar un estudio comparativo es necesario establecer los esquemas de quimioterapia para cada grupo de pacientes en base a factores de riesgo ya establecidos en la literatura mundial.

De acuerdo a la valoración como factor pronóstico este tipo L-2 tuvo mayor riesgo de recaer, período de remisión completa continúa corta así como falla inicial al tratamiento y muerte a corto plazo. Tabla 15. De acuerdo a lo que se refiere a la literatura, los tipos L-2, y L-3 muestran una sobrevida, asociados a peor pronóstico cuando se les agrega otros factores adversos como son la edad (>2 años o más de 10), el sexo (masculino), como la leucocitosis importante al momento del diagnóstico ^{25,26}.

La cuenta leucocitaria inicial alta no influyó en la respuesta y/o sobrevida, únicamente dos pacientes tuvieron cifras mayores de 30 000/ml, uno de ellos en remisión completa al momento de la valoración y el otro con dos recaídas.

Como muestra en las tablas 15, a los 22 pacientes se les se les asignó por grupos de riesgo, en donde 9 de los 22 (40.0%) fueron de alto riesgo, estos presentaron de 3-7 factores de riesgo alto y los más sobresalientes fueron; sexo (masculino) 67%, morfología L-2 o L-3 66%. y el 100% cursaron con dolor óseo visceromegalia masiva y DHL elevada.

La remisión completa inicial se logró en 19 pacientes (86.3%), con 3 fallas iniciales en quienes se documento más de 4 factores de riesgo, uno de ellos con citomorfología L-3. Tabla 16.

Ocho pacientes presentaron recaída (42%), 3 a nivel sistémico, 3 al sistema nervioso central y 2 al testículo. Tabla 17.

CONCLUSIONES

- 1.- No existió diferencia en la distribución por edad en este grupo, comparada con la población mundial.**
- 2.- No se encontró diferencia en el sexo.**
- 3.- No tuvo importancia el antecedente heredofamiliar de patología oncohematológica.**
- 4.- El contacto con sustancias mielotóxicas (DDT) en este grupo de enfermos fue más frecuente, pero no un factor causal de enfermedad dado que solo en 5/22 pacientes fue referido.**
- 5.- Impacta el diagnóstico retrasado en estos pacientes, aún cuando los índices de sospecha (síndromes: anémico, febril, infiltrativo y hemorrágico) estuvieron presentes casi en el 100% de los casos.**
- 6.- Las variables independientes más sobresalientes fue la edad, cuenta leucocitaria y la citomorfología L-2.**
- 7.- Los factores de riesgo más importantes fue el sexo masculino, morfología L2 y L3, el dolor óseo, visceromegalia y DHL aumentada en forma considerable.**
- 8.- La citomorfología L-2 es más frecuente en nuestro medio, diferente a lo referido en la literatura donde ocupa el 15%**

y es un factor pronóstico desfavorable en ellos, por el período de remisión corto, falla inicial al tratamiento y muerte a corto plazo.

9.- No es posible valorar la respuesta terapéutica es este grupo de pacientes por la variada modalidad de quimioterapia utilizada y el abandono del tratamiento.

TABLAS Y GRAFICOS

Tabla No.1. Distribución por edad de los pacientes con LAL.

EDAD	No.	%
0-2 años	1	4.5
2-10	19	86.3
+10	2	9.0
TOTAL	22	100.0

Tabla No.2. Frecuencia por sexo.

SEXO	No.	%
Femeninos	11	50.0
Masculinos	11	50.0
TOTAL	22	100.0

Tabla No.3. ANTECEDENTES HEMATO-ONCOLOGICOS

ANTECEDENTE	No.	%
CA. RIÑON	1	25.0
CA. HEPATICO	1	25.0
CA. C.U.	1	25.0
PURPURA T.I.	1	25.0
TOTAL	4	100.0

Tabla No. 4. Antecedentes de contacto con sustancias mielotoxicas

SUBSTANCIAS	No	%
RAYOS X	1	4.5
D.D.T.	5	22.7
METRONIDAZOL	1	4.5
TOTAL	7	31.8

Tabla No.5. Diagnóstico de referencia.

