



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**INP  
CENTRO DE INFORMACION  
DOCUMENTACION**

**“COMPORTAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS  
LINFOBLASTICAS AGUDAS EN NIÑOS MEXICANOS  
ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA”**

**TRABAJO DE INVESTIGACION  
QUE PRESENTA EL  
DR. PEDRO AUGUSTO ALVARADO REYES**

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



**MEXICO, D.F.**

**FEBRERO DEL 2002**

**“COMPORTAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS  
LINFOBLASTICAS AGUDAS EN NIÑOS MEXICANOS  
ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIAQ DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA”**



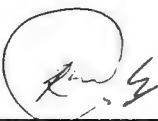
---

Dr. Pedro Sánchez Márquez  
Director de Enseñanza




---

Dr. Luis Heshiki Nakandakari  
Jefe del Departamento de Enseñanza  
de Pre y Posgrado



---

Dr. Rogelio Paredes Aguilera  
Profesor titular del curso  
Tutor de tesis.



---

Dra. Norma López Santiago  
Médico adscrito a Hematología  
Co-tutor de tesis.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A DIOS** No importa el lugar, no importa el tiempo ni las circunstancias EL siempre está con uno y en México siempre fue mi compañero.

**A MIS PADRES:** Por su apoyo incondicional, no importando la distancia.

**A MIS HERMANOS:** Por ser mis amigos y por brindarme un amor fraternal infinito.

**A MIS AMIGOS:** Los de ayer y los de hoy ya que siempre estuvieron a mi lado.

**A MIS COMPAÑEROS DE HEMATOLOGÍA:** Por dejar que entre nosotros, además del compañerismo, naciera una amistad sincera.

**A LOS ADSCRITOS DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA:** Porque cada uno de ellos me brindaron, sin egoísmo, sus experiencias y conocimientos adquiridos a través del tiempo.

**A GONZALO GONZALES:** Por su colaboración en la realización de este trabajo.

**A USTED:** Especialmente.

**INDICE**

|   | Página    |
|---|-----------|
| <b>Resumen</b>  | <b>1</b>  |
| <b>Abstract</b>                                       | <b>2</b>  |
| <b>Antecedentes</b>                                   | <b>3</b>  |
| <b>Justificación</b>                                  | <b>16</b> |
| <b>Objetivos</b>                                      | <b>17</b> |
| <b>Hipótesis</b>                                      | <b>18</b> |
| <b>Material y Métodos</b>                             | <b>19</b> |
| -Diseño   |           |
| -Población objetivo                                   |           |
| -Población de estudio                                 |           |
| -Criterios de inclusión                               |           |
| -Criterios de exclusión                               |           |
| -Criterios de eliminación                             |           |
| -Método y variables                                   |           |
| <b>Análisis estadístico e interpretación de datos</b> | <b>25</b> |
| <b>Consideraciones éticas</b>                         | <b>25</b> |
| <b>Resultados</b>                                     | <b>26</b> |
| <b>Discusión</b>                                      | <b>31</b> |
| <b>Conclusiones</b>                                   | <b>33</b> |
| <b>Tablas y gráficas</b>                              | <b>34</b> |
| <b>Bibliografía</b>                                   | <b>40</b> |
| <b>Anexo</b>  | <b>42</b> |

**COMPORTAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS LINFOBLASTICAS AGUDAS EN NIÑOS MEXICANOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA. Pedro Alvarado Reyes, Rogelio A. Paredes Aguilera, Norma López Santiago. "Servicio de Hematología". Instituto Nacional de Pediatría.**

La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica. Aproximadamente dos mil quinientos casos nuevos son diagnosticados cada año en Estados Unidos, 80% de esos casos son leucemias linfoblásticas agudas. En niños tiene un pico de incidencia a las edades entre 2 y 5 años.

**OBJETIVO GENERAL:** Describir el comportamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda en niños mexicanos atendidos en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

Para ello se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal, comparativo; y se revisaron los expedientes clínicos de los niños con diagnóstico de LLA atendidos en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría del 1 de enero de 1995 al 31 de diciembre del 2001. Se estudiaron un total de 284 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda distribuidos de acuerdo a la clasificación inmunológica como CD 10 + 197 pacientes (69-40%), CD 10 - 37 (13%), células T 30 casos (10.50%), Nulas 9 pacientes (3.20%), híbridas 7 (2.50%) y células B 4 pacientes (1.40%). Hubo 161 pacientes masculinos (56.69%) y 123 femeninos (43.31%) La edad promedio fue de 6.8 años con rangos que fueron de 8 días de edad a 16 años La mayor incidencia se observó en la edad preescolar (2-6 años) con 122 casos (42.96%) y la menor frecuencia en niños menores de 1 años con 6 casos (2.11%). Al diagnóstico un total de 179 (63.03%) pacientes tuvieron hepatoesplenomegalia masiva. Sólo 4.93% de pacientes se presentaron con adenomegalias, predominando en las leucemias de células T y en el grupo de leucemia CD10 -.Nueve (3.17%) de pacientes presentaron al diagnóstico masa mediastinal predominando en las leucemias CD+ y células T. Un 43.67% del total de casos presentaron al diagnóstico conteo leucocitario menor de 10,000, un 17.25% presentaron cifras de leucocitos entre 10,000 y 24,999 y un 15.49% (tercer lugar en frecuencia) tuvieron al diagnóstico cifras mayores o iguales a 100,000. La carga leucocitaria alta predominó en las leucemias de células T y nulas.La mayoría de pacientes (32.04%) de todos los subtipos de leucemia se presentaron con niveles de hemoglobina por debajo de 4.9%. observándose más frecuentemente en leucemia CD10 -.Un 32.04% de pacientes tuvieron menos de 20,000 y solamente un 17.60% cifras por arriba de 100,000.De acuerdo a la clasificación de la FAB la mayoría de leucemias correspondió al subtipo L-1 (96.48%). Más de la mitad de pacientes (57.40%) fueron clasificados como de Alto Riesgo. Sólo 256 pacientes recibieron la inducción a la remisión y 8.5% murieron en esta etapa, 2% presentaron falla terapéutica y el 90% lograron la obtención de la remisión completa, en esta etapa abandonaron un 17.40% y solo 224 pacientes continuaron el tratamiento con la siguiente tasa de evento: muertes en remisión 6 (2.68%), recaídas en tratamiento 54 casos (24%) y llegaron al cese electivo de quimioterapia 147 pacientes (57.42%). Posterior al cese hubo 16 recaídas (10.89%), de éstas 8 presentaron muerte en 2a. IR., Llegando a 2a. RCC 4(25%) ningún paciente ha llegado a cese. En total hubo 70 recaídas de las cuales 74.28% fueron a Médula ósea, 14.29% fueron simultáneas, 8.57% a SNC y 2.86% fueron a testículo, la mayoría ocurrieron en la edad preescolar 34.28%, 44.29% con cifras de leucocitos menores de 10,000 en 44.29%, con cifras de Hb. entre 7 y 7.9 grs. en 37.14% y cifras de plaquetas inferiores a 20,000 en 31.43%. Un 67.14% de los que recayeron fueron clasificados de alto riesgo y en un 91.43% fueron L-1.

**Palabras clave:** Leucemia linfoblástica aguda, Supervivencia libre de enfermedad y Supervivencia libre de evento.

**BEHAVIOR OF THE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIAS IN MEXICAN CHILDREN ASSISTED AT THE SERVICE OF HEMATOLOGY OF THE INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA. Pedro Alvarado, Rogelio Paredes, Norma López. "Hematology Dept. Instituto Nacional de Pediatría"**

Acute Lymphoblastic leukemia is the most frequent malignant neoplasia at pediatric age. An approximate 2500 new cases are diagnosed each year in the United States, 80% of those are acute lymphoblastic leukemias. In children there is an incidence peak between 2 and 5 years.

**GENERAL OBJECTIVE.-** To describe the behavior of Acute Lymphoblastic leukemia in Mexican children assisted at the Service of Hematology of the Instituto Nacional de Pediatría.

To do so, we did an observational, retrospective, transversal, comparative study. We reviewed the clinical charts of the children with diagnostic of ALL assisted at the Service of Hematology of the Instituto Nacional de Pediatría from January 1st 1995 to December 31 of 2001. We reviewed a total of 284 patients with diagnostic of ALL distributed in order to the immunologic classification like CD10+, 197 patients (69-40%); CD10- 37 patients (13%); T cells 30 patients (10.5%); nulls 9 patients (3.2%), hybrids 7 (2.5%) and B cells 4 patients (1.4%). There were 161 male patients (56.69%), 123 female patients (43.31%). The median age 6.8 years (range 8 days to 16 years). The major incidence was at preschool years (2-6 years) with 122 cases (42.96%), the less frequency in children less than 1 year of age with 6 cases (2.11%). By the time of diagnostic a total of 179 (63.03%) patients had massive hepatosplenomegaly. Only 4.93% patients presented adenomegaly, predominantly at T cells leukemias and in the CD10- group; 9 patients (3.17%) presented mediastinal mass at the time of diagnostic predominantly at CD10+ and T cells leukemias. A 43.67% of total cases presented at diagnostic a leucocytes count less than 10,000, a 17.25% presented a count between 10,000 and 24,999 and a 15.49% (third place in frequency) had at diagnostic a count of 100,000 or more. A high leucocyte count predominated at T cells leukemias and nulls. Most patients (32.04% of all subtypes of leukemias) presented with levels of hemoglobin less than 4.9%, more frequently in CD10- leukemias. According to the FAB classification most leukemias were subtype L<sub>1</sub> (96.48%). Most patients (57.4%) were classified as High Risk. Only 256 patients had induction treatment and 8.5% died at this phase, 2% presented therapeutic failure and 90% obtained complete remission. At this phase there were 17.4% who abandoned the treatment and only 224 continue the treatment with the following events: Deaths in remission: 6 (2.68%), relapses in treatment 54 cases (24%), elective cease of chemotherapy 147 patients (57.42%). After the cease there was 16 relapses (10.89%), of these, 8 died at 2nd Induction to remission., there achieve complete remission 4 (25%). There were a total of 70 relapses of which 74.28% were to Bone Marrow, 14.29% were simultaneously, 8.57% to CNS and 2.86% to testicles, most occur at preschool age (34.28%, 44.29% with counts of leucocytes less than 10,000 in 44.29%, with counts of Hemoglobin between 7 and 7.9 grs in 37.14% and platelets counts less than 20,000 in 31.43%. A 67.14% of relapses were classified as High Risk and 91.43% were L<sub>1</sub>.

