

Leucemia linfoblástica aguda CD10 (calla) negativo. Grupo de mal pronóstico.

Luigi De Salvo, Zaida Plumacher, Mariela Ríos, Esmeira Romero, Jesús Weir, Oswaldo Gómez, D. Salas.

Instituto Hematológico de Occidente, Banco de Sangre del Estado Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Palabras claves: LLA, CD10, (calla) Negativo.

Resumen. Se describen por primera vez en Venezuela 8 casos de LLA, CD10 Negativo, Dr y CD19 positivo encontrados en un estudio de 188 casos de LLA, realizado entre 1985 y 1990. La negatividad de CD10 indica indiferenciación celular y es de mal pronóstico. La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 2 y 30 años, con un promedio de 11 años. La relación masculino - femenino fue 5/3. Todos los casos presentaron adenomegalias y hepatomegalia. Con excepción de un caso con leucopenia, el conteo de glóbulos blancos fue siempre mayor de 30.000/dl. En cuatro pacientes se practicó estudio cromosómico con resultado de hiperdiploidia. Se enfatiza la importancia de la Inmunología y la Genética en los síndromes linfoproliferativos para el estudio de grupos de mal pronóstico.

Recibido: 01-07-92. Aceptado: 09-03-93.

INTRODUCCIÓN

Al principio de los años 80, la Inmunología permitió clasificar la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en cuatro subgrupos: LLA indiferenciada; LLA no B no T; LLA-B y LLA-T.

El tipo T era definido por la característica de las células blásticas de formar rosetas con glóbulos rojos de carnero, llamadas rosetas E (RE). El sub-tipo B, por presentar la

célula, inmunoglobulina tipo IgM, en su superficie. Sin embargo, estos dos sub-tipos de leucosis B y T, representaban la minoría de los casos de leucemia.

Alrededor del 80% de los pacientes eran No B - No T y dentro de este gran sub-grupo, el 70% de leucosis en niños y el 50% en el adulto eran clasificados como LLA común o calla positiva. Con el advenimiento de los hibridomas, la clasificación se torna más precisa y la llamada LLA

no B - no T, tiende a desaparecer, debido a que estamos en capacidad de reconocer los diferentes estadios de maduración de la línea B así como la T, a partir del stem-cell. Ahora sabemos que la mayoría de las leucemias linfocítica aguda (LLA) se encuentra en los estadios temprano de maduración de la célula B, así como la LLA-T es considerado como célula pre-tímica o tímica temprana (5, 6, 9, 10).

El estudio rutinario de inmunofenotipo de todos los casos de leucosis, al relacionarlo con la clínica que presenta el paciente, así como el estudio citogenético han permitido reconocer diferentes factores pronóstico que influyen en la supervivencia y curación del paciente. En el presente trabajo se reportan 8 casos de LLA Calla Negativo (CD10 negativo) de un total de 188 pacientes con LLA. La supervivencia global de los 8 pacientes fue corta y la respuesta al tratamiento muy pobre. Sin embargo en los pocos casos donde se estudiaron cromosomas todos presentaron hiperdiploidia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Desde enero de 1985, hasta diciembre de 1990, fueron diagnosticados 188 pacientes con LLA, en el Instituto Hematológico de Occidente Maracaibo-Estado Zulia. El tratamiento en cada caso fue relacionado al tipo inmunológico de LLA, a las características clínicas al momento del diagnóstico como edad, visceromegalia, linfadenopatías y conteo de glóbulos blancos. Todos los casos morfológicamente fueron clasificados según FAB en L1, L2 y L3, colo-

reándose para Sudan-negro, fosfatasa ácida, esterase no específica, y PAS, según métodos ya descritos. De los 188 pacientes, 40 tuvieron estudio de cromosomas.

Inmunofenotipo: Se obtuvieron médula ósea y sangre periférica en heparina, al momento del diagnóstico. Cada muestra fue diluida en un medio buffer balanceado y centrifugada en Ficoll - Hypaque por 30 min a 1.800 rpm. Las células mononucleares fueron recolectadas en el anillo de la interfase y puestas en PBS.

Todas las células fueron lavadas, enumeradas e incubadas con los anticuerpos monoclonales apropiados. Un gran panel de anticuerpos monoclonales Coulter-Clone fue utilizado: CD1 (T6); CD2 (T11); CD3 (T3); CD4 (T4); CD8 (T8); CD5 (T1); CD10 (calla); CD13 (My7); CD14 (My4); CD33 (My9); CD19 (B4); CD20 (B1); CD21 (B2); DR (MHC-II); IgM; IgD; IgG; Kappa y Lambda.

Los resultados fueron expresados en porcentaje de células fluorescentes para cada monoclonal, tomando como base mayor del 20% para la positividad.

De los 8 casos calla negativo (-) en sólo cuatro pacientes fueron estudiados los cromosomas utilizando la técnica de Banding.

