

CARACTERÍSTICAS DEL PRIMER HEMOGRAMA, AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA, EN LOS NIÑOS DEL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA-CUENCA.

Guerrero Quiroz Emmanuel Isidoro (1), Peñafiel Martínez Eulalia Cumandá (2), Sempértregui Cárdenas Pablo Xavier (3)

(1) Hematólogo-Oncólogo Pediatra SOLCA-Cuenca
(2) Pediatra SOLCA-Cuenca
(3) Pediatra Hospital Vicente Corral Moscoso

Correspondencia: enmanuelgq@hotmail.com

Fecha de recepción:
21 de febrero de 2016

Fecha de aprobación:
10 de noviembre de
2016

RESUMEN

ANTECEDENTES: La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el tipo de cáncer más común en los niños, que afecta la sangre y la médula ósea como consecuencia de la proliferación clonal anormal de un grupo celular y que, a diferencia de lo que se cree, no siempre debuta con leucocitosis (Glóbulos Blancos > 10.000).

MÉTODOS: Estudio de tipo descriptivo en el cual fueron evaluados los hemogramas de un total de 110 pacientes con LLA, de 1 a 18 años de edad, tratados en la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) Cuenca, entre enero de 2009 y abril de 2014. Se analizó sus características demográficas (edad, sexo, procedencia) así como su número de glóbulos blancos (GB), hemoglobina (Hb), plaquetas, niveles de deshidrogenasa láctica (DHL), grupo de riesgo, presencia de cromosoma Philadelphia e inmunofenotipo (T o B).

RESULTADOS: El 53% de los pacientes fueron niños. La edad promedio fue de 7.9 años. La mayor parte de niños atendidos pertenecieron a la provincia del Azuay. El 50% de los pacientes presentaron leucocitosis al momento del diagnóstico, el 42% Hb menor de 8g/dL y el 80% plaquetas menores a 150 000/L. La totalidad de los niños (100%) tuvieron una DHL por encima del valor normal (234 U/L). El rango de GB estuvo entre 600 y 556 000 GB/L siendo el promedio de 48 000 GB/L. El 95% presentó un inmunofenotipo B y el 5% de los pacientes fueron positivos para cromosoma Philadelphia.

CONCLUSIONES: Tras el análisis se concluyó que la mitad de los pacientes no presentaron leucocitosis. La mayor parte presentó trombocitopenia y anemia. Esta información debe ser considerada al momento de revisar un hemograma de un niño, ya que como se ha demostrado y a diferencia de lo que se pensaba, la leucocitosis no siempre está presente en la leucemia.

Palabras clave: Leucemia Linfoblástica Aguda, hiperleucocitosis, hemograma.

ABSTRACT

BACKGROUND: The acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common type of childhood cancer that affects the blood and bone marrow as a result of abnormal clonal proliferation of a cell group, and contrary to what is popularly believed, it not always debuts with leukocytosis (white blood cells > 10,000).

METHODS: it is a descriptive study in which they were evaluated the blood counts from a total of 110 patients with ALL, from 1 to 18 years, treated at the Society for Fight against Cancer (SOLCA) Cuenca, between January 2009 and April 2014. Their demographic characteristics (age, sex, origin) and its number of white blood cells (WBCs), hemoglobin (Hb), platelet, levels of lactate dehydrogenase (LDH), risk group, presence of Philadelphia chromosome and immunophenotype (T or B) were analyzed.

RESULTS: The 53% of the patients were children. The average age was 7.9 years. Most served children belonged to the Azuay province. The 50% of patients had leukocytosis at the moment of diagnosis, the 42% Hb less than 8g / dL and 80% lower than 150 000 platelets / L. All children (100%) had a LDH above the normal value (234 U / L). The range was between 600 and 556000 GB/ L with an average of 48 000 GB / L. The 95% presented an immunophenotype B and 5% of patients were positive for Philadelphia chromosome.

