

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
REPUBLICA DE GUATEMALA, CENTROAMERICA

LEUCEMIA AGUDA EN NIÑOS

TESIS

PRESENTADA A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

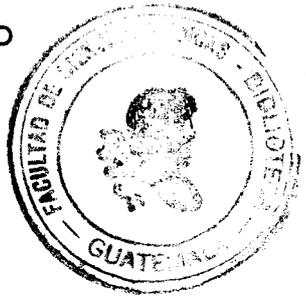
POR

JORGE ANTONIO BARAHONA SORIA

EN EL ACTO DE INVESTIDURA DE

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA
JUNIO DE 1964



PLAN DE TESIS

1. - INTRODUCCION
2. - DEFINICION Y CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD
3. - DISTRIBUCION POR EDADES, SEXO, Y TIPO DE LEUCEMIA. SOBREVIDA.
4. - SINTOMAS Y SIGNOS
5. - ESTUDIO DE LABORATORIO
6. - MICROFOTOGRAFIAS
7. - HALLAZGOS RADIOLOGICOS
8. - DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
9. - COMPLICACIONES
10. - HALLAZGOS ANATOMO-PATOLOGICOS
11. - TRATAMIENTO
12. - GRAFICAS COMPUESTAS DE VARIOS CASOS
13. - CONCLUSIONES
14. - BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

A pesar de que las enfermedades hematológicas-malignas se han considerado como raras en nuestro medio, ha sido sorprendente encontrarse en las salas de los hospitales con casos de esta índole y de manera - no infrecuente.

Las leucemias ó también llamadas leucosis si - guen siendo entidades de pronóstico fatal y de curso - más o menos rápido. En otros países, la incidencia - no es diferente a la nuestra y desde hace 15 años se ha emprendido la batalla contra las leucemias en una forma sistemática, en la que participan gran número - de centros para obtener resultados a corto plazo, ya que el número de niños atendidos es alarmante.

La quimioterapia ha introducido una nueva pauta para el tratamiento de estos niños con resultados - halagadores en el sentido de obtener mejorías clínicas que aunque sean de más ó menos corta duración, ha hecho que estos niños se sientan completamente aliviados y libres de molestias. Existe en la actualidad un número de drogas limitado, en el armamentario terapéutico, pero con las cuales se ha podido aumentar la sobrevivencia de un promedio de 4 meses sin terapia, hasta el de 14 meses cuando son asistidos por estas drogas en combinación con los analgésicos, antibióticos, diversos corpúsculos sanguíneos y radio - terapia.

En nuestro país se cuenta con casi las mismas drogas, pero los recursos hospitalarios son pobres y aún no existe la ayuda económica necesaria para tratar adecuadamente a estos infortunados niños.

Con los adelantos en el campo de la físico-química y con los métodos de experimentación moderna, no está lejano el día en que podamos ver controladas estas enfermedades y talvez, los niños que hoy están siendo tratados, el día de mañana tengan la oportunidad del beneficio de estos conocimientos para que su curación sea definitiva.

II

DEFINICION Y CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD

LEUCEMIA: Es una enfermedad caracterizada por extensa proliferación de las células blancas en los órganos hematopoyéticos con invasión a otros tejidos, de curso fatal, origen desconocido y de duración mas o menos corta.

Se ha dividido en formas agudas y crónicas, dependiendo del tipo de célula predominante, pero tal división es cada vez más difícil debido al empleo de los medicamentos actuales que sostienen una forma aguda de leucemia por un período más largo.

Desde 1949, esta enfermedad se incluye en la lista internacional, como de tipo maligno.

La leucemia aguda se caracteriza por tener un curso espontáneo fatal en 4 meses, o un período menor de tiempo.

No hay una clasificación definida, pero por el predominio del tipo de células y sus características de origen, se divide en:

- Leucemia linfoide Aguda .
- Crónica
- Leucemia granulocítica

Promielocítica aguda
 Mieloide aguda
 crónica
 Leucemia monocítica aguda
 Crónica
 Leucemia eosinofílica

Hay otra variedad de leucemias menos frecuentes como son: Basofílica, Neutrofílica, Megakariocítica, de células plasmáticas, etc.

Según si el crecimiento de las células anormales es rápido, por los cambios metabólicos ocurridos, aparece anemia, trombocitopenia y disminución de células normales. Las células que proliferan en el bazo, dan manifestaciones de hiperesplenismo, agravando la anemia y la trombocitopenia, esto produce serios problemas en el progreso de la enfermedad.

En los niños es frecuente encontrar principalmente una variedad de leucemia linfocítica aguda, en los jóvenes una leucemia mielocítica, en adultos una leucemia granulocítica crónica, y en los viejos una variedad linfocítica crónica.

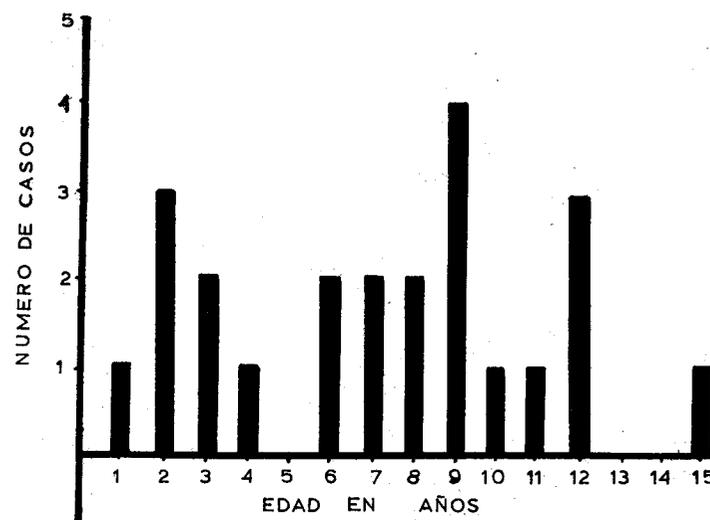
El presente trabajo está basado en el análisis de 23 casos de niños que ingresaron al Hospital Roosevelt en los años comprendidos de 1957 a la presente fecha y que fueron diagnosticados como leucemias agudas. Se tomó en cuenta niños hasta la edad de 15 años y todos, con excepción de uno que se encuentra en fase de remisión de la enfermedad, fallecieron.

III

DISTRIBUCION POR EDADES, SEXOS Y TIPO DE LEUCEMIA. SOBREVIVIDA

La distribución por edades puede observarse en la gráfica (Nº. 1) y hubo dos grupos de niños que mostraron mayor incidencia, una que correspondió a la edad de 2 años y la otra en los niños de 9 años.

DISTRIBUCION POR EDADES



Dado el número escaso de paciente, no debe tomarse en cuenta esta curva como un reflejo de la incidencia de Leucemia aguda en nuestro medio, ya que existen otras instituciones hospitalarias que también atienden a estos pacientes y además no todos los casos son hospitalizados. Las estadísticas de otros países demuestran que la máxima incidencia está entre los 2 y los 5 años de edad.

Con respecto al sexo, 13 pacientes pertenecían al masculino y 10 al femenino; este dato como el de muchas otras estadísticas demuestra que no existe predilección por sexo alguno.

A su ingreso los pacientes fueron clasificados en un 86% como de raza ladina, sin embargo creo que la clasificación no se basó en una correlación étnica-exacta para diferenciar la raza indígena pura, la raza blanca y sus diversas mezclas. En nuestro medio puede observarse que esta enfermedad no selecciona raza o grupo étnico.

En cuanto a la variedad de Leucemia, después de un estudio minucioso de revisión, se encontró la proporción siguiente:

	Casos	Porcentaje
Leucemia Linfoide Aguda	17	74
Leucemia Mieloide Aguda	4	18
Leucemia Promioclítica aguda	1	4
Leucemia aguda no clasificada	1	4

Trece de los niños nacieron en la capital y diez en los departamentos, ocho de ellos ya radicaban en la ciudad desde hacía algún tiempo y de los otros dos, uno fué referido de Quezaltenango y el último de Puerto Barrios.

