

Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda



A. Lassaletta Atienza

Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid

Resumen

Las leucemias agudas constituyen el grupo de neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) comprende el 80% de todas las leucemias agudas en este grupo de edad. Aunque la etiología se desconoce, se han descrito algunos factores predisponentes genéticos, virales y ambientales. Las manifestaciones clínicas suelen ser la consecuencia de la ocupación de la médula ósea por las células leucémicas (anemia, trombopenia y neutropenia). El diagnóstico se realiza mediante el análisis morfológico, citogenético y molecular del aspirado de médula ósea. El tratamiento dura aproximadamente dos años. El pronóstico de los niños con LLA ha mejorado espectacularmente en las últimas décadas gracias a los nuevos fármacos y al tratamiento adaptado al riesgo de los pacientes. En la actualidad, la tasa de curación global de las LLA se aproxima al 90% de los pacientes en los países desarrollados.

Abstract

Acute leukemia is the most common type of cancer in children. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) accounts for 80% of the total number of cases of acute leukemia among children. The etiology of acute leukemia is unknown, but many predisposing genetic, environmental, and viral factors have been implicated. The clinical manifestations of leukemia are a direct result of the marrow invasion and resultant cytopenias (anemia, thrombocytopenia, and leukopenia). The diagnosis of acute leukemia requires the presence of 25% or more blasts in the bone marrow. Treatment lasts for a minimum of two years. The outcome for children with ALL has improved dramatically with current therapy resulting in an event free survival exceeding 80-90% for most patients in high-income countries.

Palabras clave: Leucemia aguda linfoblástica; Pediatría; Tratamiento; Diagnóstico.

Key words: *Acute lymphoblastic leukemia; Children; Treatment; Diagnosis.*

Pediatr Integral 2016; XX (6): 380–389

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la infancia, constituyendo el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica. El 25% y el 19% de todos los tumores en menores de 15 y 19 años, respectivamente, son LLA⁽¹⁾. La supervivencia de los pacientes con LLA se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10% en los años sesenta, a presentar con los tratamientos actuales,

una supervivencia libre de enfermedad que actualmente se aproxima e incluso supera al 90% en los países más desarrollados. A pesar de estos excelentes resultados, todavía un pequeño grupo de pacientes, en torno al 10-20%, fracasan en el tratamiento⁽²⁾. Para estos pacientes, son necesarias nuevas estrategias que nos permitan conocer y seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de recaída. Uno de los temas que más preocupan en la actualidad es la calidad de vida de los supervivientes a largo plazo, incluyendo la toxicidad de

los tratamientos. El conocimiento cada vez más importante de la biología de la LLA y la utilización, tanto de dianas moleculares como de la inmunoterapia, hacen que nos podamos plantear un futuro muy prometedor en esta enfermedad⁽³⁾.

La leucemia mieloblástica aguda (LMA), aunque no es tan frecuente como la LLA (tan solo el 15-25% de las leucemias pediátricas), es la responsable del 20-30% de las muertes por leucemia en la edad pediátrica. Esto es debido a la peor respuesta al

Tabla I. Diferencias principales entre las LLA y las LMA

	LMA	LLA
Presentación clínica	<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas constitucionales más marcados (fiebre, anorexia...) - Sangrado mucosa oral, epistaxis, púrpura, petequias - Adenopatías 	<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre frecuente - Hepatoesplenomegalia y linfadenopatías como expresión de enfermedad extramedular - Petequias, púrpura - Dolores óseos
Morfología de los blastos en el subtipo más frecuente	<ul style="list-style-type: none"> - Grandes - Núcleo irregular - Cromatina irregular - Citoplasma abundante con gránulos y bastones de Auer 	<ul style="list-style-type: none"> - Pequeños - Núcleo grande - Cromatina homogénea - Citoplasma escaso
Histoquímica	<ul style="list-style-type: none"> - Mieloperoxidasa - Sudán negro - Esterasa inespecífica 	<ul style="list-style-type: none"> - Ácido periódico de Schiff - Fosfatasa ácida (células T)
Inmunofenotipo	<ul style="list-style-type: none"> - CD13, CD14, CD33 	<ul style="list-style-type: none"> - Cel. B: CD10, CD19, CD22, TdT - Cel. T: CD3, CD7, CD5, CD2, TdT
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Quimioterapia intensiva - TPH en 1ª remisión completa (si alto riesgo) - Corta duración (<9 meses) 	<ul style="list-style-type: none"> - Quimioterapia menos intensa - TPH solo para recaídas y pacientes de muy alto riesgo - Larga duración (2-3 años)
Pronóstico (supervivencia libre de enfermedad)	<ul style="list-style-type: none"> - Aprox. 60-70% 	<ul style="list-style-type: none"> - Riesgo standard: 90-95% - Alto riesgo: 75% - Lactantes aprox. 50%

TPH: trasplante progenitores hematopoyéticos.

tratamiento quimioterápico, al mayor número de complicaciones hemorrágicas e infecciosas al diagnóstico y a la necesidad de tratamientos más agresivos, como el trasplante de progenitores hematopoyéticos. También, en los últimos años, se está avanzando mucho en la curación de estos pacientes. Los resultados de los últimos protocolos europeos y americanos se sitúan ya en una supervivencia a los 5 años del 60-70%. Un subtipo de LMA, caracterizada por su buen pronóstico, es la LMA promielocítica (M₃). En esta leucemia, que comprende el 5-10% de las LMA, se añade al tratamiento quimioterápico el ácido transretinoico (ATRA) y el trióxido de arsénico. El ATRA disminuye notablemente el riesgo de complicaciones hemorrági-

cas (muy típicas de la leucemia promielocítica) y favorece la maduración de las células leucémicas, mejorando el pronóstico de la enfermedad⁽⁴⁾. En la tabla I, se describen las diferencias entre las LLA y las LMA.

Leucemia linfoblástica aguda

Epidemiología

La leucemia aguda linfoblástica es la forma más frecuente de presentación del cáncer en la edad infantil.

