

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

E.A.P. DE TECNOLOGÍA MÉDICA

**Características epidemiológicas, inmunofenotípicas y
aspectos de laboratorio de las neoplasias hematológicas
en niños menores de 1 año, diagnosticados en el Instituto
Nacional de Enfermedades Neoplásicas(INEN) durante el
periodo 2000-2010**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica,
Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

AUTOR

Cristina Stefany Tasayco Rosales

ASESOR

Ricardo Mafalky Rodríguez Torres

Lima – Perú

2013

ÍNDICE

	Página
GLORARIO DE TÉRMINOS	4
RESUMEN	5-6
I. INTRODUCCIÓN	6-21
II. MATERIALES Y MÉTODOS	21-23
III. RESULTADOS	23-35
IV. DISCUSIÓN	36-43
V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	43-45
VI. BIBLIOGRAFÍA	45-49
VII. ANEXOS	50-56

DEDICATORIA:

A mis padres y abuelos por ser los pilares fundamentales de mi vida, por sus sacrificios y total apoyo para el cumplimiento de todos mis objetivos.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

- AMO: Aspirado de médula ósea
- CD: Cluster determinant
- CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media
- FAB: Clasificación Franco Americana Británica
- FISH: Hibridación *in situ* con fluorescencia
- Hb: Hemoglobina
- HCM: Hemoglobina corpuscular media
- LA: Leucemia aguda
- LDH: Lactato deshidrogenasa
- LLA: Leucemia linfoide aguda
- LLA-L1: Leucemia Linfoide Aguda Subtipo L1
- LLA-L2: Leucemia Linfoide Aguda Subtipo L2
- LLA-L3: Leucemia Linfoide Aguda Subtipo L3
- LMMJ: Leucemia Mielomonocítica Juvenil
- LMA-M0: Leucemia Mieloide Aguda Mínimamente Diferenciada
- LMA-M1: Leucemia Mieloide Aguda sin Maduración
- LMA-M2: Leucemia Mieloide Aguda con Maduración
- LMA-M4: Leucemia Mieloide Aguda Mielomonocítica
- LMA-M4 Eos: Leucemia Mieloide Aguda Mielomonocítica con Eosinofilia
- LMA-M5: Leucemia Mieloide Aguda Monocítica/Monoblástica
- LMA-M6: Leucemia Eritroide Aguda
- LMA-M7: Leucemia Megacarioblástica Aguda
- MLL: Leucemia de linaje mixto
- NOS: No identificada de otra manera
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
- SLT: Síndrome de lisis tumoral
- SMD: Síndrome mielodisplásico
- SNC: Sistema nervioso central
- VCM: Volumen corpuscular medio

RESUMEN

Objetivo: Describir las características epidemiológicas, inmunofenotípicas y aspectos de laboratorio de las neoplasias hematológicas en niños menores de 1 año, diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), durante el periodo 2000-2010.

Métodos: La muestra estuvo conformada por 65 pacientes menores de un año con diagnóstico de neoplasias hematológicas atendidos en el INEN durante el periodo 2000 – 2010. Se elaboró una ficha de recolección de datos, las cuales fueron llenadas con información obtenidas de las historias clínicas revisadas.

Resultados: La media de edad fue de 6 meses, y el 63% de los casos se observó entre los 6-12 meses de edad. El 58% de los casos correspondieron al sexo femenino. El diagnóstico de LLA se observó en el 52,4% de los casos y LMA en el 23,1%, asimismo la LMMJ se presentó en el 12,3% y LA de linaje ambiguo en el 6,2%. De las LLA, el subtipo Pro B 38% fue el más frecuente; se observó positividad para CD45 en 23 casos, 10 casos expresaron CD10 y 34 casos fueron CD19(+). De las LMA se reportaron todos los subtipos, excepto LMA-M1; las leucemias mielomonocíticas agudas (5%) se presentaron con mayor frecuencia en este grupo; asimismo, el CD13 fue positivo en el 47% (7/15) de casos LMA, CD33 en el 53%(8/15) de casos LMA y el CD117 en el 60% (9/15). Del grupo de LA de linaje ambiguo, 2 correspondieron a fenotipo mixto mieloide/B, 1 mieloide/T y 1 caso con marcadores de línea T y B. La anemia 92%, trombocitopenia 95% y leucocitosis 85%, este último parámetro con una media de $202,9 \times 10^9/L$; en tanto el SLT estuvo presente en el 21% de los pacientes. El 37% reportó resultado específico al examen citogenético, de ellos el 50% presentó cariotipos normales y el otro 50%, cariotipos anormales, en este grupo se reportó: alteraciones de 11q23 con t(4;11), 8% (2/24), hipodiploidías 21%, hiperdiploidía 17%; así como otras anormalidades.

Conclusiones: La mayoría de casos correspondieron a LLA, donde predominó el sexo femenino. La leucocitosis, trombocitopenia y presencia de anemia severa, así como elevación de La LDH y el ácido úrico, son parámetros biológicos de

importancia para el diagnóstico. Sólo 2 casos LLA presentaron rearrreglos de 11q23 asociado a t(4;11)(q21; q23).

I. INTRODUCCIÓN

Las neoplasias hematológicas son procesos malignos que afectan a los diversos tipos celulares implicados en el sistema hematopoyético.

Los procesos neoplásicos son el resultado de la expansión de poblaciones celulares clonales capaces de proliferar de manera indefinida y de escapar al control defensivo del hospedador. Para llevar a cabo esta transformación, las células han debido sufrir una serie de lesiones genéticas que tienen como consecuencia la desregulación de las vías de control del ciclo celular ⁷.

El clon leucémico aumenta progresivamente en número y suprime el crecimiento de las células hematopoyéticas normales. Los términos leucemia aguda (LA) y crónica se referían originariamente a la duración de la supervivencia, pero con la aparición de terapias efectivas han adquirido otro significado. Actualmente la LA implica la proliferación maligna de células inmaduras y la crónica de tipos celulares más diferenciados o maduros. La LA según la línea celular afectada se clasifica en linfocítica o linfoblástica y en mielocítica o mieloblástica con diferentes características analíticas (morfológicas, citoquímicas, inmunológicas y genéticas) y clínico-evolutivas. Estos caracteres permiten subdividir a estos dos grupos en diversas variedades con implicaciones pronósticas y terapéuticas ¹.

Por tanto la leucemia se define como la proliferación neoplásica de células hematopoyéticas en una estirpe celular con posterior proliferación y expansión, cuya acumulación se acompaña de una disminución del tejido hematopoyético normal en médula ósea y posterior invasión de sangre periférica y otros tejidos ³.

Durante mucho tiempo, los criterios morfológicos y citoquímicos fueron la base para establecer el diagnóstico de LLA y la clasificación Franco-Americana-Británica (FAB) fue ampliamente aceptada. Hoy en día, la citometría de flujo es el método de elección para la identificación y caracterización inmunofenotípica de las

células leucémicas. Este método de estudio se basa fundamentalmente en el análisis del patrón de expresión antigénica intracelular y de la superficie linfocitaria, mediante el empleo de anticuerpos monoclonales, que reconocen moléculas de membrana asociada a linaje y permiten la subtipificación de leucemias que derivan de precursores de células B o de células T, y señala también la etapa de diferenciación y maduración en que ocurrió la transformación maligna, además de que permite, hasta en el 98% de los casos, la diferenciación entre los blastos linfoides y mieloides indiferenciados (M0 y M1). Sin embargo, aún no se cuenta con un sistema uniforme de clasificación inmunofenotípica de la leucemia linfoblástica aguda, pero sí hay lineamientos generales para definir los subtipos inmunológicos, y se sustenta en base a la expresión de los antígenos asociados al linaje y a las etapas de diferenciación ⁴¹.

Sin embargo a pesar de los avances en la clasificación de leucemias, las leucemias agudas que se presentan en menores de un año (infantes) tienen características clínicas, de laboratorio y de respuesta al tratamiento que les son propias ⁴⁸.

1.1 ANTECEDENTES

Las leucemias agudas constituyen el grupo de enfermedades neoplásicas más frecuente en la edad infantil y aproximadamente suponen el 40 % del total de cánceres en menores de 14 años. Se calcula que la incidencia anual de nuevos casos es de 4 por cada 100 000 niños menores de 14 años ⁸.

La LA comprende casi la tercera parte de todas las enfermedades malignas pediátricas. La mayoría, 75-80%, corresponden a LLA y el resto a LMA siendo las crónicas muy raras, 2%. Aproximadamente el 80 % corresponde a LLA y el 20 % restante a LMA ⁶. La mayor incidencia ocurre entre los 2-5 años de edad con un pico máximo a los 4 años de edad ¹. La incidencia de LLA es mayor en niños que se encuentran entre 3 y 5 años de edad, mientras la proporción de LMA es mayor durante el primer año de vida y en la pubertad ⁶. Hart Isaacs ³² en su estudio, observó que los recién nacidos con LMA tienen una tasa de supervivencia mucho

menor en comparación con los niños mayores con leucemias mieloides, que tienen casi un 40% a 50% supervivencia.

Respecto al sexo hay un ligero predominio de los varones, con relación 1,4 a 1, con dos excepciones notables: a) en LLA tipo T hay una frecuencia 4 veces mayor en varones, y b) la incidencia en el primer año de vida es mayor en mujeres ¹.

La leucemia infantil, diagnosticada antes de 1 año de edad, es un subtipo poco frecuente de leucemia en la infancia, con una incidencia de 40 casos por cada millón de recién nacidos en los EE.UU. durante el periodo 1992-2004 ³⁵. La leucemia en niños menores de un año difiere de la leucemia en niños mayores con variación en el tipo de diagnóstico (LMA y LLA), los síntomas clínicos, la genética del tumor y la respuesta al tratamiento ³³. Otra de las características que establece la leucemia infantil aparte, es que la mayoría de los casos tienen mutaciones somáticas en los genes de la leucemia de linaje mixto.

En la leucemia infantil, el 80% de las LLA y 50% de las LMA pueden tener un evento de recombinación en el gen MLL ⁹. Las mutaciones en el gen MLL parecen ocurrir en el útero, ya que reordenamientos en el gen MLL se han identificado en muestras de sangre obtenidas en neonatos al nacer ⁹. Dado que la mutación es más probable que se produzca en el útero, estudios de la leucemia infantil podría ayudar a descubrir información importante acerca de la carcinogénesis en general y específicamente sobre la exposición a carcinógenos antes o durante el embarazo ⁹.

Las causas de la mayoría de leucemias agudas son desconocidas; en los EE.UU. durante las dos últimas décadas se ha observado un incremento de un 20% en su incidencia. Numerosos trabajos epidemiológicos han evidenciado diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de estas neoplasias, que han permitido formular algunas hipótesis etiopatogénicas ¹.

Dentro de las leucemias, la LLA representa el 80% del total de leucemias infantiles y han sido éstas, afortunadamente, las que mejor han evolucionado en relación con la moderna terapéutica ⁸.

Actualmente diversos investigadores creen que la causa principal de la LLA podría ser una o más mutaciones espontáneas. Las células diana de la LLA: células linfocíticas precursoras, presentan un índice elevado de proliferación con mayor propensión a los reordenamientos de genes durante el primer lustro de vida, siendo durante este período más susceptibles a los agentes mutagénicos. La combinación de mutaciones escalonadas que afectan de manera espontánea a genes reguladores claves en una población celular sometida a una elevada tensión proliferativa, podrían ser lo suficientemente frecuentes para justificar la mayor parte de las LLA infantiles ¹.

1.2 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS NEOPLASIAS INFANTILES

1.2.1 Factores genéticos

Algunos síndromes genéticos se asocian a un mayor riesgo de LA. El más frecuente es el síndrome de Down que se asocia a un riesgo 10 a 30 veces superior al normal de desarrollar ambos tipos de LA e incluso llega a ser de 600 veces para la LMA-M7 en menores de 3 años de edad. No está suficientemente aclarado porqué los niños con trisomía 21 presentan este riesgo incrementado ¹.

El síndrome de Down también se ha relacionado con la leucemia transitoria, similar a la leucemia que aparece durante el primer mes de vida y que frecuentemente se resuelve por sí misma sin necesidad de quimioterapia ¹⁴.

Un grupo, menos frecuente, de enfermedades genéticas autosómicas recesivas que se asocian con un aumento de la fragilidad cromosómica y con predisposición a desarrollar LA son la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Bloom y la anemia de Fanconi ¹.

1.2.2 Factores familiares

En estudios epidemiológicos de grandes series de pacientes con leucemia, entre el 5-10% han tenido familiares afectados de enfermedades preneoplásicas hematológicas y de leucemias mientras que entre la población sana solo el 1-2% presentan familiares con dichos antecedentes ¹.

Los hermanos y gemelos heterocigóticos de un enfermo leucémico tienen un riesgo 2 a 4 veces mayor de desarrollar una LA durante la primera década de vida. En gemelos homocigóticos la probabilidad de desarrollar la enfermedad el otro hermano es el 20-25% y casi llega al 100% cuando el primer gemelo se diagnostica antes del primer año de vida. El riesgo va disminuyendo a medida que aumenta la edad de presentación. Habitualmente el segundo gemelo desarrolla la leucemia a los pocos meses del primero. El desarrollo de leucemia casi simultáneo en lactantes homocigóticos se intenta explicar por: a) alteración precigótica común; b) acontecimiento intrauterino compartido; y c) metástasis trasplacentaria de un gemelo al otro. Estudios citogenéticos y moleculares recientes han demostrado de forma inequívoca que la aparición de LA en estos casos es a través del último mecanismo comentado ¹.