ENTIDAD	No. DE PACIENTES.	%
LEUCEMIA AGUDA	8	36.6
FIEBRE TIFOIDEA	4	18.1
ARTRITIS REUMATOIDE	3	13.6
MONONUCLEOSIS INF.	2	9.0
PALUDISMO	2	9.0
OCLUSION INTESTINAL	2	9.0
TUBERCULOSIS	1	4.5
TOTAL	22	100.0

Tabla No. 6. Manifestaciones clínicas de la presentadas al momento del diagnóstico

SIGNO	No.	%
PALIDEZ	22	100.0
HIPERTERMIA	22	100.0
ADENOMEGALIA	21	95.4
HEPATOMEGALIA	20	90.9
HEMORRAGIA		
MUCOCUTANEA	16	72.7
ESPLENOMEGALIA	14	63.6
DOLOR ARTICULAR	14	63.6
PERDIDA DE PESO	7	31.0
ODINOFAGIA	6	27.2
DOLOR ABDOMINAL	3	13.6

Tabla No. 7. Manifestaciones sindromáticas

SINDROME	No.	%
ANEMICO	22	100.0
FEBRIL	22	100.0
INFILTRATIVO	21	95.4
HEMORRAGICO	19	86.3

Tabla No. 8. Nivel de hemoglobina (g/dl) de los pacientes con LAL al momento del diagnóstico.

HEMOGLOBIA	No.	%
- 8 g/dl	10	45.5
8 - 10	6	27.2
+ 10	6	27.2
TOTAL	22	100.0

Tabla No. 9 Cuenta leucocitaria de los pacientes con LAL al momento del diagnóstico.

No. DE LEUCOCITOS	No.	%
-10 X 10⁹ X 1	10	45.4
10-50 X 10⁹ X 1	12	54.5
10-100X 10⁹ X 1	0	0.0
TOTAL	22	100.0

Tabla No. 10. Cuenta plaquetaria en los pacientes con LAL al momento del diagnóstico.

No. PLAQUETAS	No.	%
+150 X 10⁹ X 1	1	4.5
100-150 X 10⁹ X 1	7	31.8
- 50 X 10⁹ X 1	14	63.3
TOTAL	22	100.0

Tabla. No. 11. Número de blastos en sangre periferica de 22 pacientes con LAL al momento del diagnóstico.

No. BLASTOS	No.	%
0	5	27.7
1 - 30	11	50.0
30 - 40	2	9.0
40 - 60	2	9.0
60 - 80	1	4.5
80 - 100	1	4.5
TOTAL	22	100.0

Tabla No. 12. Nivel de deshidrogenasa lactica.

DHL	No.	%
- 200	5	22.7
200 - 600	10	45.5
+ 600	7	31.0
TOTAL	22	100.0

Tabla No. 13. Alteraciones cromosómicas (técnica de bandas G) encontrada en pacientes con LAL al momento del diagnóstico

CARIOTIPO BANDAS G	No.	%
SIN CARIOTIPO	10	45.4
CON CARIOTIPO NORMAL	11	50.0
CON CARIOTIPO ANORMAL	1	4.5
traslocación 14:8		
t (8q:14q+)		
TOTAL	22	100.0

Tabla No. 14. Clasificación citomorfológica en pacientes con LAL al momento del diagnóstico.

CITOMORFOLOGIA	No.	%
L - 1	6	27.0
L - 2	12	54.0
L - 3	2	9.0
SINDROME DE LEUCEMIA LINFOMA	2	9.0
TOTAL	22	100.0

Tabla No. 15. Factores de riesgo y recaída en pacientes con LAL

	Edad	sex	leucocitos	fab	do	bazo	dhl	recaída	sobre vida
11a	F	24 000	L-2	+	+	+	510	falla I.	11 meses
3a	M	18 000	L-1	+	+	+	289	SNC,MO,T	48
10a	F	6 000	L-2	+	+	+	750	SNC, MO	27
4a	M	10 200	L-2	+	+	+	870	Falla I.	4
9a	M	11 100	L-1	+	+	+	1080	MO.	6
6a	M	23 250	L-1	+	+	+	6380	SNC.	16
2a	M	6 000	L-2	+	+	+	30	MO.	24
3a	F	25 000	L-3	+	+	+	228	Falla I.	2
3a	M	33 000	L-2	+	+	+	1760	MO. SNC.	4

Cada paciente presenta entre 3 y 7 factores de riesgo.

