

Correlación entre la edad y la cifra de leucocitos al diagnóstico de leucemia aguda

Shelly Ramírez-Duarte,¹ Adrián Santoyo-Sánchez,² Juan Collazo-Jaloma,² Isabel Salinas-Meritú,¹ Ismael Díaz-Estrada,¹ Carlos Martínez-Murillo,² Christian Ramos-Peñaflie²

RESUMEN

Antecedentes: las leucemias agudas son la principal causa de muerte asociada con neoplasias hemato-oncológicas. Diversas variables afectan su pronóstico de forma individual; la edad y la cifra de leucocitos son las de mayor trascendencia.

Objetivo: establecer una correlación entre la edad y la cifra de leucocitos como dos de las principales variables pronósticas, bajo la hipótesis de que a mayor edad mayor cifra de leucocitos al diagnóstico.

Material y método: estudio transversal y observacional efectuado en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda atendidos en el Hospital General de México y el Hospital General de Cuautitlán entre los años 2006 a 2012. Se efectuó análisis de correlación de Pearson y regresión lineal entre las variables edad y cuenta de leucocitos. Se aplicó prueba de T de Student para diferencias de medias de leucocitos entre leucemia mieloide y linfoide.

Resultados: se estudiaron 441 pacientes, la mayoría con leucemia linfoblástica aguda ($n = 279$; 63%) , leucemia mielomonoblástica aguda ($n = 65$; 14.7%) y leucemia mieloide aguda con maduración ($n = 44$, 10%). La mediana de leucocitos al diagnóstico fue de $44 \times 10^3/\text{mCL}$ ($3.1 - 682 \times 10^3/\text{mCL}$). Se encontró una diferencia significativa entre las medias de leucocitos al diagnóstico entre ambas leucemias $105.08 \times 10^3/\text{mCL}$ versus $72.51 \times 10^3/\text{mCL}$, $p=0.009$, 95% IC [límites 8.26 y 56.88]. Al realizar el análisis de correlación de Pearson no se encontró una correlación significativa ($p=0.925$, 95%IC). Las R^2 de la regresión fueron de 0.005 y 0.000 para leucemia linfoblástica y leucemia mieloblástica, respectivamente, sin una relación específica.

Conclusión: la edad y la cifra de leucocitos son variables sin correlación. La distribución de los tipos de leucemia en cuanto a la edad es semejante a otras series; la hiperleucocitosis es la manifestación más frecuente al diagnóstico.

Palabras clave: leucemia, edad, leucocitos

ABSTRACT

Background: Acute leukemia is the most common cause of cancer-related death. Many variables impact on the prognosis, but age and white blood count are the most important.

Material and methods: Cross-sectional study conducted in patients with diagnosis of acute leukemia in the Hospital General de México and the Hospital General de Cuautitlán between 2006 -2012. Statistical Analysis. Pearson correlation test and lineal regression between age and White blood count at the diagnosis. T- test for the mean difference between White blood count of acute lymphoid and acute myeloid leukemia.

Results: 441 were studied, mostly acute lymphoblastic leukemia ($N=279, 63.3\%$) followed by acute myelomonoblastic leukemia ($n=65, 14.7\%$) and acute myeloid leukemia with maturation. ($n=44, 10\%$). The median white blood cell count at the diagnosis was $44 \times 10^3/\text{mCL}$ ($3.1 - 682 \times 10^3/\text{mCL}$). There were differences between the median white blood cell count at the diagnosis between both leukemias ($105.08 \times 10^3/\text{mCL}$ versus $72.51 \times 10^3/\text{mCL}$, $p=0.009$, 95% IC [range 8.26- 56.88]). There was no significant difference in the Pearson correlation test ($p=0.925, 95\%IC$). The R square of the linear regression was 0.005 and 0.000 for acute lymphoblastic leukemia and acute myeloblastic leukemia respectively, with no specific relationship.

Conclusion: Age and White blood count are uncorrelated independent variables. The distribution of the different types of leukemia according to age is the same as other series, hyperleukocytosis is the most common manifestation of acute leukemia.

Key words: Leukemia, age, white blood cell count

Recibido: noviembre 2012. Aceptado: diciembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Ramírez-Duarte S, Santoyo-Sánchez A, Collazo-Jaloma J, Salinas-Meritú I, Díaz-Estrada I, y col. Correlación entre la edad y la cifra de leucocitos al diagnóstico de leucemia aguda. Rev Hematol Mex 2013;14:9-14.