1.2.3 Factores de riesgo relacionados con los estilos de vida

Aunque los factores relacionados con el estilo de vida son importantes en muchos tipos de cáncer en la vida adulta (sobrepeso, fumar, beber cantidades excesivas de alcohol, demasiada exposición al sol, etc.) resulta poco probable que estos factores desempeñen un papel en la mayoría de los tipos de cáncer pediátrico ¹⁴.

Algunos estudios han sugerido que una madre que bebe demasiado alcohol durante el embarazo, puede aumentar el riesgo de leucemia en su hijo, pero no todos los estudios han encontrado esa relación ¹⁴.

1.2.4 Factores de riesgo ambientales

Los factores de riesgo ambientales son influencias de nuestros alrededores, como radiación y ciertas sustancias químicas, que aumentan el riesgo de adquirir enfermedades como la leucemia ¹⁴.

1.3 TIPOS DE NEOPLASIAS PEDIÁTRICAS

1.3.1 Enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas

Dentro de este grupo, la Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) se presenta principalmente entre el nacimiento y la primera infancia. En cierto modo

es similar a la leucemia mielomonocítica crónica de los adultos (LMMC) porque, tanto en la LMMJ como en la LMMC, el cambio tiene lugar en el tipo de glóbulo blanco llamado “monocito”¹⁵.

La LMMJ es responsable de aproximadamente 1,5% de los casos de leucemia infantiles. La edad promedio en el momento del diagnóstico es 2 años. La enfermedad se presenta con más frecuencia en bebés y niños menores de 6 años. La LMMJ rara vez se diagnostica en recién nacidos pero muchos pacientes son diagnosticados entre los 3 y 12 meses de edad. La LMMJ es más prevalente en los niños que en las niñas, en una proporción de 2,5 a 1¹⁵.

1.3.2 Leucemias agudas

Las células leucémicas no pueden realizar ninguna de las funciones de los leucocitos normales, y su número aumenta rápidamente¹⁴. Se originan principalmente en la médula ósea, caracterizadas por crecimiento incontrolado de formas celulares inmaduras de los componentes sanguíneos llamados blastos. Dependiendo de la estirpe celular afectada, se puede hacer la distinción de leucemias agudas mieloblásticas y linfoblásticas¹¹.

Leucemia linfocítica aguda (LLA): Se inicia en las células linfocíticas de la médula ósea¹⁴. De acuerdo con la clasificación actualmente aceptada, basada en la morfología celular, se distinguen tres tipos: L1, L2 y L3, que se pueden relacionar con determinadas características inmunológicas y de pronóstico. Así la forma L1 se corresponde con el grupo de mejor pronóstico; la forma L2 suele relacionarse con peor pronóstico y finalmente, la forma L3 comprende las leucemias de tipo Burkitt, de curso tormentoso y peor pronóstico².

Leucemia mieloide aguda (LMA): Se inicia a partir de las células mieloides que forman los glóbulos blancos (que no son linfocitos), los glóbulos rojos o las plaquetas¹⁴. Presenta algunas características clínicas diferenciales, como la marcada tendencia a las hemorragias, menor riesgo de infiltrar órganos como el hígado y el bazo, peor respuesta a la quimioterapia habitual y por tanto menor supervivencia².

En enero de 2002 se describió que las leucemias agudas en los menores de un año tienen un comportamiento clínico y pronóstico muy distinto al de las estirpes histológicas de los niños mayores, puesto que presentan una alteración genética muy consistente que involucra el gen de la leucemia linfoide-mieloide, denominado gen MLL, correspondiente a un tipo completamente distinto al linfoblástico y mieloblástico, por lo que se ha sugerido que las leucemias agudas en los menores de un año se clasifiquen como un nuevo tipo ¹¹ .

1.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Muchos de los signos y síntomas son causados por una carencia de células sanguíneas normales, lo que sucede cuando las células leucémicas desplazan las células productoras de células sanguíneas normales en la médula ósea ¹⁴. Los signos y síntomas comunes en las LA (ya sea mieloblástica o linfoblástica) son:

- Infecciones y fiebre
- Cansancio, piel pálida
- Sangrado, aparición de hematomas con facilidad (petequias)
- Pérdida de apetito y pérdida de peso
- Ganglios linfáticos inflamados
- Tos o dificultad para respirar
- Inflamación en la cara y los brazos
- Erupciones dérmicas, problemas en las encías

En las leucemias los datos de laboratorio incluyen un hemograma completo que presenta trombocitopenia, leucocitosis o neutropenia y anemia ¹⁶, la cual es desarrollada por mucho de los pacientes con cáncer; como es sabido en condiciones de anemia, el organismo no dispone de la suficiente cantidad de glóbulos rojos o hemoglobina para transportar la cantidad adecuada de oxígeno desde los pulmones a los tejidos del cuerpo. La persona que padece anemia puede sentir un gran cansancio y agotamiento. Esto supone un gran problema

para los pacientes con cáncer ya que la anemia puede también disminuir la eficacia del tratamiento ⁴⁶.

También se presenta en estos pacientes, una coagulopatía parecida a la intravascular diseminada, que se manifiesta con bajo fibrinógeno y elevación del tiempo de tromboplastina parcial activado ¹⁶.

Los síntomas más marcados de las LMA son fiebre, sangrado de mucosa oral, epistaxis, púrpura petequias y adenopatías ¹⁸.

La presentación clínica de la LLA es similar a la LMA, pero la infiltración en diferentes tejidos, la invasión del sistema nervioso central, masa mediastínica o líquido pleural y la implicación testicular son característicos de la LLA ¹⁶. La hepatoesplenomegalia y linfadenopatías como expresión de enfermedad extramedular son muy características de la LLA, también se pueden observar petequias y los dolores óseos muy característicos también de las leucemias de este linaje ¹⁸.

El síndrome de lisis tumoral (SLT) está asociado a las leucemias agudas linfoblásticas de células T o B con o sin hiperleucocitosis ¹⁹, se considera una urgencia oncológica de mayor frecuencia e importante dentro de la oncología pediátrica ²⁰. Es poco frecuente que la leucemia mieloide aguda al igual que la crónica, cursen con lisis tumoral a pesar de presentarse con hiperleucocitosis y gran masa tumoral extramedular inicial ²⁰.

El SLT se produce por una rápida destrucción de células tumorales con masiva liberación de sustancias intracelulares ²¹, que la excreción renal o el tamponamiento celular no son capaces de compensar. Esta alteración metabólica está caracterizada por una triada clásica compuesta de: hiperuricemia, hiperfosfemia e hiperkalemia, asociada frecuentemente a hipocalcemia e insuficiencia renal aguda ²⁰.

La excreción renal de ácido úrico esta aumentada a 3 veces lo normal en el paciente con enfermedades linfoproliferativas y hasta seis veces post-tratamiento quimioterápico ²¹. La hiperuricemia causada por la rápida destrucción de los blastos, sobrepasa a la capacidad excretora del riñón, conduciendo a la acumulación de ácido úrico que en pH ácido precipita en los túbulos renales. Esta

precipitación de cristales de ácido úrico provoca insuficiencia renal por uropatía obstructiva, lo que agrava aún más la lisis tumoral ²⁰.

La hiperkalemia debida a la liberación de potasio intracelular y a la falta de depuración por insuficiencia renal, cuando es mayor de 6,5 mmol/L puede llevar a la producción de arritmias cardiacas y muerte ²⁰.

Los blastos, especialmente ricos en fosfatos, al destruirse liberan a la circulación este ión, si la solubilidad del fósforo supera el producto: calcio por fosforo mayor a 60, se producen cristales de fosfato de calcio que pueden precipitar en los túbulos renales, aumentando la uropatía obstructiva, o pueden provocar hipocalcemia secundaria. Esta hipocalcemia puede producir hipotensión, compromiso del ritmo cardiaco y efectos neuromusculares como tetania, calambres, parestesias, laringoespasmos, compromiso de conciencia y convulsiones ²⁰.

1.5 ALTERACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS

Entre las anomalías citogenéticas se han descrito múltiples alteraciones destacando las alteraciones asociadas a mal pronóstico como algunos reordenamientos del gen MLL ¹², también conocido como ALL-1, HRX y Htrx y se encuentra localizado en la banda q23 del cromosoma 11 (11q23) ⁴, implicado en la translocación presente en la leucemia infantil no linfoblástica y se encuentran en al menos el 50% de la leucemia infantil ²² y en más del 70% de las leucemias diagnosticadas antes del primer año de vida ⁴. Las mutaciones en el gen MLL parecen ocurrir en el útero, ya que los reordenamientos en el gen MLL se han identificado en muestras de sangre obtenidas de neonatos al nacer ⁹.

Estas translocaciones que envuelven la banda 11q23 o translocaciones recíprocas que envuelven a los cromosomas 8 y 16 están asociadas a un pobre pronóstico ²³. Las LMA con t(8;16) están asociadas con diagnóstico a temprana edad, también asociada a eritrofagocitosis y coagulación intravascular diseminada ²³.

Las LMA-M7 (FAB) en edad pediátrica tienen una frecuencia del 10%, son el fenotipo más frecuente de las leucemias asociadas a síndrome de Down, mientras que aquellas que aparecen en lactantes se asocian característicamente a la

t(1;22) y son de muy mal pronóstico. En una serie publicada de 39 casos pediátricos de LMA-M7 con t(1;22), éstas suponen el 3% del total de LA no linfoblásticas pediátricas con una edad de presentación menor de 2 años, con un pico de incidencia máximo a los 4 meses. En general la LMA-M7 asociada a la t(1;22) tiene peor pronóstico que las otras formas de LMA-M7 ¹². Pacientes con LLA que presentan las translocaciones t(9;22) y (4;11), esta última que involucra al gen MLL, ubicado en la región 11q23, tienen también un pronóstico pobre ⁴.

1.6 PRUEBAS DE LABORATORIO EMPLEADAS EN EL DIAGNÓSTICO

1.6.1 Exámenes hematológicos y bioquímicos

El análisis hematológico y bioquímico nos proporcionara valores de ciertas concentraciones celulares y analitos presentes en sangre, lo cual representa una gran ayuda en el diagnóstico final de las neoplasias hematológicas.

El hemograma constituye la herramienta más importante del análisis hematológico, nos brinda la información necesaria para el diagnóstico y seguimiento de leucemias. Este examen nos ofrece recuentos de; hematíes, leucocitos y plaquetas, hemoglobina, hematocrito, índices eritrocitarios (VCM, HCM, CHCM) y fórmula leucocitaria.

La determinación de la cantidad de hemoglobina en sangre nos permite valorar la anemia, la cual siempre está presente en los pacientes con cáncer. El contenido de hemoglobina (Hb) de la sangre se mide en gramos por decilitro (g/dL) o milimoles por litro (mmol/L) ⁴⁶.

Los anexos 1 y 2 recogen dos escalas de uso frecuente en la valoración de la anemia. Estas escalas fueron diseñadas por la Organización Mundial de la Salud y el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los EE.UU. Ambas escalas clasifican la anemia en función de la concentración o nivel de Hb en la sangre.

Los recuentos celulares se realizan manualmente y mediante equipos semi-automatizados y automatizados. La forma manual se realiza mediante el frotis sanguíneo de sangre periférica y coloraciones convencionales, vistas en

microscopia compuesta, para ello es de vital importancia la destreza del operador en el reconocimiento de los elementos celulares de acuerdo a las características de cada línea celular, así como las diversas anomalías morfológicas de los mismos. Por su parte, el modo automatizado se realiza mediante analizadores hematológicos de distintas generaciones y principios analíticos.

El análisis bioquímico nos permite determinar las diversas concentraciones de analitos presentes en la sangre como enzimas, proteínas, entre otros; los cuales pueden ser indicativo de alteraciones provocadas por el inadecuado funcionamiento del sistema hematopoyético en la producción de componentes celulares, manifestadas en las diversas entidades neoplásicas ya sea a nivel renal o hepático causados por la propagación alterada de las células o debidos a los efectos secundarios de ciertos medicamentos quimioterapéuticos. Ver anexo 3.

Por ejemplo, el aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH) en niños es reflejo de proliferación celular incrementada y debe alertar sobre la posibilidad de leucemia, ya que es un hallazgo casi universal en estas formas de malignidad y se encuentra típicamente elevado en la LLA, por lo que es útil en la diferenciación entre leucemia y artritis idiopática juvenil ²⁴.

La valoración de la creatinina y su aumento también puede ser evidencia de una falla renal aguda por obstrucción tubular por cristales de ácido úrico o fosfato cálcico en el contexto de síndrome de lisis tumoral ²⁵. En todo paciente con riesgo de desarrollar este síndrome de lisis tumoral se debe revisar también su historia y realizar un examen físico detallado, además de una evaluación de laboratorio inicial que debe incluir: un hemograma completo, electrolitos plasmáticos, calcemia y fosfemia, nitrógeno ureico, creatinina, ácido úrico y orina completa. Si el calcio está bajo se solicita calcio iónico y albumina ²⁰.

1.6.2 Aspirado de médula ósea y biopsia – estudio morfológico

Generalmente se realiza una biopsia de médula ósea inmediatamente después de la aspiración, se extrae un pequeño trozo de hueso y de médula. Estas pruebas se pueden utilizar para el diagnóstico inicial y para clasificar el cáncer por etapas, es decir, para determinar qué tanto se propagó el cáncer ²⁶.

