



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**CUADRO CLÍNICO DE PACIENTES CON LEUCEMIA
MIELOIDE AGUDA DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, 2004-2014**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA

EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. NORA MARÍA KUAN PAIZ

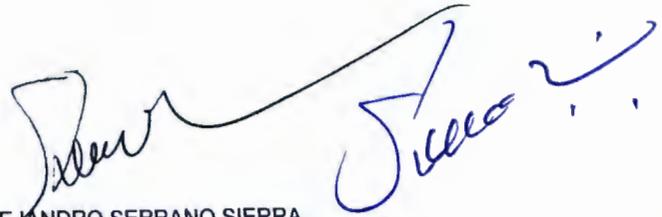
TUTOR:

DRA. MARTA ZAPATA TARRES

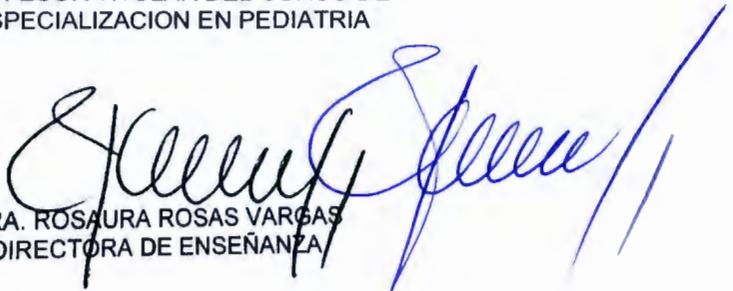


MÉXICO, D.F. 2015

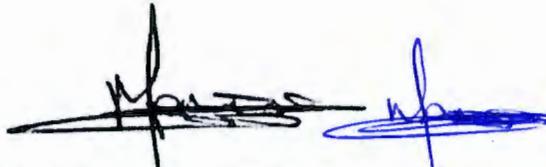
**CUADRO CLINICO DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DEL
SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA,
2004-2014**



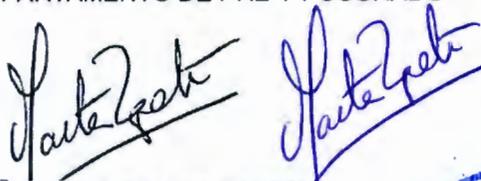
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



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



DRA MARTA ZAPATA TARRES
TUTOR DE TESIS



DEDICATORIA

A mis padres Humberto y Martha

A mi hermana Ana Cecilia

A los que confiaron en mí

GRACIAS

ÍNDICE

I. MARCO TEÓRICO	5
I.1 ANTECEDENTES	5
I.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
I.3 JUSTIFICACIÓN	12
I.4 OBJETIVOS	13
II. MATERIAL Y MÉTODOS	14
III. RESULTADOS	17
IV. DISCUSION	21
V. CONCLUSION	23
VI. BIBLIOGRAFÍA	24

CUADRO CLINICO DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA, 2004-2014

ANTECEDENTES

Definición

La leucemia aguda mieloide (LAM), es un grupo heterogéneo de leucemias que surgen de los precursores mieloides, eritroides, megacariocíticos y linajes monocíticos. Estas leucemias resultan de la transformación clonal de dichos precursores hematopoyéticos a través de la adquisición de rearrreglos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas. (1)

Esta leucemia es caracterizada por el falla en la maduración de las células mieloides que llevan a un incremento en el número de mieloblastos en la médula ósea, insuficiencia hematopoyética (con o sin leucocitosis) e infiltración a la médula ósea y otros tejidos por blastos. (2)

En la mayoría de los casos, la integración del diagnóstico clínico, hematológico, morfológico, citoquímico y por inmunofenotipo. Sin embargo, la clasificación biológica de LAM se basa en estudios moleculares. Si el estudio molecular y genético se obtiene, la LAM está clasificado en 9 subtipos según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2008.

Son ocho variantes según la clasificación FAB que incluyen de las LMA M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6 y M7. La diferencia es visible por microscopía de luz y en general es posible hacer el diagnóstico de esta manera aunque en algunas ocasiones pueden existir dudas y en ese caso se recurrirá a tinciones especiales o a la realización de biopsia de médula ósea. (3)

CLASIFICACION FAB (FRANCO ANGLO ESTADOUNIDENSE)