La LLA constituye el 25% de los tumores y el 75-80% de las leucemias en la edad pediátrica. El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad. En cuanto

al sexo, la LLA predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal. Las diferencias geográficas son notables en esta enfermedad: mientras que en los países menos desarrollados, como Norte de África y Oriente Medio, predominan los linfomas y las LLA de estirpe T, en los países industrializados, la LLA de estirpe B es con diferencia la más frecuente de las hemopatías malignas. Este hecho se ha relacionado con la mayor facilidad para la exposición a determinados agentes medioambientales "leucemógenos" en los países industrializados. En los países con poblaciones heterogéneas, se ha observado una mayor incidencia de LLA en la raza blanca⁽¹⁾.

Fisiopatología

La LLA es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfóide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación.

Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial. En el caso de la LLA, estos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfóide. Estos precursores linfoides presentan una alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos; características que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna.

En más del 75% de las LLA de pacientes pediátricos, se pueden detectar anomalías genéticas primarias. Los modelos experimentales nos han permitido conocer que, para que se desarrolle una leucemia, son necesarias varias alteraciones genéticas. Los estudios de Mullinghan han identificado una media de 6 alteraciones en las copias de DNA en los casos de LLA infantil.

Los factores genéticos tienen un papel cada vez más importante en la etiología de las leucemias agudas⁽⁵⁾. Esta afirmación está basada en: 1) existe una estrecha asociación de las LLA y algunas traslocaciones cromosómicas (Tabla II); 2) la frecuen-

Traslocación	Frecuencia	Genes afectados	Características
t(1:19)(q23;p13)	5-6%	E2A-PBX1	Fenotipo pre-B hiperleucocitosis. Necesario tratamiento intensivo
t(9:22)(q34;p11)	3-5%	BCR-ABL	Cromosoma Philadelphia. Tratamiento imatinib. Hiperleucocitosis
t(4:11)(q21;p23)	2%	MLL-AF4	Estirpe B. Asociada a LLA lactante. Hiperleucocitosis. Pronóstico pobre
t(12:21) (p13;q22)	25% de las LLA B pre	TEL-AML	Fenotipo B. Buen pronóstico. Marcada sensibilidad a la asparaginasa

cia de leucemia aguda es mayor en los familiares de pacientes con LA y 3) determinadas enfermedades genéticas cursan con mayor incidencia de LA (síndrome de Down⁽⁶⁾, Klinefelter, neurofibromatosis, Schwachman, Bloom, Fanconi, etc.).

Entre los factores medioambientales que pueden facilitar el desarrollo de leucemia, destaca la exposición a las radiaciones ionizantes. El aumento de incidencia de leucemia entre los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki se relacionó con la proximidad a la explosión. Se cree que el 1% de las leucemias en el adulto son secundarias a las pruebas radiológicas realizadas durante su vida. Existe controversia sobre si los campos electromagnéticos (teléfonos móviles, torres de alta tensión, etc.)

incrementan o no el riesgo de leucemia. De momento, los estudios realizados no han encontrado una clara asociación. La exposición a diferentes productos químicos, como el benceno, se ha asociado a LMA en el adulto. También, la quimioterapia utilizada para el tratamiento de distintos tumores, puede tener efecto leucemógeno (p. ej., los agentes alquilantes o los inhibidores de la topoisomerasa II). En el estudio de la LLA en el menor de un año con reordenamiento del gen MLL, se ha observado que esta alteración genética aparece con alta frecuencia en aquellas leucemias agudas secundarias a la exposición a agentes inhibidores de la topoisomerasa II. A partir de esta observación, se ha desarrollado la hipótesis de que sustancias en la dieta, medicamentos o

en el ambiente que inhiban las topoisomerasas y la capacidad reducida del feto o de la madre de eliminar estas sustancias podrían aumentar el riesgo de desarrollar leucemia aguda en el lactante, aunque este hecho aún no se ha demostrado totalmente^(7,8).

Se ha dado mucha importancia al papel de los virus en el estudio de la etiología de las leucemias. Esto es debido a que la mayoría de las LLA se producen en un periodo de la vida en el cual el sistema inmune está en desarrollo y podría ser más susceptible a los efectos oncogénicos de determinados agentes virales. Hasta el momento, el virus de Epstein-Barr, en la LLA-L3, y los HTLV I y II, en algunos casos de leucemias del adulto, han sido los únicos con una clara asociación⁽¹⁾.

