



**UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO**



ESCUELA DE QUIMICOFARMACOBIOLOGÍA

**“TIPIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LEUCEMIAS
AGUDAS EN NIÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MORELIA”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE LICENCIATURA DE
QUIMICOFARMACOBIOLOGO**

P R E S E N T A :

MAURICIO NAHUAM CHÁVEZ AVILÉS

MORELIA MICHOACÁN, NOVIEMBRE DE 2005.

REALIZACIÓN:

El trabajo de esta tesis se desarrollo en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”

ASESORA:

Hospital Infantil de Morelia:

Q.F.B. Jaqueline Nava Miranda

CO-ASESORAS :

Hospital Infantil de Morelia

Q.F.B. Angélica María Ceballos González.

Q.F.B. Julia María Mejía Sánchez

AGRADECIMIENTOS

A la Q.F.B. Jaqueline Nava Miranda por haberme dado la capacitación técnica así como por permitirme utilizar la información del trabajo que realiza para llevar a cabo mi tesis.

A la Q.F.B. Angélica María Ceballos González por alentarme a realizar y culminar la presente tesis.

A la Q.F.B. Julia María Mejía Sánchez por brindarme su apoyo cuando era necesario.

A la Q.F.B. Rosa Isela Cota Vega por todos los consejos, material y conocimientos facilitados para la comprensión del estudio llevado a cabo.

A la Q.F.B. María del Carmen Magaña Ochoa por la fé que depositó en mi persona para llevar a cabo el presente estudio.

A la Q.F.B. María Ortiz Cuevas por la fé y las herramientas que depositó en mi persona para llevar a cabo el presente estudio.

Al Dr. Felipe de Jesús Macedo Martínez quien ha dirigido mi tesis de licenciatura.

Al Dr. José Luis Martínez Toledo por haberme instruido en la elaboración de la investigación científica.

A la Q.F.B. María Rebeca Tinoco Martínez por co-dirigir la elaboración del presente documento.

DEDICATORIAS

A DIOS, de quién he recibido múltiples bendiciones y que siempre me ha guiado.

A mis padres: Roberto Y María Guadalupe, de quien siempre recibí su ejemplo y me enseñaron a luchar por mis sueños y a exigir siempre lo mejor de mi persona ¡Mil gracias por todo su amor y apoyo!

A mis hermanos: Olga, Alejandro y Elisa de quienes siempre recibí amor y confianza para con mi persona y que siempre han estado presentes en todo momento.

A mis amigos: Mayté, Ana Laura, Rebeca, Clara, Jesús, Jorge Alejandro, Iván, Raúl Iván, Oscar Omar, de quienes siempre recibí apoyo, confianza y amistad.

A todos mis familiares: por el apoyo brindado durante mi formación profesional y personal.

A la memoria de: mi hermano Yudiel de quién siempre recibí amor, y confianza y de mi abuela Elisa quien fue una persona maravillosa en mi vida, por que siempre creyó en mí, quien tomó parte elemental en la formación de mi persona, de quién a demás recibí amor y un ejemplo a seguir. Y quienes siempre estarán en mi corazón ¡GRACIAS!

ÍNDICE

I	INTRODUCCIÓN	1
	1. ASPECTOS HISTÓRICOS	1
	1.1 En cuanto al diagnóstico	1
	1.2 En cuanto al tratamiento.	3
	1.2.1 Quimioterapia	3
	1.2.2 Transplante de médula ósea	5
	2. EPIDEMIOLOGÍA	6
	2.1 Incidencia	6
	2.2 Factores de riesgo	7
	2.2.1 Factores genéticos	7
	2.2.2 Factores familiares	8
	2.2.3 Peso al nacimiento	9
	2.2.4 Pérdida fetal	9
	2.2.5 Radiaciones ionizantes	9
	2.2.6 Radiaciones no ionizantes	10
	2.2.7 Exposición a productos químicos	11
	2.2.8 Drogas quimioterápicas	11
	2.2.9 Otras sustancias inhibidoras de la adn topoisomerasa ii	12
	2.2.10 Infecciones víricas	13
	2.2.11 Factores inmunológicos	15
	3 DEFINICIÓN DE LEUCEMIA	16
	3.1 Definición y concepto de neoplasia hematológica	16
	3.2 Concepto de leucemia	16
	3.2.1 Leucemia	16
	3.2.2 Leucemia Aguda	16
	4 ETIOPATOGENIA	17
	4.1 Los genes implicados en la génesis del cáncer	17
	4.2 Patología neoplásica mieloide	18
	5 CLASIFICACIÓN DE LAS LEUCEMIAS	19
	5.1 Según la OMS	19
	5.2 Clasificación morfológica	23
	5.3 Clasificación inmunológica	26
	6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	28
	7 DIAGNÓSTICO	29
	7.1 Evaluación histoquímica	30
	7.2 Evaluación inmunofenotípica	32
	7.3 Evaluación citogenética y anomalías moleculares.	33

