Rev. Chil. Pediatr. 56(3): 150-156, 1985

Leucemia Aguda Infantil en la Xª Región Clasificación FAB y Factores Epidemiológicos

Dra. Paola Zolezzi R.^{1,2}, Dr. Claudio Zapata O.¹, T.M. María Elena Bustos del P.¹,
T.M. Clara Mansilla M.¹, Dr. Alvaro León R.².

FAB Classification and Epidemiologic Factors in Acute Leukemia of Children in Southern Chile

FAB Classification was applied to 112 cases of children less than 15 years of age with acute leukemia (AL) coming from the Xth Administrative Region at Southern Chile. All were diagnosed in a ten years period from 1975 to 1984. Eighty patients with ALL (71.4%) were identified ($L_1 = 32.1\%$, $L_2 = 34.8\%$ and $L_3 = 4.5\%$) together with 32 cases of AML (28.6%) ($M_1 = 9.8\%$, $M_2 = 11.6\%$, $M_3 = 0.9\%$ and $M_4 = 6.3\%$). The distribution of the patients in accordance with their place of provenience was proportional to the population density at the different places of the Region. Twenty one children (18.7%) were of native origin (aborigines), their sex, age, place of provenience and cytological subtypes being distributed in the same proportions than those of the whole group.
(*Key words:* Acute leukemia. FAB classification. Southern Chile. Aboriginal).

Las Leucemias Agudas (LA), desde el punto de vista morfológico, han sido divididas casi invariablemente en dos grandes categorías: linfoblástica (LAL) y mieloblástica (LAM). La proposición en 1976 de una clasificación para las LA de un grupo de colaboradores franceses, norteamericanos y británicos, conocida con el nombre de clasificación FAB, ha permitido una mejor identificación de las LA y la separación en subtipos dentro de las dos grandes modalidades¹.

El empleo de técnicas citoquímicas en esta clasificación permite asignar los casos con 3% o más de células blásticas peroxidadas positivo a la categoría mieloblástica y los peroxidadas negativo a la categoría linfoblástica².

La mencionada clasificación tiene repercusión pronóstica y terapéutica³.

A la luz de esta clasificación, introducida en nuestro grupo en 1978, hemos reanalizado los casos de LA infantil de la Xª Región en los últimos diez años, estableciendo además la importancia de algunos factores epidemiológicos.

MATERIAL Y METODOS:

Descripción del grupo de pacientes:

En el decenio 1975-1984, en el Instituto de

Hematología de la Universidad Austral de Chile, se diagnosticaron 112 nuevos casos de LA en menores de 15 años, provenientes de la Xª Región.

El criterio diagnóstico estuvo constituido por evidencia clínica de LA y mielograma con infiltración mínima de 30% de elementos blásticos, por lo que no se consideraron los síndromes dismielopoieticos de la clasificación FAB. Tampoco se incluyeron pacientes de leucemia mieloide crónica en fase blástica.

En los 112 pacientes se consignaron sexo, edad, tendencia anual de la consulta (medida por el porcentaje de variación del promedio), estacionalidad (medida por el índice de estacionalidad), lugar de procedencia y raza, considerando como aborígenes a los pacientes que tuviesen uno o ambos apellidos indígenas.

Descripción del análisis citológico:

En todos los casos se hicieron extendidos de médula ósea antes del tratamiento, que fueron teñidos con May-Grünwald-Giemsa. Desde 1978, todos los pacientes tenían estudios de citoquímica⁴, con peroxidadas, o sudán-negro y PAS (periodic-acid/Schiff) o ambos. Antes de esa fecha, estos existían en 20% de los casos. En casos indicados, se realizó esterasas inespecíficas. Los casos con peroxidadas o sudán-negro positivos fueron asignados a la categoría mieloblástica y los que presentaron peroxidadas negativo a la

1. Instituto de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.
2. Instituto de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.

categoría linfoblástica. En los casos sin citoquímica, se empleó sólo el criterio morfológico. Este incluyó el análisis de: tamaño celular, relación núcleo/citoplasma, forma nuclear, aspecto de la cromatina nuclear, presencia de nucléolos, características del citoplasma, presencia de gránulos, vacuolas y bastones de Auer¹.