CONCLUSIONS: After the analysis it was concluded that half of the patients had leukocytosis. Most presented thrombocytopenia and anemia. This information should be considered when reviewing a child's blood count, because as has been shown and unlike what was thought, leukocytosis is not always present in leukemia.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia, hyperleukocytosis, blood count.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la combinación de quimioterapia (Vincristina, Doxorubicina, Prednisona, Metotrexate, Citarabina, L-asparaginasa, Ciclofosfamida, 6-Mercaptopurina) ha mejorado significativamente las tasas de supervivencia (70%-80%) para los pacientes con LLA. A nivel mundial, los protocolos de tratamiento para la LLA, utilizan diferentes factores de riesgo para clasificar a los pacientes en varios grupos (bajo, intermedio/estándar, alto, extremo-alto riesgo). Estos factores de riesgo incluyen la edad, el número de GB al momento del diagnóstico, sexo, infiltración extramedular al Sistema Nervioso Central (SNC) o testículo, presencia de translocaciones, índice de ADN, inmunofenotipo T y/o B, respuesta periférica al día 8 de inducción, respuesta medular al día 15 de inducción, remisión completa al final de la inducción, entre otras (1,2,3).

Con respecto al número de GB al momento del diagnóstico, no existe un consenso unificado en cuanto a la cantidad exacta de leucocitos circulantes que permitan clasificar al grupo de riesgo al que pertenece cada paciente. Por ejemplo, los protocolos de LLA aplicados por el St. Jude Children's Hospital y Children's Oncology Group (COG) consideran que un niño con más de 50 000 GB al momento del diagnóstico y en ausencia de otros factores, pertenece al grupo de riesgo estándar, mientras el Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) con similar número de GB lo clasifica en riesgo alto. Así mismo, en el Grupo BFM (Berlin Franfur Muller), Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centroamérica y el Caribe (AHOPCA), Asociación Italiana de Oncología Pediátrica (AIOPA) para ser catalogado como paciente de riesgo intermedio (estándar) utilizan un valor referencial mayor de 20 000 GB (4).

Por lo tanto, la identificación y combinación de varios factores de riesgo (entre ellos el número de GB) para el tratamiento de la LLA son de gran importancia en la estadificación, tratamiento y pronóstico.

Finalmente cuando se atiende a un paciente de leucemia, se piensa en leucocitosis, sin embargo, alrededor del 50% de los pacientes a nivel mundial tiene un recuento de GB dentro de valores normales (<10 000), siendo relevante los resultados del presente artículo

al investigar la frecuencia de leucocitosis presente en el diagnóstico de los pacientes con esta patología.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo realizado entre enero de 2009 y abril de 2014, a un total de 111 pacientes con LLA. A todos los pacientes se les realizó una historia clínica y un examen físico completo.

Criterio de inclusión: Tener el primer hemograma realizado dentro de la Institución, antes de iniciar el tratamiento.

El diagnóstico de LLA se estableció por los hallazgos clínicos, exámenes de sangre, frote periférico y mielograma. El inmunofenotipo permitió a su vez confirmar y subclasificar la LLA en T o B (por medio del uso de la citometría de flujo).

De acuerdo a las características clínicas, genéticas, de laboratorio y respuesta al tratamiento, los pacientes fueron clasificados en riesgo bajo, estándar y alto, recibiendo quimioterapia con el protocolo Total XV de St. Jude Children's Research Hospital después de haber sido informado junto con sus padres, de los riesgos y beneficios del tratamiento.

La información fue recolectada en un formulario de registro y luego ingresada en una base de datos para ser procesados mediante el programa SPSS 18.0.

Para la ejecución del estudio se realizó un protocolo, el mismo que fue presentado, revisado y aprobado por la comisión de docencia de SOLCA Cuenca.

RESULTADOS

En un seguimiento de 1 mes a 5 años (media 12.8 meses), se analizaron 110 pacientes con LLA, 58 niños (53%) y 52 niñas (47%), con edades comprendidas entre 1 y 18 años. En la tabla No. 1 se observa que el promedio de edad fue de 7.9 años. La mayor parte (53%) fue originaria de la provincia del Azuay y el resto de otras provincias (Cañar, El Oro, Morona Santiago, etc.).

El 29%, 49% y 22% de los pacientes pertenecieron al grupo de riesgo bajo, estándar y alto respectivamente. El 95% presentó un inmunofenotipo de estirpe B (pre B temprana, pre B común, pre B madura) y un 5% de tipo T. El marcador inespecífico de actividad tumoral (DHL) estuvo elevado (>234 U/L) en el 100% de los pacientes y su promedio fue de 2 221 U/L. El 5% de los pacientes presentó cromosoma Philadelphia.

La media de Hb y de plaquetas fue de 8.6 g/dl y 107 800/l respectivamente. EL 42% tuvo

anemia grave (Hb menor de 8g/dl) y el solo el 29% no presentó anemia (>10g/dl).

