

Baja incidencia de LLA-T: una característica de la población boliviana

Josué Mamani
Teddy Quispe
Gina Torres
Rosario Peñaloza
Ariel Amaru
Heriberto Cuevas
Ricardo Amaru

RESUMEN

Antecedentes: entre las leucemias linfoblásticas agudas, el subtipo T (LLA-T) tiene frecuencia aproximada de 15 a 25% en niños y en adultos; sin embargo, muchos estudios reportan que esta incidencia difiere en los diversos países y grupos étnicos.

Objetivo: analizar la frecuencia de la leucemia linfoblástica aguda subtipo T en niños y adultos diagnosticados en Bolivia.

Material y método: estudio retrospectivo que incluyó a pacientes nacidos y residentes en distintos departamentos de Bolivia. Los diagnósticos se realizaron mediante el estudio morfológico de sangre periférica y médula ósea, así como por estudio inmunofenotípico por citometría de flujo.

Resultados: se estudiaron 872 casos de leucemia linfoblástica aguda, de los que 618 eran niños y 254 adultos, todos provenientes de distintos centros de salud de Bolivia. La leucemia linfoblástica aguda-B representó 94.5% y la leucemia linfoblástica aguda-T, 5.5%. En los casos pediátricos, la leucemia linfoblástica aguda-B representó 94%, mientras que la leucemia linfoblástica aguda-T, 6%. En los adultos, la leucemia linfoblástica aguda-B representó 96% y la leucemia linfoblástica aguda-T, 4%. Asimismo, se evidenciaron las diferencias entre las regiones de Bolivia: la leucemia linfoblástica aguda-T en los llanos fue de 7%; en los valles, de 6% y en el altiplano, de 2%.

Conclusiones: en Bolivia, la leucemia linfoblástica aguda-T representa 5.5% del total de casos de leucemia linfoblástica aguda; esto es similar a lo reportado en población japonesa (4 a 10%), pero inferior en comparación con los datos reportados en otros grupos poblacionales.

Palabras claves: leucemia linfoblástica aguda T, epidemiología.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia. Programa La UMSA contra el cáncer, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

T-cell acute lymphoblastic leukemia is infrequent in Bolivia

ABSTRACT

Background: T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) accounts for approximately 15% and 25% in childhood and adult cases, respectively; but several studies reported that the incidence of T-ALL differs by countries and ethnic groups.

Objective: To analyze the frequency of T-ALL diagnosis of children and adults in Bolivia.

Recibido: 18 de junio 2015

Aceptado: 10 de septiembre 2015

Correspondencia: Dr. Ricardo Amaru
amaru.ricardo@icloud.com

Este artículo debe citarse como
Mamani J, Quispe T, Torres G, Peñaloza R y col. Baja incidencia de LLA-T: una característica de la población boliviana. Rev Hematol Mex 2015;16:288-293.

Patients and method: A retrospective study was done including born and living patients from different cities of Bolivia. Diagnoses were conducted by morphological study of peripheral blood and bone marrow; and the immunophenotypic study was performed by flow cytometry.

Results: There were studied 872 cases, 618 pediatric (71%) and 254 adults (29%) from different health centers of Bolivia. The general distribution of B-ALL was 94.5% and T-ALL 5.5% of all cases. In pediatric cases, B-lineage leukemias were 94% (581 cases), while T-ALL accounted for 6% (37 cases). In adult cases, it was observed that 96% (243 cases) were B-lineage, and T-ALL type represented only 4% (11 cases). Likewise, differences among Bolivian regions were reflected: lowland region 7%, valley 6% and plateau 2%.

Conclusions: In Bolivia, T-ALL represents 5.5% of ALL cases, which is similar to the Japanese population (4 to 10%) but lower compared to those reported in other populations.

Key words: T-cell-acute lymphoblastic leukemia, epidemiology.

ANTECEDENTES

La leucemia linfoblástica aguda-T es una enfermedad oncohematológica caracterizada por la proliferación clonal de linfocitos T; su manifestación clínica puede incluir hiperleucocitosis, existencia de masa mediastinal derivada del timo, infiltrado del sistema nervioso central y daño extramedular en los ganglios linfáticos.^{1,2} Aparece con frecuencia aproximada de 15 a 25% en niños y adultos;³⁻⁷ además, es más común en adultos que en niños. La leucemia linfoblástica aguda-T se asocia con mal pronóstico; sin embargo, en años recientes el tratamiento poliquimioterápico intensivo adaptado al grupo de riesgo ha mejorado las tasas de curación hasta 70% en niños y 40% en adultos.⁸

La variación geográfica de la frecuencia de manifestación y las características clínicas de las leucemias linfoblásticas están reportadas en varios estudios en todo el mundo.⁹⁻¹² La incidencia de los subtipos de leucemia linfoblástica aguda es heterogénea y difiere en diversos países y

grupos étnicos.¹³⁻¹⁵ Este estudio analizó la distribución de la leucemia linfoblástica aguda-T en niños y adultos de diversas regiones de Bolivia.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo realizado desde enero de 2009 a septiembre de 2015. Se analizaron 618 muestras de pacientes pediátricos (menores de 18 años) y 254 muestras de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Los datos epidemiológicos se recopilaron de las hojas de solicitud debidamente requisitadas. Las muestras se estudiaron en la Unidad de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés, en La Paz, Bolivia.

