



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**TESIS  
LEUCEMIAS POCO FRECUENTES EN PEDIATRÍA, EXPERIENCIA EN EL  
SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE  
2005 A 2018**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA  
DRA. VIVIANA LONDOÑO URREA**

**TUTOR DE TESIS  
Dr. ROGELIO PAREDES AGUILERA**

**CIUDAD DE MEXICO**

**2020**



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.


**LEUCEMIAS POCO FRECUENTES EN PEDIATRÍA, EXPERIENCIA EN EL  
SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
DE 2005 A 2018**



**DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN  
HEMATOLOGIA PEDIATRICA Y TUTOR DE TESIS**

## INDICE

1. Resumen.....	3
2. Antecedentes .....	4
3. Planteamiento del Problema .....	32
4. Justificación.....	33
5. Objetivo General y específicos.....	34
6. Material y Métodos .....	35
7. Resultados y discusión.....	37
8. Limitaciones del estudio .....	44
9. Conclusiones.....	45
10. Bibliografía .....	46
11. Cronograma de actividades.....	48
12. Anexos .....	49

# LEUCEMIAS POCO FRECUENTES EN PEDIATRÍA, EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

## 1. RESUMEN

**Antecedentes:** La leucemia es el cáncer más común en la infancia. El subtipo más común es la leucemia linfoblástica aguda (LLA), con 75-80% de todos los casos, mientras que la leucemia mieloide aguda (LMA) corresponde aproximadamente al 20%. Existen leucemias raras, entre ellas el subtipo de leucemia aguda de células dendríticas plasmocitoides tipo 2, el sarcoma mieloide, y las neoplasias de células Natural Killer, se desconoce su incidencia general, son de difícil diagnóstico y no tienen un tratamiento estandarizado en la actualidad. El propósito del siguiente reporte de casos es la identificación de las características de los pacientes con estos diagnósticos y los resultados con los tratamientos según los protocolos quimioterápicos del servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

**Objetivos:** Describir las principales características de los pacientes pediátricos con leucemias de muy baja frecuencia: Leucemia de células dendríticas, sarcoma mieloide y leucemia de células NK en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría. Analizar la supervivencia de los pacientes con diagnósticos de Leucemia de células dendríticas, sarcoma mieloide y leucemia de células NK, después de ser tratados con los protocolos del servicio de Hematología del Instituto Nacional de pediatría

**Material y Método:** Estudio observacional, descriptivo y transversal en el cual se revisaron los expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemias de muy baja frecuencia, en un periodo comprendido de enero de 2005 a diciembre de 2018, en el Instituto Nacional de Pediatría. A cada paciente se realizó estudio de Citometría de flujo para clasificación por Inmunofenotipo. Se revisaron los datos clínicos y paraclínicos de cada paciente.

**Resultados y Discusión:** Resultados y Discusión: Se encontraron 8 casos de pacientes de 0-18 años con diagnóstico de leucemia aguda de células dendríticas, sarcoma mieloide o neoplasia de células Natural Killer. Los tipos de leucemias consideradas raras, encontrados en este estudio son heterogéneos. Los pacientes tuvieron diferentes características por grupo de enfermedad, que incluso no comparten entre las misma entidad, incluso, para lo cual se dio tratamiento de acuerdo al resultado del Inmunofenotipo, con comportamientos diferentes, y diferentes desenlaces, corroborando una vez más la dificultad en el tratamiento de estas leucemias y en la estandarización de protocolos, debido a su baja incidencia. La supervivencia solo se pudo analizar de manera global, esto por la escasa cantidad de pacientes, en especial, porque del Sarcoma Mieloide solo se presentó un paciente.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Definición

La Leucemia, es el cáncer más común de la infancia, en la mayoría de casos, corresponde a una Leucemia aguda. El subtipo más común, la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) corresponde al 75-80% de los casos, mientras que la Leucemia Mieloide Aguda, comprende aproximadamente el 20%. <sup>1</sup>

La Leucemia Aguda, es una proliferación maligna, con acumulación de células linfohematopoyéticas inmaduras, en la que la población celular se muestra, a través de citogenética, con una expansión clonal, con caracterización por Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PD) y análisis de rearrreglos de genes antígeno-receptor y por polimorfismos de restricción ligados al X. <sup>1</sup>

Tanto la LLA como la LMA; son enfermedades heterogéneas que comprenden diferentes subtipos biológicos. La mayoría, se clasifican basado en morfología, Inmunofenotipo basado en asociación del grado de maduración y se subclasifican por la identificación de anomalías cromosómicas y moleculares recurrentes, así como patrones de expresión de los genes. <sup>1</sup>

La Leucemia Mieloide Crónica LMC; el Síndrome Mielodisplásico SMD y los desórdenes mieloproliferativos, son muy poco frecuentes en niños. La Leucemia Mielomonocítica Juvenil, es un desorden caracterizado por un patrón de mieloproliferación heterogéneo, displasia y hepatoesplenomegalia, asociado con un conteo anormal en sangre periférica, del cual se han reportado muy pocos casos en pediatría. <sup>1</sup>

### 2.2. Epidemiología

La Leucemia es la neoplasia más común en los pacientes menores de 15 años. La LLA es aproximadamente 4 veces más común que la LMA, con un compromiso ligeramente mayor en hombres que en mujeres en todos los grupos de

edad, sin embargo, hay 2 excepciones, en leucemia de células T, los hombres tienen 4 veces más riesgo que las mujeres, y las mujeres, tienen una incidencia ligeramente mayor de leucemia en el primer año de vida.

En países desarrollados, la incidencia de LLA es mayor entre los 2-5 años de edad, especialmente en LLA con hiperdiploidia (>50 cromosomas) o el gen de fusión ETV6-RUNX1 (conocido como TEL-AML1).<sup>1</sup>

La incidencia de LMA en niños, tiene dos picos, uno inicial a los 2 años de edad, disminuye hasta los 9 años y un Segundo pico a los 16 años de edad. La mayor incidencia se presenta en los países de Nueva Zelanda, Hawaii, Africanos en Zimbabue. En la mayoría de poblaciones pediátricas, menos del 10% de los casos de LMA son leucemia promielocítica, sin embargo, corresponde a aproximadamente el 25% de las LMA en los latinos.

### 2.3 Etiología

Se han implicado agentes ambientales como la radiación ionizante, mutágenos químicos, como inductores de leucemia, sin embargo, la asociación entre leucemia y exposición materna a varios mutágenos potenciales, administración neonatal de vitamina K, uso parenteral de drogas y medicamentos, proximidad a campos electromagnéticos, no ha sido demostrado.<sup>1</sup>

Los niños con leucemia, tienen rearrreglos del gen MLL (KMT2A), localizado en la banda 11q23, sin embargo, estos rearrreglos también son comunes en los pacientes que han recibido terapia para LMA, después del tratamiento con inhibidores de la topoisomerasa II. Esta similitud molecular, se podría relacionar con la hipótesis de la exposición transplacentaria a sustancias que inhiben la topoisomerasa II, como los flavonoides (en comidas y bebidas), quinolonas, metabolitos benzoicos, catequinas y estrógenos, que podrían ser leucemogénicos.

Polimorfismos de la quinona-oxidoreductasa, una enzima que convierte las benzoquinonas a metabolitos hidroxilos, que son menos tóxicos, se han asociado

con el desarrollo de LLA en niños. Recientes estudios del genoma, no confirman estos hallazgos, sin embargo, si no se logran identificar un gran número de polimorfismos en genes como ARID5B, IKZF1, CEBPE y CDKN2A que están asociados con riesgo de LLA en varias etnias y grupos raciales; a la fecha, no se ha establecido una interacción medioambiental.

## 2.4 Patogénesis

Existe fuerte evidencia que cambios genéticos adquiridos, son primordiales para el desarrollo de la leucemia. Estos afectan a los cromosomas en número o estructura, generando cambios que como translocaciones, inversiones, deleciones, mutaciones puntuales y amplificaciones. La disregulación de los genes, codifican factores de transcripción que resultan en la subversión de vías transcripcionales que regulan la homeostasis de las células hematopoyéticas, proveyendo una explicación para la leucemogénesis. Como ejemplo, el factor de unión al núcleo (CBF), pertenece a una familia de factores de transcripción, que se interrumpe por translocaciones cromosómicas recurrentes como ETV6-RUNX1 en LLA y RUNX1-RUNX1T1 y CBF $\beta$ -MYH11 en LMA.

Las proteínas codificadas regulan la expresión de factores de crecimiento, como la Interleucina 3 (IL-3), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) y el receptor del factor estimulante de colonias de macrófagos (FEC-M) así como el potenciador del receptor  $\beta$  de las células T y los potenciadores/promotores de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas. La función de los genes Homeobox (HOX), que son una familia de factores de transcripción cuya expresión está muy regulada Durante la diferenciación de las células hematopoyéticas, también puede ser interrumpida directamente por traslocaciones cromosómicas, formando el gen de fusión NUP98-HOXA9 o por interrupción de las proteínas que se cree son sobrerreguladoras. De estas, la más notoria es la que codifica para MLL (actualmente llamado KMT2A), el cual es un gen crucial para el desarrollo embrionario y la hematopoyesis, envuelto en las traslocaciones del



11q23, tanto en la LLA como en la LMA; sin embargo, la expresión de las claves reguladores se pueden alterar aun en ausencia de anomalías genéticas detectables.<sup>1</sup>

Los requerimientos de las células sobrevivientes, pueden alterarse por el descontrol de la actividad de las tirosin-quinasas, como en el gen de fusión BCR-ABL1. Así mismo, mutaciones que activen los receptores para factores de crecimiento de las tirosin-quinasas, pueden dar una ventaja de crecimiento a las células leucémicas, como es el caso de las mutaciones del FLT3, que codifican para un receptor de tirosin-quinasas expresado por las células hematopoyéticas inmaduras que actúan sinérgicamente con otros factores de crecimiento, para estimular la proliferación de células progenitoras hematopoyéticas. El FLT3 mutante, se detecta tanto en LLA como en LMA, incluyen típicamente pequeñas duplicaciones tándem de aminoácidos (AA) que resultan en actividad Tirosin-quinasa.<sup>1</sup>

El origen prenatal de la leucemia, se logró tras la identificación retrospectiva de genes de fusión de la leucemia como el MLL-AFF1, ETV6-RUNX1 en sangre de gemelos idénticos quienes experimentaron leucemia en forma simultánea. Existe una alta tasa de concordancia en gemelos idénticos (25-100%) y un periodo de latencia breve después del nacimiento (pocas semanas a meses), en caso de t(4;11) y MLL-AFF1.

En otros tipos de leucemia, la tasa de concordancia es menor y el periodo de latencia mayor y variable, así como la presentación clínica puede variar entre gemelos, lo que sugiere que se necesitan eventos moleculares secundarios para una completa transformación leucémica.<sup>1</sup>

## 2.5 Diagnóstico

### Características clínicas

El examen físico de los niños con leucemia, puede revelar palidez, petequias, equimosis y sangrado de mucosas. En caso de trombocitopenia e hiperleucocitosis

severas, puede presentarse un sangrado que amenace la vida como una hemorragia intracraneana.