¹ Departamento de Pediatría, Hospital General de Cuautitlán, Instituto de Salud del Estado de México.
² Servicio de Hematología, Hospital General de México. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

Correspondencia: Dr. Christian Omar Ramos Peñaflie. Camino a Chapultepec 2 C Cofradía de San Miguel, Cuautitlán Izcalli 54715 Estado de México. Correo electrónico: leukemiaCHOP@hotmail.com

En México, las leucemias agudas son la principal causa de muerte asociada con cáncer.¹ De forma general, acorde con la Organización Mundial de la Salud, se dividen en leucemias de precursores linfoides y mieloídes.² En estas últimas, la principal clasificación se basa en una serie de alteraciones citogenéticas específicas [t(8;21)(q22;q22): RUNX1-RUNXIT1, inv (16)(p13.1q22) , t(15;17)(q22;q12), principalmente] y características morfológicas particulares, fundamentadas en la clasificación Franco-Américo-Británica (FAB).^{3,4} De forma general, la leucemia linfoblástica aguda (IIa) es la leucemia aguda más frecuente en la infancia y adolescencia, mientras que la leucemia mieloíde aguda es más frecuente durante la adultez y, en especial, en adultos mayores.⁵ A pesar de los avances en la biología molecular y el descubrimiento de diversas alteraciones citogenéticas aisladas o recurrentes, la edad sigue siendo la principal variable pronóstica individual en pacientes con leucemia linfoblástica y mieloblástica.⁶ La cuenta de leucocitos al diagnóstico es otra variable pronóstica a considerar, en situaciones de hiperleucocitosis (cifras casi siempre mayores de 100 x 10³/mcL) pueden condicionar complicaciones como: leuco-estasis, síndrome de lisis tumoral y coagulación intravascular diseminada.⁷ Sólo entre 5 a 30% de las leucemias agudas se manifiestan con hiperleucocitosis, situación que puede convertirse en una urgencia hematológica.⁸ La insuficiencia respiratoria, la hemorragia intracraneal y las anomalías metabólicas son los principales factores asociados con la mortalidad.⁹ De acuerdo con la edad y la cifra de leucocitos como dos de las principales variables pronósticas, el objetivo de este estudio fue establecer una correlación entre ambas, bajo la hipótesis de que a mayor edad mayor cifra de leucocitos al diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal y observacional efectuado en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda atendidos en el departamento de Hematología del Hospital General de México con diagnóstico morfológico y biometría hemática. Se consideró la cuenta de leucocitos al diagnóstico como la cifra utilizada para el análisis. Todos los pacientes tenían consentimiento informado de la institución para la realización del procedimiento e internamiento.

Criterios diagnósticos

Para la clasificación de la leucemia mieloide aguda se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (Cuadro 1), considerando en ambas los hallazgos morfológicos establecidos por la Asociación Franco-Américo-Británica teñidas con Wright-Giemsa y corroborado mediante inmunofenotipo.¹⁰

Análisis estadístico

Se utilizó el software estadístico SPSS versión 20.0. Al inicio se recurrió a la estadística descriptiva para la cifra de leucocitos al diagnóstico y la edad. La cuenta de leucocitos se transformó a logaritmo 10 para disminuir la varianza. La frecuencia se estimó en porcentaje de las diferentes variedades morfológicas, en distintos subgrupos de edad, divididos en intervalos de 10 años entre cada uno. Como segundo análisis se efectuó uno de correlación entre la edad y la cuenta de leucocitos en general y para cada una de las variantes de leucemia aguda (linfoblástica o mieloblástica). Se consideró correlación significativa a un valor menor o igual a 0.05 (95% intervalo de confianza) y regresión lineal a la función:

$$Y = a + bX$$

Cuadro 1. Clasificación de neoplasias mieloídes y leucemias agudas

LMA y neoplasias relacionadas
LMA con anomalías genéticas recurrentes
LMA con t(8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
LMA con inv (16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22): CBFB-MYH11
LPA con t (15;17) (q22;q12): PML-RAR α
LMA con t(9;11) (p22;q23): MLL3-MLL
LMA con t(6;9) (p23;q34): DEK-NUP214
LMA con inv (3)(q21q26.2) o t (3;3)(q21;q26.2): RPN1-EVNI1
LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13)RBM15-MKL1
LMA con cambios relacionados con mielodisplasia
LMA relacionada con el tratamiento antineoplásico
LMA sin alteraciones genéticas específicas
LMA con mínima diferenciación (M0)
LMA sin maduración (M1)
LMA con maduración (M2)
Leucemia mielomonocítica aguda (M4)
Leucemia monoblástica/monocítica aguda (M5)
Leucemia eritroide aguda (M6)
Leucemia megacarioblástica aguda (M7)
Leucemia basofílica aguda
Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide
Neoplasias mieloproliferativas asociadas con síndrome de Down