RESULTADOS

La Tabla I muestra los hallazgos clínicos, inmunológicos y citogenéticos de los 8 pacientes CD10 negativo, encontrados en 188 casos de LLA. La edad varió entre los 2 y 30 años, con discreto predominio del sexo masculino (5/3); la mayoría presentó anemia severa, leucocitos

TABLA I
HALLAZGOS INMUNOLOGICOS, CLINICOS, HEMATOLOGICOS
Y CITOGENETICOS

Caso No.	1	2	3	4	5	6	7	8
Edad (años)	19	30	4	6	2	3	7	16
Sexo	M	F	F	M	M	M	F	M
Hb (g/dl)	3,3	3,2	11	2,48	6,2	2,2	10,5	13,7
Hto (%)	13	12	38	9	23	7	34	45
Leucocitos x dl	36.200	59.000	38.900	89.500	34.100	40.000	3.053	47.700
Blastos (%)	56	95	75	89	48	55	36	84
Adenomegalias	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Organomegalia	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
CD 10 (%)	0	13	20	0	0	0	8	2
CD 19 (%)	35	25	95	67	38	55	45	73
Dr (%)	88	70	100	74	50	34	69	56
CD 20 (%)	3	0	0	0	0	0	0	9
Cariotipo	- Hiperdip. Hiperdip.			-	- Hiperdip. Hiperdip.			-
Fab Tipo	L2	L1	L2	L2	L1	L1	L2	L2
Sobrevida global(meses)	5	28	66	2	1	2	10	1

por encima de 30.000/dl y solamente un paciente tuvo leucopenia. En el frotis de sangre periférica el porcentaje de blastos varió entre 36% y 95%. Todos ellos presentaron adenomegalias y hepatoesplenomegalia. Inmunológicamente la célula leucémica de los 8 pacientes marcó menos del 20% para CD10 y más del 20% para CD19 HLA-DR.

Morfológicamente la L2 fue más frecuente que la L1 (5L2/3L1). Seis de los 8 pacientes vivieron menos de 1 año y 2 presentaron una supervivida mayor de 2 años.

DISCUSION

La ausencia del marcador CD10 en LLA es considerado de mal pronóstico, con una supervivida para estos pacientes menor de 1 año, siendo un hallazgo raro dentro del fenotipo de la LLA (4, 7, 12, 13). En este trabajo se describen 8 pacientes de un total de 188 LLA estudiados en un período de 5 años. Este grupo clasificado como LLA-CD10 negativo presentó como características inmunológicas, la alta expresión de los antígenos de histocompatibilidad mayor de clase II (DR) y CD19 (B4). Sin marcar otros antígenos indican estadio de indiferenciación celular, de acuerdo a lo descrito por otros autores. Una diferencia con publicaciones mundiales es la mayor frecuencia, en nuestro medio, del sexo masculino (5/3) y en la edad de niños y adultos jóvenes, no estando ningún paciente por encima de los 30 años (8, 15).

Todos menos uno, presentaron leucocitospor encima de 30.000/dl y el predominio morfológico según

FAB, fue L2 (5L2/3L1) (2). Por lo tanto nuestro grupo presenta factores de relativo mal pronóstico: sexo masculino, cuenta blanca mayor de 30.000 por decilitro y tipo morfológico L2.

Solamente en cuatro pacientes de este grupo se realizó estudio cromosómico, resultando en hiperdiploidia, lo cual no se relaciona con lo descrito por otros con translocación t(4, 11) y la presencia de CD19, como factor de mal pronóstico (1, 3, 11, 12, 14). La presencia de hiperdiploidia en LLA, ha estado asociada al sub-grupo LLA - CD10 positivo con relativo buen pronóstico con mayor supervivida y curación.

Sin que haya explicación de la relación entre hiperdiploidia y LLA-CD10 (-), llama la atención que los pocos pacientes que presentaron hiperdiploidia tuvieron mayor supervivida siendo LLA- CD10 (-).

Es importante el estudio y el diagnóstico de estos pacientes para la aplicación de una terapia intensiva y posiblemente el trasplante de médula ósea. Este es el primer reporte de LLA con inmunofenotipo de mal pronóstico hecho en Venezuela.

ABSTRACT

Acute Lymphoblastic Leukemia CD10 (calla) negative. A group of poor prognosis. De Salvo L. (Instituto Hematológico de Occidente, Banco de Sangre del Estado Zulia, Maracaibo, Venezuela), Plumacher Z., Ríos M., Romero E., Weir J., Gómez O., Salas D. *Invest Clín* 33(4) 147 - 151, 1992.

