



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**“Características clínicas y epidemiológicas de la
leucemia linfoblástica aguda en niños en el Instituto
Nacional de Salud del Niño de enero de 1994 a
diciembre del 2003”**

TESIS

Para optar el Título de Especialista en Pediatría

AUTOR

Ingrid Rocío RODRÍGUEZ CABANILLAS

Jhon Angel DE LA CRUZ ALVARADO

ASESOR

Pablo VELÁSQUEZ ACOSTA

Lima, Perú

2006



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Rodríguez, I, De la Cruz, J. Características clínicas y epidemiológicas de la leucemia linfoblástica aguda en niños en el Instituto Nacional de Salud del Niño de enero de 1994 a diciembre del 2003 [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2006.

ASESOR DE LA TESIS

PABLO VELÁSQUEZ ACOSTA

PEDIATRA-NEONATOLOGO

Departamento de Neonatología del Instituto Nacional Materno

Perinatal

INDICE

AGRADECIMIENTO

DEDICATORIA

RESUMEN

CAPITULO I. Introducción

1.1 Justificación

1.2 Objetivos

CAPITULO II. Material y Métodos

2.1 Tipo de Estudio

2.2 Población objeto de estudio

2.3 Recolección de datos

2.4 Procesamiento y Análisis Estadístico

CAPITULO III. Resultados

CAPITULO IV. Discusión

CAPITULO V. Conclusiones

CAPITULO VI. Recomendaciones

BIBLIOGRAFÍA

ANEXO: Ficha encuesta

AGRADECIMIENTO:

A nuestros maestros del Instituto Nacional de Salud del Niño por su dedicación durante nuestra formación profesional.

DEDICADO A:

Nuestros padres, por su apoyo incondicional durante nuestra formación personal y profesional.

RESUMEN

Objetivo: Describir las características clínicas y epidemiológicas al momento del diagnóstico en niños con LLA, destacando las diferentes formas de presentación que permiten sospechar esta patología. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, de los niños egresados de hospitalización del ISN con diagnóstico de LLA durante el periodo de enero 1994 a diciembre del 2003.

Resultados: De los 103 pacientes con LLA, 55% eran varones y 45% eran mujeres. La relación varón/mujer fue de 1.2 a 1. La mayoría de los pacientes procedían de Lima (60%). Se encontró un mayor predominio en el grupo de 6 a 10 años de edad (36%). Los síntomas y signos más frecuentes fueron palidez (94%), malestar general (83%), hepatomegalia (83%), fiebre (81%) e hiporexia (80%). El tipo de hemorragia más frecuente fue el de púrpura petequiral y/o equimótica (39%). En los mielogramas realizados se encontró infiltración por blastos > 25% en todos los ptes.; de acuerdo a la clasificación FAB fueron catalogados como linfoblastos L1: 75%, L2: 18%, L3 :5% y 2% tuvieron blastos no clasificables. **Conclusiones:** La LLA fue mas frecuente en el sexo masculino. El grupo etáreo más afectado fue el de 6 a 10 años de edad. Los pacientes procedían en su mayoría de Lima. Los síntomas y signos más frecuentes fueron palidez, malestar general, fiebre, hepatomegalia, adenopatías y esplenomegalia.

Palabras claves: Leucemia Linfoblástica características clínicas,

Leucemia Linfoblástica características epidemiológicas,

Niños.

I. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la infancia, correspondiendo a 32-35% del total de cánceres, con una incidencia anual de 2,5 a 3 casos por cada 100 000 niños menores de 15 años^{1,2}.

Durante los primeros 10 años de vida, el riesgo de un niño de desarrollar LLA es aproximadamente 1 en 3500³.

Aunque la LLA es la más común neoplasia de la infancia, su etiología aún permanece desconocida^{4,5,6,7}.

Numerosos factores de riesgo se han relacionado con un riesgo incrementado de leucemia en niños. La alta frecuencia de leucemia aguda en niños con defectos genéticos constitucionales (trisomía 21, anemia de Fanconi, mutaciones de la línea germinal p53) es una evidencia de la influencia de la herencia^{4,8,9}. Los subtipos megacarioblásticos de la Leucemia Mieloide Aguda son predominantes en niños con Síndrome de Down menores a 3 años de edad, mientras que la LLA se ve en niños mayores con desordenes congénitos^{4,10,11}.

La alta tasa de concordancia para leucemia en gemelos monocigóticos, especialmente durante el primer año de vida, puede reflejar un evento común preigótico o intrauterino o quizás metastático a través de la circulación placentaria^{4,8,12}. La exposición a mutágenos in útero puede ser un evento inicial importante en algunos casos, pero la variabilidad en el tiempo de presentación de la leucemia sugiere que se requiere alteraciones genéticas para su presentación¹³. Aunque los efectos leucemógenos de la dieta, medicamentos y exposición al ambiente son mucho más débiles que el uso de quimioterapia anticancerígena, la pobre capacidad del feto o su

madre para detoxificar tales agentes puede jugar rol en la susceptibilidad del feto a la LLA^{13, 14}.

Esta descrito que no todos los casos de LLA de la infancia desarrollan in útero, y la mayoría de casos de LLA del adulto probablemente se incrementan en un tiempo largo. Estudios de muestras sanguíneas neonatales, patrones de inmunoglobulinas y rearrreglos del receptor antigénico de las células T de las células leucémicas implican un origen postnatal de la LLA^{13, 15}.