Estudios de laboratorio

Los estudios oncohematológicos se realizaron de acuerdo con los protocolos establecidos. Los análisis fueron de sangre venosa periférica y aspirado de médula ósea, obtenidos

en tubos Vacutainer® con ácido etildiamino-tetraacético.

El estudio morfológico de sangre venosa periférica y aspirado de médula ósea se realizó mediante tinción de May-Grünwald-Giemsa y la inmunotipificación por citometría de flujo de tres colores (FACScan, Becton Dickinson) con paneles recomendados por diferentes grupos de estudio.¹⁶⁻²⁴

Análisis estadístico

Se utilizaron estadígrafos descriptivos, como números absolutos y porcentajes, para establecer la frecuencia de las variables sociodemográficas (edad, sexo y procedencia). Los datos se analizaron mediante los programas SPSS 23.0 y Excel 2013.

RESULTADOS

Se estudiaron 618 muestras de niños y 254 de adultos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, provenientes de distintos centros de salud de los departamentos de Bolivia. Los pacientes estudiados (872), con límites de edad de un mes a 83 años, tuvieron promedio de edad de 17 años. Los casos pediátricos representaron 71%, con un pico de manifestación a los cinco años de edad; mientras que los casos de adultos constituyeron 29%, con un pico de manifestación de 19 a 29 años (Cuadro 1). Las leucemias linfoblásticas agudas-T fueron más frecuentes en el sexo masculino; mientras que en las leucemias linfoblásticas agudas-B no se observaron diferencias significativas (Figuras 1 y 2).

El porcentaje de distribución general de la leucemia linfoblástica aguda-B fue de 94.5%, mientras que la leucemia linfoblástica aguda-T constituyó 5.5% del total de los casos diagnosticados. En los casos pediátricos, las leucemias de linaje B representaron 94% (n=581) y la leucemia linfoblástica aguda-B común fue la más frecuente; en

contraste, las leucemias linfoblásticas agudas-T representaron 6% (n= 37); el subtipo más frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda-T cortical (Cuadro 2).

En los casos de los adultos se observó que 96% (n=243) correspondió al linaje B y el subtipo leucemia linfoblástica aguda-B común fue el más frecuente; el subtipo leucemia linfoblástica aguda-T representó 4.3% (n=11) y el subtipo leucemia linfoblástica aguda-T cortical fue el más frecuente (Cuadro 2).

En la distribución de casos de leucemia linfoblástica aguda-T de acuerdo con cada región, la zona del llano representó 7%; la zona del valle, 6% y la zona del altiplano, 2%. En la zona del altiplano, el departamento con mayor número de casos fue La Paz; en la zona del valle fue Cochabamba y en la zona del llano fue Santa Cruz (Cuadro 3).

DISCUSIÓN

En Bolivia, la incidencia de leucemia linfoblástica aguda es de un caso por cada 100,000 habitantes/año en adultos y de 2.7 casos por cada 100,000 habitantes/año en niños (estos datos están a la espera de su publicación por la Unidad de Biología Celular).

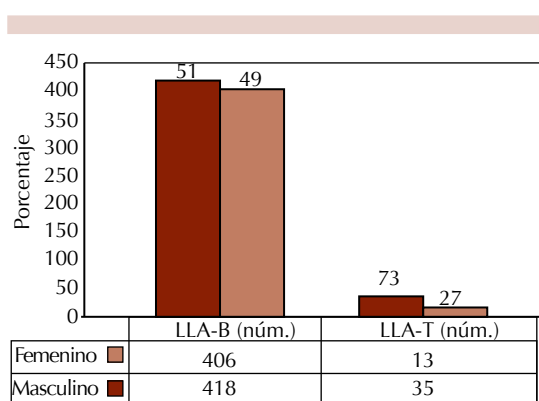
Nuestro trabajo reporta que el subtipo de leucemia linfoblástica aguda-T pediátrica constituye 6% y en adultos, 4.3%; en población general, éste subtipo representa 5.5%.