Tipo	Nombre	Morfología	Histoquímica
M0	Indiferenciada	Blastos grandes, agranulares, indiferenciados. >90%	MP- SN B- ^b
M1	Mieloblástica aguda sin maduración	Indiferenciada, blastos, promielocitos/monocitos	>90% <10% MP+, SN+, PAS-
M2	Mieloblástica aguda con	Indiferenciada,	>90% MP+, SN+, PAS-

	maduración	blastos, <10% promielocitos/monocitos	
M3	Aguda promielocítica hipergranular	>30% y <89% blastos; >10% promielocitos/monocitos	MP+, SN+, PAS-
M3v	Aguda promielocítica variante microgranular	Fina granularidad del citoplasma en promielocitos, núcleos bilobulados	MP+, SN+, PAS-
M4	Aguda mielomonocítica	>30% blastos en serie no eritroide, >20% pero <80% monolitos. Monocitos en sangre periférica >5x10 ⁹ /L; lisozima >3v lo normal	MP +, NASDA +
M4Eo	Aguda mielomonocítica con eosinofilia	>5% eosinófilos anormales con gránulos basófilos	MP +, NASDA + eosinófilos, PAS +
M5a	Monocítica aguda	>80% células monocíticas son monoblastos, resto son promonocitos/monocitos	MP +, NASDA +
M5b	Monocítica aguda con diferenciación	<80% células monolíticas son monoblastos, el resto son promonocitos/monocitos	MP +, NASDA +
M6	Eritroleucemia	>30% de la serie no eritroide son blastos; >50% de la medula osea son eritroblastos	PAS + sideroblastos con tinción de Fe 2+
M7	Megacarioblastica aguda	>30% de la serie no eritroide son megacarioblastos	MP -, SN-, NASDA plaquetaria +, MP +

El estudio de genética de las células malignas debe de realizarse ya que en este tipo de leucemias incluso se determina el tipo de tratamiento. Las alteraciones citogenéticas conocidas en estos pacientes varían de acuerdo al subtipo morfológico. En las LAM M4 es frecuente encontrar la inversión del cromosoma 16 inv(16), en la LAM M3 la t(15;17), y la t(11;17), en la LAM M7 la t(1;22).¹ (4)

Epidemiología y estadísticas

En los Estados Unidos, aproximadamente 6,500 niños y adolescentes desarrollan leucemia aguda cada año. LAM compromete solo del 15 al 20% de estos casos, pero presenta el 30% de las muertes. La incidencia de LAM en población pediátrica es estimada entre 5-7 casos por millón por año, con un pico de incidencia a los 2 años de 11 casos por millón. La incidencia llega a su punto más bajo a los 9 años y luego incrementa a 9 casos por millón durante la adolescencia, presentando una característica bimodal. (1)

No se ha observado diferencia en la incidencia según el sexo o si es de raza Caucasia o Afrodescendiente; sin embargo, existe evidencia sugestiva de una mayor incidencia en niños hispanos, intermedia en afrodescendientes (5.8 casos por millón), y discretamente menor en niños caucásicos (4.8 casos por millón).

El riesgo es mayor en aquellos pacientes con exposición a agentes alquilantes como ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, ifosfamida, melfalan y clorambucil e inhibidores de topoisomerasa II como etopósido.

La mayoría de pacientes pediátricos presenta LAM de novo, no cuentan con predisposición ambiental o condición hereditaria. (5)

En México, la incidencia de LAM se ha calculado de 1.3 por millón/año y se ha mantenido estable a diferencia de la Leucemia linfoblástica aguda que ha mostrado un incremento de 7.5 por millón/año en 1982 a 22.19 por millón/año en 1991. En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) se registraron 4,076 niños con cáncer en el periodo de 1981 a 1996. (6)

Fisiopatología

La LAM es el resultado de distintas mutaciones genéticas. Hay mutaciones en un número de genes que confieren carácter proliferativo y supervivencia a células pero que no afectan la diferenciación. Estas mutaciones se han definido como Mutaciones clase I. Dentro de estas mutaciones se describen en FLT3, ALM, Ras oncogénico y PTPN11, y las fusiones genéticas BCR/ABL y TEL/PDGFbR. Asimismo, existen otras mutaciones genéticas y traslocaciones asociadas a fusión que alteran la diferenciación y apoptosis. Estas se denomina Mutaciones Clase II. Se incluyen dentro de estas AML/ETO y PML/RARa, rearrreglos MLL y mutaciones en CEBPA, CBF, en los miembros de la familia HOX, CBP/P300, y coactivadores de TIF1. LAM puede resultar cuando alguna célula precursora adquiere mutaciones ya sea Clase I o Clase II. Se han relacionado mutaciones

con variedades específicas de leucemias mieloides como pudiera ser la inversión del cromosoma 16 en la LMA M4 por ejemplo (1)

Diagnóstico clínico y diagnóstico diferencial

La presentación de LAM en los pacientes pediátricos se reflejan en signos y síntomas que resultan de la infiltración leucémica a médula ósea y a sitios extramedulares. El reemplazo de éstas células por aquellas normales en médula ósea resultan en neutropenia, anemia y trombocitopenia. Los pacientes pediátricos por lo general presentan síntomas secundarios a la pancitopenia como fiebre, fatiga, palidez, sangrado, dolor óseo e infecciones. La infiltración a sitios extramedulares pueden manifestarse como linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, tumores cloromatosos (mieloblastomas y sarcomas granulocíticos), enfermedad cutánea (leucemia cutis), órbita, espacio epidural y de forma menos frecuente involucro testicular. El sistema nervioso central está involucrado al diagnóstico en el 15% de los casos. Pacientes con alta carga tumoral pueden presentar datos de leucostasis provocando daño secundario en pulmón y cerebro.

