

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents

AUTOR: Alba Mayra Padilla Correa ^{*1} y Mariana Carolina Correa Castillo¹

RESUMEN

La primera presentación de un caso leucemia linfoblástica fue en 1827 por Velpeau, y en 1846 el concepto de leucemia fue descrito por primera vez por Rudolf Virchow. Ésta ocurre como consecuencia de la transformación maligna de las células progenitoras linfoides. La profundidad del conocimiento de la leucemia linfoblástica mejoró considerablemente con las aportaciones en técnicas de tinción por Ehrlich, el origen medular de las células sanguíneas por Neumann y el cromosoma Filadelfia por Bowel y Hungeford, gracias a las cuales ahora se sabe que las leucemias agudas son enfermedades con alteraciones en la proliferación celular en la médula ósea. A nivel mundial la leucemia linfoblástica aguda es la enfermedad maligna más frecuente en niños.

ABSTRACT

The first case presentation of acute lymphoblastic leukemia was done in 1827 by Velpeau, and the concept was first described in 1846 by Rudolf Virchow. It occurs due to a malignant transformation of the lymphoid lineage cells. Depth of knowledge and description of the disease improved with contributions such as tintion tecquines by Ehrlich, bone marrow origin of blood cells by Neumann and Philadelphia chromosome by Bowel and Hungeford, and thanks to them now we all know that acute leukemias involve alterations in celularity proliferation in the bone marrow. In the world, acute lymphoblastic leukemia is the most common malignant disease in children.

INTRODUCCIÓN

GENERALIDADES

Las leucemias agudas son enfermedades relacionadas con alteraciones en la proliferación celular en la médula ósea. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad maligna heterogénea caracterizada por la proliferación de células linfoides inmaduras en sangre periférica, médula ósea y otros órganos, con una variedad de características citogenéticas y moleculares.

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, la LLA es la enfermedad maligna más frecuente en niños, con más del 75% de las neoplasias malignas que se presentan en la infancia.

En México, según un estudio epidemiológico realizado por el Centro Médico Nacional Siglo XXI, se determinó que las leucemias ocupan casi el 50% de los cánceres pediátricos, mientras que en Estados Unidos este porcentaje es menor al 40%.

Otro estudio realizado por el St. Jude Children's Research Hospital en Estados Unidos, reporta que la incidencia de leucemias en ese país es mayor en niños hispanos en comparación con pacientes descendientes de poblaciones africanas, caucásicas y asiáticas.

FISIOPATOLOGÍA

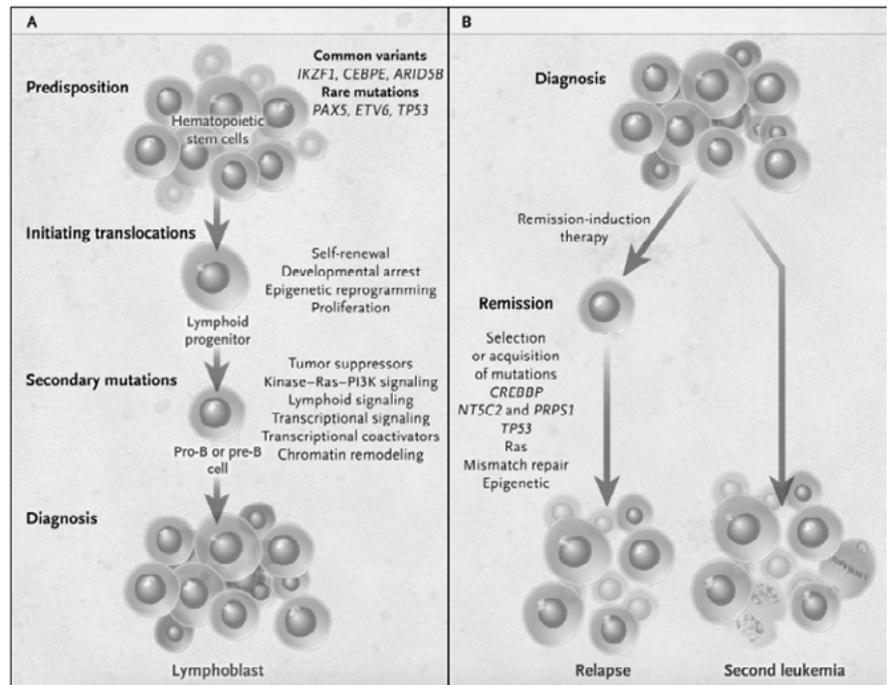
La LLA ocurre como consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfóide que bloquea su maduración y prolifera, generando así múltiples copias con el mismo defecto.

