

Leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide en niños

Leonardo Verduzco-Rodríguez,* Haydeé Cristina Verduzco-Aguirre,* Benjamín López-Ariza*

RESUMEN

Antecedentes: la bibliografía estadounidense reporta leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide en 30% de los casos en niños. Se han encontrado diferencias en la frecuencia entre países desarrollados y en vías de desarrollo.

Objetivo: describir el cariotipo e inmunofenotipo de 40 casos consecutivos no seleccionados de leucemia linfoblástica aguda en niños vistos en el Hospital Regional de Río Blanco, Veracruz entre 2004 y 2007.

Material y método: ensayo retrospectivo en el que se estudió el cariotipo e inmunofenotipo de 40 casos consecutivos no seleccionados de leucemia linfoblástica aguda en niños del Hospital Regional de Río Blanco, Veracruz, entre 2004 y 2007. El inmunofenotipo se determinó en los Laboratorios Clínicos de Puebla y el cariotipo con estudio de bandas GTG en el laboratorio CIGEHUM de Veracruz, Ver.

Resultados: de los 40 pacientes, el 100% tuvo reporte de inmunofenotipo y 90% de cariotipo (36 casos). El 10% de los cultivos no fueron exitosos. El inmunofenotipo mostró: precursores B (77%), tipo T (5%), B madura (10%), mixtas e indiferenciadas (7%), que esencialmente no difiere de otras publicaciones. El cariotipo tuvo gran diferencia con respecto a otros reportes, con baja frecuencia de cariotipos hiperdiploides con 8%, y alta frecuencia de translocación 9:22 en 19%. Se encontró pseudodiploidía en 64% y cariotipo normal en 28% de los casos.

Conclusiones: la baja frecuencia de casos hiperdiploides podría explicarse por características epidemiológicas locales que apoyarían las hipótesis infecciosa y adrenal descritas en la génesis de la leucemia linfoblástica aguda. Una hipótesis unificadora contemplaría la eliminación de clonas leucémicas hiperdiploides que tienen mayor tendencia a la apoptosis espontánea mediante un patrón de infecciones mayor en los primeros años de la vida que modulan el sistema inmunológico del niño.

Palabras clave: leucemia, linfoblástica, hiperdiploide, niños

ABSTRACT

Background: American literature reports hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia (ALL) in 30% of child patients. There are differences in frequency between developed and developing countries.

Methods: We obtained the karyotype and immunophenotype of 40 consecutive non-selected cases of ALL in children in the Regional Hospital of Río Blanco, Veracruz between 2004 and 2007. Immunophenotyping was done in Laboratorios Clínicos de Puebla, and karyotyping with GTG banding in Laboratorio CIGEHUM in Veracruz, Ver.

Results: Of the 40 patients, 100% were immunophenotyped and 90% karyotyped, because 10% of the cultures (4 cases) were not successful. Immunophenotype showed B precursors in 77%, T cells in 5%, mature B in 10%, mixed and undifferentiated in 7%, which is essentially similar to other publications. There was a great difference between our results in karyotyping with respect to other reports, since we found hyperdiploid karyotypes in 8% of cases and translocations t(9:22) in 19%. Pseudodiploidy was found in 64% of cases and a normal karyotype in 28%.

Conclusions: Low frequency of hyperdiploid cases in our series could be explained by local epidemiologic features that might support the adrenal and infectious hypotheses of the origin of ALL. A hypothesis that encompasses this could consist in the elimination of hyperdiploid leukemic clones with a marked tendency to spontaneous apoptosis by a greater incidence of infections in the first years of life that modulate the immune system of children.

Key words: Lymphoblastic, Leukemia, Hyperdiploid, Childhood.

* Hospital Regional de Río Blanco. Servicios de Salud de Veracruz.

