

Leucemia linfoide crónica. Estudio inmunológico

Por:

PORFIRIO HERNANDEZ,* CARLOS CRUZ,** JOSE CARNOT URIA,* NORA L.
FERNANDEZ,** ALEJANDRO GONZALEZ* y JOSE M. BALLESTER SANTOVENIA***

Hernández, P, y otros. *Leucemia linfoide crónica. Estudio inmunológico. Rev Cub Med 20: 4, 1981.*

Se estudiaron inmunológicamente veinte pacientes con leucemia linfoide crónica. Dieciocho se comportaron en la forma habitual de las variantes de tipo B. Los valores de las células T expresados en porcentaje estaban descendidos, pero las cifras absolutas se encontraban aumentadas. En igual forma se comportaron los linfocitos con receptores para C_{3i} . La respuesta a la fitohemaglutinina (PHA) se halló disminuida y la mayoría de los casos tenían disminución por lo menos de una inmunoglobulina sérica principalmente la IgM. Un enfermo con una variante T (roseta E 70-79% y roseta EAC 2-33%) se estudió en dos ocasiones. Se observó un paciente con valores elevados de ambos receptores (roseta E 72% y roseta EAC 57%). En estos dos casos la transformación blástica con PHA era normal. Se discuten las principales alteraciones inmunológicas cuantitativas y funcionales informadas en la leucemia linfoide crónica.

La leucemia linfoide crónica (LLC) se caracteriza habitualmente por una acumulación de linfocitos B.¹ En esta situación, los linfocitos T de la sangre periférica se encuentran diluidos por la gran cantidad de linfocitos B. Sin embargo, en algunas oportunidades se han informado variantes cuyos linfocitos presentan caracteres de células T.²

En raras ocasiones se han observado pacientes que tienen linfocitos mixtos con receptores T y B.^{5,6}

En la LLC de tipo B se ha demostrado un aumento del número absoluto de los linfocitos T, lo que ha sido confirmado por varios autores.^{6,8}

En los linfocitos humanos existen dos tipos de receptores para la fracción C_3 del complemento, uno para el C_3 humano (C_{3b}) y otro para el C_3 murino (C_{3d}).

En los sujetos normales no existen diferencias significativas entre el número de linfocitos con cada uno de estos receptores.^{1,10} Sin embargo, en la LLC sí se han encontrado valores diferentes con una disminución de los receptores para el C_{3b} .^{11,12}

El objetivo de nuestro trabajo es informar los resultados de la investigación inmunológica practicada en un grupo de pacientes con LLC.

* Medico especialista. Departamento de clínica de adultos. Instituto de Hematología e Inmunología.

** Licenciado en biología. Departamento de inmunología. Instituto de Hematología e Inmunología.

*** Jefe del departamento de inmunología. Instituto de Hematología e Inmunología.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 20 pacientes con LLC (12 hombres y 8 mujeres) atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología. El criterio diagnóstico establecido fue la existencia en sangre periférica de un número absoluto de linfocitos de $15\ 000/\text{m}^3$ o más en exámenes sucesivos y por lo menos un 40% de linfocitos en la médula ósea.¹³ La edad promedio era de 62 años con un rango que varió de 49 a 88 años.

De acuerdo con la clasificación de *Raii*¹⁴ había un caso en etapa O, tres en la I, cinco en la II, dos en la III y nueve en la IV. Ningún caso estaba recibiendo tratamiento citostático en el momento del estudio. Atendiendo a la evolución clínico-hematológica se dividieron en LLC de tipo estable, con hemoglobina y plaquetas normales, sin síntomas atribuibles a la enfermedad y sin evidencias de progresión, y en LLC de tipo progresiva (activa o agresiva de algunos autores) cuando no se cumplían los criterios de la forma estable.^{6,13}

Los linfocitos se obtuvieron de sangre venosa heparinizada por medio de un gradiente de Ficoll-Telebrix (Laboratoires Andre Guerbert, France).¹⁵

La cuantificación de las células formadoras de rosetas espontáneas (rosetas E) y de rosetas inmunes con hematíes recubiertos con anticuerpos y complemento (rosetas EAC) se realizó por las técnicas de Bach y Stjernswárd respectivamente.^{16,17} En cada caso se contó un mínimo de 200 linfocitos y se evaluó como célula formadora de roseta a aquella que se unía a tres o más eritrocitos. En la realización de las rosetas EAC se utilizó el suero humano como fuente de complemento (determinación de receptores C_{3b}). Todas las pruebas se hicieron por duplicado.

El recuento de leucocitos y el diferencial se hicieron simultáneamente con el fin de poder calcular los valores absolutos de los linfocitos T y de los linfocitos con receptores para C_{3b}.

La transformación blástica del linfocito estimulada por la fitohemaglutinina (PHA) se expresó morfológicamente como el porcentaje de linfocitos transformados en un cultivo de 72 horas. Cada muestra se montó por duplicado con PHA (Wellcome, HA 15) y sin PHA.¹⁸ El recuento se realizó en extensiones celulares coloreadas con May-Grünwald-Giemsa.