SOBREVIDA

Se evaluó la sobrevida como el período de tiempo comprendido entre la aparición de los síntomas y la fecha del fallecimiento. A continuación se expone la sobrevida individual:

	NOMBRE	DIAGNOSTICO	SOBREVIDA
1.-	S.G.D.	L.M.A.	15 días
2.-	J.A.B.	L.M.A.	1 mes
3.-	C.L.H.	L.L.A.	1 mes
4.-	D.S.C.	L.L.A.	1 mes
5.-	A.V.G.	L.M.A.	2 meses
6.-	C.G.G.	L.L.A.	2 meses
7.-	C.B.C.	L.L.A.	2 meses
8.-	M.L.S.	L.L.A.	3 meses
9.-	M.F.C.	L.L.A.	4 meses
10.-	S.B.S.	L.L.A.	5 meses
11.-	M.C.P.	L.L.A.	5 meses
12.-	Z.P.S.	L.L.A.	6 meses
13.-	B.P.H.	L.M.A.	6 meses
14.-	V.I.C.	L.L.A.	6 meses
15.-	C.M.O.	L.L.A.	7 meses
16.-	J.M.M.	L.A.	8 meses
17.-	L.L.A.	L.L.A.	9 meses
18.-	J.A.M.	L.L.A.	12 meses
19.-	V.M.M.	L.L.A.	17 meses

En resumen, el promedio de sobrevivencia fué de 5 meses. Ocho niños fallecieron dentro de los primeros tres meses; ocho fallecieron dentro de los 3 y los 6 meses; cuatro fallecieron dentro de los 6 a los 12 meses y únicamente un caso sobrevivió 17 meses. El caso del niño M.E.C.R. es el único que sobrevive hasta la fecha, y se encuentra en estado de remisión-completa a los 3 meses de iniciados los síntomas.

IV

SINTOMAS Y SIGNOS

SINTOMATOLOGIA:

Las manifestaciones clínicas son similares y no hay mucha diferencia cualquiera que sea el tipo de célula leucémica que predomine.

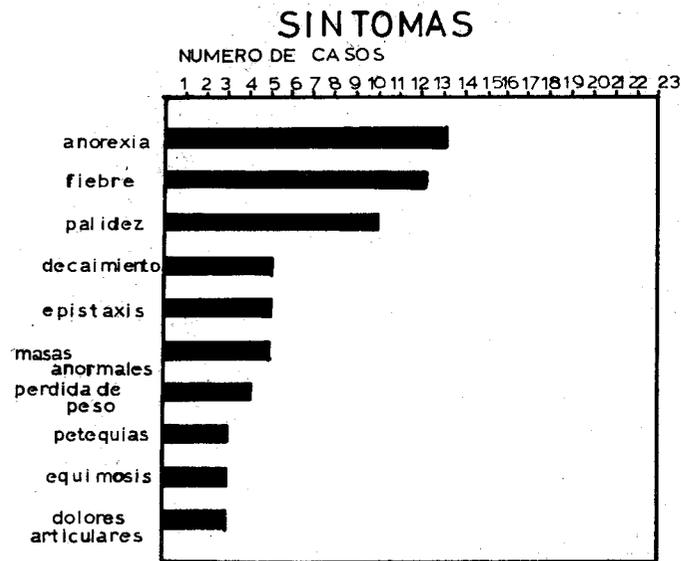
El comienzo de la enfermedad es insidioso y frecuentemente con signos de localización que oscurecen la naturaleza sistémica de esta enfermedad

Frecuentemente se presentan los niños: pálidos, anorecticos, irritables, con dolor abdominal y males general. Otros pacientes tienen febrículas persistentes de carácter intermitente que son inexplicables o se le achacan a una infección de la garganta. En otros, puede presentarse como fiebre elevada y un cuadro de infección respiratoria que no cede en la forma esperada. Existe aun otro grupo de pacientes que presentan manifestaciones hemorrágicas como epistaxis, gingivorragia y tendencia a "moretearse" fácilmente.

Cuando la enfermedad ha avanzado, o se presenta de una manera fulminante, se presentan con dolores articulares, dolor de huesos o con síntomas por infiltración de vísceras o de carácter neurológico.

En la gráfica (N°2) podemos observar gráficamente la incidencia de los síntomas que presentaron los

pacientes de este estudio .



SIGNOS :

Inicialmente los pacientes presentan por lo general adenopatía generalizada, que puede ser mas manifiesta en la región cervical. El hígado y el bazo pueden estar grandemente aumentados de tamaño. El tamaño de los órganos linfoides fluctúa durante el curso del tratamiento y sirven de gran ayuda para la evaluación periódica del paciente.

La fiebre es un signo casi constante ya sea al inicio de la enfermedad o en el transcurso de ella y en lugares donde se ha investigado su causa, se ha podido demostrar que existe relación directa con infecciones tanto virales como bacterianas en un 75% de los casos. Anteriormente se creía que la fiebre era unicamente una de las manifestaciones del metabolismo celular aumentado en estas enfermedades proliferativas, como sucede también con los linfomas.

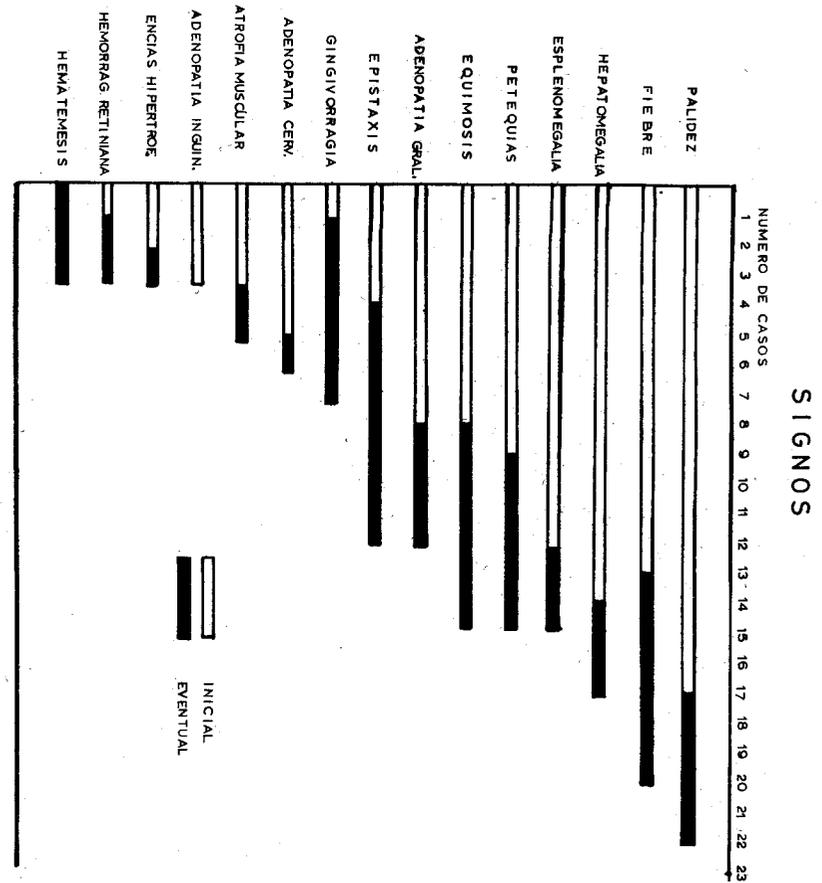
Las manifestaciones hemorrágicas son secundarias a la trombocitopenia existente, y pueden ser de caracter leve como las equimosis y petequias, o ser graves como en el caso de la hemorragia del tracto gastrointestinal, hematurias, hemotórax y en raras ocasiones en el sistema nervioso central. En algunos casos pueden ser secundarias a la toxicidad de las drogas sobre la médula ósea y depresora de la trombopoiesis, razón por la cual estas deben ser administradas con una vigilancia estrecha, ya que también la toxicidad puede producir la muerte o complicaciones graves.

Signos de artritis se presentaron (Ver gráfica compuesta N° 5 M.C.R.) en una niña de 11 años de edad que tenía dos meses de evolución. Por la inmovilidad prolongada debido al dolor de las rodillas, codos, muñecas y tobillos, también se observó hipotrofia muscular marcada. Estos signos son los que fácilmente orientan hacia el diagnóstico de artritis reumatoidea, y si se llegara a escuchar soplos cardíacos, hacia el de fiebre reumática.

Unicamente en un caso se presentó exoftalmos unilateral y el diagnóstico de retinoblastoma se entre-

tuvo durante largo tiempo y no fué sino hasta después de la enucleación y el estudio anatómo-patológico, - que se llegó al diagnóstico de leucemia. Este es un caso de cloroma, localizado en el tejido retro-ocular.

