

Disfunción neurocognitiva en niños con leucemia linfoide aguda

Neurocognitive dysfunction in children with acute lymphoid leukemia

Lic. Raúl Martínez-Triana, Lic. Eva María Guerra-González, Dr. Alejandro González-Otero

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: se ha comunicado afectación neurocognitiva como secuela a largo plazo en pacientes curados de leucemia linfoide aguda que fueron irradiados durante el tratamiento. Más recientemente esto se plantea también para los tratados solo con quimioterapia. Sobre estos últimos no se conocen antecedentes en Cuba de estudios de este tipo.

Métodos: se estudió el rendimiento intelectual de 77 pacientes entre 6 y 32 años (54 con tratamiento y 23 con sobrevida de más de 5 años) que no recibieron radiaciones durante su tratamiento, y de un grupo (n=20) de adolescentes sanos. Se utilizó la escala de inteligencia de Wechsler para niños (Wisc) y para adultos (Wais).

Resultados: los resultados mostraron que las escalas totales, tanto de los enfermos como de los curados, se encontraba dentro de parámetros normales. Sin embargo, se obtuvieron notaciones significativamente más bajas en los pacientes curados que en los sanos en las pruebas de semejanzas, dígitos, ordenar figuras y diseño de bloques; también en el factor de distractibilidad. Los pacientes que se encontraban enfermos en la evaluación obtuvieron puntuación más baja que los normales solo en la prueba de dígitos.

Conclusiones: estos resultados sugieren afectaciones subclínicas específicas relacionadas con la capacidad de asociación de conceptos verbales, memoria inmediata, capacidad de planeamiento estratégico, organización visoespacial, análisis y síntesis como procesos del pensamiento, así como una dificultad atencional en los pacientes curados como secuela de la quimioterapia.

Palabras clave: leucemia linfoide aguda, cáncer, cognición, psicología, neurocognición, inteligencia, rendimiento intelectual.

ABSTRACT

Introduction: neurocognitive disorders have been reported as long-term side effects in patients free from acute lymphoid leukemia that had undergone radiotherapy. These disorders have been likewise reported in those cases in which the patients had undergone chemotherapy. No antecedents about previous study on the latter in Cuba are known.

Methods: the intellectual performance of 77 patients who did not undergo radiotherapy during their treatment, ages between 6 and 32 years old, was studied (54 of them under treatment and 23 had survived for more than 5 years); and the intellectual performance of a group of healthy teenagers (n=20). The Wechsler intelligence scales for children (WISC) and for adults (WAIS) were used.

Results: the results showed that the Intelligence Quotient of the sick patients and of those already recovered was among standard parameters. However, the recovered patients obtained results significantly lower than those of healthy patients in the Similarity, Digit, Figures Arrangement and Design of Blocks subtests, as well as in the distractibility factor. The patients that were ill during the tests obtained lower results than the healthy ones only in the Digit subtest.

Conclusions: these results suggest the presence of specific subclinical disorders related to the capacity of associating verbal concepts, short-term memory, capacity of strategic planning, visuospatial organization, analysis and synthesis such as thinking processes as well as an attention difficulty in recovered patients as a result of chemotherapy.

Key words: acute lymphoid leukemia, cancer, cognition, psychology, neurocognition, intelligence, intellectual performance.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es el más común de los procesos malignos de la infancia. Se plantea que llega a ser un tercio de todos los casos de cáncer en la niñez y la adolescencia.¹

El aumento de la sobrevivencia que se ha alcanzado con la quimioterapia intensiva en las últimas décadas, ha dirigido la atención de la comunidad científica a los aspectos relacionados con la calidad de vida y dentro de ellos, a los trastornos que ocurren a largo plazo asociados con la enfermedad y su tratamiento. Las posibles secuelas neuropsicológicas se encuentran entre las más importantes, dado su efecto negativo potencial en el desarrollo psicosocial. Se ha comunicado la afectación de los procesos cognitivos como resultado de la utilización de radiaciones craneales en el tratamiento de los pacientes con LLA, observada a través de la evaluación del rendimiento intelectual.²⁻⁶ En los protocolos actuales se utiliza la radioterapia profiláctica en cráneo solo en pacientes con alto riesgo de infiltración leucémica del sistema nervioso central. En los últimos años también se ha planteado que la afectación neuropsicológica puede ser consecuencia de la quimioterapia.⁷⁻⁹ En Cuba son muy escasos los trabajos que aborden esta temática.

