

INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E INMUNOLOGIA

Clasificación y factores pronósticos de la leucemia linfocítica aguda (LLA) del niño

Por el Dr.:

ALEJANDRO GONZALEZ OTERO*

González Otero, A. *Clasificación y factores pronósticos de la leucemia linfocítica aguda (LLA) del niño*. Rev Cub Ped 56: 1, 1984.

Se realiza una revisión de la clasificación de la leucemia linfocítica aguda, tanto morfológica como inmunológica, y se analizan los principales factores pronósticos descritos. Se hace énfasis en la importancia del número de leucocitos en sangre periférica en el momento del diagnóstico como expresión de la extensión de la enfermedad.

Uno de los grandes logros de la medicina contemporánea ha sido el resultado del tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA) en los niños. En alrededor del 85 al 95% de los pacientes se obtiene una remisión inicial y aproximadamente en el 40% ésta se mantiene en forma continua durante cinco años.¹

Las causas de este cambio en la evolución son múltiples. En el aspecto puramente terapéutico hay que señalar el uso de combinaciones

* Especialista de I grado en hematología. Departamento de clínica de niños. Instituto de Hematología e Inmunología.

policitostáticas más efectivas² y la prevención de la leucemia meníngea.³ Muy importantes han sido también los avances en la clasificación y en la mejor identificación de los factores pronósticos, pues en un futuro será necesario identificar a los grupos de mayor riesgo para obtener un mayor número de curaciones.

En esta revisión presentaremos los aspectos más importantes relacionados con la clasificación de la LLA y los signos pronósticos al inicio de la enfermedad.

Clasificación de la LLA

Los criterios para el diagnóstico citológico se han unificado mucho desde la revisión del Grupo Cooperativo Franco-Británico-Norteamericano FAB.⁴ Este grupo reconoce tres variedades morfológicas de LLA (L₁, L₂ y L₃). La L₁ presenta células pequeñas y uniformes, la L₂ tiene células pequeñas y grandes y su característica principal es la heterogeneidad y la L₃ es de células grandes del tipo "linfosarcomatoso" o células de Burkitt. Además es necesario el uso de algunas coloraciones citoquímicas como la del ácido periódico de Schiff (PAS) y la fosfatasa ácida que dan reacción positiva en algunos tipos de LLA.

Otra forma de clasificación es la inmunológica. Al comienzo se dividieron en LLA de tipo T que comprendía alrededor del 15 al 20% de los pacientes, en LLA del tipo B, aproximadamente el 5%, y el resto en no T no B o "nula".⁵

En los últimos años, debido al desarrollo de técnicas inmunológicas más sensibles, el estudio se ha hecho muy complejo y actualmente se reconocen por lo menos seis variedades: LLA de tipo T, LLA de tipo B y dentro del tipo llamado "nulo", se han diferenciado cuatro formas: la realmente nula, la LLA con antígeno común, la LLA pre-T y la LLA pre-B. Se ha comunicado también un pequeño número de pacientes que presentan dobles marcadores en sus blastos.⁶

Se ha sugerido que la LLA de tipo T representa un estadio avanzado de linfoma linfoblástico que surge en el timo o en los ganglios linfáticos, mientras que la LLA de variedad común es realmente una entidad que aparece en la médula a partir de un precursor linfoide.⁷ No se conoce bien el origen de la LLA de tipo B, pues es muy poco frecuente.

Otro hecho importante en la clasificación es el estudio citogenético. Alrededor del 2% de las LLA del niño presentan el cromosoma Filadelfia (Ph) en sus células blásticas y en este caso no se trata realmente de una LLA, sino de una crisis linfoblástica de una leucemia mieloide crónica (LMC) con un pronóstico peor.⁸

Factores pronósticos

Es muy importante tratar de hallar todos los factores posibles que puedan influir en la evolución de la LLA del niño. Como señalábamos,

alrededor del 95% de los pacientes alcanzan una remisión inicial y sólo el 40% curan. Sin embargo, hay que reconocer que para muchos niños aún el tratamiento no es exitoso.