El examen de morfología de la médula nos permite calcular el porcentaje de blastos en el espacio medular y datos morfológicos que distinguen entre los blastos linfoides y mieloides ¹⁶. Si se observan cuerpos de Auer se clasificará como LMA; de no ser así, se le llamará leucemia aguda hasta tener los resultados del inmunofenotipo, citoquímica y genética ¹⁷. Ver anexo 4.

1.6.2.1 Citoquímica

La citoquímica al igual que la morfología celular se deben observar en el extendido de médula ósea y/o sangre periférica.

La citoquímica se dedica a la identificación de enzimas y/o sustancias características de las diferentes estirpes celulares. Dentro del grupo de las pruebas citoquímicas realizadas tenemos: la mieloperoxidasa (MPO), el ácido peryódico de Schiff (PAS), alfa naftil acetato esterasa (ANAE), alfa naftil butirato esterasa (ANBE), cloroacetato esterasa (CAE), fosfatasa ácida (FAC) y alcalina (FAL), etc.

1.6.2.2 Citogenética

Los hallazgos del estudio citogenético al diagnóstico constituyen, junto a la edad, el factor pronóstico más importante.

El análisis citogenético de las células malignas de los niños con cáncer ha identificado numerosas alteraciones cromosómicas recurrentes, adquiridas, correlacionadas específicamente con los distintos subtipos de neoplasias hematológicas, cuyo estudio proporciona una valiosa información con aplicaciones clínicas muy significativas ¹⁰.

El análisis citogenético convencional (cariotipo) ha sido el método estándar para identificar alteraciones cromosómicas en las metafases de las células neoplásicas obtenidas tras cultivo *in vitro* de células de médula ósea, sangre periférica o tumores. Es un estudio morfológico de los cromosomas, teñidos habitualmente con bandas G, y su fiabilidad depende de una muestra adecuada ¹⁰.

1.6.2.3 Inmunofenotipo

La identificación de la población neoplásica es fundamental en el estudio del fenotipo leucémico.

El inmunofenotipo de las células leucémicas al momento del diagnóstico refleja el nivel de diferenciación alcanzado por el clon dominante ⁶.

Cuando se incuban las células con anticuerpos monoclonales, conjugados con diferentes fluoró cromos, se puede determinar la composición de los antígenos de superficie (inmunofenotipo). La citometría de flujo es una tecnología que permite determinar múltiples características físicas de una célula en forma simultánea ¹⁷. Este estudio identifica los antígenos de superficie de las células leucémicas y por lo tanto confirmar su origen hematopoyético, su inmadurez y si se trata de serie linfóide o mielóide. Cuando la leucemia es de origen linfóide el inmunofenotipo también permite identificar si es de estirpe B o T, y el grado de diferenciación en cada caso ²⁵. Ver anexo 5 y 6.

1.7 EPIDEMIOLOGIA DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS PEDIÁTRICAS

La leucemia presente durante la edad pediátrica abarca el 30% de todos los tipos de cáncer en este grupo de edad y presenta una incidencia anual de 4 casos por cada 100 000 habitantes ⁴⁴.

Las leucemias agudas son los cánceres más frecuentes en menores de 15 años ¹¹. La mayoría, 75 a 80%, corresponde a LLA y el resto a LMA; son muy raras las leucemias mieloides crónicas, 2%. Son más frecuentes en varones y en la raza blanca ⁴⁴. La incidencia de LLA es mayor en niños entre 3 y 5 años de edad, mientras la proporción de LMA es mayor en el primer año de vida y en la pubertad ⁶.

La leucemia en niños menores de 1 año difiere en diversos aspectos clínicos y biológicos de la leucemia que se presenta en niños mayores o adultos, en infantes la LLA se caracteriza por enfermedad extramedular, particularmente infiltración cutánea y del SNC, en este grupo etario también se puede presentar hiperleucocitosis y leucemia de morfología monoblástica (M5) o mielomonoblástica (M4) ⁴.

El Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA) determinó en el periodo 2000-2005 una incidencia de leucemia del 38,4% del total de patologías pediátricas malignas ⁶.

Diferentes estudios de población infantil, con sede en Estados Unidos, muestran mayor incidencia de leucemia linfoblástica aguda y leucemia promielocítica aguda en los niños hispanos- latinos, en comparación con poblaciones no hispanas ¹².

En nuestro país, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, ha reportado que la población infantil con cáncer representa el 5% de su población total atendida, siendo la leucemia el tipo de cáncer más frecuente para dicha población (37,3%), y a su vez se indica que predomina en el sexo masculino ⁴⁵. Esta información va acorde a los registros presentados por otros estudios.

1.8 PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

La palabra leucemia designa a un grupo de neoplasias, biológicamente heterogéneas, generadas por alteraciones de los circuitos genéticos que regulan la vida, crecimiento, diferenciación y muerte de las células progenitoras hematopoyéticas ¹.

La primera gran división se establece entre las agudas y las crónicas. La clasificación se basa en características morfológicas y el inmunofenotipo, dividiendo en dos grandes grupos: linfoblásticas y no linfoblásticas ².

En las leucemias agudas la población celular predominante está formada por células inmaduras (blastos), y en las crónicas la celularidad presenta un mayor estadio madurativo ³.

A diferencia del adulto, la LA constituye la variedad de cáncer más frecuente en la infancia ⁴, representando aproximadamente el 35% de todos los cánceres ¹³. La mayoría de leucemias agudas corresponde a LLA y el resto a LMA. La mayor incidencia ocurre entre los 2 y 5 años de edad, con un pico máximo a los 4 ⁴.

La LLA en niños menores de 12 meses es poco frecuente y es biológicamente distinta en comparación con los niños de más edad, por ello los niños menores de 1 año con la enfermedad tienen peores resultados que los niños mayores ⁵.

La incidencia de LLA es mayor en niños entre 3 y 5 años de edad, mientras la proporción de LMA es mayor en el primer año de vida y en la pubertad ⁶.

En los infantes, esta enfermedad se caracteriza por una alta frecuencia de anomalías en el cromosoma 11q23 que afecta al gen MLL ³⁶ y tienen un pronóstico particularmente pobre ⁴.

Asimismo el diagnóstico de las leucemias en menores de 1 año, involucra muchos otros factores además del tiempo de vida, que de alguna manera influyen en el resultado y en el pronóstico del paciente.

De tal modo, por todo lo anteriormente descrito, se formula el siguiente problema:
¿Cuáles son las características epidemiológicas, inmunofenotípicas y de laboratorio en las neoplasias hematológicas en niños menores de 1 año, diagnosticados en el INEN durante el periodo 2000-2010?

Las neoplasias hematológicas son bastante infrecuentes en infantes menores de un año y han ido adquiriendo con los años gran importancia en el ámbito de la pediatría ³², por ello durante la última década se ido mejorando los métodos diagnósticos en estas neoplasias, lo que ha permitido establecer con mayor precisión la incidencia de este grupo de enfermedades así como la definición de los subtipos con sus propias características ³⁸, corroborándose el papel fundamental del laboratorio en el diagnóstico de esta enfermedad.

Los criterios actuales para la estratificación de los pacientes en distintos grupos de riesgo aparte de las características clínicas también se basan en inmunofenotipos, alteraciones genéticas y moleculares. En el 2001 la OMS resalto la importancia de la presencia de alteraciones genéticas en las leucemias agudas ³⁹.

La mayoría de estudios realizados consideran como neoplasias hematológicas neonatales a aquellas que se manifiestan entre la cuarta y sexta semana de vida, a diferencia de las congénitas que ocurren durante los primeros 28 días luego del nacimiento y de la leucemia pediátrica que ocurre luego del primer año de vida ³⁶.

Estas neoplasias hematológicas presentes en menores de un año, difieren a las neoplasias presentadas en niños mayores, ya sea por el curso de la enfermedad, así como su respuesta a los tratamientos ^{4,9}. La mayoría de neoplasias en menores de un año corresponden a tumores sólidos, y la leucemia aguda es la principal dentro de las neoplasias hematológicas, siendo una de las enfermedades que alcanza mayor mortalidad ³⁷.

Para nuestra población, no existe información detallada sobre los aspectos epidemiológicos, y de laboratorio sobre estas enfermedades en menores de un año; por tal motivo en el presente estudio se propone determinar y describir dichos aspectos de manera tal que puedan ser útiles en los estudios clínicos, diagnósticos y pronósticos de este grupo etario.

El conocimiento de la epidemiología de la leucemia aguda en menores de un año en nuestro país y la clasificación de la misma permitirán establecer programas de diagnóstico, tratamiento así como el control de la respuesta al mismo, e investigación respecto al tema con mayor precisión.

1.9 OBJETIVOS

1.9.1 Objetivo General:

- Describir las características epidemiológicas, inmunofenotípicas y aspectos de laboratorio de las neoplasias hematológicas en niños menores de 1 año, diagnosticados en el INEN, durante el periodo 2000-2010.

1.9.2 Objetivos Específicos:

- Describir la frecuencia de las neoplasias hematológicas halladas en los menores de 1 año.
- Describir los parámetros hematológicos y bioquímicos realizados al momento del diagnóstico de las neoplasias de los menores de 1 año
- Determinar la frecuencia de marcadores CD de mayor importancia según las neoplasias hematológicas diagnosticadas.
- Describir las alteraciones citogenéticas relacionadas a las neoplasias hematológicas.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 METODOLOGÍA

2.1.1 Tipo de estudio

El presente trabajo corresponde a un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal.

2.1.2 Muestreo y selección de la muestra

De acuerdo al valor habitual de un nivel de confianza de $\alpha = 0,05$ (equivalente, $z = 1,96$), una varianza de la población (pq) igual a 0,25 y admitiendo un margen de error del 5% ($e = 0,05$), para que los resultados sean realmente informativos y útiles, se obtiene:

$$N = \frac{(1.96)^2 (0.25)}{(0.05)^2} = 384$$

Sin embargo, el tipo de muestreo es no probabilístico, por conveniencia. Puesto que durante el periodo de estudio de la investigación solo se reportaron 76 historias clínicas en menores de un año, con diagnóstico de neoplasias hematológicas, de las cuales solo se hallaron entre los archivos, historias clínicas de 65 casos.

2.1.3 Criterios de selección

Criterios de Inclusión

- Se incluyeron pacientes menores de un año atendidos en el INEN con diagnóstico de neoplasia hematológica entre los años 2000-2010.

Criterios de Exclusión

- Pacientes menores de 1 año que presenten alguna otra enfermedad al momento del diagnóstico de neoplasia hematológica.

2.1.4 Plan de recolección y análisis de datos

Los datos requeridos para el presente estudio se extrajeron de la revisión de 65 historias clínicas, conformando así nuestras fuentes de información, las mismas que fueron adquiridas con previa autorización del área de archivos del INEN para su revisión.

El presente estudio al ser descriptivo-retrospectivo no implicó intervenciones ni contacto directo con los pacientes, por lo tanto no se requirió solicitar consentimiento informado alguno; asimismo, se respetará la confidencialidad de los datos que las historias clínicas contienen.

Se elaboró como instrumento de recolección de datos, una ficha - ver Anexo 07-, para facilitar la tabulación de los mismos.

El análisis de los datos recolectados se realizó empleando el software Microsoft Office-Excel 2010; los resultados fueron expresados como media \pm DS y fueron comparados con otros datos observados en la literatura de trabajos similares

III. RESULTADOS

Se concluyó la revisión de 65 historias clínicas disponibles en los archivos del INEN, de las 76 historias registradas en el periodo de estudio 2000-2010, con resultados de parámetros de laboratorio (hematológicos y bioquímicos) en la mayoría de ellos (98%), y de algún tipo de estudio cito morfológico realizado (análisis de sangre periférica y/o AMO).

3.1 Epidemiología:

Al analizar la distribución de las leucemias agudas en menores de un año en función del sexo, se observó el predominio del género femenino en una proporción aproximada de 1:1,4 entre varones y mujeres.

La media de edad de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 6 meses aproximadamente, con una edad mínima de 5 días y una edad máxima de 11 meses. Los casos de LA se observaron en mayor cantidad en el grupo de 6-12 meses de edad, representando el 63% de casos estudiados. Tabla N°01.