Los casos de LLA se subclasifican de acuerdo con las características morfológicas, inmunológicas y genéticas de los blastos leucémicos. El sistema Franco-Americano-Británico (FAB) distingue tres subtipos morfológicos de L1 a L3. Los linfoblastos L1 son más comunes en niños, predominantemente pequeños, homogéneos, con escaso citoplasma; las células L2 son más frecuentes en adultos, son mayores y mas polimorfas, con mas citoplasma, una morfología nuclear irregular, y nucleolos prominentes; las células L3 son más raras tanto en adultos como en niños, tienen una cromatina nuclear con punteado fino y homogéneo, nucleolos prominentes, y un citoplasma de un color azul intenso con vacuolización llamativa^{16, 17, 18}. La clasificación de las LLA se basa en una combinación de características citológicas, inmunológicas y del cariotipo. Con anticuerpos monoclonales que reconocen antígenos superficiales y citoplasmáticos asociados a la estirpe, en la mayoría de los casos puede determinarse el inmunofenotipo. La mayoría derivan de células B progenitoras; aproximadamente el 15% proceden de células T progenitoras; y el 1% son de células B relativamente maduras. Unos pocos casos no pueden clasificarse con facilidad debido a que expresan antígenos asociados a varias estirpes celulares diferentes (LLA de estirpe mixta o bifenotípica)^{17, 19, 20}.

La mayoría de los pacientes con leucemia tienen la enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico, con afectación difusa de la médula ósea y presencia de blastos leucémicos en la sangre periférica. El bazo, el hígado y los ganglios linfáticos suelen estar también afectados. Por lo tanto, no existe un sistema de clasificación en estadios en la LLA¹⁷.

Se describe que aprox. el 66% de los niños con LLA han tenido signos y síntomas de su enfermedad durante menos de 4 semanas al momento del diagnóstico. Usualmente se presentan con una gran variedad de síntomas y signos, ninguno de los cuales es específico. La fiebre, facilidad para presentar equimosis (o menos comúnmente el franco sangrado), debilidad, palidez, dolor, especialmente en los miembros y abdomen son las más comunes quejas que llevan al niño a consulta^{17,21}. La anorexia y el malestar general son comunes, pero la pérdida de peso significativa es rara en la presentación. 60-80% de niños presentan fiebre, la cual puede ser secundaria a infección o a la enfermedad per se. Los padres pueden notar incremento en las equimosis o petequias y púrpura. La epistaxis puede presentarse en forma secundaria a la trombocitopenia. Otros signos comunes son linfadenopatías y hepatoesplenomegalia^{17,21}. Aproximadamente 2,5% de todos los pacientes presentan afección del SNC al momento del diagnóstico con cefalea, vómitos o signos focales. Otro 2,5% con presencia de blastos en LCR no manifiestan síntomas²¹. Se puede presentar dolor óseo por metástasis que produce reacción perióstica en varios huesos^{22,23}.

La trombocitopenia esta presente en 70% de pacientes con LLA y es por lo general severa. El conteo de leucocitos se encuentra incrementado en un 50% de pacientes. La elevación es reflejo del número de células leucémicas circulantes. En aquellos con conteo disminuido, los leucocitos se encuentran muy disminuidos^{21, 24}.

Casi todos los pacientes presentan neutropenia^{21, 25}. El diagnóstico de leucemia se hace por infiltración por células primitivas, usualmente tales células comprometen 90-100%, aunque solo se requiere 25% de blastos para confirmar el diagnóstico. La radiografía de tórax permite identificar ensanchamiento mediastinal, efusión pleural o cardiomegalia^{21,24,26},

La leucemia linfoblástica aguda fue el primer cáncer diseminado que se demostró que era curable con quimioterapia e irradiación.^{27, 28, 29, 30, 31,32}.

El programa de tratamiento en los pacientes de riesgo estándar comprende la administración de una quimioterapia de inducción hasta que desaparecen de la médula ósea células leucémicas identificables morfológicamente, un tratamiento profiláctico del SNC y la quimioterapia de mantenimiento^{33, 34, 35, 36, 37,38}.

En los últimos 20 años ha habido un notable avance en la posibilidad de curar a estos pacientes, llegando la sobrevida libre de eventos a más de 70%, lo que se ha logrado por el mejor uso de las drogas disponibles y por el trabajo en grupos cooperativos con estudios randomizados. Por la posibilidad real de curar hoy día, es muy importante la sospecha clínica y el diagnóstico precoz, así como la derivación rápida a centros donde se pueda realizar el tratamiento adecuado^{39, 40, 41, 42, 43,44}.

En el Perú el estudio de Chávez (1989) describió que en el HERM se atendieron 32 casos de leucemia siendo la mayor frecuencia en varones. En la casuística publicada del INEN, Orlandini presenta una serie de 12 años con 865 casos, Gálvez Brandon muestra una serie de 3 años con 233 casos. En todas las series se cumple que primero es en frecuencia las neoplasias linfohematopoyéticas y los niños son más afectados que las niñas⁴⁵.

En el estudio de Gomez (1989) se encontró que en el Perú, las leucemias agudas por celularidad hiperdiploideas fue del 16% en comparación a lo reportado por la literatura del 25%⁴⁶.

En el estudio del Mielograma de Villanueva (1998), La leucemia linfática aguda fue la entidad nosológica más importante como diagnóstico medular en la población pediátrica, con una patología hematológica maligna o no deficitaria, hallazgo descartable tanto en pacientes varones como mujeres; La deficiencia de hierro fue el diagnóstico medular más importante dentro de las patologías deficitarias en la población del sexo femenino⁴⁷.

En el estudio de Moreno (1995), se encontró remisión completa post-inducción-consolidación, en mas del 70% de los casos, donde proponen mejores y mas agresivos esquemas de quimioterapia de mantenimiento⁴⁸.