DO= Dolor óseo. BAZO= Esplenomegalia.

Tabla No 16. Recaída al tratamiento

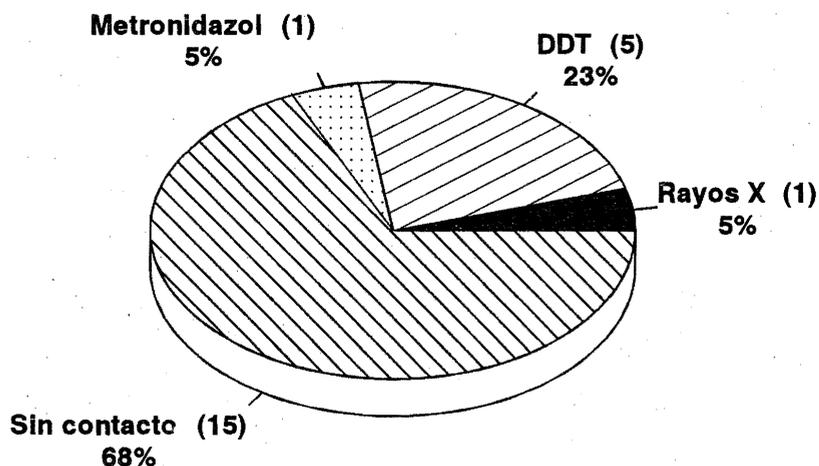
REMISION	No.	%
COMPLETA INICIAL	19	86.3
FALLA INICIAL	3	13.6
TOTAL	22	100.0

Tabla No. 17

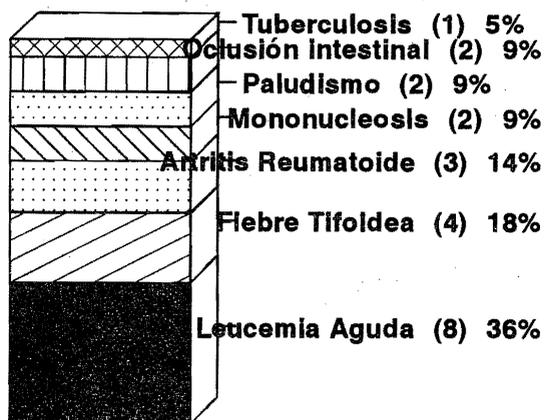
SITIO DE RECAIDA DE 8 PACIENTES CON LAL.

SITIO	No.	%
MEDULA OSEA	3	15.8
S.N.C	3	15.8
TESTICULOS	2	10.5
TOTAL	8	42.1

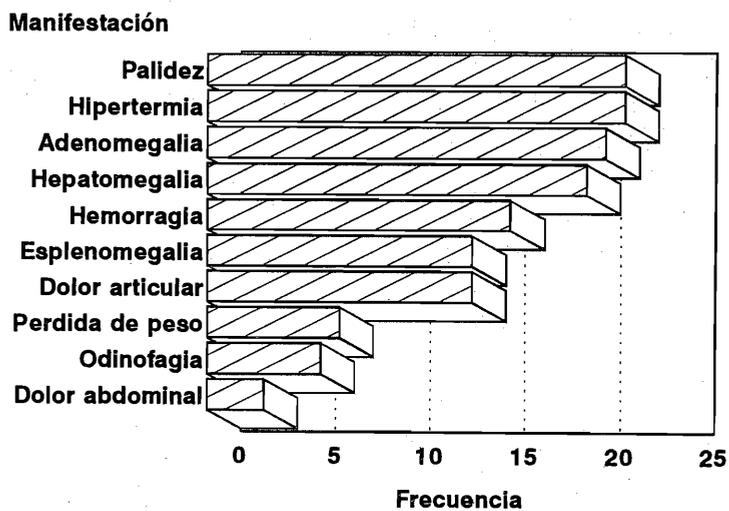
Gráfica 1 Antecedentes de contacto con agentes mielotóxicos en pacientes con LAL