La alta tasa de proliferación de las células sanguíneas, favorecen el reordenamiento genético y la aparición de mutaciones espontáneas y transformaciones citogenéticas que favorecen la transformación maligna de las células.

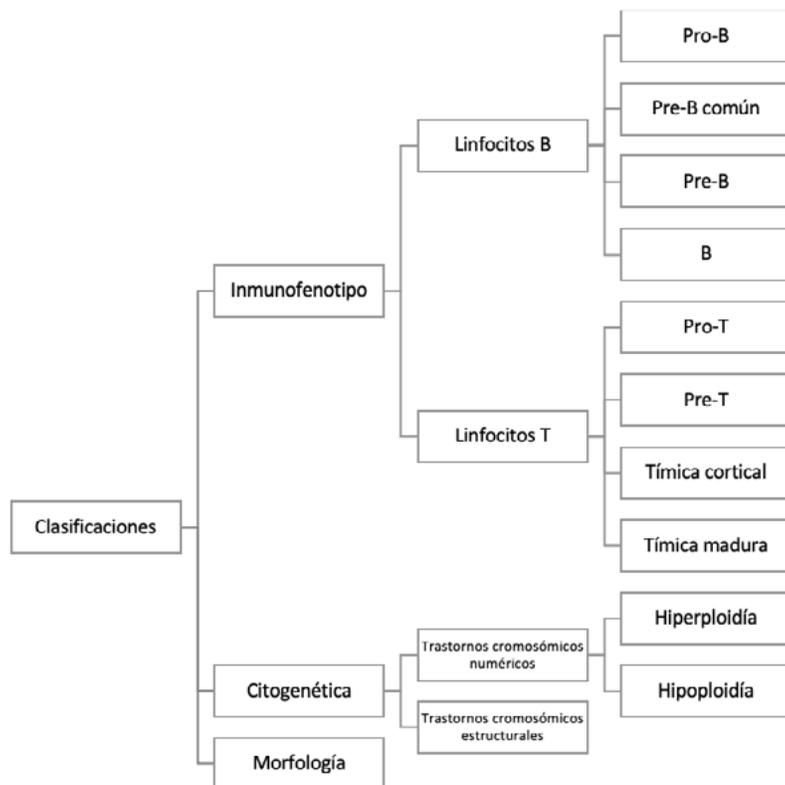
Los factores genéticos y ambientales juegan un papel importante en la aparición de la enfermedad. Algunas translocaciones cromosómicas, predisposición genética y enfermedades genéticas se han asociado con una mayor incidencia de la LLA, así como la exposición a radiaciones ionizantes y algunos productos químicos. También se ha correlacionado la aparición de la enfermedad con la exposición al virus del Epstein-Barr, cuando ésta ocurre en las etapas de maduración del sistema inmune. **(Imagen 1).**

Imagen 1. Adquisición secuencial propuesta de alteraciones genéticas que contribuyen a la patogenia y la recaída de la LLA.

A. Las variantes hereditarias o las mutaciones de la línea germinal, así como las alteraciones genéticas estructurales confieren predisposición a la LLA, ya que contribuyen a la detención del desarrollo linfoide y la perturbación de múltiples vías celulares, lo que da como resultado una leucemia clínicamente manifiesta; B. La LLA suele ser genéticamente policlonal al diagnóstico. La terapia inicial suprime o elimina los clones predominantes más proliferativos, dejando subclones que albergan o adquieren mutaciones que confieren resistencia a agentes quimioterapéuticos específicos. Con menos frecuencia, los clones de recaída no comparten alteraciones genéticas con los clones de diagnóstico y probablemente sean una segunda leucemia en personas con predisposición genética.



(Imagen 1)



(Figura 1)

Existen varias clasificaciones de la enfermedad (Figura 1); por su morfología, por su inmunofenotipo y por su citogenética. La inmunofenotípica analiza el grado de diferenciación de los linfocitos, clasificándolos, en el caso de los linfocitos B, en pro-B, pre-B común, pre-B y B, y en caso de los T se clasifican.

Figura 1. Clasificación de las LLA

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas dependen de la insuficiencia medular provocada por la proliferación blástica de las células linfoideas. Sin embargo, suelen tomar un curso agudo (menos de 3 meses) con síntomas como anemia (palidez), equimosis y petequias asociadas a trombopenia, astenia, adinamia, anorexia, pérdida de peso, fiebre asociada a neutropenia, diátesis hemorrágica y dolores osteoarticulares.