La anemia puede causar fatiga, letargia, disnea, angina y mareos. La neutropenia puede asociarse a infecciones severas. Las artralgias y el dolor óseo, pueden ser causados por infiltración o menos frecuente por hemorragia, comunes en LLA más que en LMA, y con presentación más severa en niños pequeños. Pueden tener fiebre, probablemente inducida por infección o por citoquinas pirógenas asociadas (Interleucina-1 IL-1, Interleucina-6 IL-6 y factor de necrosis tumoral FNT), liberados de las células leucémicas. Los sitios comunes de compromiso extramedular son: hígado, bazo, timo, nódulos linfáticos, sin embargo, en LMA, es poco común la hepatoesplenomegalia masiva. La infiltración de Sistema Nervioso Central SNC, es común tanto en LLA como en LMA; y la presencia de masa mediastinal, típica en la LLA de células T.<sup>1</sup>

El crecimiento escrotal, no doloroso, puede ser signo de compromiso testicular, o por hidrocele secundario a obstrucción linfática. El compromiso testicular es raro en LMA, en esta, los sitios más comunes de enfermedad extramedular son: piel, encías, y cabeza y cuello. Los sarcomas mieloides son tumores sólidos compuestos de mieloblastos, que pueden preceder al compromiso de la medula ósea MO en la LMA. Su localización típica incluye piel, tejidos blandos, huesos y SNC, sin embargo, se pueden desarrollar en cualquier tejido u órgano.

Son hallazgos comunes: anemia, neutropenia, trombocitopenia, su severidad refleja el grado de reemplazo de la médula ósea células leucémicas. El conteo leucocitario a la presentación varia de 100 a 1500 x10<sup>9</sup>/L (promedio 10 a 12x10<sup>9</sup>/L), la hiperleucocitosis (>100x10<sup>9</sup>/L) ocurren 15-18% de los casos de LLA y LMA.

Los blastos leucémicos se identifican en el Líquido Cefalorraquídeo LCR de casi un tercio de los niños con LLA (la mayoría sin síntomas neurológicos) y en aproximadamente un 5% de los niños con LMA. El compromiso de SNC se define por la presencia de mínimo 5 leucocitos por microlitro de LCR y la detección de blastos leucémicos; o por la presencia de parálisis de un nervio craneal. Sin

embargo, la presencia de cualquier cantidad de células leucémicas en LCR, incluso, por la introducción iatrogénica como resultado de una punción lumbar traumática, se asocia con el incremento del riesgo de recaída en LLA y requiere terapia intratecal adicional.<sup>1</sup>

## 2.6 Diagnóstico diferencial

Las manifestaciones de sangrado, pueden sugerir la presencia de Purpura trombocitopénica inmune (PTI); sin embargo, esta se asocia con antecedente de una infección viral reciente, plaquetas grandes en el frotis de sangre periférica (FSP) y no muestra evidencia de anemia. La anemia aplásica se presenta frecuentemente con pancitopenia y complicaciones asociadas a falla de medula ósea, pero en esta, es muy raro la presencia de hepato y esplenomegalia, así como de linfadenopatías y no hay cambios esqueléticos. La mononucleosis infecciosa y otras infecciones virales, también se pueden confundir con LLA. La detección de linfocitos atípicos y la elevación de carga viral ayudan en el diagnóstico. Los pacientes con infección por pertussis y parapertussis, pueden tener linfocitosis marcada, sin embargo, las células son linfocitos maduros y rara vez aparecen Linfoblastos. El dolor óseo, artralgias y artritis ocasional, pueden semejar artritis reumatoide, fiebre reumática y otras enfermedades del colágeno u osteomielitis.

La LLA también debe distinguirse de otros tumores que comprometen la médula ósea, incluyendo neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, retinoblastoma. En estos casos, generalmente la lesión primaria se encuentra como diagnóstico de rutina.<sup>1</sup>

## 2.7 Análisis morfológico y citogenético

El análisis morfológico de las células leucémicas en la tinción del frotis con Romanowsky (Wright-Giemsa o May-Grünwald-Giemsa), distingue 3 subtipos de LLA (L1, L2 y L3) y 8 subtipos de LMA (M0-M7), en la clasificación del esquema

French-American-British (FAB). Sin embargo, esta clasificación ya no se usa, debido a que son muy subjetivos y no tiene significado pronóstico ni terapéutico. El termino LMA se utiliza para designar incluso aquellas leucemias en las cuales algunas o todas las células tiene morfología de monocitos (M4, M5), eritroblastos (M6) o megacarioblastos (M7). Las tinciones citoquímicas, ayudan a diferenciar. La Mieloperoxidasa MPO, Negro Sudán y esterases no específicas, incluyendo  $\alpha$ -naftilbutarato y esterasa  $\alpha$ -naftil-acetato, reaccionan con células blásticas mieloides, mientras que el reagente Acido peryódico de Schiff reacciona positivamente en más del 70% de los casos de LLA. Sin embargo, a pesar del uso de la morfología y Citometría tradicionales, la clasificación de las leucemias agudas se basa en los subtipos que pueden identificarse por análisis molecular e inmunológico.<sup>1</sup>

## 2.8 Clasificación inmunológica de la leucemia aguda

### 2.8.1 Leucemia Aguda Linfoblástica

#### LLA pre B temprana

Los blastos se parecen a los precursores de Células B normales. Los genes de las cadenas pesadas de Inmunoglobulinas (Ig) usualmente tienen rearrreglos pero no se detectan las Ig. Estas células siempre expresan CD19. Casi todos los casos expresan CD22 y CD79 $\alpha$  citoplásmicas y en muchos casos CD22 de superficie. El CD10 y la Transferasa-deoxinucleotidyl-Terminal (TdT) se detectan en el 90% de los casos y más del 75% expresan CD34. El antígeno CD20 se expresa en una menor proporción de blastos y las células son usualmente hiperdiploidia. Las LLA con rearrreglos del gen MLL (KMT2A), típicamente presentan un fenotipo con características distintivas como expresión del CD15, CD65 y proteoglican-sulfato de condroitin y ausencia del CD10.<sup>1</sup>

#### LLA pre B

Aproximadamente el 25% de los casos nuevos tienen un Inmunofenotipo con acumulación de cadenas pesadas  $\mu$  citoplásmicas, sin detección de Ig de superficie.

Las células expresan CD19, CD22 y CD79 $\alpha$ . Los rearrreglos de los genes de las cadenas ligeras de Ig se evidencian en algunas de estas leucemias pero las proteínas  $\kappa$  y  $\lambda$  no son detectables. Más del 95% de las LLA pre-B, expresan CD10 y TdT pero solo 2/3 expresan CD34. La expresión del ZAP-70 se encuentra en casos de LLA de linaje B. Entre el 20-25% de los casos de expresan t(1;19) (q23;p13) o la der(19)t(1;19)(q23;p13).<sup>1</sup>

#### LLA de células B

Corresponde al 2-4% de los casos de LLA. Las células expresan cadenas pesadas de Ig  $\mu$  y también ambas cadenas ligeras  $\kappa$  y  $\lambda$ . El tipo más común de LLA (linfoma de Burkitt) se caracteriza por morfología L3 de la clasificación FAB. Las células expresan CD19, CD22, CD20 y con frecuencia CD10 y CD23. El CD34 es negativo. La marca de esta LLA es la presencia de la traslocación recíproca del cromosoma 8 con un cromosoma que contenga gen de Ig [t(8;14), t(2;8) y t(8;22)], que involucran rearrreglos del gen c-MYC.<sup>1</sup>

#### LLA de linaje T

Estas células tienen antígenos CD7 de superficie y CD3 citoplásmico (cCD3). Más del 90% de los Linfoblastos T expresan CD2, CD5 y TdT de superficie. En menos del 45% de los casos expresan CD1a de superficie, CD3, CD4 y CD8. El Antígeno Leucocitario Humano subregión DR (HLA-DR) no se expresa, y en 40-45% de los casos el CD10+ y CD21+, el CD79 $\alpha$  se expresan en 1/3 de los casos. Las proteínas del receptor de células T (TCR) se expresan en forma heterogénea (TCR $\beta$ , TCR $\alpha$  o ambas) están presentes en el citoplasma celular. Los blastos de LLA de células T expresan CD3 citoplásmico y ausencia de mieloperoxidasa (MPO). La definición característica, corresponde a la ausencia de expresión de CD1a y CD8 y expresión de marcadores asociados a células madre/mieloide como CD34, CD133, HLA-DR, CD13, CD33 y CD11b.<sup>1</sup>

## 2.8.2 Leucemia Mieloide Aguda LMA

### LMA con mínima diferenciación M1

Los blastos expresan MPO, CD13, CD33, CD34, CD65, CD117 y HLA-DR. La expresión de CD4, CD11b, CD15 y CD66 es menos frecuente.<sup>1</sup>

### LMA con diferenciación M2

Aproximadamente el 35-45% de los casos presentan t(8,21)(q22;q22). Los blastos expresan MPO, CD34, CD65 y HLA-DR pero no CD13 ni CD33. En los blastos sin t(8;21), la expresión de CD13 y CD33 es mayor.<sup>1</sup>

### Leucemia Promielocítica M3

Este grupo incluye una variante hipogranular referida como M3v que puede imitar a una leucemia monocítica aguda. Las células M3 y M3v expresan fuertemente MPO, CD13, CD33 y CD65 pero usualmente no expresan HLA-DR. La expresión del CD2 se observa en el 40-45% de los casos pero puede ser más prevalente en el subtipo M3v.<sup>1</sup>

### Leucemia mielomonocítica M4

La mayoría de los blastos expresan MPO, Cd4, CD11b, CD111c, CD13, CD14, CD33, CD34, CD45, CD65 y HLA-DR. La variante eosinofílica M4Eo se asocia con un aumento del número de eosinófilos en la medula ósea con o sin eosinofilia en sangre periférica. Usualmente expresan el gen quimérico CBFβ-MYH11, asociado con la expresión de CD2.<sup>1</sup>

### Leucemia Monocítica Aguda M5

Los monoblastos expresan MPO, HLA-DR, CD4, CD11b, CD11c, CD33 y CD65. Algunas células expresan CD117 pero no CD34. También expresan CD15, CD36 y CD56.<sup>1</sup>

### Eritroleucemia M6 y Leucemia Eritroblástica

Las leucemias compuestas primariamente de precursores eritroides son muy raras. Los eritroblastos leucémicos expresan CD36, Cd71 y glicoforina A CD235, la hemoglobina también se detecta en los precursores eritroides. Las células mieloides expresan CD13, CD33 y MPO.<sup>1</sup>

### Leucemia megaloblástica Aguda M7

Es difícil distinguir morfológicamente a la LMA M7 de las LLA, M0 y M5, así como de la leucemia Eritroblástica y de los tumores metastásicos de células pequeñas. Las LMA expresan Cd41a y CD61.<sup>1</sup>

### LMA sin morfología o evidencia de diferenciación citogenética M0

El termino M0 se refiere a una LMA mínimamente diferenciada. En general, las leucemias con linaje linfoide expresan CD3, CD79 $\alpha$  o TCR, por lo tanto, la ausencia de estos, así como la de los clústeres de linaje megacariocítico; la expresión de CD13, CD15, CD33 Cd 65 o MPO evidencian un linaje mieoloide.<sup>1</sup>

## 2.8.3 Leucemias agudas raras

Las células leucemias que expresan marcadores de diferenciación basofílica, se clasifican como Leucemia basofílica. El Inmunofenotipo se expresa como el de las LMA como la expresión de CD13 y/o CD33 y expresión variable de CD34 y HLA-DR. La característica más común es la presencia de gránulos basofílicos citoplásmicos los cuales pueden ser detectables solo por examen ultra estructural. Otro subtipo de leucemia poco comunes son las Leucemias plasmocitoides de células dendríticas tipo 2. Las células son CD4 y CD56 positivas y sin expresión de marcadores linfoides y mieloides. Los marcadores característicos incluyen el receptor de interleucina 3 IL-3 (CD123), CD45RA, CD36 y BDCA-2/CD303.<sup>1</sup>