Habiendo hecho una descripción general de esta patología se realizó el presente estudio donde se buscó describir las características clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico en niños con LLA, destacando las diferentes formas de presentación que permiten sospechar esta patología.

1.1. Justificación:

El Instituto Nacional de Salud del Niño es un centro de referencia nacional que atiende un importante número de pacientes pediátricos, la detección precoz de leucemia linfoblástica aguda en niños nos llevará un tratamiento precoz con la consiguiente resolución de dicha patología.

1.2 Objetivos:

- Determinar cuales son las características clínicas de los niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el INSN, durante el periodo de Enero de 1994 a Diciembre del 2003.
- Determinar cuales son las características epidemiológicas de los niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el INSN, durante el periodo de Enero de 1994 a Diciembre del 2003.

II. MATERIAL Y METODOS

2.1. Tipo de estudio:

El presente estudio fue retrospectivo, epidemiológico, descriptivo y observacional.

2.2 Población objeto de estudio:

Los niños egresados de hospitalización del INSN con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda durante el periodo de enero 1994 a diciembre del 2003.

MUESTRA: Los niños que cumplan los siguientes criterios de inclusión:

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Diagnóstico definitivo de leucemia linfoblástica aguda al momento del alta.
- Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda como causa directa de fallecimiento

- **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Pacientes con diagnóstico previo de Leucemia Linfoblástica Aguda que ingresan por complicaciones de la patología de fondo.

2.3 Recolección de datos:

Se revisó en forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes egresados del Servicio de Pediatría del INSN con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda atendidos entre enero 1994 y diciembre 2003.

La unidad de registros médicos del Instituto Nacional de Salud del Niño proporcionó la cantidad de historias clínicas con Diagnóstico de LLA.

Para efectos del estudio los datos se consiguieron mediante la aplicación de una ficha de recolección de datos en la cual se obtuvieron datos de filiación, epidemiológicos, clínicos y de laboratorio (Anexo 1).

2.4 Procesamiento y Análisis Estadístico

Se utilizó un análisis descriptivo univariado de las variables definidas, dependiendo de su naturaleza se representaron en números y porcentajes, promedios, desviación estándar, se construyeron tablas y gráficos circulares o de barra. Para el procesamiento de datos se utilizó el software estadístico SPS 12.0 y Excel.

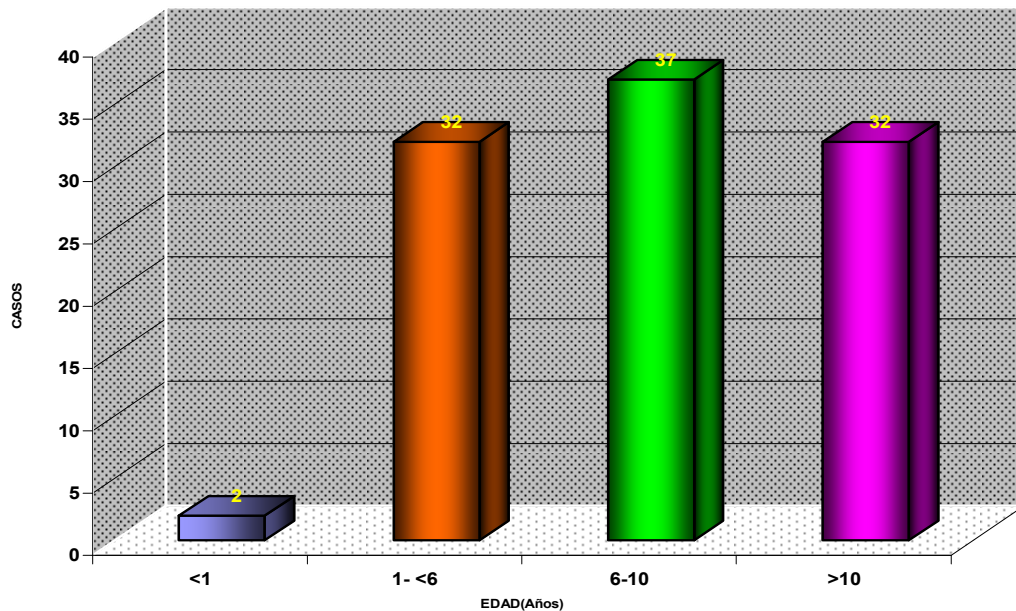
III. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se reportaron 115 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, según la oficina de estadística, de los cuales se incluyeron 103 historias, se excluyeron 12 historias por no encontrarse en los archivos de estadística. Las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de LLA del año 1994, no se pudieron obtener por no encontrarse registros de dicho año en la oficina de estadística. En adelante se hará referencia sobre la base de 103 historias clínicas.

De los 103 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda 57 casos (55%) eran varones y 46 casos (45%) eran mujeres. La relación varón/mujer fue de 1.2 a 1. La edad promedio fue de 5 años de edad.

En el grafico 1 se encuentra la distribución por edad; dentro de los grupos estudiados se encontró un mayor predominio en el grupo de 6 a 10 años de edad 37 casos (36%).

GRAFICO 1. CASOS CON LLA SEGUN GRUPO ETAREO



En la tabla 1 se describen los síntomas y signos; destacando la palidez (94%), malestar general (83%), hepatomegalia (83%), fiebre (81%) e hiporexia (80%).