La trombocitopenia (definida como la presencia de plaquetas menores a 150 000 en la sangre periférica) estuvo presente en el 80% de los niños (as). El 26% presentó trombocitopenia grave (plaquetas < 20 000).

Los pacientes presentaron un rango de leucocitos de 600 a 556 000 (media 48 000) y el 50% presentó menos de 10 000 GB al momento del diagnóstico.

Tabla No. 1

Características demográficas, clínicas y de laboratorio de 110 niños (as) diagnosticados de LLA en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca (2009-2014)

Variable	N=110	%
Edad (años)	Nº	MEDIA
<10	72	65
10-18	38	35
Media (DS*)	7.9 (4.63)	
Género		
Masculino	58	53
Femenino	52	47
Procedencia		
Azuay	59	53
Cañar	15	13
El Oro	11	10
Morona S	9	8
Zamora C	4	4
Guayas	4	4
Otras	8	8
Riesgo		
Bajo	32	29
Estándar	54	49
Alto	24	22
Inmunofenotipo		
Tipo T	6	5
Tipo B	104	95
Glóbulos Blancos		
<10 000 GB/L	55	50
10 000-49 999 GB/L	28	26
>50 000 GB/L	27	24
Media (Rango), DS	48 000 (600-556 000), 92 346	
Hemoglobina (g/dL)		
<8	46	42
8.1-10.0	32	29
>10	32	29
Media (Rango), DS	8.6 (2.6-18.4), 3.18	
Plaquetas		
<10 000 /L	10	9
10 000-19 999 /L	18	17
20 000-49 999 /L	27	25
50 000-99 999 /L	21	19
100 000-149 999 /L	11	10
>150 000 L	23	20
Media (Rango), DS	107 800 (1 000-1 700 000), 38 830	
DHL (U/L)		
<234	0	0
234-500	26	24
>500	84	76
Media (Rango), DS	2 221 (236-31 170), 3 883	
Translocación		
Philadelphia positiva	5	5
Philadelphia negativa	95	86
No se hace	10	9

*Desvío Estándar

Elaborado por: los Autores

Fuente: Departamento de Estadística-SOLCA-Cuenc

DISCUSIÓN

Cerca del 80% de los pacientes con LLA se curan con un protocolo adecuado de quimioterapia. Por el contrario, aún se produce la enfermedad recurrente en aproximadamente el 25 % de los pacientes y más de 70 % de ellos mueren, a pesar del tratamiento de segunda línea y/o trasplante. La identificación de los factores pronósticos para definir diferentes grupos de riesgo es fundamental en el tratamiento.

Algunas características clínicas y patológicas de buen pronóstico incluyen el sexo femenino, edad entre 1 y 10 años, menos de 20 000 GB al momento del diagnóstico, ausencia de infiltración testicular o del SNC, índice de ADN mayor a 1.16 y menor a 1.6, inmunofenotipo B, buena respuesta a la prednisona al día 8 de inducción, remisión completa al día 15 y al final de la inducción (<0.01% de blastos en médula ósea).

Cuando analizamos la edad, observamos que la mayor parte de nuestros niños estudiados tienen una edad comprendida entre 1 y 10 años (65%). Precisamente esta frecuencia se presenta en la mayoría de estudios y se debe sobre todo a que durante esta edad el sistema inmunitario de los niños se encuentra en desarrollo y por lo tanto es más sensible a presentar alteraciones durante su proceso de diferenciación celular (4,5).

Los factores de mal pronóstico incluyen: la presencia de translocaciones t(9/22), t(4/11), t(1/19), hipodiploidía, tetraploidía, el inmunofenotipo T, la mala respuesta a la prednisona al día 8 de inducción, la ausencia de remisión al día 15 o al final de la inducción son factores de mal pronóstico.

El 5% de los niños estudiados en el presente estudio tiene cromosoma Philadelphia que coincide con frecuencias internacionales (3-5%). La presencia de este cromosoma origina oncogenes con la capacidad de sintetizar proteínas malignas que da origen al cáncer. Estos pacientes deben recibir (adicional al tratamiento convencional con quimioterapia), un inhibidor de las tirosin quinasas (Imatinib). Son niños que tiene mal pronóstico (menos del 20% Supervivencia libre de enfermedad) (6).

Igualmente el 5% de los niños tiene inmunofenotipo T (95% son tipo B). La determinación de este inmunofenotipo viene dado por los estudios de citometría de flujo que indican la presencia o ausencia de los Clúster de Diferenciación (CD) en los linfocitos. Los blastos tipo T, son más resistentes al metabolismo de la quimioterapia (principalmente el metotrexate), lo cual le confiere mayor resistencia al tratamiento y por lo tanto peor pronóstico de supervivencia.