El estudio de las proteínas se realizó en suero fresco obtenido el mismo día de la investigación o conservado a -20°C hasta el momento del estudio. La determinación de las proteínas se hizo por inmunoelectroforesis sem cuantitativa en placas de agar mediante la técnica inmunoelectroforética habitual. La concentración de las inmunoglobulinas en diferentes diluciones del suero del paciente se comparó con la existente en una mezcla de sueros humanos normales estudiados en las mismas diluciones.

RESULTADOS

En el cuadro I se presentan los estudios realizados en 18 pacientes que inmunológicamente se comportaron en la forma habitual de la LLC. En cada caso se señala la etapa de la enfermedad según la clasificación de *Raii*. En este grupo el porcentaje promedio de linfocitos fue de 88% con un valor absoluto promedio de $81,2 \times 10^3/\text{mm}^3$.

La comparación entre los valores promedios de las rosetas E y EAC, así como de la transformación blástica inducida por la PHA en los 18 casos con LLC y el grupo control se muestra en el cuadro II. En la LLC se apreció una disminución muy significativa de los porcentajes de los linfocitos T y de los que portan receptores para C_{3b}. Sin embargo, cuando estos linfocitos se analizaron en valores absolutos, su número estaba muy aumentado con relación al grupo control.

En la LLC la respuesta de los linfocitos ante la estimulación con PHA se encontró muy disminuida. En la figura 1 podemos observar gráficamente los valores individuales de ambos tipos de linfocitos. Cuando los linfocitos T se consideraron en porcentaje, estaban dis-

Caso	Leucocitos x10 ³ /mm ³	Linfocitos % x10 ³ /mm ³		%	Roseta E x10 ³ /mm ³	Roseta EAC % x10 ³ /mm ³		Etapa
1	34,4	76	26,1	29	7,5	33	8,6	1
2	87,6	94	82,3	13	10,6	5	4,1	1
3	113,0	55	62,1	12	7,5	5	3,1	1
4	97,2	92	89,4	15	13,4	29	25,9	II
5	84,2	95	79,9	7	5,6	16	12,7	II
6	81,0	90	72,9	4	2,9	19	13,8	II
7	25,0	78	19,5	25	4,9	9	1,8	II
8	81,5	99	80,6	6	4,8	16	12,9	III
9	210,2	98	205,9	3	6,2	10	20,5	III
10	62,3	93	57,9	9	5,2	19	11,0	IV
11	116,0	94	109,0	10	10,9	9	9,8	IV
12	71,2	85	60,5	13	7,8	27	16,3	IV
13	50,3	77	38,7	4	1,5	23	8,9	IV
14	140,0	88	123,2	26	32,0	10	12,3	IV
15	20,0	75	15,0	14	2,1	14	2,1	IV
16	110,0	95	104,5	15	15,6	1	1,0	IV
17	132,0	99	130,6	4	5,2	10	13,0	IV
18	107,4	98	105,2	1	1,1	1	1,1	IV
Controles media	6,6	35	2,4	63	1,5	25	0,6	
rango	(5-10)	(16-46)	(1.2-3,7)	(55 - 75)	(0,7-2,3)	(10-33)	(0,3-1,1)	

minuidos en todos los casos. Sin embargo, en valores absolutos estaban aumentados en 15 (83%) y normales en(17%).

En valores relativos los linfocitos con receptores para Cat, estaban disminuidos en 6 casos (33%) y normales en el resto.

En valores absolutos el 89% de los pacientes tenían cifras aumentadas.

Atendiendo a la evolución clínicohe-matológica 7 pacientes se clasificaron en fase estable y 11 en la progresiva. La comparación de ambos grupos se presenta en el cuadro III. Se notó una tendencia a cifras mayores de linfocitos

en la fase progresiva pero sin significación estadística. En la LLC estable se encontró un porcentaje de linfocitos T mayor que en la progresiva. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. El resto de los estudios no presentaron diferencias importantes. Una LLC en etapa O se evaluó como una variante T y se estudió en dos ocasiones con cifras de rosetas E de 70-79% y rosetas EAC de 2-33%.

Un paciente en etapa II tenía valores elevados de ambos receptores: rosetas E 72% y rosetas EAC 57%. En ambos casos la transformación blástica con PHA fue normal.