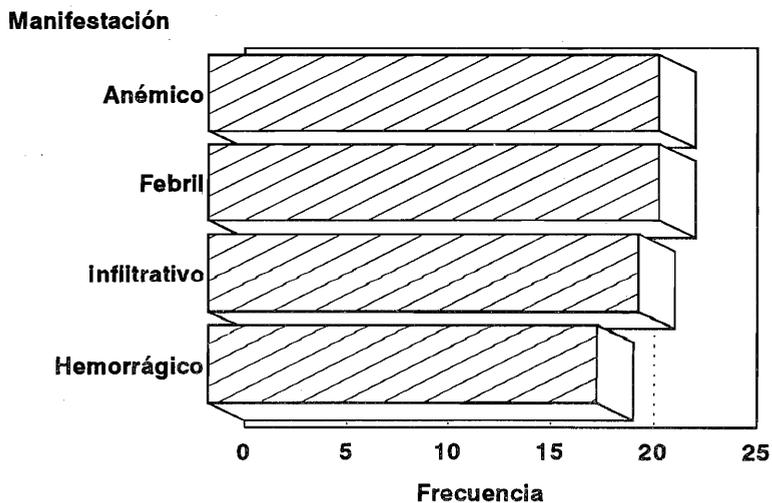
Gráfica 2 Diagnósticos de envío de los pacientes con LAL



Gráfica 3 Manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico de los pacientes con LAL



Gráfica 4 Manifestaciones sindromáticas al momento del diagnóstico de los pacientes con LAL



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Broxmerer H, Grossbard E, Jaobsen M. Persistence of inhibitori against normal bone-marrow cell duing remission of acute leukemia. N Engl J Med 1979;301-396.
- 2.- Williams I. Tumours of Childhood a Clinical Treatire. Salvat Editores SA 1976; 55-75.
- 3.- Farber S, Diamonnd L, Mercedr K, et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist 4-amethopteroylglutamic ac. (aminopterin). N Engl J Med 1948;234:787.
- 4.- Joseph V, Simone. The treatmen of acute lymphoblastic leukemia: Br J Haematol 1980;45:1-4.
- 5.- Hem Darsan E, Samha R. Evidence that drogs in multiple combinations have materially advanced the treatmen of human malignancies. Cancer Res 1969;29:2272-2280.
- 6.- Bleyer A. Remaining problems in the stagins and treatmen of childhood lymphoblastic leukemia. Am J Pediatr Haematol Oncol 1989;11(4):371-379.
- 7.- Steinherz P, Meyers P, Wollner N, Redner A, Tan Ch. reinduction therapy for advanced or refractory acute

- lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer* 1989;63(8):1472-1476.
- 8.- Huto H, Aur R, Verzosa M, et al. Prevention of central nervous system leukemia by irradiation. *Cancer* 1973;32:585-589.
 - 9.- Bleyer A: Acute Lymphoblastic leukemia in children advances and prospectus. *Cancer* 1990;65(3):689-695.
 - 10.- Thomas E, Etorb R, Clift R. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1975;292:832-843, 895-902.
 - 11.- Al-Rober K, Rose P, Hill F, et al. Morphologic heterogeneity in childhood B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pathol* 1984;37:1348-1350.
 - 12.- Drexler H, Hessmore H, Manum M, et al. A Case of tdT-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Am J Clin. Pathol* 1986;85:735-742.
 - 13.- Roozendaal J, Vawdwe H, Geraedt M. Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with T-cell characteristics. *Br J Haematol* 1981;47:145-147.
 - 14.- Willians D, Harber J, Murphy J, et al. Chromosome translocations play a unique role in influencing prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1986;68(1):205-212.