La frecuencia de la leucemia linfoblástica aguda-T en la población boliviana es inferior a lo reportado en otros estudios; por ejemplo, los caucásicos reportan 14.5%, los afroamericanos 26%, los asiáticos 19.5%, los hispanos 24%, los europeos 16%, los estadounidenses 29%, los brasileños 16%, los argentinos 15%, los egipcios 30%, los hindúes 20% y los pakistaníes 17.5%.

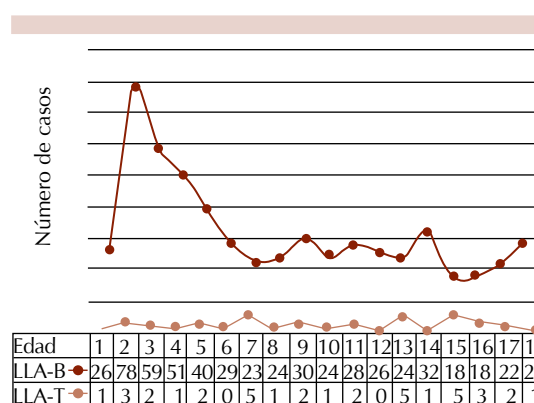
Cuadro 1. Características demográficas de la población con leucemia linfoblástica aguda en Bolivia

	Niños		Adultos		Total	
	Número	%	Número	%	Número	%
Sexo						
Masculino	336	54	117	46	453	53
Femenino	282	46	137	54	419	47
Total	618	71	254	29	872	100
Edad						
0 a 4	221	36				
5 a 9	156	25				
10 a 14	143	23				
15 a 18	98	16				
19 a 29			79	31		
30 a 39			44	17		
40 a 49			52	20.5		
50 a 59			47	18.5		
60 a 69			21	8		
70 a 79			9	4		
Mayor de 80			2	1		
Residencia						
La Paz	121	20	70	28	191	22
Oruro	23	4	18	7	41	5
Potosí	16	3	12	5	28	3
Cochabamba	126	20	52	20.5	178	20
Chuquisaca	17	3	10	4	27	3
Tarija	6	1	7	3	13	1.5
Santa Cruz	285	46	80	31.5	365	42
Beni	20	3	3	1	23	3
Pando	4	1	2	1	6	1

Fuente: Base de datos de la Unidad de Biología Celular. Periodo 2009-2015.

**Figura 1.** Distribución de leucemia linfoblástica aguda B y T según el género de los pacientes.

Fuente: Base de datos de la Unidad de Biología Celular. Periodo 2009-2015.

**Figura 2.** Distribución de leucemia linfoblástica aguda B y T en los pacientes pediátricos.

Fuente: Base de datos de la Unidad de Biología Celular. Periodo 2009-2015.

Cuadro 2. Distribución de los subtipos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños y adultos

Fenotipo	Niños (n=618)		Adultos (n=254)		Total (n=872)	
	Número	%	Número	%	Número	%
LLA-B	581	94	243	96	824	94.5
LLA-T	37	6	11	4	48	5.5
Total	618	100	254	100	872	100
Subtipos						
LLA-pro B	18	3	22	8.8	40	4.8
LLA-B común	554	89.7	207	81.5	761	87
LLA-pre B	9	1.5	9	3.5	18	2
LLA-B madura	0	0	5	2	5	0.6
LLA-pro T	2	0.3	1	0.4	3	0.3
LLA-T cortical	28	4.5	5	2	33	4
LLA-pre T	7	1	2	0.8	9	1
LLA-T madura	0	0	3	1	3	0.3

Fuente: Base de datos de la Unidad de Biología Celular. Periodo 2009-2015.

Cuadro 3. Distribución de los subtipos de leucemia linfoblástica aguda B y T según la procedencia de los pacientes

Fenotipo	Altiplano			Valle			Llano		
	La Paz	Oruro	Potosí	Cochabamba	Chuquisaca	Tarija	Santa Cruz	Beni	Pando
LLA-B común	168	39	26	153	25	11	311	22	6
LLA-pro B	9	1	2	10	0	0	17	1	0
LLA-pre B	6	0	0	3	0	0	9	0	0
LLA-B madura	3	0	0	2	0	0	0	0	0
Total n (%)	186 (23)	40 (5)	28 (3)	168 (20)	25 (3)	11 (1)	337 (41)	23 (3)	6 (1)
LLA-T cortical	4	1	0	4	0	0	24	0	0
LLA-pre T	1	0	0	4	1	0	3	0	0
LLA-pro T	0	0	0	1	1	0	1	0	0
LLA-T madura	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Total n (%)	5 (10.4)	1 (2.1)	0 (0)	10 (21)	2 (4.2)	2 (4.2)	28 (53.3)	0 (0)	0 (0)

Fuente: Base de datos de la Unidad de Biología Celular. Periodo 2009-2015.