En la gráfica N° 3 se pueden apreciar los signos presentados inicialmente (a su primer ingreso) y también los observados durante el curso de la enfermedad. Es preciso hacer notar que muchos de los signos no se llegaron a observar eventualmente en la mayoría de los casos como generalmente sucede y se debe a que los padre exigieron el egreso.



Por último hay una serie de enfermedades que deben descartarse como, el Linfoma, el síndrome de Banti, paludismo, cuadros inflamatorios agudos, - etcétera.

V

ESTUDIO DE LABORATORIO

DATOS DE LABORATORIO:

La observación de formas inmaduras en un frote periférico es fácil de hacer cuando ya se sabe que el paciente padece de esta enfermedad; sin embargo, cuando se ha sospechado clínicamente y el frote es interpretado por personal técnico no especializado, es posible confundir las células blásticas con linfocitos atípicos y otras células. Es probable que muchos de los casos presentes hayan tenido células inmaduras en la sangre periférica inicialmente, pero pasaron desapercibidos y en algunos casos ignorados por falta de experiencia. No fué posible, sin embargo, valorar los frotos retrospectivamente para llegar a esta conclusión, pero creo que el frote periférico bien evaluado, nos da datos valiosos evitando exámenes complementarios.

El diagnóstico de leucemia fué hecho por la observación del frote periférico en 52% de los casos y por estudio de médula ósea después de la sospecha clínica o por hallazgos radiológicos compatibles con esta entidad en 43%.

El recuento de plaquetas fué practicado con irregularidad, pero siempre con la técnica del contraste de fases y sí tiene valor estadístico, a pesar de que

injustamente se le haya quitado el crédito que merece. Todos los pacientes presentaron recuento de plaquetas bajos, con cifras de menos de $100,000 \times \text{mm}^3$.

El estudio de médula ósea fué interpretado por varias personas y en algunas ocasiones hubo discrepancia de opinión; sin embargo, todos los especímenes fueron revisados de nuevo al efectuar este estudio. El diagnóstico morfológico específico es difícil de hacer en muchas ocasiones y es por ello que actualmente se utilizan técnicas complementarias de carácter histoquímico y biológico como por ejemplo: la coloración de fosfatasa alcalina, de peroxidasa y el estudio de cromosomas, etc., etc., para llegar a concluir en un diagnóstico más preciso.

Los frotos estudiados son producto de aspiración de médula ósea de la cresta ilíaca y en algunos casos, del hueso esternal. Únicamente se usó la coloración de Wright para la preparación de las láminas.

El material de autopsia disponible, también fué revisado, sobre todo aquellos casos en que había discrepancia diagnóstica y para la observación de hallazgos post mortem.

A continuación se observará los resultados obtenidos inicialmente en sangre periférica:

Leucemia Linfoide

	Casos:
a) Leucocitos hasta 5,000	5
Leucocitos hasta 15,000	5
Leucocitos hasta 20-50000	4

Leucocitos más de 50,000 3 Total17

b) Plaquetas menos de 50,000 8
Plaquetas más de 50,000 5 Total13

c) Blastos 7 " 7

Leucemia Mieloide

a) Leucocitos hasta 15,000 1
Leucocitos de 20-5000 1
Leucocitos más de 50,000 1 Total 3

b) Plaquetas menos de 50,000 1 "1

c) Blastos 1 "1

Leucemia Promielocítica

a) Leucocitos hasta 50,000 1 " 1

HEMOGLOBINA:

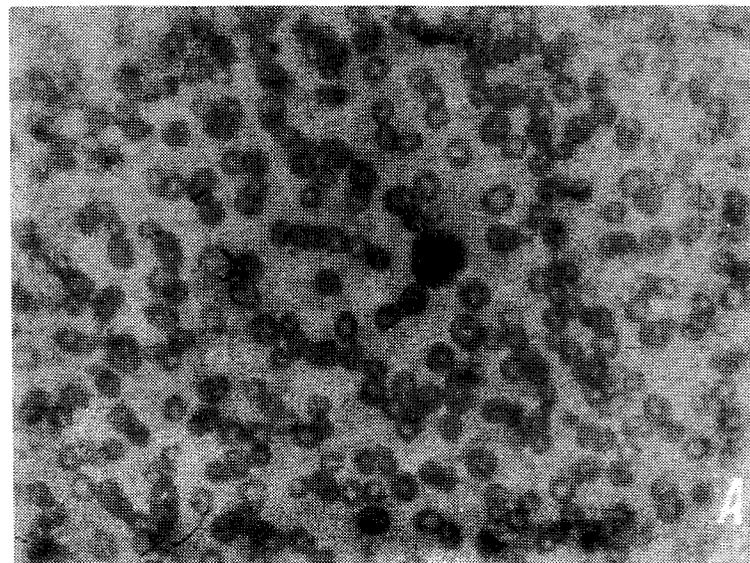
El examen se efectuó inicialmente en todos los pacientes, encontrándose en veinte de ellos (87%), - un valor de hemoglobina menor de diez gramos % y por arriba de diez gramos % únicamente en tres casos- (13%)

MEDULA OSEA:

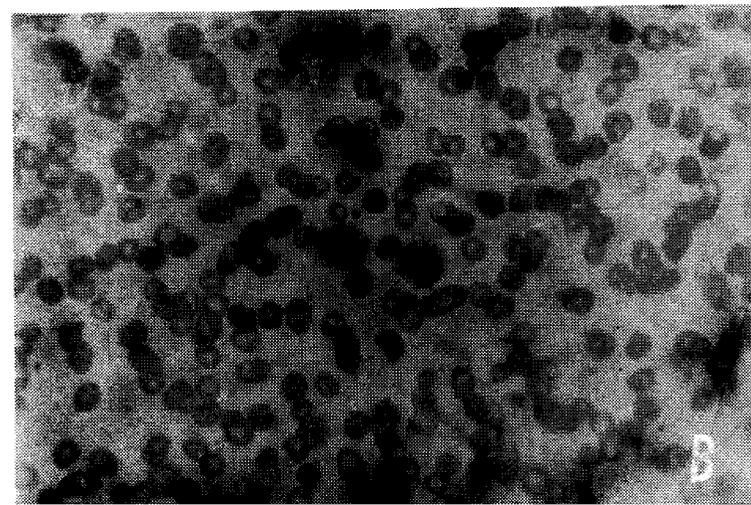
En 18 pacientes (78%) se practicó estudio de médula ósea encontrando células blásticas en 17 de ellos. Se hizo el diagnóstico de leucemia aguda linfóide en 13 pacientes; leucemia mieloide en 2 y de leucemia promielocítica en 1 de ellos, y no se pudo clasificar el tipo de leucemia en uno de los casos. Una médula fué informada normal por encontrarse el paciente en fase de remisión cuando se practicó este examen, y no se hizo al inicio del tratamiento.