Tabla N° 01***Distribución de casos de Neoplasias Hematológicas según edad***

Edad	N° Casos	%
menor de 1 mes	6	9
2 a 3 meses	10	16
4 a 5 meses	8	12
6 a 12 meses	41	63

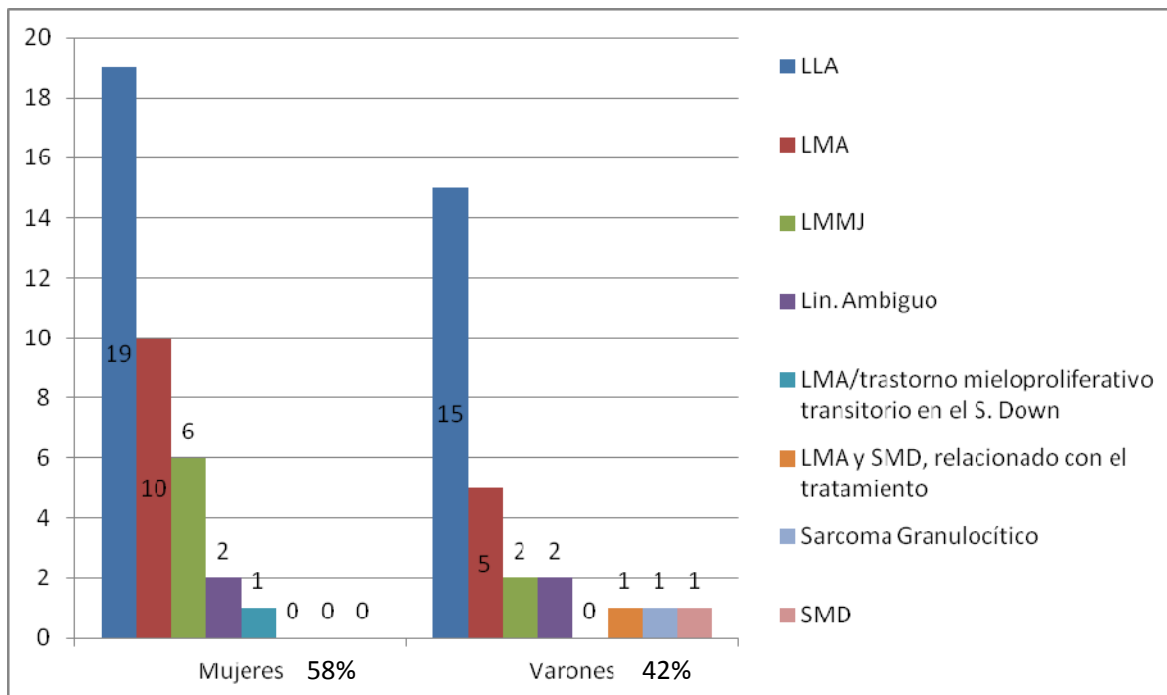
El 52,4% de los infantes (34/65) tuvieron diagnóstico de LLA; mientras el diagnóstico de LMA correspondió al 23,1% (15/65) de los casos; en tanto el 24,5% de los casos restantes correspondieron a otros tipos de neoplasias hematológicas como: LMMJ, leucemia de linaje ambiguo y SMD. Tabla N°02.

Tabla N° 02***Distribución de casos según tipo de Neoplasias Hematológicas***

Tipo	Mujeres	Varones	Total	%
LMA	10	5	15	23,1
LLA	19	15	34	52,4
LMMJ	6	2	8	12,3
Leucemia Linaje Ambiguo	2	2	4	6,2
LMA/trastorno mieloproliferativo transitorio en el S. Down	1	0	1	1,5
LMA y SMD, relacionado con el tratamiento	0	1	1	1,5
Sarcoma Granulocítico	0	1	1	1,5
SMD	0	1	1	1,5
Total	38	27	65	100

Gráfico N° 01

Distribución de tipos de Neoplasias Hematológicas según sexo

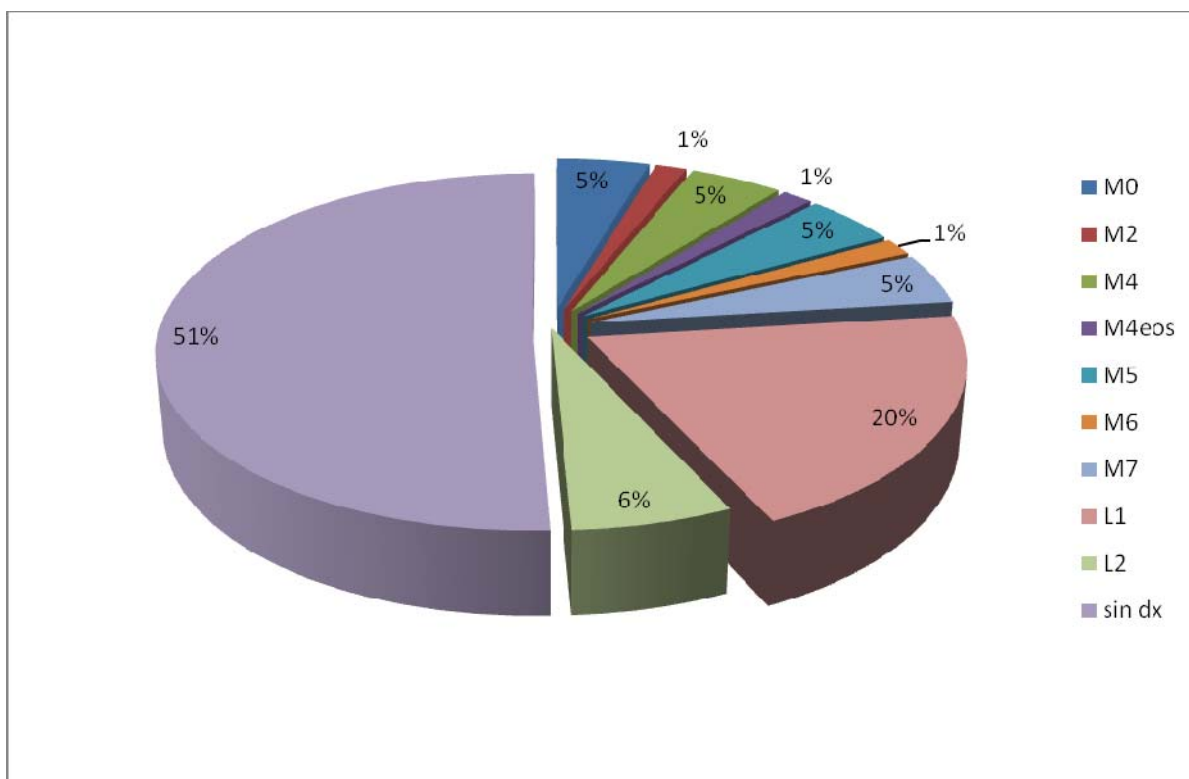


Según la clasificación FAB, el subtipo de leucemia LLA-L1 se presentó con mayor frecuencia en el 20% de los casos (13/65).

Los subtipos que reportaron la menor frecuencia fueron: FAB-M2, FAB-M4eos y FAB-M6; cada uno de estos correspondió a 1% de casos.

Asimismo, el 51% (33 casos), no reportaron diagnóstico FAB específico, entre ellos casos diagnosticados como: LLA (sin especificidad alguna), LLA según perfil inmunofenotípico, SMD, LMMJ, Sarcoma granulocítico, LMA-Síndrome de Down, LMA-SMD relacionada al tratamiento y Leucemias de linaje ambiguo (fenotipo mixto mieloide/B, mieloide/T y con marcadores de línea T y B).

Gráfico N° 02
Distribución de las Neoplasias Hematológicas– FAB



La distribución de las LLA según el perfil inmunofenotípico comprendió:

- 13 Casos pro – B (38%)
- 9 casos B-común (26%)
- 3 casos pre-B (9%)
- 2 casos pro B- B común (6%)

Las LLA sin distribución de acuerdo a su inmunofenotipo abarcaron 7 casos, cuyos diagnósticos reportados fueron los siguientes:

- 3 casos LLA-L1 (FAB) , el perfil de inmunofenotipo no se revisó por no hallarse los resultados del mismo en la historia clínica
- 4 casos LLA, sin diagnóstico específico.

De acuerdo a la clasificación OMS (2008), la distribución de los casos en estudio se detalla en el Anexo 01.

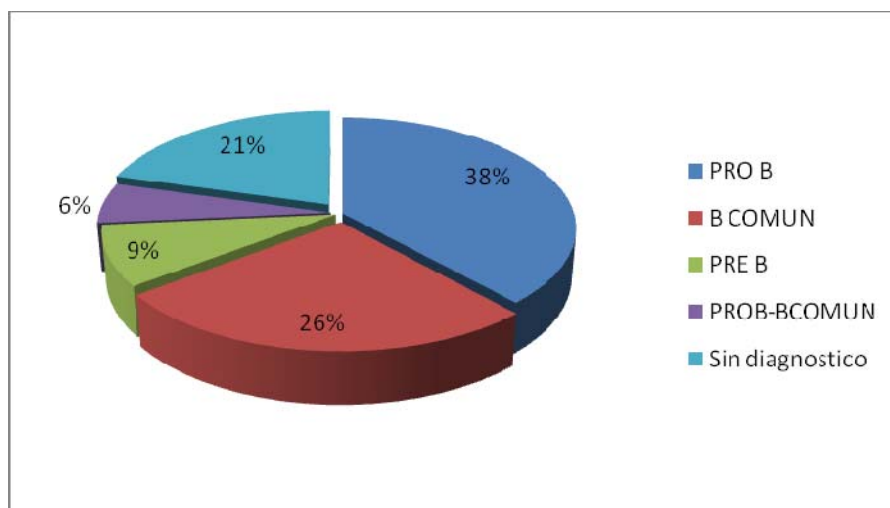
Tabla N° 03

Distribución de las LLA según perfil inmunofenotípico

Tipo	N° Casos
Pro B	13/34
B Común	9/34
Pre B	3/34
Pro B – B común	2/34
Sin Diagnóstico	7/34

Gráfico N° 03

Distribución de las LLA según perfil inmunofenotípico



3.2 RESULTADOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Aspectos Clínicos

El tiempo de enfermedad respecto al inicio de signos y/o síntomas predomina en el rango de una semana a 4 semanas, en el 34% de los casos.

Los signos y síntomas reportados al momento del diagnóstico se muestran en la siguiente tabla:

Tabla N° 04
Signos y Síntomas al momento del diagnóstico

Signos y Síntomas	LLA	LMA	Otras Neoplasias	TOTAL
	N° Casos	N° Casos	N° Casos	
<i>Palidez</i>	25	13	7	45
<i>Lesiones purpúricas (equimosis y petequias)</i>	27	12	1	40
<i>Fiebre</i>	9	6	2	17
<i>Adenopatías y/o microadenopatías</i>	13	6	4	23
<i>Hepatomegalia y/o esplenomegalia</i>	19	8	5	32
<i>Vómitos</i>	6	3	3	12
<i>Alza Térmica</i>	8	2	4	14
<i>Distensión abdominal</i>	5	2	2	9
<i>Decaimiento</i>	2	4	2	8
<i>Abdomen globoso</i>	4	3	1	8
<i>Inapetencia y/o Hiporexia</i>	3	5	2	10
<i>Tos</i>	3	2	5	10
<i>Irritabilidad</i>	4	1	2	7
<i>Lesiones papulares y eritematosas</i>	2	3	0	5
<i>Náuseas</i>	3	1	1	5
<i>Rinorrea</i>	1	1	1	3
<i>Conglomerado Ganglionar</i>	3	1	0	4
<i>Astenia</i>	1	1	0	2
<i>Disnea (dificultad respiratoria)</i>	2	1	3	6
<i>Edema</i>	3	2	1	6

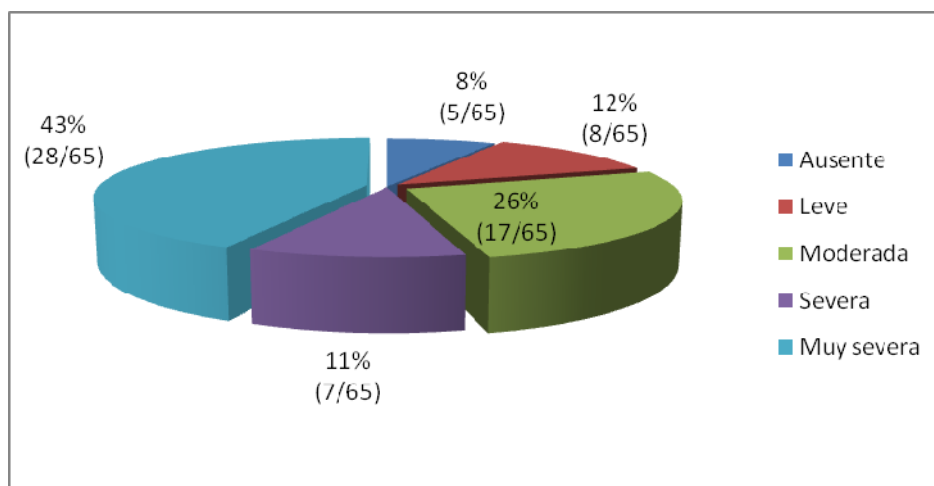
Las manifestaciones infiltrativas como adenopatías, microadenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia, se presentaron en el 84,6%, mientras que en el 69% estuvo presente el dato clínico de palidez, seguido por la presencia de lesiones purpúricas en el 62%.

En menor número se presentaron también casos particulares con diarreas, congestión nasal, exoftalmia, sangrado gingival, prolapso rectal y masa ocular. Solo uno de los casos estudiados en la presente investigación indicó antecedentes familiares asociados a algún tipo de neoplasia.

3.2.2 Parámetros Hematológicos

Al momento del diagnóstico, el 92% (60/65) de los pacientes reportaron anemia, con un valor máximo reportado de 133 g/L y valor mínimo de 4,2 g/L. Según los criterios clínicos de la OMS respecto a las anemias, se observaron en el 43% de los casos, anemias “muy severas”, con una $\bar{x}_{Hb}=48,5 \pm 4,6$ g/L, seguidas por las anemias “moderadas” en el 26% de los infantes; para un mayor detalle respecto a la distribución de la presencia de anemia en el grupo de estudio, obsérvese el gráfico siguiente:

Gráfico N° 04
Distribución según grado de Anemia



El promedio del recuento leucocitario fue $172,6 \pm 25,7 \times 10^9/L$, con un rango de $1,6 \times 10^9/L$ a $779,5 \times 10^9/L$. La presencia de leucocitosis se observó en el 85% ($\bar{x} = 202,9 \times 10^9/L$) y el 9% de casos reportó leucopenia.