CUADRO II
VALORES PROMEDIOS DE LINFOCITOS T Y B EN 18 PACIENTES CON LLC

Características de los linfocitos	Sujetos normales	LLC	P
Roseta E			
%	63 ± 5,5	11,6 ± 8,2	<0,001
x10 ³ /mm ³	1,5 ± 0,4	6,4 ± 4	<0,001
Roseta EAC (C_{1b})			
%	25 ± 6,2	14,2 ± 9	<0,001
x10 ³ /mm ³	0,6 ± 0,2	9,9 ± 6,9	<0,001
Transformación blástica con PHA			
%	56 ± 7,6	32,3 ± 11,6	<0,001

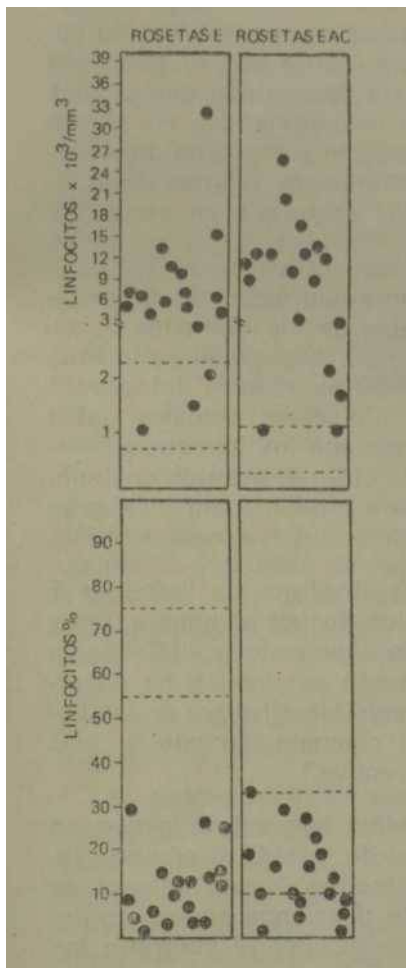


Figura. Linfocitos T, con receptores para C_{1b}, en las LLC tipo B.

Las inmunoglobulinas séricas se estudiaron en los 20 pacientes. Dieciséis casos (80%) tenían por lo menos alteración cuantitativa de una de las inmunoglobulinas evaluadas. La alteración más frecuente fue la disminución de la IgM. La disminución de la IgG o de la IgA fue menos común: 3 casos tenían disminuida la IgG y 4 la IgA. Solamente en 4 pacientes se observó disminución de dos inmunoglobulinas. En ningún caso se comprobó cifras bajas de las tres inmunoglobulinas ni existencia de paraproteínas.

DISCUSION

En años recientes se han estudiado en el hombre dos tipos fundamentales de linfocitos: los T y los B. De acuerdo con los diferentes marcadores inmunológicos que permiten enumerar a estas células ha sido posible clasificar a la mayoría de las LLC como un trastorno de los linfocitos B.

Se considera que la LLC se deriva de un clon de linfocitos B que se acumulan en la sangre, ya que son incapaces de recircular normalmente, y que se acompaña de una población de linfocitos T que son capaces de recircular y de responder a los mitógenos.¹¹

Los 18 pacientes de nuestra casuística compatibles con el diagnóstico de LLC de tipo B tenían disminuidos los

CUADRO III

CARACTERISTICAS INMUNOLOGICAS DE LAS LLC DE ACUERDO CON SU EVOLUCION

Estudio inmunológico	LLC estable	LLC progresiva	P
Linfocitos			
%	82,8 ± 14,7.	91 ± 8,6	NS
x10 ⁵ /mm ³	61,7 ± 27,9	93,7 ± 52,0	NS
Roseta E			
%	15 ± 5,5	9,5 ± 7,2	< 0,01
x10 ³ /mm ³	7,5 ± 3,5	8,5 ± 8,9	NS
Roseta EAC			
%	16,5 ± 11,2	12,7 ± 8,1	NS
x10 ³ /mm ³	10 ± 8,4	9,9 ± 6,3	NS

CUADRO IV

EVALUACION DE LAS INMUNOGLOBULINAS SERICAS EN LA LLC

Inmunoglobulinas séricas	Normal	Disminuida	Aumentada
IgG	17	3	0
IgM	7	11	2
IgA	15	4	1

valores relativos promedios de linfocitos T y de linfocitos con receptores para Csb. Sin embargo, los valores absolutos de ambos linfocitos estaban aumentados.

Desde el punto de vista funcional se encontró una respuesta disminuida de los linfocitos a la transformación blástica inducida por la PHA y en la mayoría de los casos se comprobó disminución por lo menos de una de las inmunoglobulinas estudiadas, principalmente la IgM. Aunque la existencia de una población de linfocitos T era conocida en la LLC, es sólo recientemente que se comprobó que el número absoluto de linfocitos T se encuentra aumentado en la mayoría de las LLC.^{6,8,11} Mucho se ha discutido si este aumento de los linfocitos es secundario a linfocitos normales o leucémicos.