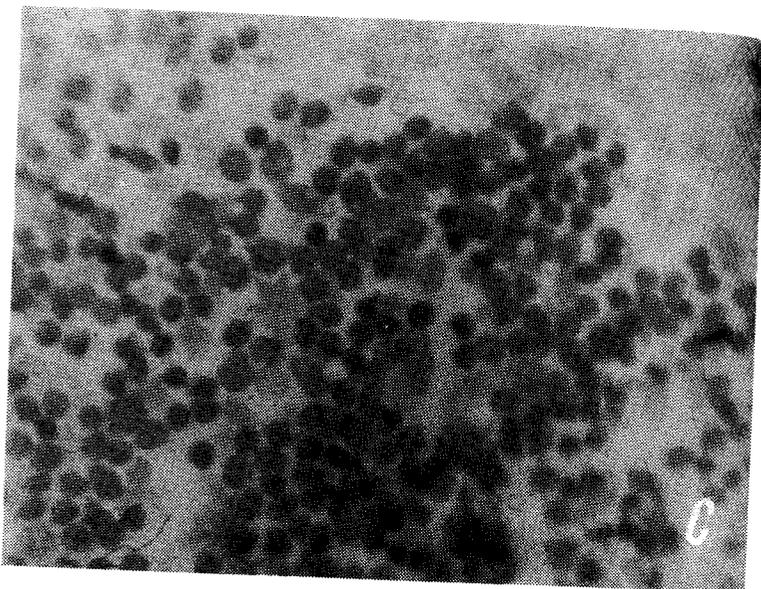
VI

MICROFOTOGRAFIAS

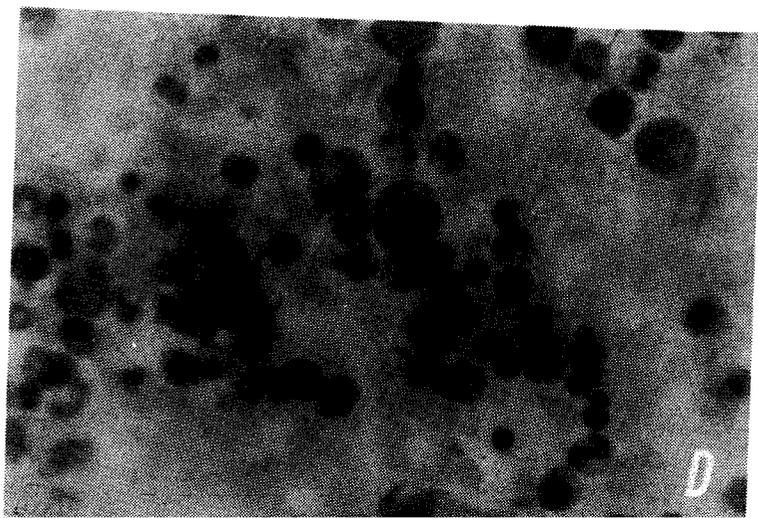


Caso M. G. H. 8 años. Microfotografías de sangre periférica. Se pueden observar algunos mieloblastos.





Caso M. E. C. R. 2 a 7 m. Microfotografías
de médula ósea (C) Linfoblastos típicos, -
(D) Médula ósea normal en el mismo paciente -
después de tratamiento.



VII

HALLAZGOS RADIOLOGICOS

De los 23 casos estudiados, 19 tenían estudio radiográfico pero no necesariamente dirigido a la búsqueda de lesiones óseas, sino para determinar algún proceso infeccioso.

En los adultos es menos frecuente observar los cambios óseos, ya que ellos tienen mayor cantidad de médula amarilla que puede ser sustituida por las células leucémicas antes que ocurran cambios óseos. En los niños aún no hay suficiente médula amarilla y es por ello que ocurren cambios que pueden ser observados radiográficamente.

La infiltración ósea se manifiesta por bandas transversales de menor densidad, osteólisis y elevación perióstica conformación de nuevo hueso.

Comunmente se puede observar múltiples áreas de destrucción y formación en diferentes sitios. Las lesiones están presentes en un 50 a 70% de los casos y una importante característica diagnóstica es la zona de radiolucencia en la parte proximal de la metáfisis de los huesos largos y generalmente está más manifiesta en las regiones de mayor crecimiento como: la parte distal del fémur, tibia, radio y cúbito en orden decreciente de frecuencia.

En resumen, los cambios radiológicos observados son:

1°) Osteoporosis; 2°) Líneas transversales de menor densidad; 3°) Bandas radiolucidas; 4°) Lesiones osteolíticas; 5°) Adelgazamiento cortical y destrucción; 6°) Infiltraciones leucémicas y hemorragia y, --
7°) Elevación del Periostio.

En la Tabla N°1 se apreciarán los hallazgos radiológicos observados en los pacientes de este estudio, y se expone por separado cada hueso ó grupo de huesos y órganos en particular. Arbitrariamente se hizo una división de los hallazgos iniciales que fueron los encontrados durante los primeros tres meses a -- raíz del comienzo de los síntomas, y los tardíos cuando la enfermedad tenía una duración mayor. Únicamente en seis casos no se encontró alteraciones, pero cabe decir que tampoco se hizo un estudio completo en cada caso.

La explicación del porqué la mayor incidencia de lesiones fué la observada en las costillas, es porque la placa de tórax era la que con mayor frecuencia se había pedido.

La hepato-esplenomegalia era obvia, por el examen radiológico en la mayoría de los casos.

Únicamente en un caso, la radiografía del cráneo demostró lesiones de desmineralización y en otro caso se observó cambios artríticos a nivel de la rodilla.

En tres casos se encontró fracturas patológicas

probablemente secundarias a la desmineralización, agravada con la administración de corticosteroides.

Es interesante hacer notar, que una placa simple de tórax una niña de 11 años (M.C.P.) con sospecha de anemia aplásica, sugirió el diagnóstico de leucemia aguda por las lesiones características que presentaba en las costillas y el estudio de médula ósea, lo confirmó más tarde.

Tabla N°1

HALLAZGOS RADIOLOGICOS

Número de Casos
INICIALES TARDIOS

DESMINERALIZACION

Generalizada	1	2
Cráneo	1	-
Metáfisis de fémur	1	3
Tibia	1	2
Húmero	2	3
Radio	2	2
Hombro	2	3
Peroné	-	2
Pelvis	2	3
Carpó	1	-
Epifisis de huesos cortos	1	-
Tarso	-	1
Metacarpo	-	-
Columna vertebral	3	3
Costillas	5	3
CORTEZA OSEA ERODADA	3	4
ELEVACION DEL PERIOSTIO	2	4
FRACTURAS PATOLOGICAS (columna vertebral, húmero y tibia)1		2
DESMINERALIZACION MODE- RADA O LEVE	1	-
OSTEOSCLEROSIS	1	3
CARDIOMEGALIA	1	-
RIÑONES: aumentados de tamaño	-	-
ZONAS DE MENOR DENSIDAD	1	2
AREAS DE RAREFACCION - QUISTICA	-	1
ARTRITIS LEUCEMIA (rodilla)	1	-
PLACAS NORMALES	3	3

(continuación Tabla N° 1)

ESTUDIO RADIOLOGICO EN
LOS 3 PRIMEROS MESES 15
ESTUDIO RADIOLOGICO DES-
PUES DE LOS 3 PRIMEROS ME-
SES7

Casos de Leucemia Linfoide Aguda	14
" " " Mieloide Aguda	3
" " " Promielocítica Aguda.....	1
" " " Aguda	1
TOTAL	19

VIII

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

No podemos estar seguros de dar un diagnóstico exacto de leucemia aguda, si después de una sospecha clínica, no la confirmamos con frote periférico y estudio de la médula ósea. Puede confundirse esta enfermedad con varios cuadros hematológicos; como -- primera posibilidad debemos tomar en cuenta los cambios de los leucocitos que ocurren normalmente en los niños; muchas veces una linfocitosis que es normal en el primer año de vida y el aumento de los ganglios -- linfáticos que gran número de niños presenta, puede hacer pensar en leucemia. En la Púrpura trombocitopénica idiopática, por las petequias, y otras manifestaciones hemorrágicas, es necesario diferenciar con el estudio de médula ósea; los megakariocitos están inmaduros y la maduración de células blancas y rojas está normal. Con la enfermedad de Hodgkin la biopsia ganglionar y la médula ósea pueden hacer la diferenciación. Con la Anemia aplásica, pero en este caso, no encontraríamos células inmaduras, sin embargo, existen cuadros preleucémicos caracterizados por aplasia medular. El Neuroblastoma puede darnos confusión al encontrar tipos de células inmaduras en médula ósea, pero sí es posible hacer una diferenciación entre las dos entidades, sobre todo por el curso clínico y cuando se observe pseudorosetas en la médula ósea, muy sugestivas de neuroblastoma. Para la Mononucleosis infecciosa tomaremos en cuenta que la anemia y la

trombocitopenia no son prominentes. Es posible reconocer las células mononucleares y además existen pruebas serológica. Puede haber Linfocitosis aguda-infecciosa que simule leucemia, pero la observación clínica y el estudio de médula ósea nos diferencian a los dos cuadros.

La fiebre reumática y la artritis reumatoidea -- muchas veces son confundidas por presentar síntomas similares. Las reacciones leucemoides que por lo general están asociadas a una infección, nos inducen a error muchas veces, pero existen métodos histoquímicos que nos ayudan a dilucidar el diagnóstico.

IX

COMPLICACIONES

En el curso de la enfermedad se pudo observar -- en todos los casos, enfermedades infecciosas intercurrentes con la siguiente frecuencia: Infección respiratoria superior, amigdalitis, bronquitis, bronconeumonía, otitis media supurada, piodermis, varicela, moniliasis y algunas micosis pulmonares que no se sospecharon clínicamente.