**Key Words:** Acute lymphoblastic leukemia, disease-free survival, event-free survival.



## ANTECEDENTES

La leucemia linfoblástica aguda es un desorden maligno que resulta de la proliferación clonal de precursores linfoides con detención en la maduración. Puede originarse en las células linfoides de diferentes linajes, células B, células T. Es la malignidad más común en niños. Es curable en 60-70% (1)

Aproximadamente dos mil quinientos casos nuevos son diagnosticados cada año en Estados Unidos. Ochenta por ciento de esos casos son leucemias linfoblásticas aguda (2)

En niños tiene un pico de incidencia a las edades entre 2 y 5 años. En todas las edades la incidencia es más alta en varones que en mujeres y en blancos que en Americanos Africanos.(3,4)

La etiología de la leucemia linfoblástica es desconocida pero se ha considerado su asociación con factores genéticos, familiares, socioeconómicos y ambientales. Se han reportado familias con múltiples miembros afectados de leucemia; cuando un gemelo idéntico tiene leucemia el otro gemelo tiene un alto riesgo de desarrollarla, más o menos un 20% pueden tenerla dentro del primer año del diagnóstico. Los hermanos de pacientes con leucemia tienen 4 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad que la población general. Estos hallazgos en gemelos pueden sugerir una metástasis intraplacentaria.(3,5,6)

El síndrome de Down ocurre aproximadamente en 2% de todos los casos de leucemia linfoblástica aguda en niños. La edad materna mayor de 35 años, historia de pérdida fetal previa y un peso incrementado al nacimiento se han asociado con un aumento del riesgo de leucemia. Niños de nivel socioeconómico alto tienen también mayor riesgo. La exposición a radiación in útero o la radioterapia terapéutica son asociada con un riesgo para leucemia aguda linfoblástica. Las personas expuestas a la radiación nuclear de la bomba atómica quizá tengan 10 a 20 veces más riesgo de desarrollar leucemia. La exposición a químicos como el benceno también se han

asociado con un incremento de riesgo de leucemia principalmente mieloblástica. La exposición a campos electromagnéticos se ha vinculado con un incremento de riesgo de desarrollar leucemia aunque no hay evidencias concluyentes. Por la edad de presentación, en la cual aumentan las infecciones, se ha asociado a agentes infecciosos. (3,6,7,8).

Los signos y síntomas de la leucemia linfoblástica aguda reflejan la expansión de la clona leucémica en la médula ósea con daño de la hematopoyesis e infiltración de tejidos no hematopoyéticos por las células leucémicas. No está claro la causa de la supresión de la hematopoyesis normal, es probable que sea secundaria a disminución del número de precursores normales, deficiente producción de factores de crecimiento hematopoyéticos y producción de inhibidores de citoquinas por la clona maligna. La fiebre quizá sea debido a actividad de la leucemia linfoblástica aguda. (9)

Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda tienen linfadenopatía en más del 80% y hepatomegalia y esplenomegalia en más de 75% de los casos. Otros órganos como la corteza renal (en un tercio de casos), pulmones, corazón, ojos y tracto gastrointestinal pueden estar involucrados. La piel es raramente afectada y es en la mayor parte de los casos asociada a inmunofenotipo de células preB.(10)

La afección del sistema nervioso central es observada en 5% de niños al diagnóstico pero es frecuentemente asintomática y es vista en la mayoría de pacientes con células B madura. La infiltración testicular es vista en 1% de niños con LLA (leucemia linfoblástica aguda) al diagnóstico. La recaída testicular con las modalidades de tratamiento ha disminuído a 1%. El conteo de leucocitos es mayor de 10,000/L en 50-60% de todos los pacientes al diagnóstico y mayor de 100,000/L en 10%. Un 30-40% tienen conteo de leucocitos menor de 10,000/L. El conteo absoluto de neutrófilos es usualmente bajo. A pesar del alto conteo de leucocitos los



síntomas de hiperleucocitosis son raramente observados. Más del 90% de pacientes se presentan con conteo de plaquetas mayor de 150,000 y 2/3 con menos de 50,000/L. (1,3,10)

Coagulopatías, incluyendo coagulación intravascular diseminada pueden ser vistas al diagnóstico o durante la terapia. Anemia normocítica-normocrómica y reticulocitopenia son casi universales. Un tercio de pacientes tienen bajos niveles de inmunoglobulinas las cuales quizá sean factores de pobre pronóstico. La médula osea es comúnmente hipercelular, raramente es hipoplásica o aplásica. (1,3,10,15)

La vía más común para determinar el origen linfoide de la LLA es por histoquímica. Una combinación de: mieloperoxidasa positivo de menos del 3% de blastos con fuerte expresión de desoxinucleotidiltransferasa terminal (Tdt) (más de 40%) es indicativo de LLA. Tdt positivo es observado en más del 95% de todos los casos de LLA. Las LLA de células B maduras son Tdt negativas. Tdt no es específica de LLA, se observa en aproximadamente 10% de pacientes con LMA (leucemia mieloblástica aguda). Una reacción de Acido peryódico de Schiff puede ser positivo en 40-70% de casos. Pocos gránulos pueden ser vistos en linfocitos y megacariocitos normales y una positividad difusa puede ser vista en granulocitos y monocitos. Un bloque de ácido peryódico de Schiff positivo es visto en LLA. La fosfatasa ácida está presente cerca de las células T pero las células B tienen una actividad débil de esta enzima. Los linfoblastos son característicamente negativos para la mieloperoxidasa, negro Sudan B y cloroacetato esterasa y ocasionalmente pueden ser débilmente positivos para las esterasas no específicas.(3,11)

#### Inmunofenotipo de LLA:

Esta técnica puede determinar el linaje celular (células B o T) así como el estado de diferenciación dentro de cada linaje. El inmunofenotipo puede ayudar en la determinación del

linaje de las leucemias agudas que son morfológicamente indiferenciadas y en leucemias con linaje mixto o bifenotípicas.(3,12)

#### Técnicas Moleculares:

Estas pueden ayudar en la identificación de la clonalidad de la enfermedad y el linaje de los linfoblastos. Estas toman ventaja de los rearrreglos normales que ocurren dentro de las regiones constantes, variables, diversas y unidas de las inmunoglobulinas (Ig) y los genes de receptores de células T (TCR). En las LLA la clona natural del desorden resulta en linfoblastos que tienen los mismos rearrreglos (un rearrreglo clonal). Los resultados de estos estudios moleculares deben ser interpretados cautelosamente porque no ha habido especificidad, con 10-20% de casos de LLA de células T que presentan rearrreglos en los genes de Ig y una proporción equivalente de LLA de células B que producen un rearrreglo TCR beta y más frecuentemente rearrreglos TCR gamma y teta. Un pequeño porcentaje de casos de leucemia mieloblástica aguda tienen rearrreglos de genes de Ig o TCR. Estos rearrreglos de linajes cruzados son frecuentemente no productivos, aunque algunos rearrreglos de genes de Ig son también no productivos en LLA de células B. Excepto en pocos casos los rearrreglos de genes de cadenas ligeras de Ig parecen ser más específicos para las células B que los rearrreglos de genes de cadenas pesadas de Ig. (13,14)

#### Microscopía Electrónica:

Es un anexo valioso en la clasificación de aproximadamente 5% de leucemias que son de otra manera indiferenciadas. Adicionalmente hay un pequeño grupo de pacientes con LLA cuyas células expresan mieloperoxidasa positiva por microscopía electrónica. Ochenta y cinco por ciento de estos pacientes tienen LLA de alto riesgo. Aunque 75% de estos pacientes pueden lograr una remisión completa con quimioterapia de inducción del tipo de LLA, la duración media de la remisión completa es sólo de 18 meses.(11)

### Clasificación Morfológica de LLA.

Esta clasificación sigue las guías definidas por el grupo de trabajo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB). Identifica 3 subgrupos de LLA. L-1 es la variedad más común en niños, representa 85% de todos los casos. L-2 es la variedad predominante en adultos, pero en niños afecta menos del 15% y L-3 es el tipo menos común representando menos de 5% de todos los casos. Las vacuolas citoplasmáticas son un hallazgo prominente pero no patognomónico de L-3.(2,3,15)

### Clasificación Inmunofenotípica:

Esta es la clasificación clínicamente más relevante de las LLA y está basada en la expresión de ciertos antígenos en la superficie de las células leucémicas. Los linfocitos normales expresan antígenos específicos en una presentación ordenada a través de sus diferentes estadios de diferenciación. De acuerdo a Greaves, los linfoblastos representan una interrupción en los diferentes pasos de diferenciación de los linfocitos normales. Por lo tanto la expresión de antígenos en la superficie celular indica los pasos específicos en la diferenciación donde ocurre la transformación. Varias clasificaciones han sido propuestas para los linfocitos normales y leucémicos. Aunque esta clasificación es usada clínicamente debe tenerse precaución en varios factores. Primero, el fenotipo de los linfoblastos no es posible correlacionarlo con algún fenotipo normal, incluyendo algunos casos con expresión simultánea de antígenos normalmente presente en los diferentes finales del spectrum de diferenciación (asincronía en la expresión de antígenos), aunque algunos de estos linfoblastos realmente pueden tener una rara contraparte normal. Aproximadamente un 5-10% de casos de LLA en niños expresan marcadores mieloides. No está claro si estos casos representan la transformación de una célula pluripotencial o la coexpresión de marcadores de progenitores no identificados y hallazgos de varios linajes.