Se revisaron todos los informes originales de los extendidos de médula ósea.

Utilizando un microscopio con puente de observación y dos cabezas, dos observadores

(P.Z. y C.Z.) re-clasificaron los 112 extendidos de médula ósea y por consensos asignaron los casos a las categorías y subtipos de la clasificación FAB¹. Cuando no hubo consenso inicial, esta re-clasificación se repitió con un tercer observador (A.L.).

RESULTADOS

La distribución anual por sexo y edad se encuentra en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

Figura 1. Distribución anual por sexo de 112 casos de leucemia aguda infantil.
X Región. Decenio 1975 - 1984.

Figura 2. Distribución anual por edad de 112 casos de leucemia aguda infantil.
X Región. Decenio 1975 - 1984.

La tendencia anual de la consulta en el decenio se mantuvo estable ($\bar{x} = 0,5\%$).

El índice de estacionalidad (Figura 3) revela una mayor incidencia en los meses de Julio, Agosto y Septiembre y menor en el mes de Diciembre.

La Tabla 1 muestra la distribución de acuerdo

al tipo citológico de la clasificación FAB, observándose 80 casos de LAL (71,4%) y 32 casos de LAM (28,6%). Las LAL (Figura 4) se dividieron en los subtipos $L_1 = 36$ casos, $L_2 = 39$ casos y $L_3 = 5$ casos. Las LAM (Figura 5) se desglosaron en los subtipos $M_1 = 11$ casos, $M_2 = 13$ casos, $M_3 = 1$ caso y $M_4 = 7$ casos. No se identificaron subtipos M_5 y M_6 .

Tabla 1.
Distribución de acuerdo a la clasificación FAB de 112 casos de leucemia aguda infantil, diagnosticados en el decenio 1975-1984, en el Instituto de Hematología de la Universidad Austral.

FORMAS LINFOBLASTICAS			FORMAS MIELOBLASTICAS		
Subtipo	n	(%)	Subtipo	n	(%)
L_1	36	(32,14)	M_1	11	(9,82)
L_2	39	(34,82)	M_2	13	(11,60)
L_3	5	(4,46)	M_3	1	(0,90)
			M_4	7	(6,25)
TOTAL =	80	(71,42)		32	(28,57)

INDICE
OBSERVADO / ESPERADO

Figura 3. Índice de estacionalidad en 112 casos de leucemia aguda infantil.
X Región. Decenio 1975 - 1984.

Figura 4. Clasificación Fab. Formas Linfoblásticas: a) Subtipo L₁, en el recuadro tinción de PAS positivo en bloque. b) Subtipo L₂. c) Subtipo L₃.

Figura 5. Clasificación Fab. Formas Mieloblásticas: a) Subtipo M₁. b) Subtipo M₂, en el recuadro superior tinción de peroxidasa positivo y en el recuadro inferior tinción de sudán-negro positivo. c) Subtipo M₃. d) Subtipo M₄, en el recuadro tinción de esterases inespecíficas positivo. No hubo casos de Subtipos M₅ y M₆.

En la Tabla 2 se muestra la concordancia en el diagnóstico entre el informe original y la re-clasificación, observándose correlación completa con el informe original en 63 casos (56,2%) y parcial en 45 casos (40,2%). En 4 casos (3,6%) hubo un cambio del tipo citológico en la re-clasificación.

En la Figura 6 se correlaciona, en un mapa de la Xª Región, el tipo citológico con el lugar de procedencia. La distribución por provincias de los 112 casos fue: Valdivia = 36, Osorno = 27, Llanquihue = 32, Chiloé = 15 y Palena = 2.

Se consideraron aborígenes 21 pacientes (18,7%). Su distribución por sexo, edad, lugar de procedencia y tipo citológico en relación al grupo total se encuentra en la Figura 7.