The results of 188 patients with acute lymphoblastic leukemia, studied between 1985 and 1990,

showed that 8 cases were CD10 negative, Dr, and CD19 positive. These findings indicate cell indifferenciation and poor prognosis. The patients age ranged from 2 to 30 years, with a mean of 11 years. The male/female ratio was 5/3. Adenomegaly and splenomegaly were found in the 8 patients. With the exception of one patient in whom leucopenia was present, the white cell counts were always higher than 30.000/dl. The karyotype was studied in four cases, and all of them were hyperdiploid. This is the first report in Venezuela of cases with acute lymphoblastic leukemia - CD 10 negative.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- BASTARD C., VANNIER J.P., BIZET M., LENORMAND B., TRON P.: Translocation (4:11:17) in a case of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer genetics and cytogenetics* 17:81-82, 1985.
- 2- BENETT J.M., CATOVSKY D., DANIEL M.T., FLANDRIN G., GALTON D.A.G., GRANLICK H.R., SULTAN C.: The FAB Cooperative Group. The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations. *British Journal of Haematology* 47:553-561, 1981.
- 3- DE BRAEKELEER M., LIN C.C.: 4: 11 Translocation associated acute leukemia: a comprehensive analysis. *Cancer Gen Cytogen* 21:53-66, 1986.
- 4- DINNDORF P.A., REAMAN G.H.: Acute lymphoblastic leukemia in infants evidence for B cell origin of disease by use of monoclonal antibody phenotyping. *Blood* 68:975-978, 1986.

- 5- FOA R., MIGONE N., SAIITA M., FIERRO M.T., GIUBELLINO M.C., LUSSO P., CORDERO D.L., MONTEZEMOLO L., MINEIRO R., LAURIA F.: Different stages of B cell differentiation in non-T acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Inv* 74:1756-1763, 1984.
- 6- FOON K.A., TODD R.F.: Immunologic classification of leukemia and lymphoma. *Blood* 68:1-31, 1986.
- 7- KERSEY J., GOLDMAN A., ABRAMSON C., NESBIT M., PERRY G., GAJL-PECZALSKA K., LEBIENT.: Clinical usefulness of monoclonal antibody phenotyping in childhood lymphoblastic Leukaemia. *Lancet*, ii, 1419-1423, 1982.
- 8- MIRRO J., KITCHINGMAN G., WILLIAMS D., LAUZON G.J., LIN G.G., CALLIHAN T., ZIPF T.F.: Clinical and laboratory characteristics of acute leukemia with the 4:11 translocation. *Blood* 67:689-697, 1986.
- 9- NADLER L.M.: B Cell leukemia panel workshop: Summary and comments. In: *Leukocyte typing II*. E.L. Reinherz, B.F. Haynes, L.M. Nadler, I.D. Bernstein, eds. Springer, New York, 1986.
- 10- NAIDER L.M., KORSMEYERS J., ANDERSON K.C., BOYD A.W., SLAUGENHOPT B., PARK K., JENSEN J., CORAL F., MAYER R.J., SALLAN S.F., RITZ J., SCHLOSSMANN S.F.: B-cell origin of non-T cell acute lymphoblastic leukemia: A model for discrete stages of neoplastic y abnormal pre B cell differentiation. *J Clin Inv* 74:332-340, 1984.
- 11- PARKIN J.L., ARTHUS D.C., ABRAMSON C.S., MCKENNA R.W., KERSEY J.H., HEIDEMAN R.L., BRUNNING R.D.: Acute leukemia associated with the t(4:11) chromosome rearrangement:

Ultrastructural and immunologia
characteristics. *Blood* 60:1321-
1331, 1982.

- 12- PUI C.H., WILLIAMS D.L.,
RAIMONDI S.C., MELVIS S.L.,
BEHM F.G., LOOK A.T., DAHL
G.V., RIVERA D.K., KAIWINSKY
D.K., MIRRO J., DODGE R.K.,
MURPHY S.B.: Un favourable
presenting clinical laboratory
features are associated with
CALLA negative non-T non-B
lymphoblastic leukemia in chil-
dren. *Leukemia Research*
10:1287-1292, 1986.
- 13- SALLAN J., RITZ J., PESANDO J.,
GELBER R., OBRIEN C., HITCH-
COCK S., CORAL F., SHLOSS-

MAN S.F.: Cell surface antigens:

Prognostic implications in child-
hood acute lymphoblastic leuke-
mia. *Blood* 68:1306-1310, 1986.

- 14- SRIVASTAVA B.J.S., WRIGHT
J.J., BAKSHI A.: Immunoglobulin
chain gene rearrgements in a t
(4:11) acute leukemia with
monocytoid blast. *Br J Haematol*
63:321-329, 1986.
- 15- STARK B., UMIEL T., MAMMON
Z., GALILI N., DZALEDETT M.,
COHEN J.J., STEINBERG M.,
VOGEL R., ZAIZOV R.: Leukemia
of early infancy. Early B-cell lin-
eage associated with t(4:11).
Cancer 58:1265-1271, 1985.