El diagnóstico es sugestivo con una biometría hemática completa que reporte pancitopenia y blastos, y que sea confirmado por aspirado de médula ósea. El diagnóstico del tipo y subtipo es basado en morfología, citoquímica, citogenética y fluorescencia in situ; así como citometría de flujo, inmunofenotipo y pruebas moleculares como se comentaba previamente. (1)

El involucro del sistema nervioso central es definido como conteo de leucocitos mayor de $5 \times 10^6/L$ en líquido cefalorraquídeo con blastos en muestra no traumática.

Basados en la morfología del diferencial de células, el porcentaje normal de blastos en médula ósea para diagnóstico de LAM es del 20%. Si la hematopoyesis esta conservada (conteo normal de neutrófilos, conteo plaquetario y hemoglobina) el diagnóstico de Leucemia Aguda Mieloide es muy poco probable y se deben considerar otros diagnósticos diferenciales. (4)

Es de importancia agregar que según el tipo de leucemia mieloides según la clasificación FAB podemos sospechar o buscar intencionadamente cierta sintomatología. En la LAM subtipo M3, por sus características promielocíticas se ha descrito la producción de annexina II, que estimula la fibrinólisis y desencadena una coagulación intravascular diseminada.

En la LAM subtipo M5 la hiperplasia gingival se presenta con mas frecuencia, referido hasta en un 80% en ciertas literaturas. Esto se presenta por infiltración de células en el corion gingival, e inicia una lesión inflamatoria secundaria contribuyendo al agrandamiento de la encía. (7) Le leucemia cutis aparecen de color rojizo morado, o dem enor intensidad y se observan comúnmente en pacientes con LAM M5. (6)

Los cloromas, mieloblastomas y sarcoma granulocítico son tumores pequeños que pueden aparecer con un acoloracion verdosa en la superficie de corte debido a la presencia de la enzima mieloperoxidasa.

El diagnóstico de LMA generalmente no es complicado ya que los pacientes acuden con sintomatología sistémica pero en ocasiones es necesario descartar algunas enfermedades:

- Aplasia medular
- Mielodisplasias
- Infiltraciones de la médula ósea por neoplasias de células redondas
- Reacciones leucemoides
- Mononucleosis infecciosa y otras infecciones virales

Tratamiento

El pronóstico de los pacientes pediátricos con LAM ha mejorado de manera significativa en las últimas tres décadas. Se ha logrado conseguir remisión continua completa hasta de 80-90% con un índice de supervivencia del 60%. Es importante acotar que en las LMA M3 el porcentaje de curación es aún mayor debido al uso del ácido transretinoico logrando incluso tasas superiores al 90%.

El principio fundamental inicial es lograr la remisión de la leucemia y posteriormente mantener esta remisión. Este tratamiento es corto e intenso y normalmente se acompaña de complicaciones por toxicidad por la quimioterapia en prácticamente todos los casos. El objetivo es administrar uno o dos ciclos de quimioterapia con la idea de obtener la remisión de la leucemia. Posteriormente se administran de acuerdo a los diferentes protocolos, de 4 a 6 ciclos de quimioterapia con la idea de consolidar el resultado obtenido con los dos ciclos mencionados. La limitante en este grupo de pacientes son las complicaciones que genera el tratamiento que muchas veces retrasa el plan de tratamiento lo que puede condicionar resistencia de las células a la quimioterapia. Es difícil evitar dichas complicaciones, sin embargo, el tratamiento de soporte en éstos pacientes ha logrado que cada vez más dichos retrasos disminuyan. (8)

Esto es resultado del incremento en intensidad en los ciclos de inducción de la quimioterapia, seguido por tratamiento post remisión con antracíclicos y altas dosis de citarabina o régimen mieloblásticos seguido por trasplante de células precursoras hematopoyéticas.

El tratamiento en niños con LAM es generalmente basado con antracíclico, citarabina y etopósido por lo menos en 4 ciclos de quimioterapia. (9)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Leucemia Aguda Mieloide es también conocida como leucemia mielógena aguda y leucemia aguda no linfoblástica, es un grupo de trastornos malignos caracterizado por el reemplazo en la médula ósea de células normales por células hematopoyéticas primitivas, que si no se trata, evoluciona a la muerte, generalmente por infección y/o hemorragia.

La relación entre Leucemia linfoblástica aguda y leucemia mielóide aguda en pacientes pediátricos es de alrededor de 4:1, respectivamente, a excepción de niños recién nacidos y lactantes menores en quienes la frecuencia es mayor para LAM.