La cifra media del recuento plaquetario, evaluado en 62 casos, fue de $57,9 \pm 14,2 \times 10^9/L$, con un rango de $1,0 \times 10^9/L$ a $564,0 \times 10^9/L$. 59 casos (95%) reportaron trombocitopenia ($\bar{x} = 38,0 \pm 8,1 \times 10^9/L$).

Los resultados para el tiempo de protrombina se observaron elevados en relación a los intervalos normales en el 77% de los 56 casos que registraron resultado de este análisis. La media fue de 17,33 segundos (VR: 11-13 seg.) con un porcentaje de actividad que va desde 30 a 100%.

En los resultados del tiempo de tromboplastina parcial activada se observó en el 78,4% (51/65), con una media de 37,3 segundos lo cual se halla dentro de los intervalos normales (VR: 30-45 segundos).

En el 78% (51/65) de los pacientes los resultados del fibrinógeno presentaron una media de 2,4 g/L, ligeramente por debajo del valor referencial (VR: 2-5 g/L).

Tabla N° 05

Valores de los parámetros hematológicos (media ± DS)

Parámetro	LLA	LMA	OTRAS NEOPLASIAS*
Hemoglobina (g/L)	71,8±4,8	76,6±5,5	88,7±10,3
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	205±36,4	100,8±33,2	142,6±48,2
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	22,2±3,1	116±48,5	68,6±26,3
Tiempo de protrombina (seg.)	18,5±1,9	16,5±1,0	14,6±0,7
Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (seg.)	43,1±2,4	36±3	39,6±2,8
Fibrinógeno (g/L)	2,3±0,2	2,8±0,5	2,1±0,1

*Otras Neoplasias: Incluye LMMJ, LA de linaje ambiguo, LMA/trastorno mieloproliferativo transitorio en el S. Down, LMA y SM, relacionado con el tratamiento, Sarcoma Granulocítico y SMD.

Tabla N° 06

Frecuencia de alteraciones cuantitativas del hemograma

	Anemia	Recuento de Leucocitos		Trombocitopenia
		Leucopenia	Leucocitosis	
LMA (N=15)	93,3% (14/15)	6,7% (1/15)	80% (12/15)	78,6% (11/14)
LLA (N=34)	94,1% (32/34)	14,7% (5/34)	79,4% (27/34)	100% (33/33)
OTRAS NEOPLASIAS * (N=16)	87,5% (14/16)	6,3% (1/16)	93,8% (15/16)	100% (15/15)

*Otras Neoplasias: Incluye LMMJ, LA de linaje ambiguo, LMA/trastorno mieloproliferativo transitorio en el S. Down, LMA y SM, relacionado con el tratamiento, Sarcoma Granulocítico y SMD.

En el recuento diferencial realizado en frotis de sangre periférica, en cuanto a la presencia de blastos, en el 92% de los pacientes se observaron blastos en el hemograma.

3.2.3 Parámetros Bioquímicos

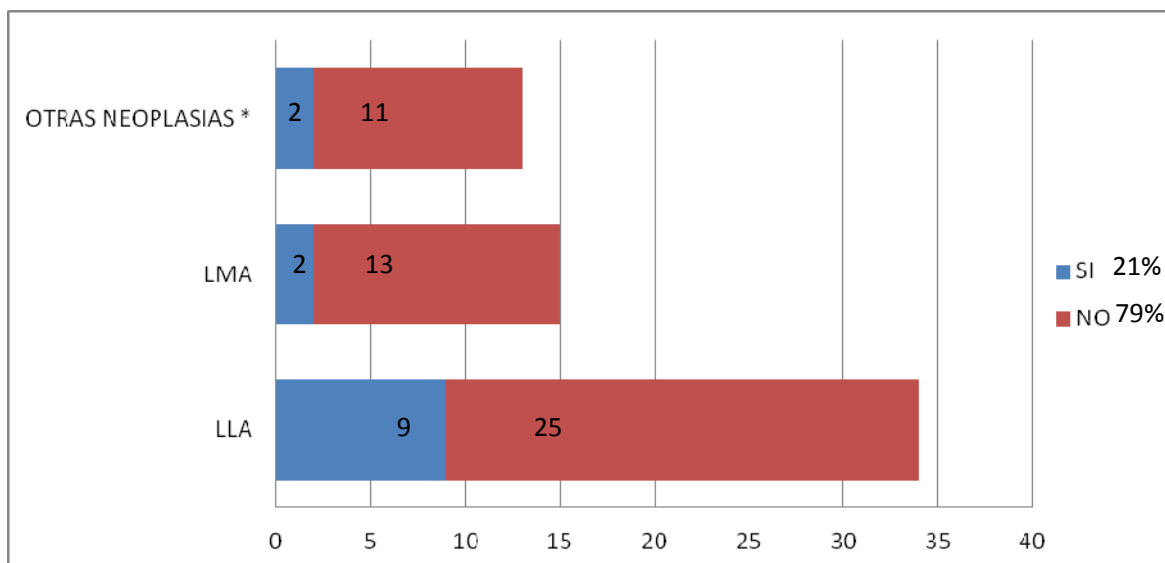
- El reporte de análisis de ácido úrico se observó en el 93,8% (61/65) de los pacientes, con una \bar{x} =556,4 μ mol (VR: Mujeres 155-357 μ mol, Varones: 208-428 μ mol). De los 61 casos evaluados para este parámetro, 29 (20 mujeres y 9 varones), presentaron resultados por encima de los valores normales y 9 casos presentaron resultado por debajo del rango de valores normales.
- Resultado de LDH fueron reportados en el 92,3% (60/65) de los pacientes, con una \bar{x} =4581,4 U/L (VR: 313-618 U/L); donde 57 evidenciaron su incremento.
- Los analitos cuyos resultados observados no manifestaron una elevación considerable entre los pacientes, se manifiestan en la siguiente tabla:

Tabla N° 07
Resultado de los Parámetros Bioquímicos al diagnóstico

Analitos	Concentraciones			Total
	Disminuidas	Normales	Elevadas	
Sodio	26	36	1	63/65
Potasio	19	38	5	62/65
Cloro	9	40	13	62/65
Fosforo	17	20	13	50/65
Fosfatasa Alcalina	2	15	13	30/65
Urea	56	5	1	62/65
Creatinina	49	10	4	63/65
Calcio iónico	10	36	15	61/65

De acuerdo a los resultados bioquímicos reportados, el 21% (13/62) de los pacientes presentaron SLT al momento del diagnóstico, al cumplir con al menos 2 de los criterios para establecer dicho síndrome (hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia, así como hipocalcemia). Gráfico N° 05.

Gráfico N ° 05
Frecuencia de SLT



*Otras Neoplasias: Incluye LMMJ, LA de linaje ambiguo, LMA/trastorno mieloproliferativo transitorio en el S. Down, LMA y SM, relacionado con el tratamiento, Sarcoma Granulocítico y SMD.

3.2.4 Inmunofenotipo

La citometría de flujo se reportó en el 81,5 % (53/65) de casos, 28 de ellos con LLA, 16 casos LMA y los 9 restantes correspondieron a otros tipo de neoplasias. Los marcadores con mayor positividad fueron: CD45 en 43 casos y el CD19 en 34 casos. Sin embargo no todos los casos fueron evaluados respecto a estos marcadores y otros.

De acuerdo a los reportes, 9 casos (26%) LLA presentaron co-expresión de uno o más antígenos mieloides positivos, la mayoría correspondió a casos LLA-pro B; 7 casos presentaron positividad del antígeno mielode CD 15 y otros 2 reportaron CD33+.

Se presentaron también CD con expresiones menos comunes

Expresiones aberrantes:

- El CD7 fue positivo en 7 casos que incluyeron: LMA-M6, 2 casos LMA-M5, LLA-B común, 2 casos Linaje Bifenotípico y el último correspondiente a una LMMJ.

- El CD3 fue positivo en 3 casos, una LLA-pro B, un caso LMA-M7 y el tercero LMA-M5.
- El CD 56 fue co expresado en seis casos: 2 casos LMA-M0, uno de los cuales además coexpreso CD4 (antígeno linfoide T), el otro co-expresó CD19 (antígeno linfoide B); 1 caso LMA-M5 y los otros 3 correspondientes a otros subtipos de neoplasias.
- El CD4 fue positivo en seis pacientes, dos de ellos diagnosticados con leucemia bifenotípica, LMA-M5, LMA-M0, LMA-M7, estos 3 últimos subtipos con 1 caso cada uno y, 1 caso LMA y SMD relacionado al tratamiento.

Tabla N° 08

Resultados de marcadores inmunofenotípicos característicos de LMA

	N° Casos positivos								TOTAL
	LLA	LMA	Otras Neoplasias Hematológicas						
			LMMJ	Linaje Ambiguo	LMA/trast. Mieloproliferativo - S. Down	LMA-SMD relacionado al tratamiento	Sarcoma Granulocítico	SMD	
CD15	7	4	-	1	-	-	-	-	12
CD33	2	8	1	1	-	-	-	-	12
CD117	-	8	1	1	-	1	-	-	11
CD13	-	6	1	-	-	1	-	-	8
CD 11b	-	3	-	1	-	1	-	-	5
CD 64	-	3	-	-	-	-	-	-	3
CD 14	-	1	-	-	-	-	-	-	1

Tabla N° 9

Resultado de marcadores inmunofenotípicos característicos de LLA

	N° Casos positivos								TOTAL
	LLA	LMA	Otras Neoplasias Hematológicas						
			LMMJ	Linaje Ambiguo	LMA/trast. Mieloproliferativo - S. Down	LMA-SMD relacionado al tratamiento	Sarcoma Granulocítico	SMD	
CD19	25	4	2	3	-	-	-	-	34
CD10	10	1	1	1	-	-	-	-	13
CD22	4	1		-	-	-	-	-	5
CD7*	1	3	1	2	-	-	-	-	7
CD3*	1	2	-	-	-	-	-	-	3
CD4*	-	3	-	2	-	1	-	-	6
CD20	5	-	1	-	-	-	-	-	6
CD2	-	-	-	1	-	-	-	-	1
CD5	-	-	-	1	-	-	-	-	1

*Antígenos de serie linfoide T

Tabla N° 10

Resultados de otros marcadores inmunofenotípicos

	N° Casos positivos								TOTAL
	LLA	LMA	Otras Neoplasias Hematológicas						
			LMMJ	Linaje Ambiguo	LMA/trast. Mieloproliferativo - S. Down	LMA-SMD relacionado al tratamiento	Sarcoma Granulocítico	SMD	
CD34	14	5	1	1	-	1	1	-	23
HLA-DR	4	8	1	-	-	1	-	-	14
CD56	-	3	1	1	-	1	-	-	6
CD45	23	12	2	3	-	1	-	-	41

3.2.5 Citogenética

Se reportaron resultados de análisis citogenético específicos en el 37% (24/65) de los infantes, siendo la distribución entre los cariotipos normales y aquellos con algún tipo de alteración, 50% (12/24) y 50% (12/24) respectivamente.

Se halló la translocación t(4;11) (q21;q23) en 2 pacientes, ambos con diagnóstico LLA, subtipo Pro B.

Otras alteraciones encontradas incluyen:

- Polimorfismo de cromosomas (9 y 11)
- Hiperdiploidías
- Hipodiploidías

Tabla N° 11

Distribución de Cariotipos evaluados

	Tipo de Leucemia	N° Casos	Sexo
46,XX	LLA – Pro B	4	F
	LLA – B común	1	F
	LLA – Pro B-B común	1	F
	Leucemia bifenotípica	1	F
	LMA-M0	1	M
46,XY	LLA – Pro B	1	M
	LMA – Sarcoma granulocítico	1	M
	LMMJ	1	M
	LMA-M7	1	M
t(4;11)(q21;q23)	LLA – Pro B	1	M
t(4;11)(q21;q23) más Hipodiploidía	LLA – Pro B	1	M
Hiperdiploidías	LMA – M4	1	F
	LMA vs SMD	1	M
	LMMJ	2	F
Hipodiploidías	LLA – B común	1	F
	LMA – M4	1	M
	Leucemia bifenotípica	1	M
	LLA – Pro B	1	M
47 crom.+X más 11q+	LMA-M4	1	F
9qh+	LLA – Pre B	1	F

IV. DISCUSIÓN

La leucemia en menores de un año son neoplasias que difieren a las neoplasias presentadas en niños mayores, ya sea por el curso de la enfermedad, aspectos clínicos y biológicos, datos epidemiológicos, así como en el tratamiento ^{4, 9, 34}.

En las leucemias presentadas en menores de 12 meses de edad, se consignan varios subgrupos ya que se clasifica de naturaleza congénita una leucemia, cuando se diagnostica en los primeros 28 días después del nacimiento, y neonatal, cuando se manifiesta entre la cuarta y sexta semana de la vida ²⁷; asimismo se denomina leucemia infantil cuando ocurre después del primer mes de vida ³⁰. Por otro lado Zweidler-McKay y Hilden J ³³, mencionan en su estudio, que la definición histórica de leucemia “infantil” se ha basado en la observación de niños menores de un año que responden pobremente a las terapias estándar para niños mayores portadores de leucemias. Asimismo, varias publicaciones en relación a la leucemia infantil informan la evaluación a pacientes desde el nacimiento hasta 18 meses o incluso hasta 2 años de edad; haciendo poca o ninguna distinción entre los recién nacidos con leucemia de aquellos que han desarrollado la enfermedad después de 1 o 2 años después de su nacimiento ³².