Sin embargo, es similar a lo reportado en Japón, en donde la frecuencia es de 4 a 10%.^{14-17,25-30}

CONCLUSIONES

Es importante destacar la variación de la leucemia linfoblástica aguda-T en las diversas regiones de

Bolivia: zona de los llanos 7%, del valle 6% y del altiplano 2%. Probablemente esta variación refleja las diferencias socioculturales y la historia migracional de estas poblaciones; por ejemplo, los aborígenes que poblaron el altiplano boliviano tienen raíces asiáticas,³¹ por lo que se es necesario realizar estudios con mayor número de casos.

REFERENCIAS

1. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood* 2009;114:5136-5145.
2. Bazarbachi A, Suarez F, Fields P, Hermine O. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2011;118:1736-1745.
3. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008;371:1030-1043.
4. D'Angiò M, et al. Clinical features and outcome of SIL/TAL1-positive T-cell acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: a 10-year experience of the AIEOP group. *Haematologica* 2015;100:10-13.
5. Cavè H, Suciu S, Preudhomme C, Poppe B, et al. Clinical significance of HOX11L2 expression linked to t(5;14)(q35;q32), of HOX11 expression, and SIL-TAL fusion in childhood T-cell malignancies: results of EORTC studies 58881 and 58951. *Blood* 2004;103:442-450.
6. Conter V, Aricò M, Basso G, Biondi A, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:255-264.
7. Chiaretti S, Foà R. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2009;94:160-162.
8. Goldberg JM, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol* 2003;21:3616-3622.
9. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:534-543.
10. Fleming AF. Epidemiology of the leukaemias in Africa. *Leukemia Res* 1979;3:51-59.
11. Williams C.K, Folami AO, Laditan AA, Ukaejiofo EO. Childhood acute leukaemia in a tropical population. *Br J Cancer* 1982;46:89-94.
12. Greaves MF, Pegram SM, Chan LC. Collaborative group study of the epidemiology of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: background and first report. *Leukemia Res* 1985;9:715-733.
13. Greaves MF, Colman SM, Beard ME, Bradstock K, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic subtypes: second report of the collaborative group study. *Leukemia* 1993;7:27-34.
14. Fadoo Z, et al. Clinical features and induction outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in a lower/middle income population: A multi-institutional report from Pakistan. *Pediatr Blood Cancer* 2015;15:1002.
15. Ruano D, et al. Molecular and clinical prognostic factor in BFM-treated childhood acute lymphoblastic leukemia patients: a single institution series. *Haematologica* 2000;85:877-878.
16. Buckley JD, et al. Epidemiological characteristic of childhood acute lymphocytic leukemia: Análisis by immunophenotype. The Children Cancer Group. *Leukemia* 1994;8:1793.
17. Horibe K, et al. Prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia in Japan. Japan Association of Childhood Leukemia Study. *Int J Hematol* 2000;72:61-68.
18. Kalina T, Flores-Montero J, Van Dongen JJ, Orfao A, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia* 2012;26:1986-2010.
19. Verwer BJ, Terstappen LW. Automatic lineage assignment of acute leukemias by flow cytometry. *Cytometry* 1993;14:862-875.
20. Braylan RC. Flow cytometry is becoming an indispensable tool in leukemia diagnosis and classification. *Cancer Invest* 1997;15:382-383.
21. Jennings CD, Foon KA. Flow cytometry: recent advances in diagnosis and monitoring of leukemia. *Cancer Invest* 1997;15:384-399.
22. Del Vecchio L, et al. Recommended reporting format for flow cytometry diagnosis of acute leukemia. *Haematologica* 2004;89:594-598.
23. Basan R. L'ABC delle leucemia acute. *Ematologia pratica*, 2007.
24. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood* 2008;111:3941-3967.
25. Rego EM, et al. Characterization of acute lymphoblastic leukemia subtypes in Brazilian patients. *Leuk Res* 1996;20:349-355.
26. Callera F. Bilineal acute leukemia: a rare expression of common ALL markers and pre-T markers. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia On-line version*. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2005;27:1.
27. Sen L, et al. Acute lymphoblastic leukemia in Argentina. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;8:280-287.
28. Nina S, et al. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2003;15:2008-2014.
29. Rokaya H, et al. Bcl-2 expression and chromosomal abnormalities in childhood ALL. *Acad J Cancer Res* 2010;3:34-43.
30. Pui CH, et al. Results of therapy of acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *JAMA* 2003;290:2001-2007.
31. Reich D, et al. Reconstructing Native American population history. *Nature* 2012;488:370-374.