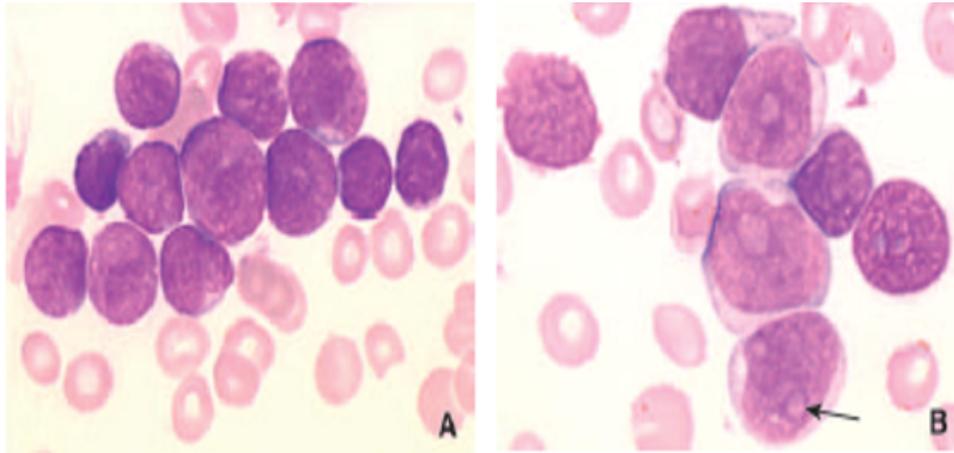
La infiltración linfoblástica ocurre más comúnmente en hígado, bazo, ganglios linfáticos y, en menor medida, SNC, por lo que el paciente puede presentar hepatoesplenomegalia, adenopatía y parálisis de nervios craneales y/o hipertensión intracraneal.

DIAGNÓSTICO

- a) Biometría hemática: anemia, trombocitopenia, neutropenia y presencia de linfoblastos en la sangre
- b) Frotis de sangre: presencia de linfoblastos (**Imagen 2**).

- c) Biopsia de médula ósea: linfoblastos superior al 30%
- d) Aspirado de médula ósea
- e) Estudio morfológico, inmunológico, genético como FISH, PCR y biología molecular.

Imagen 2. Frotis de sangre periférica en el microscópio. A Frotis normal, B Presencia de linfoblastos.



(Imagen 2)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Al sospechar de una leucemia linfoblástica aguda, el diagnóstico diferencial se relaciona dependiendo del cuadro clínico con el que se presente el paciente. **Tabla 1**

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales leucemia linfoblástica aguda.

PRONÓSTICO

Gracias a la eficacia de las quimioterapias modernas es que el pronóstico es muy favorable ante la buena respuesta al tratamiento, los factores pronósticos son: edad, leucocitosis inicial, fenotipo T, tipo de anomalía genética y rapidez de respuesta al tratamiento.

a) Edad:

- **Grupo de riesgo estándar:** los niños de edades comprendidas entre 1 y 9 años cuya leucocitosis inicial no sobrepasa 50 giga/l; corresponde al 66% de los pacientes.
- **Grupo de alto riesgo:** edad igual o superior a los 10 años, bien porque su leucocitosis inicial es superior o igual a 50 giga/l; corresponde al 33% de los pacientes.

Cuadro clínico - biológico	Diagnóstico diferencial	Clave de diagnóstico
Signos óseos predominantes con intento síndrome inflamatorio	Osteomielitis o enfermedad reumática	Análisis preciso de hemograma Mielograma
Adenoátías cervicales, hepatoesplenomegalia, hiperleucocitosis y trombocitopenia	Mononucleosis infecciosa	Diferenciación en el hemograma de síndrome mononucleósico y linfoblastos malignos
Anemia arregenerativa con importante síndrome inflamatorio	Neuroblastoma metastásico	Estudio de imagen de las glándulas suprarrenales Mielograma
Pancitopenia sin linfoblasto circulante	Aplasia medular	Mielograma
Pancitopenia febril con esplenomegalia	Leishmaniasis	Proteinemia Mielograma Serología leishmaniasis

(Tabla 2)

b) Fenotipo T:

- La mayoría de los autores ha llegado a un acuerdo para tratarlas bien como el grupo de alto riesgo.

c) Tipo de anomalía genética:

- **Malpronóstico:** translocación Filadelfia [t(9;22)], anomalías que implican al gen MLL sobre la banda 11q23, y las hipodiploidías (<44 cromosomas).
- **Pronóstico favorable:** hiperdiploidías y los reordenamientos TEL-AML1.

d) Rapidez de respuesta al tratamiento:

- **Corticorresistencia:** malos respondedores a la prednisona, pacientes en los cuales persiste una blastosis sanguínea superior a 1 giga/l tras 7 días de tratamiento con prednisona en dosis de 60 mg/m²/día y una inyección intratecal de metotrexato. Se observa en el 40% de los casos de las formas T.
- **Quimiorresistencia:** basado en el porcentaje de blastos que persiste en la médula ósea tras 7, 14 o 21 días de quimioterapia.
- **Fallo de inducción:** ausencia de remisión completa al final de la inducción (por lo general tras 35 días); el pronóstico de este grupo es muy negativo.
- **Análisis de la enfermedad residual:** La persistencia de una enfermedad residual superior o igual a 10⁻² en la médula tras 35 días de quimioterapia de inducción es muy predictiva de alto riesgo de recaída.



- **Fase de intensificación:** volver a aplicar quimioterapia intensiva a los niños con remisión completa de la enfermedad utilizando de nuevo los fármacos de las fases de inducción y consolidación.

TRATAMIENTO

El manejo del tratamiento es sistémico para control de la enfermedad hematológica y extra hematológica (sistema nervioso central, testículos, ojo y otros sitios). El protocolo de manejo a adolescentes se sugiere sea el mismo que los infantiles. Los protocolos de estos grupos en forma general incluyen las siguientes etapas (Figura 2).

Figura 2. Etapas del tratamiento de LLA.

- 1. Inducción:** 4 o 5 semanas, según exista o no una prefase corticoide.
 - **Objetivo:** obtener una remisión citológica completa con enfermedad residual débil al final de la inducción.
 - **Quimioterapia:** vincristina, antraciclina, asparaginasa y corticoides.
- 2. Quimioterapia tras inducción:** incluye dos fases.
 - **Fase de consolidación:** tiene como objetivo mantener una alta intensidad de quimioterapia durante las 4 semanas que siguen a la inducción. Fármacos utilizados asociaciones de aracitina, etopósido, 6-mercaptopurina y ciclofosfamida.

3. Profilaxis del Sistema Nervioso Central

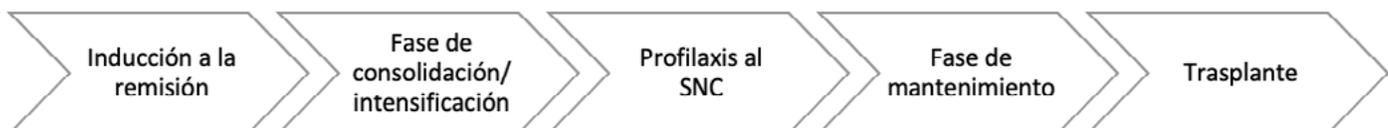
- **Irradiación cerebral:** La dosis varía entre 18-24 Gy y los campos pueden ser el encéfalo hasta la C2 (irradiación llamada «craneal») o incluir también la médula espinal (irradiación «craneoespinal»).

Inyecciones intratecales: metotrexato por vía intratecal, solo (punción lumbar simple) o asociado a la aracitina y a un corticoide (punción lumbar triple). La cantidad total varía entre 12 y 18 inyecciones.

- **Quimioterapia sistémica:** dexametasona, metotrexato en dosis altas y aracitina también en dosis altas.

- 4. Mantenimiento:** Tiene una duración entre 18 meses y 2 años e incluye, por vía oral, una toma diaria de 6-mercaptopurina y una toma semanal de metotrexato. En algunos protocolos se incluyen administraciones mensuales de vincristina.

- 5. Indicaciones de trasplante en la primera remisión:** Los candidatos a un trasplante en la primera remisión son aquellos que padecen formas de pronóstico muy malo, bien sea por una citogenética muy desfavorable, bien por una respuesta lenta al principio del tratamiento, así como las formas más graves del lactante menor de 1 año.



(Figura 2)

REFERENCIAS

¹ Halfon-Domenech C. Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. EMC-Pediatría 2021;56(1):1-9

² Ortiz-Hidalgo C. Notes on the history of leukemia. Patología Revista Latinoamericana 2013;51(1):58-69.

³ Hunger S, Mullighan C. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. New England Journal of Medicine. 2015;373(16):1541-1552.

⁴ Vizcaíno M, Lopera JE, Martínez L, De los Reyes I, Linares A, en Niños, Participantes GPC Linfomas. Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. Revista Colombiana de Cancerología 2016;20(1):17-27.

⁵ Rozman Borstnar, C., & Cardellach, F. (2016). Farreras Rozman. Medicina interna (18th ed., pp. 1629-1644). Barcelona: Elsevier.

⁶ Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood cancer journal 2017;7(6):e577.