La Organización Mundial de la Salud OMS, realizó una revisión en 2014, para la clasificación de Los Tumores de los Tejidos Linfoides y Hematopoyéticos;

incorporando características clínicas, morfología, Inmunofenotipo, citogenética, genética molecular, para definir enfermedades con significado clínico.<sup>2</sup>

En cuanto a las leucemias mieloides, la revisión realizada fue influenciada por diferentes factores: 1. El descubrimiento de características moleculares que da nuevas perspectivas de diagnóstico y marcadores pronósticos; 2. Mejora la caracterización y estandarización de las características morfológicas, incrementando la confiabilidad y reproducibilidad del diagnóstico; y 3. Un número de estudios clínico-patológicos han sido validados por la OMS, para incluir los hallazgos hematológicos, morfológicos, citogenéticos y genética molecular.<sup>2</sup>

#### LMA con anormalidades genéticas recurrentes

Afinamientos menores tales como actualizaciones en los nombres de los genes (MLL a KMT2A), así como el reconocimiento de que la inv(3)(q21.3q26.2) o la t(3;3)(q21.3;q26.2) no representan un gen de fusión, pero sus repositiones al final de GATA2, potencian la activación de la expresión del MECOM y confieren haploinsuficiencia del GATA2. Se realiza un renombramiento de la Leucemia Promielocítica APL como APL con PML-RARA, con el fin de dar un mayor significado a la proteína de fusión PML-RARA; la cual puede estar encriptada, o darse como resultado de un complejo de rearrreglos genéticos diferentes a la t(15;17)(q24.1;q21.2). Y, finalmente, se adiciona una categoría provisional de LMA con BCR-ABL1, para estos casos raros que podrían beneficiarse con el uso de Inhibidores de Tirosin-Cinasa; así mismo, unan LMA con RUNX1 mutado, la cual es una LMA biológicamente diferente, con un pronóstico probablemente peor que otros tipos de LMA.<sup>2</sup>

#### LMA con cambios mielodisplásicos

Asociado con mutaciones del CEBPA, se realiza detección de displasia multilineaje (>50% de células displásicas en al menos 2 líneas celulares), de pobre pronóstico.



## Sarcoma Mieloide

Puede presentarse de novo, acompañarse de compromiso en sangre periférica y medula ósea, como recaída de una LMA o como progresión de un Síndrome Mielodisplásico SMD o una neoplasia mieloproliferativa. Los casos de Sarcoma Mieloide, sin compromiso de la medula ósea, deberían investigarse con el fin de valorar si podría clasificarse como un tipo específico de LMA.<sup>2</sup>

## Leucemia/Linfoma Linfoblástico de células B (LLA-B)

En esta, la clasificación de LLA-B Hipodiploide resalta la única asociación entre esta y la mutación TP53.

## LLA-B con amplificación intracromosómica del Cromosoma 21

Se observa una amplificación de una porción del cromosoma 21, que puede ser detectada por técnica FISH, con una sonda para el gen RUNX1 que revela 5 o más copias del gen o 3 o más copias extras en un cromosoma 21. Esta se asocia con un pronóstico adverso que podría sugerir la implementación de una terapia más agresiva.<sup>2</sup>

LLA-B con traslocación con compromiso de Tirocin-quinasa o receptores de citoquinas (LLA BCR-ABL1 like)

Asociado con un pronóstico adverso, y con respuesta a Tirocin-quinasa en algunos casos. Las características comunes incluyen traslocaciones con compromiso de otras tirocin-quinasas, o aquellas que comprometen los receptores de citosina like 2 CRLF2 o, menos común, rearrreglos que llevan a truncar y activar al receptor de Eritropoyetina EPOR. Aquellos casos con translocaciones del CRLF2, se asocian con mutaciones del gen JAK, particularmente comunes en los niños con Síndrome de Down. Esta translocación, resulta en sobrerregulación del receptor estromal de la linfopoyetina del timocito TSLPR, gen que es producto del CRLF2 en las células leucémicas, detectado por citometría.<sup>2</sup>

## 2.8.4. Leucemias Raras en Pediatría

### 2.8.4.1 Neoplasias de células Natural-Killer NK

Las células Natural-Killer NK, son células citotóxicas capaces de eliminar células tumorales, bacterias y células infectadas con virus. Morfológicamente, parecen linfocitos largos granulares, con citoplasma pálido y abundante con gránulos azurófilos. La medula ósea es el mayor sitio de desarrollo de estas células. Aunque las NK representan un linaje diferente de los linfocitos T, los 2 linajes tienen un desarrollo relacionado. Existe un progenitor celular bipotencial T-NK que puede desarrollarse al linaje NK (sin rearrreglos del receptor de células T TCR; o, desarrollarse al linaje de células T, sin rearrreglos del TCR.

Las células NK expresan antígenos variables del linaje T: CD2, CD7 y CD8, típicamente sin CD3 de superficie, pero si expresan cadenas de CD3ε citoplásmico. También expresan marcadores de linaje NK: CD16, CD56 y CD57. El CD56 es el que se expresa en forma más constante, como marcador de linaje NK.<sup>3</sup>

#### Leucemia/Linfoma agresivo de células NK

Esta es una enfermedad catastrófica. No hay una preferencia de género, y la edad de presentación corresponde a la tercera década de la vida. Los pacientes tienen un padecimiento corto, síntomas constitucionales de semanas, pérdida de peso, ictericia y fiebre alta. Son comunes la infiltración de la piel, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. Anemia y trombocitopenia severas, debido a infiltración de la medula ósea, o hemofagocitosis, que puede encontrarse ocasionalmente en sangre periférica. Las células circulantes pueden variar morfológicamente, desde linfocitos grandes hipergranulares a francos blastos. Aparecen progresivamente alteración de la función hepática y coagulación intravascular diseminada CID.

El curso clínico se presenta, incluso, a pesar del tratamiento. Esta es una de las neoplasias más malignas conocidas, con una supervivencia de solo semanas.<sup>3</sup>

Estas neoplasias pueden comprometer al Sistema Nervioso Central SNC al diagnóstico, especialmente en los casos de Linfoma NK, o viajar a través del SNC

asociado a enfermedad metastásica y recaída tardía. Los síntomas neurológicos se relacionan con la localización y compartimento afectado, desde cambios del comportamiento, déficit neurológico grueso, parestesias focales, debilidad, neuropatía craneal. Los cambios en la visión se pueden asociar a compromiso ocular directo, o por aumento de presión intracraneana con papiledema o de alguna lesión ocupante en la vía visual. El diagnóstico se hace a través de la sospecha por la presentación clínica y se confirma por neuroimagen, biopsia y estudio del LCR.<sup>4</sup>

#### Leucemia Aguda Mieloide/NK

Es una entidad diferente de la leucemia aguda de precursores mieloides/NK y de la Leucemia/linfoma de células NK, tanto en morfología como en Inmunofenotipo. Es una neoplasia hematológica rara que no se atribuye a un tumor maligno de la clasificación de la OMS. La patogénesis de la enfermedad no es bien conocida, se sospecha que pueda deberse a transformación maligna de los precursores comunes mieloide NK.

Las características diagnósticas de esta entidad incluyen la edad de inicio de 18-72 años, con un promedio de 48 años, más frecuente en hombres. Leucocitosis con generalmente de 75000 (rango 1000-330000), agrandamiento del hígado, bazo y nódulos linfáticos, e infiltración extramedular como en SNC, pueden presentarse sangrados, no serios. Las células expresan marcadores mieloides CD33, CD13 y CD15 y marcadores NK CD56, pero no expresan CD16 ni HLA-DR. Las características morfológicas de las células leucemias incluyen depresiones profundas en la membrana nuclear, menos citoplasma y gránulos azurófilos pequeños. La tinción con Negro Sudan muestra más gránulos y la tinción de Mieloperoxidasa MPO es negativa; características similares a la Leucemia Promielocítica.

El tratamiento de esta, se basa en los regímenes de quimioterapia usados para la LMA y más de la mitad de los pacientes alcanzan remisión completa.<sup>5</sup>

Los precursores de la leucemia aguda mieloide/NK, expresan CD7,CD34,CD56 y My (Antígeno mieloide), sin embargo, existen descritos muy

pocos pacientes que expresan también antígenos de precursores T, como CD3, con características de características tanto de LMA/NK y de Leucemia/linfoma de células NK, lo que sugiere una leucemia de linaje NK formando un diagnóstico continuo. También se han reportado casos en que las células blásticas expresan CD11b y CD11c, la cual se ha encontrado más elevada en la LMA/NK que en leucemia/Linfoma NK.

Las anomalías cromosómicas así como el Inmunofenotipo, fueron diferentes entre el inicio y la recurrencia, lo que sugiere que existen subclones con origen separado de células progenitoras mieloide/NK en forma temprana durante la progresión de la enfermedad: uno sin potencial de diferenciación a célula T, de predominio al inicio y otro, con potencial para célula T que aparece posterior a la erradicación de la mayoría de clones de LMA con quimioterapia orientada.

La mayoría de los pacientes con leucemia aguda de precursores mieloide/NK desarrollan lesiones cutáneas por infiltración leucémica.<sup>6</sup>

#### Inmunotipificación por Citometría de Flujo

Las células neoplásicas NK expresan marcadores clonales específicos, los cuales las diferencian de las células B y T. La identificación de células anormales NK, muestran una morfología e inmunohistoquímica patológicas. Los antígenos CD56 y CD3ε citoplásmico son importantes para el reconocimiento de las células NK. En la Inmunotipificación, la célula NK es el linfocito en el cual el CD3 es negativo y el CD16 y/o CD56 es positivo. El Inmunofenotipo de las células NK anormales es similar al de las normales. Las células neoplásicas NK se subdividen en 2 tipos por Inmunotipificación por Citometría de flujo: CD56 fuertemente positivo que incluye a las células NK del linfoma extranodal nasal ENKL y las células NK agresivas de la leucemia/linfoma ANKL; y CD56 dim/negativo CD16 positivo, incluyendo el desorden proliferativo indolente crónico de células NK CLPD-NK. Estas características inmunofenotípicas indican que estos 2 tipos de neoplasias pueden derivar de diferentes subtipos de células NK. La ausencia de CD7 y CD16 también

ayudan al diagnóstico. El CD56 es una molécula de adhesión, su fuerte expresión se relaciona con invasión y pobre pronóstico.

La Inmunotipificación por Citometría de flujo es más sensible que la biopsia y la citomorfología; esto ayuda para la monitorización de la terapia y la detección de invasión en el ENKL.

Es difícil encontrar células NK anormales por biopsia, ya que estas se encuentran más frecuentemente localizadas en la sangre periférica y la invasión a tejidos es poco frecuente.<sup>7</sup>

#### Manejo de las Neoplasias de células NK

El tratamiento se debe basar en el tipo de Neoplasia asociada. No existe una estrategia óptima estandarizada, probablemente debido a su baja frecuencia y su reciente reconocimiento. El diagnóstico debe ser evaluado en forma cuidadosa, y se ha estipulado en forma reciente para el mismo, la positividad de los Antígenos CD56, CD3ε citoplásmico y moléculas citotóxicas y cuantificación del Virus de Epstein Bar VEB.