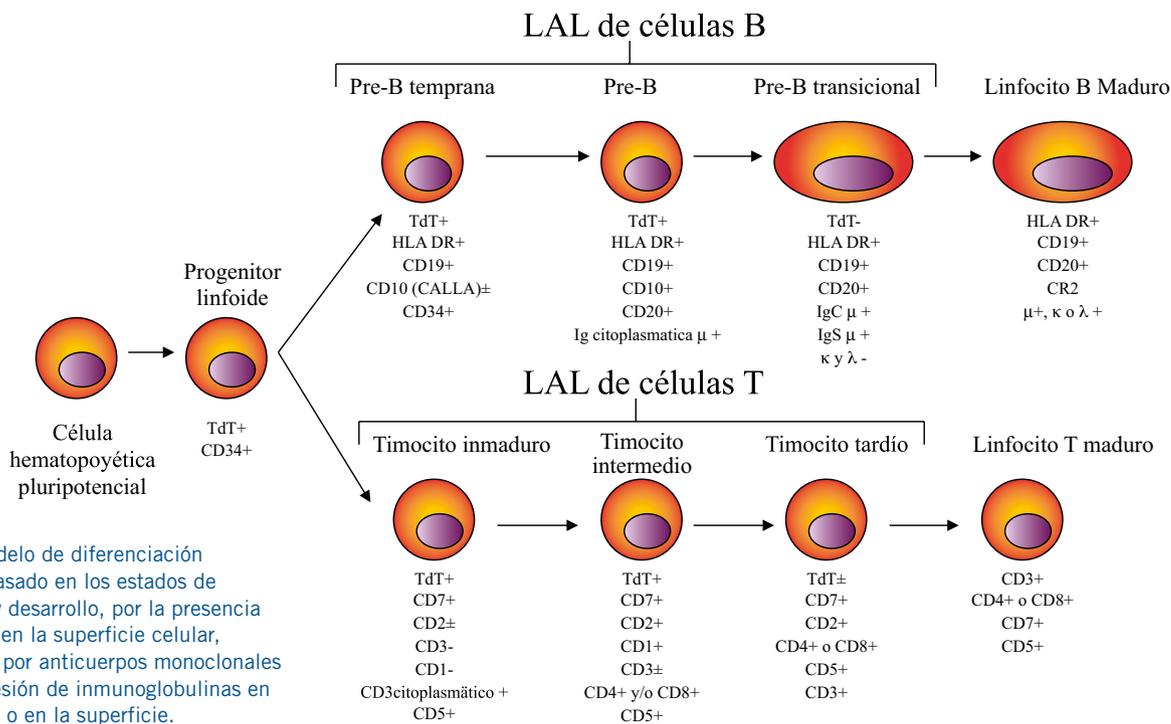


Figura 1. Modelo de diferenciación linfocitaria basado en los estados de maduración y desarrollo, por la presencia de antígenos en la superficie celular, identificados por anticuerpos monoclonales y por la expresión de inmunoglobulinas en el citoplasma o en la superficie.

Clasificación

Existen distintas formas de clasificar las LLA. La que se utiliza en la actualidad distingue a las LLA según el estadio madurativo de sus blastos y tiene implicaciones pronósticas.

Morfológica

Se han realizado múltiples clasificaciones morfológicas de las LLA. La más antigua es la realizada por el grupo de trabajo Francés-Americano-Británico (FAB), que tiene una aceptación universal, pero que, en la actualidad, ya casi no se utiliza. Se clasifican en: L1, L2 y L3⁽⁹⁾.

Inmunobiológica

La aparición de los anticuerpos monoclonales y las mejoras que se han realizado en las técnicas de citometría de flujo y de reacción en cadena de la polimerasa han permitido clasificar las LLA en distintos tipos, según el estadio madurativo de sus linfoblastos (Fig. 1). Esta clasificación es la

más utilizada en la actualidad y tiene implicaciones pronósticas y para el tratamiento.

Citogenética

Los avances de las técnicas y conocimientos de la biología molecular de los últimos años han permitido identificar casi el 100% de las anomalías citogenéticas de las células leucémicas. Estas pueden afectar al número total de cromosomas o a su estructura. Se ha comprobado que la hiperdiploidía (aumento del número de cromosomas >51) en los linfoblastos es un factor de buen pronóstico. En la actualidad, sabemos que esto es debido a que las células leucémicas hiperdiploides tienen una mayor predisposición a la apoptosis, porque son capaces de acumular mayor concentración de metabolitos activos del metotrexato (poliglutamatos) y, por ello, son más sensibles a este fármaco. De todas las anomalías cromosómicas estructurales, las traslocaciones son las más frecuentes (Tabla II).

Clínica

Los síntomas iniciales al diagnóstico suelen ser la consecuencia de la infiltración de los linfoblastos en la médula ósea: anemia, trombopenia, leucopenia, dolores óseos, etc.

La presentación clínica de los pacientes con LLA refleja la infiltración de la médula ósea por parte de los blastos y la extensión extramedular de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia medular: anemia (palidez, astenia), trombopenia (equimosis, petequias) y neutropenia (fiebre). En la tabla III, se describen los síntomas y los datos analíticos más frecuentes en pacientes con LLA. Raras veces, las LLA se presentan con pancitopenia severa. En este caso, siempre deberemos realizar el diagnóstico diferencial con la aplasia de médula ósea, incluyendo una biopsia de médula ósea en las pruebas a realizar. El 65% de los pacientes con LLA presentan algún grado de hepatoesplenomegalia, que suele ser asintomática. La duración de los síntomas en pacientes con LLA puede durar días, e incluso meses. La anorexia es frecuente, pero no la pérdida de peso significativa. A veces, como consecuencia de la infiltración de la médula ósea (MO), estos pacientes presentan dolores en huesos largos e incluso artralgias, que pueden confundirnos con enfermedades reumatológicas (hasta el 25% de los pacientes que debutan con LLA presentan dolores osteoarticulares)⁽⁹⁾.

La presentación clínica de las LLA de estirpe T (un 15% del total de LLA) posee unos rasgos característicos. Los pacientes son generalmente de mayor edad y presentan recuentos leucocitarios mayores al diagnóstico. No es raro que estos niños debuten con una masa mediastínica (Fig. 2) y tienen una incidencia mayor de afectación del SNC al diagnóstico⁽¹⁰⁾. En las figuras 3 y 4, se pueden observar otras manifestaciones clínicas de las LLA.

Diagnóstico

La confirmación del diagnóstico se realiza mediante el estudio morfológico, citogenético y molecular del aspirado de médula ósea.

Tabla III. Manifestaciones clínicas y de laboratorio al diagnóstico de las LLA

Características clínicas y de laboratorio	% de los pacientes
Síntomas y hallazgos en la exploración	
Fiebre	61
Sangrado (púrpura, petequias...)	48
Dolor óseo	23
Adenopatía	50
Esplenomegalia	63
Hepatoesplenomegalia	68
Hallazgos de laboratorio	
<i>Recuento de leucocitos (mm³)</i>	
<10.000	53
10.000-49.000	30
>50.000	17
<i>Hemoglobina (g/dl)</i>	
<7,0	43
7,1-10,9	45
>11	12
<i>Recuento plaquetas (mm³)</i>	
<20.000	28
20.000-99.000	47
>100.000	25
<i>Morfología linfoblastos</i>	
L1	84
L2	15
L3	1



Figura 2. Rx de tórax de una niña de 2 años con una LLA y masa mediastínica al diagnóstico.