El objetivo del presente estudio fue conocer el rendimiento intelectual de un grupo de niños y jóvenes con LLA con tratamiento y sin este, diagnosticados y atendidos en el

Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), que no recibieron radioterapia craneal durante el tratamiento.

MÉTODOS

Se estudió el rendimiento intelectual de 77 pacientes, 42 de sexo masculino y 35 del femenino, con edades comprendidas entre los 6 y los 32 años. De ellos, 54 se encontraban con tratamiento en el momento del estudio y 23 tenían más de 5 años sin tratamiento y sin presentar manifestaciones relacionadas con la enfermedad. Ninguno de los pacientes estudiados recibió radioterapia craneal.

Se utilizó la escala de inteligencia de Wechsler para niños (Wisc) y para adultos (Wais). Esta escala evalúa el rendimiento intelectual de niños y adultos que incluye en sus normas de calificación las correcciones por edad y sexo. Está compuesta por diferentes pruebas clasificadas en 2 grupos: las que exploran aspectos verbales, de las que se obtiene una puntuación total de la escala verbal (EV); y las que lo hacen con los manipulativos, de los que se obtiene la puntuación total de la escala ejecutiva (EE). La suma de estas 2 escalas permite obtener la escala total de la prueba (ET).^{10,11}

Para este estudio se utilizaron 10 pruebas que son comunes a la escala para niños y para adultos: *información, comprensión, razonamiento aritmético, semejanzas, vocabulario, dígitos, figuras incompletas, ordenar figuras, diseño de bloques y construcción de objetos*. También se calculó el *factor de resistencia a la distracción* (FRD) a partir de las pruebas razonamiento aritmético, dígitos y claves.

Los resultados obtenidos en estos pacientes (enfermos y curados) fueron comparados con los de un grupo de 20 estudiantes (10 del sexo femenino y 10 del sexo masculino) con una edad media de 13,5 años, que no presentaban ninguna enfermedad crónica y no se encontraban bajo tratamiento médico de ningún tipo. Ninguno de ellos había repetido grados en su vida escolar.

La aplicación de la escala de Wechsler se realizó de forma individual y con las condiciones materiales y de privacidad adecuadas. Todas fueron aplicadas y calificadas por el mismo investigador.

Para el procesamiento estadístico de los datos se utilizó el SPSS (versión 8) para *Windows*. Para comparar las medias de las notaciones alcanzadas por los enfermos y por los pacientes curados con las obtenidas por los sujetos sanos, se utilizaron la t de Student y Anova. Se estableció un nivel de significación del 5 % ($p= 0,05$).

RESULTADOS

La media de las notaciones obtenidas por los 3 grupos de sujetos en la EV, EE, y ET se encontraban dentro de valores normales, sin mostrar diferencias significativas entre ellas (tabla 1).

Tabla 1. Medias y desviaciones estándar grupales en la escala verbal, escala ejecutiva y escala total

Grupos	n	Escala verbal	Escala ejecutiva	Escala total
Pacientes con 5 años o más sin manifestaciones	23	96,26 ± 12,86	99,61 ± 13,83	97,65 ± 13,14
Pacientes bajo tratamiento	54	94,16 ± 14,68	96,75 ± 18,39	94,09 ± 16,11
Sujetos controles	20	96,70 ± 11,27	102,30 ± 14,84	99,60 ± 10,38

Tabla 2. Resultados obtenidos (media ± desviación estándar) en las subescalas de la escala de inteligencia de Wechsler por los 3 grupos estudiados