Es claro que los marcadores no son absolutamente linaje específico: Por ejemplo CD19, CD2 y CD4 pueden ser encontrados encontrados en al menos 50% de LMA con t(8:21), leucemia promielocítica aguda y LMA con hallazgos monocíticos respectivamente. Por lo tanto se ha sugerido que dos o más marcadores correspondientes a diferentes linajes necesitan estar presentes para diagnosticar una leucemia de linaje mixto. Segundo: Ningún linaje dependiente de marcadores puede estar presente. El más común es CD10, conocido como antígeno LLA común, el cual es una endopeptidasa neutra unida a la membrana. Puede ser expresado en leucemias de células T o B. CD34 es un marcador de una célula pluripotencial muy temprana, incluyendo la célula madre, y es el más comúnmente expresado en los casos de LLA de células no T y no B. La coexpresión de CD38 en células CD34 positivas es un marcador para linaje comprometido, está presente en 20% de células de la médula ósea normal o bien como células del plasma activadas y células T y es un marcador común en las leucemias de células B y células T. Otro marcador de activación, CD71, es más común en leucemias de células T que en leucemias de células B. (2,3,9,15)

#### LLA de células Pre B Temprana:

Cerca de 70% de casos de LLA en niños y adultos caen dentro de esta categoría. El inmunofenotipo es caracterizado por carecer de la expresión de inmunoglobulinas citoplasmáticas o de superficie. Los pacientes son también jóvenes (1-9 años de edad) y tienen conteo de leucocitos bajo. Cerca de la mitad de niños menores de 1 año de edad, 10% de niños mayores y 10-40% de adultos no expresan CD10. La carencia de expresión de CD10 es asociado con pseudodiploidia, alto conteo de leucocitos y pobre pronóstico. CD10 negativo en LLA PreB Temprana probablemente representa una LLA PreB Temprana más inmadura. Más de ¼ de

niños con LLA PreB expresan CD34, un hallazgo también acompañado por hiperdiploidía, baja incidencia de afectación del SNC al diagnóstico y buen pronóstico. (2,3,9,15,16)

#### LLA de células PreB:

Este grupo es definido por la expresión de cadenas pesadas de inmunoglobulinas citoplasmáticas. Representa aproximadamente 20% de todos los casos de LLA y a menudo expresan CD10 con una frecuencia similar a la LLA de células PreB Temprana. Esta categoría compromete más pacientes Africanos Americanos que forman el subgrupo de células PreB Temprana. Esos pacientes también tienen altos niveles de hemoglobina, conteo de leucocitos y niveles de DHL. Los hallazgos citogenéticos son también pseudodiploidía, frecuentemente asociado con t(1:19) y tienen menos probabilidades de tener hiperdiploidía. El pobre pronóstico y pobres resultados pueden ser correlacionados con la t(1:19). Otros estudios sugieren que la mayoría de pacientes con t(1:19), inmunofenotipo de células PreB se correlaciona con un peor pronóstico que el inmunofenotipo de células PreB Temprana. Es interesante que mientras los casos de LLA de células PreB presentan una translocación que involucra los genes E2A y PBX1, los casos de LLA de células PreB Temprana no tienen evidencia molecular de tal afectación. (2,3,9,15,16)

#### LLA de células PreB Transicional:

Se presenta en 1% de todos los casos. La marca distintiva es la expresión de cadenas pesadas "mu" en la superficie, pero sin cadenas ligeras. Estos pacientes tienen hallazgos de morfología L1 o L2, tienen bajo conteo de leucocitos y son hiperdiploides, y sus resultados son mejores que esos de pacientes con LLA de células B maduras. (2,3,9,15,16)

### LLA de células B Madura:

Este subtipo ocurre en menos de 5% de pacientes con LLA y representa una fase leucémica de linfoma de Burkitt. Los pacientes se presentan con enfermedad extramedular voluminosa, incluyendo linfadenopatía abdominal y frecuentemente afección del SNC. Morfológicamente este tipo a menudo representa los subtipos de L3 de la clasificación FAB. Algunos casos de LLA de células B madura no presentan el tipo morfológico de L3 y tienen hallazgos de linfoma-like y particularmente anomalías del cariotipo como 6q-, 14q+, t(11:14) o t(14:18), t(8:14). (2,3,9,15,16)

### LLA de células T:

Este subtipo está presente en cerca de 13-15% de casos de LLA en la niñez y 25% de LLA en adultos.. Se asocia con el sexo masculino, mayor edad, alto conteo de leucocitos, afectación del SNC y masa mediastinal. Se ha asociado con fenotipo de timocitos maduros. Los pacientes sin expresión de CD10 tienen un peor pronóstico.(2,3,9,15,16)

### PRONOSTICO:

#### Edad:

Los infantes menores de 1 año y niños mayores de 10 años de edad tienen un peor pronóstico que los pacientes de 1-10 de edad. Los pobres resultados en infantes quizá sean relacionados a la ocurrencia de otros hallazgos de peor pronóstico en este grupo de edad, incluyendo alto conteo de leucocitos, alta incidencia de hepatomegalia, esplenomegalia y afectación del SNC al diagnóstico; enfermedad CD10 negativo y anomalías en la banda 23 del brazo largo del cromosoma 11(rearreglo del gen MLL) en aproximadamente 70% de los casos. Los infantes sin



rearrreglos 11q23 (MLL) quizá tengan un resultado comparable al de esos niños mayores.  
(2,3,17,18,19)

#### Conteo de leucocitos:

El conteo de leucocitos al diagnóstico es una variable de alta significancia pronóstica, por lo que pacientes con conteo de leucocitos mayores de 10,000/L tienen un peor pronóstico. El conteo de leucocitos mayor de 50,000/L está claramente asociado con un peor resultado. Un alto porcentaje de blastos circulando (mayor o igual a 80%) también confiere un pobre pronóstico. (2,3,14,18,19)

#### Citogenéticos:

Es uno de los más importantes factores pronósticos al diagnóstico. Pueden ser numéricas o estructurales. La ploidía es el factor pronóstico más importante. Los pacientes con LLA hiperdiploide, particularmente esos con más de 50 cromosomas, tienen el mejor pronóstico. Cuando es analizado por índice de DNA (DNA contenido en las células leucémicas contra ese en las células normales), los pacientes con un índice mayor de 1.16, lo cual corresponde aproximadamente a más de 50 cromosomas, tienen un mejor pronóstico. La supervivencia libre del evento a 4 años es cercano a 90%. Los resultados favorables en pacientes con LLA común con hiperdiploidía pueden ser debidos a un incremento de la sensibilidad a las drogas tales como la L-asparaginasa, mercaptopurina, citarabina y metotrexate.

Alternativamente, las células de LLA hiperdiploide pueden tener requerimientos de supervivencia más estrictos que las LLA de células no hiperdiploides con marcada propensión para la apoptosis in vitro. En contraste a las LLA de células no hiperdiploides, la muerte celular apoptótica de las células de la LLA hiperdiploide no es prevenida por factores secretados por el estroma de la médula ósea. La hiperdiploidía está presente en 25-30% de niños con LLA.

