

Alteraciones neuropsicológicas en sobrevivientes de leucemia linfoide aguda infantil

Cedre-Hernández T, Villa-Salas D, García-Caraballoso MB, Martínez-Cárdenas L, López-García CM, Amores-Ramos A

Hospital Pediátrico José Luis Miranda. Villa Clara, Cuba.

Email: tcedre@infomed.sld.cu

RESUMEN

En sobrevivientes de leucemia linfoide aguda (LLA) pediátrica pueden aparecer efectos adversos tardíos. El uso de tratamientos preventivos de recaídas del sistema nervioso central (SNC), basados al inicio en quimioterapia intratecal, seguidos por radioterapia cráneoespinal y altas dosis de MTX sistémico, contribuyó a mejorar la supervivencia. Mientras demostraban su efectividad, se fueron conociendo sus efectos adversos neurológicos, potenciados por ser la infancia el momento en que ocurre una mielinización progresiva y el SNC es más vulnerable a la injuria química y por radiaciones. Los objetivos estuvieron encaminados en determinar la incidencia de alteraciones neuropsicológicas en sobrevivientes de LLA pediátrica y relacionar su aparición con la modalidad terapéutica, edad al diagnóstico, sexo y tiempo transcurrido desde la exposición. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, en 53 pacientes diagnosticados de LLA en el Servicio de Onco-Hematología del Hospital Pediátrico “José Luis Miranda” de Villa Clara, entre 1969 y 2009, los cuales habían concluido el tratamiento previsto y tenían más de siete años en el momento de la investigación. A todos los pacientes se les realizó el Test de Evaluación Rápida de las Funciones Cognoscitivas y se les evaluó el coeficiente de inteligencia (CI). Los elementos más afectados fueron la atención y la memoria en el 84,9 % de los casos. Predominó la afectación en los pacientes con más de 10 años de evolución posterior al tratamiento. La mayoría de los pacientes afectados se ubicó en el grupo irradiado, aquellos que recibieron tratamiento antes de los cinco años de edad, y del sexo femenino. Predominaron los pacientes con CI normal bajo (49,1 %). En el 7,5 % de los casos se encontró retardo del desarrollo psíquico, en pacientes

irradiados. Se presentan afectaciones neuropsicológicas de grado variable en sobrevivientes de LLA pediátrica, principalmente en pacientes femeninas, que recibieron radioterapia craneal a cortas edades.

Palabras clave: leucemia linfocítica aguda, alteraciones neuropsicológicas, coeficiente de inteligencia.

INTRODUCCIÓN

Con el incremento en la supervivencia a largo plazo de la leucemia linfocítica aguda (LLA) pediátrica se conoce que pueden aparecer efectos adversos tardíos en los sobrevivientes. La alta incidencia de recaídas del sistema nervioso central (SNC) llevó al uso de tratamientos profilácticos, basados al inicio en quimioterapia intratecal, seguidos más tarde por radioterapia craneoespinal a dosis de 24 Gy, con modificaciones posteriores que incluyeron el uso de radioterapia craneal a dosis inferiores y altas dosis de metotrexate (MTX) sistémico. Todos estos tratamientos contribuyeron a disminuir las recaídas del SNC y consecuentemente a mejorar la supervivencia. Al tiempo que demostraron su efectividad, se fueron conociendo sus efectos adversos neurológicos, potenciados por ser la infancia el momento en que ocurre una mielinización progresiva y el SNC es más vulnerable a la injuria química y por radiaciones.

Las radiaciones craneales a dosis entre 18 y 24 Gy pueden causar trastornos neurocognitivos desde leves hasta severos. Algunos pacientes solo muestran disminución variable del coeficiente de inteligencia (CI), pero aquellos que reciben altas dosis pueden tener significativas dificultades en el aprendizaje. Se han reportado deficiencias en funciones neurocognitivas como integración visual motora, velocidad de procesamiento de la información, atención y memoria a corto plazo.¹ Los pacientes del sexo femenino y de más cortas edades son más susceptibles al daño neurológico, que aumenta al pasar el tiempo de recibida la radioterapia.¹

El uso de altas dosis de MTX combinado con radioterapia craneal puede producir leucoencefalopatía con severas manifestaciones neurológicas (espasticidad, ataxia, disartria, hemiparesias, convulsiones, cefalea) y alteraciones imagenológicas que incluyen calcificaciones, áreas hipodensas de sustancia blanca y atrofia cerebral.

También se han descrito alteraciones sobre todo en la esfera ejecutiva en pacientes que reciben solo quimioterapia. Se ha planteado que el uso de MTX sistémico a dosis superiores a 1g/m^2 pudiera causar efectos similares a una dosis de 18 Gy de radioterapia craneal, debido a su penetración en el SNC.¹ Varios estudios muestran alteraciones cognitivas como deterioro del aprendizaje en el campo de las matemáticas, de la codificación y la memoria visual y verbal de corto plazo.¹ Otros autores refieren alteraciones neurocognitivas muy ligeras o ausencia de las mismas, lo que se justifica por la capacidad de regeneración del SNC con el paso del tiempo.²

OBJETIVO

Describir las alteraciones neurocognitivas producidas a largo plazo por las diferentes modalidades de tratamiento en pacientes con LLA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal en pacientes diagnosticados de LLA en el Servicio de Onco-Hematología del Hospital Pediátrico Universitario “José Luis Miranda” de Villa Clara, provenientes de diferentes provincias de la región central del país, entre 1969 y 2009. Estos pacientes fueron seguidos en consulta de hemopatías malignas de este servicio desde el final del tratamiento hasta mayo del 2012.