Se plantea que el componente de células T presente en la sangre periférica de la LLC está constituido por células normales, no comprometidas en el proceso neoplásico, lo que estaría de acuerdo con la preservación relativa de la hipersensibilidad retardada en estos enfermos.¹⁰

Otros autores han señalado alteraciones funcionales de los linfocitos T, sugiriendo que no puede excluirse la existencia en la LLC de algunos linfocitos T patológicos. Los datos actuales están de acuerdo con que los linfocitos T circulantes en la LLC representan una sub-población normal diluida entre la gran cantidad de linfocitos B neoplásicos.²⁰

Los valores absolutos de linfocitos T se han relacionado por algunos autores con el estado clínico de la LLC. En la LLC clínicamente estable se ha observado un aumento significativo de los linfocitos T en comparación con la LLC clínicamente activa.¹⁷

Otros estudios han señalado que en la fase inicial de la LLC el número absoluto de linfocitos T está aumentado pero que éste desciende según progresa la enfermedad. Por el contrario los linfocitos B tienden a aumentar progresivamente.²¹ En los casos de LLC estable se observó valores elevados de

linfocitos T en los primeros años de la enfermedad, pero con tendencia a conteos más bajos cuando la enfermedad llevaba tiempo de establecida. En la mayoría de las LLC progresivas o agresivas el número absoluto de linfocitos T se vio más bajo, generalmente dentro del rango normal, independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad.²¹

Otros autores que han evaluado las LLC en remisión y actividad notaron que el porcentaje de células T se encontraba ligeramente reducido en los casos en remisión completa, moderadamente reducido en la remisión parcial y muy reducido en la fase activa. El número total de células T se vio que era ligeramente menor que los valores normales en la remisión completa, con cifras normales durante la remisión parcial y muy altas en la fase activa.⁸

Se ha planteado que en la LLC de tipo B el aumento en el número total de los linfocitos T podría corresponder a un aumento de la respuesta inmune celular dirigida contra las células leucémicas proliferantes.⁶

Otras posibilidades serían que algunas de las células B neoplásicas tengan características superficiales comunes con las T y sean capaces de formar rosetas por lo que serían enumeradas erróneamente como células T.²¹ La producción de células T puede estar normalmente vinculada de manera muy estrecha con la de las células B; es posible que el aumento en la LLC de los linfocitos B sea capaz de provocar un aumento reactivo de los T, lo que podría depender de la capacidad de las células B de provocar el estímulo.¹

Los linfocitos B pueden ser identificados mediante diferentes marcadores. Entre estos tenemos las inmunoglobulinas de superficie (IgS), receptores para la fracción Cs del complemento, receptores para la fracción Fe de la IgG, antígenos linfocitarios B, receptores para el virus de Epstein-Barr y receptores para eritrocitos de ratón.^{11,22}

Los linfocitos humanos no presentan diferencias significativas entre la formación de rosetas EAC realizadas con complemento humano o de ratón. Pero en los linfocitos de la LLC sí hay diferencias, ya que existe un predominio de los linfocitos formadores de rosetas EAC en las que interviene el complemento de ratón.⁹⁻¹² Se ha comprobado que en los linfocitos humanos hay dos receptores diferentes para la fracción C₃ uno para el C₃ humano (C_{3b}) y otro para el C₃ de ratón (C_{3d}).^{11,12} En la LLC de tipo B el porcentaje de células con receptores para el C_m se encuentra más alto que el de células con receptores para C_{sh}. Este hecho explica las contradicciones existentes en los resultados obtenidos por los distintos autores con la utilización de diferentes fuentes de complemento.¹¹

Se cree que en el proceso de diferenciación de los linfocitos B se pierden receptores para el C_f. En las células plasmáticas ya estos receptores no están presentes.

Es posible que la diferencia encontrada en la LLC entre la proporción de linfocitos con receptores para Cab y para C_{t.i}, sea la expresión de un bloqueo en la diferenciación del linfocito en su proceso de maduración normal.¹²

En los últimos tiempos los receptores para C₃ han adquirido una función importante en los mecanismos de cooperación celular B y T que conducen a la síntesis de anticuerpos. Experimentalmente se ha demostrado que con la eliminación de los linfocitos B, con receptores para C_a, de la población linfoide total, se produce una modificación de la cooperación con las células T y finalmente una reducción en la producción de anticuerpos. Es posible que las alteraciones observadas en los receptores para C₃ en los linfocitos leucémicos sea una de las causas contribuyentes a la disminución de la inmunidad humoral en la LLC.¹²

La reducción de los linfocitos con receptores para C_{3b} mientras que aumentan los que poseen para el C_{3d}, apoya al

concepto de la naturaleza clonal de estos linfocitos.¹²

Numerosos autores apoyan la teoría sobre el origen clonal de los linfocitos B de la LLC,¹¹ puesto que en la LLC de tipo B se encuentra una IgS monoclonal con un solo tipo de cadena ligera.¹¹ En casos excepcionales se ha informado el hallazgo de determinantes Kappa y Lambda. Es probable que esta aparente policlonalidad sea falsa y secundaria a la adsorción de inmunocomplejos circulantes, agregados de Ig unidos a los receptores Fe de las células neoplásicas o ambos.³ La IgS es sintetizada por el linfocito y generalmente está limitada a sólo un tipo de cadena ligera y una clase de cadena pesada.