Mientras más se acerque el valor de R a 1 se considerará que existe mayor poder explicativo entre la edad y la cifra de leucocitos.

La diferencia de medias de la cifra de leucocitos entre la leucemia mieloblástica y linfoblástica se realizó mediante una prueba T.

RESULTADOS

Se analizaron 441 extendidos de médula ósea con diagnóstico de leucemia aguda de junio de 2006 a julio de 2012, todos con su respectivo registro de biometría hemática. El principal diagnóstico registrado fue leucemia linfoblástica aguda ($n= 279$, 63.3%) (Figura 1), seguido de la leucemia mieloide aguda subtipo mielomonoblástica (M4) ($n= 65$, 14.7%) y leucemia mieloide aguda subtipo con diferenciación (M2) ($n=44$, 10%). Los subtipos menos frecuentes fueron la eritroleucemia (M6) y la leucemia megacariocítica (M7) (1.4 y 0.7%, respectivamente). La frecuencia de las variedades mieloide y linfoide acorde con los grupos de edad se describe en el Cuadro 2.

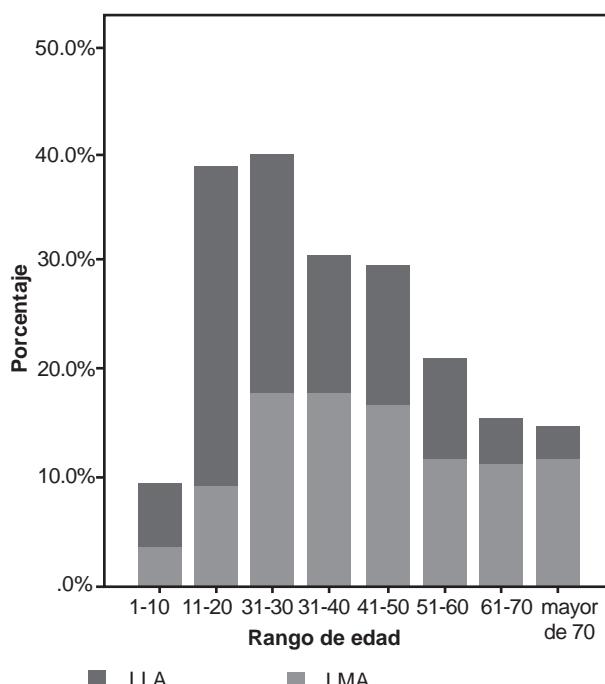


Figura 1. Distribución en porcentaje de los tipos de leucemia acorde con la edad.

Cifra de leucocitos al diagnóstico

La mediana global de leucocitos fue de $44 \times 10^3/\text{mCL}$ (límites 3.1 y $682.40 \times 10^3/\text{mCL}$). La mediana para leucemia linfoblástica aguda fue de $54 \times 10^3/\text{mCL}$ (límites 4.0 y $682 \times 10^3/\text{mCL}$) y $72.5 \times 10^3/\text{mCL}$ para leucemia mieloblástica aguda (límites 3.1 y $677 \times 10^3/\text{mCL}$). La cifra de leucocitos en logaritmo acorde con cada uno de los tipos de leucemia se describe en el Cuadro 3. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de cifra de leucocitos al diagnóstico entre leucemias linfoblásticas y mieloblásticas [$105.08 \times 10^3/\text{mCL}$ versus $72.51 \times 10^3/\text{mCL}$, $p=0.009$, 95% IC (rango 8.26- 56.88)]. La cifra de leucocitos al diagnóstico más frecuente fue la mayor de $30 \times 10^3/\text{mCL}$ (61%), seguida de cifras entre 11.6 y $30 \times 10^3/\text{mCL}$ (23.8%). Sólo un porcentaje mínimo ($n= 3$) tuvo cifras inferiores a $4.5 \times 10^3/\text{mCL}$. En el análisis final no existieron diferencias entre el porcentaje de pacientes con cifras superiores a $30 \times 10^3/\text{mCL}$ entre las leucemias linfoblásticas y mieloblásticas (65.1 versus 54.7%).