Subescalas	Pacientes con más de 5 años sin manifestaciones (n= 23) (A)	Pacientes bajo tratamiento (n= 54) (B)	Controles (n= 20) (C)	Significación al comparar A y B con C
Información	6,48 ± 2,66	6,84 ± 2,60	7,55 ± 2,74	ns
Comprensión	8,78 ± 3,25	9,32 ± 3,08	10,60 ± 3,56	ns
Razonamiento aritmético	7,43 ± 2,52	7,40 ± 2,69	8,10 ± 2,22	ns
Semejanzas	10,09 ± 2,64	10,91 ± 2,97	12,00 ± 2,32	p= 0,015*
Vocabulario	10,17 ± 2,08	9,23 ± 3,21	9,40 ± 2,85	ns
Dígitos	7,70 ± 2,62	7,00 ± 2,63	9,10 ± 1,71	p= 0,042* p= 0,002**
Figuras incompletas	9,91 ± 2,43	9,58 ± 3,10	11,15 ± 3,38	ns
Ordenar figuras	8,00 ± 2,20	8,75 ± 2,87	10,15 ± 3,48	p= 0,024*
Diseño de bloques	9,17 ± 2,19	9,84 ± 2,83	10,70 ± 2,68	p= 0,046*
Construcción de objetos	8,00 ± 3,26	7,96 ± 3,96	8,85 ± 3,84	ns
Factor de resistencia a la distracción	7,49 ± 1,82	7,92 ± 1,82	8,85 ± 1,72	p= 0,017*

* Pacientes con más de 5 años sin manifestaciones vs. controles.

** Pacientes bajo tratamiento vs. controles.

ns: no significativo.

El grupo de pacientes sin tratamiento obtuvo resultados significativamente más bajos en relación con el grupo control en las subescalas: semejanzas, dígitos, ordenar figuras y diseño de bloques, también en el FRD. No se observaron diferencias al compararlos con los resultados de los pacientes que se encontraban bajo tratamiento en el momento de la exploración neuropsicológica (tabla 2). Estos últimos mostraron resultados diferentes a los controles solamente en el *subtest* dígitos (tabla 2).

DISCUSIÓN

La obtención de valores normales en las escalas totales (EV, EE y ET) de la prueba de inteligencia de Wechsler de pacientes leucémicos ha sido documentada en la literatura.^{9,12,13} La ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados en cuanto a estas escalas totales indica que el rendimiento intelectual, tanto de los pacientes con tratamiento como los que tenían más de 5 años sin manifestaciones una vez completado este, les permite un desempeño ajustado a las exigencias de la vida cotidiana de forma general.

Sin embargo, resulta de interés observar que entre las medias de las notaciones de las subescalas que componen las 3 escalas, sí existen diferencias significativas entre los distintos grupos. Ello sugiere la presencia de afectaciones neuropsicológicas específicas, que generalmente mantienen un carácter subclínico, no presentes como daños obvios en el desempeño habitual de los pacientes que han sido tratados por leucemia.

En la prueba de *semejanzas*, el desempeño de los pacientes curados fue significativamente más bajo que el de los sanos. Esto pudiera sugerir una mayor dificultad en cuanto a: desarrollo de la capacidad de abstracción, del pensamiento asociativo y de la formación de conceptos.¹⁰ Esta prueba ha sido utilizada, además, en la evaluación de la severidad de las secuelas cognitivas por traumatismos cerebrales de diferentes grados¹⁴ y referida por algunos como indicador de la posibilidad de reinserción laboral en pacientes que han recibido rehabilitación neurológica.¹⁵

