

Recurrencia testicular aislada de Leucemia Linfoblástica Aguda en niños

Rene Stefan Hade, Armando Peña-Hernández*, Roberto Zelaya**, Ricardo Arturo López-Urquía***, Breda Verde de López****, Ligia Fú-Carrasco*, Samuel García. ***** Tomas Martínez Portee*****, Roxana Martínez******

RESUMEN: Los testículos son el segundo sitio de recurrencia extramedular en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA). La recurrencia aislada de leucemia testicular, es considerada como un signo ominoso anunciador de una recidiva generalizada de la enfermedad (2,11,16).

En este estudio se reportan seis casos de niños con recurrencia testicular aislada (RTA) de LLA, la cual se presentó después de una remisión sostenida de la medula ósea, durante o después de finalizada la quimioterapia inicial, indicada al momento del diagnóstico de la enfermedad.

Se encontró que dos pacientes no han presentado recurrencias adicionales una vez concluido el tratamiento administrado por la recaída testicular. Cuatro pacientes respondieron en un principio, mas tarde presentaron recurrencia generalizada de su proceso leucémico y fallecieron a pesar del empleo sistemático de esquemas terapéuticos similares o iguales a los de los otros dos pacientes que respondieron favorablemente.

Palabras claves: Leucemia linfoblástica aguda, recurrencia testicular, quimioterapia, radioterapia, **enfermedad** residual, biopsia testicular.

INTRODUCCIÓN

La LLA es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica (3,9,10).

En las últimas décadas se han logrado avances tan notables en el tratamiento de la enfermedad que actualmente puede preverse una supervivencia libre de enfermedad mayor de 5 años en el 60 a 70 % de los niños recién diagnosticados. Alrededor del 30 a 40 % de los niños que responden en un principio al tratamiento de primera línea **terminan** mas tarde o más temprano, con recidiva de su proceso leucémico (**7,11,13**). La recaída testicular leucémica es raramente **observada**, se reporta un rango de frecuencia entre 0.9 a 8.8 %. Esta **recurrencia ocurre** principalmente durante una remisión sostenida de la enfermedad en medula ósea

(MO) y es considerada como un signo ominoso anunciador de una recidiva global de la enfermedad (**11,16**).

En el pasado, los pacientes con manifestaciones clínicas de RTA durante o después de concluida la quimioterapia de primera línea, casi siempre tenían subsecuente recaída a la VIO. y morían por la enfermedad. En la actualidad, gracias a los nuevos esquemas terapéuticos empleados en niños cuya RTA ha sido detectada tempranamente, se pueden lograr remisiones completas. Sin embargo, muchos recaerán debido a la persistencia de un pequeño número de células malignas que no son identificables por medio de técnicas convencionales de estudio (enfermedad residual mínima) (4,6,7,9).

En este **artículo** se reportan 6 pacientes con RTA tratados intensivamente con protocolos estandarizados de

"Medico Pediatra Hemato-Oncoólogo, Sala de Hematología, HE-BMI.

"Medico Patólogo HE-BMI

*i**Medico Base Sala De Hematología, HE-BMI*

****Medico Base Servicio de Pediatría, HE-BMI*

***** Medico Cirujano Pediatra, HE/BMI.*

******Medico Hematólogo. HE/BMI.*

quimioterapia y radioterapia, demostrando un tercio de sobre vivencia post-tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron en este análisis todos los pacientes tratados por RTA entre los años de 1992 a 1999 en el servicio de oncología pediátrica del BMI-HE, un total aproximado de 60 pacientes son diagnosticados de LLA en cada año y de estos, un 75% son varones. El compromiso testicular fue diagnosticado por la aparición de manifestaciones clínicas específicas (aumento del tamaño testicular uni o bilateral, dolor, cambios de coloración, consistencia pétreo) y confirmado mediante biopsia abierta (BA) o por punción aspiración con aguja fina (PAAF) de testículo afectado.