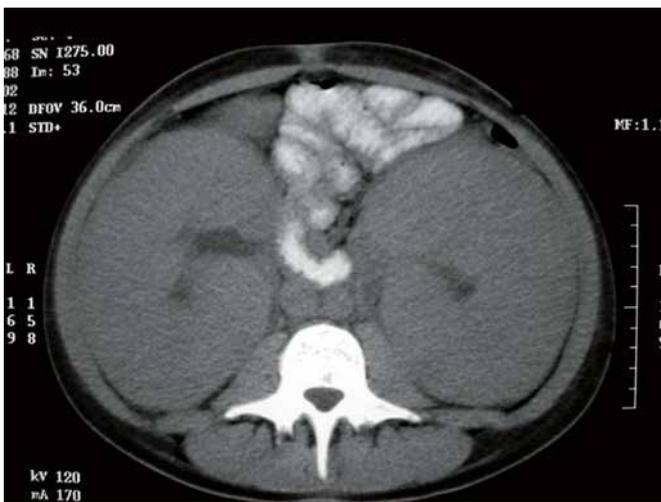


Figura 3. Niña de 14 años con LLA de estirpe T e infiltración renal masiva al diagnóstico.



Figura 4. Lactante de 2 meses con infiltración cutánea al diagnóstico de una LLA. Se aprecia tumoración de partes blandas por infiltración leucémica.

Ante un niño con sospecha de leucemia, debemos realizar una buena anamnesis en busca de signos y síntomas compatibles con el fracaso hematopoyético o la infiltración extramedular. La exploración debe ser exhaustiva y minuciosa. Se debe explorar la presen-

cia de equimosis, petequias, adenopatías, palidez cutánea, etc. Se debe palpar hígado y bazo, realizar una buena exploración neurológica y, en los varones, debemos palpar siempre los testículos.

En la mayoría de los pacientes que se diagnostican de LLA, lo primero

que se realiza y que confirma las sospechas es un hemograma. En él, nos encontramos con una leucocitosis a expensas de linfoblastos en un 50% de los casos aproximadamente, anemia en el 80% y trombopenia (con menos de $100 \times 10^9/L$ plaquetas) en el 75% de los casos. En la extensión de la sangre periférica al microscopio, se suelen observar los linfoblastos (aunque no siempre aparecen). El diagnóstico definitivo de una leucemia aguda siempre se debe realizar mediante el análisis morfológico, molecular y citogenético del aspirado de la médula ósea. No deberemos iniciar un tratamiento sin haber obtenido una muestra de MO (solo en los casos en los que esté comprometida la vida del paciente). La presencia de, al menos, un 25% de blastos en la MO confirmará el diagnóstico. El subtipo de LLA se definirá con los estudios morfológicos, de biología molecular y citogenéticos de dicho aspirado. Se realizará examen del líquido cefalorraquídeo siempre en toda leucemia al diagnóstico, para descartar la afectación inicial del SNC. Una radiografía de tórax inicial nos permitirá conocer la existencia de una masa mediastínica. Otros estudios que se realizan al diagnóstico son: ecografía abdominal, estudio cardiológico (previo al tratamiento, que incluye fármacos cardiotoxicos), bioquímica sanguínea (incluyendo LDH, ácido úrico, calcio, fósforo, transaminasas, etc.), estudio de coagulación, serologías (hepatitis viral, VIH, herpes, CMV, etc.) e inmunoglobulinas. Si el paciente presenta fiebre, se deben obtener cultivos de sangre, orina y de cualquier lesión sospechosa e iniciar el tratamiento antibiótico adecuado.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las LLA debe incluir enfermedades no neoplásicas como: la artritis crónica juvenil, la mononucleosis infecciosa (presencia de linfocitos activados), la púrpura trombocitopénica idiopática (presencia de trombopenia aislada de origen autoinmune), anemia aplásica (se debe realizar biopsia de MO), linfocitosis secundaria a una infección aguda viral, leishmaniasis, síndrome hipereosinofílico, etc. También, otros

tumores de la edad pediátrica pueden confundirnos en nuestro diagnóstico. Es el caso del neuroblastoma, retinoblastoma o del rhabdomyosarcoma, que por sus localizaciones podrían sugerir infiltración leucémica en esas localizaciones.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con LLA está adaptado al riesgo del paciente al diagnóstico y comprende tres fases: inducción, intensificación (consolidación) y mantenimiento. La duración total es de dos años.

En 1948, el pediatra americano Sydney Farber publicó sus primeros estudios en los que demostró que la aminopterina (análogo del ácido fólico) podía inducir remisiones en pacientes con LLA^(11,12). En la actualidad, más del 85% de los niños con LLA se curan de su enfermedad en los países más desarrollados⁽¹³⁾.

La tendencia actual es realizar un tratamiento adaptado al riesgo de cada paciente recientemente diagnosticado de LLA; es decir, vamos a administrar un tratamiento más intensivo al paciente que tiene mayor riesgo de recaída al diagnóstico y vamos a tratar de no sobretratar al paciente de riesgo estándar. Para ello, debemos clasificar a los pacientes en grupos de riesgo.

Factores pronósticos

Actualmente, el factor pronóstico más importante de las LLA es la respuesta precoz al tratamiento, cuantificado por la enfermedad mínima residual (EMR). La respuesta precoz al tratamiento refleja las características genéticas de los linfoblastos, las características farmacodinámicas y farmacogenéticas del paciente y el efecto de la quimioterapia sobre las células. Factores pronósticos históricamente importantísimos, como la edad y el número de leucocitos al diagnóstico, con los nuevos tratamientos basados en el seguimiento por EMR, están empezando a ser cuestionados. Los pacientes con una edad inferior a un año continúan teniendo un pronóstico claramente peor que el resto de los pacientes. Algunas anomalías cromosómicas como la t(9:22) o la t(4:11) presentaban

muy mal pronóstico. Actualmente, tras la adición a la quimioterapia de los inhibidores de la tirosín kinasa, como el imatinib, el pronóstico de los pacientes con LLA Phi+ t(9:22) ha mejorado espectacularmente, dejando de ser, en el momento actual, una indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos en primera remisión⁽¹⁴⁾. Los pacientes que tras las primeras 4-6 semanas que dura la inducción no presentan remisión completa, tienen una alta tasa de recaída y una supervivencia libre de enfermedad muy reducida⁽¹⁵⁾.