Aunque el origen de la LAM se desconoce, se han asociado algunos factores de riesgo como exposición a radiación, benceno y quimioterapia, han sido bien demostrados en la leucemogénesis. Otro factor de riesgo bien conocido para LAM es la exposición a fármacos y toxinas como benceno y el tolueno, que se utilizan en la industria del calzado, tintorerías y los pesticidas en la agricultura.

Hay alteraciones genéticas y síndromes asociados con LAM que se correlacionan con subtipos particulares de esta leucemia. Por ejemplo, se han identificado translocaciones cromosómicas, siendo la más frecuente t(8,21), t(15;17), t(1;22), etc., y se asocian a diferentes subtipos de la patología.

Es importante conocer que la Leucemia Mieloide Aguda es un grupo heterogéneo de leucemias según el grupo de precursores que afecta, las manifestaciones clínicas en muchas ocasiones es difícil de determinar, haciéndose un diagnóstico tardío.

Es por lo anterior que nos hemos planteado realizar un estudio que permita conocer cuáles son las principales manifestaciones clínicas en estos pacientes, saber si se correlaciona con los hallazgos de alteraciones hematológicas, si predominan datos de sangrado, infecciones o manifestaciones constitucionales.

Asimismo, para el servicio de Oncología de nuestro Instituto, la descripción del cuadro clínico de estos pacientes según la experiencia de los últimos diez años, podrá ayudar a orientar al médico de primer contacto para un diagnóstico oportuno, y brindarles un tratamiento adecuado.

JUSTIFICACION

En nuestro Instituto, como hospital de alta especialidad, comprometido al estudio e investigación además del trabajo asistencial, es de importancia describir aquellos cuadros clínicos poco comunes hasta brindar un adecuado diagnóstico y tratamiento.

La leucemia es la primera causa de neoplasias en la población pediátrica. Si bien la estirpe mieloide no es la más frecuente, vemos que esta se ha asociado en la literatura a pacientes con síndromes o enfermedades agregadas. Se ha descrito la leucemia mieloide en pacientes con trisomía 21 (Síndrome de Down), a pacientes que ya han recibido quimioterapia previamente como segunda neoplasia, etc.

La descripción del cuadro clínico de estos pacientes ayudará a médicos de primer contacto a tomar en cuenta que debido a su complejidad en la fisiopatología, la clínica no es siempre la esperada ya que se puede presentar como leucemia cutis, manifestaciones como sarcoma mieloide, etc. Dicha descripción comprende la clínica más frecuente en los pacientes vigentes con la patología a partir de mayo 2013, principalmente en población mexicana, por lo cual se brinda importancia.

Se debe pensar como una neoplasia vigente en la población pediátrica y se puede sospechar solo a través de la clínica y un estudio de sangre periférica como es la biometría hemática. Posteriormente se procederá a la realización de estudios cito genéticos y moleculares para determinar subtipos y clasificaciones para iniciar tratamiento.

Dentro de nuestra población de interés, encontramos el servicio de Oncología donde se reciben pacientes pediátricos de múltiples zonas del país como sede de referencia nacional.

OBJETIVO GENERAL

Describir las manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos del Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda durante los últimos diez años

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Identificar las manifestaciones de sangrado secundarias a alteraciones hematológicas.
2. Identificar las principales infecciones asociadas a la enfermedad durante la evolución.
3. Identificar las manifestaciones de infiltración extramedular al diagnóstico oncológico.
4. Describir los síntomas constitucionales encontrados en pacientes con leucemia mieloide aguda.

MATERIAL Y METODOS

El diseño del estudio será de tipo observacional, retrospectivo y descriptivo, de los expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda mieloide del Servicio de Oncología del INP durante los últimos diez años.

Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de LAM, se seleccionarán las variables que se mencionan en la siguiente tabla para conformar una base de datos en el programa Excel y posteriormente se realizará el análisis descriptivo a través del paquete de análisis estadístico SPSS 21.

VARIABLES

(Tabla 1) Descripción de variables

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente.	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Hepatomegalia	Presencia de incremento del tamaño hepático palpándose debajo de reborde costal 2 cm	Nominal	1= Presente 2= Ausente 3= Desconocido
Fiebre	Pico febril único mayor de 38.3C con duración mayor de una hora o dos o más picos de 38C, toma periférica.	Nominal	1= Si 2= No 3= Desconocido
Infiltración extramedular	Presencia blastos fuera de medula ósea con infiltración en tejidos como sarcoma granulocítico, leucemia cutis, cloromas, etc.	Nominal	1= Si 2= No 3= Desconocido
Sangrado	Pérdida de sangre interna o externa, independiente de la cantidad. (epistaxis, petequias, gingivorragia, sangrado transvaginal, hematuria, etc)	Nominal	1= Si 2= No
Cloroma	Pequeños puntos pigmentados (coloreados) que pueden parecer una erupción común. Una	Nominal	1= Presente 2= Ausente 3= Desconocido