Se han reportado muy pocos resultados exitosos. La quimioterapia basada en Antracíclicos no ha sido satisfactoria. Los regímenes que contienen L-asparaginasa y posterior TCPH, han llevado a una supervivencia prolongada con remisión completa en muy pocos casos.<sup>3</sup>

En caso de compromiso de SNC, igualmente no existe un estándar del tratamiento, las estrategias son aquellas usadas en los tipos de linfomas agresivos. Los agentes de quimioterapia sistémica, penetran SNC, o se utilizan terapias administradas directamente en LCR que se usan frecuentemente, solas o en combinación con radiación craneal total. Los regímenes sistémicos incluyen altas dosis de Metotrexate. El metotrexate también puede ser aplicado intratecal, con citarabina, en caso de metástasis de las leptomeninges.<sup>4</sup>

#### 2.8.4.2 Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides

Las células dendríticas plasmocitoides sirven como fuente principal de los Interferones tipo I y han sido implicadas en una variedad de funciones inmunes: inmunidad antiviral, antitumoral, tolerancia periférica, se continua discutiendo su función en la presentación de antígenos. Las vías de desarrollo de estas células aun es controversial, pero la evidencia actual sugiere la derivación de un precursor común de macrófagos y células dendríticas.<sup>8</sup>

Las neoplasias de células dendríticas plasmocitoides, es una rara y agresiva neoplasia hematológica que se encuentra en la categoría de las LMA en la clasificación de la OMS. A través de la Inmunotipificación por Citometría de flujo, se realiza el diagnostico al confirmarse la presencia de células tumorales que expresan los antígenos CD4 y CD56, en adición a  $\geq 1$  marcadores de células dendríticas plasmocitoides que incluyen: CD123, BDCA-2/CD202, TCL-1 y SPIB. Sin embargo, debido a la rareza de la patología y los pocos casos reportados, no existe una definición exacta. La mayoría de los casos se observan en pacientes de edad avanzada, generalmente caracterizados por resultados desfavorables con solo 10 meses de supervivencia libre de evento. El manejo y diagnostico son un reto. Existe un número muy limitado de reporte de casos pediátricos, los cuales parecen tener un resultado más optimista que en los adultos. Se han ensayado diferentes tratamientos, de acuerdo a la presentación clínica y comorbilidades.<sup>9</sup>

Se ha observado una presentación bimodal con una edad de distribución, con una mayor incidencia en mujeres. No existe diferencias de la presentación clínica entre niños y adultos, quienes presentan lesiones cutáneas y compromiso de órganos hematológicos y no hematológicos, sin embargo, en la población pediátrica se observan resultados más favorables, se observa menor recaída que en los adultos posterior a la remisión completa, se desconoce si esto se debe a otros factores diferentes a la edad y a la diferencia en los tratamientos que se utilizan en los adultos.<sup>10</sup>

La terapia para LLA se ha reportado como una de las más usadas y parece ser el tratamiento de elección. Está asociada con un promedio mayor de supervivencia posterior a la primera remisión. Las tasas de recaída son menores en pediatría, sin embargo, algunos autores han sugerido que, la quimioterapia no incrementa la supervivencia y solo favorece una remisión temporal, y que debe realizarse TCPH con el fin de evitar las recaídas. Estudios han demostrado que se debe administrar quimioterapia intratecal, con el fin de mantener la remisión, debido a que pueden alojarse células blásticas y es un sitio común de recaída. El TCPH se recomienda en pediatría después de la primera recaída.<sup>9,10</sup>

### Tratamiento

En el pasado, a pesar de la quimioterapia combinada, la mayoría de los pacientes adultos morían a los 2 años del diagnóstico. Los reportes publicados en niños son limitados. No hay consenso sobre las opciones de tratamiento.

El SL-401 es una terapia dirigida contra CD123 que ha demostrado seguridad y tolerancia en pacientes adultos lo que se ha corroborado en pocos estudios en pediatría, sin embargo, se desconoce la causa del porque la respuesta duro menos tiempo en los pacientes pediátricos, podría relacionarse con las diferencias biológicas entre niños y adultos. Habría que considerar el SL-401 como parte de una quimioterapia combinada. Se observó una posible resistencia al medicamento, y la Azacitidina podría ayudar a revertir la misma y sinergizar la acción del SL-401, lo que se encuentra aún en estudio. Recientemente se ha reportado que, los blastos de esta entidad, son dependientes de BCL2, sensibles a Venetoclax. Sin embargo se requieren estudios adicionales.<sup>11</sup>

#### 2.8.4.3 Sarcoma Mieloide

También conocido como sarcoma granulocítico, tumor mieloides extramedular o cloroma, es una neoplasia rara, caracterizada por la aparición de uno o más tumores compuestos por células mieloides inmaduras en sitios extramedulares. Con

una incidencia de 3-4.7% de las neoplasias mieloproliferativas y del 2-8% en los pacientes con LMA. La nueva clasificación de la OMS, lo describe como un sarcoma mieloides. Los sitios más comunes de localización son hueso, piel o nódulos linfáticos en cualquier parte del cuerpo, otros sitios de presentación menos comunes: mandíbula, medula espinal, parótidas, cérvix y mama. Puede presentarse de novo, preceder u ocurrir en asociación con un síndrome mielodisplásico SMD, un desorden mieloproliferativos SMP o, lo que es más común, asociado a LMA.<sup>12</sup>

La capacidad de las células mieloides inmaduras para invadir órganos extramedulares, depende de múltiples factores como los marcadores de superficie celular y anormalidades citogenéticas. La expresión de moléculas de adhesión como CD56, puede incrementar la habilidad de los blastos circulantes para anidarse en sitios extramedulares. Los reportes en la literatura, sugieren un periodo de 10-49 meses entre el diagnóstico y el desarrollo de una LMA. La mayoría de los casos ocurren en pacientes jóvenes o niños, sin predilección de sexo.

Cuando la biopsia de medula ósea no demuestra patología maligna, el sarcoma mieloides se describe como no leucémico o aislado. En los pacientes sin un desorden hematológico previo, el diagnóstico usualmente se retrasa por falta de sospecha. Morfológicamente, las células tumorales pueden imitar a las células tumorales pequeñas y redondas, y linfomas, lo que puede dificultar aún más el diagnóstico.<sup>12</sup>

La presentación clínica muestra diversidad, con fiebre, pérdida de peso, fatiga fácil. Otros síntomas se relacionan con el sitio comprometido por el tumor, proptosis, debilidad progresiva de miembros inferiores.

La mayoría de los pacientes presentan anemia, incremento de la velocidad de eritrosedimentación VSG, elevación de la Deshidrogenasa láctica DHL y trombocitopenia.

Los hallazgos histológicos incluyen la presencia de mieloblastos. Estas células son pálidas a la tinción con Hematoxilina-eosina, son de tamaño medio a



grande con alargamiento nuclear, el núcleo se encuentra con cromatina granular, nucléolos pequeños y citoplasma escaso.

En cuanto a la inmunohistoquímica, presentan Mieloperoxidasa MPO fuerte, ocasionalmente presentan antígenos CD34, CD117. El antígeno leucocitario LCA es positivo en casi todos los casos, con intensidad variable. CD20 y CD3 son negativos.

El sarcoma mielóide se debe diferenciar de otras patologías que tienen similares características morfológicas, influyente Linfoma no Hodgkin, carcinoma pobremente diferenciado, neoplasia de células dendríticas plasmocitoides, tumor de células azules pequeñas redondas y neuroblastoma. Las diferencias dependen de la edad del paciente y el sitio de presentación.<sup>12</sup>

El CD68-KP1, es el marcador más frecuentemente expresado en sarcoma mielóide, seguido por la MPO; CD117, CD99, CD68/PG-m1, lisozima, CD34, Transferasa deoxinucleotidil Terminal TdT, CD56, CD61/enlace de linfocitos T activados/Antígeno relacionado al factor VIII, CD30, glicoforina A y CD4.

La técnica de FISH, puede detectar aberraciones cromosómicas como monosomía del 7, trisomía del 8, rearrreglo MLL (KMT2A), inv(16), monosomía del 16, 16q-, 5q-, 20q- y trisomía del 11 en 55% de los casos. Casi el 16% de los casos muestran mutación de la NPM1 (Nucleofosmina).<sup>12</sup>

## Tratamiento

Las estrategias de tratamiento continúan siendo individualizadas y determinadas por el estado de la presentación, la respuesta a la quimioterapia sistémica y a los resultados de diversos estudios. El diagnóstico de SM indica enfermedad sistémica más que localizada y se debe garantizar la quimioterapia con regímenes para LMA.<sup>13</sup>

En los casos en los que se corrobora compromiso hematológico o neoplasia hematológica simultánea, se tratan con quimioterapia sistémica, la cual debe iniciarse como terapia de inducción para el SM aislado. Aún sigue sin ser claro si se debe dar terapia de consolidación. La radioterapia RT y la cirugía, proveen una rápida resolución de los síntomas, sin embargo, los pacientes que reciben quimioterapia sistémica tienen una tasa de supervivencia mayor a 5 años que aquellos que no la recibieron. La cirugía debería ser una opción para los tumores que causan disfunción orgánica y/u obstrucción. La terapia sistémica debe considerarse en todos los pacientes tan pronto se diagnostiquen, para prevenir o prolongar la recaída y la progresión a LMA.<sup>13</sup>

La radiación debe ser usada como consolidación junto con quimioterapia sistémica. El TCPH puede ser útil en los pacientes en remisión o recaída posterior a quimioterapia.<sup>12</sup>

El uso de radioterapia en los pacientes con sarcoma aislado, reciben una dosis promedio de 24Gy (5-36 Gy), sin embargo, esta también puede ser usada como tratamiento paliativo o terapia de salvamento.<sup>13</sup>

### Pronóstico

Varía de acuerdo a la situación clínica. En LMA el pronóstico no se afecta. En SMD/SMP el pronóstico es malo, ya que el SM representa progresión a crisis blástica.

La presencia de SM en pacientes con LMA t(8;21) puede asociarse a una tasa baja de remisión completa y una disminución en la duración de la remisión. Los pacientes con SM aislado con anomalías del cromosoma 8, tienen un peor pronóstico y pueden requerir quimioterapia más intensiva.<sup>12</sup>

### Curso clínico y factores pronósticos

La recaída se define como la reaparición de las células leucémicas en cualquier sitio, posterior a la remisión de la enfermedad. La mayoría ocurren durante el curso del tratamiento o en los 2 primeros años posterior a terminarlo, aunque se

ha observado recaída incluso hasta 10 años después del diagnóstico. La medula ósea es el sitio más frecuente de recaída. La frecuencia de recaída extramedular como Sistema Nervioso Central SNC y testículo, han disminuido a menos del 5 y 2%. Ocasionalmente ocurre en otros sitios (ojo, oído, ovario, útero, hueso, musculo, amígdalas, riñón, mediastino, pleura, senos paranasales).

Una pequeña fracción, presenta recurrencia de la enfermedad con un fenotipo diferente. Estas se deben a neoplasias secundarias causadas por efectos mutagénicos del tratamiento.

La recaída a medula ósea, con o sin compromiso extramedular, predice un resultado pobre para la mayoría de los pacientes y; generalmente, los pacientes con recaída aislada a medula ósea tienen un peor pronóstico que la recaída combinada.