Anormalidades estructurales adicionales están presentes en 60% de casos hiperdiploides, en tales casos el pronóstico no es tan bueno como en los casos con sólo anomalías numéricas. Los pacientes con un índice de DNA mayor de 1.16 usualmente se presentan con hallazgos de buen pronóstico (edad 1-9 años, conteo de leucocitos bajo, fenotipo de preB Temprana. Los casos de alto riesgo deben ser tratados como los casos de bajo riesgo si presentan hiperdiploidía. Los casos con hiperdiploidía con células casi tetraploides (aproximadamente 1% de todos los casos) y esos con 47-50 cromosomas (índice de ADN mayor de 1 pero menor de 1.16 (15% de todos los casos) tienen un pronóstico intermedio. El grupo casi tetraploide representa un grupo de mayor edad con fenotipo de células T. Los pacientes con 47-50 cromosomas a menudo tienen un cromosoma 21, X, 8 y 10 adicionales y en 76% de casos tienen anomalías estructurales adicionales. Si la trisomía 21 es la única anomalía cromosómica, los pacientes quizá tengan un particularmente buen pronóstico, en parte debido a la asociación con otros hallazgos de buen pronóstico. (2,3,14,15)

Los casos de hipodiploidía, la mayoría debido a pérdida del cromosoma 20, representan 6% de todos los casos. Aunque comúnmente presentando con hallazgos de buen pronóstico, tales pacientes tienen un pronóstico intermedio. Los pacientes con enfermedad casi haploide (menos de 1% de todos los casos) tienen un pronóstico muy pobre. 8 a 10% de todos los pacientes tienen un cariotipo diploide anormal, pero la frecuencia es tan alta como un 30% en esos con LLA de células T. El pronóstico de la enfermedad con un cariotipo normal es intermedio. La LLA pseudodiploide representa un gran porcentaje de pacientes y tienen un pronóstico pobre. (2,3,14,15)

El cromosoma de Filadelfia está presente en menos de 5% de niños con LLA., está asociado con una edad mayor, alto conteo de leucocitos y morfología de L2. Cerca de la mitad de pacientes

con cromosoma de Filadelfia pueden tener monosomía 7. Involucra la banda 34 del brazo largo del cromosoma 9, ensamblándose el proto-oncogen *abl c* a la banda 11 del brazo largo del cromosoma 22 en el gen *bcr*. Esta translocación crea un producto proteico de sólo 190 kd con incremento de la actividad de la tirosina kinasa. Los pacientes con cromosoma de Filadelfia positivo tienen unas tasas significativamente bajas de remisión completa (75% de niños) y una supervivencia libre del evento a largo plazo menor del 10%.(2,3,16)

La  $t(8:14)$ ,  $t(8:2)$  y  $t(8:22)$  están presentes en la mayoría de casos de células B maduras y en linfomas de Burkitt. Las LLA de células B maduras representa menos de 5% de casos de LLA, son caracterizadas por afección temprana del SNC y enfermedad extramedular, y tienen un pronóstico pobre cuando son tratadas con quimioterapia convencional. La  $t(4:11)$  y otras anormalidades del brazo largo del cromosoma 11 (11q23) son encontradas en aproximadamente 5% casos de LLA en la niñez., son pacientes muy jóvenes, Africanos Americanos, tienen alto conteo de leucocitos, son CD 10 negativos y enfermedad PreB temprana y tienen hallazgos mieloides; es la anormalidad cromosómica más común en menores de 1 año y se asocia con un pobre pronóstico, una supervivencia libre del evento a 3 años de 13%, codifican para un gen llamado MLL o ALL-1 con función desconocida pero es frecuentemente asociado a linaje mixto y leucemias mieloides sugiriendo un rol en la diferenciación del linaje. La  $t(1:19)$  está presente en un 5 a 7% de casos de LLA en la niñez. Es a menudo asociado con un inmunofenotipo de células preB. Los pacientes con esta anormalidad exhiben otros factores de pobre pronóstico (alto conteo de leucocitos, niveles de DHL elevados) y en algunas series tienen un pobre pronóstico. La alteración se encuentra en el cromosoma 1q23 expresando un gen PBX.

Las anormalidades 14q11 y 7q35 contienen el loci para los genes TCR-alfa/teta y el beta respectivamente. y se encuentran en pacientes con LLA de células T. La más común anormalidad

es la t(11:14) (p13;q11), presente en 7% de casos de LLA de células T. El brazo corto del cromosoma 12 se afecta en 10% de casos de LLA en la niñez, usualmente de linaje B. Los pacientes con estas anomalías quizá tengan una alta incidencia de recaída al SNC. (2,3,16,18)

La LLA de células T representan un grupo de pacientes con históricamente pobres resultados y era asociada con una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 50% en niños. Recientes estudios han presentado resultados similares o mejores a esos de otros inmunofenotipos, esto probablemente sea secundario a la inclusión de ciclofosfamida y citarabina en el tratamiento. Dentro del inmunofenotipo de células T, los pacientes con fenotipo preT (CD7+, CD2-, CD1-, CD4-, CD8-) tienen un peor pronóstico. La LLA de células T CD10+ también tiene un peor pronóstico. La LLA de células B madura se asocia con un pobre pronóstico. La introducción de ciclofosfamida, altas dosis de metotrexato y citarabina han mejorado significativamente los resultados. El mejor pronóstico en la LLA de linaje B es asociado con fenotipo de células preB temprana, particularmente cuando se asocia con CD10+. (3,13,18)

La expresión de marcadores mieloides ha sido difícil de evaluar como un factor pronóstico, algunos lo asocian con un pobre pronóstico sin embargo otros no... La expresión de CD34 ha sido correlacionado con un pronóstico favorable en niños con fenotipo preB... La expresión del gen de resistencia multidrogas (MDR) asociado a la proteína P170 confiere un pobre pronóstico tanto en niños como en adultos, cuando aparece al diagnóstico tienen bajas tasas de remisión completa, altas recaídas y tasas de supervivencia cortas. (3,13,18)

Los masculinos y Americanos Africanos quizá tengan un pobre pronóstico, sin embargo los efectos adversos de la raza se han abolido en años recientes. Respuesta tardía a la terapia es asociado con un pobre pronóstico en la mayoría de todos los grupos de edades. Los pacientes quienes no logran una remisión completa dentro de las 4 semanas del inicio de la terapia tienen

un significativo peor pronóstico que los que si lo hacen .. Por lo tanto después de 7-14 días de la terapia de inducción los pacientes con blastos leucémicos mayores o igual a 5% en el aspirado de médula ósea tienen una significativa alta incidencia de recaída que los pacientes con menos de 5%.

Recientemente se ha comprobado que los pacientes con persistencia de blastos en la circulación periférica después de 1 semana de la terapia de inducción tienen supervivencia libre del evento a 5 años pobre.(18,20,21)

Un trabajo de un instituto nacional de cáncer utilizó la edad y el conteo de leucocitos en LLA de linaje B en la mayoría de niños como factor pronóstico. Los niños de edad 1-9 años con un conteo leucocitario menor de 50,000/l representan 68% de todos los casos de LLA de precursor B en la niñez tienen aproximadamente una supervivencia libre del evento a 4 años de 80%. Los pacientes mayores de 10 años con un conteo leucocitario mayor de 50,000 tienen una supervivencia libre del evento a 4 años en el 64%. Además hay una fuerte correlación entre la edad y el conteo leucocitario. Casi 50% de infantes tienen un conteo leucocitario igual o mayor a 50,000/L. En contraste menos del 20% de niños mayores tienen un conteo mayor o igual 50,000/L, mientras 50% de este grupo de edad tienen un conteo menor de 10,000/L (1,7,15)

## JUSTIFICACION

1. Las leucemias en la niñez colectivamente representan un 35% de todas las malignidades.. Aproximadamente 2,500 nuevos casos ocurren anualmente en Estados Unidos . Ochenta por ciento de estas son Leucemia Linfoblástica Aguda por lo que es de suma relevancia el conocer el comportamiento de la misma en niños Mexicanos y detectar similitudes o diferencias con reportes previos de la literatura en nuestro medio o a nivel mundial. y de esta manera evaluar el abordaje de las mismas.
2. Se ha reportado la edad y el conteo leucocitario como los principales factores pronósticos, sin embargo se da importancia a la clasificación inmunológica, morfológica y hallazgos clínicos al momento del diagnóstico, por lo que es necesario conocer el comportamiento de las leucemias linfoblásticas en nuestro medio.
3. Nuestro estudio nos permitirá conocer las características epidemiológicas, clínicas y biológicas de los pacientes atendidos en nuestro servicio así como la sobrevida de los mismos y los factores que influyen en la misma.



## OBJETIVOS

### Objetivo General:

Describir el comportamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda en niños mexicanos atendidos en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

### Objetivos Específicos:

1. Describir las características clínicas, biológicas asociadas al diagnóstico de los subtipos de Leucemia Linfoblástica Aguda de acuerdo a la clasificación morfológica e inmunofenotípica.
2. Describir la frecuencia de LLA y los diferentes subtipos entre los pacientes diagnosticados con leucemia en el servicio de Hematología del INP,
3. Dar a conocer los factores pronósticos detectados en los pacientes con diagnóstico de LLA atendidos en nuestro centro.
4. Describir la evolución y sobrevida de los pacientes con LLA y detectar factores que puedan influir en la misma.
5. Dar a conocer la presentación clínica de los diferentes subtipos de LLA de acuerdo a la clasificación inmunofenotípica y morfológica.

## HIPOTESIS

1. Las leucemias CD 10 positivo son el tipo de leucemias linfoblásticas agudas más frecuentemente documentadas en niños Mexicanos.
2. Las leucemias linfoblásticas agudas con inmunofenotipo B son el tipo de leucemias menos frecuentes en niños Mexicanos.
3. Los factores pronóstico en LLA no son diferentes a los reportados en la literatura mundial.

## **-MATERIAL Y METODOS**

### **Clasificación del estudio:**

Estudio observacional, retrospectivo, transversal, comparativo

Se revisaron los expedientes clínicos de los niños con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría del 1 de enero de 1995 al 31 de diciembre del 2001. Se estudió únicamente esta población ya que fue a partir de 1987 cuando se inicia el estudio de inmunofenotipo a todos los pacientes con diagnóstico de Leucemia.

### **Criterios de Inclusión:**

1. Edad menor de 18 años al diagnóstico.
2. Cualquier género.
3. Diagnóstico de LLA.

### **Criterios de Exclusión:**

1. Pacientes a quienes no se les realizó estudio de inmunofenotipo.
2. Pacientes cuyos expedientes no contaron con los datos requeridos para el estudio.