DISCUSION:

En LA infantil, la distribución de las formas linfoblásticas y mieloblásticas corresponde aproximadamente al 80 a 85% y 15 a 20% respectivamente⁵⁻⁶⁻⁷, lo que concuerda con la experiencia nacional de Bizama⁶ con 81,8 y 18,2% y de Vargas⁹ con 81,9 y 18,1%. En nuestro grupo, la proporción de LAM alcanzó el 28,6%. Este mayor porcentaje es similar al reportado por Kobrinsky¹⁰ y cobra importancia ya que la LAM

tiene una expectativa de curación menor que la LAL.

En relación a los subtipos citológicos, Miller⁵ refiere en LAL del niño una frecuencia de $L_1 = 84\%$, $L_2 = 15\%$ y $L_3 = 1\%$. Nuestro grupo presentó una proporción francamente elevada del subtipo L_2 (48,7%), el que se ha asociado a un pronóstico de supervivencia menor¹¹. Dado que las LAL constituyen un grupo heterogéneo es conveniente complementar su estudio con métodos inmunológicos, enzimáticos y ultraestructurales¹²⁻¹³. En LAM, registramos sólo los primeros cuatro subtipos, con frecuencia similar a la observada en adultos³. En LAM del adulto no se ha encontrado una diferencia significativa de remisión completa entre los distintos subtipos¹⁴.

La concordancia diagnóstica entre el informe original y el obtenido por consenso en la re-clasificación, alcanzó 96,4%, que en 40,2% de los casos correspondió a mejor identificación del subtipo. El cambio de tipo citológico en la re-clasificación, observado en cuatro casos, se debió en tres de ellos a dificultades de identificación morfológica entre los subtipos L_2 y M_1 , hecho ya comentado en la proposición original de la clasificación FAB¹. En estos casos, adquiere relevancia el informe original de la tinción de peroxidasas, ya que esta tinción se desvanece con

Tabla 2.
Concordancia Diagnóstica entre el Informe Original
y la Re-Clasificación (Criterio FAB) en 112 casos
de Leucemia Aguda Infantil, Xª Región, Decenio 1975 - 1984

Diagnóstico Definitivo			Correlación completa con Informe Original		Correlación Parcial con Informe Original		Cambio de tipo Citológico	
Subtipo	n	%	n	%	n	%	n	%
L_1	36	100.0	28	77.7	7	19.5	1 (M)	2.7
L_2	39	100.0	12	30.8	25	64.1	2 (M, M_1)	5.1
L_3	5	100.0	2	40.0	3	60.0	—	—
M_1	11	100.0	8	72.7	2	18.2	1 (L)	9.1
M_2	13	100.0	7	53.9	6	46.1	—	—
M_3	1	100.0	1	100.0	—	—	—	—
M_4	7	100.0	5	71.4	2	28.6	—	—
TOTAL	112	100.0	63	56.2	45	40.2	4	3.6

Figura 7. Distribución de 112 pacientes, 21 aborígenes, de leucemia aguda infantil. X Región, Decenio 1975 — 1984.

donde en la ciudad de Valdivia se concentraron sólo formas LAL mientras que en la zona precordillerana (Paillaco y Río Bueno), se observó franco predominio de formas LAM.

Es difícil establecer la incidencia de LA en la población infantil aborigen de la Xª Región, ya que pese a existir un grupo importante de población autóctona, por una parte hay un alto índice de mestizaje y por otra, los datos del Censo de 1982 no registran específicamente el antecedente racial aborigen. Careciendo de publicaciones de LA infantil en raza mapuche, merece destacarse que nuestros aborígenes con LA se distribuyeron en forma similar al grupo total al considerar sexo, edad, lugar de procedencia y subtipo citológico.

RESUMEN

Se aplica la clasificación FAB en 112 casos de LA en menores de 15 años de la Xª Región en el decenio 1975-1984, identificándose 80 casos de LAL (71,4%), distribuidos en $L_1 = 32,1\%$, $L_2 = 34,8\%$ y $L_3 = 4,5\%$ y 32 casos de LAM (28,6%), distribuidos en $M_1 = 9,8\%$, $M_2 = 11,6\%$, $M_3 =$

0,9% y $M_4 = 6,3\%$. La distribución de los casos de acuerdo al lugar de procedencia fue proporcional a las concentraciones de población de la Xª Región. Veintiún pacientes (18,7%) son aborígenes, con distribución por sexo, edad, lugar de procedencia y subtipo citológico proporcional al grupo total.