Correlación entre la cifra de leucocitos y la edad

Para el análisis y con la finalidad de disminuir la varianza se transformó la cifra de leucocitos a logaritmo base 10. Al realizar la prueba de correlación de Pearson no se logró establecer un valor estadísticamente significativo ($p=0.925$, 95%IC). Al realizar el modelo de regresión entre la cifra de leucocitos y la edad se obtuvo un valor de R^2 de 0.000. Al rehacer el modelo para cada uno de los tipos de leucemia se obtuvieron valores de R^2 de 0.05 y 0.000 para leucemia linfoblástica y mieloblástica, respectivamente. Las Figura 2 y 3 describen, en un diagrama de dispersión de puntos, la nula correlación entre la cifra de leucocitos y la edad entre los dos tipos de leucemia (R^2 lineal = 1.996E-5).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El objetivo de este estudio fue establecer una correlación entre dos de las principales variables pronósticas clínicas. Al inicio, la frecuencia de los diferentes subtipos fue semejante a lo reportado por otros autores. En Latinoamérica, Rego y colaboradores describieron, en su reporte de leucemia linfoblástica aguda, un pico de aparición entre los 2-8 años de edad, mientras que para leucemia mieloide aguda los tipos más frecuentes fueron el M-4 y

Cuadro 2. Frecuencia en porcentaje (%) de los diferentes subtipos de leucemia aguda acorde con la clasificación FAB

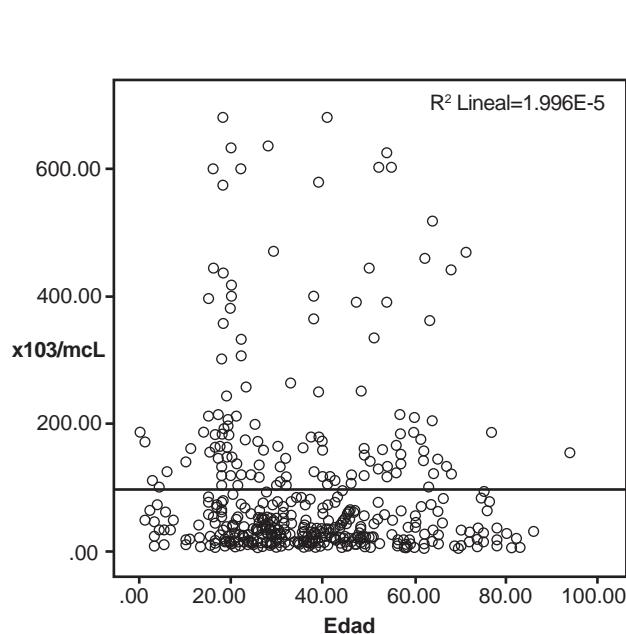
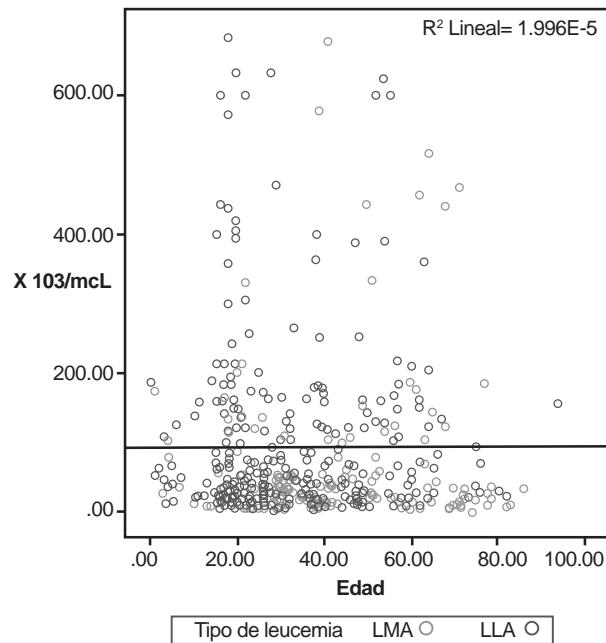
		Edad								Total
		1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	mayor de 70	
LAL	Recuento	16	83	62	36	36	26	12	8	279
	% del total	72.7%	84.7%	68.1%	55.4%	57.1%	57.8%	40.0%	29.6%	63.3%
LAM1	Recuento	0	2	1	2	1	2	0	2	10
	%	0.0%	2.0%	1.1%	3.1%	1.6%	4.4%	0.0%	7.4%	2.3%
LAM2	% del total	0.0%	0.5%	0.2%	0.5%	0.2%	0.5%	0.0%	0.5%	2.3%
	Recuento	1	3	6	8	7	4	8	7	44
LAM3	%	4.5%	3.1%	6.6%	12.3%	11.1%	8.9%	26.7%	25.9%	10.0%
	% del total	0.2%	0.7%	1.4%	1.8%	1.6%	0.9%	1.8%	1.6%	10.0%
LAM4	Recuento	1	2	14	5	5	4	1	2	34
	%	4.5%	2.0%	15.4%	7.7%	7.9%	8.9%	3.3%	7.4%	7.7%
LAM5	% del total	0.2%	0.5%	3.2%	1.1%	1.1%	0.9%	0.2%	0.5%	7.7%
	Recuento	4	8	8	13	13	7	9	3	65
LAM6	%	18.2%	8.2%	8.8%	20.0%	20.6%	15.6%	30.0%	11.1%	14.7%
	% del total	0.9%	1.8%	1.8%	2.9%	2.9%	1.6%	2.0%	0.7%	14.7%
Total	Recuento	0	0	0	1	1	1	0	3	6
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	% del total	5.0%	22.2%	20.6%	14.7%	14.3%	10.2%	6.8%	6.1%	100.0%