Una de las enfermedades intercurrentes más severas y de pronóstico fatal a corto plazo, es la varicela. En varias ocasiones se han publicado los efectos de esta combinación, y las razones exactas aun no están claras. Se conocen algunos aspectos inmunológicos de pacientes leucémicos bajo tratamiento de esteroides. Experimentalmente se ha comprobado un defecto o deficiencia en la producción de anticuerpos-específicos contra los polisacáridos capsulares I y II del Pneumococo y también contra los antígenos Vi.

Es posible que los antimetabolitos y esteroides tengan un efecto supresor de la inmunidad contra muchos agentes infecciosos, (incluyendo la varicela) -- ya que antes de que estos se utilizaran en el tratamiento, no se habían reportado las serias complicaciones hoy evidentes. Un ejemplo típico de esto es el caso del niño (C.A.B.C.) con diagnóstico de leucemia aguda de dos meses de evolución y quince días de trata --

miento con corticosteroides; presentó varicela y el curso fué fatal en dos días.

La trombocitopenia secundaria a la invasión de la médula ósea, y en alguna ocasiones secundaria a los efectos tóxicos de las drogas administradas, producen las diversas manifestaciones hemorrágicas que además de ser desagradables, son incómodas para el paciente y agravan la ansiedad de los infortunados padres. Estas hemorragias pueden llegar a ser mortales si no se controlan con el uso de sangre fresca y plaquetas, y en algunas ocasiones con el ACTH y corticosteroides.

En los casos de sobrevida prolongada y en aquellos que se encuentran en remisión completa de la enfermedad, se presentan signos neurológicos como: vómitos, cefalea, rigidez de la nuca, paresia o parálisis de nervios craneales y, son secundarios a la infiltración de las meninges y tejidos subyacentes, por células leucémicas.

En el presente trabajo, unicamente en un caso (V.C.C.) se sospechó y comprobó este diagnóstico al examinarse el líquido céfalo-raquídeo.

X

HALLAZGOS ANATOMO-PATOLOGICOS

En el presente estudio, revisé once protocolos de autopsias y las láminas histológicas correspondientes. De los 23 niños, doce fallecieron el hospital; seis correspondientes a leucemia linfóide aguda; cuatro con el diagnóstico de leucemia mieloide aguda y uno con leucemia aguda no clasificada.

En las autopsias de leucemia linfóide, predominó el infiltrado de células blásticas en médula ósea, ganglios linfáticos, bazo, hígado, riñón, testículo y en menor proporción glándula submaxilar, parótidas, páncreas y tracto gastrointestinal.

En el caso de leucemia aguda no clasificada, los hallazgos no difirieron de los anteriores.

Las autopsias en niños con leucemia mieloide aguda, revelaron lo siguiente: infiltrado en médula ósea, hígado, bazo, ganglios linfáticos y en menor frecuencia los riñones, cerebro, pulmón, corazón, tracto gastrointestinal, ovario y músculo.

La hemorragia generalizada se observó en diez de los once casos autopsiados. En cuatro de estos niños se encontró además infección sobreagregada: bronconeumonía, micosis pulmonar (probable aspergilosis), neumonía lobar. Un caso muy interesante es

el del niño que presentó varicela estando bajo tratamiento de corticosteroides y en la autopsia observamos lo siguiente: embolias bacterianas difusas (septicemia) y además infiltración por células con corpúsculos de inclusión intranucleares en hígado, bazo y riñón; estos hallazgos son los que se observan en los casos de Varicela en pacientes con depresión inmunológica.

XI

TRATAMIENTO

El objetivo de la terapéutica en los pacientes con leucemia es la erradicación del proceso leucémico de la sangre y de los tejidos, con la restauración de una hemopoyesis normal.

Hasta la fecha no se ha descubierto un agente ó método curativo que controle la enfermedad en una forma permanente.

A pesar de que es una entidad invariablemente fatal, adelantos substanciales se han hecho en producir la remisión y prolongar la vida, especialmente en las leucemias agudas de los niños.

Los principales agentes terapéuticos usados actualmente son los siguientes:

1. Agentes Quimioterapéuticos

a) Antimetabolitos

1. Antagonistas del ácido fólico.
 - a) Aminopterin
 - b) Ametopterin (metotrexate)
2. Antagonistas de las purinas
 - a) 6-Mercapto Purina (purinethol)
 - b) 6-Mercapto Uridina
 - c) D.O.N. y azaserina

3. Antagonistas de las pirimidinas
 - a) 6-Azauracilo
2. Agentes Citotóxicos
 - a) Irradiación
 - b) Ciclofosfamida
 - c) Uracilo-mostaza
 - d) Azetepa
 - e) Busulfan (myleran)
3. Agentes Hormonales
 - a) A.C.T.H.
 - b) Cortisona, Hidrocortisona, prednisona, prednisolona
 - c) Triamcinolona, Metilprednisolona, dexametasona, betametasona.
4. Productos Naturales (Vinca Rosae)
 - a) Vincristine, (oncovin)
5. Tratamiento de Soporte
 - a) Transfusiones
 - b) Antibióticos
 - c) Analgésicos

Está bien establecido que compuestos relacionados estructuralmente, pueden ser biológicamente antagonistas y este es el principio de cada acción de los antimetabolitos. En el caso particular de los compuestos usados en la leucemia, éstos difieren muy ligeramente de una vitamina, de algún aminoácido ó de un



precursor del ácido nucléico y al competir con los sistemas enzimáticos, bloquean la síntesis del ácido nucléico.

Entre los antagonistas del ácido fólico, el ametofterin es el más usado y con buenos resultados. La dosis usual en niños varía entre 1.25 a 5 mg. diarios. Para que se produzca una remisión generalmente se requiere un período de tres a ocho semanas. Una buena respuesta clínica y hematológica se observa en 30 a 50% de los casos. Una vez producida la remisión, la terapia se continúa ajustando una dosis de mantenimiento. Es interesante observar que en niños puede mantenerse la terapia con metotrexate por períodos prolongados y mantener un buen estado de salud a pesar de sólo haber remisión parcial hematológica. Esta droga es la de elección para administrarse intratecalmente en casos de infiltración leucémica de las meninges, ya que la droga administrada por vía oral no atraviesa la barrera meníngea.

Los efectos tóxicos pueden manifestarse como dolores abdominales, pérdida del apetito, ulceraciones de la boca y del tracto gastrointestinal, erupciones cutáneas y aplasia o hipoplasia de la médula ósea. Existe una transformación megaloblastica de la médula ósea y sangre periférica por deficiencia del ácido fólico.

Entre los antagonistas de las purinas es la 6-mercaptopurina la empleada con más éxito. La droga interfiere con la incorporación de purinas al ácido nucléico, en cambio los antifólicos interfieren con la síntesis de purinas y pirimidinas que van a intervenir en la formación del ácido nucléico. La dosis usual -

es de 2.5 mg. por Kg. de peso corporal. Esta droga tiene un efecto leucopénico que se manifiesta en 7 a 10 días después de comenzada su administración, en cambio los beneficios máximos se observan después de tres u ocho semanas.

En pacientes con leucocitosis elevada se produce hiperuricemia e insuficiencia renal cuando el descenso del número de glóbulos blancos circulantes es brusco. Buena respuesta clínica y hematológica ocurre en aproximadamente 50% de los casos. La dosis deberá ajustarse de acuerdo con el recuento de glóbulos blancos y el grado de infiltración de la médula ósea. Los efectos tóxicos son casi exclusivamente hematológicos, con leucopenia marcada y aplasia medular.

Los agentes citotóxicos actúan directamente sobre el ácido nucléico ya formado. La irradiación es de gran ayuda en la leucemia aguda de los niños cuando existen signos de compresión por infiltración de vísceras u órganos (meninges, testículos, hígado, etc) ó cuando existe dolor refractario a los analgésicos más potentes; especialmente para los dolores de tipo óseo.

Entre los derivados de la mostaza nitrogenada la ciclofosfamida (Endoxan) ha producido remisiones clínicas y hematológicas en 30% de los casos, aun cuando los pacientes no hayan respondido previamente a los antimetabolitos clásicos. Los efectos secundarios son mínimos y se usan a la dosis de 2 mg. por kilo de peso corporal por día.