Correspondencia: Dr. Leonardo Verduzco Rodríguez. Carretera Orizaba-Puebla, km 2 entronque autopista s/n. Río Blanco 94300 Veracruz, México. Correo electrónico: verduzcoh@prodigy.net.mx
Recibido: julio 2012. Aceptado: septiembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Verduzco-Rodríguez L, Verduzco-Aguirre HC, López-Ariza B. Leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide en niños. Rev Hematol Mex 2012;13(4):172-176.

www.nietoeditores.com.mx

La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más frecuente en la infancia. Gracias a las mejores herramientas diagnósticas y a los protocolos de tratamiento probados en las últimas décadas, en la actualidad la supervivencia libre de eventos es superior a 80% en países desarrollados.¹

Sin embargo, el panorama no es precisamente el mismo en México porque se observan desde mayores cifras de mortalidad temprana (incluso 18% contra 1.6-4% en países desarrollados) hasta menor supervivencia libre de eventos.²

Existen varios factores que pueden explicar esta diferencia, algunos ya se han descrito, como el efecto de la desnutrición y otras condiciones relacionadas con la situación socioeconómica de los pacientes y su influencia en la respuesta al tratamiento. Se han documentado otros factores, como la influencia del grado de escolaridad de la familia del paciente en el apego al tratamiento oral en la fase de mantenimiento. También existen evidencias de que los factores raciales y genéticos influyen en menor supervivencia en pacientes hispanos, aún cuando sean tratados en países desarrollados y con los protocolos más avanzados.³

No obstante, todos estos factores no explican completamente la diferencia entre los desenlaces de los pacientes mexicanos y los del resto del mundo. Entre las leucemias linfoblásticas agudas existen factores previos al tratamiento ya ampliamente reconocidos que otorgan mayor o menor riesgo, como: la edad, el sexo, el inmunofenotipo y las alteraciones citogenéticas, entre otros.

Existe un subgrupo de bajo riesgo debidamente definido y caracterizado por el cariotipo hiperdiploide, sobre todo en el rango de 51 a 65 cromosomas. En la bibliografía de Estados Unidos se reporta que este grupo abarca 30% del total de casos de leucemia linfoblástica aguda; es más común en edades de 2 a 9 años y en mujeres. Estos pacientes tienen un curso clínico moderado, con cifras bajas de leucocitos y poca incidencia de adenomegalia o visceromegalia. También muestran mejor respuesta a la quimioterapia, sobre todo al metotrexato. Esto se ha explicado tanto por la mayor acumulación de poliglutamatos de metotrexato con mayor número de cromosomas, como por la mayor proporción de células en fase S que, además, tienen una marcada tendencia a la apoptosis espontánea, como se ha demostrado en cultivos celulares.^{4,5} En cambio, se describen como características citogenéticas de alto riesgo las traslocaciones t(8;14)[MYC-IgH], t(4;11)[MLL-

AF4] y t(9;22)[BCR-ABL1], y un cariotipo hipodiploide, especialmente con números de cromosomas cercanos a la haploidía.

En la actualidad se dispone de pocos datos acerca de las características citogenéticas de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes de nuestro país fuera de la Ciudad de México. Esto se debe, principalmente, a la falta de recursos, pues hace apenas una década sólo se realizaban estos estudios de manera rutinaria en tres instituciones mexicanas, como se mencionó en el Primer Consenso de Leucemia Aguda Linfoblástica Pediátrica del país de 1997.⁶ En el año 2001, en la zona metropolitana de la Ciudad de México se reportó que la frecuencia de leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide fue de 36% de 131 casos de leucemia linfoblástica aguda, la mayoría de tipo L-1.⁷

El objetivo de este trabajo es describir el cariotipo e inmunofenotipo de 40 casos consecutivos no seleccionados de leucemia linfoblástica aguda en niños vistos en el Hospital Regional de Río Blanco, Veracruz, entre 2004 y 2007. Este hospital pertenece a la Secretaría de Salud de Veracruz y en la actualidad cuenta con un área de influencia de aproximadamente un millón de habitantes. La mayoría habitan en zonas rurales, correspondientes a 56 municipios, entre ellos cinco que se consideran de más alta marginación del país, con población predominantemente indígena. El hospital cuenta con un servicio de Hematología Oncología Pediátrica con área física especializada.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo en el que se analizaron 40 casos consecutivos de leucemia linfoblástica aguda en niños de 1-17 años de edad vistos en la consulta durante un periodo de cuatro años (2004-2007) en el Hospital Regional de Río Blanco, Veracruz.

El diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda se estableció mediante el cuadro clínico, el estudio de frotis de sangre periférica, el aspirado de la médula ósea y el inmunofenotipo.