Tabla 1. Síntomas y Signos de LLA

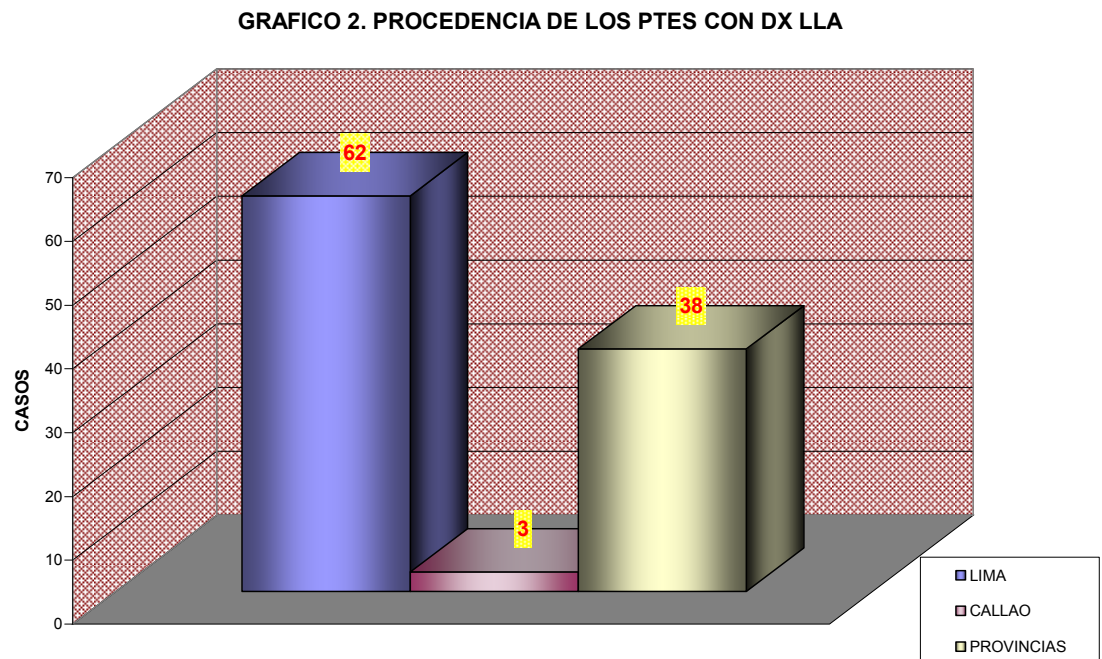
Síntomas	n	%
Palidez	97	94
Malestar General	86	83
Hepatomegalia	86	83
Fiebre	83	81
Hiporexia	82	80
Adenopatías	80	78
Esplenomegalia	52	50
Púrpura	40	39
Dolor OsteoArticular	40	39
Distres	36	35
Dolor Abdominal	31	30
Hemorragia	29	28
Diarrea	13	13
Otros	34	33
Total	103	100

Fuente:Historias Clínicas del INSN

En el 7% de los pacientes con diagnóstico de LLA que presentaron fiebre estos tenían menos de 7 días de evolución y el 82% tuvieron fiebre por más de 15 días.

El tiempo de evolución antes del diagnóstico de LLA varió desde menos de una semana (7%) a más de 2 meses (20%) con una media de 45 días (1-4 semanas 42%, 1-2 meses 31%).

La mayoría de los pacientes proceden de Lima: 62 casos (60%), seguido de los pacientes de provincia: 38 casos (37%), siendo los de mayor frecuencia: Ayacucho (9 casos), Cajamarca (5 casos), Junín (4 casos); y por último los del Callao 3 casos (3%), según se puede apreciar en el gráfico 2.



El tipo de hemorragia más frecuente fue el de púrpura petequeial y/o equimótica (39%), epistaxis y hemorragia digestiva en 11 casos (11%), gingivorragia en 7 casos (7%) y hematuria en 1 caso.

El dolor osteoarticular se presentó en 39 pacientes (38%), y se localizó con mayor frecuencia en rodillas, miembros superiores e inferiores, 10 pacientes en cada caso; siendo menos frecuente en cadera y hombros.

El dolor abdominal se presentó en 31 pacientes (30%), el que fue de carácter inespecífico.

Los hallazgos físicos más frecuentes fueron hepatomegalia (83%), adenopatías (78%) y esplenomegalia (50%). Las adenopatías observadas en los pacientes se localizaron a nivel cervical, (25/103) o acompañada de adenopatías en otros sitios como axilar (22/103), axilar e inguinal (30/103). En la mayoría el tamaño de los ganglios fue menor de 2 cm.

Se describió compromiso de piel en el 39% de los pacientes, siendo este de tipo púrpura petequeal a veces equimótico, la mayoría de ellos leve. No se observó infiltración de piel (leucemides).

En la tablas 2 y 3 se encuentran los resultados del hemograma, encontrándose hemoglobina menor de 7 en 67 pacientes (65%), siendo más frecuente la anemia normocítica normocrómica. En 77 (75%) pacientes se encontró neutropenia, siendo severa (< 500/mm³) en 45 pacientes (44%). Se describió presencia de blastos en 72 pacientes (70%).

Tabla 2. Hallazgos de Hemoglobina al Diagnóstico en LLA

Hemoglobina(g/dl)	n	%
<7	67	65
7-10	32	31
>10	4	4
Total	103	100

Fuente:Historias Clínicas del INSN

Tabla 3. Hallazgos de Neutrófilos al Diagnóstico en LLA

Neutrófilos	n	%
>1500	26	25
1500-500	32	31
<500	45	44
Total	103	100

Fuente:Historias Clínicas del INSN

En la tabla 4 se presentan los resultados de trombocitopenia, encontrándose en 71 pacientes (69%).

Tabla 4. Hallazgos de Plaquetas al Diagnóstico en LLA

Plaquetas	N	%
<50000	48	47
50000-150000	23	22
>150000	32	31
Total	103	100.0

Fuente:Historias Clínicas del INSN

La tabla 5 muestra los resultados de la velocidad de sedimentación globular, hallándose incrementada en 72 pacientes (71%).