Sin embargo, a pesar de la dificultad de encontrar detalles exactos en la literatura de acuerdo a los objetivos del presente estudio y al no contar con estudios similares en el Perú, que permitan ser antecedente a nuestros resultados. De acuerdo al número de casos hallados, y su poca frecuencia en menores de un año; van de acorde con estudios realizados en otros países respecto a las leucemias en este grupo etario, las cuales confirman que el diagnóstico de la leucemia en menores de un año es raro y que representa el 5 al 10% de leucemias, con una incidencia de 44 casos por cada millón de infantes en los Estados Unidos ³³.

La bibliografía señala que la incidencia de las LA en el primer año de vida es mayor en pacientes de sexo femenino ^{1,34}, este dato es semejante a lo que se reporta en el presente estudio donde los menores de un año de sexo femenino

diagnosticados con LA corresponden al 58% del total. Asimismo se ha descrito en la literatura que los menores de un año de sexo femenino presenta el peor pronóstico para las leucemias agudas ³².

Según un estudio publicado en 2006 y realizado por Hilden JM, et al, los infantes con menos de 6 meses de edad tienen un pobre pronóstico de sobrevivencia (8 – 40%), mientras que aquellos que se encuentran entre los 6 y 12 meses de edad, al momento del diagnóstico, tienen mejores posibilidades de sobrevivencia (40-71%). La media de edad obtenida de los casos revisados, fue de 6 meses, sin embargo no se tiene información que concluya la supervivencia o deceso de estos pacientes.

El tipo de leucemia observada en mayor porcentaje fue la LLA 52,4%, en tanto la LMA se presentó en el 23,1%; sin embargo aun es controversial el predominio de fenotipo linfoide o mieloide en infantes ya que existen trabajos como el de María A. Rivas, et al. (2010), donde indican que la proporción de LMA es mayor en el primer año de vida y en la pubertad; en tanto, otro trabajo realizado por Carolina A. Carrara, et al. (2011), reportó en sus resultados correspondientes al grupo de infantes de su estudio, un predominio del fenotipo linfoide en el 70% (48/117).

Sólo el 75% (49/65) de casos presentó recuento celular en muestra de médula ósea, donde la totalidad de muestras presentaron blastos en un porcentaje mayor al 20%.

La realización del inmunofenotipo es hoy en día, un instrumento indispensable para el diagnóstico, clasificación, estadificación y el monitoreo de enfermedades hematológicas⁴¹.

La inmunofenotipificación de la leucemia aguda linfoblástica, ha proporcionado suficiente información acerca de la heterogeneidad de estas neoplasias y permitido también un sistema de clasificación reproducible⁴¹.

La LLA pro-B, anteriormente denominada nula, representa el estadio más precoz de la diferenciación celular B; y predomina en niños menores de 1 año de edad y en adultos mayores de 50 ⁴²; un estudio realizado por Carolina A. Carrara, et al.

(2011), reportó también un predominio de fenotipos inmaduros (Pro-B) en el 61% de su población de pacientes menores de un año. La comparación de los casos LLA del presente trabajo- correspondientes en su mayoría a células B precursoras- destaca una mayor frecuencia del subtipo Pro B 38%, seguida por los subtipos B común 26%, Pre B 6% y Pro B-B común (6%), datos similares a reportes anteriores.

Respecto a los casos con diagnóstico de LMA 23,1%, se reportaron todos los subtipos, excepto LMA-M1. Las LMA-M4 se presentaron con mayor frecuencia en este tipo de LA, siendo diagnosticada en 4 pacientes (6%); seguida por LMA-M0 5%, LMA-M5 5%, LMA-M7 5%; los subtipos restantes que presentaron una frecuencia menor fueron: LMA-M2 1%, LMA-M6 1%.

La LMA representa más de la mitad de los casos reportados de leucemia neonatal, la LMA-M5 y LMA-M4 son las leucemias mieloides más frecuentes en este grupo de edad. Siendo la LMA-M7 y las LMA-M6 las que ocurren con menos frecuencia³²; lo que va acorde a los resultados obtenidos respecto a las LMA en nuestro estudio; sin embargo desde un enfoque global del estudio, esta información resulta poco relevante, toda vez que la LLA predomina en el diagnóstico de nuestros casos.

La LMMJ rara vez se diagnostica en recién nacidos, alrededor del 5-10% de leucemias mieloides en infantes presenta este tipo de neoplasia, muchos de ellos son diagnosticados entre los 3 y 12 meses de edad y es más prevalente en los niños que en las niñas^{15,34}. Esta proporción de LMMJ en LMA en infantes concuerda con nuestros hallazgos, donde ocho casos correspondieron a LMMJ (12%), aunque respecto a su prevalencia respecto al sexo, nuestro estudio muestra lo contrario ya que 6 casos se presentaron en pacientes de sexo femenino.

Las propiedades bifenotípicas pueden contribuir también a un mal pronóstico neonatal de la LLA³². La revisión casos, reportó 4 casos con leucemia de linaje ambiguo. De las 4 LA de linaje ambiguo, 2 correspondieron a fenotipo mixto mieloide/B, 1 mieloide/T y 1 caso con marcadores de línea T y B.

Respecto a los tipos de leucemia, cabe recalcar que los casos fueron clasificados según FAB, ya que la clasificación OMS (2008) fue utilizada por el INEN a partir del año 2009, estableciendo diagnósticos para dicho año aún, en conjunto con parámetros correspondientes a la clasificación FAB. Sin embargo se presentaron 3 casos cuyo diagnóstico correspondieron a la clasificación OMS (2008), correspondientes a: LMA/trastorno mieloproliferativo transitorio en el S. Down, LMA y SMD, relacionado con el tratamiento y Sarcoma Granulocítico.

Los resultados de los exámenes citogenéticos realizados, con resultado específico, se reportaron en el 37% (24/65).

Los resultados de aquellos que presentaron algún tipo de alteración (12/24) no eran acorde a reportes anteriores, teniendo en cuenta la cantidad de casos analizados.

En nuestro estudio las hipodiploidías tuvieron una frecuencia de 20% y presentaron entre 42 a 45 cromosomas en promedio según los reportes revisados. Es sabido que la disminución en el número de cromosomas tiene una tendencia marcada hacia un desenlace progresivamente peor; los pacientes con menos de 44 cromosomas tienen un desenlace más precario que los pacientes con 44 o 45 cromosomas en sus células leucémicas ⁴⁷.

Las hiperdiploidías se presentaron en el 17% aproximadamente, frecuencia relativamente similar a reportes anteriores, donde se indica que la baja hiperdiploidía (de 47-50 cromosomas) tiene una frecuencia de 10%-15% y la alta hiperdiploidía (>51 cromosomas) representa el 25-30% de los casos de LLA-B (Raimondi, et al. 1992).

La hiperdiploidía se presenta por lo general en casos con factores pronósticos clínicamente favorables ya que las células leucémicas hiperdiploides son particularmente susceptibles de experimentar apoptosis ⁴⁷.

Respecto a las translocaciones que involucran al gen MLL, estas ocurren en el 80% de los casos de LLA y hasta en el 50% de los casos de LMA en los lactantes ³⁴. De acuerdo con el estudio de Raquel Levon H, et al., los infantes menores de 1 año, al diagnóstico con LLA, que presentan las translocaciones t(9;22) y t(4;11), esta última que involucra el gen MLL, tienen un pronóstico particularmente pobre.

En nuestro estudio, la frecuencia de la t(4;11)(q21; q23) representó un 8%, correspondiente a 2 casos, ambos LLA subtipo Pro B. Las anomalías que afectan a este gen en infantes con LLA y mayormente en t(4;11) y t(11;19) confieren un pobre pronóstico sobre todo en menores de 1 año ^{4, 23, 33} y su frecuencia en LLA-B pediátrica se informa desde un 2% (Forestier, et al. 2002) a un 6% (Rubin y Le Beau 1991), siendo nuestros datos similares a estos antecedentes.

En un reporte publicado por Carolyn A, et al. (1999), la translocación del gen MLL ubicado en la banda cromosómica 11q23 se presentan en la mayoría de casos FAB M4 y M5; asimismo que la translocación t(9;11) es el reordenamiento más común en las LMA en lactantes, seguido por la t(11;19) y que los casos M4 o M5 sin translocación del gen MLL incluyen leucemias con inv(16), que son M4 con eosinofilia (FAB M4Eo) y leucemias con monosomía 7, anomalías citogenéticas al azar, o cariotipos normales. En los resultados del estudio no se hallaron casos de LMA con reordenamiento del gen MLL ni algún tipo de translocación, sin embargo hay que tener en cuenta que no todas las historias clínicas de los pacientes con LMA presentaron resultado de este examen, tanto por no hallar células en división y por la falta de realización del mismo.

Félix C, et al ³⁴ manifiesta que los casos de LMA M4 o M5 sin translocación del gen MLL, incluye leucemias con FAB-M4eo; en nuestras historias revisadas se presentó un caso de LMA FAB-M4eos con cariotipo normal.

En todos los casos evaluados por citometría de flujo, la positividad del CD45 se presentó como mayor frecuencia en el 77% (41/53), seguido por el CD19+ 64% y el CD34+ 43%.

En las LMA, la frecuencia de antígenos aberrantes se presentó en 9 casos (60%), presentando mayor proporción el antígeno CD19+ en el 27% aproximadamente (4/15), seguido por los antígenos CD7+ y CD4+, cada uno en un 20% de los casos LMA (3/15 c/u) y finalmente se presentó aproximadamente en el 7%, positividad del antígeno CD10 (1/15). Estos datos discrepan con la información brindada por Viviana Novoa, et al. (2013), donde indica que un 54% de las LMA presentaron infidelidad de linaje coexpresando uno o más de los

siguientes antígenos linfoides: CD7 (17%), CD4 (9%), CD19 (5%), CD10 (4%) y CD20 y CD22 (< 1%); asimismo también se indica que los antígenos expresados con mayor frecuencia en las LMA son: el CD13 en el 93%, CD33 en el 92%, y el CD117 en el 68%. Entre nuestros casos LMA, el CD13 fue positivo en 6/15 casos (40%) y el CD33 y CD117 fueron positivos, cada uno, en el 53% de casos (8/15 c/u).

Casi todas las LLA-B expresan el antígeno linfocitario B, CD19 y un 86% el CD22 y 83% el CD10³¹; en el grupo de las LLA, solo se reportó positividad del CD19 y el CD10 en el 74% (25/34) y 29% (10/34) respectivamente. El CD20 se observó en el 15% (5/34), y se ha indicado en la literatura que la expresión de CD20 estaría relacionada a un pronóstico desfavorable en este tipo de leucemias (LLA-B)³¹.

En los casos de LLA, los antígenos aberrantes mayormente expresados son los antígenos mieloides CD33 y CD15³⁴; Adam C. Seegmiller, et al. (2009) manifiestan en su estudio que los antígenos mieloides expresados con mayor frecuencia en LLA-B son el CD13 (54,5%), seguido por CD33 (43%), CD15 (36%), y CD11b (20%). La frecuencia de estos antígenos mieloides en los casos LLA del estudio fue del 26% (9/34), siendo el más común el CD15 en 7 casos seguido por la expresión parcial del CD33 en 2 casos.

Cabe señalar que, en el diagnóstico final descrito en los resultados de citometría de flujo de algunas historias clínicas, reportaban asociación de leucemias linfoides agudas a antígenos mieloides como CD15 (7 casos) y CD13 (6 casos), presentando estos antígenos una expresión parcial y/o débil.

Pui y cols.²⁸, señalan que es más frecuente la expresión de los antígenos mieloides CD15 y CD65 en lactantes con t(4:11); los 2 casos con t(4;11) del estudio presentan co-expresión del antígeno CD15, lo que va acorde a dicho antecedente.

De los casos LLA sin reordenamiento del gen MLL (32/34), 23 casos presentaron CD19+, 10 casos CD10+ y 4 casos HLA-DR+. El 20% de los casos de LLA en niños sin translocación del gen MLL se caracterizan por una presentación clínica y CD19 +, HLA-DR +, CD10 +, más típico de inmunofenotipo de linaje B, LLA en niños³⁴. Los casos con reordenamiento del gen MLL, presentaron CD19+, en

tanto el estudio del CD10 y HLA-DR no fueron realizados en los mismos, por ello esta información no puede ser totalmente afirmada en nuestro grupo de estudio.

Carolina A. Carrara, et al. (2009) han indicado que el CD34 (marcador de célula progenitora) fue positivo en 79% de las LA de linaje ambiguo de su estudio, apoyando la hipótesis de que la célula blanco de transformación maligna en las LA de linaje ambiguo es un precursor temprano. Dentro del grupo de nuestros casos de LA de linaje ambiguo, solo uno presentó CD34+, resultado muy alejado a los porcentajes propuestos, aunque se debe tener en cuenta el tamaño de la muestra del presente estudio.

Respecto a los marcadores inmunofenotípicos de mal pronóstico, la positividad al CD56, en los inmunofenotipos realizados 81,5%, (53/65), se reportó en tan solo 6 casos (11%).

Al analizar las características clínicas de los 65 casos, observamos que los hallazgos clínicos son variables, destacando en el estudio la presencia de palidez en el 69%, de igual manera la presencia de equimosis y petequias destacó en el 62%, con mayor proporción en casos diagnosticados con LLA; las adenopatías y/o microadenopatías se presentaron en el 35,4% (23/65), al igual que lo anterior, la mayor parte en casos de LLA.