Los hechos pronósticos primordiales son aquéllos que expresan la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y dentro de ellos el más importante es el número de leucocitos, incluyendo las células blásticas en sangre periférica.⁹ La cifra a partir de la cual debe considerarse como de "alto riesgo" varía de acuerdo con diferentes autores, pero no hay dudas de que un valor superior a $50\,000 \times \text{mm}^3$ es un hecho adverso y más aún con niveles mayores de $100\,000 \times \text{mm}^3$.¹⁰ Otros factores que también expresan la extensión son la presencia de adenopatías mediastinales¹¹ y una visceromegalia marcada.¹¹ No puede tomarse una medida definida para considerar la hepato o esplenomegalia, pues no es igual hallar una esplenomegalia de 5 cm en un transicional que en un adolescente. Se recomienda considerar la organomegalia como signo de mal pronóstico si ésta rebasa una línea imaginaria que se trace desde el reborde costal hasta la espina iliaca anterosuperior contralateral, pasando por el ombligo.

Otro hecho importante es la edad al diagnóstico. Los niños entre 2 y 10 años evolucionan mejor que los pacientes más jóvenes o mayores de ese límite.¹²

También se han considerado como hallazgos que influyen negativamente en la evolución: la infiltración intracraneal inicial,⁹ cifras de hemoglobina altas,¹³ niveles disminuidos de inmunoglobulinas,¹⁴ ser de la raza negra¹⁵ y no obtener una remisión precoz.¹

Aunque al comenzar a utilizar la clasificación morfológica³ del FAB y al tratar de correlacionarla con la evolución hubo criterios divergentes¹⁶ actualmente se considera por la mayoría de los investigadores que el tipo L_1 tiene mejor pronóstico que la variedad L_2 .¹⁷ Se ha sugerido que el tipo L_2 tiene una mayor actividad de síntesis en el ciclo celular y por ende, una mayor agresividad.¹⁸ Un hecho que puede apoyar esta teoría es que algunos pacientes que tenían morfología de L_1 al inicio de la enfermedad cambian a L_2 durante la recaída.¹⁹

El hallazgo de un gran número de células blásticas que muestren una coloración de PAS positiva se considera como un signo de buen pronóstico por la mayoría de los autores.²⁰

En relación con los marcadores inmunológicos, hay evidencias que demuestran que la LLA con antígeno común es la que tiene un pronóstico más favorable,²¹ aunque hay una correlación inversa con el número de leucocitos.²² Después le sigue la "nula" y en orden decreciente la LLA de tipo T que generalmente se presenta en niños mayores de diez años con leucocitosis marcada, gran visceromegalia y adenopatías mediastinales²³ y por último, la LLA de tipo B que es habitualmente resistente al tratamiento de inducción y se asocia frecuentemente con el tipo morfológico L_3 .²¹

Los estudios cromosómicos iniciales son también importantes. Como señalamos, el hallazgo del cromosoma Ph es un signo de mal pronóstico, pues representa una LMC en crisis linfoblástica;⁸ además, parece ser que existe una translocación específica t (8:14) en la LLA del tipo B (L₃).²⁴ Finalmente, en un estudio citogenético realizado en 136 niños al inicio de la enfermedad, se demostró que los pacientes con hiperdiploidía evolucionan mejor que los que tienen un número de cromosomas normal y que los que presentan hipodiploidía evolucionan peor.²⁵

El sexo es otro factor que también influye, aunque no hay unanimidad de criterios. Parece que los varones evolucionan peor debido tal vez, a la incidencia de infiltración testicular.²⁶

Como vemos, existen múltiples hechos que se consideran factores pronósticos y se han tratado de estratificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo, mediante la utilización de sistemas de puntuación por multivarianza.^{9,12} Algunos de los parámetros parecen que tienen relación y otros son independientes. No hay duda, sin embargo, que un paciente que presente un número elevado de estos hallazgos al inicio debe evolucionar mal.

Debe reafirmarse que el número de leucocitos en el momento del diagnóstico como expresión de la masa tumoral que existe es de hecho el factor más importante.⁹

Se ha señalado que estos factores, con excepción del sexo, pierden su significado después que los pacientes llegan a los dos años de evolución en remisión completa continua.²⁷

SUMMARY

González Otero, A. *Classification and prognosis factors of acute lymphocytic leukemia (ALL) in the child.* Rev Cub Ped 56: 1, 1984.

A review of classification of acute lymphocytic leukemia, either morphological or immunological, is performed, and main prognosis factors described are analyzed. Importance of number of leukocytes in peripheral blood at the time of diagnosis as expression of disease extension is emphasized.

RÉSUMÉ

González Otero, A. *Classification et facteurs pronostiques de la leucémie lymphocytaire aiguë (LLA) de l'enfant.* Rev Cub Ped 56: 1, 1984.