REFERENCIAS

1. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., Flandring G., Galton D.A.G., Gralnick H.R., Sultan C.: "Proposals for the classification of the acute leukemias: French-American-British (FAB) cooperative group". Br. J. Haematol. 33: 451, 1976.
2. Gralnick H.R., Galton D.A.G., Catovsky D., Sultan C., Bennett J.M.: "Classification of acute leukemia". Ann. Int. Med. 87: 740, 1977.
3. Dick F.R., Armitage J.O., Burns P.: "Diagnostic concurrence in the subclassification of adult acute leukemia using French-American-British criteria". Cancer 49: 916, 1982.
4. Hayhoe F.G.J., Cawley J.C.: "Acute leukemia: cellular morphology, cytochemistry and fine structure". Clin. Haematol. 1: 49, 1972.
5. Miller D.R.: "Acute lymphoblastic leukemia". Ped. Clin. N. Amer. 27: 269, 1980.
6. Fernbach D.J.: "Natural history of acute leukemia". In Sutow W.W., Vietti T.J., Fernbach D.J. (eds.). "Clinical Pediatric Oncology". Saint Louis M.O., C.V. Mosby, 1977, pp. 291-333.
7. Lankowsky P.: "Leukemias". In "Pediatric Oncology". Mc Graw Hill Book Co., New York, 1983, pp. 24-95.
8. Bizama C.M., Villagrán G.G., Salinas P.A.: "Leucemia aguda: tratamiento y experiencia local". Rev. Chil Pediatr. 51: 161, 1980.
9. Vargas L.P., Pino S.R., Barria M.C., Young T.A., García H.U.: "Aspectos clínicos y hematológicos iniciales de la leucemia en el niño". Rev. Chil. Pediatr. 55: 149, 1984.
10. Kobrinsky N.L., Robison L.L., Nesbit M.E.: "Acute nonlymphocytic leukemia". Ped. Clin. N. Amer. 27: 345, 1980.
11. Miller D.R., Leikin S., Albo V., Sather H., Karon M., Hammond D.: "Prognostic factors and therapy in acute lymphoblastic leukemia of childhood: CCG-141". Cancer 51: 1041, 1983.
12. Foon K.A., Herzog P., Billings R.J., Terasaki P.I., Feig S.A.: "Immunologic classification of childhood acute lymphocytic leukemia". Cancer 47: 280, 1981.
13. Li C-Y: "Immunocytochemical techniques for identifying leukemias". Mayo Clin. Proc. 59: 185, 1984.
14. Zittoun R., Cadiou M., Bayle Ch., Suciu S., Solbu G., Hayat M.: "Prognostic value of cytologic parameters in acute myelogenous leukemia". Cancer 53: 1526, 1984.
15. Altman A.J., Schwartz A.D.: "Malignant diseases of infancy, childhood and adolescence". Chap. 8: "The leukemias". In Major Problems in Clinical Pediatrics. Vol. XVIII. W.B. Saunders, Philadelphia, 1978, pp. 169-233.
16. Gehan E.A., Smith T.L., Freireich E.J., Bodey G., Rodríguez V., Speer J., McCredie K.: "Prognostic factors in acute leukemia". Sem. Oncol. 3: 271, 1976.
17. Escobar L., Poblete M.T., Zolezzi P.: "Síndrome leucoestático y leucemia mieloblástica congénita". Rev. Méd. Chile 110: 457, 1982.
18. Rubio M., Roselló S., Schuh W.: "Análisis de sesenta y seis casos de leucemia en niños: importancia de la clasificación citoquímica". Tercer Congreso Chileno de Hematología, Viña del Mar, Noviembre 1971, pp. 7-8.