### **Descripción del Método:**

Los datos de cada paciente fueron recolectados en formatos especiales (ver hoja de recolección de datos) que incluyó nombre, registro, edad, sexo, tipo de LLA de acuerdo a la clasificación de la FAB y clasificación inmunológica, hallazgos clínicos a su ingreso. Niveles de hemoglobina, recuento de leucocitos y plaquetas al diagnóstico. Fecha de remisión y evolución de cada caso. Posteriormente los datos fueron capturados en sistema de cómputo con el programa Excel y el

análisis estadístico se efectuó a través de SPSS para Windows a través de una computadora pentium III con disco duro de 20 Gb.

### **Definiciones Operacionales:**

#### **Leucemia Aguda:**

Proliferación maligna de células hematopoyéticas caracterizada por un predominio de células inmaduras (blásticas) o precursores linfoides, cuya acumulación progresiva se acompaña de disminución en la producción de elementos mieloides normales.

#### **Diagnóstico de Leucemia Aguda:**

Observación de 30% o más blastos en médula ósea, los cuales pueden ser de características linfoides o mieloides.

#### **Leucemia Linfoblástica Aguda:**

Grupo heterogéneo de malignidades de la médula ósea caracterizado por la acumulación de células hematopoyéticas de tipo linfoblasto en sitios medulares y extramedulares, que se clasifican en subgrupos de acuerdo a la clasificación de la FAB e inmunofenotípica.

#### **Clasificación Franco.Americano, Británica (FAB):**

Sistema de clasificación uniforme para las leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos desarrollado por un grupo internacional de investigadores en 1976, este sistema se basa en la morfología de los blastos por tinción de Romanovsky y tinciones citoquímicas.

**LLA L1:** Células pequeñas, uniformes con citoplasma escaso, basofilia moderada, núcleo de forma regular nucleolos casi imperceptibles. 85% en niños.

**LLA L2:** Células grandes, no uniformes, cantidad y grado de basofilia en citoplasma variables, núcleo con forma irregular con nucleolos muy notables. 14% en niños.

**LAL L3:** Células grandes, uniformes, citoplasma moderadamente abundante, vacuolas muy notables, núcleo con forma regular con nucleolos sobresalientes. 1% en niños.

### **CLASIFICACION INMUNOLOGICA:**

Esta es la clasificación clínicamente más relevante de las LLA y está basada en la expresión de ciertos antígenos en la superficie de las células leucémicas.

#### **LLA de células Pre B Temprana:**

Cerca de 70% de casos de LLA en niños y adultos caen dentro de esta categoría. El inmunofenotipo es caracterizado por carecer de la expresión de inmunoglobulinas citoplasmáticas o de superficie. Los pacientes son también jóvenes (1-9 años de edad) y tienen conteo de leucocitos bajo. Cerca de la mitad de niños menores de 1 año de edad, 10% de niños mayores y 10-40% de adultos no expresan CD10.

#### **LLA de células PreB:**

Este grupo es definido por la expresión de cadenas pesadas de inmunoglobulinas citoplasmáticas. Representa aproximadamente 20% de todos los casos de LLA y a menudo expresan CD10 con una frecuencia similar a la LLA de células PreB Temprana.

**LLA de células PreB Transicional:** Se presenta en 1% de todos los casos. La marca distintiva es la expresión de cadenas pesadas "mu" en la superficie, pero sin cadenas ligeras. Estos pacientes tienen hallazgos de morfología L1 o L2, LLA de células B Madura:

**LLA de células T:**

Este subtipo está presente en cerca de 13-15% de casos de LLA en la niñez y 25% de LLA en adultos. Se asocia con el sexo masculino, mayor edad, alto conteo de leucocitos, afectación del SNC y masa mediastinal. Se ha asociado con fenotipo de timocitos maduros. Los pacientes sin expresión de CD10 tienen un peor pronóstico.

**LLA Nula:**

Este grupo es definido por la ausencia de expresión de marcadores en los linfoblastos.

**Conteo de leucocitos:**

Número de células de serie blanca detectadas en el recuento de sangre periférica en pacientes con leucemia aguda.

**Hiperleucocitosis:**

Número incrementado de células en sangre periférica, consideradas mayor de 100,000/L.

**Anemia:**

Disminución de los niveles de hemoglobina considerados a más de 2 variantes de las cifras consideradas como normales para edad, sexo y habitat.

**Leucopenia:**

Disminución del recuento periférico de leucocitos a cifras menores de 4,500/L.

**Trombocitopenia:**

Reducción del recuento plaquetario sérico, en cifras menores a 150,000 plaq/L, clasificada en grados relacionados con la severidad de la misma.



**Infiltración a SNC:**

Presencia de linfoblastos en LCR con o sin síntomas de hipertensión intracraneana o afección de pares craneales.

**Infiltración a testículo:**

Hinchazón indolora de uno o ambos testículos, los cuales son firmes y duros en consistencia, demostrando por biopsia infiltración leucémica.

**Recaída:**

Reaparecimiento de células leucémicas en cualquier sitio del cuerpo.

**Recaída Temprana:**

Recaída durante el tratamiento o durante los primeros 6 meses después del cese de quimioterapia.

**Recaída Tardía:**

Recaída después de 6 meses del cese de quimioterapia.

**Remisión completa continua:**

Menos de 5% de células blásticas en el aspirado de médula ósea después de completado el período de inducción con quimioterapia.

**LEUCEMIA RIESGO HABITUAL Y LEUCEMIA DE ALTO RIESGO:**

De acuerdo a los factores que a continuación se especifican:

| <b>RIESGO</b>                 | <b>VARIABLE</b>                             | <b>PUNTOS</b> |
|-------------------------------|---|---------------|
| 1. Edad                       | 1 a 10 años                                 | 0             |
|                               | <1 ó >10 años                               | 3             |
| 2. Cuenta de leucocitos al Dx | <10,000                                     | 0             |
|                               | 10,000 a 24,999                             | 1             |
|                               | 25,000 a 49,999                             | 2             |
|                               | > ó =50,000                                 | 3             |
| 3. Clasificación FAB          | L1  | 0             |
|                               | L2  | 1             |
|                               | L3  | 3             |
| 4. Clasificación Inmunológica | Común (Pre B Temprana, Pre B, Transicional) | 0             |
|                               | T y B                                       | 3             |
| 5. Organomegalias             | Hepatoesplenomegalia debajo del ombligo     | 1             |
|                               | Adenomegalias >3 cms. en tres regiones      | 1             |
| 6. Infiltración extramedular  | SNC   | 3             |
|                               | Testículo                                   | 3             |
|                               | Riñón                                       | 3             |

**Riesgo Habitual =0 puntos    Riesgo Intermedio = 2 puntos    Riesgo alto = 3 o más puntos.**

## **ANALISIS ESTADISTICO E INTERPRETACION DE LOS DATOS**

Se efectuó análisis estadístico a través del paquete SPSS para Windows. Se describieron los resultados mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedio, desviación estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana o mediante mediana con valores mínimo-máximo o porcentaje para variables sesgadas o categóricas. Se compararon las variables de interés en forma bivariada mediante análisis de Chi cuadrada en el caso de variables categóricas, o mediante t de Student o Wixocón el caso de variables numéricas. Se efectuaron análisis de supervivencia mediante el método estadístico de Kaplan y Meier, con análisis comparativo de log-rank, considerando una p significativa menor de 0.05.

## **ASPECTOS ETICOS**

Por tratarse de un estudio retrospectivo no ameritó carta de consentimiento informado ni evaluación por el comité de ética.

## RESULTADOS

En el período estipulado se estudiaron un total de 284 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda distribuidos de acuerdo a la clasificación inmunológica como LLA CD10+ 197 pacientes, LLA CD10- 37 pacientes, LLA de células B maduras 4 pacientes, LLA nula 9 pacientes, LLA de células T 30 pacientes y LLA híbridas 7 pacientes. (Gráfica 1)

Hubo 161 pacientes masculinos y 123 femeninos con una relación de 1:1.3 con predominio del sexo masculino. La edad promedio de 6.8 años con rangos que fueron de 8 días de edad a 17 años (DS 4.56), la mayor incidencia se observó en la edad preescolar (2-6 años) con 122 casos (42.96%), con un segundo pico en la edad escolar (6-10 años) con 72 casos (25.35%) seguidos por el grupo de más de 10 años con un total de 62 casos (21.83%), y una menor frecuencia fue en niños menores de 1 año con 6 casos (2.11%) y en niños en edades comprendidas entre 1 y 2 años con 22 casos (7.75%). (Tablas 1 y 2)

Al diagnóstico un total de 179 (63.03%) pacientes tuvieron visceromegalias (hepato-esplenomegalia), adenomegalias un total de 14 (4.93%) predominando en las leucemias de células T 7 casos y en las leucemias CD 10 negativo 5 casos. Nueve pacientes (3.17%) presentaron al diagnóstico infiltración extramedular y de estos un 55.55% correspondieron a las leucemias de células T (5 casos). Un total de 9 pacientes (3.17%) de los casos registrados presentaron masas mediastinal correspondiendo de estos un 55.55% (5 casos) a las leucemias CD10+ y 3 casos (33.33%) a las leucemias de células T. (Tabla 3)