La mayoría de los pacientes con una primera recaída usualmente llegan a una segunda remisión, sin embargo, la probabilidad de una remisión completa disminuye para aquellos con recaída temprana. Menos de la mitad de los pacientes con una segunda recaída tienen remisión completa y las probabilidades disminuyen para aquellos con una tercera recaída. La presencia de enfermedad mínima residual EMR al final de la segunda remisión es un factor pronóstico adverso.

La quimioterapia puede asegurar una segunda remisión, especialmente en los pacientes con una recaída tardía (más de 6 meses después del cese de la quimioterapia), en estos pacientes, el tratamiento de elección es el trasplante de células hematopoyéticas TCPH, para aquellos que presentan recaída hematológica durante el tratamiento o temprano para aquellos con LLA estirpe T. En los pacientes con recaída aislada a SNC, una remisión inicial larga y un estado de riesgo habitual para los criterios del Instituto Nacional de Cáncer/Criterios de Roma (edad 1-9.9 años, conteo leucocitario >50000 al diagnóstico) fueron características favorables independientes.

En los pacientes con diagnóstico de LMA y recaída, el pronóstico es pobre. La recaída que ocurre antes de los 18 meses después de la terapia y los pacientes con LMA de morfología M5 y M7 se asocian con un pronóstico sombrío.<sup>1</sup>

## 2.9 Tratamiento Primario de las Leucemias

En la mayoría de los ensayos clínicos actuales, los eventos libres de enfermedad se estiman en un rango de 76-86% para los pacientes de reciente diagnóstico. El incremento de la tasa de curación de la LLA se puede atribuir al desarrollo de regímenes de quimioterapia más efectivos. En los pacientes con LLA madura, los regímenes cortos (2-8 meses) con quimioterapia intensiva se basan principalmente en Ciclofosfamida, Metotrexate, Citarabina, y quimioterapia intratecal, ha incrementado la tasa de curación a 74-87%. El desarrollo de agentes uricolíticos, urato-oxidasa recombinante (rasburicasa), mejora los resultados del tratamiento, reduciendo la morbi-mortalidad tempranas causadas por el síndrome de lisis tumoral y falla renal aguda.<sup>1</sup>

### 2.9.1 Inducción a la remisión

Los regímenes incluyen un glucocorticoide (prednisona, prednisolona o dexametasona), vincristina y asparginasa, con o sin daunorrubicina. Con la mejoría de los cuidados de soporte y la quimioterapia, la tasa de remisión completa se incrementa al 96-99%. Se han realizado intentos para intensificar la terapia de inducción, especialmente para los pacientes de riesgo alto y muy alto, con el fin de obtener una reducción más rápida y profunda de las células leucémicas, y para prevenir el desarrollo de la resistencia a drogas. Muchos estudios sugieren que la terapia de inducción intensificada, puede no ser necesaria para los pacientes con enfermedad de riesgo habitual, ya que estos reciben una intensificación de la quimioterapia en la postinducción. Además, la terapia de inducción intensiva puede llevar a unos resultados inferiores, debido a incremento de la morbi-mortalidad. En

el estudio Total XV, los pacientes con EMR de 0.01% a menos del 1% al final de la inducción, reciben terapia postinducción intensificada, con una tasa de supervivencia de 91%, similar a la de los pacientes con EMR negativa (95%). La terapia de inducción, debería ser de intensidad moderada para los pacientes con riesgo habitual y la terapia mielosupresora debería retrasarse temporalmente ante la presencia de infecciones durante la inducción, incluso en los pacientes con alto riesgo. La medición de la EMR al día 14 (2 semanas de inducción a la remisión), puede ser usada para guiar la intensidad de la terapia. La mayoría de los regímenes de inducción, incluyen asparginasa, en muchos protocolos, se ha cambiado la L-asparginasa (*Escherichia coli* asparginasa) por PEG asparginasa (asparginasa pegilada) debido a que presenta menor inmunogenicidad, requiere administración menos frecuente y se puede administrar fácilmente en forma intravenosa.

La prednisona, ha sido el glucocorticoide usado con mayor frecuencia en inducción a la remisión, sin embargo, la dexametasona la ha reemplazado en algunos ensayos clínicos, ya que ha demostrado mejores resultados en pacientes con LLA-T y una buena respuesta, mayor a la de 7 días de tratamiento con prednisona, y en los niños menores de 10 años con LLA de precursores de células B, comparado con la administración de Prednisona a 60mgm<sup>2</sup> día. Sin embargo, la eficacia de la prednisona y dexametasona es dosis dependiente, pero la dexametasona parece tener mayor control en la enfermedad de SNC. La dexametasona a dosis de 10mgm<sup>2</sup> día durante la terapia de inducción, no se recomienda en pacientes con LLA pre B de 10 años o más, debido a la alta tasa de toxicidad y muerte asociada al tratamiento, debido a menor aclaramiento de la dexametasona en este grupo de edad.<sup>1</sup>

### 2.9.2 Intensificación o Consolidación

Con la restauración de la hematopoyesis normal, los pacientes que se encuentran en remisión, son candidatos a la terapia de intensificación (consolidación). No hay un consenso sobre los regímenes óptimos durante esta etapa. La intensificación con asparginasa, vincristina, dexametasona, con o sin antracíclico, mercaptopurina y metotrexate, es la estrategia más utilizada en los

protocolos de LLA y beneficia a todos los pacientes. En los estudios del Children's Oncology Group COG, el tratamiento de intensificación de 6 meses, es tan efectivo como el de 10 meses en la terapia de los pacientes de riesgo habitual y en los pacientes de alto riesgo con una respuesta temprana. Sigue siendo incierto, si los pacientes con alto riesgo con respuesta temprana pero lenta, se beneficiarían con un régimen de terapia prolongado e intenso.

El uso de diferentes regímenes de intensificación ha llevado a la identificación de componentes efectivos para ciertos subtipos de leucemias. En los ensayos del Instituto de Cáncer Dana Farber, se ha acreditado el uso de asparginasa y esto se ha corroborado por otros grupos. Los pacientes que han tolerado al menos 26 dosis de asparginasa administrada semanalmente, tienen mejores resultados. Esto también aplica para aquellos pacientes con recaída de LLA con gen de fusión ETV6/RUNX1, en los protocolos de Dana Farber. Las dosis altas de metotrexate (5gm<sup>2</sup>dosis), parecen mejorar los resultados en pacientes con LLA-T, en relación que las células blásticas acumulan poliglutamatos del metotrexate (metabolitos activos) con menor avidez que los blastos de estirpe B, por lo tanto, se requiere una mayor concentración de metotrexate para que los blastos T respondan en forma adecuada. En los pacientes con estirpe B, las dosis de 2,5mgm<sup>2</sup> de metotrexate parecen ser suficientes.<sup>1</sup>

### 2.9.3 Terapia de Continuación

Los regímenes de intensificación postremisión son más exitosos en la terapia de continuación, en comparación con las terapias de altas dosis en pulsos, con periodos de reposo más prolongados, que parecen ser menor efectivos. Los niños con LLA requieren tratamiento de continuación prolongado. En un estudio, se realizó una terapia de intensa pero acortada a 1 año de duración, con una supervivencia libre de eventos menor. La regla general es continuar la terapia por una duración de entre 2-2,5 años.

La combinación de metotrexate administrado semanalmente, junto con mercaptopurina diario, constituyen la columna vertebral del régimen de tratamiento habitual en los pacientes con LLA. Adaptar las dosis a los límites de tolerancia, se asocia con mejoría de los resultados clínicos. La adición de vincristina y un glucocorticoide a los regímenes de continuación con antimetabolitos, mejora los resultados han sido extensamente adoptados.<sup>1</sup>

#### 2.9.4 Prevención y tratamiento de la Leucemia en SNC

Existen muchos factores asociados a la ocurrencia de la leucemia en SNC: características de riesgo, cantidad de blastos en LCR, tipo de terapia sistémica y dirigida a SNC. Los pacientes con características genéticas de alto riesgo, gran carga tumoral, LLA de células de linaje T, y la presencia de células leucémicas en LCR (incluso aquellas secundarias a iatrogenia por punción lumbar traumática), tienen un mayor riesgo de recaída a SNC, por lo que requieren una terapia dirigida más intensa. Debido a la consecuencia adversa de una punción lumbar traumática al diagnóstico, cuando los pacientes tienen blastos circulantes; se debe realizar este procedimiento bajo sedación profunda o anestesia general, con transfusión de plaquetas en pacientes trombocitopénicos, y administración de quimioterapia intratecal. Las altas dosis de metotrexate, son útiles para prevenir la recaída hematológica y testicular, sin embargo, tiene un efecto marginal sobre el control de la leucemia en SNC. En un estudio, se observó que, altas dosis de metotrexate y quimioterapia intratecal, reduce la recaída a SNC aunque no afecta la recaída a otros sitios o la supervivencia, pero se requieren mayores estudios. El uso de dexametasona si ha mostrado una mejoría en el control del SNC. En un estudio randomizado, se observó que, el uso de quimioterapia triple (metotrexate, hidrocortisona, citarabina), fue más efectivo que el metotrexate solo en la prevención de recaída a SNC; sin embargo, se asoció con un incremento de recaída a medula ósea o testículo. Esto puede asociarse a que, probablemente, una recaída a SNC podría ser una manifestación temprana de una recaída sistémica y es mejor asegurar el mayor control del SNC con triple terapia intratecal. Si se requiere, es

mejor utilizar terapia sistémica más efectiva, con el fin de obtener el beneficio de la terapia intratecal.<sup>1</sup>

La radiación craneal, es una terapia dirigida a SNC, pero puede causar neurotoxicidad y ocasionalmente tumores cerebrales, con grandes y rápidos esfuerzos para reemplazarla por quimioterapia sistémica e intracraneal intensivas. La dosis de radiación puede ser disminuida a 12 Gy sin incrementar el riesgo de recaída a SNC.

Las modificaciones de la inducción a la remisión, incluye la adición de agentes diferentes como los inhibidores de la topoisomerasa II, incremento de la dosis de las drogas, incremento de la exposición a la droga y disminución de los intervalos de los cursos del tratamiento.<sup>1</sup>

Los investigadores del Consorcio BFM compararon la eficacia de Idarrubicina vs Daunorrubicina, debido a que la primera tiene una captación celular más rápida, incremento en la retención celular del medicamento, menor resistencia in vitro, mayor vida media plasmática de los metabolitos activos y una cardiotoxicidad potencialmente menor. La idarrubicina tiene un rendimiento significativamente menor en el conteo de las células blásticas al día 15. Aunque los resultados a largo plazo no difieren significativamente entre los 2 grupos.