Fueron considerados la edad, conteo leucocitario, inmunofenotipo leucémico, presencia de infiltración extramedular al momento del diagnóstico de la enfermedad. Además se tomaron en cuenta duración de la remisión medular antes de la recaída, esquema terapéutico utilizado después de la recurrencia y los resultados finales de este.

RESULTADOS

Al momento del diagnóstico de la leucemia. Todos los pacientes presentaron un rango de edad entre 3 y 7 años. El conteo leucocitario medio fue de $85.4 \times 10^9 / L$, el nivel medio de hemoglobina fue de 8.2 Gr./dl y el conteo plaquetario medio fue de $90.5 \times 10^9/L$.

Dos de los pacientes presentaron inmunofenotipo de células T y en cuatro se encontró leucemia de linaje pre-B. En ninguno de los pacientes se registró infiltración extramedular al momento del diagnóstico de la enfermedad y todos alcanzaron remisión de la enfermedad después de la quimioterapia inicial (Ver Cuadro 1)

Al momento de la RTA.

Todos los pacientes continuaban en remisión hematológica confirmada mediante aspirado de M.O. El compromiso testicular aislado fue unilateral, con predominio izquierdo y diagnosticado por la aparición de manifestaciones clínicas específicas de recaída testicular histológicamente confirmada por BA o por PAAF. Todos los pacientes presentaron la RTA de 2 a 5 meses después de haber terminado de recibir la quimioterapia de primera línea, la que tuvo una duración aproximada de 26 a 30 meses.

CUADRO 1

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE LLA

Edad (años)	Cont. Leuc./mm ³	Inmunofenotipo	Infiltr. Extra MO	Duración de la remisión. (años)
5	95	T	0	3
4	115	Pre-B	0	3.1
7	85	T	0	3.10
3	55	Pre-B	0	3.4
6	75	Pre-B	0	4.8
5	100	Pre-B	0	2.0

CUADRO 2

EVOLUCION DE LOS PACIENTES DURANTE Y DESPUES DEL TRATAMIENTO POR RTA

Evolución	Ultimo Cont. Leuc./mm ³	Inmunofenotipo	Infiltr. a otros órganos	Duración de la RCC (años).
Buena	Normal	----	0	4
Mala	35	Pre-B	MO	0.8
Mala	77	T	SNC/MO	1.1
Mala	45	Pre-B	MO	0.7
Buena	Normal	----	0	3.8
Mala	90	Pre-B	MO	1.4

CUADRO 3

PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA PARA RECAIDA TESTICULAR LEUCEMICA CCG-112

FASE	DURACION	MEDICAMENTOS
INDUCCIÓN	31 días	Oncovin Prednisona Daunarrubicina L - Asparaginasa Terapia intratecal Ciclofosfamida
CONSOLIDACION	31 días	Oncovin Prednisona Citosar L - Asparaginasa Thioguanina Methotrexate Terapia intratecal
MANTENIMIENTO	12 ciclos de 44 días c/u. Total : 2 años.	Methotrexate intratecal Thioguanina Ciclofosfamida Oncovin Prednisona Methotrexate intravenoso Adriamicina Citosar

En cuanto al tipo de tratamiento, todos los pacientes recibieron el protocolo de quimioterapia de rescate CCG-112 (ver Cuadro 3) en los 5 pacientes se documentó que continuaban en remisión hematológica al completar la quimioterapia de reinducción. Estos pacientes fueron tratados también con radiación testicular bilateral (2400 rad.) al concluir la reinducción y continuaron luego con quimioterapia de mantenimiento programada para 24 meses.

Cuatro de los seis pacientes experimentaron recaída hematológica en transcurso de la fase de mantenimiento de su quimioterapia (8 a 14 meses) y en uno de ellos se presentó recurrencia adicional al sistema nervioso central (SNC).

Los 4 pacientes fallecieron a consecuencia de la enfermedad, a pesar del uso de quimioterapia adicional. En los dos pacientes que respondieron favorablemente, la quimioterapia fue suspendida 24 meses después de que la terapia de reinducción fue iniciada, ambos han evolucionado satisfactoriamente, presentándose asintomáticos, en remisión continua completa (RCC) y a más de un año de haber concluido su tratamiento por RTA (Ver Cuadro 2).