	acumulación parecida a un tumor de células de la leucemia mieloide aguda debajo de la piel o en otras partes del cuerpo recibe el nombre de cloroma o sarcoma granulocítico.		
Leucemia cutis	Infiltración de células leucémicas en la dermis	Nominal	1= Presente 2= Ausente 3= Desconocido
Gramos de hemoglobina /dL	Conteo de gramos/dL de hemoglobina reportado en biometría hemática de sangre periférica	Intervalo	Gramos/dL
Anemia	Descenso de la hemoglobina en g/dl por debajo de 2 desviaciones estándar para la edad y sexo.	Ordinal	0= >10g/dl 1= <10-8g/dl 2= <8-6g/dl 3= <6g/dl
Numero de plaquetas/ 10 ³ /uL	Conteo de plaquetas en sangre periférica reportada en biometría hemática sobre mm ³	Intervalo	Numero de plaquetas
Plaquetopenia	Descenso del conteo plaquetario en sangre periférica por debajo de 2 desviaciones estándar para la edad y sexo.	Ordinal	1= 100-150mil 2= 50-<100mil 3= 20-<50mil 4= 0-<20mil
Neutropenia	Disminución aguda o crónica de granulocitos en sangre reportada en biometría hemática en número absoluto de polimorfonucleares (pnm)/mm ³	Ordinal	0= > o = 2000 pnm/mm ³ 1= <2000-1500pnm/mm ³ 2= <1500-1000 pnm/mm ³ 3= <1000-500 pnm/mm ³ 4= <500 pnm/mm ³
Involucro a slstema nervioso central al diagnostico	Sintomatología asociada a infiltración del SNC caracterizada como vómitos, cefalea, convulsiones, debilidad, afeción de agudeza visual aunado a la confirmación diagnóstica con	Nominal	1= Presente 2= Ausente 3= Desconocido

	punción lumbar con presencia de mieloblastos en Líquido cefalorraquídeo		
Adenopatías	Incremento del tamaño de ganglios linfáticos. Palpables o no.	Nominal	1= Presente 2= Ausente 3= Desconocido
Síntomas constitucionales	Sintomatología inespecífica secundaria a neoplasia maligna como fatiga, astenia, anorexia, pérdida de peso, diaforesis, etc	Nominal	1= Presente 2= Ausente 3= Desconocido

POBLACION OBJETIVO: Expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA.

POBLACION ELEGIBLE: Expedientes clínicos de los pacientes que acudieron al INP 2004-2014

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Cualquier género
- Menores de 18 años
- Expedientes clínicos de los pacientes que acudieron al INP con diagnóstico de LMA 2004-2014

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Los Expedientes de los pacientes que hayan recibido tratamiento con quimioterapia o radioterapia previamente
- Expedientes de pacientes con síndrome de Down, inmunodeficiencias primarias o secundarias así como infecciones pre-existentes (tuberculosis, hepatitis, aspergilosis)
- No aplican criterios de eliminación

ANALISIS

Descriptivo: Estimar frecuencias, estimar tendencias, generar hipótesis, sugerir nuevos estudios, historia natural.

RESULTADOS

Se obtuvieron 19 pacientes llevados por el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda sin importar su clasificación según la FAB durante el periodo comprendido entre 2004-2014. De estos pacientes, 10 pacientes pertenecían al sexo femenino (52.6%) y 9 al masculino.

Para valorar el cuadro clínico al inicio de la patología, se toman como valores de importancia la afección en las diferentes líneas celulares. En las siguientes tablas, se expresa la frecuencia de anemia, plaquetopenia y neutropenia.

En la siguiente tabla se agruparon por rangos valores de hemoglobina encontrados en nuestra población de estudio, reportándose 7 pacientes (36.8%) sin anemia, eso siendo valor de hemoglobina mayor de 10gr/dl, 4 pacientes (21.1%) con valor entre 10 a 8 gr/dl, 4 pacientes (21.1%) presentando valor entre 8 a 6gr/dl y finalmente solo en 3 pacientes con valor menor de 6gr/dl (15.8%). No se logra obtener el dato de un paciente. Para esto, se interpreta que el 57.8% de la población manifestó como característica al diagnóstico anemia en sus diferentes grados, un paciente no se logró obtención de esta información y el 36.8% no presento anemia al diagnóstico. Se reportó una media de 9gr/dl en la población de estudio. La moda de 7.9g/dl , mediana de 8.6g/dl, valor máximo de 14.2g/dl y valor mínimo de 4.6g/dl. (Tabla 2)