El estudio del Hospital San Judas, Total XV, demostró que la radiación craneal profiláctica se podría omitir sin poner en riesgo la supervivencia en el contexto de una quimioterapia sistémica efectiva, adaptada al riesgo; con una tasa de supervivencia a 5 años de 498 pacientes del estudio, de 93.5%, con un riesgo acumulado de recaída a SNC de solo 2.7%. En este hospital, la radiación craneal se reserva como terapia de salvamento.<sup>1</sup>

#### 2.9.5. Secuelas del tratamiento

La mejoría en los cuidados de soporte, ha disminuido la tasa de muerte temprana a menos del 2%. La terapia de inducción con prednisona, vincristina y



asparginasa, puede causar hiperglicemia y trombosis. El uso intensificado de metotrexate y glucocorticoides ha incrementado la frecuencia de la neurotoxicidad y en niños mayores y adultos, osteonecrosis. Las dosis acumuladas de antracíclicos, puede producir cardiomiopatía severa, especialmente en niños pequeños. La radiación craneal causa déficit neuropsicológico, anormalidades endocrinas que llevan a la obesidad, talla baja, pubertad precoz, osteoporosis y neoplasias secundarias en la región radiada. Los niños menores de 6 años que reciben radiación craneal, son más susceptibles al desarrollo de tumores cerebrales, riesgo que se incrementa con el uso de drogas antimetabolitos antes y durante la radiación.<sup>1</sup>

## 2.10 Enfermedad Mínima Residual EMR

La medición del efecto citoreductor de la quimioterapia, puede proveer información directa del efecto combinado de las variables clínicas y celulares en cada paciente; midiendo directamente la efectividad del tratamiento, más que predecir resultados. El aclaramiento lento o incompleto de las células leucémicas posterior a la terapia de inducción, determinado por examen morfológico de la medula ósea o sangre periférica, está asociado con pobres resultados del tratamiento. Las técnicas de morfología convencional, tienen una sensibilidad y exactitud limitadas, ya que, en la mayoría de los casos, las células leucemias solo pueden ser detectadas en medula ósea cuando se encuentran en 5% o más del total de la población celular. Los métodos para detección de la EMR son por lo menos 100 veces más sensibles que la técnica de morfología convencional y permite una definición rigurosa de remisión, en los pacientes con leucemia aguda; lo que la ha llevado a ser en estándar en muchos centros oncológicos.<sup>1</sup>

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia, es el cáncer más común en la infancia, en la mayoría de los casos es aguda. El subtipo más común es la leucemia linfoblástica aguda (LLA), con 75-80% de todos los casos, mientras que la leucemia mieloide aguda (LMA) corresponde aproximadamente al 20%. Usualmente tienen rearrreglos del gen MLL (KMT2A), localizado en 11q23, también común en LAM con antecedente de tratamiento con inhibidores de la topoisomerasa II. Existen leucemias raras, entre ellas el subtipo de leucemia aguda de células dendríticas plasmocitoides tipo 2, cuyas células expresan CD4 y CD56, en adición a  $\geq 1$  marcador dendrítico plasmocitoide, generalmente caracterizado por un resultado desfavorable con solo 10 meses libre de evento en adultos; con fuerte expresión de marcadores linfoides y mieloides. El sarcoma mieloide, compuesto de células mieloides, con baja incidencia probablemente por la baja sospecha diagnóstica cuando se encuentra aislado y sin compromiso de médula ósea (MO). Adicionalmente, las neoplasias de células Natural Killer, se consideran catastróficas, muy agresivas, con una supervivencia medida de solo semanas.

Actualmente, son muy pocos los casos descritos en la literatura de este tipo de leucemias, y aún menos a nivel nacional, por lo que son consideradas como leucemias raras, en las cuales, se desconocen realmente las características específicas de los pacientes con estas patologías. Así que los esfuerzos deben estar encaminados a su reconocimiento oportuno para poder determinar el mejor tratamiento quimioterápico, radioterápico y/o de trasplante de células hematopoyéticas (TCPH) a través de protocolos de diagnóstico y tratamiento y con esto aumentar la supervivencia libre de enfermedad.

#### **4. JUSTIFICACION**

Las leucemias poco frecuentes en la edad pediátrica, constituyen un gran reto para los Hematólogos dado que, por la baja incidencia, son difíciles de sospechar y diagnosticar. No existen protocolos estandarizados para su manejo con los que se pueda demostrar una tasa de supervivencia libre de enfermedad similar a las leucemias agudas frecuentes y por lo tanto, los protocolos de este tipo de leucemias, parecen no ser aplicables a todos los pacientes con diagnóstico de estas leucemias raras.

A pesar de esto, existen escasos estudios enfocados a identificar las características de los pacientes con esta enfermedad; y, determinar las mismas, nos permitirá llegar a un diagnóstico más oportuno e iniciar un tratamiento en forma temprana, agregando diferentes medicamentos quimioterápicos que nos permitan obtener una mayor tasa de supervivencia, de acuerdo a la experiencia del servicio de Hematología del Instituto Nacional de pediatría.

## **5. OBJETIVOS**

### 5.1 General

Describir las principales características de los pacientes pediátricos con leucemias de muy baja frecuencia: Leucemia de células dendríticas, sarcoma mieloide y leucemia de células NK en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría

### 5.2. Especifico

Analizar la supervivencia de los pacientes con diagnósticos de Leucemia de células dendríticas, sarcoma mieloide y leucemia de células NK, después de ser tratados con los protocolos del servicio de Hematología del Instituto Nacional de pediatría

## **6. MATERIALES Y METODO**

Es un reporte de casos, es estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, y retrolectivo.

### **6. 1. Población Objetivo**

Pacientes de 0 a 18 años, con diagnóstico de leucemia de células dendríticas, sarcoma mieloide y leucemia de células NK, del departamento de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría, de enero de 2005 a diciembre de 2018.

### **6.2. Población Elegible**

Pacientes de 0 a 18 años, con diagnóstico de leucemia de células dendríticas, sarcoma mieloide y leucemia de células NK, del departamento de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría

### **6.3 Lugar de Estudio**

Servicio de Hematología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría de enero de 2005 a diciembre de 2018.

### **6.4 Criterios de selección**

#### **6.4.1 Criterios de inclusión**

Pacientes de 0-18 años con diagnóstico de algún tipo de leucemia de muy baja frecuencia (sarcoma mieloide, leucemia de células dendríticas, leucemia de células NK)

Pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico en el Instituto Nacional de Pediatría

Pacientes que cuenten con expediente clínico completo

#### **6.4.2. Exclusión**

Pacientes con expediente clínico incompleto

## 6.5 Procedimiento del estudio

Se buscó en la base de datos de los pacientes con Leucemia, aquellos pacientes con diagnóstico de Leucemia de células dendríticas, sarcoma mielóide, leucemia de células NK.

Se hizo una revisión de los expedientes de cada paciente con el fin de describir las características epidemiológicas.

Se describieron los tratamientos quimioterápicos a los cuales fueron sometidos los pacientes con diagnóstico de leucemias de muy baja frecuencia (Leucemia de células dendríticas, sarcoma mielóide, leucemia de células NK)

## 6.6 Tamaño de la muestra

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Leucemia de células dendríticas, sarcoma mielóide, leucemia de células NK de enero 2005 a diciembre 2018. Por considerarse enfermedades muy poco frecuentes, se incluirán todos los pacientes.

## 7. RESULTADOS Y DISCUSION

El grupo de pacientes estuvo compuesto por un total de 8, de los cuales 5 eran hombres y 3 mujeres, con un rango de edad de 4-16 años al diagnóstico, con una media de 9 años. Las tablas 1, 2,3 resumen algunas características de estos pacientes. Se realiza una descripción breve de los 8 casos.

En las siguientes tablas, se describen las principales características evidenciadas en los pacientes pediátricos con leucemias de muy baja frecuencia: Leucemia de células dendríticas, sarcoma mieloides y leucemia de células NK en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

### **Leucemia de células dendríticas**

**Caso 1.** Masculino de 13 años y 5 meses de edad, sin antecedentes de importancia. Padecimiento de 9 meses de evolución de lesión hiperpigmentada en región malar izquierda de 2cm, sin síntomas asociados, recibe tratamiento tópico sin mejoría. Con incremento del diámetro y de la pigmentación, acuden con dermatólogo que realiza tratamiento tópico, pero por persistencia de la misma, realizan biopsia la cual reportan como neoplasia de células dendríticas plasmocitoides con inmunomarcación positiva para CD4, CD56, CD 123, con Ki67 30%. Se realiza PET-SCAN que se reporta sin alteraciones, así como Aspirado de medula ósea y biopsia de hueso, con celularidad normal, sin reporte de células tumorales, así como LCR negativo para infiltración a SNC, debido a la agresividad de la neoplasia, se decide iniciar tratamiento sistémico, con inducción con 4 drogas y posteriormente con esquema de Muy alto riesgo, recibiendo hasta el momento 1 ciclo de ciclofosfamida, 3 ciclos de metotrexate y 2 ciclos de Citarabina, con tratamientos quimioterápicos intermedios, hasta ahora con adecuada respuesta. SE encuentra aún en tratamiento, actualmente en consolidación.

**Caso 2.** Femenino de 10 años y 2 meses de edad, sin antecedentes de importancia. Padecimiento de 1 mes de evolución, con dolor en miembros inferiores, 3 semanas posteriores con epistaxis en una ocasión, equimosis, hematomas espontáneos, se agrega gingivorragia, astenia, adinamia y picos febriles durante 2 días, con biimetría hemática con bicitopenia neutrófilos 1000 y plaquetas 132000 y reporte de células inmaduras. A la exploración física con gingivorragia, equimosis en extremidades inferiores, sin visceromegalias. Se realiza Aspirado de medula ósea en el que reportan células inmaduras de aspecto mielóide, con sospecha inicial de leucemia mielóide aguda probable M3 de clasificación, con tiempos de coagulación con TP 21.3 INR 1.76 TTPa 37 y por los datos de sangrado, se sospecha Coagulación intravascular diseminada, por lo que se inicia manejo con ATRA, sin embargo, el Inmunofenotipo positivo para HLADR 83% CD36 99% CD4 99% NG2 99% CD15 60% CD64 99% CD123 66% CD71 92% CD 66 61% VF235 56%, se confirma diagnóstico de Leucemia aguda de células dendríticas plasmocitoides, con Cariotipo Hipodiploide con 38-44 cromosomas y sin reporte de traslocaciones. Se suspende tratamiento con ATRA y se inicia protocolo con esquema de quimioterapia para Leucemia Aguda Mielóide, con esquemas de daunorrubicina, citarabina y etopósido, logrando remisión completa de la enfermedad, y se continúa con esquema de consolidación con ciclos intercalados de citarabina y HAM, sin embargo, con mala evolución clínica, en el mes 4 de la remisión completa, se documenta recaída a Medula ósea, con múltiples complicaciones infecciosas, fallece por una gangrena de Fournier.

**Caso 3.** Masculino de 13 años y 7 meses de edad con antecedente de exposición a insecticida, se desconoce cuál. Padecimiento de 1 mes de evolución de palidez, astenia, adinamia, pérdida de peso, diaforesis nocturna y anorexia. Se agrega fiebre, epistaxis, con biimetría hemática con pancitopenia y células de aspecto inmaduro. A la exploración física con adenopatías cervicales de 1cm, sin visceromegalias. Biimetría hemática Hb 6.7 neutrófilos 100 blastos 54% plaquetas 22000, frotis de sangre periférica con células inmaduras de aspecto mielóide 60% y



algunos de aspecto monocitoide. Se realiza aspirado de medula ósea en el que se observan células inmaduras de aspecto mieloides, no clasificable por morfología, con Inmunofenotipo CD4 5% Se realiza aspirado de medula ósea en el que se observan células inmaduras de aspecto mieloides, no clasificable por morfología, con Inmunofenotipo CD4 54% NG2 99% CD56 63% CD34 94% CD117 73% CD123 77% MPO 98%, con lo que se conforma diagnóstico de Leucemia de células dendríticas de precursores mieloides, con RTPCR positiva para la t (16;21) y cariotipo sin material. Sin donador HLA 100% compatible, se inicia tratamiento quimioterápico con Protocolo de Leucemia de células mieloides logrando remisión completa de la enfermedad, sin embargo, en el mes 22 de la remisión completa, se documenta recaída a medula ósea con infiltración testicular, se reinicia esquema de quimioterapia de falla con HAM y radioterapia con un total de 12 Gy, las cuales no se completaron por mal estado clínico del paciente con complicaciones infecciosas por las cuales fallece.