Tabla 5. Hallazgos de VSG al Diagnóstico en LLA

VSG	N	%
<20	6	6
20-50	11	11
>50	61	60
No Realizada	25	23
Total	103	100

Fuente:Historias Clínicas del INSN

La tabla 6 muestra los hallazgos radiográficos de tórax evidenciándose normal en 91 pacientes (88%), 6 casos de neumonía, 3 con infiltrado intersticial y 3 casos con adenopatías mediastínicas.

Tabla 6. Hallazgos Radiográficos al Diagnóstico en LLA

Radiografía de Tórax	N	%
Normal	91	88
Neumonía	6	6
Infiltrado intersticial	3	3
Adenopatías Mediastinica	3	3
Total	103	100

Fuente:Historias Clínicas del INSN

La radiografía ósea se realizó sólo en 11 pacientes, en 6 de ellos fue normal y en 5 se encontró bandas transversales y/o lesiones osteolíticas, y/o rarefacción ósea.

En las tablas 7 y 8 se presentan los resultados de los mielogramas realizados en los pacientes con LLA, encontrándose infiltración por blastos > 25% en todos los pacientes; de acuerdo a la clasificación FAB fueron catalogados como linfoblastos L1 77 pacientes (75%), L2 19 (18%), L3 5 (5%) y 2 pacientes (2%) tuvieron blastos no clasificables.

Tabla 7. Resultados del Mielograma según la clasificación FAB en LLA

Mielograma	n	%
Linfoblastos L1	77	75
Linfoblastos L2	19	18
Linfoblastos L3	5	5
Blastos No tipicable	2	2
Total	103	100

Fuente:Historias Clínicas del INSN

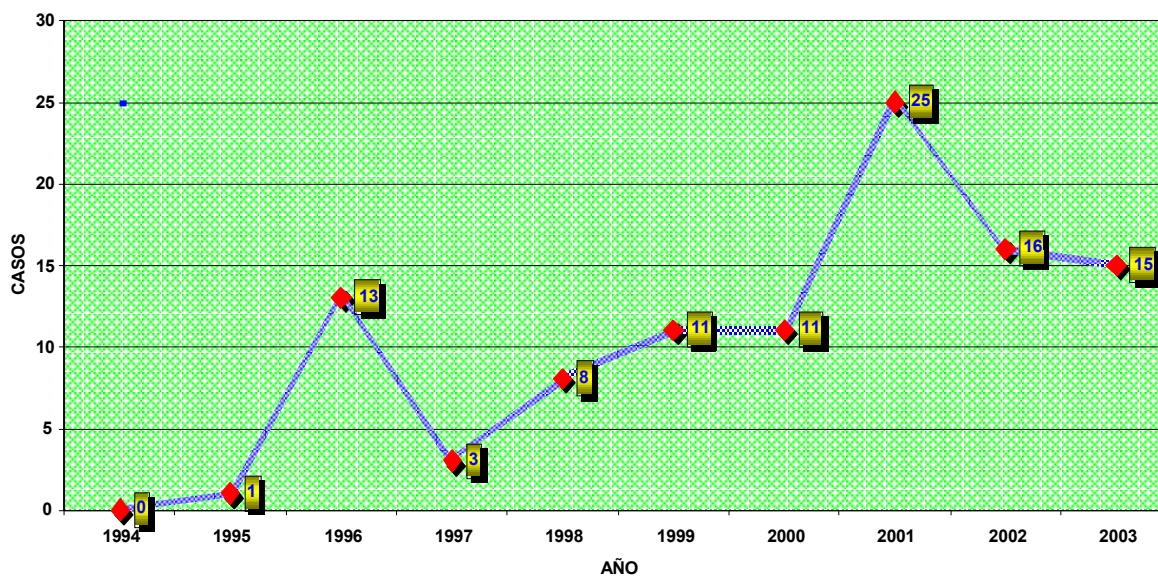
Tabla 8. Resultados del Mielograma en LLA

Mielograma	n	%
Blastos>25%	103	100
Blastos<25%	0	0

Fuente:Historias Clínicas del INSN

De los 103 pacientes reportados con diagnóstico de LLA, se encontró el mayor número de casos en el año 2001 con 25 casos, tal como se muestra en el gráfico 3.

GRAFICO 3.CASOS DE LLA DURANTE 10 AÑOS EN EL ISN



IV. DISCUSION

La LLA es hoy una patología con alta probabilidad de curación, pero esto depende de que el diagnóstico sea precoz y el tratamiento adecuado. Por esto el papel del pediatra es fundamental, ya que es quien realiza la sospecha diagnóstica y deriva oportunamente al paciente. Los pacientes pueden presentar un cuadro desde casi asintomático hasta muy grave, en la mayoría la historia es por lo general de corta evolución, días o semanas y sólo en algunos llega a meses^{9, 34, 36, 41,49}. En el presente trabajo 51% de los pacientes tuvieron más de un mes de evolución antes del diagnóstico de LLA, lo cual no se correlaciona con el trabajo realizado por Campbell et al⁴⁹ donde se encontró 32% de pacientes con más de un mes de evolución, esto se explicaría por la dificultad en el acceso al diagnóstico en los pacientes y por la inespecificidad de los síntomas y signos^{24, 33, 34,38}.