En relación con el *Span de dígitos*, diseñado para la exploración de la atención, la memoria a corto plazo (MCP) y la memoria de trabajo verbal,^{10,16} es la única en que los pacientes que se encontraban bajo tratamiento en el momento del estudio obtuvieron calificaciones, que al igual que las obtenidas por los pacientes con larga sobrevida, difieren significativamente de la de los sujetos sanos con los que se compararon. Datos similares fueron reportados en estudios anteriores.^{16,17} El hecho de que las notaciones de los enfermos coincidieran con las de los curados, más que en ninguna otra prueba, podría indicar que el tipo de afectación neuropsicológica que más tempranamente ocurre en estos pacientes está relacionada con la atención y la memoria. Estas variables ya han sido documentadas en otras investigaciones como afectadas en este tipo de sujetos.^{16,18-22} Esta prueba constituye uno de los primeros indicios de diferentes tipos de desorganización, tanto funcional como orgánica y llegan a sugerir, incluso, la presencia de lesión cerebral.¹¹

Los resultados inferiores obtenidos en la prueba de *ordenar figuras* por el grupo de pacientes de larga sobrevida, pudiera ser reflejo de una ligera afectación de la capacidad para comprender la totalidad de una situación y de captar las relaciones entre sus elementos, lo que complejiza el planeamiento de situaciones consecutivas y causales.^{10,11} Puntuaciones significativamente más bajas que las de un grupo control se han descrito en niños que desarrollaron esquizofrenia más tarde en la adultez, en un estudio prospectivo realizado por *Niendam*.²³ Para esta prueba, al igual que en la de *semejanzas*, se ha comunicado una alta sensibilidad para la detección de secuelas neurocognitivas resultantes de traumatismos cerebrales.¹⁴

La prueba de *diseño de bloques*, es considerada una buena medida de la llamada inteligencia general y un excelente indicador no verbal de esta.¹⁰ El rendimiento más bajo mostrado por los pacientes curados sugiere una dificultad en la capacidad de organización y visualización espacial, así como en la de análisis y síntesis. Esta afectación visoespacial ha sido documentada también por otros autores en pacientes evaluados hasta los 2 años de tratamiento²⁴ y, además, en pacientes curados de leucemia que recibieron quimioterapia intratecal, unida a dificultades en el

planeamiento estratégico y en los procesos atencionales.²⁵ El uso de esta prueba ha reportado en niños una correlación significativa entre sus resultados y la capacidad de lectura²⁶ y en adultos se ha asociado una baja ejecución en ella al decrecimiento del estado funcional general.²⁷

En relación con el *FRD*, la diferencia significativa encontrada entre los pacientes con larga sobrevida y los sujetos normales estudiados evidencia un déficit atencional en las ejecuciones de los pacientes que puede estar influyendo en toda la evaluación, déficit atencional que ha sido expuesto por otros estudios.^{16,28} Esto debe tenerse en cuenta al explicar el más bajo rendimiento de dichos pacientes en todas las pruebas que fueron utilizadas, ya que la atención, como proceso neurocognitivo de preparación, constituye la base sobre la que se organizan y ejecutan los procesos mentales.²⁹

Los resultados del presente estudio muestran la presencia de afectaciones que implican capacidades relacionadas con los 2 hemisferios cerebrales en los pacientes con larga sobrevida, lo que hace suponer que son resultado de un daño sistémico, aunque ligero. En este sentido, existen reportes que hablan a favor de una reducción del volumen de la sustancia blanca^{16,30} y de un aumento del estrés oxidativo³¹ producto de la quimioterapia intratecal, procesos que han sido asociados, de manera particular, con afectaciones neurocognitivas específicas.^{26,31}

Las notaciones dentro de rangos normales de la ET, la EV y EE pueden estar relacionadas con la presencia de mecanismos compensatorios que con frecuencia se desarrollan ante capacidades neurocognitivas afectadas y que contribuyen a mantener un rendimiento general aceptable. El efecto de la plasticidad cerebral, entendida esta como la capacidad inherente al cerebro de recuperarse y reformarse funcionalmente a sí mismo, tiene una acción también en el reajuste del comportamiento para un mejoramiento del rendimiento intelectual. El desarrollo de la plasticidad cerebral se demuestra en la respuesta del cerebro al entorno estimulante y la posibilidad incluso tardía de rehabilitación del cerebro dañado.³²

En próximos estudios debe tenerse en cuenta la edad en la que termina la quimioterapia y el tiempo transcurrido hasta la evaluación neuropsicológica. El momento de producirse el daño determina la afectación funcional según el nivel del desarrollo en que se encuentre el paciente, sobre todo si se trata de edades tempranas.³¹ El tiempo hasta la evaluación podría influir en la posible rehabilitación y desarrollo de mecanismos compensatorios. Debe contemplarse, además, la relación entre dosis acumulativas de citotóxicos que reciben estos pacientes y los patrones neurocognitivos mostrados por ellos para una mejor comprensión de la afectación producida.