Los agentes hormonales tienen gran aplicación-

en el tratamiento de la leucemia aguda de tipo linfocítica en la niñez. El porcentaje de remisiones obtenidas oscila entre 50 y 75% y contrastando con los agentes anteriores que requieren de tres a ocho semanas para producir una respuesta satisfactoria, ellos actúan rápidamente produciendo mejorías clínicas en pocos días y las remisiones completas se observan en un período de tres a cuatro semanas.

Una vez inducida la remisión, se reduce gradualmente la dosis hasta omitirla y no hay necesidad de dosis de mantenimiento. Las remisiones generalmente son cortas y es por ello que se aconseja continuar una terapéutica de mantenimiento con alguno de los antimetabolitos. La tendencia actual es de usar los esteroides únicamente cuando el estado general del paciente es precario y hay manifestaciones hemorrágicas. En los casos de recurrencia y cuando hay hemorragia siempre es recomendable su uso, ya que por el efecto protector de la pared vascular, mejora rápidamente al paciente. Las dosis son variables y se usan de acuerdo con la respuesta clínica o hematológica; sin embargo, se siguen algunos principios: el ACTH endovenoso se usa a la dosis de 20 unidades diarias y si es intramuscular, de 60 a 120 unidades por día; la cortisona: 200 mg. diarios; hidrocortisona: 100 mg. diarios. La prednisona es la droga preferida de muchas autoridades y la dosis usual es de 1 a 2 mg. por Kg. de peso por día. El resto de los corticosteroides se usan en las dosis equivalentes a la de la prednisona. En general la preferencia depende del tipo de droga que uno esté acostumbrado a usar y conozca bien sus efectos secundarios. Algunos autores recomiendan las dosis masivas, es decir de 0.5 a 1 gm. de prednisona o su equivalente diariamente, en aque-

Los casos refractarios y en los casos terminales, -- pues las repuestas han sido halagadoras, aunque por un período temporal.

La adición más reciente al armamentario de la quimioterapia antileucémica es la VINCRISTINA (Oncovin), un alcaloide derivado de la planta vinca rosae, que administrado endovenosamente ha producido hasta un 40 ó 50% de remisiones en los casos, incluyendo casos terminales. Su acción es probablemente la de inhibir la reproducción celular a nivel de la anafase, - pero aún está investigándose el mecanismo biológico. Los efectos tóxicos son muy severos: alopecia, dolor abdominal, distrofia muscular y parálisis de ramas - nerviosas centrales y periféricas.

En el análisis de los casos estudiados representado en forma gráfica (Tabla N° 2) se puede apreciar - que únicamente un pequeño número de casos recibió - tratamiento adecuado y por consiguiente el número de respuestas satisfactorias es reducido.- Se consideró inadecuado el tratamiento cuando la dosis fué insuficiente o el período de tiempo que se suministró la --- droga fué corto como para concluir que no había dado - resultado. En muchos casos los padres solicitaron el egreso de sus niños cuando se les informó del diagnóstico de la enfermedad y no se logró convencerlos de la filosofía del tratamiento al enterarse del pronóstico -- fatal que implica esta entidad.

La sobrevivencia de los pacientes estudiados que también puede apreciarse en la Tabla N°2 fué sumamente corta: 5 meses. Un paciente únicamente duró - 15 días y el de mayor sobrevivencia fué de 17 meses.

La cortedad de la sobrevivencia puede ser consecutiva a varios factores:

- 1°) Pocos recursos terapéuticos específicos y falta de elementos para el tratamiento de soporte, como son las transfusiones de sangre fresca para combatir las hemorragias severas.
- 2°) La infección intercurrente y focos de contagio - frecuentes en nuestro medio, añadido a la alta - rada defensa inmunológica, y
- 3°) Por la poca experiencia, orientación y diferente filosofía de las personas tratantes ante esta - ingrata enfermedad.

TABLA N° 2

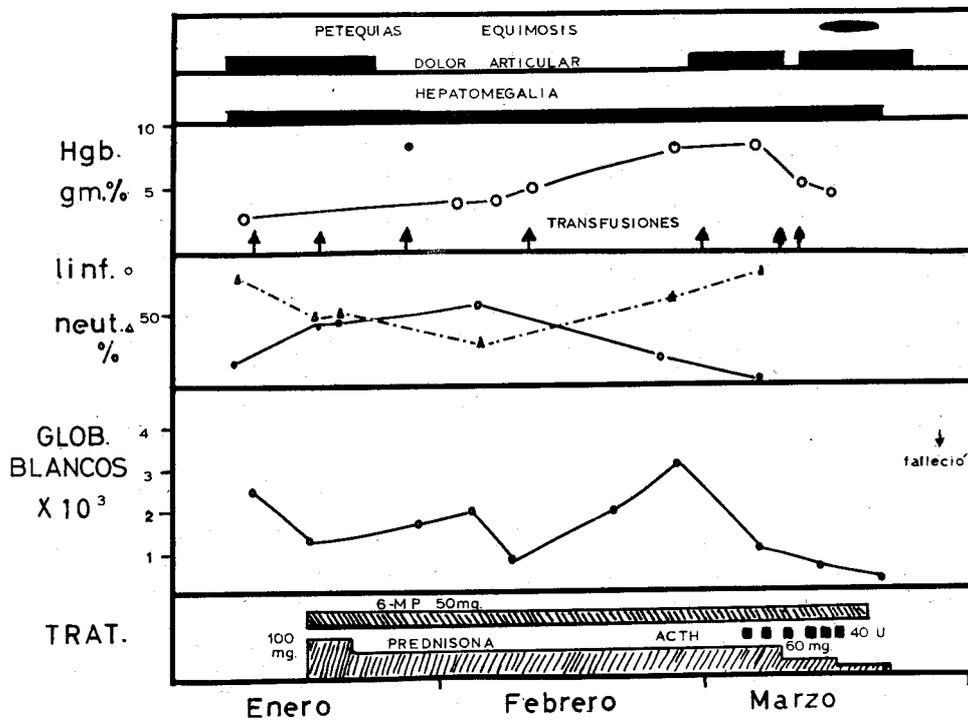
No	NOMBRE	EDAD EN AÑOS	SEXO	DIAGNOSTICO	MEDICAMENTOS	DOSIS AL DIA EN DIAS	RESULTADOS		TRATAMIENTO	SOPORTE VITAL EN HORAS	Resultados de la Biopsia
							REMIISION TOTAL	TOTAL			
1	J.F.A.M.	10	♂	L. LINFOIDE A.	PREDNISONA M.T.X.	30 mg 25 " 10 "	+	A	12	-	
2	V.R.M.M.	4	♂	L. LINFOIDE A.	PREDNISONA 6 M.P. M.T.X.	20 " 210 375 " 350 25 " 150	+	A	17	+	
3	S.L.B.S.	2	♀	L. LINFOIDE A.	PREDNISONA	8 " 30	+	I	5	-	
4	M.F.C.	8	♂	L. LINFOIDE A.	PREDNISONA A.C.T.H.	15 " 30 90 Unid. 10	+	I	4	-	
5	J.L.M.M.	7	♂	L. AGUDA No C.	PREDNISONA	20 mg 40	+	I	8	-	
6	M.J.C.O.	12	♀	L. LINFOIDE A.	PREDNISONA	20 " 4	+	I	> 9	-	
7	J.A.A.B.	9	♂	L. MIELOIDE A.	PREDNISONA	30 " 4	+	I	1	+	
8	S.G.D.	2	♀	L. MIELOIDE A.	DEXAMETASONA	0.8 " 4	+	I	1/2	+	
9	A.V.G.	9	♀	L. MIELOIDE A.	NINGUNO			I	2	+	
10	J.H.B.N.	15	♂	L. LINFOIDE A.	M.T.X.	1 " 10	+	I	3	+	
11	C.O.G.	6	♂	L. LINFOIDE A.	PREDNISONA	5 " 10	+	I	2	+	
12	M.L.S.	7	♀	L. LINFOIDE A.	PREDNISONA	20 " 10	+	I	> 3	+	
13	Z.P.S.	6	♀	L. LINFOIDE A.	PREDNISONA	10 " 7	+	I	6	-	
14	B.P.H.	10	♂	L. MIELOIDE A.	6 M.P.	90 " 20	+	A	6	-	
15	C.B.C.	3	♂	L. LINFOIDE A.	DEXAMETASONA	6.4 " 15	+	I	2	+	
16	A.L.M.C.	3	♀	L. LINFOIDE A.	PREDNISONA M.T.X.	40 " 30 25 " 20	+	A	9	-	
17	C.A.L.H.	12	♂	L. LINFOIDE A.	PREDNISONA	40 " 9	+	I	1	+	
18	D.L.S.C.	11	♀	L. LINFOIDE A.	PREDNISONA	40 " 10	+	I	1	+	
19	M.J.G.M.	8	♀	L. PROMIEL. A.	PREDNISONA 6 M.P.	60 " 60 57.5 " 45	+	A	> 5	-	
20	M.C.P.	12	♀	L. LINFOIDE A.	PREDNISONA 6 M.P.	60 " 60 50 " 40	+	A	5	-	
21	C.M.R.D.	9	♂	L. LINFOIDE A.	PREDNISONA 6 M.P. M.T.X.	60 " 100 5075 " 50 50 " 50	+	A	7	+	
22	M.E.C.R.	2	♂	L. LINFOIDE A.	PREDNISONA M.T.X.	40 " 45 2.5 " 40	+	A		+	
23	V.I.C.C.	1	♂	L. LINFOIDE A.	PREDNISONA 6 M.P.	60 " 30 12.5 "	+	A	6	-	