Esta enfermedad se inicia en la médula ósea cuando una célula progenitora linfoide se escapa de los mecanismos de control produciéndose una proliferación descontrolada y perdiendo la capacidad de diferenciarse a linfocito maduro. Dependiendo en cuál etapa se produce esta proliferación clonal, se originan los diferentes fenotipos de LLA, los que tienen relación con la clínica y la respuesta al tratamiento^{1, 3, 15,20}.

En el presente trabajo la distribución por sexo muestra una proporción de varones similar a la que se describe en diversas referencias (55 vs. 52-55%^{1, 4, 5, 7, 45,48}). La distribución por edad muestra un mayor predominio en la edad escolar, a diferencia de lo que reporta la literatura (mayor incidencia en preescolares)^{1, 15, 17, 49}.

La mayoría de los casos proceden de la ciudad de Lima, 62 vs. 38 de provincias, esto se debería a que el Instituto de Salud del Niño está ubicado en la ciudad de Lima y el tipo de pacientes que atiende en su mayoría son referidos de diferentes lugares del país por ser centro de referencia nacional y de mayor complejidad.

La LLA se puede presentar como cuadro agudo o insidioso, como hallazgo en el hemograma de un niño casi asintomático o como paciente grave con anemia y/o hemorragia, y/o infección severa.^{1, 7, 15, 17}

Los síntomas y signos pueden ser secundarios a la falla medular y/o a la invasión de tejidos. La insuficiencia medular es producida tanto por la invasión por blastos como por la inhibición del tejido hematopoyético normal que estos pueden inducir. La insuficiencia medular es la responsable de la anemia, que se expresa en palidez y decaimiento; de la neutropenia que se asocia con gran frecuencia a síndrome febril e infección, y de la trombocitopenia que provoca las hemorragias. La invasión de tejidos se expresa en la visceromegalia, adenopatías y dolor óseo^{1, 3, 7, 17}.

El dolor abdominal puede ser secundario a la distensión de la cápsula hepática o esplénica y también por infiltración de adenopatías mesentéricas. La hipertensión arterial es secundaria a la infiltración renal y puede acompañarse de nefromegalia. El dolor óseo es producido, inicialmente, por expansión medular con aumento de la presión intraósea por la infiltración blástica la que luego progresa y alcanza el periostio; en general se produce en las zonas con mayor irrigación sanguínea y con mayor crecimiento metafisiario^{1, 3, 7, 17}. En la primera etapa no hay alteraciones radiológicas pero posteriormente se encuentran bandas metafisiarias, lesiones osteolíticas, osteopenia y osteoesclerosis²⁶. Estas alteraciones pueden aparecer antes que se altere el hemograma.

Los síntomas que se presentaron en este trabajo (tabla 1) son los clásicos y su frecuencia fue similar a otros estudios realizados^{22, 23, 24}. La leucemia casi siempre se

presenta como una mezcla de varios síndromes básicos: anémico (siendo el más frecuente en nuestro trabajo), febril, hemorrágico, tumoral y dolor (óseo)^{1, 17, 49}.

En el presente trabajo 97 pacientes (94%) presentaron palidez, más de la mitad de ellos además presentó fiebre (77 casos) y 27 casos presentaron hemorragias; en 39 casos se asoció a dolor óseo. Sin embargo hubo 10 pacientes cuyo único síntoma fue la palidez, siendo en ellos muy importante la evaluación del examen físico y el hemograma.

La fiebre es un síntoma muy frecuente y en este trabajo se evidencia que el análisis del hemograma es muy importante, pues de los 83 casos con fiebre 37 casos tuvieron neutropenia severa, 50 casos se encontraron presencia de blastos y la misma cantidad de casos presentaron anemia severa. En 6 de estos 83 niños la fiebre fue el único síntoma y en todos ellos el hemograma mostró neutropenia.

La fiebre cuando se asocia a neutropenia siempre debe considerarse de origen infeccioso, ya que si no se maneja adecuadamente con antibióticos por vía parenteral, se asocia a alta mortalidad. La infección es secundaria a la neutropenia y depende del grado y tiempo de duración de esta^{1, 17, 25, 50}.

En este trabajo 82% de los niños con neutropenia severa tuvieron fiebre y el 84% de los neutropénicos presentaron fiebre.

El dolor óseo se presentó en la mayoría de los casos asociado a palidez o fiebre.

El dolor abdominal estuvo asociado a fiebre en 27/31 de los casos, a palidez en 31/31 y en ninguno fue síntoma único; en 27/31 se palpaba hepatomegalia, en 17/31 el bazo y en otros 8 ambos. La frecuencia de visceromegalia, adenopatías y compromiso cutáneo es la habitual^{15, 16, 35, 37, 44}.

El hemograma es el examen que permite sospechar el diagnóstico en la mayoría de los pacientes, en especial cuando las 3 series están alteradas y hay presencia de blastos, lo que ocurrió en el 70% del presente estudio.

Sin embargo cuando sólo la hemoglobina está algo disminuida, de igual modo hay que tener presente este diagnóstico, en especial si se trata de un niño mayor de 2 años y que no ha sangrado.

Del mismo modo hay que destacar que más de la mitad (57%) de los pacientes presentaron leucocitos dentro del rango normal y 31 presentaron plaquetas normales, por lo que no cabe esperar que todas las series se afecten para sospechar el diagnóstico^{1,3,7,17,21}.

El compromiso de SNC (cefaleas, vómitos) al diagnóstico se observa en igual proporción (2-5%)^{2,15,17,21} que en otros estudios reportados, casi siempre asintomático, y es importante reconocerlo porque estos pacientes requieren tratamiento de SNC más intenso.

El compromiso pulmonar en la mayoría de las veces se trata de procesos de infecciosos condicionados por la neutropenia. Puede encontrarse hemorragia, infiltración e infección. La radiografía de tórax permite detectar adenopatías de mediastino, las que son siempre anormales^{1,17,26}.