Al diagnóstico, los infantes también presentan alta incidencia de organomegalia, en comparación con LLA en niños mayores ⁴⁰. En nuestro estudio, el 49% (32 casos) reportaron presencia de hepatomegalia y/o esplenomegalia.

En relación a las características biológicas, se presentó leucocitosis en el 85% y trombocitopenia 95%; así como la presencia de anemia 92%, sobre todo aquellas clasificadas (OMS) como anemias muy severas 43%.

El 92 % de los pacientes se presentaron blastos en sus respectivos recuentos diferenciales en sangre periférica.

La mayoría de casos de LLA y LMA en infantes se caracterizan por un alto recuento de leucocitos al momento del diagnóstico, además por otro lado, la literatura indica que la ausencia del reordenamiento genético MLL, que se da sobre todo en mayores de 6 meses de edad, no presenta cifras de leucocitos elevadas ^{33,34,39}. Por tanto se ha insistido que menores de 6 meses que presenten

altos conteos leucocitarios y translocaciones que afectan la región 11q23 presentan un resultado poco favorable ⁴. Del 85% (55/65) de casos con hiperleucocitosis, solo 2 casos presentaron a su vez reordenamiento del gen MLL. El síndrome de lisis tumoral al momento del diagnóstico, según lo reportado en las historias clínicas revisadas, estuvo presente en el 21% de los pacientes, 8 de ellos LLA. Aunque la bibliografía consultada no reporta información relacionada al SLT y los tipos de leucemias, y sobre todo de acuerdo al rango de edad de nuestra investigación, se puede observar la prevalencia de este síndrome en casos de LLA de nuestro grupo de estudio.

V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Posterior a la presentación de los resultados y a partir de la discusión de los mismos, se destacan las siguientes conclusiones.

- El diagnóstico de LA en menores de un año, alcanzó el 63%, en el rango de 6 a 12 meses de edad.
- De acuerdo al sexo, la mayoría de infantes con diagnóstico de alguna neoplasia hematológica, pertenecían al sexo femenino, representando el 58,5% de los casos de leucemia, en tanto el 41,5% correspondía a infantes del sexo masculino; este dato contrasta con estudios al respecto.
- La presencia de palidez (69%), lesiones purpúricas (62%), adenopatías (35,4%), así como hepatomegalia y/o esplenomegalia (49,2%), fueron los signos y síntomas de mayor reporte, lo cual tal como indica la literatura, contribuye a la observación inicial del paciente.
- La alta frecuencia de leucocitosis, trombocitopenia y presencia de anemia severa (según OMS) son indicadores hematológicos de importancia para el diagnóstico.
- La LLA es el tipo de leucemia más frecuente en el 52,4% de menores de un año. Según la clasificación FAB, la mayor frecuencia fue de la LLA L1 en el 20%; y según la clasificación inmunofenotípica, la LLA subtipo pro-B en el

38% de los casos. La Leucemia Mieloide Aguda se reportó en el 23,1% de casos.

- Respecto a los parámetros bioquímicos de mayor consideración en neoplasias presentes en nuestro grupo de estudio, el ácido úrico y la lactato deshidrogenasa fueron los parámetros bioquímicos con incrementos considerables, hasta tres veces el valor promedio.
- El SLT se reportó al momento del diagnóstico en el 21% (13/62), de los cuales en el grupo de LMA conformo el 13%, en el grupo de casos LLA, 26% y en el grupo de “otras neoplasias hematológicas”, 25%. Respecto al sexo, el SLT predominó en el sexo femenino.
- Positividad a marcadores de mal pronóstico como el CD56 se presentó en el 9% de los casos, (6/65).
- El reordenamiento del gen MLL-AF4 en relación a la t(4;11) (q21; q23), fue detectado en tan solo 2 casos LLA, 8%, porcentaje que discrepa de anteriores estudios que indican la alta frecuencia de dicha alteración en LLA infantil.
- La expresión del antígeno CD15 en los 2 casos reportados con t(4:11), aunque el número de dicho casos sea poco relevante, corrobora la frecuente expresión de dicho antígeno en aquellas translocaciones en lactantes, permitiendo sospechar la presencia de la misma con la presencia del CD15 en los reportes brindados por la citometría de flujo.
- Las incidencias observadas en este trabajo no pueden generalizarse debido a la cantidad total de casos analizados y a la falta de información detallada de algunos de ellos acerca del diagnóstico.
- Es necesaria la realización del estudio citogenético en la totalidad de los casos, para que nos permita corroborar la existencia o no de algún tipo de alteración cromosómica relacionadas al desarrollo de leucemias en menores de un año. La incorporación de técnicas de citogenética molecular FISH y de RT-PCR deben ser utilizadas para un adecuado diagnóstico de pacientes menores de un año con leucemia; el reordenamiento del gen MLL, de alta frecuencia en infantes, puede presentarse como

translocaciones crípticas, detectables solo por este tipo de técnicas, de acuerdo a estudios elaborados al respecto.

- Estos resultados muestran algunas frecuencias similares y otras no tan acorde a lo reportado en la literatura, por lo cual es necesario continuar realizando estudios similares en diferentes periodos de tiempo para conseguir información más precisa.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferrís TJ, García CJ, López-Andreu JA, Berbel TO. Factores de riesgo para las leucemias agudas infantiles. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 439-446.
2. Aranda AE. La leucemia infantil. "Investigación y Educación" 2006; 3.
3. Rosell MAI., Juan ML, Rafecas Renau J. Leucemias. Valencia: Ana Isabel Rosell Mas, Luz Juan Marco, Javier Rafecas Renau editores; Madrid, España, 2002.
4. Levón HR, Gonzales OA, Hernández RP y Martínez AG. Reordenamiento del gen MLL en pacientes pediátricos con leucemia aguda. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2001; 17(2): 108-14.
5. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomized trial. *Lancet* 2007; 370: 240-250.

6. Rivas Ibargüen MA. Leucemias Agudas En Pediatría - Hemograma Al Diagnóstico. Córdoba: María Alejandra Rivas Ibargüen editor; 2010.
7. Vizmanos JL, Aguirre X, Calasanz MJ, García M, Novo FJ. Alteraciones genéticas en las neoplasias hematológicas de origen linfoide: implicaciones en la práctica clínica. Anales del Sistema Sanitario de Navarra 2000; 23(3): 451-466.
8. Guisasola FJA, Medrano M, Asensio D, Blanco A y Valbuena C. Avances en la leucemia aguda linfoblástica infantil. Bol Pediatr 1990; 31: 267 – 273.
9. Puumala S, Spector L, Wall M, Robison L, Heerema N, Roesler M and Ross J. Infant leukemia and parental infertility or its treatment: a Children's Oncology Group report. Human Reproduction 2010; 00 (0): 1–8.
10. López AR, Montesdeoca MA y Rodríguez LJ. Papel de la genética molecular en el cáncer infantil. An Pediatr (Barc) 2003; 59(4):334-44.
11. Mejía AJ, Ortega AM., Fajardo GA. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Parte 1. Rev Med IMSS 2005; 43 (4): 323-333.
12. Rodríguez L, González LIO, Mancias C, Pompa T, González G, Sandoval A, et al. Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el Noreste de México. Rev Hematol Mex 2010; 11(2):78-81.
13. Verdaguer VA. Evolución del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda a lo largo de los últimos 15 años. An Pediatr (Barc). 2005; 62:71-3.
14. American Cancer Society. Leucemia En Niños. 2011. Estados Unidos. American Cancer Society; 2011.
15. The Leukemia & Lymphoma Society. Leucemia Mielomonocítica Crónica Y Leucemia Mielomonocítica Juvenil (JMML). 2008. Canadá. The Leukemia & Lymphoma Society; 2008.
16. Sala M, Blanco B, Pérez M. Hematología clínica. Farmacia Hospitalaria. España, Sociedad Española de Farmacia hospitalaria; 2003.p. 1031-1076.
17. Quintero M. Diagnóstico práctico de las leucemias mieloides agudas. Rev Colomb. Cancerol. 2006; 10(4):282-290.
18. Lassaletta AA. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. Pediatr Integral 2004; VIII (5):435-442

19. Amaranto S. Síndrome de Lisis tumoral: un enfoque pediátrico. *Revista colombiana de cancerología* 2004; 8(2): 31-39.
20. Rizzardini C y Espinoza X. Urgencias Oncológicas. *Rev. Ped. Elec.* [en línea] 2005; 2(2): 25-32.
21. Saieh AC, Quintana BJ. Síndrome de lisis tumoral. *Rev. Chil. Pediatr* 2001; 72(6).
22. Shamsheer SR, Alka S. Congenital leukemia. *Indian Pediatrics* 2002; 39:497-500.
23. Tae-Jung Sung, Dae-Hyoung Lee, Soon-Ki Kim, and Yong-Hoon Jun. Congenital Acute Myeloid Leukemia with t(8;16) and t(17;19) Double Translocation: Case Presentation and Literature Review. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 945-949.
24. Serra-Bonett N, Guzmán Y, Rodríguez E, Millán A y Rodríguez M. Leucemia aguda en niños con diagnóstico erróneo de artritis idiopática juvenil. *Reumatol. Clin.* 2008; 4 (2):70-73.
25. Puga B. Bases de la medicina clínica: leucemias agudas. Chile: Dra. Bárbara Puga editor; 2009.
26. American Cancer Society. Linfoma No Hodgkin En Niños. 2011. Estados Unidos. American Cancer Society; 2011.
27. González GN, Broche CR, Trelles PL, Cubero RM, Morales ME, Arencibia NA, et al. Leucemia Congénita Aguda. *Rev Cub Ped* 2011; 83(1): 193-199.
28. Pui CH, Behm FG, Crist WM. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993; 82: 343-62.
29. Venegas P. y Rivera J. Estudios citogenéticos en niños con Leucemia Linfocítica Aguda-B en Costa Rica. *Rev. biol. trop* 2004; 52(3).
30. Balleza AR, Ruiz JE, Rodríguez BR, Rodríguez VI, et al. Leucemia congénita con infiltración en la piel. Reporte de un caso. *Medicina Universitaria* 2003; 5(18):51-54.

31. Novoa V., Núñez N.A., Carballo O. y Lessa C. Inmunofenotipos aberrantes en leucemias agudas en una población hospitalaria de Buenos Aires. *Medicina (B. Aires)* 2013; 73(1):11.
32. Hart Isaacs. Fetal and Neonatal Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2003; 25(5): 348-361.
33. Zweidler-McKay P and Hilden J. The ABCs of Infant Leukemia. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care* 2008; 38: 78-94.
34. Felix C and Lange B. Leukemia in Infants. *The Oncologist* 1999;4:225-240
35. Johnson K, Roesler M, Linabery A, Hilden J, Davies S, Ross J. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 95–99.
36. Miranda H, Eduardo L, Verduco M, Durán MA, Bolea V, Reynoso E, et al. Un caso de leucemia congénita y revisión del tema. *Rev Mex Pediatr* 2002; 69 (5); 201-205.
37. López A, Villafruela A, Rodríguez L, Doménech E. Neoplasias neonatales: experiencia de un centro. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65 (6):529-535.
38. Eden T. Aetiology of childhood leukaemia. *Cancer Treatment Reviews* 2010; 36: 286–297.
39. Coronel RM. Importancia del laboratorio en el diagnóstico y pronóstico de leucemia aguda linfoblástica de la infancia. *Acta Pediatr Mex* 2005; 26 (3): 129-36.
40. Rubnitz J, Link M, Shuster J, Carroll A, Hakami N, Frankel L, et al. Frequency and Prognostic Significance of HRX Rearrangements in Infant Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1994; 84(2): 570-573.
41. Quero-Hernandez A., Estrada R., Pacheco I., Reyes U., Álvarez R., Vargas M. Características Clínicas e inmunofenotípicas en un grupo de niños con leucemia aguda linfoblástica. *Pediatría de México* 2012; 14 (4):166-171.
42. Marsán V., Cos Y., Socarrás B., Sánchez M., Macías C., Del Valle L, et al. Caracterización biológica y clínica de pacientes pediátricos con leucemia linfoide aguda pro-B. *Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2006; 22(2).