A todos los pacientes se les tomaron dos muestras extras de aspirado de médula ósea para la determinación del inmunofenotipo y del cariotipo convencional con cultivo y análisis de metafases, que se procesaron en laboratorios de referencia. El inmunofenotipo se determinó en los Laboratorios Clínicos de Puebla y el cariotipo con estudio de bandas G-T-G en el laboratorio CIGEHUM de

Veracruz, Ver. No se realizaron pruebas de FISH, cariotipo espectral o PCR.

En este reporte se presentan los resultados del inmunofenotipo y cariotipo convencional de todos los casos de leucemia linfoblástica aguda observados como cuadros de frecuencias en comparación con los datos de la bibliografía.

RESULTADOS

La edad promedio de los 40 pacientes fue de 7.41 años con DE de 4.76 con una distribución por sexo de 65% masculinos y 35% femeninos.

De los 40 pacientes estudiados, el 100% tuvo reporte de inmunofenotipo y 90% de cariotipo (36 casos) pues 10% de los cultivos (4 casos) no fueron exitosos para determinar el cariotipo.

El inmunofenotipo se muestra en el Cuadro 1, ahí se señalan las frecuencias de los tipos de precursores B, tipo T, B madura, mixtas e indiferenciadas que esencialmente no difieren de los encontrados en otras publicaciones mexicanas.

Cuadro 1. Inmunofenotipo

<i>Inmunofenotipo</i>	<i>Bibliografía mexicana (Ref. 22)</i>	<i>HRRB (40 casos)</i>
Precusores B	73%	77%
Tipo T	12%	5%
B madura	8%	10%
Mixta e indiferenciada	7%	7%
Total	100%	100%

Los resultados del cariotipo se muestran en el Cuadro 2 en donde se establece una comparación con lo reportado en otras publicaciones y en donde se destacan, para los fines de este trabajo, los siguientes puntos:

- 1) Baja frecuencia de cariotipos hiperdiploides encontrados en sólo 8%.
- 2) Alta frecuencia de translocación 9:22 BCR-ABL en 19% de los casos.
- 3) Frecuencia de pseudodiploidía de 64%, de acuerdo con lo reportado en otras series.
- 4) 28% de cariotipos normales, según lo reportado en otras series.

Cuadro 2. Resultados del cariotipo

<i>Cariotipo</i>	<i>Bibliografía</i>	<i>HRRB</i>	<i>No.Casos</i>
Alteraciones numéricas			
Hiperdiploides (más de 46 cromosomas)	25-39%	8%	3
Hipodiploides (menos de 46 cromosomas)	7-9%	0%	0
Pseudodiploidia (46 cromosomas y alt.estruct.)	30-60%	64%	23
Diploidia normal (46 cromosomas sin alteraciones)	26-40%	28%	10
Total		100%	36
Alteraciones estructurales			
Philadelphia t 9:22 (gen BCR-ABL)	2-5%	19%	7
Translocaciones del 11 (gen MLL)	6-10%	11%	4
Translocaciones del 19 (gen PBX1/E2A)	5-6%	0%	0
Translocaciones del 8 (gen c-myc)	5%	14%	5
Delección 6q (gen c-myb)	4%	0%	0
Translocaciones y del del 12 (gen TEL-AML1)	5-20%	14%	5
Otras delecciones o translocaciones	10%	6%	2
Total		64%	23

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En virtud de que la frecuencia de cariotipos normales (28%) y pseudodiploides (64%) fue muy similar a lo reportado en otras series, el hecho que llama más la atención es la baja frecuencia de cariotipos hiperdiploides.

La alta hiperdiploidía es la alteración citogenética más frecuente en la leucemia linfoblástica aguda de la niñez y se caracteriza, citogenéticamente, por una ganancia de los cromosomas X, 4, 6, 10, 14, 17, 18,21 y por un favorable pronóstico.⁸

La frecuencia mundial de leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide varía en realidad en las diferentes regiones del mundo según la información existente y depende mucho de las técnicas empleadas. Sin embargo, existe una tendencia a la mayor frecuencia en países más desarrollados, e incluso mayor frecuencia en zonas más desarrolladas dentro de un mismo país (Cuadro 3).^{7, 9-17}

Mientras que en los países nórdicos industrializados, como Dinamarca, Finlandia, Islandia, Suecia y Noruega se encontró hiperdiploidía elevada en 46% de los pacientes, en otros países en vías de industrialización, como Corea,