Una excepción de esta generalización es la presencia frecuentemente simultánea de cadenas pesadas de IgM e IgD con la misma cadena ligera.¹¹ La existencia simultánea de la IgM y la IgD no contradice el origen clonal de los linfocitos en la LLC. Se ha demostrado que las cadenas J_H y S coexistentes tienen regiones variables similares y son, por lo tanto, del mismo idiotipo.²⁴ Se han hecho especulaciones en estos casos acerca de que la IgD está presente como un receptor antigénico y no como una inmunoglobulina preparada para la secreción. Diferentes métodos han demostrado que la IgS es producto de la síntesis celular. Un método consiste en la digestión enzimática con tripsina de la IgS que se resintetiza posteriormente después de un corto tiempo de cultivo celular.¹¹ Que la IgS no es el producto de una absorción pasiva del suero se demuestra con la incubación celular en un medio libre de suero, ya que se comprueba que la IgS en lugar de disminuir aumenta.¹¹¹⁹

Investigaciones recientes plantean que la cantidad de IgS es mucho menor en los linfocitos de la LLC que en los de sujetos normales¹¹¹⁹ o en los de otros síndromes linfoproliferativos.²¹ Esto bien puede deberse a una disminución real de la IgS o ser secundario a que cierto número de determinantes de IgS se en-

cuentran "ocultos" en los linfocitos de la LLC.²³ Estos datos apoyan el criterio de un defecto de maduración en los linfocitos de la LLC, puesto que la cantidad de IgS en los linfocitos B debe aumentar a medida que maduran. Otra prueba a favor de este defecto es la coexistencia en su superficie de IgM e IgD, ya que los determinantes para la IgM se expresan en los linfocitos durante el período embrionario.¹¹

El propio carácter monoclonal de estos linfocitos es considerado un signo más de inmadurez.¹¹

La naturaleza clonal de los linfocitos B de la LLC se refuerza con la observación realizada en algunos casos que tienen además una inmunoglobulina sérica monoclonal. En estos pacientes la inmunoglobulina sérica es de la misma clase y aún del mismo idiotipo que la IgS.²⁴

Recientemente se ha establecido que la cantidad de IgS en los linfocitos B de la LLC pueden variar de un paciente a otro. Esto sugiere que no todos los casos de LLC tienen bloqueados los linfocitos B en un mismo estadio de su maduración.¹¹

Algunos autores han señalado que la existencia de cadenas Kappa en la superficie del linfocito de la LLC tiene un pronóstico más favorable para estos casos que el hallazgo de cadenas Lambda. Se sugiere que los procesos linfoproliferativos B que provienen de células con capacidad de sintetizar cadenas Lambda representan en general trastornos más agresivos.²¹

La formación de rosetas incubando eritrocitos de ratón con linfocitos humanos (roseta Er) se ha descrito últimamente como un nuevo marcador de células B. En la LLC se ha demostrado que hay un aumento del porcentaje de linfocitos formadores de rosetas Er.²²⁻²⁰ Se ha planteado que la formación de rosetas Er es un marcador confiable para identificar las poblaciones de linfocitos que llevan IgM en su superficie.²⁵ Se ha observado el aumento de la formación

de rosetas Er en las LLC y valores normales en otros síndromes linfoproliferativos de tipo B ²⁵ Por otra parte, el tratamiento previo de los linfocitos con neu-raminidasa aumenta significativamente los resultados sólo en la LLC.²⁵

La propiedad de formar rosetas Er parece que se adquiere muy precozmente en la ontogenia linfoide, precediendo o concomitando con la aparición de la IgM de superficie. La ausencia de esta propiedad en una población linfocitaria leucémica puede representar un defecto en el desarrollo de esta proliferación neo-plásica o bien una indicación de diferenciación celular con pérdida de receptores para los eritrocitos de ratón.²⁵ También se ha comunicado que las diferencias en su expresión pudieran estar relacionadas con diferentes sitios de origen de las células leucémicas.²⁵Λ

Los linfocitos de la LLC carecen de la capacidad de circulación entre sitios vasculares y extravasculares.¹¹ Los sujetos normales tienen en el conducto torácico una concentración mayor de linfocitos que en la sangre periférica. Por el contrario, en la LLC se encuentra una linfopenia relativa en el conducto torácico y la linfa eferente con una linfocitosis en la sangre periférica.¹¹ Los linfocitos linfáticos de la LLC responden mejor a los mitógenos que los de sangre periférica. Otro elemento distintivo es que la mayoría de los linfocitos de la sangre periférica tienen IgS en la LLC, mientras que en la linfa representan menos del 1%. Se ha visto que los linfocitos leucémicos recirculan menos de la sangre a la linfa que los normales.²⁰

Cuando se transfunde un paciente con LLC con sus propios linfocitos extraídos de la sangre y de la linfa marcados en forma diferente, puede señalarse que: los linfocitos de la linfa desaparecen rápidamente del torrente circulatorio en el cual fueron transfundidos, lo que indica un tránsito normal entre el sector intra y extravascular.