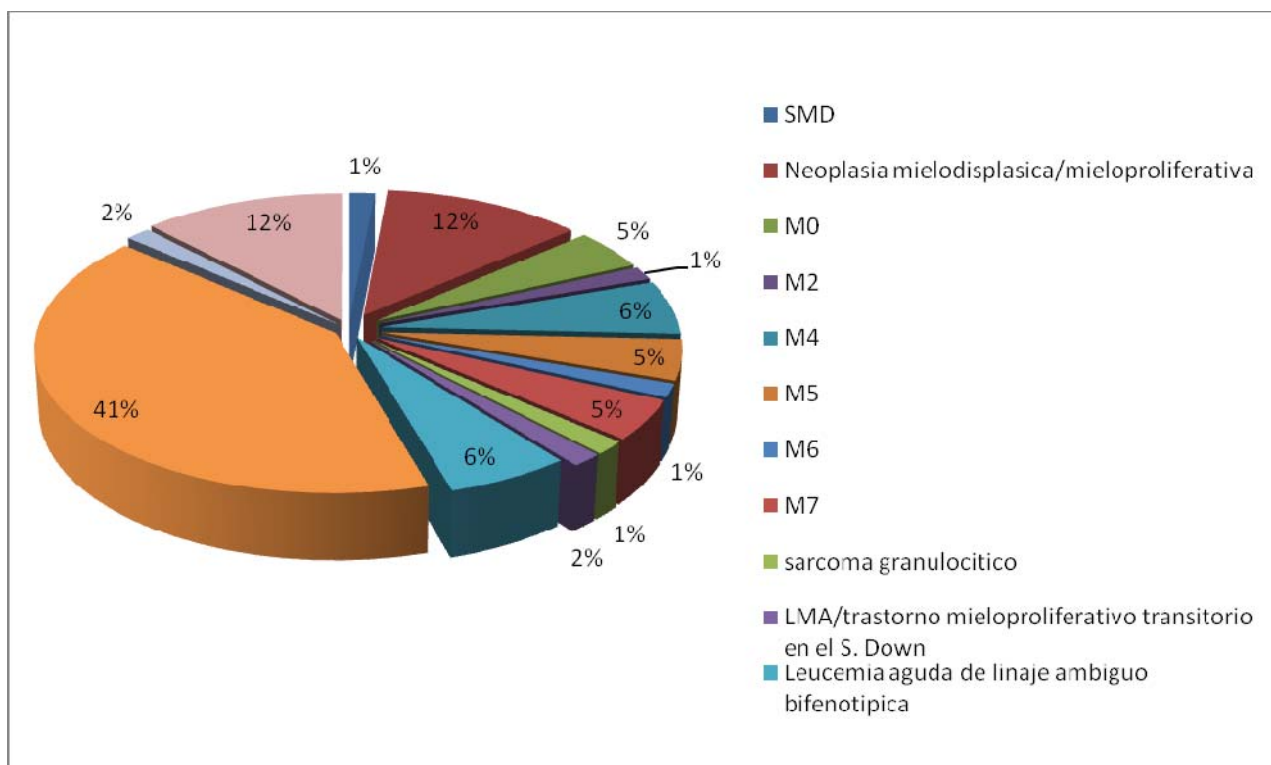
43. Raimondi, S.C., P.K. Roberson, C.H. Pui, F.G. Behm & G.K. Rivera. Hyperdiploid (47-50) acute lymphoblastic leukemia in children. *Blood* 1992, 79: 3245- 3252.
44. Galeana de la Rosa J. Leucemias en edad pediátrica [Power Point]. México, 2004.
45. Juan Luis García León. Prevención de cáncer en la infancia [Power Point]. Lima; 2010
46. Janssen [Homepage en internet]. España. 2012; [consultado 16 de Enero 2012]. Disponible en: http://www.janssen-cilag.es/bgdisplay.jhtml?itemname=anemia_cancer_asociada.
47. Instituto Nacional del Cáncer [Homepage en internet]. EE.UU. [19 de abril 2013; consultado 1 de mayo 2013]. Disponible en: http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/LLAinfantil/HealthProfessional/Page2#Section_116
48. Sociedad Argentina de Hematología [Homepage en internet]. Argentina. [Julio-Octubre 2011; consultado 1 de mayo 2013]. Disponible en: http://www.sah.org.ar/revista/resumen_ingles.asp?id=95

VII. ANEXOS

Anexo 01: Distribución según subtipo de Neoplasias Hematológicas – OMS

		N° Casos
SMD		1
Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa		8
LMA y neoplasias relacionadas a precursores	LMA no clasificada de otra manera (NOS)	
	M0	3
	M2	1
	M4	4
	M5	3
	M6	1
	M7	3
Sarcoma granulocítico		1
Leucemia aguda de linaje ambiguo bifenotípica		4
Leucemia/Linfoma linfoblástico B		27
LMA y SMD, relacionado con el tratamiento		1
Sin Diagnóstico según OMS (*)		8

(*) Casos correspondientes a LLA, detallados en el grupo de clasificación de los mismos



Anexo 02: Escala De La OMS Para Valoración De La Anemia

Grado de anemia	Escala OMS (cantidad de Hb en sangre)
Ausente (grado 0)	> 11g/dL (6.8 mmol/L)
Anemia leve (grado 1)	9.5-10.9 g/dL (5.9-6.8 mmol/L)
Moderada (grado 2)	8.0-9.4 g/dL (5.0-5.9 mmol/L)
Severa (grado 3)	6.5-7.5 g/dL (4.0-4.7 mmol/L)
Muy severa (grado 4)	Menos de 6.5 g/dL (4.0 mmol/L)

http://www.janssen-cilag.es/bgdisplay.jhtml?itemname=anemia_cancer_asociada

Anexo 03: Escala NCI Para Valoración De La Anemia

Grado de anemia	Escala NCI (cantidad de Hb en sangre)
Ausente (grado 0)	12-16 g/dL (7.5-9.9 mmol/L) (mujeres), 14-18 g/dL (8.7-11.2 mmol/L) (varones)
Anemia leve (grado 1)	10-12 g/dL (6.2-7.5 mmol/L) (mujeres), 10-14 g/dL (6.2-8.7 mmol/L) (varones)
Moderada (grado 2)	8.0-10 g/dL (5.0-6.2 mmol/L)
Severa (grado 3)	6.5-7.9 g/dL (4.0-4.9 mmol/L)
Muy severa (grado 4)	menos de 6.5 g/dL (4.0 mmol/L)

http://www.janssen-cilag.es/bgdisplay.jhtml?itemname=anemia_cancer_asociada

Anexo 04: Valores normales de parámetros bioquímicos

Analitos	Rango de valores normales
Acido úrico	Varones: 208 – 428 µmol Mujeres: 155 – 357 µmol
LDH	120 – 2400 U/L
Sodio	135 – 145 mmol/L
Potasio	3,5 – 5,0 mmol/L
Cloro	97 – 105 mmol/L
Fósforo	1,0 – 1,6 mmol/L
Fosfatasa Alcalina	Adultos: 20 – 50 U/L Niños: 38 – 140 U/L
Úrea	3,6 – 12,8 mmol/L
Creatinina	Varones: 62 – 97 µmol/L Mujeres: 53 – 80 µmol/L
Calcio iónico	1,12 – 1,32 mmol/L

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Imprenta INEN, COD: 475100018866

Anexo 05: Clasificación Morfológica De Las Leucemias

TIPO	SUBTIPO	CARACTERÍSTICAS
LLA	L1	Blastos pequeños de cromatina compacta y escaso citoplasma agranular
	L2	Blastos de mediano tamaño, núcleos prominentes de cromatina laxa, con nucléolo y citoplasma abundante agranular
	L3	Blastos pequeños, de núcleos con cromatina compacta y citoplasma intensamente basófilo, vacuolado. Corresponde a leucemia de Burkitt
LMA	M0	Mínimamente diferenciada
	M1	Sin maduración
	M2	Con maduración mieloide
	M3	Promielocítica
	M4	Con diferenciación mielo-monocítica
	M5	Con diferenciación monoblástica y monocítica
	M6	Con diferenciación eritroide
M7	Con diferenciación megacarioblástica	

BASES DE LA MEDICINA CLINICA. LEUCEMIAS AGUDAS. Dra. Bárbara Puga. Universidad de Chile.

Anexo 06: Leucemias Agudas, Características Citogenéticas e Inmunofenotipo

	CITOQUIMICA	INMUNOFENOTIPO	CITOGENETICA
LMA	MPO (+) Negro Sudan (+) PAS (-) Esterasa (+) Tdt (-)	CD33 (+) CD13 (+) CD117 (+)	t(15;17) t(8;21) Inv(16) Citogenética normal 5q- 7q- 11q23
LLA	MPO (-) Negro Sudan (-) PAS (+) Esterasa (-) Tdt (+)	CD10-CALLA (+) ⁽¹⁾ CD2 (+) ^(2,3) CD3 (+) ⁽³⁾ CD4 (+) ⁽³⁾ CD7 (+) ^(2,3) CD19 (+) ^(4,5) CD20 (+) ^(4,5)	t(9;22) t(4;11) t(8;14) t(1;19) t(11;19) t(17;19)

(1) Presente en LLA células B y T.

(2) Presente en LLA con pre células T.

(3) Presente en LLA con células T.

(4) Presente en LLA con pre células P.

(5) Presente en LLA con células B.

MPO = Mieloperoxidasa

PAS = Ácido Periódico de Schiff.

Tdt = deoxinucleotidil transferasa terminal.

CALLA = Leucemia linfocítica aguda común.

Antígeno; (+) = presente; (-) = ausente

HEMATOLOGIA CLINICA. M. L. Sala, B. Blanco, et al. 2002

Anexo 07: Perfil inmunofenotípico de las leucemias linfoblásticas de Línea B (EGIL)

	CitCD22	CD19	CD79a	CD34	CD10	TdT	sCD22	CD20	CD38	CD45	C _μ	Slg
Pro B	+	±	+	+	-	+	±	-	++	±	-	-
Común	+	+	+	±	++	+	+	±	+	±	-	-
Pre B	+	+	+	-	+	+	+	+	±	+	+	- 0 ±

APLICACIÓN DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO AL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO
INMUNOFENOTÍPICO DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS. Ortuño FG y Orfao A. *Med Clin (Barc)*
2002; 118 (11): 423-436

Anexo 08: Ficha de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS N°:	
NÚMERO DE H.C.:	
EDAD:	SEXO:
FECHA DE NACIMIENTO:	FECHA DE DIAGNOSTICO:
SUBTIPO DE NEOPLASIA HEMATOLOGICA:	
RESULTADOS DE EXÁMENES HEMATOLÓGICOS	
a) Recuento de Leucocitos	
< 4.0x10 ⁹ /L ____ 4-10.0x10 ⁹ /L ____ >10.0x10 ⁹ /L ____	
b) Hemoglobina	
Mujer	
<11.0 g/dL ____ 11.0-16.0 g/dL ____ >16.0 g/dL ____	
Varón	
<13.0 g/dL ____ 13.0-18.0 g/dL ____ >18.0 g/dL ____	
Anemia: Si ____ Leve ____ Moderada ____ Severa ____	
No ____	
c) Recuento de Plaquetas	
<150 x10 ³ /μL ____ 150-450 x10 ³ /μL ____ >450 x10 ³ /μL ____	
d) Recuento Diferencial	
Linfocitos: <16% ____ 16-46% ____ >46% ____	
Monocitos: <4% ____ 4-11% ____ >11% ____	
Neutrófilos: <45% ____ 45-75% ____ >75% ____	
Eosinofilos: 0-8% ____ >8% ____	
Basófilos: 0-3% ____ >3% ____	
Abastionados: <2% ____ 2-5% ____ >5% ____	
e) PT	
<13 seg. ____ 13 – 19 seg. ____ >19 seg. ____	
f) aTTP	
<28 seg. ____ 28-40 seg. ____ >40 seg. ____	
g) Fibrinógeno	

<2 g/L ____ 2 a 4 g/l ____ >4 g/l ____

h) Tiempo de Trombina

<14 seg. ____ 14-21 seg. ____ >21 seg. ____

RESULTADOS DE EXÁMENES BIOQUÍMICOS

a) Ac Úrico

Mujer

<2,5 mg/dl ____ 2,5 a 6 mg/dl ____ >6 mg/dl ____

Varón

<2,5 mg/dl ____ 2,5 a 7.2 mg/dl ____ >7.2 mg/dl ____

b) LDH

≤313 U/L ____ 313-618 U/L ____ >618 U/L ____

c) Sodio

<135 mmol/L ____ 135-148 mmol/L ____ >148 mmol/L ____

d) Potasio

<3.5 mmol/L ____ 3.5-5.1 mmol/L ____ >5.1 mmol/L ____

e) Cloro

<98 mmol/L ____ 98-107 mmol/L ____ >107 mmol/L ____

f) Fósforo

<0,81 mmol/L ____ 0,81 – 1.45 mmol/L ____ >1.45 mmol/L ____

g) Fosfatasa Alcalina

<38 U/L ____ 38-126 U/L ____ >126 U/L ____

h) Urea

<8 mg/dL ____ 8-25 mg/dL ____ >25 mg/dL ____

i) Creatinina

Mujer

<46 mmol/L ____ 46-92 mmol./L ____ >92 mmol./L ____

Varón

<58 mmol/L ____ 58-110 mmol/L ____ >110 mmol/L ____

j) Calcio Iónico

<1.12 mmol/L ____ 1.12-1.32 mmol/L ____ >1.32 mmol/L ____

MIELOGRAMA

a) Celularidad:

b) Relación leucoeritroide:

c) Recuento diferencial y grado de maduración

Serie roja.

Proeritroblastos: 0-1% _____ >1% _____

Eritroblastos basófilos: <2% _____ 2-3% _____ >3% _____

Eritoblastos policromatófilos: <20% _____ 20-25 % _____ >25 % _____

Eritoblastos ortocromáticos: <14% _____ 14-16% _____ >16% _____

Serie blanca.

Mieloblastos: 0-1% _____ >1% _____

Promielocitos: <3% _____ 3-4% _____ >4% _____

Mielocitos: <4% _____ 4-6% _____ >6% _____

Metamielocitos: <7% _____ 7-10% _____ >10% _____

Granulocitos no segmentados: <35% _____ 35-40% _____ >40% _____

Granulocitos segmentados: <13% _____ 13-15% _____ >15% _____

Monocitos: <1% _____ 1-2% _____ >2% _____

Linfocitos: <5% _____ 5-10% _____ >10% _____

CITOGÉNÉTICA:

a) Alteraciones Numéricas

b) Alteraciones Estructurales

INMUNOFENOTIPO:

- **CD clásicos**

- **CD aberrantes**

- **CD bilineal**

NOTAS:

- **SIGNOS DE SINDROME DE LISIS TUMORAL:**

SI NO

- **CITOQUÍMICA:**