Cuadro 3. Frecuencia relativa de leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide en diversos países

<i>País (referencia)</i>	<i>Casos estudiados</i>	<i>% Hiperdiploides</i>
Países Nórdicos (9)	787	46%
Reino Unido (10)	502	39%
USA (11)	364	33%
China (12)	124	29%
Brasil (13)	100	30%
Costa Rica (14)	177	39%
India (15)	78	15%
Corea (16)	132	17%
Egipto (17)	40	17%
México D.F. (7)	131	36%
México (serie actual)	40	8%

Egipto e India, se ha descrito mayor incidencia de casos de alto riesgo, con sólo 15 a 17% de casos hiperdiploides.

Para tratar de explicar la diferencia entre los resultados obtenidos en nuestro hospital y los de otros centros se plantean varias hipótesis.

Una posibilidad asumiría que los casos hiperdiploides se pierden en nuestra región antes de recibir atención médica en nuestro hospital. La posibilidad de que los pacientes acudan a otro hospital en nuestra área es muy baja, ya que no existe otro centro de referencia con servicios de Hematología y Oncología para pacientes sin seguridad social en la región y el nivel socioeconómico de nuestros pacientes es tan bajo que impide habitualmente la atención en el medio privado.

Por el contrario, dado que muchos de nuestros pacientes proceden de zonas alejadas y de difícil acceso, es mejor pensar como causa de pérdida de casos en una mortalidad temprana elevada, antes de recibir atención. Es difícil explicar por qué esto ocurriría sólo con la leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide y no con el resto de las leucemias linfoblásticas agudas. En el terreno de la generación de hipótesis pudiera pensarse que las características clínicas de poca leucocitosis, poca adenomegalia y visceromegalia y predisposición a la apoptosis espontánea de este tipo de leucemias sería suficiente como para presentar una respuesta favorable a un tratamiento con esteroides en el primer nivel de atención. Esto lo creemos también muy poco probable, pues aunque la prescripción de esteroides es común en nuestro medio sin tener un diagnóstico hematológico preciso, la respuesta a esteroides en una leucemia linfoblástica aguda sería de

muy corta duración con una recaída inmediata, generando la necesidad de buscar atención médica en la única unidad médica disponible en la región.

Está descrito el papel protector de las infecciones en la infancia temprana sobre el riesgo de padecer leucemia linfoblástica aguda, sobre todo de precursores de células B. Estas infecciones estimulan el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal con la obtención de una concentración de cortisol plasmático que podría ser suficiente para eliminar los clones leucémicos que se originan durante la vida fetal. A esta hipótesis para explicar la mayor frecuencia de leucemia en países desarrollados se le ha llamado la "hipótesis adrenal"^{18,19}.

En las regiones en vías de desarrollo hay una alta incidencia de infecciones en la infancia debidas a factores socioeconómicos, como: mayor número de hijos, condiciones de hacinamiento en el hogar y menor acceso a la atención médica. Nuestra región del estado de Veracruz muestra un grado extremo de marginación social y en un reporte nuestro previo informamos, en 1998, en otra serie de 36 casos de leucemia linfoblástica aguda, 75% de pacientes de alto riesgo clínico determinado por edad (53% menor de 2 años o mayor de 9 años), número de leucocitos (36% más de 50,000 leucocitos) y morfología (39% tipo L-2) pues en esa época no contábamos con inmunofenotipo ni cariotipo.²⁰

En este ensayo, de acuerdo con el riesgo citogenético tenemos evidencia de que los pacientes tratados en nuestro hospital conforman un grupo genético de alto riesgo por alto porcentaje de translocaciones de mal pronóstico, como: 19% de t(9:22)[BCR-ABL1] y escasa representación de leucemias de buen pronóstico, como las hiperdiploides que sólo se ven en 8% de los casos, lo que está de acuerdo con las características clínicas habitualmente observadas en nuestra región.