En nuestro trabajo solo encontramos 3 pacientes con adenopatía mediastínica lo cual guarda correlación con los reportes que refiere la bibliografía^{1,3,7,17,21}.

La leucemia del niño según el curso natural de la enfermedad se puede clasificar en aguda, crónica o congénita. En la leucemia aguda predominan los blastos inmaduros y en la crónica las células inmaduras. En el niño el 97% de la leucemias son agudas y de estas 75% son linfoblásticas agudas, el 20% son mieloblásticas agudas y el 5% son leucemias agudas indiferenciadas^{1,3,7,15,17}.

El examen de certeza es el mielograma cuyo estudio citológico permite clasificar la leucemia como linfoblástica en más del 95% de los casos, en el resto es indispensable la citoquímica y el inmunofenotipo^{1,16,17,19}.

Según la clasificación del comité de citólogos franco-americano-británico (FAB) las leucemias linfoblásticas agudas las tipifica en: L1 en el 80-85%, L2 en el 12 a 15% y L3 en el 0.5 – 1% de los casos ^{1,3,16,17}.

En nuestro trabajo se encontró L1 75%, L2 18% y L3 5% que se encuentran dentro de los rangos de la literatura reportada ^{6,5, 9,18, 24,36,40}.

Cabe mencionar que no se pudo realizar la clasificación citoquímica ni bioquímica por no contar con los instrumentos y equipamiento adecuado.

V. CONCLUSIONES

- Durante el período de enero de 1994 a Diciembre del 2003 se registró un total de 103 casos de Leucemia Linfoblástica Aguda en el Instituto de Salud del Niño. El sexo masculino tuvo un ligero predominio con un total de 57 casos (55%).

- El grupo etáreo más afectado fue el de 6 a 10 años de edad con un total de 37 casos (36%).

- Por estar ubicado el Instituto Nacional de Salud del Niño en la ciudad de Lima y el tipo de pacientes que atiende en su mayoría son referidos, estos proceden de Lima en 62 casos.

- Los síntomas más frecuentes fueron palidez, malestar general, fiebre e hiporexia.

- Los signos más frecuentes fueron hepatomegalia, adenopatías, esplenomegalia y púrpura.

VI. RECOMENDACIONES

- Se debería realizar estudios prospectivos sobre Leucemia Linfoblástica Aguda en niños, que nos permitan determinar con mayor precisión las características de dicha patología.
- Mejorar el llenado de las historias clínicas, ya que este es el instrumento que nos permite obtener datos para la realización de los trabajos de investigación, y en muchos de los casos no se cuenta con los datos completos.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Vildósola J, Campbell .Leucemias. *Pediatría Meneghello*.1997.1812-27.
2. Young Y, Miller: Incidence or malignant tumours in U.S. children. *J. Pediatr* 1975; 86: 254-58.
3. Lilleyman Jhon, Hann Ian: Malignant disorders of lymphocytes. *Paediatric Haematology*. 1992; 329-56.
4. Pui Ching Hon: Childhood Leukemias. *New Eng J Med* 1995;1618-1630.
5. Rubnitz Jeffrey, Pui CH: Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *The Oncologist* 1997; 2:374-380.
6. Greaves, MF.: Aetiology of acute leukemia. *Lancet* 1997; 349: 344-349.
7. Lilleyman JS. Acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Cancer* 1997; 33: 85-90.
8. Pui Ching Hon: Childhood Leukemias. New York, Cambridge University Press, 1999, 579 pp.
9. Greaves M.: A natural history for pediatric acute leukemia. *Blood* 1993; 82: 1043-51.
10. Kojima S, Matsuyama T, Sato T, et al: Down's syndrome and acute leukemia in children: an analysis of phenotype by use of monoclonal antibodies and electron microscopic platelet peroxidase reaction. *Blood*. 1990; 76: 2348-53.
11. Pui CH, Raimondi SC, Borowitz, et al: Immunophenotypes and karyotypes of leukemic cells in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *Journal Clinic Oncology* 1993; 11:1361-7.
12. Greaves MF, Maria AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 2003; 121: 823-38.
13. Pui CH, Relling M., Downing J.: Acute Lymphoblastic Leukemia, Mechanisms of disease. *N Engl J Med* 2004;350: 1535-48
14. Pui CH, Campana D, Evans WE.: Childhood acute lymphoblastic leukemia-current status and future perspectives. *Lancet Oncol* 2001; 2: 597-607.
15. Greaves M.: Childhood leukemia. *BMJ* 2002; 324:283-7.
16. Mckenzie Shirlyn.: Leucemia Linfoblástica Aguda. *Hematología Clínica* 2000; 471-478.