DISCUSIÓN

Recientemente, el hecho de haber reconocido que ciertas características biológicas (edad, sexo), clínicas y laboratoriales (recuento leucocitario, inmunofenotipo, estudios citogenéticos) encontradas en la evaluación inicial al momento del diagnóstico de la LLA, tienen capacidad predictiva en cuanto al pronóstico y el tipo de evolución (favorable o desfavorable) que se debería de esperar, se cambiaron de manera drástica los conceptos terapéuticos que se manejan de esta enfermedad (7,2,3,9,10).

Alrededor del 30 al 40 % de los niños que responden en un principio al tratamiento de primera línea, terminan más tarde o más temprano con recidiva de su proceso leucémico.

El sitio más frecuente de recaída leucémica es la médula ósea, mientras que los lugares más frecuentes de compromiso extramedular en niños con LLA son el SNC y los testículos (5,8,9,10,12).

Los testículos son el segundo sitio más común de recurrencia extramedular en niños con LLA, la cual es raramente observada (0.9-8.8 %). puede ocurrir en forma aislada o combinada y se manifiesta principalmente durante una remisión sostenida de la enfermedad en MO (11,16).

Algunos han considerado a los testículos y al SNC como un santuario donde las células leucémicas están relativamente protegidas de los agentes quimioterapéuticos y desde estos lugares ellas pueden infiltrar la MO (11,16).

Otros consideran a los testículos como un barómetro de enfermedad extramedular y su afectación anuncia una recurrencia sistemática de la leucemia (9,10,16). La detección de la persistencia de un pequeño número de células malignas o enfermedad residual mínima (ERM) requiere de técnicas muy sensibles que permitan evaluar la masa celular residual y poder así adecuar el tratamiento a cada caso específico. La técnica más comúnmente usada, es la reacción en cadena de polimerasa (PCR), una técnica de ampliación de segmentos bien definidos de ADN cuya utilidad reside en su rapidez, su alta especificidad y su extraordinaria sensibilidad de detección de aberraciones y reárganos cromosómicos, pero esta técnica es válida para la detección de enfermedad medular y su costo es elevado (H,6,7,9,10).

Hasta la fecha el rendimiento anatómico-patológico del PAAF versus la BA de testículo casi son correlativos y se podría establecer como la mejor estrategia para detectar ERM en los pacientes que hallan concluido la quimioterapia. En nuestro estudio se realizaron los dos procedimientos en un paciente con manifestaciones clínicas compatibles, con RTA, demostrándose en ambas la infiltración leucémica testicular. Ver Figura 2 (14,16).

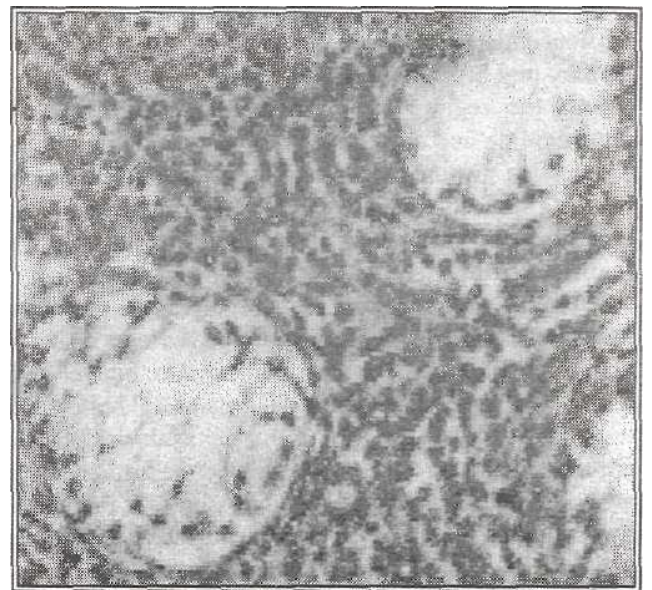


Fig.1 Infiltrado leucémico intersticial, respeta los tubulos seminíferos. Biopsia del mismo paciente. HE. 400x.