Los linfocitos de la sangre periférica permanecen largo tiempo en la circulación

cuando son reinyectados, lo que demuestra su incapacidad para recircular y su propiedad de permanencia intra-vascular.¹¹

En la LLC los linfocitos leucémicos responden poco *in vitro* los mitógenos, tanto específicos como inespecíficos.

En general se acepta que la respuesta de los linfocitos a la PHA se encuentra retardada, hallándose notablemente disminuida a los 3 días y presentando valores más altos de transformación a los 6-7 días de cultivo.¹¹ Algunos autores han planteado que cuanto más alto es el número total de linfocitos menor es el porcentaje de células que responden a la PHA, mientras otros no han encontrado esta correlación. El retraso en la respuesta linfocitaria se ha relacionado con una formación más lenta de nuevos ribosomas en estas células ²⁰ En los cultivos muy prolongados durante 14 días puede ocurrir cierto grado de transformación blástica solamente en presencia de suero homólogo, sin necesidad de estimulación por ningún mitógeno. Este fenómeno no se produce en los linfocitos normales.

La respuesta a la PHA de los linfocitos de sujetos normales, comprendidos dentro del rango de edad habitual de la LLC, es generalmente mayor a los 8 días que a los 4. Sin embargo, en los individuos jóvenes es menor a los 8 días que a los 4. Tomando en cuenta estos datos, se ha planteado que la respuesta retardada que se ve en la LLC es más bien dependiente de la edad, que del proceso leucémico.²⁷

En poblaciones linfocitarias de LLC enriquecidas en células T se ha encontrado una respuesta a la PHA, unas veces normal y otras disminuida.²⁰ Sin embargo, estas poblaciones enriquecidas en linfocitos T presentan una respuesta significativamente mayor a los mitógenos que la que produce la población linfocitaria total.²⁷

Partiendo de experiencias *in vitro* realizadas con un pequeño número de linfocitos normales expuestos a mitógenos

o antígenos, se observó el mismo tipo de respuesta disminuida y retardada que se presenta generalmente en la LLC. Varios investigadores concluyeron que la respuesta que se logra en la LLC depende del número de linfocitos normales. Si no fuera por la existencia de la población T residual, sería posible que los linfocitos de la LLC no respondieran a los mitógenos. Otra posible explicación sería la existencia en el suero de un inhibidor de la transformación, presente en algunos casos con procesos malignos y que también se ha informado en extractos celulares y suero de pacientes con LLC.

La respuesta de los linfocitos de la LLC a la estimulación por linfocitos alo- rénicos está disminuida, mientras que su capacidad estimuladora puede estar normal o disminuida.⁸

La hipersensibilidad tardía establecida y la capacidad para desarrollar nuevas reaccitfnes de hipersensibilidad tardía se conservan relativamente intactas. La hipersensibilidad tardía puede transferirse a reactores negativos por inyecciones intramusculares o intradérmicas de leucocitos obtenidos de donantes que reaccionan positivamente. La capacidad de rechazar aloinjertos de piel puede estar normal o perturbada.⁸

La respuesta humoral, tanto primaria como secundaria, está alterada en la LLC. Se ha encontrado una buena correlación entre la formación defectuosa de anticuerpos y la frecuencia de complicaciones bacterianas. La cinética de la respuesta inmune se caracteriza por un tiempo de inducción prolongado para los anticuerpos IgM y un retraso en el cambio de la producción de anticuerpos IgM a los IgG.²⁸

La hipogammaglobulinemia y la agammaglobulinemia son muy frecuentes. La mayor parte de los pacientes con enfermedad avanzada desarrollan hipogammaglobulinemia. Los valores de IgM e IgA parecen estar afectados más frecuentemente que el valor de la IgG.²⁶ En algunos estudios se ha encontrado disminución de todas las inmunoglobulinas

relacionadas con los controles, que tienen un predominio de los casos que presentan IgM descendida.

El defecto bioquímico del linfocito de la LLC que ocasiona el trastorno para la secreción de inmunoglobulinas no es conocido. Se ha planteado una disminución en los receptores de membrana para los mitógenos, un aumento de células supresoras o una disminución de células auxiliares. Estas sugerencias no se han podido comprobar. Al parecer el defecto para la secreción de inmunoglobulinas es un fenómeno intrínseco de estas células.⁰

Durante la enfermedad o bajo la influencia terapéutica pueden haber modificaciones de las subpoblaciones linfocitarias. Después de la irradiación esplénica en la mayoría de los casos disminuyen los linfocitos B, tanto en porcentaje como en cifras absolutas. El porcentaje de rosetas E aumenta a la par que disminuyen los valores absolutos. La respuesta a los mitógenos, antígenos y células alogénicas tiende a normalizarse." En la remisión obtenida por citostáticos los valores de células T tienden a disminuir o normalizarse pudiendo persistir un ligero aumento de las células B circulantes.* Se han señalado valores de rosetas E mayores después de la irradiación esplénica que los obtenidos con el uso de citostáticos, por lo que se ha supuesto una acción selectiva de la irradiación sobre las células leucémicas.¹¹ La importancia de los estudios secuenciales ha sido destacada.³⁰