17. Crist W, Pui CH: Leucemias. Nelson Tratado de Pediatría 1997; 449: 1813-7.
18. Benett JM, Catowski D, Daniel MT, et al: Proposals for the classification of the acute leukemias. French-American-British (FAB) cooperative group. Br J Haematol 1976; 33: 451-458.
19. Foon KA, Todd RF: Immunologic classification of leukemia and lymphoma. Blood 1986; 68: 1-31.
20. Cabrera ME, Labra S, Ugarte S, et al: Inmunofenotipo, características clínicas y laboratorio de la leucemia linfoblástica aguda en Chile. Rev Med Chile 1996; 124: 293-299.
21. Eden O.B. Malignant disorders of lymphocytes. Paediatric Haematology. 1992; 329-356
22. Rosti6n CG, Cerda J, Valdecantos E, et al: Dolor 6seo en leucemia. Pediatría. 1992; 35: 218-19.
23. Vargas L, Miranda M: Manifestaciones osteoarticulares en la presentaci6n inicial de la leucemia linfoblástica aguda del ni6o. Rev Chil Pediatr 1995; 66: 98-102.
24. Vargas L, Pino S, Barría M, et al: Aspectos clínicos y hematol6gicos iniciales de la leucemia en el ni6o. Rev Chil Pediatr 1981; 55: 149-54.
25. Hormaechea A, Martínez P, Zolezzi P et al. Neutropenia febril en menores con Leucemia linfoblástica aguda. Rev. chil. pediatr.2004; 75(2):146-52.
26. Navarro M, García C: ¿Es útil la radiología en la leucemia aguda? Pediatría 1991; 7: 283-84.
27. John Laszlo: The Cure of Childhood Leukemia: Into the age of miracles. New Brunswick, N.J., Rutgers University Press, 1995, 287 pp.
28. Pui CH, Evans W: Drug Therapy: Acute lymphoblastic leukemia. New Engl J Med 1998; 339:9 605-15.
29. Quintana J, Beresi V, Del Pozo H, et al: Leucemia linfoblástica aguda resultados del tratamiento. Rev Chil Pediatr 1987; 58: 219-24.
30. Reiter A, Schrappe M: Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. Blood 1994; 84: 3122-33.
31. LeClerc J., Billett A., Gelber R., Dalton V., et al: Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Dana-Farber ALL Consortium Protocol 87-01. Journal of Clinical Oncology 2002, 20;1 237-246

32. Schorin MA, Blattner S, Gelber RD, et al: Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana Farber Cancer Institute/Children's Hospital acute lymphoblastic leukemia consortium protocol 85-01. *J Clin Oncol* 1994; 12: 740-747.
33. Vargas L, Quintana J, Campbell M: Protocolo BFM-83 para tratamiento de leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría* .1988; 31: 68.
34. Vargas L: Avances en el tratamiento del cáncer infantil en Chile. Diez años del Programa Infantil Nacional de Drogas (PINDA). *Rev Chil Pediatr* 1998; 69: 270-75.
35. Shai Israeli: Leukemia – a developmental perspective. *British Journal Haematology*, 2004, 126, 3–10
36. Felix C., Lange B. and Chessells J.: Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Challenges and Controversies in 2000. *Hematology* 2000, 295- 302
37. Evans W., Relling M., Rodman J., Crom W., et al: Conventional Compared with Individualized Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 1998, 338;8 499-505
38. Lyon, MR Klauber, JW Gardner, and KS Udall: Childhood leukemias associated with fallout from nuclear testing. *N Engl J Med* 300;8, February 22, 1979, 397-402
39. Joseph V. Simone: Childhood Leukemia - Successes and Challenges for Survivors. Perspective. *N Engl J Med* 2003. 349;7 627- 28
40. Lange B., Bostrom B., Cherlow J., Sensel M. et al: Double-delayed intensification improves event-free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*, 2002: 99; 3, 825- 33.
41. Quintero de Charry, M.: Resultados del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en niños. *Colombia Medica* 1999, 30: 146-54
42. Pui CH, Cheng Cheng, Wing Leung, Shesh N. Rai, et al: Extended Follow-up of Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2003 349;7, 640-649
43. Cavé H., Vander Werff Ten Bosch J., Suciú S., Guidal C., Waterkeyn C., et al: Clinical Significance of Minimal Residual Disease in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 1998 339;9, 591-598
44. Goldberg J., Silverman L., Levy D., Kimball Dalton V., et al: Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: The Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Experience. *Journal of Clinical Oncology*, 2003; 21: 19. 3616-3622.

45. Chávez, M., Zavaleta, L.: Oncología Pediátrica en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. (Tesis). Lima; Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina; 1989. 23 p. tab.
46. Gómez, M.: Citogenética en las Leucemias agudas. (Tesis). Lima; Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina; 1999. 35 p. ilus, tab.
47. Villanueva, G.: Deficiencia de hierro : Estudio de mielogramas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, enero 1993 - enero 1996. (Tesis). Lima; Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina; 1998. 38 p. Tab
48. Moreno, M.: Estudio de Leucemias Linfáticas Agudas en Menores de 16 años Agosto 1987 - Agosto 1993. (Tesis). Lima; Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina; 1995. 20 p.
49. Campbell M, Ferreiro M, Tordecilla J., Joannon P, et al: Leucemia Linfoblástica Aguda. Características al Diagnóstico en 100 niños. Revista Chilena de Pediatría.1999 70 ;4: 288-93.
50. Garcia H, Vargas L, Layte C: Neutropenia previa al tratamiento quimioterápico en Leucemia linfática aguda. Rev Chil Pediatr 1192; 63:26-31.

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

1. FICHA N°
2. EDAD:añosmeses
3. SEXO: masculino (), femenino ()
4. PROCEDENCIA: departamento.....provincia.....
Distrito.....
5. TIEMPO DE ENFERMEDAD:
.....días
6. CUADRO CLINICO:
Malestar general (), palidez (), fiebre (), púrpura, (), sangrado ()
dolor osteoarticular (), adenopatías (), hepatomegalia (),
dolor abdominal (), Otros signos o síntomas.....
7. RADIOGRAFIA DE TORAX:
.....
.....
.....
8. RADIOGRAFIA OSEA:
.....
.....
.....
9. HEMOGLOBINA:
.....g/dl
10. LEUCOCITOS:
.....x mm³
11. NEUTROFILOS:
.....x mm³
12. PLAQUETAS:
.....x mm³
13. VSG
.....mm/h
14. MIELOGRAMA:-----