Se evaluaron 53 pacientes del total de 140 que lograron concluir el tratamiento previsto, todos con edad superior a los siete años en el momento de la investigación. A todos los pacientes se les realizó el Test de Evaluación Rápida de las Funciones Cognoscitivas, definiendo por déficit neuropsicológico o cognitivo la pérdida de alguna o varias habilidades neuropsicológicas o conductuales previamente adquiridas.

Se clasificó el CI de los pacientes en normal alto, normal promedio, normal bajo y retardo del desarrollo psíquico empleando el test de inteligencia Weil.

RESULTADOS

Los elementos más afectados fueron la atención y la memoria en el 84,9 % de los casos, la fluidez verbal en el 62,3 % y el recuerdo en el 50,9 %, seguido en orden decreciente del pensamiento y juicio, cálculo mental, praxis y escritura.

Al evaluar las alteraciones neuropsicológicas según el tiempo de seguimiento, se encontró mayor afectación en los pacientes con más de 10 años de evolución posterior al tratamiento. En la afectación de la atención y memoria no influyó el tiempo de seguimiento, resultado controversial pues es esta una de las funciones cognitivas que se deterioran con la edad.³

Al analizar la afectación neuropsicológica en relación con el sexo se encontró en general mayor afectación en las pacientes del sexo femenino para todos los elementos estudiados. Para ambos sexos se mantuvieron la atención y la memoria, la fluidez verbal y el recuerdo como los elementos afectados en el mayor porcentaje de pacientes. Aunque se encontraron alteraciones neurocognitivas tanto en pacientes tratados con quimioterapia como con la combinación con radioterapia, el mayor porcentaje de pacientes afectados se ubica en el grupo irradiado, excepto para la atención y memoria, en que existe un porcentaje ligeramente mayor (86,1%) en los pacientes que no recibieron radioterapia.

En los niños diagnosticados antes de los cinco años de edad, se encontró ligero incremento de alteraciones neuropsicológicas tardías en cuanto a recuerdo, cálculo mental, razonamiento y juicio, y fluidez verbal respecto a los diagnosticados después de esa edad. Algunas series señalan que los niños que reciben el tratamiento antes de los cinco años de edad tienen mayor predisposición para presentar daño neurocognitivo a largo plazo.⁴

Con la evaluación del CI se encontró un predominio de pacientes con CI normal bajo (49,1 %), seguido CI normal promedio. En el 7,5 % de los casos se encontró retardo del desarrollo psíquico.

Se relacionó el CI con el tratamiento recibido y se encontró que el 50 % de los pacientes que solo recibieron quimioterapia tuvieron un CI normal promedio y ninguno presentó retardo del desarrollo psíquico; mientras que en los pacientes irradiados predominó el CI normal bajo (52,9 %) y los cuatro pacientes con retardo del desarrollo psíquico se encontraban en este grupo (23,5 %).

Estos resultados muestran la influencia negativa que tienen las radiaciones sobre el SNC en la aparición de alteraciones cognitivas a largo plazo, particularmente en la afectación del CI.⁵ Este efecto se hace mayor al aumentar las dosis de radioterapia. De los cuatro pacientes de la presente serie con retardo del desarrollo psíquico, tres tuvieron recaída del SNC, por lo que recibieron dosis superiores de radioterapia.

CONCLUSIONES

Se presentan afectaciones neuropsicológicas de grado variable en sobrevivientes de LLA pediátrica, principalmente en pacientes femeninas, que recibieron radioterapia craneal a cortas edades.

RECOMENDACIONES

Trazar estrategias de seguimiento a largo plazo de sobrevivientes de LLA que permita la detección precoz de las alteraciones descritas con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Efectos tardíos del tratamiento anticanceroso en la niñez: Tratamiento (PDQ®). Bethesda: Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2014 [actualizado abril 2014; citado 13 junio 2014]; Disponible en: <http://www.meb.uni-bonn.de/cancer.gov/CDR000343584.html>
2. Martínez R, Guerra EM, González A. Disfunción neurocognitiva en niños con leucemia linfoide aguda. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2013; [citado 16 febrero 2013]; 29(1): [aprox. 2p.]. Disponible en: <http://www.revhematología.sld.cu/index.php/hih/article/view/23/24>

3. Kanellopoulos A, Andersson S, Zeller B, Tamnes CK, Fjell AM, Walhovd KB, et al. Neurocognitive outcome in very long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia after treatment with chemotherapy only. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2015 [citado 20 septiembre 2015]; [aprox. 3p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.25690/pdf>
4. Iyer NS, Balsamo LM, Bracken MB, Kadan-Lottick NS. Chemotherapy-only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: a review and meta-analysis. *Blood* [Internet]. 2015 [citado 20 septiembre 2015]; 126(3): [aprox. 5p.]. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/126/3/346?sso-checked=true>
5. Nahid R, Leila K. Comparison of intelligence quotient in children surviving leukemia who received different prophylactic central nervous system treatments. *Adv Biomed Res* [Internet]. 2012 [citado 25 febrero 2013]; 1: [aprox. 1p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3544107/>