Para una mejor ilustración del curso clínico, -- datos de laboratorio y tratamiento de la leucemia aguda, se presentan en gráficas compuestas, cuatro de los casos más recientemente estudiados en el Hospital Roosevelt.

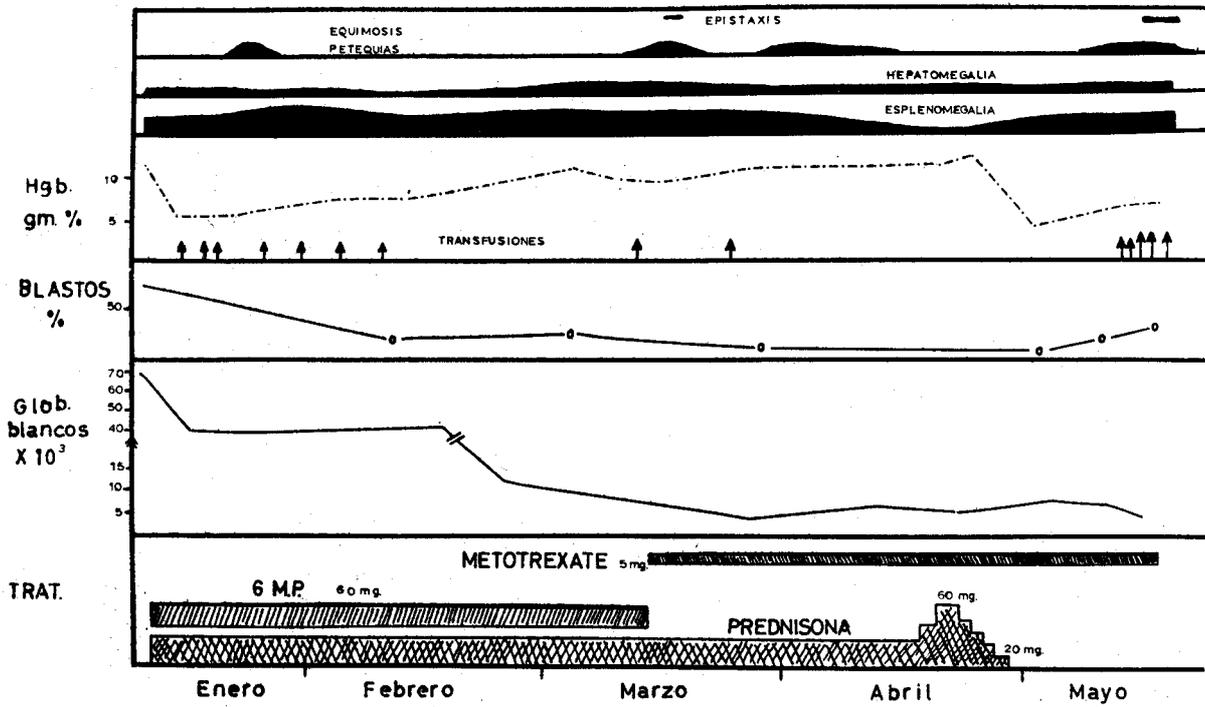
M.C.P. 11 años ♀

1964

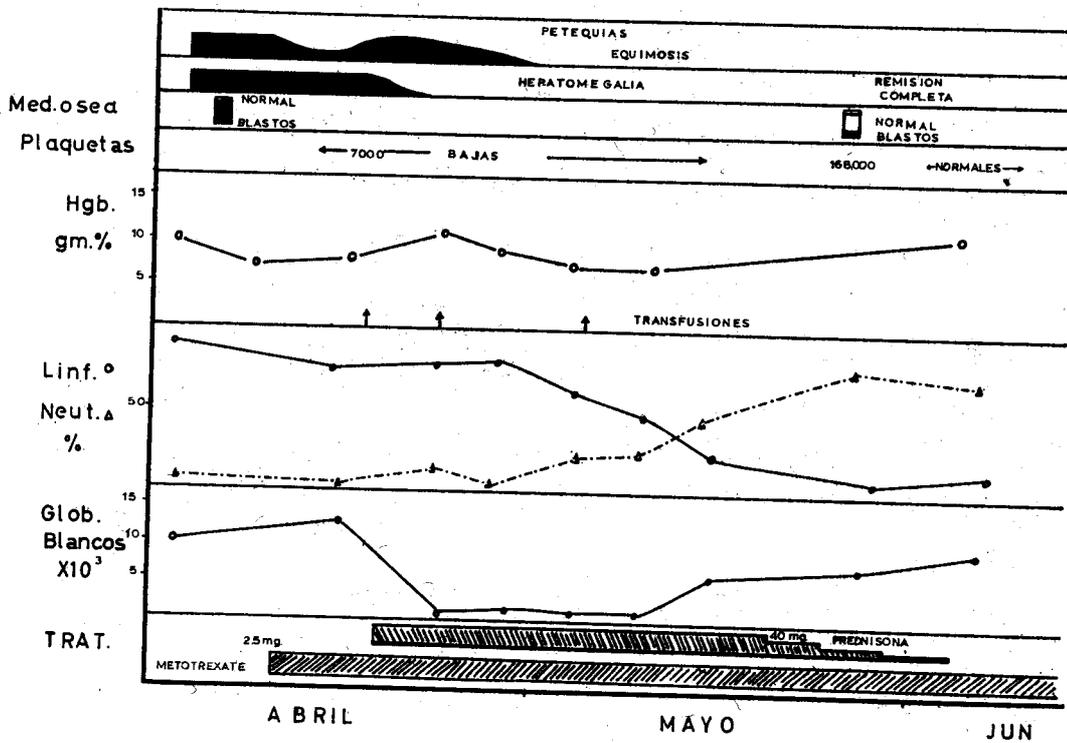
L.L.A.



C.M.O. ♂ 9 años
L.L.A.



M.E.C.R. d 2a. 7 m
 L.L.A.
 1964



XIII

CONCLUSIONES

1. Se estudiaron 23 casos de niños con leucemia aguda de los años comprendidos de Diciembre - 1957, hasta la presente fecha.
2. A pesar de considerarse como una enfermedad rara en nuestro medio, se observó un promedio de aproximadamente cuatro pacientes con leucemia por año.
3. No existe predilección por raza o sexo determinado.
4. Hubo dos grupos de niños que mostraron una mayor incidencia por edades, uno a los dos años y otro a los nueve años.
5. Los hallazgos físicos y de laboratorio no difieren de los de otros países.
6. Las complicaciones más frecuentes y que generalmente conducen a la muerte, fueron: las infecciones bacterianas, micóticas y virales; en segundo lugar las hemorragias generalizadas secundarias a la trombocitopenia. Esta última complicación fué la causa de muerte en el 95% de los casos.
7. Muy pocos casos fueron tratados intensivamente con las drogas de elección y con dosis adecuadas, por lo que se observó una baja incidencia de remisiones y una sobrevida corta.