M-2.¹¹ Variantes como el subtipo M-6 y M-7 fueron las menos frecuentes.¹² A diferencia de lo esperado, 61% de los pacientes tuvo cifras superiores a 30 x 10³/mCL al diagnóstico, sin diferencias significativas en frecuencias (65.1 vs 54.7%). Por lo que se refiere a la estratificación de la cifra de leucocitos, el protocolo GIMEMA ALL 0288 para leucemia linfoblástica aguda mostró que 74% de los pacientes tuvo cifras iguales o menores a 50 x 10³/mCL, 12% cifras entre 50 y 100 x 10³/mCL y 14% cifras mayores de 100 x 10³/mCL.¹³ Al recodificar la variable de leucocitos a estos parámetros, nuestra cohorte mostró mayor distribución en pacientes con cifras superiores a 100 x 10³/mCL (34.8%). Esto, finalmente, obliga a reflexionar acerca del diseño de los esquemas de tratamiento porque un porcentaje nada despreciable de pacientes inicia con cifras superiores a 100x 10³/mCL obligándonos a intensificar estrategias como la profilaxis al sistema nervioso central. La edad, sin duda, es una de las principales variables que por si sola afecta el pronóstico debido a los ajustes en las

estrategias de quimioterapia (dosis altas de citarabina, daunorrubicina) a pacientes con leucemia mieloblástica aguda por debajo de los 50 años que han mostrado aumento de la supervivencia.¹⁴ En la leucemia linfoblástica aguda la cifra de leucocitos permite también estratificar a los pacientes en diversos tipos de riesgo. En niños, las cifras al diagnóstico mayores de 50 x 10³/mCL implican un riesgo alto de recaída,¹⁵ a diferencia de los adultos en donde cifras mayores de 30 x 10³/mCL implican un pronóstico adverso.¹⁶ Debido a que estas dos variables son de alto impacto en el pronóstico de los pacientes se formuló la hipótesis con base en dos afirmaciones: 1) una relación lineal directa entre la edad y el incremento en la cifra de leucocitos al diagnóstico debido a la aparición sucesiva de diversas alteraciones citogenéticas específicas, como el cromosoma Philadelphia [t(9;22)(q34;q22)], que tiene una prevalencia muy baja durante la infancia y alcanza frecuencias incluso de 30 a 50% de todas las alteraciones citogenéticas en la edad adulta.^{17,18} 2) Una relación lineal