**Caso 4.** Masculino de 5 años y 11 meses de edad, sin antecedentes de importancia, con padecimiento de 4 meses de evolución con dolor óseo, pérdida de peso, sudoración nocturna, fiebre ocasional, diagnosticado con parasitosis, y por la presencia de adenomegalias en cabeza y cuello, le dan tratamiento con prednisona por un total de 12 días, a lo que se agrega sangrado de tubo digestivo bajo. Al ingreso con lesiones nodulares en cuero cabelludo de 1-2cm, extendidas a región frontal ciliar y nasal con eritema, dolorosas a la palpación, adenopatías occipitales, submandibulares, retroauriculares, cervicales de 1-2cm, no dolorosas, móviles, hepatomegalia de 3cm, sin esplenomegalia con biometría hemática Hb 9.6 leucocitos 29900 neutrófilos 0 blastos 86% plaquetas 86000, se revisa el frotis de sangre periférica en el que se observan células de aspecto inmaduro de características mieloides en 91%, con parámetros de lisis tumoral positivos con ácido úrico 7.1 el cual remite sin complicaciones. Se realiza aspirado de medula ósea con células inmaduras de aspecto linfocítico L1 FAB, con Inmunofenotipo HLADR 99% CD10 89% CD19 98% CD123 89% CD79 97%, con lo que se confirma

Leucemia Aguda de células dendríticas. Se inicia tratamiento con protocolo de quimioterapia de Leucemia aguda linfoide de Alto Riesgo logrando remisión completa. Sin embargo, en el mes 16 de la remisión completa, presenta recaída a medula ósea, por lo que se realiza inducción a la remisión con esquema de Falla con IDAFLAG logrando segunda remisión, y se consolida con esquema FLAG, pero en el mes 1 de la segunda remisión completa, presenta nuevamente recaída y se deja fuera de tratamiento hemato-oncológico, fallece 2 meses posteriores al diagnóstico de la recaída.

LEUCEMIA AGUDA DE CELULAS DENDRITICAS									
PACIENTE	LISIS TUMORAL	DHL	INMUNOFENOTIPO	CARIOTIPO	RT-PCR	PROTOCOLO TRATAMIENTO	RECAIDA	MESES SEGUIMIENTO	ESTADO
1	NO	392	CD4 CD56 CD123 Ki67	NORMAL	NEGATIVA	LAL MAR	NA	11	VIVO
2	SI	1106	HLADR CD10 CD19 CD123 CD79	SR	SR	LAL AR	MO	26	MUERTO
3	NO	3838	CD4 CD34 CD56 CD1117 CD 123 NG2 MPO	SR	T (16;21)	LAM	MO	26	MUERTO
4	SI	2114	HLADR CD36 CD4 CD15 CD64 CD71 CD123 CD66 CD235	HIPODIPLOIDE	SR	LAM-HAM	MO	6	MUERTO

Tabla 1. Leucemia aguda de células dendríticas. Se muestran los resultados obtenidos de laboratorio y la evolución clínica con base a la respuesta al tratamiento de manera general de los pacientes con la patología.

## Sarcoma Mieloide

**Caso 5.** Femenino de 9 años y 8 meses de edad, sin antecedentes de importancia. Padecimiento de 4 días de evolución con estreñimiento, dolor abdominal, irradiado a miembros inferiores y posteriormente disminución de fuerza hasta la incapacidad para movilización, así como retención urinaria y fecal, por lo que es valorada por neurología con diagnóstico de probable mielitis transversa, recibiendo tratamiento con pulsos de Metilprednisolona con aparente mejoría, en abordaje diagnóstico se descartaron procesos infecciosos incluido Tuberculosis, e inmunológicos, sin embargo, 9 meses después del inicio de los síntomas Se dio seguimiento por la consulta externa, con recuperación de la fuerza muscular, pero 9 meses después, presenta reinicio de los síntomas, por lo que realizan radiografía de columna en la que observan fractura de T10 y RMN en la que se observa una lesión tumoral, y como sospecha inicial Plasmocitoma. Se realiza Biopsia de la lesión en la que se reporta Sarcoma Mieloide con marcadores CD33 CD68-KP1 positivos, con Aspirado de Medula ósea y biopsia de Hueso (medula ósea) sin infiltración, considerando Sarcoma mieloides localizado sin compromiso de medula

ósea. Se inicia tratamiento con esquema de LAM debido a que el componente celular de estas lesiones corresponde a estirpe mieloide y porque en la literatura se reporta infiltración a medula ósea en los siguientes 6-12 meses posterior al diagnóstico inicial, y recibe Radioterapia 20Gy totales en 5 sesiones. Confirmándose remisión completa continua por PET-SCAN con incremento en metabolismo de T9-T11 de etiología reactiva, sin sugerir compromiso neoplásico. Actualmente aun en tratamiento, se encuentra en etapa de mantenimiento, en el mes 8 de la remisión completa continua, con recuperación parcial de la fuerza y sensibilidad de extremidades inferiores y recuperación parcial del control de esfínter urinario y fecal.

SARCOMA MIELOIDE									
PACIENTE	LISIS TUMORAL	DHL	INMUNOFENOTIPO	CARIOTIPO	RT-PCR	PROTOCOLO TRATAMIENTO	RECAIDA	MESES SEGUIMIENTO	ESTADO
1	NA	NA	CD33 CD68 KP1	SR	SR	LAM	NA	12	VIVO

**Tabla 2. Sarcoma Mieloide.** Se muestran los resultados obtenidos de laboratorio y la evolución clínica con base a la respuesta al tratamiento de manera general de los pacientes con la patología.

## Leucemia de células NK

**Caso 6.** Masculino de 2 años y 11 meses de edad, sin antecedentes de importancia. Padecimiento de 1 mes de evolución con palidez generalizada, pancitopenia con Hb 5.4 neutrófilos 700 blastos 71% plaquetas 22000, ácido úrico 3.5 Creatinina 0.4 potasio 3.9 Calcio 8.8, frotis de sangre periférica. A la exploración con hepatomegalia 4cm, esplenomegalia 2cm, ganglios cervicales de 2cm, axilares de 1 cm e inguinales de 1.5cm, sin alteración testicular. Frotis de sangre periférica blastos de aspecto linfocítico. Se realiza aspirado de Medula Ósea en el que se reporta blastos del 100% de aspecto linfocítico L1 por FAB., con Inmunofenotipo HLADR 48% CD10 97% CD19 92% CD20 60% CD13 72% CD64 71% TdT 44% CD79 89%, por lo que se realiza diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica precursor de células B, con marcador aberrante CD13, con cariotipo Hipodiploide con 35-40 cromosomas, sin infiltración a SNC al diagnóstico. Recibe tratamiento con Ventana esteroidea sin obtener respuesta a la misma. Por los factores de riesgo iniciales y la mala respuesta a la ventana esteroidea, se inicia tratamiento en protocolo de Alto Riesgo, obteniendo remisión completa continua, y en el mes 17 de la misma,

presenta recaída a Medula Ósea, por lo que se cambia esquema a protocolo de Muy alto riesgo, se reinduce con 4 drogas, con adecuada respuesta, logrando el cese electivo de la quimioterapia, pero en el mes 6 del cese, presenta recaída aislada a SNC, se reinduce nuevamente con esquema de 4 drogas y posterior a 4 ciclos de Metotrexate, se realiza radiación cráneo-espinal y se llega de nuevo al cese electivo de quimioterapia, actualmente se egresa de la Institución por Mayoría de edad.

**Caso 7.** Masculino de 4 años y 6 meses de edad, sin antecedentes de importancia. Padecimiento de 1 mes de evolución de dolor óseo, palidez progresiva, hiporexia, así como anemia, para la cual recibe tratamiento con hierro, sin mejoría. Posteriormente inicia con fiebre de 3 días aumento de palidez. A la exploración con palidez, adenopatías cervicales de 0.5cm, axilares de 0,5cm, inguinales de 0,5cm, hepatomegalia de 3cm, esplenomegalia de 3cm, sin alteraciones testiculares. Biometría hemática Hb 8.2 leucocitos 5700 neutrófilos absolutos 400 blastos 20% plaquetas 42000, en el frotis de sangre periférica se observan células de aspecto inmaduro monocitoides. Parámetros de lisis normales. Se realiza aspirado de medula ósea con 94% de blastos de aspecto linfoide, con Inmunofenotipo con CD56 59% TdT 51%, sin infiltración a SNC al diagnóstico. Se confirma Leucemia Aguda Linfoide estirpe NK. Se inicia tratamiento con ventana esteroidea sin obtener adecuada respuesta, recibe inducción con 4 drogas confirmándose remisión completa continua y se inicia protocolo de alto riesgo, llegando al cese electivo de quimioterapia, actualmente en vigilancia, en el mes 26.

**Caso 8.** Masculino de 16 años y 11 meses de edad, con antecedente de Fenilcetonuria, con padecimiento de 3 semanas de evolución con astenia, adinamia, diaforesis nocturna, dolor óseo, con biometría hemática con Hb 7.4, leucocitos 162000 blastos 93% y en el frotis de sangre periférica se observan células de aspecto linfoide L1-L2 de FAB, parámetros de lisis en límites normales, radiografía de tórax sin evidencia de masa mediastinal. Se realiza aspirado de medula ósea en el que se observan 100% blastos de aspecto linfoide L1-L2 de FAB. Inmunofenotipo

HLADR 50% CD7 62% CD56 48% CD34 69% CD71 55%, con RTPCR negativa, confirmándose diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica T-NK, con reporte de LCR con 0 células, sin embargo, con 8 células en extendido de LCR, por lo que se consideró como infiltración a SNC 2. Se realiza tratamiento de hiperleucocitosis con hiperhidratación y ventana esteroidea con prednisona sin adecuada respuesta, por lo que se realiza inducción a la remisión con Ciclofosfamida como parte de las 4 drogas. Posteriormente, se confirma remisión completa y se inicia protocolo de quimioterapia de muy alto riesgo, completando hasta el momento 2 ciclos de ciclofosfamida, 3 ciclos de Metotrexate y 2 ciclos de Citarabina, actualmente en tratamiento, en el mes 16 de la remisión completa continua.

LEUCEMIA DE CELULAS NATURAL KILLER									
PACIENTE	LISIS TUMORAL	DHL	INMUNOFENOTIPO	CARIOTIPO	RT-PCR	PROTOCOLO TRATAMIENTO	RECAIDA	MESES SEGUIMIENTO	ESTADO
1	NO	SR	CD56 CD19 CD79	SR	SR	LAL AR	NA	136	VIVO
2	NO	180	HLADR CD7 CD2 CD56 CD34 CD71	SR	NEG	LAL MAR	NA	18	VIVO
3	NO	SR	HLADR CD10 CD19 CD20CD13 CD64 TdT CD79	HIPODIPLOI DE	SR	LAL AR	MO/SNC	172	VIVO

**Tabla 3. Leucemia de células natural killer.** Se muestran los resultados obtenidos de laboratorio y la evolución clínica con base a la respuesta al tratamiento de manera general de los pacientes con la patología.