Grupos de riesgo

Atendiendo a los factores pronósticos, estos grupos de pacientes podrían dividirse en cuatro apartados:

- **Bajo riesgo:** LLA de estirpe celular B, edad entre 1 y 9 años, recuento leucocitario inicial menor de $50 \times 10^9/L$ y presentar la fusión TEL-AML1 y/o hiperdiploidia (trisomías 4, 10 y/o 17). Los pacientes que cumplen estos criterios, tienen un pronóstico excelente.
- **Riesgo estándar:** las mismas características que el grupo de bajo riesgo, pero sin presentar las alteraciones citogenéticas (fusión TEL-AML1 o trisomías).
- **Alto riesgo:** resto de los pacientes con LLA de estirpe B y pacientes con LLA de estirpe T.
- **Pacientes de muy alto riesgo:** este grupo lo constituyen un reducido número de pacientes, constituido principalmente por los enfermos que no tienen una buena respuesta a la quimioterapia inicial, no alcanzando la remisión completa tras la inducción o manteniendo cifras de EMR elevadas durante el tratamiento.
- **Lactantes:** la leucemia en el lactante (niños menores de un año), por su peor pronóstico, se considera un grupo de riesgo aparte. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en el mayor estudio multicéntrico realizado (INTERFANT 99) son del 46,4% y 53,8%, respectivamente, a los 5 años⁽¹⁶⁾. Los resultados del subsiguiente protocolo internacional, el INTERFANT 06 se publicaran próximamente. El tras-

plante de progenitores hematopoyéticos se ha demostrado como una buena alternativa terapéutica en la leucemia del lactante, sobre todo en aquellos pacientes de máximo riesgo (menores de 6 meses, con reordenamiento MLL y/o con hiperleucocitosis $>300 \times 10^9/L$ al diagnóstico).

Tratamiento

Se recomienda que la evaluación inicial y el tratamiento posterior de los pacientes pediátricos y adolescentes con LLA se realicen en centros especializados de hemato-oncología infantil. Como hemos explicado, el tratamiento está dirigido a los distintos grupos de riesgo, en todos ellos comprende las fases de inducción, intensificación (consolidación) y mantenimiento.

Inducción

El objetivo de la inducción es erradicar más del 99% de las células leucémicas iniciales y restaurar una hematopoyesis normal y un buen estado de salud. Decimos que un paciente está en remisión completa, cuando no existe evidencia de leucemia ni en su exploración física ni en el examen de sangre periférica ni de médula ósea. Los valores en sangre periférica deben ajustarse a los normales para la edad del paciente, y la médula ósea debe tener una celularidad normal, con menos del 5% de blastos. La remisión completa incluye también la ausencia de afectación del SNC o de afectación extramedular. Obtener la remisión completa es la base del tratamiento de la LLA y un requisito imprescindible para tener una supervivencia prolongada. Tras el ingreso inicial (aproximadamente 10-15 días), el paciente acude casi a diario al hospital para recibir la quimioterapia IV, mientras en casa recibe quimioterapia oral. Con la mejoría de los tratamientos de soporte y de los agentes quimioterápicos, la tasa de remisión completa alcanzada se aproxima al 96-99%⁽⁸⁾. Aunque no se han observado diferencias significativas entre los distintos tratamientos de inducción de los diferentes protocolos internacionales, la administración de dexametasona, ciclofosfamida y el tratamiento intensificado con asparra-

ginasa se consideran beneficiosos en el tratamiento de inducción de las LLA-T. Así mismo, el tratamiento con imatinib (un inhibidor de tirosín kinasas) y los nuevos inhibidores, como el dasatinib o nilotinib, han aumentado la tasa de remisión en los pacientes con LLA con cromosoma Philadelphia positivo. Es por ello que, en los pacientes con LLA Phi positivo, se inicia tratamiento con imatinib desde el día +15 de la inducción, e incluso, en protocolos más recientes, se inicia en el momento en el que se conoce que el paciente presenta una LLA Phi positiva.

Intensificación (consolidación)

La fase de intensificación es la administración de un tratamiento intensivo inmediatamente tras finalizar la inducción. El objetivo de la misma es erradicar las células leucémicas residuales que han sido resistentes al tratamiento de inducción, contribuyendo con ello a disminuir el riesgo de recaída. Los pacientes ingresan en el hospital durante periodos de 4-6 días para recibir los ciclos de quimioterapia. Posteriormente, se realiza una reinducción, que consiste en la repetición del tratamiento de inducción con ligeras modificaciones a los tres meses de adquirir la remisión completa.

Mantenimiento

Los pacientes con LLA requieren tratamientos de mantenimiento muy prolongados. Se ha comprobado que algunos pacientes que están en aparente remisión completa, al analizar sus células con técnicas de biología molecular, nos encontramos enfermedad mínima residual. Es por ello que los tratamientos de mantenimiento se mantienen, al menos, durante dos años, con reevaluaciones frecuentes para la detección de recaídas. El tratamiento estándar de mantenimiento consiste en la administración de mercaptopurina a diario y de metotrexato semanal. Los pacientes realizan el tratamiento de forma ambulatoria, acudiendo a sus revisiones cada 2-4 semanas. Durante el mismo, reciben profilaxis antiinfecciosa con cotrimoxazol tres días a la semana. Pueden acudir a la escuela y realizar una vida prácticamente normal.

Tratamiento del SNC

El SNC actúa como “santuario” para las células leucémicas, porque son protegidas por la barrera hemato-encefálica que no permite a los agentes quimioterápicos alcanzar concentraciones adecuadas. Para la profilaxis del SNC, utilizamos desde el principio del tratamiento punciones lumbares repetidas y frecuentes con quimioterapia intratecal. Hasta no hace muchos años, se utilizaba la radioterapia craneoespinal como tratamiento profiláctico del SNC en la LLA. Actualmente, la mayoría de los protocolos la omiten, no solo por la toxicidad tardía que presenta (segundos tumores y desarrollo neurocognitivo), sino porque se ha demostrado que se pueden obtener los mismos resultados sin la administración de radioterapia craneoespinal en estos pacientes, incluso presentando infiltración del SNC al diagnóstico⁽¹⁷⁾.