En la LLC la variante de linfocitos T es relativamente rara. En diferentes series su frecuencia aproximada se ha indicado alrededor del 5%. Se ha informado que esta variedad frecuentemente evoluciona con gran esplenomegalia, poca infiltración medular y periférica, con un contenido alto de enzimas lisosomales y gránulos citoplasmáticos en los linfocitos, lesiones cutáneas frecuentes y neutropenia grave. Ocasionalmente pueden tener gran leucocitosis.² La transformación blástica con PHA se

ha encontrado normal en algunas ocasiones y disminuida en otras.²

Las LLC cuyos linfocitos tienen caracteres mixtos con marcadores T y B son raras.³⁻⁵ Se ha sugerido que algunos procesos linfoproliferativos pueden corresponder a la expresión monoclonal de una población celular con receptores dobles.⁸

La expresión inmunológica de las LLC constituye un verdadero espectro con distintos fenotipos de membrana que apoya el criterio acerca de la emergencia de clones bloqueados en diferentes etapas de la maduración linfocitaria.

Además de las formas T y mixtas se han señalado con células B caracterizadas por IgS de tipo IgG en lugar de IgM, receptores para C₃ presentes con ausencia de IgS o viceversa.

SUMMARY

Hernández, P. et al. *Chronic lymphoid leukemia. Immunologic study.* Rev Cub Med 20-4, 1981.

Twenty patients with chronic lymphoid leukemia were immunologically studied. In eighteen patients, the disease pattern was as B-type variations usual behaviour. T-cell values expressed as percent were decreased, but absolute figures were increased. Lymphocytes entailment for C_{1q} receptors was the same. Response to phytohemagglutinin (PHA) was found diminished and most cases had at least one serum Immunoglobuline decrement, mainly IgM. A patient with a T variation (70-79% E-rosette and 2-33% EAC-rosette) was studied twice. A patient with high values for both receptors (72% E-rosette and 57% EAC-rosette) was observed. In these two cases the PHA blastic transformation was normal. Main quantitative and functional immunologic disorders reported on chronic lymphoid leukemia are discussed.

RÉSUMÉ

Hernández, P. et al. *Leucémie lymphoïde chronique. Etude immunologique.* Rev Cub Med 20: 4, 1981.

Vingt patients porteurs de leucémie lymphoïde chronique ont été étudiés du point de vue immunologique. Dix-huit se sont comportés de la façon habituelle des variantes du type B. Ils présentaient une chute des valeurs en pourcentage des cellules T, cependant, les chiffres absolus étaient augmentés. De la même façon se sont comportés les lymphocytes avec des récepteurs pour C_{1q}. La réponse à la phytohémmagglutinine (PHA) était diminuée, et la majorité des cas avaient diminution, au moins d'une immunoglobuline sérique, notamment de l'IgM. Un malade avec une variante T (rosette E 70-79% et rosette EAC 2-33%) a été étudié deux fois. Un patient présentait des valeurs élevées des deux récepteurs (rosette E 72% et rosette EAC 57%). Dans ces deux cas la transformation blastique avec PHA était normale. Les principales altérations immunologiques quantitatives et fonctionnelles rapportées dans la leucémie lymphoïde chronique sont discutées.

SpHaanec, n. h «D. XpoHH'ieckoe juiMcpoiumoe óejiokpoBiie. ILmmy HOJIOrH^eCKOe
HCCJieflOBaHJie. Rev Cub Med 30: 1981.

B lacTonmeii m^ore tobophch. tom. ^to óhjo ^POBejeHo jiora^eckoe ;
HCCJieOBaHie nBa mia Tji hevia rno®
сбоненнмоелокровлев. ВоceMHa mia TL noBOjrn ceta B rtmTT ip
BapnaHJa. Jipa B. 3Ha'ieHM ime TOK T. BHPaxeHHHx B npoueiii'ax, '
;HJH nonHieKH n-ii, oimako, aocojnoTHHe yroBOU
no^ poHoii xo ft opMe noBeim ceoii juimooiHTH. P^a® n TopaMH* n yarr; B6T
Ha Sn foreMar jyt HHH (PHA) ouji ooHapyHeH j
imHctbo¹¹³ cyraeB rneieio noH uceHHe no bchkom cjiy^ae cepii^eckKo
ro HMMyHo-pocoyH-Ha, rjabHKM oOa3OM
maHTOM T (op3eTKa E. 70-79% n po3eTKa EAC 2-33)ohji ofcaeiio hsh
nwpivt TH. Tji oocjieioBaH naaeHT c oeeiiMH noBtneHnOMH
TopaMH (Oo3eTKa E. 72% if po3eTKa EAC 57). B stbx JtByx cjrjniaa
ac lngecKoe npeoOpa3OBaHHe c nomomBK) PHA omio
rjyHKpawoHajibHe cyHaioTCH rjaBHaie KOJin^ectBeHHue n
hnciouMHnpueMHe npH xpoHmeCKOH jikmcpohjioh Jie yneviHH