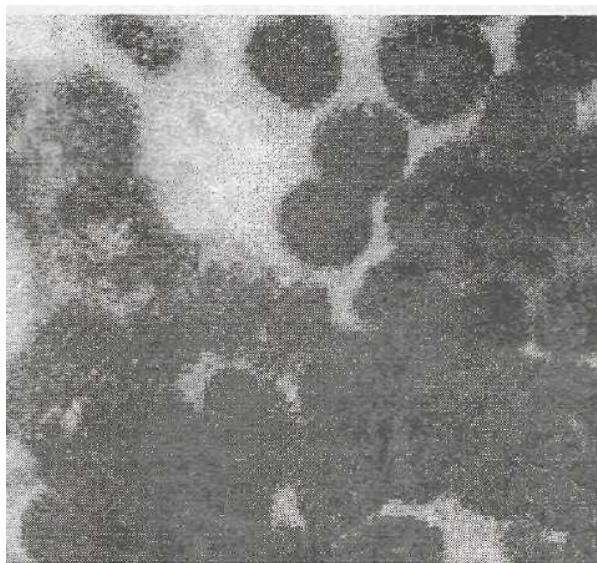


Fig. 2 linfoblastos dispersos, rodean agregado de células de Sertolii. PAAF. Wright / Giemsa. L1000x.

Numerosos estudios refieren que la duración de la RCC es el factor de riesgo más importante en el momento en que se diagnostica una recaída testicular. Un caso especial de pobre pronóstico ocurre cuando el paciente aun permanece en quimioterapia de primera línea, pues sugiere enfermedad resistente al tratamiento.

En algunos estudios, aproximadamente en el 10% de los niños que han concluido quimioterapia de primera línea, se ha demostrado histológicamente que presentan leucemia **testicular** oculta y es un signo indicativo de muy mal pronóstico (11,13).

El uso de regímenes quimioterapéuticos permite la obtención de una elevada tasa de remisiones completas o parciales. En un porcentaje importante de niños con LLA, la quimioterapia no detiene la progresión de la enfermedad y en muchos casos que se ha alcanzado la remisión, tarde o temprano estos recaerán (1,7,8,15). Aunque los pacientes con RTA requieren de quimioterapia intensiva, el régimen más efectivo aun no se ha **determinado**. Ha sido bien demostrado que el Methotrexate (MTX) alcanza fácilmente el intersticio testicular. La eficacia clínica de las altas dosis de MTX para erradicar la leucemia testicular se refleja en el hecho de que el uso de dosis intermedias de este medicamento en protocolos de tratamiento de primera línea ha disminuido significativamente la frecuencia de **RTA** (15,16,17).

En muchos estudios cuyos esquemas de tratamiento incluyen radioterapia y dosis **intermedias** de MTX, se **demonstró** que se ofrecían una **mejoría significativa** en

cuanto a la protección de recurrencia leucémica en MO, SNC y testículos, por lo que las altas dosis de MTX y radioterapia testicular deben ser incluidos en el tratamiento de los pacientes con recurrencia testicular **aislada** (1,15,16,17).

CONCLUSIÓN

Pese al uso de regímenes intensivos de quimioterapia los testículos continúan siendo un sitio importante de recaída **extramedular**.