Trasplante hematopoyético

Como ya hemos visto, con la quimioterapia convencional se obtienen unos resultados excelentes en el tratamiento de los pacientes con LLA. Sin embargo, pacientes con criterios de muy alto riesgo al diagnóstico, así como aquellos que sufren una recaída, tienen en general una mala evolución si se les trata solo con quimioterapia convencional. Es en estos pacientes, en los que el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha conseguido aumentar su supervivencia. Actualmente, las indicaciones de TPH en la LLA en el protocolo de la Sociedad Española de Hematología y Oncología pediátrica (SEHOP-PETHEMA LLA 2013) son las siguientes:

1. No remisión completa citomorfológica tras la Inducción A (día +33), confirmada por citometría de flujo.
2. EMR >1% tras la Inducción A (día +33) y EMR >0,1% en el día +78 (previo a la consolidación) o al Bloque AR-1.
3. En t(4;11) con EMR >0,1% en el día +78 (previo a Bloque AR-1).
4. En hipodiploidía (<44 cromosomas) con EMR >0,1% en el día +78 (previo a Bloque AR-1).
5. En LLA-T con mala respuesta a prednisona y con EMR >0,1% en el día +78 (previo al Bloque AR-1).

6. En pacientes de alto riesgo, si la EMR es persistentemente positiva >0,01% (tras tercer bloque AR-3).

A estos criterios, habría que incluir: a los pacientes menores de 6 meses con reordenamiento MLL e hiperleucocitosis (>300 x 10⁹/L); y pacientes con recaída medular precoz (previa a 6 meses tras finalización del tratamiento) y recaída combinada o extramedular en los 18 primeros meses desde el diagnóstico.

Nuevos tratamientos: inmunoterapia basada en terapia celular

Probablemente, el mayor avance en el tratamiento de la LLA que se está produciendo en la actualidad sea los CAR *T-cells* (*chimeric antigen receptor-modified T-cells*), con especificidad para CD19. Los CAR *T-cells* son linfocitos T del paciente a los que, tras realizar una aféresis del paciente, se les induce para expresar en su superficie un receptor de antígeno quimérico que incluye un anticuerpo anti CD19 unido a un dominio de señal intracelular en el linfocito T. Además, tienen un dominio co-estimulador CD28. Una vez que los linfocitos se infunden al paciente, este dominio co-estimulador activa al linfocito T para que ataque a las células leucémicas CD19+ y las lise. Los resultados publicados por el grupo de Grupp en Philadelphia⁽¹⁸⁾ confirman unos resultados muy esperanzadores con un total de 27 remisiones completas en 30 pacientes que habían sido previamente tratados de forma intensa. A los 6 meses de iniciar el tratamiento, el 68% de los pacientes continuaba en remisión. El tratamiento presenta bastante toxicidad en forma de síndrome de liberación de citoquinas, pero administrando tocilizumab (anticuerpo monoclonal anti IL-6) se ha reducido de forma importante. Dados estos resultados, se están preparando, en la actualidad, ensayos multicéntricos con este tratamiento⁽¹⁹⁾.

LLA en países en vías de desarrollo

No hay que olvidar que la mayoría de los niños diagnosticados en el mundo de LLA, están en países subdesarrollados o en vías de desarrollo. En estos países, la tasa de curación se sitúa

muy por debajo de las cifras conseguidas en los países desarrollados. Programas de cooperación y hermanamiento, tanto de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOF) como de otras instituciones, como el Hospital de Saint Jude, están facilitando la mejora de los tratamientos y el aumento de la supervivencia en estos países⁽²⁰⁾.

Función del pediatra de Atención Primaria: problemas que puede presentar un paciente con leucemia aguda durante el tratamiento

- 1. Fiebre:** todo paciente con leucemia aguda que presente fiebre durante el tratamiento debe ser evaluado en un centro hospitalario. Hay que recordar que estamos tratando con pacientes inmunocomprometidos. Lo primero que haremos es evaluar el estado general del paciente por si precisara medidas urgentes. Lo segundo será comprobar si el paciente está neutropénico o si precisa hemoderivados. Siempre extraeremos hemocultivos. Hay que tener presente que estos pacientes son portadores de catéteres venosos centrales que pueden ser el foco de la fiebre. Si existe neutropenia febril, se suspenderá el tratamiento quimioterápico y se iniciará tratamiento empírico intravenoso con antibioterapia de amplio espectro.
- 2. Toxicidad del tratamiento:** la quimioterapia y la radioterapia (si esta se utiliza) presentan numerosos efectos adversos. También, podemos encontrarnos efectos secundarios producidos por: antibióticos, antieméticos, antihistamínicos, etc. Los pacientes suelen presentar mielosupresión de grado variable que puede requerir hemoderivados. La mucositis es frecuente tras el tratamiento con metotrexato. La alopecia (que presenta casi el 100% de los enfermos) es reversible. Las antraciclina pueden producir cardiomiopatía. Los corticoides (que se utilizan durante periodos prolongados) producen obesidad, disminución de la mineralización, etc.

Además, se han visto asociados a un mayor índice de necrosis óseas, sobre todo en los adolescentes.

- 3. Enfermedad:** todo paciente con leucemia aguda debe recibir un seguimiento estrecho de su enfermedad. Se deben explorar físicamente (incluyendo la palpación de los testículos en los varones) y anatómicamente con frecuencia. Siempre que se sospeche una recaída, se realizará una evaluación de la médula ósea y del líquido cefalorraquídeo (ya que existen recaídas en SNC aisladas).