Todo esto permitirá una mejor estructuración de medidas de intervención durante y después del tratamiento, para influir en la ejercitación de las capacidades que más se afectan, así como para el desarrollo de mecanismos que favorezcan una mejor ejecución, lo que contribuirá a minimizar el efecto de las secuelas neurocognitivas en estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vargas Mendoza JE. Atención Psicológica en el Cáncer Infantil. 2009. México: Asociación Oaxaqueña de Psicología A.C. (citado 10 de agosto de 2009). Disponible en: http://www.conductitlan.net/atencion_psicologica_del_cancer_infantil.ppt

2. Barlund A, Karlsson N, Björk-Eriksson T, Isgaard J, Blomgren K. Decreased cytogenesis in the granule cell layer of the hippocampus and impaired place learning after irradiation of the young mouse brain evaluated using the IntelliCage platform. *Exp Brain Res.* 2010;201:7817.
3. Langer T, Martus P, Ottensmeier H, Hertzberg H, Beck JD, Meier W. CNS late-effects after ALL therapy in childhood. Part III: Neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: impairments of concentration, attention, and memory. *Med Pediatr Oncol.* 2002;38(5):320-8.
4. Fuss M, Poljanc K, Hug EB. Full Scale IQ (FSIQ) changes in children treated with whole brain and partial brain irradiation. A review and analysis. *Strahlenther Onkol.* 2000;176:573-9.
5. Silber JH, Radcliffe J, Peckham V, Perilongo G, Kishnani P, Fridman M, et al. Whole-brain irradiation and decline in intelligence: The influence of dose and age on IQ score. *J Clin Oncol.* 1993;11:195-6.
6. Meadows AT, Gordon J, Massari DJ, Littman P, Fergusson J, Moss K. Declines in IQ score and cognitive dysfunction in children with ALL treated with cranial irradiation. *Lancet.* 1981 Nov;2(8254):1015-8.
7. Von der Weid N, Mosimann I, Hirt A, Wacker P, Nenadov Beck M, Imbach P, et al. Intellectual outcome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy alone: Age- and sex-related differences. *Eur J Cancer.* 2003;39:359-65.
8. Reinhardt D, Thiele C, Creutzig U. AML-BFM-Studiengruppe. [Neuropsychological sequelae in children with AML treated with or without prophylactic CNS-irradiation]. *Klin Padiatr.* 2002;214:22-9.
9. Eiser C, Tillmann V. Learning difficulties in children treated for acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Pediatr Rehabil.* 2001;4:105-18.
10. Wechsler D. WISC Escala de Inteligencia de Wechsler para niños. Manual adaptación española. Madrid: TEA; 1989.
11. _____. WAIS Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos. Manual adaptación española. Madrid: TEA; 1989.
12. Kolotas C, Daniel M, Demetriou L, Martin T, Kurek R, Tonus C, et al. Long-term effects on the intelligence of children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Invest.* 2001;19:581-7.
13. Preacourt S, Robaey P, Lamothe I, Lassonde M, Saverwein HC, Moghrabi A. Verbal cognitive functioning and learning in girls treated for acute lymphoblastic leukemia by chemotherapy with or without cranial irradiation. *Dev Neuropsychol.* 2002;21:173-95.
14. Langeluddecke PM, Lucas SK. Wechsler Adult Intelligence Scale. Third edition findings in relation to severity of brain injury in litigants. *Clin Neuropsychol.* 2003;17:273-84.
15. Roberts CB, Coetzer BR, Blacwell HC. Is performance Wechsler Abbreviated Scale of intelligence associated with employment outcome following brain injury? *Int J Rehabil Res.* 2004;27:145-7.