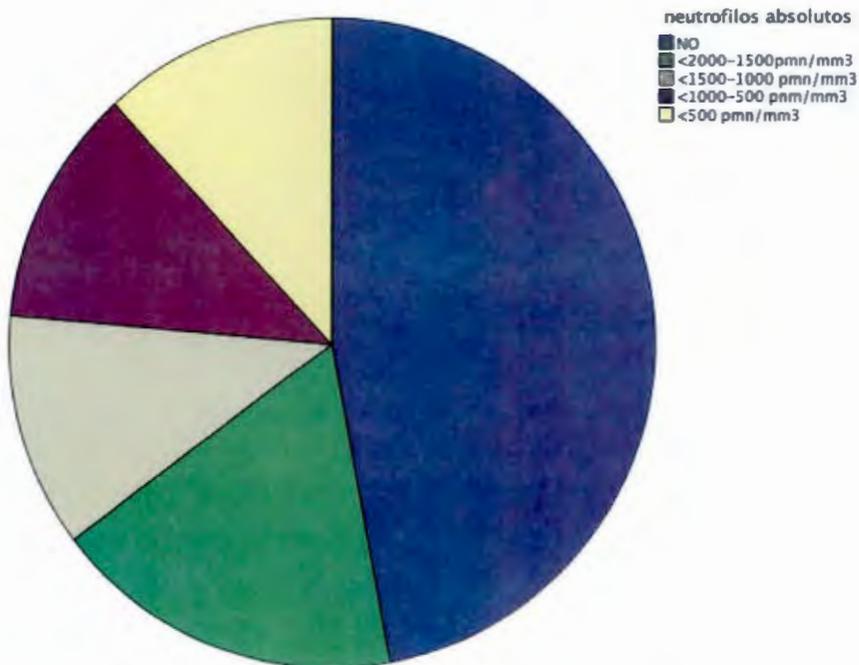
Tabla 2. ANEMIA

		Frecuencia	Porcentaje
Valido	NO	7	36.8
	<10-8g/dl	4	21.1
	<8-6g/dl	4	21.1
	<6g/dl	3	15.8
	Total	18	94.7
Desconocido		1	5.3
Total		19	100.0

En lo que respecta a la línea leucocitaria, se valoró la presencia de neutrófilos con el conteo absoluto y si se considera o no neutropenia. En nuestra población se reportaron pacientes 8 de los cuales no presentaban neutropenia, es decir conteo arriba de 2000pmn/mm³ (42.1%), 3 pacientes con conteo de neutrófilos entre 1500-<2000pmn/mm³ (15.8%), 2 pacientes con neutrófilos entre 1000-

<1500pmn/mm³ (10.5%), 2 pacientes con neutrófilos entre 500- <1000pmn/mm³ (10.5%), 2 pacientes con neutrófilos absolutos menor de 500pmn/mm³ (10.5%). De dos pacientes no se logró obtener este dato.

Gráfico 1. Neutrófilos absolutos en la Población



Con respecto a la línea celular plaquetaria encontramos 6 pacientes (31.6%) de la población en estudio con conteo plaquetario dentro de parámetros normales, es decir, conteo absoluto arriba de 150mil plaquetas. Ningún paciente con plaquetas entre 100-150 10³/uL, 1 (5.3%) paciente presento plaquetas entre 50-10010³/uL, 4 (21.1%) presentaron plaquetas entre 20-50 10³/uL, y finalmente 6 pacientes (31.6%) presentaron plaquetopenia severa con conteo menor de 20mil plaquetas, lo cual se ha descrito con riesgo de sangrado espontaneo. Se mencionan en la tabla 2 pacientes de los cuales no se pudieron obtener conteo plaquetario al inicio del diagnóstico ya que fueron diagnosticados e iniciado tratamiento fuera del Instituto Nacional de Pediatría INP. No se cuenta con dicho dato. (Tabla 3). Se reportó una media de 125,882.35/uL, en la población de

estudio. La moda no es valorable ya que ningún valor se repitió, mediana de $3910^3/\mu\text{L}$, valor máximo de $478 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ y valor mínimo de $9 \cdot 10^3/\mu\text{L}$.

Tabla 3. PLAQUETOPENIA

		Frecuencia	Porcentaje
Validos	NO	6	31.6
	50-<100mil	1	5.3
	20-<50mil	4	21.1
	0-<20mil	6	31.6
	Total	17	89.5
Desconocido		2	10.5
Total		19	100.0

Con respecto a la variables clínicas, contamos con las manifestaciones de sangrado donde observamos que 9 pacientes (47.4%) si presentaron dicha característica al inicio del cuadro clínico y 10 (52.6%) no presentaron manifestaciones de sangrado. En estas se incluye sangrado de mucosa, púrpura húmeda, equimosis, epistaxis, gingivorragia, hematomas, etc. Si bien en nuestra población predominan aquellos pacientes sin datos de sangrado, en algunas ocasiones no se vio correlación entre el conteo plaquetario y las manifestaciones de sangrado. De estos 9 pacientes con manifestaciones de sangrado, 4 presentaron plaquetopenia menor de $50 \cdot 10^3/\mu\text{L}$. Los demás presentaron sangrado aun con conteos mayores de $100 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ plaquetas.