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.***** Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG: Acute Lymphoblastic Leukemia. Principles and practice of pediatric oncology. Pizzo A, Poplack D. Lippincott Williams & Wilkins Publishers; Philadelphia; 6th edition. 2011; 19: 518-65.
- 2.**** Ceppi F, Cazzaniga G, Colombini A, et al. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention. *Expert Rev Hematol.* 2015; 8: 57-70.
- 3.***** Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1541-52.
- 4.*** Taga T, Tomizawa D, Takahashi H, et al. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. *Pediatr Int.* 2016; 58: 71-80.
- 5.*** Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Integrating genomics into therapy. *Cancer.* 2015; 121: 3577-90.
- 6.*** Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood.* 2014; 123: 70-7.
- 7.*** Jung R, Jacobs U, Krumbholz M, et al. Bimodal distribution of genomic MLL breakpoints in infant acute lymphoblastic leukemia treatment. *Leukemia.* 2010; 24: 903-7.
- 8.*** Matloub Y, Stork L, Asselin B, et al. Outcome of Children with Standard-Risk T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia-Comparison among Different Treatment Strategies. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63: 255-61.
- 9.**** Kara M, Kelly MD. Acute Lymphoblastic Leukemia. En: Weiner MA,

Cairo MS. *Pediatric Hematology/Oncology Secrets.* Philadelphia. Hanley and Belfus Inc. 2002; 109-14.

- 10.**** Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 3616-22.
- 11.***** Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol.* 2013; 50: 185-96.
- 12.***** Ortega Aramburu JJ. Leucemias agudas en el niño: treinta años después (1968-1997). *Haematologica (ed. esp.).* 1998; 83 (Supl. 1).
- 13.**** Pui CH, Pei D, Campana D, et al. A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2014; 28: 2336-43.
- 14.*** Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia.* 2014; 28: 1467-71.
- 15.**** Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1371-81.
- 16.**** Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (INTERFANT 99): an observational study and a multicentre randomized trial. *Lancet.* 2007; 370: 240-50.
- 17.*** Vora A, Andreano A, Pui CH, et al. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 919-26.
- 18.**** Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015; 125: 4017-23.
- 19.**** Carroll WL, Hunger SP. Therapies on the horizon for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28: 12-8.
- 20.**** Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 2938-48.

Bibliografía recomendada

- Kara M, Kelly MD. Acute Lymphoblastic Leukemia. En: Weiner MA, Cairo MS. *Pediatric Hematology/Oncology*

cology Secrets. Philadelphia. Hanley and Belfus Inc. 2002; 109-114.

Este libro, que pertenece a la serie "Secrets in..." hace una descripción breve y concisa sobre las preguntas más frecuentes que se hacen los estudiantes y residentes de los temas más básicos de la oncología pediátrica.

- Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG: Acute Lymphoblastic Leukemia. Principles and practice of pediatric oncology. Pizzo A, Poplack D. Lippincott Williams & Wilkins Publishers; Philadelphia; 6th edition: 2011. Capítulo 19. P. 518-65.

El Pizzo, el Harrison de la Oncología Pediá-

trica, en la última edición, realiza una revisión y actualización de todo el conocimiento sobre la leucemia aguda linfoblástica.

- Ortega Aramburu JJ. Leucemias agudas en el niño: treinta años después (1968-1997). Haematologica (ed. esp.). 1998; 83 (Supl. 1).

El Dr. Ortega, quizá la persona con mayor experiencia en LLA en nuestro país, relata la historia de la LLA en España desde finales de los años sesenta.

- Pui CH, Pei D, Campana D, et al. A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2014; 28: 2336-43.

Artículo donde el autor CH Pui (probablemente el mayor experto mundial en LLA) repasa todos los aspectos de la Leucemia Linfoblástica Aguda en la edad pediátrica.

- Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomized trial. Lancet. 2007; 370: 240-50.

Publicación del protocolo para lactantes menores de un año con LLA. En él, se revisan las características de la LLA en esta edad y los resultados con el protocolo Interfant-99.

Caso clínico

Anamnesis

Niña de 4 años que acude a su pediatra por presentar dolores en el codo y hombro izquierdos de una semana de evolución. Al no evidenciar en la exploración física hallazgo alguno, el pediatra le receta ibuprofeno oral. La paciente continúa con los dolores y, además, añade dolor en rodilla derecha. De nuevo, acude a su pediatra, que le realiza radiografías de miembro superior izquierdo y miembro inferior derecho que son normales, por lo que continúa con ibuprofeno oral. A la semana, la paciente acude a urgencias por persistencia de los dolores articulares y fiebre de 3 días de evolución (máximo 38,3°C).

Antecedentes personales

Embarazo controlado, ecografías normales. Parto eutócico. Semana 40 + 2. Apgar: 9/9. PRN: 3.210 g. No ingresos ni cirugía previas. Vacunación según calendario. No alergias conocidas. No otros antecedentes de interés.

Antecedentes familiares

Padre: 37 años sano. Madre: 38 años sana. No antecedentes de cáncer en familiares de primer grado.

Exploración física

F.C.: 125 l.p.m. Temp.: 38,3°C. T.A.: 110/58 mmHg. SatO₂: 99% sin oxígeno suplementario. Buen estado general. Normohidratada, coloreada y bien perfundida. No petequias. Auscultación cardíaca rítmica, no soplos. Auscultación pulmonar con buena ventilación bilateral. Abdomen blando y depresible, hepatomegalia de 2 cm. No adenopatías palpables. Dolor a la movilización del codo y hombro izquierdo y rodilla derecha. No signos inflamatorios externos.

Pruebas complementarias

- Analítica: Hb 9,3 g/dl. Leucocitos: 3,4 x 10⁹/L (70% blastos). Plaquetas: 78 x 10⁹/L. Coagulación normal. Bioquímica: ácido úrico 4,3 mg/dl; LDH: 600 UI/L; resto normal.
- Aspirado de médula ósea: Médula ósea compatible con leucemia aguda linfoblástica pre-B. El estudio de biología molecular revela la existencia de la traslocación t(12;21).
- LCR: negativo para células malignas.

Juicio clínico

Leucemia aguda linfoblástica pre-B con t(12;21) positiva.