La mayoría de pacientes presentaron al diagnóstico un recuento de leucocitos por abajo de 10,000/mm<sup>3</sup>, con un total de 123 (43.67%). Entre 10,000 y 24,999 leucocitos se documentaron en 49 pacientes (17.25%). El tercer lugar en frecuencia lo presentó el grupo de más de 100,000 leucocitos con un total de 44 casos (15.49%). En el grupo de 25,000 a 49,999 leucocitos se

registraron 38 pacientes (13.38%). Sólo un 10.21% de pacientes (29) se presentaron al diagnóstico con cifras de leucocitos entre 50,000 y 99,999. En relación al número de pacientes en cada tipo de leucemia la carga leucocitaria alta predominó en las leucemias de células T y Nulas.(Tabla 4)En total 91 pacientes se presentaron con niveles de hemoglobina por debajo de 4.9 grs (32.04%). El segundo lugar en frecuencia se observó en pacientes con niveles de hemoglobina que oscilaron entre 7 y 9.9 grs (79 casos) correspondiendo a 27.82%. Setenta y dos pacientes presentaron niveles de hemoglobina entre 5 y 6.9 grs (25.35%). Sólo 42 pacientes (14.79%) tuvieron cifras de hemoglobina mayores o iguales a 10 grs. Más de la mitad de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda CD10 negativo (54%) se presentaron con niveles de hemoglobina por debajo de 4.9 grs.(Tabla 5)

De los 284 pacientes estudiados 91 (32.04%) tenían al diagnóstico menos de 20,000 plaquetas, 83 (29.23%) tenían valores de plaquetas entre 20,000 y 49,999. Sesenta casos (21.13%) tuvieron una cifra de plaquetas que osciló entre 50,000 y 99,999). Solamente 50 pacientes (17.60%) presentaron cifras de plaquetas iguales o mayores de 100,000.(Tabla 6)

En relación a la clasificación FAB de las leucemias linfoblásticas agudas la mayoría de casos correspondió a L-1 (274 casos) 96.48%; seguidos por L-2 con 6 casos (2.11%). El subtipo L-3 fue el menor frecuente con 4 casos (1.41%) de los cuales un 50% correspondió a leucemia de células B y un 25% a leucemias CD 10 - y el otro 25% a leucemias nulas. (Tabla 7)

De los 284 pacientes estudiados, la mayoría (163 casos) , 57.40% fueron clasificados como riesgo Alto, seguidos por 106 pacientes clasificados como riesgo Habitual. Solo 15 casos cumplieron los criterios para clasificarse como riesgo intermedio (5.28%).

Un total de 45 (15.85%) pacientes abandonaron el tratamiento la mayoría (43) pertenecían al tipo de leucemia CD10 positivo (68.25% del total de abandonos). Ocho pacientes (12.70%)

pertenecían a la leucemia T, 6 (9.52%) a leucemia CD10 negativo, 3 (4.76%) a leucemia de células Nula e Híbridas respectivamente. En la etapa de inducción a la remisión abandonaron 24 pacientes (38.10%), 17 pacientes abandonaron en la etapa de 1era. remisión, (26.98%) y 4 pacientes (6.35%) solicitaron alta voluntaria antes de iniciar tratamiento. Posterior a una recaída abandonaron 2 pacientes (3.17%) después de haber obtenido una 2ª. RCC.

Solo 256 pacientes recibieron la inducción a la remisión 22 (8.5%) murieron en esta etapa, 5(2%) presentaron falla terapéutica, y el 90% logró la obtención de a remisión completa (RCC). En esta etapa se registraron 17 abandonos a la terapia (17.4%), y solo 224 pacientes continuaron tratamiento con la siguiente tasa de eventos: muertes durante la RCC 6 pacientes (2.68%) recaídas durante el tratamiento 54 ( 24%), y llegaron a cese electivo de quimioterapia 147 pacientes (57.42%). Posterior al cese de la quimioterapia se observaron 16 recaídas, (10.89%) de las que presentaron complicaciones y muerte en segunda inducción 8, y llegaron a 2ª. RCC 4 (25%) con un 2º. CEQTX 0 pacientes (Tablas 8 y 9)

Dentro de los pacientes estudiados se documentaron un total de 70 recaídas, de éstas 52 (74.28%) fueron a médula ósea, Simultáneas ya sea médula ósea y sistema nervioso central o médula ósea y testículo fueron 10 casos (14.29%). A sistema nervioso central recayeron 6 pacientes (8.57%) y a testículo 2 (2.86%).

La mayoría de recaídas ocurrieron en las edad preescolar (2-6 años ) con 24 casos (34.28%), en 2o. lugar correspondió al grupo de escolares (6 a 10 años ) con 20 casos (28.57%) y en tercer lugar recayeron los pacientes con más de 10 años de edad (24.29%). En el grupo de edades de 1 a 2 años recayeron 7 (10%) y en menores de 1 año recayeron 2 (2.86% del total de recaídas). Si se toma en cuenta que el grupo de menor incidencia es el de menores de un año se puede comprobar que de 6 casos que se presentaron en esta edad recayeron 2 que representa un 33.33%



La mayoría de pacientes que recayeron presentó al diagnóstico cifras de leucocitos menores de 10,000, siendo un total de 31 pacientes (44.29%). Trece pacientes (18.57%) tenían cifras iguales o mayores de 100,000 leucocitos ocupando el segundo lugar en frecuencia. En tercer lugar en frecuencia lo representó el grupo de pacientes con leucocitos entre 25,000 y 49,999 , siendo un total de 10 (14.28%). Nueve pacientes (12.86%) tenían cifras de leucocitos entre 10,000 y 24,999 leucocitos y el grupo menos frecuentes fue el comprendido entre 50,000 y 99,999 con un total de 7 casos (10.00%).

Las cifras de hemoglobina predominantes en las recaídas fue entre 7 y 9.9 grs con un total de 26 casos (37.14%), en segundo lugar se presentaron 19 casos con menos de 4.9 grs (27.14%) y en tercer lugar 17 pacientes con hemoglobina entre 5 y 6.9 grs (24.29%). Sólo 8 pacientes que recayeron tuvieron cifras iguales o mayores de 10 grs. de hemoglobina.

Los pacientes que recayeron tuvieron en su mayoría cifras de plaquetas inferiores a 20,000 con un total de 22 casos (31.43%), seguidos por 21 casos con cifras de plaquetas entre 20,000 y 49,999 y 21 casos (30%) con cifras entre 50,000 y 99,999. Sólo 6 (8.57%) de las recaídas tuvieron recuento de plaquetas iguales o mayores a 100,000.

El grupo predominante de acuerdo a la clasificación de la FAB fue el L-1 encontrando 64 casos (91.43%). De L-2 hubo 4 casos (5.71%) y el subtipo L-3 fue el menos común con 2 casos (2.86%).

El 63% de pacientes presentó visceromegalias (hepato-esplenomegalia) con un total de 44 casos. Sólo 8 pacientes presentaron adenomegalias (11.43%)

Cuatro pacientes (5.71%) presentaron infiltración extramedular al diagnóstico, de ellos 1 a SNC que recayó a SNC; y 1 a testículo con 2 pacientes con infiltración a parótida y páncreas.

Ningún paciente de los que recayó presentó masa mediastinal al diagnóstico.

La mayoría de pacientes , 47 (67.14%) fueron clasificados como de riesgo Alto. De riesgo Habitual eran 21 (30.00%) y de riesgo intermedio únicamente 2 (2.86%).

## DISCUSION

Los resultados del presente estudio realizados en 284 niños de origen mestizo, con diagnóstico reciente de LLA, durante un período de 7 años, confirman la frecuencia en la distribución de LLA de células B, T y PCB en la República Mexicana ya reportada en este Instituto, y por Ruiz Argüelles en otra región del País, con 69.36% de PCB-CD10+, 13% de PCB-CD10-, 4.4% de LLA de células B maduras, 10.56% de LLA de células T, 3.16% de LLA de células nulas, y 2.46% de LLA híbridas, estos datos parecen ser determinantes para descartar los hallazgos de Yu et al., respecto a la distribución racial de las LLA en nuestra población. En cuanto a la distribución de la enfermedad tomando en cuenta el género de los pacientes nuestros hallazgos continúan demostrando que la predominancia del sexo masculino en niños particularmente en la LLA de células T en nuestra población, no existe, ya que con un mayor número de pacientes estudiados, la distribución continúa encontrándose de 1.5:1 a favor del sexo masculino, lo cual no representa ninguna diferencia estadísticamente significativa, a diferencia de lo reportado en población caucásica, respecto a la LLA de células B si es evidente la diferencia, sin embargo al igual que en el estudio inicial, la incidencia de este subtipo particular continúa siendo tan baja que no permite un análisis representativo para nuestra población. En los últimos años en relación a las LLA nulas e híbridas se ha implementado la realización de marcadores monoclonales citoplásmicos, lo que permite un reconocimiento más temprano de la estirpe celular que da origen a las células leucémicas y por otro lado identifica si marcadores de diferente estirpe celular se encuentran simultáneamente en el mismo blasto, logrando una mejor caracterización de las leucemias que en realidad solo expresan el Ag HLA-DR y que en las siguientes etapas de maduración puedan evolucionar hacia la estirpe linfoide, aunque hasta el momento solo podemos decir que probablemente represente la etapa mas temprana de PCB. En cuanto a las LLA

híbridas, con esta nueva tecnología podemos afirmar su existencia, por la coexpresión de marcadores tanto mieloides como linfoides, apoyando con una mayor certeza la posibilidad de que la diferenciación maligna se haya establecido en una célula pluripotencial, aunque al igual que el la LLA de células B, no es posible tener aún suficientes conclusiones de su significancia clínica por el bajo número de pacientes estudiados.