En los protocolos de quimioterapia no son considerados factores de riesgo la hepato-esplenomegalia, el tamaño de los ganglios, las cifras de Hb, plaquetas y la DHL, debido a que no influyen en la supervivencia (4,7).

Como lo indicamos anteriormente, los diferentes grupos corporativos no tienen un consenso común sobre la cantidad exacta de GB al momento del diagnóstico que se utiliza como factor de riesgo. Se ha informado que estas cifras tienen un valor pronóstico de importancia, pero a menudo con resultados de supervivencia distinta entre los diversos protocolos, debido a la falta de estandarización en los análisis, métodos y tratamientos empleados. Otro sesgo posible es que en la mayoría de los grupos oncológicos combinan más de un factor de riesgo y la evaluación del tratamiento se hace con distintos métodos y en diferentes fechas.

Así mismo, hablar de leucemia es pensar en leucocitosis, pero la realidad puede ser diferente. El St. Jude Children's Hospital, analizó 1 527 pacientes diagnosticados de LLA durante el período de 1979 al 2002 y reportó que el 46% de los niños tenían menos de 10 000 GB en su primera visita al hospital. El grupo BFM informo de resultados parecidos (48%) y si comparamos con nuestra realidad (50%), podemos ver que los resultados también guardan cierto parecido, probablemente debido a que el comportamiento biológico de la enfermedad es similar en todas las regiones (8).

La mitad de los pacientes tienen un rango de leucocitos dentro de valores normales (GB <10 000). No debemos olvidar que la LLA infiltra la médula ósea y produce, en algunos casos una hiperproliferación de precursores

hematopoyéticos inmaduros, traduciéndose periféricamente en conteos elevados de GB. Sin embargo en otros casos está infiltración tiene efectos aplasiantes lo cual explicaría los niveles bajos de leucocitos. Por lo tanto, no todo hemograma con valores de GB dentro de rangos normales, debería excluir un cuadro hematológico grave. Estas explicaciones deberían ser tomadas en consideración por todos quienes ejercen la pediatría, la atención primaria de salud y la medicina en general (8 - 11).

Por otra parte el 24% de nuestros pacientes tienen más de 50 000 GB al momento del diagnóstico. Son pacientes que tienen una gran actividad tumoral y que se presentan sobre todo en niños (as) con diagnóstico tardío. Este diagnóstico tardío a su vez podría estar causado por la falta de cobertura de salud, el desconocimiento de los padres de asistir con sus hijos al médico ó el comportamiento biológico agresivo propio de la enfermedad en cada individuo (11).

Como ya lo mencionamos, la leucocitosis y la hiperleucocitosis (GB mayores a 100 000) en sí, son factores de mal pronóstico. Si a estos factores se suman la presencia de cromosoma Philadelphia e inmunofenotipo T, el pronóstico será peor. En muchos pacientes estos factores no se encuentran de forma aislada. Al contrario, se ha demostrado que la presencia de translocaciones malignas y blastos tipo T, se asocian a recuento de GB más elevados. Lamentablemente el número escaso de pacientes estudiados y la metodología aplicada en este trabajo hacen que la asociación entre la hiperleucocitosis y estos factores de mal pronóstico no puedan ser investigados.

La DHL (aunque su valor no es considerado un factor de riesgo en la LLA), refleja la alta actividad de replicación y muerte celular de un tumor y casi siempre es directamente proporcional a la cantidad de GB circulantes encontrado en los pacientes con LLA, es decir, a mayor número de GB mayor cantidad de DHL y por lo tanto peor pronóstico. El 100% de nuestros niños presentó un nivel de DHL por encima del rango normal (234U/L) y un 76% mas del doble de los niveles considerados normales. Debido a las características de este estudio, tampoco se pudo realizar la asociación entre la leucocitosis y la DHL (10,12,13).

La leucocitosis también es más frecuente en los pacientes de riesgo alto y la combinación con otros factores pronósticos negativos confieren resistencias al tratamiento, ocasionando menores tasas de supervivencia al comparar con otros grupos de riesgo (SLE en riesgo bajo 90% vs 65% en riesgo alto) (7,14).