BIBLIOGRAFIA

1. Fernández, L.A. et al. Effect of treatment on T-cell function in chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 38: 171, 1978.
2. Nowell, P. et al. T-cell variant of chronic lymphocytic leukaemia with chromosome abnormality and defective response to mitogens. Br J Haematol 33: 459, 1976.
3. Gajl-Peczalska, K.J. et al. Lymphocytes bearing receptors for both sheep erythrocytes and complement in patients with neoplastic and non-neoplastic diseases. Clin Immunol Immunopathol 8: 292, 1977.
4. Pollack, A. et al. Identification of human T and B lymphocytes by scanning electron microscopy. J Exp Med 138: 607, 1973.
5. Shevach, E.M. et al. Receptors for complement and immunoglobulin on human and animal lymphoid cells. Transplant Rev 16: 3, 1973.
6. Catovsky, D. et al. Clinical significance of T-cells in chronic lymphocytic leukaemia. Lancet 2: 751, 1974.
7. Macavel, I.; S. Halmos. High T-cell counts in chronic lymphatic leukaemia. Lancet 1: 220, 1975.
8. Han, T. et al. T and B lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia: correlation with clinical and immunologic status of the disease. J Natl Cancer Inst 57: 477, 1976.
9. Ross, G.D. et al. Evidence for two distinct complement receptors on the surface of human lymphocytes. Fed Proc 32: 992, 1973.
10. Ross, G.D. et al. Combined studies of complement receptor and surface immunoglobulin-bearing cells and sheep erythrocyte rosette-forming cells in normal and leukemic human lymphocytes. J Clin Invest 52: 377, 1973.
11. Astaldi, G. et al. Lymphocyte immunological patterns in leukaemia. A Review. Haematologia 9: 21, 1975.
12. Tsveibankh, A.S. Examination of T and B-cell markers in chronic lympholeukemia. Probl Gematol 11: 20, 1978.
13. Silver, R.T. et al. Guide lines for protocol studies in chronic lymphocytic leukemia. Am J Hematol 4: 343, 1978.
14. Rai, K.R. et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 46: 219, 1975.
15. Boylun, A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifugation and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1g. Scand J Clin Lab Invest 21 (Sup. 97): 77, 1968.
16. Bach, J.F. Evaluation of T-cells and thymic serum factors in man using the rosette technique. Transplant Rev 16: 196, 1973.
17. Stjernswárd, J. et al. Lymphopenia and change in distribution of human B and T lymphocytes on peripheral blood induced by irradiation for mammary carcinoma. Lancet 1: 1352, 1972.

18. *Dionigi, ff. et al.* Cyclic variation in the response of lymphocytes to Phytohemagglutinin in healthy individuals. *Transplantation* 16: 550, 1973.
19. *Whiteside, T.L. et al.* Immunologic characterization of chronic lymphocytic leukemia cells. *Cancer* 39: 1109, 1977.
20. *Wybran, J. et al.* Isolation of normal T-cells in chronic lymphocytic leukemia. *Lancet* 1: 126, 1973.
21. *Mellstedt, H. et al.* Lymphocyte subpopulations in chronic lymphocytic leukemia. (CLL). *Acta Med Scand* 204: 485, 1978.
22. *Shohat, B.; H. Joshua.* Formation of mouse red cell rosettes by lymphocytes from patients with chronic lymphatic leukemia and assessment of T-cell function. *Clin Immunol Immunopathol* 6: 389, 1976.
23. *Dickler, H.B. et al.* Lymphocyte binding of aggregated IgG and surface Ig staining in chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Exp Immunol* 14: 97, 1973.
24. *Fu, S.M. et al.* Similar idiotypic specificity for the membrane IgD and IgM on human B lymphocytes. *J Immunol* 114: 250, 1975.
25. *Koziner, B. et al.* Characterization of malignant lymphomas in leukemic phase by multiple differentiation markers of mononuclear cells. Correlation with clinical features and conventional morphology. *Am J Med* 63: 556, 1977. \
26. *Harris, J.; R. C. Bagai.* Estados de deficiencia inmune asociados con enfermedades malignas del hombre. *Clin Med Norteam* 56: 501, 1972.
27. *Fernández, LA. et al.* T-cell function in untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 39: 1168, 1977.
28. *Smith, M.J. et al.* The impaired responsiveness of chronic lymphatic leukemia lymphocytes to allogenic lymphocytes. *Blood* 41: 505, 1973.
29. *Chen, Y.H.; P. Heller.* Lymphocyte surface immunoglobulin density and immunoglobulin secretion in vitro in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 52: 601, 1972.
30. *Kay, N. E. et al.* T-cells in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2: 1326, 1974.

Recibido: noviembre 16, 1979.

Aprobado: julio 20, 1980.

Dr. Porfirio Hernández
 Instituto de Hematología e Inmunología
 Apartado 8070
 Ciudad de La Habana.