Continuando con las variables clínicas, se reconoce la fiebre con la definición previamente descrita. En nuestra población encontramos 10 pacientes con presencia de fiebre al diagnóstico (52.6%), y 9 pacientes sin fiebre. De estos 10 pacientes con fiebre, 6 de ellos fueron del sexo femenino, manteniéndose una distribución indiferente al sexo del paciente.

Asimismo, se encontró como característica clínica la hepatomegalia, ya descrita en la literatura. En nuestra población, no fue tan frecuente, con solo 6 pacientes presentando esta característica según la revisión de expedientes clínicos (31.6%). 12 pacientes no presentaron hepatomegalia y de un paciente se desconoce el dato ya que no fue consignado en el expediente.

Con respecto a la infiltración extramedular, de nuestra población se reportaron 8 pacientes con infiltración, correspondiente al 42.1% de la población total. 10

pacientes no presentaron infiltración (52.6%) y se desconoce el dato de un paciente. No se vio asociación con otra variable.

Del sarcoma granulocítico o cloroma, se encontraron 3 pacientes con dicha manifestación al diagnóstico (15.8%) y ausente en los otros 16 pacientes. Y de leucemia cutis, característica descrita previamente, encontramos 2 pacientes con dicha manifestación al diagnóstico (10.5%) y 17 pacientes sin la misma. En lo que es el involucro del sistema nervioso central como otra manifestación extramedular, se encontraron 4 pacientes (21.1%) con blastos en LCR, en 13 pacientes ausente (68.4%) y en 2 de los pacientes no se encuentra consignado en el expediente. Es de importancia comentar que de los 8 pacientes con infiltración extramedular, solo uno de ellos presento dos características al mismo tiempo (leucemia cutis e involucro al SNC al diagnóstico), el resto presento solo una forma de infiltración extramedular.

Entre la característica más representativa aparte de las alteraciones por laboratorio, encontramos los síntomas constitucionales, como una gama de síntomas comprendiendo pérdida de peso, malestar general, dolor óseo, etc. 12 de los 19 pacientes presentaron dicha sintomatología, 63.2%. Por el contrario, de adenopamegalias, solo en 6 se reportaron la presencia de incremento del tamaño, representando el 31.6%. (Tabla 4 y 5)

Tabla 4. Distribución de adenomegalias en la población

		Frecuencia	Porcentaje
Validos	PRESENTE	6	31.6
	AUSENTE	12	63.2
	Desconocido	1	5.3
	Total	19	100.0

Tabla 5. Distribución de síntomas constitucionales

		Frecuencia	Porcentaje
Validos	PRESENTE	12	63.2
	AUSENTE	7	36.8
	Total	19	100.0

DISCUSION

El Instituto Nacional de Pediatría es sin duda, un centro de referencia nacional para patologías oncológicas en la edad pediátrica desde el recién nacido hasta los 18 años para la república mexicana. En nuestro estudio describimos nuestra experiencia para el diagnóstico de la Leucemia Mieloide Aguda.

El diagnóstico es sugestivo con una biometría hemática completa que reporte pancitopenia y blastos, y que sea confirmado por aspirado de medula ósea. El diagnóstico del tipo y subtipo es basado en morfología, citoquímica, citogenética y fluorescencia in situ; así como citometría de flujo, inmunofenotipo y pruebas moleculares como se comentaba previamente.

El cuadro clínico de estos pacientes puede ser muy aparatoso o con una sola característica aislada. En nuestro estudio se pueden encontrar pacientes con sintomatología constitucional y afección de una línea celular sin otra manifestación clínica al momento del diagnóstico. Si bien en nuestro hospital, yendo acorde a lo descrito en la literatura, es de predominio la leucemia linfoblástica aguda en niños, en nuestro estudio de 10 años, se reportan 19 pacientes, ya sean detectados por primera vez aquí, o referidos para su manejo.

En nuestro estudio, comparando frecuencias y tendencias, la relación de prevalencia entre sexos, se corresponde a 1:1.11 de hombre a mujer, similar a aquella reportada en otros estudios como el de Naghmi Asif et al. (2) Es de importancia mencionar que en otras literaturas es indistinto o con discreta prevalencia del sexo masculino.