8. Con las drogas actuales y utilizadas de manera adecuada, es posible obtener un alto porcentaje de remisiones, aliviándolos completamente de todo síntoma y prolongándoles la vida, con la esperanza de que en un futuro no lejano existan drogas curativas para esta enfermedad.

Jorge Antonio Barahona Soria

Vo. Bo.

Dr. Jaime Cohen A.
Asesor

Vo. Bo.

Dr. Augusto Rodríguez O.
Revisor

Vo. Bo.

Dr. Carlos Armando Soto
Secretario

Vo. Bo.

Dr. Carlos M. Monson M.
DECANO

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Wintrobe, M.: Clinical Hematology. Lea & Febriger. 1962, 901:1003.
- 2.- Diggs, L. and Sturn, D.: The Morphology of Human Blood Cells, 2:55 115:126, Phila.W. B. Saunders Co. 1956.
- 3.- Laurence, J.: Symposium on Leukemia, Am. J. Med. 671:806, 1960.
- 4.- Miale, J.: Laboratory Medicine-Hematology. Second Ed., C.V. Mosby Co. 658:673, 1962.
- 5.- Murphy, M.: Leukemia and Lymphoma in Children, Ped. Cl. of N.A. May. 1959.
- 6.- Reisman, L. and Trujillo, J. Chronic Granulocytic Leukemia of Childhood, J. of Ped. 710:723, 1963
- 7.- Ross, J., Moloney, W. and Desforges, J.: Granulopoiesis simulating leukemia in mongolism, J. of Ped. 1:10, Ju. 1963.
- 8.- Smith, C.: Blood Diseases of Infancy and childhood, St. Louis C. V. Mosby Co. 379:435, 1960.
- 9.- Pinker, D.: Chickenpox and Leukemia, J. of Ped. 729:737, May. 1961.
- 10.- Leikin, S.: Leukemia: current concepts in therapy, Ped. Cl. of N. A. Aug. 1962.
- 11.- Whitaker, J.; Shaheedy, M., Baum J., James, J. and Flume, J.: Gout in Childhood Leukemia, J. of Ped. 961:966, Nov. 1963.
- 12.- Evans, A., D'Angio, G., and Mitus, A.: Cns. complications of leukemia, J. of Ped. 94:96, Jan., 1964.
- 13.- Alvarado, J.: Comunicación personal

- 14.- Alvarado, J., Djerassi, I. and Farber, S.: The transfusions of platelet cocentrates in patients with acute leukemia. Sometido para publicación en Pediatrics.
- 15.- Cohen, J., Fajardo, J., Guzmán, I.: Leuce-mia, estudio clínico-hematológico. XIV Con-greso Nac. de Med. de Guatemala, Nov. 1963
- 16.- Evans, A., and Walker, J.: C.S.F. of leuke-mia children, Pediatrics, 1024:1027, Jun. 1963.
- 17.- Sullivan, M.: Leukemic infiltration of menin-ges and spinal nerveroots, Pediatrics, 63:72, Jul. 1963.
- 18.- Perrin, J., Mauer, A., and Sterling, T.: In-travenous Amethopterin in acute leukemia, Pe-diatrics. 833: 839, May. 1963.
- 19.- Schwartz, S. and Hartz, W.: Hematology in Practice. Toronto, Mc Graw Hill Book Co. 1961.
- 20.- Campell, W., Macafee, A., and Wade, W.: Familial neonatal leukemia, Arch. of Dis. in in Child, 93:98, Feb. 1962.
- 21.- Cottom, D. and Wetherley-Mein, G.: Leuke-mia meningitis, Arch. of Dis. in Child, Aug. 424:425, 1961.
- 22.- Laurance, B.: Intrathecal amthopterin, Arch. of Dis. in Child, Feb. 107:110, 1961.
- 23.- Freireich, E., Thomas, L. Frei, E., Fritz, R. and Forkner, C.: A distinctive type of in-tracerebral hemorrhage associated with "blas-tic crisis" in patients with leukemia, Cancer. Jan-Feb, 146:154. 1960
- 24.- Brittingham, T. and Chaplin, H.: Production of a human "anti-leukemic leucocyte" serum and its therapeutic trial. Cancer, March Ap. 412:418. 1960.
- 25.- Steinberg, A.: The genetics of acute leukemia in children. Cancer Sept-Oct. 985:999, - 1960.
- 26.- Mustacchi, P., Shonfeld, E. and Lucia, S.: Survival in acute leukemia. Ann. of Int. Med. May. 1099: 1107. 1960.
- 27.- Hornbaker, J.: Giant follicular Lymphoblastoma terminating in a myelogenous leukemia. Ann. of. Int. Med. Jul. 221:227. 1960.
- 28.- Frenkel, E., and Meyers, M.: Acute Leukemia and pregnancy. Ann. of Int. Med. Oct. 656: 671, 1960.
- 29.- Vander, J. and Johnson, H.: Chronic Lymphatic leukemia and multiple myeloma in the same patient. Ann. of Int. Med. Nov. 1052:1059 1960.
- 30.- Miller, D.: Patterns of immunological deficien-cy un lymphomas and leukemias. Ann. of Int. Med. No.v 703: 714, 1962.
- 31.- Whitts, L. Blackburn, E., and Callender, S., Treatment of acute leukemia in adults: compa-ri-son of steroid therapy at high and low dosage in conjunction with 6-mercaptopurine Brit Med. J. Jan. 5, 7:14 1963.
- 32.- Wilkinson. J., Bourne, M. and Israëls, M.: Treatment of leukemias and reticuloses with u-racil mustard. Brit. M.J. Jun. 15. 1563: 15 68, 1963.
- 33.- Graham, D.: Leukemia following X-ray therapy for Ankylosing Spondylitis. A, M, A. Arch. of Int. Med., 51: 58, Jan. 1960.
- 34.- Burns, T., Vickers, R., and Lowney, J.: Acu-te leukemia after radioactive Iodine, Therapy for hiperthyroidism. Arch. of Int. Med. 97:100 Jul. 1960.

- 35.- Solomon, M.: Herpes simplex virus from skin lesions of Myelogenous leukemia, Arch. of - Int. Med. 100: 104. Jan. 1961.
- 36.- Nelson, W.: Tratado de Pediatría, Salvat Editores, Barcelona, 1960.
- 37.- López, F.: Leucemias agudas, Rev. Clin. - Española. 245:252. Jun. 1963.
- 38.- Monsón, Carlos.: Manual de terapeutica farmacológica, Guat. Edit. Piedrasanta. 1958.
- 39.- Salas, M. Esparza, H. López, G. y Ricalde, A.: Un caso de leucemia aguda con remisiones después de tratamiento con antifólicos. Bol. Med. del Hosp. Infantil de México. Abril, 1960.
- 40.- American Cancer Society, Inc.: Leukemia. New York. 1963.
- 41.- Dameshek, W. and Mitus, W.: Seven-year - remission in an adult with acute leukemia. New Eng. J. of Med. 870: 873. Ap. 1963.
- 42.- Granville, N. Rubio, F. Unugur, A. Schulman, E. and Dameshek, W.: Treatment of acute - leukemia in adults with massive doses of prednisone and prednisolone. New Eng. J. of Med. 207:213. Jul. 1958.
- 43.- Frei, E. Freireich, J. and Others.: Studies of sequential and combination antimetabolite therapy in acute leukemia: 6-mercaptopurine and methotrexate. Blood. Oc. 1961.
- 44.- Larson, D. L., and Tomlinson. L.J.: Quantitative antibody Studies in man. III antibody Response in Leukemia and other malignant Lymphomata, J. Clin. Invest. 32: 317, 1953.
- 45.- Huang, N.N. Sheng, K.T. and McElfresh, A.C The antibody response of children with acute - Leukemia to Vi antigen. Soc. for Pediat. Res., May, 1960. p.107. (program).

- 46.- Shanbrom. E., Miller, S., and Fairbanks, V.F.: Intrathecal administration of amethopterin in Leukemic encephalopathy of young adults. New Eng. J. Med. 265: 169: 171. 1960.
- 47.- Caffey, J.: Pediatric X-ray diagnosis. III. Year Book Pub. 83, 941. 1956.
- 48.- Stewart, A., Pennybacker, W.: Adult leukemias and diagnostic X-Ray. Brit. Med J. Oct.6 , 882: 890, 1962.