La manifestación de RTA es raramente observada y requiere de quimioterapia **intensiva** para prevenir una recurrencia generalizada de la enfermedad. Se recomienda un tratamiento con inducción convencional y esquemas de mantenimiento combinado con altas dosis de MTX (mayor de 2Gr / m²). La radioterapia testicular no es mandatoria en el contexto de una quimioterapia sistémica comprobada amenté efectiva. El factor pronóstico más importante es el momento en que ocurre la recaída y si esta es aislada o combinada por ello es necesario capacitar al paciente para que pueda detectar los cambios clínicos en los testículos que podrían indicar una recaída, así como la implementación del aspirado de testículo con aguja fina como una estrategia de seguimiento y de vigilancia para los pacientes que han concluido la quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Leahey A.M; Bunin N.J; Velasco J.B; Meek R; Scher C; Lange B.J."Novel multiagent chemotherapy for bone marrow relapse of pediatric acute lymphoblastic leukemia." Med. Pediatría Oncol. 34(5):313-8,2000 May.
2. Pui CH. "New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia".Leukemia; 14(5):783-5,2000 May.
3. Young G; Toretsky J.A; Campbell A.B; Eskenazi A.E."Recognition of common childhood malignancies".Am.Fam.Physician; 1(7):2144-54, 2000 Apr.1.
4. Nyvold C; Madsen H.O; Ryder L.P; Seyfarth J; Engel C.A; Svegaard A; Wesenberg F; Schmiegelow K. "Competitive PCR for quantification of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia ". J. Immunol methods 233(1-2): 107-18,2000 Jan. 13.
5. Khattab T; Smith S; Barbor P; **Ghamdi** S.A; Abbas A; Fryer C. "Extramedullary relapse in a child with mixed lineage acute lymphoblastic

- leukemia: chylous pleuropericardial effusion". *Med. Pediatr. Oncol.* 34(4): 274-5, 2000 Apr.
6. Westbrook C. "The role of molecular techniques in the clinical management of leukemias". *Cáncer.* 70: 1695-1700.1992.
 7. Salamanca F.; Garcés-Eisele J. "Utilidad de la citogenética y biología molecular en el estudio de las leucemias agudas." *Actualización en leucemias.* Cap.3 Pp. 35-40. 1996.
 8. López B.; Idiano J.M. "Leucemias". *Ocología pediátrica.* 1ªed. Cap.13 Pp. 271-306. 1992.
 9. Scheinberg D.A; Maslak P; Weiss M. " Acute Leukemias". *Cáncer principles and practices of oncology.* Devita V.T.; Reliman S; Rosemberg A. 5ª Ed. Vol. 2 Pp. 2293-2321. 1997.
 10. Margolin J.F; Poplack D.G." Acute lymphoblastic leukemia". *Principles and practices of pediatric oncology.* Philip A. Pizzo; David G.Poplack. 3ª ed. Cap. 17. Pp.409-462.
 11. A; Riveiro R; Mahmoud H; Sandlund J; Liu O; Furman W; Santana V; Crist W; Rivera G; Pui Ch. " Overt testicular disease at Diagnosis is associated with high risk features and a poor prognosis in Patients with childhood acute lymphoblastic leukemia". *Cáncer.* No. 11. Vol. 78. Dec.1996.
 12. Hustu O.H; Aur R.J.A."Extramedullary leukemia". *Clin. Haematol.* 1978;7:313-37.
 13. Griffin T.C; Shuster J.J; Buchanan G.R; Murphy S.B; Cammita B.M; Amylon M.D." Slow disappearance of peripheral blood blasts is an adverse Prognostic factor in childhood T cell acute Lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study." *Leukemia.* 14(5):792-5,2000 May.
 14. Meda B.A; Buss D.H; Woodruff TR.D; Cappellari JO; Ramer R.O; Powell B.L; Geisinger K.R."Diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. The usefulness and limitations of combined fine- needle Aspiration cytomorphology and flow cytometry". *Am. J. Clin. Pathol.* 113 (5):688-99, 2000 May.
 15. Edén O.B; Lilleyman J.S; Richard S. " Testicular irradiation in childhood lymphoblastic leukemia". *Br.J haematol* 1990,75:496-8.
 16. Berg H; Langeveld N; Veenhof C; Behrendt H." Treatment of isolated testicular recurrence of acute Lymphoblastic leukemia without radiotherapy".*Cáncer.* Pp.2257-2262. Vol.79. No.11. June, 1997.
 17. Haghbin M; Murphy M.L; Tan C.C; Clarkson B.D; Thaler H. T; Passe S." A long term clinical follow up of children with acute lymphoblastic leukemia treated with intensive chemotherapy regimens". *Cáncer.* 1980; 241-52.