La leucemia no solo afecta a los GB, si no que la expansión blástica también invade y causa aplasia de la serie roja y megacariocitos, lo cual se manifiesta clínicamente con anemia y trombocitopenia (en nuestro estudio 71% presentó Hb<10g/dl y 80% plaquetas < 100 000 pq/L). Tanto la anemia como la trombocitopenia, no son considerados factores pronósticos de riesgo al momento de decidir el tratamiento, pero si son factores de morbilidad muy importantes, por lo que deben ser evaluados y tratados en su momento. La Asociación Americana de Banco de Sangre recomienda transfusiones sanguíneas en pacientes con una Hb menor a 8 g/dl, siendo esta recomendación aplicada nuestros pacientes (15).

Las transfusiones de unidades plaquetarias o aféresis se han administrado cuando las cifras de plaquetas han sido menores a 20 000 ($\times 10^9/L$) sin signos y menores a 50 000 UI con signos (epistaxis, nuevas petequias, etc). En todos los pacientes con LLA que tienen menos de 100 000 UI de plaquetas y que se van a realizar la primera quimioterapia intratecal se transfunden plaquetas tratando de alcanzar cifras superiores a este nivel, con el objetivo de disminuir el riesgo de infiltración leucémica al SNC por procedimientos traumáticos (12, 15).

CONCLUSIONES

La mitad de los pacientes no presentaron leucocitosis. La mayor parte presentó trombocitopenia (80%) y anemia (71%). Debemos entender que un hemograma con niveles normales de GB no siempre excluye una LLA.

Una de las características importantes del presente estudio, es que todos los pacientes fueron tratados en la misma Institución y por el mismo personal médico. Los datos sobre las variables evaluadas están disponibles y representan una información actual de nuestra realidad local.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hunger S, Antillon F. Acute Lymphoblastic Leukemia. En: Stefan D, Rodriguez C, editores. *Pediatric Hematology-Oncology in countries with limited resources*. New York: Springer, 2014. p 227-236.
2. Aggriello E, Dowishousre R, Fazio P, Ferrari L, et al. Leucemias Agudas. En: Coordinadora Palmer S, Guías de diagnóstico y tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología, Buenos Aires. 2015.p361-371.
3. Dreyer ZE, Hilden JM, Jones TL, et al.: Intensified chemotherapy without SCT in infant ALL: results from COG P9407 (Cohort 3). *Pediatr Blood Cancer* 62 (3): 419-26, 2015.
4. NIH: Instituto Nacional del Cáncer. Estados Unidos. Cancer.gov. (15/junio/2016-citado el 27 de julio 2016). Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-all-adulto-pdq>
5. Smith MA, Ries LA, Gurney JG, et al.: Leukemia. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649, pp 17-34. Last accessed August 05, 2016. Disponible en <http://seer.cancer.gov/archive/publications/childhood/childhood-monograph.pdf>
6. Piu C. Childhood Leukemias. Acute Lymphoblastic leukemia. 2 edición. Cambridge; 2006; p.441-446.
7. Loukemic_Lymphoma Society. Sullake City, UT. Genaro L. 2014 (27/Julio 2016) pg 6,7,9,12. Disponible en: https://www.lls.org/sites/default/file/file_assets/sp_all.pdf
8. Silva C, Murao M, Borato M, Oliveira B. Incidencia y factores de riesgo de recaída del sistema nervioso central en los niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev. Bras Hematol.* 2012; 34:436-438.
9. Morales A, Covarrubias G, Rendón H, Larios. Supervivencia en Niños con Leucemia Aguda Linfoblástica Tratados en base a factores de riesgo Inmunomoleculares. 2014; 31(2):90-95
10. Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Kikuchi A, Koh K, Kiyokawa N, et al. The utility of performing the initial lumbar puncture on day 8 in remission induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: TCCSG L99-15 study. *Pediatric Blood & Cancer.* 2011; 58:(1)Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.22965/pdf>
11. Sam TN, Kersey JH, Linabery AM, et al.: MLL gene rearrangements in infant leukemia vary with age at diagnosis and selected demographic factors: a Children's Oncology Group (COG) study. *Pediatr Blood Cancer* 58 (6): 836-9, 2012.
12. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al.: Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 119 (1): 34-43, 2012
13. Carson J, Grossman B, Kleinman S, Tinmouth A, Marques M, Fung M, et al. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline. AABB. 2012; 57: 49-50. Disponible en: http://labmed.ucsf.edu/labmanual/mftlng-mtzn/test/info/AABB_RBC_TRANSFUSION_GUIDELINES.pdf