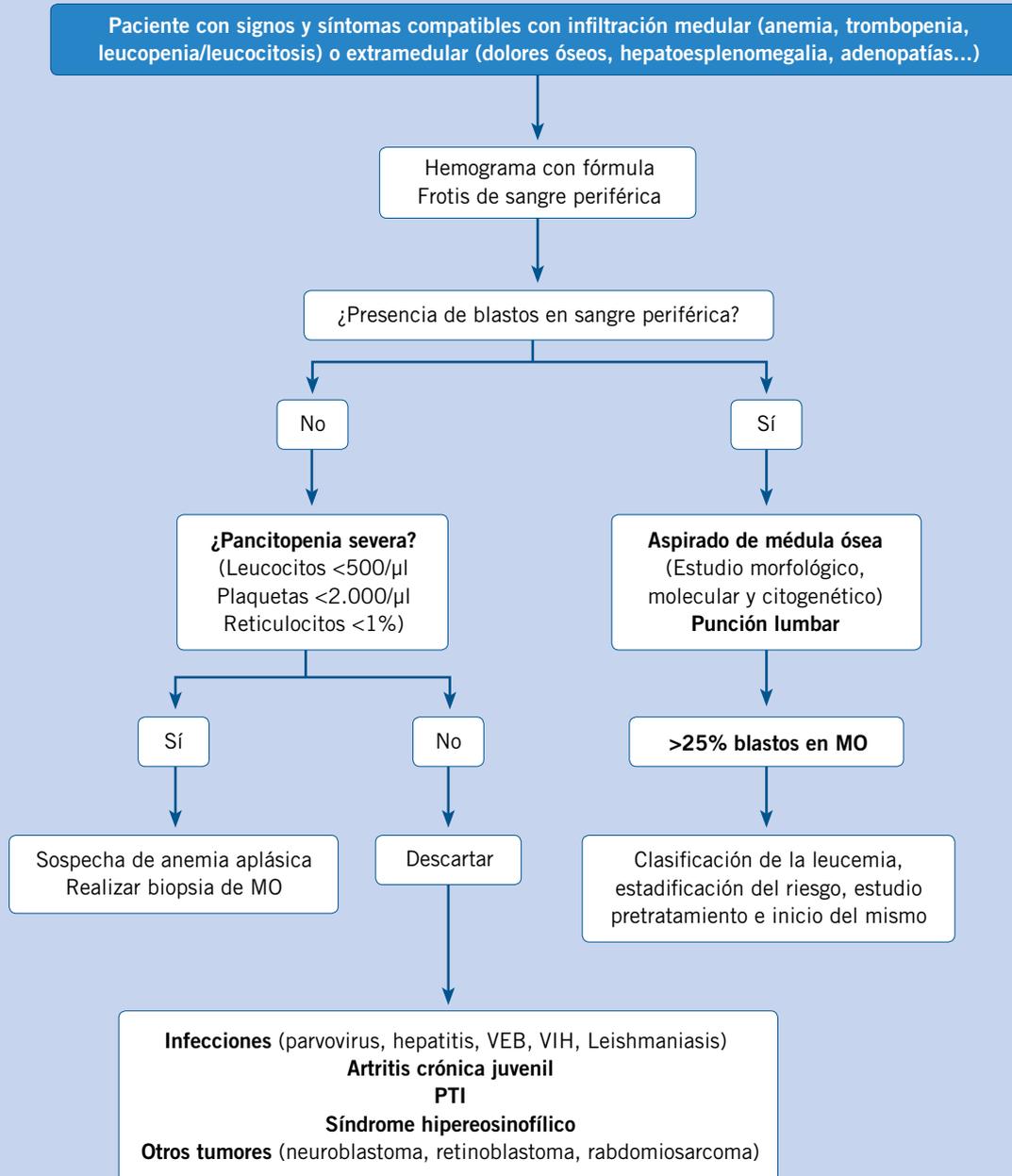


Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Algoritmo



MO: médula ósea; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; VEB: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda

17. ¿CUÁL de las siguientes enfermedades incluiría en el diagnóstico diferencial de un paciente con sospecha de LLA?
- Artritis crónica juvenil.
 - Anemia aplásica.
 - Púrpura trombocitopénica idiopática.
 - Mononucleosis infecciosa.
 - Incluiría todas las anteriores.
18. ¿CUÁL es la técnica de elección para el diagnóstico de las leucemias agudas?
- El aspirado de médula ósea.
 - El hemograma con extensión periférica.
 - La biopsia de médula ósea.
 - La radiografía de tórax.
 - La resonancia nuclear magnética del fémur.
19. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones cree usted que es FALSA?
- La LLA es la enfermedad maligna más frecuente en la edad pediátrica.
 - Todavía no se conoce la causa de la mayoría de las LLA.
 - La mayor tasa de curaciones en los últimos años se debe a la utilización de tratamientos dirigidos a los distintos grupos de riesgo.
 - Todas las leucemias agudas se tratan de la misma forma.
 - Las LLA son más frecuentes que las leucemias mieloblásticas agudas.
20. ¿CUÁNTO dura como mínimo el tratamiento de una LLA?
- 2 años.
 - 2 semanas.
 - 2 meses.
 - 2 días.
 - 6 años.
21. ¿QUÉ fármaco se utiliza junto a la quimioterapia en las LLA Philadelphia positivas t(9;22)?
- Imatinib.
 - Robatumumab.
 - Ácido trans-retinoico (ATRA).
 - Bortezomib.
 - Ácido cis-retinoico.
22. ¿QUÉ diagnóstico diferencial incluiría en el hallazgo de los dolores osteoarticulares acompañados con fiebre en esta paciente?
- Leucemia linfoblástica aguda.
 - Artritis crónica juvenil.
 - Osteomielitis multifocal.
 - Lupus eritematoso sistémico.
 - Todas las anteriores.
23. ¿QUÉ tipo de leucemia sospecharía como primera opción en esta paciente de 4 años?
- Leucemia aguda mieloblástica.
 - Leucemia mieloide crónica.
 - Leucemia aguda linfoblástica de estirpe celular B.
 - Leucemia aguda linfoblástica de estirpe celular T.
 - Leucemia linfática crónica.
24. En relación a la leucemia linfoblástica aguda de nuestra paciente, indique la respuesta FALSA:
- La t(12;21) aparece en el 25% de las LLA pre-B y confiere buen pronóstico.
 - El número de leucocitos al diagnóstico es un factor pronóstico.
 - El tratamiento de este tipo de LLA tiene una duración mínima de 2 años.
 - La mayoría de los pacientes con este tipo de leucemias precisan de un trasplante de progenitores hematopoyéticos para su curación.
 - La tasa de curación de estos pacientes es mayor del 80%.