16. Ashford J, Schoffstall C, Reddick WE, Leone C, Laningham FH, Glass JO, et al. Attention and working memory abilities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2010;116:463845.
17. Romero H, Martínez R, Triguero MC, González A, Hidalgo-Gato R. Estudio del rendimiento intelectual en un grupo de pacientes leucémicos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 1993;9:87-93.
18. Robinson KE, Livesay KL, Campbell LK, Scaduto M, Cannistraci CJ, Anderson AW, et al. Working memory in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia: functional neuroimaging analyses. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:585-90.
19. Waber DP, Tarbell NJ, Fairclough D, Atmore K, Castro R, Isquith P, et al. Cognitive sequelae of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: cranial radiation requires an accomplice. *J Clin Oncol*. 1995 October;13(10):2490-6.
20. Rodgers J, Horrocks J, Britton PG, Kernahan J. Attentional ability among survivors of leukaemia. *Arch Dis Child*. 1999;80:318-23.
21. Brown RT, Madan-Swain A, Pais R, Lambert RG, Baldwin K, Casey R, et al. Cognitive status of children treated with central nervous system prophylactic chemotherapy for acute lymphocytic leukemia. *Arch Clin Neuropsychol*. 1992 Nov;7(6):481-97.
22. Schatz J, Kramer JH, Ablin A, Matthay KK. Processing speed, working memory, and IQ: a developmental model of cognitive deficits following cranial radiation therapy. *Neuropsychology*. 2000;14:189-200.
23. Niendam TA, Bearden CE, Rosso IM, Sanchez LE, Hadley T, Nuechterlein KH, et al. A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their sibling. *Am J Psychiatry*. 2003;160:2060-2.
24. Hockenberry M, Krull K, Moore K, Gregurich MA, Casey ME, Kaemingk K. Longitudinal evaluation of fine motor skills in children with leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:5359.
25. Hill DE, Ciesielski KT, Sethre-Hofstad L, Duncan MH, Lorenzi M. Visual and verbal short-term memory deficit in childhood leukemia survivors after intrathecal chemotherapy. *J Pediatr Psychol*. 1997;22:861-70.
26. Catheline-Antipoff N, Battista M, Vernazza A. Can successful reading acquisitions be predicted? *Arch Pediatr*. 1996;3:112-6.
27. Ferrucci L, Guralnik JM, Marchionni N, Costanzo S, Lamponi M, Baroni A. Relationship between health status, fluid intelligence and disability in a non demented elderly population. *Aging* 1993;5:435-43.
28. Hardy KK, Willard VW, Bonner MJ. Computerized cognitive training in survivors of childhood cancer: a pilot study. *J Pediatr Oncol Nursing*. 2011;28(1):2733.
29. Aman C, Robert R, Pennington B. A neuropsychological examination of the underlying deficit in attention deficit hyperactivity disorder: frontal lobe versus parietal lobe theories. *Develop Psychol*. 1998;5:956-69.

30. Reddick WE, Glass JO, Johnson DP, Laningham FH, Pui CH. Voxel-based analysis of T2 hyperintensities in white matter during treatment of childhood Leukemia. Am J Neuroradiology. 2009 Jul 30;30:1947.

31. Caron JE, Krull KR, Hockenberry M, Jain N, Kaemingk K, Moore IM. Oxidative stress and executive function in children receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2009;53:5516.

32. Velasco M. Plasticidad cerebral. Perspectivas de su desarrollo. Archivos de Neurociencias. 1999;2:98-100.

Recibido: 1 de noviembre de 2012.

Aprobado: 20 de noviembre de 2012.

Lic. *Raúl Martínez-Triana*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800. La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: rchematologia@infomed.sld.cu
Website: <http://www.sld.cu/sitios/ih>