- 15.- Look A, Roberson P, Williams E, et al. Prognosis importance of blast cell DNA content in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1986;65:1079-1080.
- 16.- Pinkel D. Curing of children with leukemia. *Cancer* 1987;1683-1691.
- 17.- Silverberg E, Tobia J. Cancer statistics 1986. *Ca* 1986;36:9-25.
- 18.- Thomas W. Pendergrass. Epidemiology of acute lymphoblastic leukemia. *Seminars in Oncology* 1985;12(2):80-91.
- 19.- Young J, Ries L, Silverberg E, et al. Cancer, survival and mortality, for children younger than 15 years of age. *Cancer* 1986; 58 (Supple):598-602.
- 20.- Rivera L, Martinez G. Leucemia aguda linfoblástica. conceptos importantes para el pediatra. *Rev Mex de Pediatría* 1987; Abril.
- 21.- Lilleyman J, Hann M, Stenes R, et al. The clinical significance of blast cell morphology in childhood lymphoblastic leukemia. *Medical and Pediatric Oncology* 1986;14:144-147.
- 22.- McKenna R, Brynes R, Nesbit M, et al. Cytochemical profiles in acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Haematol*

Oncol 1979;1:263-267.

- 23.- Nicholas P, Lucio F. Morphological criteria for prognostication of acute lymphoblastic leukemia. Br Haematol 1974;27:25-30.**
- 24.- Vico V, Pasquele R, Franca U, et al. Prognostic significance of lymphoblast in acute lymphoblastic leukemia (ALL) in childhood.**
- 25.- Fialkow P, Singer J, Adansan T, et al. Acute non-lymphoblastic leukemia expression in cell restricted to granulocytic and monocytic differentiation. N Engl Med 1979;301(1):**
- 26.- Harlannd N, Sather Ph. Age at diagnosis in childhood lymphoblastic leukemia. Med Pediatr Oncol 1986;14:166-172.**
- 27.- Bennet J, Catousky D, Daniel M, et al. French-American-British (FAB) Cooperative Group Proposals for the classification of acute leukemia. Br J Haematol 1976;33(45):451-458.**
- 28.- Bennet J, Catousky D, Daniel M, et al. The morphologic classification of acute lymphoblastic leukemia. Concordance among observer and clinical correlations. Br J Haematol 1981;47:553.**
- 29.- Lilleyman J, Hann I, Stevense R, et al. French-American-**

British (FAB) morphological Classification of childhood lymphoblastic leukemia and its clinical importance. J Clin Pathol 1986;39:1998-1002.

- 30.- Virginia P, Michael S, Jennya, et al. Prognostic significance of vacuolas in L1 lymphoblats in childhood acute lymphoblastic leukemia. A report fran children's cancer etudy GrupBr J Haematol 1984;56:215-222.**
- 31.- Bennet J, Catousky D, Daniel M, et al. Criteria for prognosis of acute leukemia of megakaryocyte linage (m7) A repot of the Frech-American-British Cooperative Group. Ann Intern Med 1986;103:460.**
- 32.- Bennet J, Catousky D, Daniel M, et al. Proposals for the classification of the mielodysplastic syndrome. Br J Haematol 1982;51:189.**
- 33.- Denis R, Miller M, Sandford L, Vincent L, et al. Prognostic Factor and therapy in acute lymphoblastic leukemia of childhood: CCG-141. a repot fron childrens Cancer Study Group. Cancer 1983;51:1041-1049.**
- 34.- Van Den, Pieters R, Huism D, et al. Immunological phenotype of lymphoide cells in regenerating bone morrow of children offer trtreatment for acute lymphoblastic leukemia. Br J Haematol 1988;41:170.**

- 35.- Harlan N, Sather H . Statistical Evaluation of prognostic factors in ALL and treatment results. *Medical and Pediatric Oncology* 1986;14:156-165.
- 36.- Minuri S, Hitoshi K, Kazuuo K, et al. Predictable risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia. *Medical And Pediatric Oncology* 1986;14:140-143.
- 37.- Hammond D, Sather H, Neshit M, et al. Analysis of prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediat Oncol* 1986;14:124.
- 38.- Renato M. The problem of "staging" in childhood acute lymphoblastic leukemia : A review. *Medical And Pediatric oncology* 1986;14;121-123.
- 39.- Denman H, Sather H, Mark Neshit, et al. Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Medical And pediatric Oncology* 1986;14:124-134.
- 40.- Crist W, Boyett J, Pullen J, Van Eys, et al. Clinical and biologic feactures predict poor prognosis in acute lymphoid leukemia in children an adolescent: A pediatric Oncology Group Review. *Medical And Pediatric oncology* 1986;14:135-139.