Así, como se ha informado que las translocaciones cromosómicas en casos de leucemia linfoblástica aguda pueden detectarse en muestras tomadas al nacimiento y que demuestran que la clona leucémica existía desde ese momento, ya existe un reporte que demuestra la existencia de una clona hiperdiploide con características inmunofenotípicas pre-B en la sangre de cordón umbilical de un paciente que después tuvo leucemia linfoblástica aguda.²¹

Una hipótesis unificadora que explicaría la menor frecuencia de leucemias hiperdiploides en países en vías de desarrollo y en zonas de alta marginación social

contemplaría la eliminación de clonas leucémicas hiperdiploides que tienen mayor tendencia a la apoptosis espontánea mediante un patrón de infecciones mayor en los primeros años de la vida que modulan el sistema inmunológico del niño.

REFERENCIAS

1. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;350:1535-1548.
2. López Facundo NA, Talavera Piña JO, Tejocote Romero I. Mortalidad temprana en niños con leucemia linfoblástica aguda en un país en vías de desarrollo; factores asociados con el pronóstico. *GAMO* 2008;7:93-101.
3. Bhatia S, Sather HN, Heerema NA, Trigg ME. Racial and ethnic differences in survival of Children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100:1957-1964.
4. Zhang Y, Lu J, van den Berghe J, Lee SH. Increased incidence of spontaneous apoptosis in the bone marrow of hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol* 2002;30:333-339.
5. Ito C, Kumagai M, et al. Hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia with 51 to 65 chromosomes: a distinct biological entity with a marked propensity to undergo apoptosis. *Blood* 1999;93:315-320.
6. Rivera-Luna R. Primer Consenso de Leucemia Aguda Linfoblástica Pediátrica En México. *Rev Invest Clin* 1997;49:309-316.
7. Perez-Vera P, Mujica-Sánchez M, Carnevale A, Rivera-Luna R, Paredes A, et al. Cytogenetic in acute lymphoblastic leukemia in Mexican Children: an Institutional experience. *Arch Med Res* 2001;32:202-207.
8. Paulsson K, Johansson B. High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2009;48:637-660.
9. Forestier E, Johansson B, et al. Cytogenetic findings in a population-based series of 787 childhood acute lymphoblastic leukemias from the Nordic countries. The NOPHO Leukemia Cytogenetic Study Group. *Eur J Haematol* 2000;64:194-200.
10. Chessels JM, Swansbury GJ. Cytogenetics and prognosis in childhood lymphoblastic leukaemia: results of MRC UKALL X. Medical Research Council Working Party in Childhood Leukaemia. *Br J Haematol* 1997;99:93-100.
11. Pui CH, Williams DL, Roberson PK, Raimondi SC, et al Correlation of karyotype and immunophenotype in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6:56-61.
12. Chai YH, Lü H, Li JQ, Lu J, Xiao PF, He YX, Shao XJ. Classical and molecular cytogenetic abnormalities in 124 pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2007;45:684-686.
13. Silva ML, Ornellas de Souza MH. Cytogenetic analysis of 100 consecutive newly diagnosed cases of acutelymphoblastic leukemia in Rio de Janeiro. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;137:85-90.
14. Venegas P, Rivera J. Estudios citogenéticos en niños con Leucemia Linfocítica Aguda-B en Costa Rica. *Rev Biol Trop* 52:551-558.
15. Amare P, Gladstone B, et al. Clinical significance of cytogenetic findings at diagnosis and in remission in childhood and adult acute lymphoblastic leukemia: experience from India. *Cancer Genet Cytogenet* 1999;110:44-53.
16. Kwon YJ, Lee JW. Cytogenetic analysis in childhood acute lymphoblastic leukemia: experience at a single institution in Korea. *Int J Hematol* 2009;89(2):150-158.
17. Settin A, Al Haggar M. Prognostic cytogenetic markers in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Pediatrics* 2007;74:255-263.
18. Schmiegelow K, Vestergaard T, Nielsen SM, Hjalgrim H. Etiology of common childhood acute lymphoblastic leukemia: the adrenal hypothesis. *Leukemia* 2008; 22:2137-2141.
19. Urayama KY, Ma X, et al. Early life exposure to infections and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer* 2011;128:1632-1643.
20. Verduzco-Rodríguez L, Ibarra-Colado J. Tratamiento de leucemia aguda linfoblástica en niños de escasos recursos en un hospital comunitario del estado de Veracruz. *Rev Invest Clin* 1998;50:477-481.
21. Maia AT, Tussiwand R. Identification of preleukemic precursors of hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia in cord blood. *Genes Chromosomes Cancer* 2004;40(1):38-43.
22. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11:355.