En cuanto a las características clínicas y de laboratorio el diagnóstico que se hace en forma más tardía, por el grado de infiltración que se presenta al momento del diagnóstico es en la LLA de células T, documentando en 23% de los pacientes infiltración extramedular y 23% mas de los pacientes cuenta leucocitaria superior a 100,000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, aunque esto no correlaciona necesariamente con el inicio de los síntomas, sino mas bien con la velocidad de proliferación de la célula leucémica. A pesar de lo anterior la respuesta clínica al tratamiento no está en relación a lo anterior, ya que en LLA de PCB-CD10+ se continúa observando una mayor tasa de eventos pos-cese electivo de la quimioterapia, mientras que en LLA de células T, posterior al establecimiento de un tratamiento estirpe-específico, se ha logrado una mejoría en la supervivencia y menor tasa de eventos posterior al cese de la quimioterapia.

## CONCLUSIONES

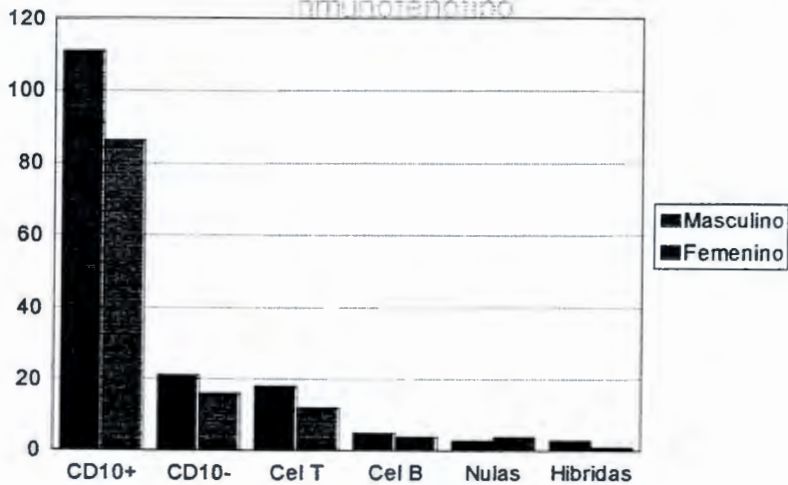
- 1.- La mayor incidencia de LLA ocurre en las edades de 2 a 6 años.
- 2.- La mayor incidencia de LLA en niños es de PCB-CD10+.
- 3.- No existen diferencias en la distribución de los diferentes subtipos en relación a la reportada para la población caucásica.
- 4.- La única diferencia significativa con la población caucásica es la del género en niños con LLA de células T, donde no se encuentra predominio del sexo masculino.
- 5.- La supervivencia se ha visto ampliamente modificada en pacientes con LLA de células T con mejoría significativa posterior a la introducción de tratamiento estirpe-específico.
- 6.- Será necesario un mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento para confirmar esta diferencia.

TABLA 1

## DISTRIBUCION POR INMUNOFENOTIPO Y SEXO

| INMUNOFENOTIPO | MASCULINO | FEMENINO | TOTAL |
|----------------|-----------|----------|-------|
| CD 10 POSITIVO | 111       | 86       | 197   |
| CD 10 NEGATIVO | 21        | 16       | 37    |
| CEL T          | 18        | 12       | 30    |
| NULA           | 5         | 4        | 9     |
| HIBRIDA        | 3         | 4        | 7     |
| CEL B MADURA   | 3         | 1        | 4     |
| TOTAL          | 161       | 123      | 284   |

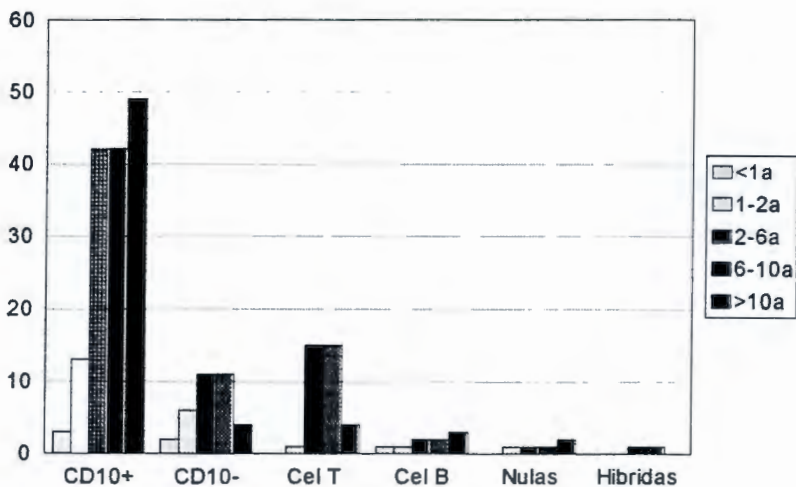
Distribución de pacientes por género de acuerdo a inmunofenotipo



### DISTRIBUCION POR INMUNOFENOTIPO Y EDAD

| INMUNOFENOTIPO | < 1 AÑO | 1-2 AÑOS | 2-6 AÑOS | 6-10 AÑOS | > 10 AÑOS | TOTAL |
|----------------|---------|----------|----------|-----------|-----------|-------|
| CD 10 POSITIVO | 3       | 13       | 90       | 42        | 49        | 197   |
| CD 10 NEGATIVO | 2       | 6        | 14       | 11        | 4         | 37    |
| CEL T          | 0       | 1        | 10       | 15        | 4         | 30    |
| NULA           | 1       | 1        | 2        | 2         | 3         | 9     |
| HIBRIDA        | 0       | 1        | 3        | 1         | 2         | 7     |
| CEL B MADURA   | 0       | 0        | 3        | 1         | 0         | 4     |
| TOTAL          | 6       | 22       | 122      | 72        | 62        | 284   |

### Edad de los pacientes en los diferentes subgrupos de LLA





**TABLA 3**  
**DISTRIBUCION POR INMUNOFENOTIPO Y RIESGO**

| INMUNO<br>FENOTI<br>PO | RH  | RA  | RI | MASA<br>MEDIAS-<br>TINAL | HEPATO-<br>ESPLENO-<br>MEGALIA<br>MASIVA | INFILTRA<br>CION<br>S.N.C. | INFILTRACION<br>A TESTICULO | INFILTRACION A<br>OTROS SITIOS |
|------------------------|-----|-----|----|--------------------------|--|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| CD 10 +                | 85  | 103 | 9  | 5                        | 126                                      | 0                          | 1                           | 2                              |
| CD 10 -                | 18  | 15  | 4  | 0                        | 25                                       | 0                          | 0                           | 1                              |
| CEL T                  | 0   | 30  | 0  | 3                        | 17                                       | 2                          | 1                           | 2                              |
| NULA                   | 1   | 7   | 1  | 0                        | 5  | 0                          | 0                           | 0                              |
| HIBRIDA                | 2   | 4   | 1  | 1                        | 2  | 0                          | 0                           | 0                              |
| CEL B<br>MADURA        | 0   | 4   | 0  | 0                        | 4  | 0                          | 0                           | 0                              |
| TOTAL                  | 106 | 163 | 15 | 9                        | 179                                      | 2                          | 2                           | 5                              |

Otros sitios: páncreas, pulmón y parotida.

**TABLA 4**

**DISTRIBUCION POR INMUNOFENOTIPO Y LEUCOCITOS**

| INMUNOFENOTIPO | < 10000 | 10000-<br>24999 | 25000-<br>49999 | 50000-<br>99999 | > 100000 | TOTAL |
|----------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|-------|
| CD 10 POSITIVO | 79      | 39              | 28              | 21              | 30       | 197   |
| CD 10 NEGATIVO | 21      | 3               | 5               | 6               | 2        | 37    |
| CEL T          | 15      | 4               | 2               | 2               | 7        | 30    |
| NULA           | 4       | 1               | 1               | 0               | 3        | 9     |
| HIBRIDA        | 4       | 0               | 1               | 0               | 2        | 7     |
| CEL B MADURA   | 1       | 2               | 1               | 0               | 0        | 4     |
| TOTAL          | 124     | 49              | 38              | 29              | 44       | 284   |

TABLA 5

## DISTRIBUCION POR INMUNOFENOTIPO Y NIVELES DE HEMOGLOBINA

| INMUNOFENOTIPO | 0 - 4-9 gr | 5 - 6-9 gr | 7 - 9.9 gr | IGUAL O<br>> 10 gr | TOTAL |
|----------------|------------|------------|------------|--------------------|-------|
| CD 10 POSITIVO | 59         | 52         | 56         | 30                 | 197   |
| CD 10 NEGATIVO | 20         | 7          | 6          | 4                  | 37    |
| CEL T          | 9          | 6          | 10         | 5                  | 30    |
| NULA           | 1          | 4          | 3          | 1                  | 9     |
| HIBRIDA        | 1          | 2          | 2          | 2                  | 7     |
| CEL B MADURA   | 1          | 1          | 2          | 0                  | 4     |
| TOTAL          | 91         | 72         | 79         | 42                 | 284   |