Cuadro 3. Cifra de leucocitos al diagnóstico acorde con el tipo de leucemia

		0-4.5	4.6 - 11.5	X 103/mcL 11.6 - 50	51- 100	>101	Total
LAL	Recuento	2	34	98	48	97	279
	% del total	66.7%	54.8%	56.6%	66.7%	74.0%	63.3%
LAM1	Recuento	0	2	4	0	4	10
	% del total	0.0%	3.2%	2.3%	0.0%	3.1%	2.3%
LAM2	Recuento	0	11	20	7	6	44
	% del total	0.0%	17.7%	11.6%	9.7%	4.6%	10.0%
LAM3	Recuento	1	5	17	7	4	34
	% del total	33.3%	8.1%	9.8%	9.7%	3.1%	7.7%
LAM4	Recuento	0	8	27	10	20	65
	% del total	0.0%	12.9%	15.6%	13.9%	15.3%	14.7%
LAM5	Recuento	0	1	5	0	0	6
	% del total	0.0%	1.6%	2.9%	0.0%	0.0%	1.4%
LAM6	Recuento	0	1	2	0	0	3
	% del total	0.0%	1.6%	1.2%	0.0%	0.0%	0.7%
Total	Recuento	3	62	173	72	131	441
	% del total	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
		0.7%	14.1%	39.2%	16.3%	29.7%	100.0%

**Figura 2.** Regresión lineal entre la cifra de leucocitos al diagnóstico y edad.**Figura 3.** Relación lineal entre la cifra de leucocitos, edad y los dos tipos de leucemia.

inversa entre la edad y la cifra de leucocitos, con base en la teoría de la inmunosenescencia (a mayor edad menor cuenta de leucocitos al diagnóstico). Esta teoría sugiere que la función y número de células hematopoyéticas disminuyen con la edad,¹⁹ situación que se ve reflejada en los órganos hematopoyéticos secundarios que afectan la inmunidad celular y humoral.²⁰ Por último, al realizar el análisis de correlación no se encontró ningún tipo de relación directa entre ambas variables, lo que nos obliga a pensar que existe otra serie de factores en la célula tumoral y en el microambiente que condiciona la leucopenia o hiperleucocitosis al diagnóstico. En conclusión, las leucemias agudas son neoplasias con un espectro biológico muy amplio en el que se encuentran diversos factores clínicos, biológicos y una gran serie de alteraciones moleculares específicas que repercuten directamente en el pronóstico

REFERENCIAS

1. Tirado-Gómez L, Mohar-Betancourt A. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas. *Cancerología* 2007;2):109-120.
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019-5039.
3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood Journal* 2009;114:937-951.
4. Arber DA. Realistic pathologic classification of acute myeloid leukemias. *Am J Clin Pathol* 2001;115:552-560.
5. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012;119:34-43.
6. Ganzel C, Rowe JM. Prognostic factors in adult acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25:1163-1187.
7. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management. *Blood Rev* 2012;26:117-122.
8. Majhail NS, Lichtin AE. Acute leukemia with a very high leukocyte count: confronting a medical emergency. *Cleve Clin J Med* 2004;71:633-637.
9. Porcu P, Farag S, Marcucci G, Cataland SR, Kennedy MS, Bissell M. Leukocyto reduction for acute leukemia. *Ther Apher* 2002;6:15-23.
10. Creutzig U, Ritter J, Ludwig WD, Harbott J, Löfller H, Schellong G. [Classification of AML by morphologic, immunologic and cytogenetic criteria. Review with reference to subtypes in the AML-BFM-87 study. *Klin Pediatr* 1993;205:272-280.
11. Rego MF, Pinheiro GS, Metze K, Lorand-Metze I. Acute leukemias in Piauí: comparison with features observed in other regions of Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:331-337.
12. Callera F, Mulin CC, Rosa ES, Melo DB, Melo CM. High prevalence of morphological subtype FAB M1 in adults with de novo acute myeloid leukemia in São José dos Campos, São Paulo. *Sao Paulo Med J* 2006;124:45-47.
13. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioriton G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002;99:863-871.
14. Roboz GJ. Novel approaches to the treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:43-50.
15. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29(5):551-565.
16. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005;106:3760-3767.
17. Thomas D. Childhood Philadelphia-chromosome-positive B-lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2012;13:860-862.
18. Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P, Ballen KK, Bellam N, et al. Acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(7):858-914.
19. Van Zant G, Liang Y. Concise review: hematopoietic stem cell aging, life span, and transplantation. *Stem Cells Transl Med* 2012;1(9):651-657.
20. Pawelec G. Hallmarks of human "immunosenescence": adaptation or dysregulation? *Immun Ageing* 2012;9(1):15.