SR: sin reporte. LAL MAR: leucemia aguda linfoblástica de muy alto riesgo. LAL AR: leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo. LAM: leucemia aguda mielóide. HAM: altas dosis de Citarabina, Mitoxantrona. NA: no aplica. MO: médula ósea

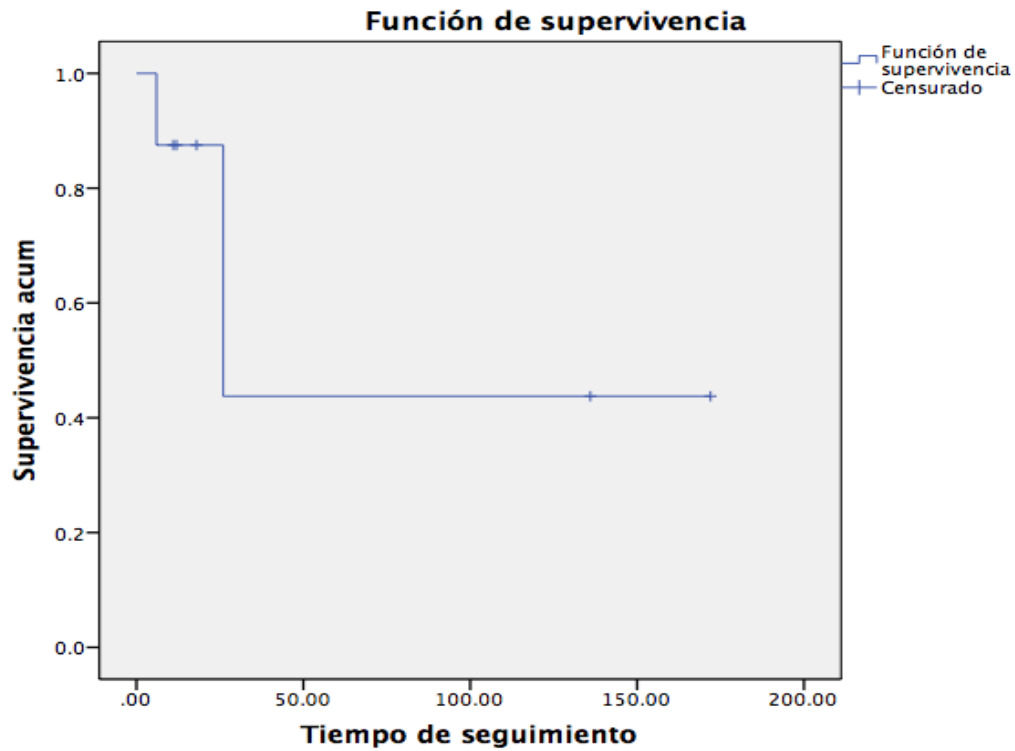
## Análisis de Supervivencia

Se realizó un análisis de supervivencia (Kaplan-Meier) de los subtipos de leucemias raras detectadas en el Instituto de Nacional de Pediatría.

Resumen del procesamiento de los casos			
Nº total	Nº de eventos	Censurado	
		Nº	Porcentaje
8	3	5	62.5%

Tabla de supervivencia						
	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
			Estimación	Error típico		
1	6.000	muerto	.875	.117	1	7
2	11.000	vivo	.	.	1	6
3	12.000	vivo	.	.	1	5
4	18.000	vivo	.	.	1	4
5	26.000	muerto	.	.	2	3
6	26.000	muerto	.438	.226	3	2
7	136.000	vivo	.	.	3	1
8	172.000	vivo	.	.	3	0

Medias y medianas del tiempo de supervivencia							
Media <sup>a</sup>				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
87.375	33.73	21.249	153.501	26.000	10.35	5.712	46.288
	8				1		



Grafica 1. Supervivencia global

Las leucemias de células dendríticas, el sarcoma mielóide y las neoplasias de células NK, son unas de los subtipos de leucemia más raras, en comparación con el resto de leucemias descritas en el presente estudio y en la literatura mundial. En este estudio, se identificaron solo 8 casos de estas leucemias en una Institución de Nivel III, en un periodo de 13 años, con una media de supervivencia de 87.3 meses, esto podría ser referencia a nivel nacional, dado que el servicio de Hematología del Instituto Nacional de pediatría es un centro de referencia nacional.

## **8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Debido a que este estudio es retrospectivo, de reporte de casos, no se logró obtener información de algunas variables, ya que no se encuentran reportadas en los expedientes.

Adicionalmente, los datos obtenidos son de una sola Institución de salud, que, aunque recibe población de toda la Nación, no reflejan completamente el comportamiento de estas leucemias en México, más cuando, no existe disponibilidad en todas las Instituciones a nivel Nacional, para la realización de Citometría de flujo para Inmunotipificación de la leucemia.



## 9. CONCLUSIONES

Las leucemias reportadas en este estudio, si bien, son consideradas muy raras debido a la baja incidencia, tienen una alta mortalidad debido a la agresividad de su comportamiento, así como de la falta de protocolos estandarizados para el tratamiento de las mismas. En los pacientes reportados, se utilizaron diferentes protocolos ya existentes debido a la clasificación de las patologías de acuerdo al precursor celular (linfoide, mieloide), iniciando con protocolos de alto y muy alto riesgo, con el fin de valorar respuesta a estos, sin embargo, a pesar de ser protocolos quimioterápicos muy agresivos, la mitad de los pacientes presento recaída, siendo la más frecuente a médula ósea, y 3 de los 8 pacientes fallecieron.

Solo 2 pacientes se encuentran en vigilancia posterior al cese electivo de la quimioterapia. Los factores asociados a resistencia y recaída, no se pueden valorar debido a la poca cantidad de pacientes. En estudios posteriores, será necesario incluir en la valoración inicial del paciente, otros datos que nos ayuden a orientar al riesgo de muerte temprana y recaída para evaluar el real peso estadístico de estas variables.

Se hace necesario la realización de mayor número de estudios para valorar las características propias de los pacientes en México con estas leucemias.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Campana, D., Pui, C. (2012). Childhood Leukemia. In Pui C. (ED). Childhood Leukemias (PP 1849-1871). Cambridge
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 19 May 2016; 127:2391-2405
3. Ishida F, Kwong Y. Diagnosis and management of natural Killer-cell malignancies. *Exper Rev. Hematol.* 2010. 3(5), 593-602
4. Aaroe AE, Nevel KS. Central Nervous System Involvement of Natural Killer and T Cell Neoplasms. *Curr Oncol Rep.*2019;21:40
5. Chen B, Xu X, Ji M, Lin G. Myeloid/NK cell acute leukemia. *Int J Hematol.* 2009; 89(3):365-367
6. Hashii Y, Okuda T, Ohta H, Ozono K, Hara J. Pediatric myeloid/NK cell precursor lymphoma/leukemia expressing T/NK immunophenotype markers. *Int J Hematol.* 2010;91:525-529
7. Jiang N, Jin Y, Niu Q, Zeng T, Su J, Zhu H. Flow cytometric immunophenotyping is of great value to diagnosis of natural Killer cell neoplasms involving bone marrow and peripheral blood. *Ann Hematol.* 2013;92:89-96
8. Jegalian AG, Buxbaum NP, Fachhetti F, Raffeld M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications. *Hematologica.* 2010; Nov; 95(11):1873-1879
9. Kim MJ, Nasr A, Kabir B et al. Pediatric Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: A Systematic Literature Review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017; 39:528-537

10. Nguyen CM, Stuart L, Skupsky H. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm in the Pediatric Population: A Case Series and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol*. Dec 2015;37:924-928
11. Sun W, Liu H, Kim Y, et al. First pediatric experience of SL-401 a CD123-targeted therapy, in patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: report of three cases. *J Hematol Oncol* 2018;11:61
12. Kudva R, Monappa G, Solanke G, et al. Myeloid sarcoma: A clinicopathological study with emphasis on diagnostic difficulties. *J Can Res Ther* 2017;13:989-93
13. Hall MD, Chen Yi, Shultheiss TE, et al. Treatment outcomes for patients with chloroma receiving radiation therapy. *J Med Imagin Radian Oncol* 2014;58:523-527

## 11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago
Búsqueda bibliográfica	X	X												
Marco teórico - Antecedentes			X											
Marco teórico - Planteamiento del Problema				X	X									
Marco teórico - Justificación y Objetivos					X	X								
Material y métodos Análisis estadístico							X							
Entrega de protocolo											X			
Procesamiento de la información											X	X		
Análisis de la información													X	
Presentación de la tesis														X

## 12. ANEXOS

### Anexo 1. Tabla de variables

NOMBRE	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Masculino/Femenino
Edad	Numérica continua	Años
Peso	Numérica continua	Kg
Talla	Numérica continua	cm
<b>Datos de la enfermedad</b>		
Fiebre	Dicotómica	Si/No
Dolor óseo	Dicotómica	Si/No
Pérdida de peso	Dicotómica	Si/No
Sangrado	Dicotómica	Si/No
Adenopatías > 0,5cm	Dicotómica	Si/No
Hepatomegalia	Dicotómica	Si/No
Esplenomegalia	Dicotómica	Si/No
Afección a SNC	Dicotómica	Si/No
<b>Laboratorio</b>		
Hemoglobina	Numérica continua	g/dL
Hematocrito	Numérica continua	Porcentaje
Leucocitos	Numérica continua	10 <sup>3</sup> /uL
Neutrófilos	Numérica continua	Porcentaje
Monocitos	Numérica continua	Porcentaje
Plaquetas	Numérica continua	10 <sup>3</sup> /uL
Potasio	Numérica continua	mmol/L
Fosforo	Numérica continua	mmol/L
Calcio	Numérica continua	mmol/L
Ácido úrico	Numérica continua	mg/dL
Creatinina	Numérica continua	mg/dL
Inmunotipificación (Cluster de diferenciación)	Cualitativa Nominal	Porcentaje
<b>Tratamiento</b>	Cualitativa Nominal	No aplica
Fecha de ingreso al INP		Año calendario
Fecha de defunción		Año calendario

## Anexo 2. Tabla de recolección de datos

1.Número consecutivo		
2.Registro		
3.Género	0.Masc	1.Fem
4.Peso (kg)		
5.Talla (cm)		
Datos de la Enfermedad		
6.Fiebre	0.No	1.Sí
7.Dolor óseo		
8.Pérdida de peso	0.No	1.Sí
9.Sangrado	0.No	1.Sí
10.Adenopatias >0.5cm	0.No	1.Sí
11.Hepatomegalia	0.No	1.Sí
12.Esplenomegalia	0.No	1.Sí
15.Afeccion SNC	0.No	1.Sí
Datos de laboratorio		
16. Hemoglobina		
17. Hematocrito		
18. Leucocitos		
19. Neutrófilos número absoluto		
20. Linfocitos porcentaje		
21. Monocitos porcentaje		
22. Blastos número absoluto		
27. Plaquetas		
28. DHL		
29. Potasio		
30. Calcio		
31. Fosforo		
32. Ácido úrico		
33. Creatinina		
34. Inmunofenotipo CD (Cluster de Diferenciación)		
35. Cariotipo		
37. RT-PCR		
38. Fecha de diagnostico		
39. Tratamiento quimioterápico		
40. Recaída	0.No	1.Sí
41. Órgano de recaída		
42. Meses de seguimiento		
43. Fecha de defunción		
44. Estado actual	0.Activo	1.Inactivo