TABLA 6

## DISTRIBUCION POR INMUNOFENOTIPO Y PLAQUETAS

| INMUNOFENOTIPO | < 20000 | 20000-<br>49999 | 50000-<br>99999 | > o =<br>a 100000 | TOTAL |
|----------------|---------|-----------------|-----------------|-------------------|-------|
| CD 10 POSITIVO | 61      | 63              | 41              | 32                | 197   |
| CD 10 NEGATIVO | 13      | 10              | 6               | 8                 | 37    |
| CEL T          | 7       | 7               | 11              | 5                 | 30    |
| NULA           | 6       | 2               | 0               | 1                 | 9     |
| HIBRIDA        | 1       | 1               | 2               | 3                 | 7     |
| CEL B MADURA   | 3       | 0               | 0               | 1                 | 4     |
| TOTAL          | 91      | 83              | 60              | 50                | 284   |

TABLA 7

## DISTRIBUCION POR INMUNOFENOTIPO Y CLASIFICACION FAB

| INMUNOFENOTIPO | L1  | L2 | L3 | TOTAL |
|----------------|-----|----|----|-------|
| CD 10 POSITIVO | 196 | 1  | 0  | 197   |
| CD 10 NEGATIVO | 33  | 3  | 1  | 37    |
| CEL T          | 29  | 1  | 0  | 30    |
| NULA           | 8   | 0  | 1  | 9     |
| HIBRIDA        | 7   | 0  | 0  | 7     |
| CEL B MADURA   | 1   | 1  | 2  | 4     |
| TOTAL          | 274 | 6  | 4  | 284   |

TABLA 8

## TABLA DE EVENTOS POR INMUNOFENOTIPO

| INMUNO<br>FENOTI<br>PO | FTO | MI | RCC | AR | Sig.<br>Tx | MR | RM0 | RSNC | RT | R.SI-<br>MULTA<br>NEA | CESE<br>QTX |
|------------------------|-----|----|-----|----|------------|----|-----|------|----|-----------------------|-------------|
| CD 10 +                | 3   | 14 | 155 | 11 | 144        | 3  | 29  | 2    | 2  | 6                     | 102         |
| CD 10 -                | 0   | 4  | 33  | 2  | 31         | 0  | 5   | 2    | 0  | 0                     | 24          |
| CEL T                  | 1   | 2  | 22  | 0  | 22         | 1  | 4   | 1    | 0  | 1                     | 15          |
| NULA                   | 0   | 1  | 7   | 2  | 5          | 1  | 1   | 0    | 0  | 0                     | 3           |
| HIBRIDA                | 1   | 0  | 4   | 2  | 2          | 1  | 0   | 0    | 0  | 0                     | 1           |
| CEL B<br>MADURA        | 0   | 1  | 3   | 0  | 3          | 0  | 1   | 0    | 0  | 0                     | 2           |
| TOTAL                  | 5   | 22 | 224 | 17 | 207        | 6  | 40  | 5    | 2  | 7                     | 147         |

FTO: Falsa temperatura

MI: Muerte en subacción a la remisión

RCC: Remisión completa costarua

AR: Abandono en remisión

Sig. Tx: Esgueros tratamiento

MR: Muerte en remisión

RM0: Recaida y muerte ósea

RSNC: Recaida a sistema nervioso central

RT: Recaida a testículo

R. simultanea: Recaida simultanea

CESE QTX: Cese de quimioterapia

TABLA 9

## TABLA DE EVENTOS DE RECAIDAS POST CESE QTX

| INMUNO<br>FENOTI<br>PO | REC.<br>POST-<br>CESE<br>QTX | RMO | RSNC | RT | REC.<br>SI-<br>MUL-<br>TANEA | M.2a.IR | 2a. RCC | 2o.CE-<br>SE<br>QTX |
|------------------------|------------------------------|-----|------|----|------------------------------|---------|---------|---------------------|
| CD 10 +                | 13                           | 10  | 1    | 0  | 2                            | 8       | 2       | 0                   |
| CD 10 -                | 3                            | 2   | 0    | 0  | 1                            | 0       | 2       | 0                   |
| CEL I                  | 0                            | 0   | 0    | 0  | 0                            | 0       | 0       | 0                   |
| NULA                   | 0                            | 0   | 0    | 0  | 0                            | 0       | 0       | 0                   |
| HIBRIDA                | 0                            | 0   | 0    | 0  | 0                            | 0       | 0       | 0                   |
| CEL B<br>MADURA        | 0                            | 0   | 0    | 0  | 0                            | 0       | 0       | 0                   |
| TOTAL                  | 16                           | 12  | 1    | 0  | 3                            | 8       | 4       | 0                   |

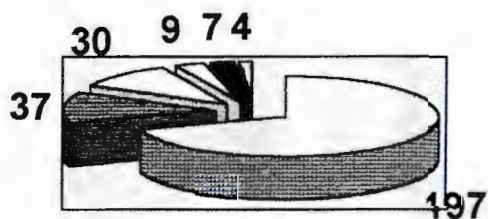
RMO: Recída a medula ósea

RSNC: Recída a sistema nervioso central

RT: Recída a testículo

M 2º IR: Muertes en segunda inducción a la remisión

**INMUNOFENOTIPO DE LEUCEMIAS  
LINFOBLASTICAS AGUDAS**



- LLA CD 10 POSITIVO
- LLA CD 10 NEGATIVO
- LLA DE CELULAS T
- LLA NULAS
- LLA HIBRIDAS
- LLA DE CELULAS B

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cortez E, MD, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*. 1995; 76:2393-2407.
2. Nathan DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology of Infancy and Childhood*. 1998;2: 1,245-1,269.
3. Pui Ch, , Etiology of leukemia. *Childhood Leukemias*. 1,999;1: 19-47.
4. Boring C, Squires T, et al Cancer statistics, *Cancer Journal clinic*. 1994; 120-123.
5. Oliveira M, Foroni L, et al. Lymphoblastic leukaemia in siamese twins: Evidence for identity. *Lancet*. 1986; 25:969-970.
6. Kaye S, Robinson L, et al. Maternal reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1991; 15: 1351-1355.
7. Sandler D. Epidemiology and etiology of acute leukemia: an update. *Leukemia*. 1992; 6 (supp 4): 3-5.
8. Greaves M. A Natural History for Pediatric Acute Leukemia. *Blood*. 1993, 82: 1043-1051.
9. Greaves M. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet*. 1997; 349: 344-349.
10. Cortes J, MD. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*. 1,995;76: 2,393-2,407.
11. Mhawech P, Buffone G, et al. Cytochemical staining and flow cytometry methods applied to the diagnosis of acute leukemia in the pediatric population. An assessment of relative usefulness. *American journal hematology oncology*. 2001; 1-7.
12. Jennings C, Foon K. Recent advances in flow cytometry: application to the diagnosis of hematologic malignancy. *Blood*. 90. 1997, 2863-2892.
13. Pui Ch. Acute lymphoblastic leukemia in children. Copyright 2000 Lippincott Williams & Wilkins. 2000; 1-21.
14. Pui Ch, William E, et al. Acute lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 1998; 339: 605-615.
15. Williams J, MD. Leucemia linfocítica aguda. *Hematología* 1995;1:306-310.
16. Ruiz G. Utilidad del Inmunofenotipo en el Diagnóstico y clasificación de las leucemias agudas. 1998;1:25-34. .
17. Han I, Richards S, et al. Analysis of the immunophenotype of children treated on the medical research council united kingdom acute lymphoblastic leukemia trial XI. *Leukemia*. 1998; 12: 1249-1255.
18. Biondi A Cimino G, et al. Biological and therapeutic aspects of leukemia. *Blood*. 2000; 96:24-33.
19. Chessells J, Hall E, et al. The impact of age on outcome in lymphoblastic leukaemia. *Leukemia*. 1998; 12 3-473.



20. Shuster J, Wacker P, et al. Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: A pediatric oncology group study. *Journal of clinical oncology*. 1998; 2854-2863.
21. Pui Ch, Boyett J, et al. Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology*. 1999, 17: 818-824.

INE  
CENTRO DE INFORMACION  
DOCUMENTACION



## ANEXO 1

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

## DATOS GENERALES:

Nombre: \_\_\_\_\_ Registro: No. de paciente: Sexo (1 Fem / 2 Masc)  Edad(meses)Fecha del Dx (día/mes/año)Hígado (cm/pdrcd)  Bazo (cm/pdrcd):Infiltración a testículo (1=si, 2=no)Infiltración al SNC (1 si /2no): Masa mediastinal (1sí 2no):Clasificación FAB (1 L1 / 2 L2 / 3 L3):Clasificación Inmunofenotípica (1 PreB temprana / 2 PreB / 3 PreB transicional / 4 B. madura / 5 células T / 6 Nula / 7 Indiferenciada):Clasificación de riesgo: (1= habitual, 2=intermedio, 3= alto)Patología asociada (1=si, 2=no) Tipo \_\_\_\_\_

## HALLAZGOS DE LABORATORIO:

Hemoglobina(gr/dl):.  Leucocitos/L:,Plaquetas/L:,Fecha de inicio de tratamiento(día/mes/año)Fecha de remisión (día/mes/año):Evolución (1=RCC, 2 =Cese, 3=recaída temprana, 4=recaída tardía, 5=Muerte, 6=abandono) 

**INP**  
CENTRO DE INFORMACIÓN  
DOCUMENTACIÓN