Asimismo, observamos que a diferencia de lo que se reporta en otra literatura, las manifestaciones fueron muy ambiguas considerando que la fiebre se reportó únicamente en el 52.6%, a diferencia del 88.6% del estudio de Asif. También menciona síntomas constitucionales en donde nosotros reportamos el 63.2%, a diferencia del 100% de Asif y reportamos manifestaciones de sangrado en el 47.4%. (2)

En la Leucemia mieloide aguda, las células malignas se acumulan no solo en la medula ósea, sino que también cualquier otro órgano puede estar involucrado. Una vez que las células leucemoides entran a la sangre periférica, los nódulos linfáticos, hígado, bazo, sistema nervioso central y piel son los lugares más comúnmente afectados clínicamente. (10) Es por esto que a como se describe en la literatura, también en nuestro estudio encontramos pacientes con

infiltración extramedular tipo cloroma o leucemia cutis como única manifestación.
(11)

En nuestro estudio, encontramos 15.8% pacientes con cloroma al momento de diagnóstico, y 21.1% con infiltración a sistema nervioso central reportado por blastos en LCR. Hepatomegalia y Adenomegalias en el 31.6% cada una. Es importante mencionar que este resultado puede estar sesgado ya que las leucemias que son referidas al servicio de oncología son aquellas que en general tienen enfermedad extramedular extensa.

Nosotros como centro de tercer nivel, donde se tratan patologías oncológicas con frecuencia, debemos de reconocer dichas manifestaciones clínicas ya que haciendo un diagnóstico temprano se ofrece mejor probabilidad de sobrevida. Es evidente que nuestra muestra es pequeña considerando la población pediátrica que tratamos, sin embargo, la leucemia mieloide aguda no es tan frecuente, pero si lo suficientemente relevante para poder ejemplificar la conducta en la población mexicana y sus características al momento del diagnóstico.

CONCLUSION

Se realizó este estudio para describir la experiencia de las manifestaciones clínicas de los pacientes con leucemia mieloide aguda en la población pediátrica, en los últimos diez años en el servicio de Oncología del INP.

Para esto se revisó la literatura para tomar como variables las principales manifestaciones descritas; entre ellas reportamos sexo, fiebre, alteración de alguna línea celular hematológica, manifestaciones de sangrado, presencia de hepatomegalia, presencia de linfadenopatías, involucro al sistema nervioso central e infiltración extramedular siendo las más características leucemia cutis y sarcoma granulocítico o cloroma.

Reportamos un total de 19 pacientes en los últimos diez años, de donde presentamos frecuencias y medidas de tendencia central para dichas variables previamente descritas. No se aplican mayores estudios estadísticos por el tamaño de la muestra.

Nuestro estudio correlaciona sus resultados de gran manera a lo descrito en la literatura internacional con discretas variaciones donde no se observa la fiebre como sintomatología principal al momento del diagnóstico, sino más bien alguna afección en las líneas celulares hematológicas.

Con los resultados expuestos, recomendamos que cualquier paciente con sospecha de leucemia debe ser tratado como un paciente con leucemia buscando intencionadamente sitios ocultos de sangrado (hematuria microscópica, cerebral, intestinal, etc....) datos de hiperleucocitosis y síndrome de lisis tumoral. Así mismo nos ayuda a tener un criterio más flexible donde la fiebre no es un requisito y pacientes con cuentas no tan bajas de plaquetas pueden cursar con hemorragias potencialmente mortales.

El objetivo del abordaje inicial de un paciente con cáncer específicamente con leucemia es detectar a tiempo las potenciales urgencias que pudieran comprometer la vida de los niños. De manera secundaria realizar un diagnóstico oportuno para iniciar un tratamiento a tiempo. Es importante recordar que la prioridad es evitar más complicaciones por lo cual el inicio de la quimioterapia será en el momento en el que el oncólogo pediatra considere seguro para el paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute myeloid leukemia. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2010;24(1):35-63.
2. Naghmi Asif KHaNY. Acute Myeloblastic Leukemia in Children. *International Journal of Pathology*. 2011;9(2):67-70.
3. Gertjan J.L. Kaspers CMZ. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high-quality cure of all patients. *PROGRESS IN HEMATOLOGY*. 2007;92(11):1519-28.
4. Foucar K. Bone marrow pathology. 2nd ed. Chicago: ASCP Press; 2001. xiv, 704 p. p.
5. Bhatia S NJ. Epidemiology of childhood acute myelogenous leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1995;17(2):94-100.
6. Rivera Luna R. Rutas criticas de Tratamiento critico en ninos con cancer. Mexico2010.
7. Wu J FJ, Kaplan R. Oral manifestations of acute myelomonocytic leukemia: a case report and review of the classification of leukemias. *Periodontol*. 2002;Jun 73(6):664-8.
8. Pizzo PA PD. Acute myeloid leukemia, myeloproliferative and myelodysplastic disorders. *Principles and practice of pediatric Oncology: Lippincott Williams and Wilkins*; 2011. p. 566-86.
9. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2012;120(16):3187-205.
10. Zaki S BIAaKM. Acute Myeloid Leukemia in children in Pakistan: an audit. *JPMA*. 2002;52(6):247-9.
11. Balaganesh Karmegaraj SLM, Ravindran Manipriya, et al. Periorbital chloroma mimicking raccoon eyes in a child with acute myeloid leukaemia. *Arch Dis Child [Internet]*. 2014; 0(1).