Une revue est faite de la classification de la leucémie lymphocytaire aiguë, aussi bien du point de vue morphologique qu'immunologique, et les principaux facteurs pronostiques décrits sont analysés. L'accent est mis sur l'importance du nombre de leucocytes dans le sang périphérique au moment du diagnostic, en tant qu'expression de l'étendue de la maladie.

BIBLIOGRAFIA

1. Frei, E.; S. E. Sallan: Acute lymphoblastic leukemia treatment. Cancer 42: B28, 1978.
2. Svarch, E. et al.: Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica. Bol Med Hosp Infant Mex 37:707, 1980.

3. *Pinkel, D. et al.*: Nine years experience with "total therapy" of childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatrics* 50:246, 1972.
4. *Bennett, J. M. et al.*: Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br J Haematol* 34:167, 1976.
5. *Brouet, J. C. et al.*: The immunological classification of acute lymphoblastic leukaemias; evaluation of its clinical significance in 100 patients. *Br J Haematol* 33:319, 1976.
6. *Moretta, L. et al.*: Human lymphocyte surface markers. *Semin Hematol* 19:273, 1982.
7. *Coccia, P. F. et al.*: Prognostic significance of surface marker analysis in childhood non-Hodgkin's lymphoproliferative malignancies. *Am J Haematol* 1: 405, 1976.
8. *Chessells, J. M. et al.*: The Ph¹ chromosome in childhood leukaemia, *Br J Haematol* 41: 25, 1979.
9. *Miller, D. R. et al.*: Use of prognostic factors in improving the design and efficiency of clinical trials in childhood leukemia. Children's Cancer Study Group Report. *Cancer Treat Rep* 64: 381, 1980.
10. *Harousseau, J. L. et al.*: High risk acute lymphocytic leukemia. A study of 141 cases with initial white blood cell counts over 100 000/cu mm. *Cancer* 46: 1996, 1980.
11. *Hardisty, R. M.; M. W. Till*: Acute leukaemia 1959-1964: factor affecting prognosis. *Arch Dis Child* 43: 107, 1968.
12. *Palmer, M. K. et al.*: A score at diagnosis for predicting length of remission in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 42:841, 1980.
13. *Robinson, L. et al.*: Assesment of the interrelationships of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukaemia *Am J Ped Haematol Oncol* 2:5, 1980.
14. *Khalifa, A. S. et al.*: Immunoglobulins in acute leukemia in children. *J Pediatr* 85: 788, 1974.
15. *Simone, J. V.; M. S. Verzosa*: Initial features and prognosis in 363 children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 36:2099, 1975.
16. *Oster, M. W. et al.*: Lack of prognostic value of lymphoblast size in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 33:131, 1976.
17. *Keletti, J.; T. Revesz; D. Schuler*: Morphological diagnosis in childhood leukemia. *Br J Haematol* 40:501, 1978.
18. *Chessells, J. M.*: Acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 19:155, 1982.
19. *Lilleyman, J. S.; J. A. Britton; B. J. Laycock*: Morphological metamorphosis in relapsing lymphoblastic leukaemia. *J Clin Pathol* 34:60, 1981.
20. *Lilleyman et al.*: Periodic acid-Schiff reaction and prognosis in lymphoblastic leukaemia. *J Clin Pathol* 32: 158, 1979.
21. *Chessells, J. M. et al.*: Acute lymphoblastic leukaemia in children: classification and prognosis. *Lancet* 2:1307, 1977.
22. *Greaves, M. F. et al.*: Immunological defined subclasses of acute lymphoblastic leukaemia in children: their relationship to presentation features and prognosis. *Br J Haematol* 48:179, 1981.
23. *Sallan, S. E. et al.*: Cell surface antigens: prognostic implications in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 55:395, 1980.
24. *Berger, B. et al.*: t(8, 14) translocations in a Burkitt's type of lymphoblastic leukaemia (L₂). *Br J Haematol* 43:87, 1979.
25. *Williams, D. L. et al.*: Prognostic importance of chromosome number in 136 untreated children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 60:864, 1982.

26. *Medical Research Council*: Testicular disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Br Med J* 1: 334, 1978.
27. *Sather, H. et al.*: Disappearance of the predictive value of prognostic variables in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 48:370, 1981.

Recibido: 16 de abril de 1983.

Aprobado: 28 de mayo de 1983.

Dr. Alejandro González Otero
Instituto de Hematología e Inmunología
Calzada de Aldabó y Calle E,
Altahabana, Ciudad de La Habana 8.
Apartado postal 8070.