8 TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO	34
9 PERSPECTIVAS FUTURAS	39
II JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	41
III HIPÓTESIS	41
3.1 Hipótesis metodológica	41
3.2 Hipótesis estadística	42
3.2.1 Hipótesis estadística nula	42
3.2.2 Hipótesis estadística alternativa	42
IV OBJETIVOS	42
4.1 Objetivo general	42
4.2 Objetivos específicos	42
V MATERIAL Y MÉTODOS	43
5.1 Tipo de estudio	43
5.2 Universo de estudio	43
5.3 Especificación de variables	43
5.4 Criterios de inclusión	43
5.5 Criterios de exclusión	43
5.6 Criterios de eliminación	43
5.7 Descripción de la población	43
5.8 Toma y procesamiento de muestras	44
5.8.1 Proceso Onco-Hematológico	46
VI RESULTADOS	47
VII ANÁLISIS DE RESULTADOS	54
VIII CONCLUSIONES	57
IX ANEXOS	59
ANEXO I Técnicas empleadas	59
ANEXO II Gráficos	67
ANEXO III Preparación de reactivos y colorantes	75
X REFERENCIAS	80

ÍNDICE DE TABLAS

No	Título	Pág.
I	Compuestos químicos, naturales y sintéticos, inhibidores de la ADN topoisomerasa II.	13
II	Síndromes congénitos asociados con un mayor riesgo de leucemias agudas (LA).	15
III	Características citomorfológicas del linfoblasto según criterios del grupo Franco-Americano-Británico para LAL.	26
IV	Características antigénicas de las Leucemias Agudas Linfoblásticas.	28
V	Manifestaciones clínicas más comunes en LLA.	29
VI	Manifestaciones clínicas más comunes en LMA.	29
VII	Resultados del estudio citoquímico.	32
VIII	Relación de la distribución de Leucemias Agudas Pediátricas en cuanto a la estirpe celular.	47
IX	Frecuencia de los tipos morfológicos (FAB) de Leucemias Linfocíticas Agudas del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos"	47
X	Frecuencia de los tipos inmunológicos de LLA, del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos".	47
XI	Frecuencia de los tipos inmunológicos de LLA-L1, del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos".	48
XII	Frecuencia de los tipos inmunológicos de LLA-L2, del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos".	48
XIII	Frecuencia de los subtipos de Leucemias Mielocíticas Agudas del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos".	49
XIV	Relación de Leucemias Agudas pediátricas en cuanto al sexo.	49
XV	Correlación de la frecuencia de las LLA pediátricas del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos" con respecto al sexo.	49
XVI	Correlación de la frecuencia de las LLA-L1 del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos" en cuanto al sexo.	50
XVII	Correlación de la frecuencia de las LLA-L2 del hospital infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos" en cuanto al sexo.	50
XVIII	Correlación de la frecuencia de las LMA pediátricas del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos" en cuanto al sexo.	50
XIX	Correlación de la distribución de las Leucemias Agudas pediátricas del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos" en cuanto a la edad.	51
XX	Correlación de la LLA-L1 del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos" con respecto a la edad.	51
XXI	Correlación de la frecuencia de LLA-L2 del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos" con respecto a la edad.	52

XXII	Correlación de la frecuencia de las LMA del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” con respecto a la edad	52
XXIII	Reacciones citoquímicas en células normales y blastos, y en los tipos de leucemia.	64
XXIV	Anticuerpos empleados comúnmente en los estudios de marcadores inmunológicos.	65

ÍNDICE DE GRÁFICOS

No.	NOMBRE DEL GRÁFICO	Pág.
1	Relación de la distribución de Leucemias Agudas pediátricas en cuanto a la estirpe celular.	67
2	Frecuencia de los tipos morfológicos (FAB) de las LLA del HIM.	67
3	Frecuencia de los tipos inmunológicos de LLA del HIM.	68
4	Frecuencia de los tipos inmunológicos de LLA-L1, del HIM.	68
5	Frecuencia de los tipos inmunológicos de LLA-L2 del HIM.	69
6	Frecuencia de los subtipos de LMA del HIM.	69
7	Relación de las Leucemias Agudas pediátricas del HIM en cuanto al sexo.	70
8	Correlación de la frecuencia de las LLA del HIM en cuanto al sexo.	70
9	Correlación de la frecuencia de las LLA L1 del HIM en cuanto al sexo.	71
10	Correlación de la frecuencia de las LLA L2 del HIM en cuanto al sexo.	71
11	Correlación de las LMA del HIM en cuanto al sexo.	72
12	Correlación de la distribución de las Leucemias Agudas pediátricas del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos" en cuanto a la edad.	72
13	Correlación de la frecuencia de las LLA-L1 del HIM "Eva Sámano de López Mateos" con respecto a la edad.	73
14	Correlación de la frecuencia de LLA-L2 del HIM "Eva Sámano de López Mateos" con respecto a la edad.	73
15	Correlación de las LMA del HIM con respecto a la edad.	74

I INTRODUCCIÓN

1 ASPECTOS HISTÓRICOS

1.1 EN CUANTO AL DIAGNÓSTICO.

Virchow, uno de los pioneros en el estudio de la leucemia, la definió a mitades del siglo XIX como “un proceso sui generis debido a una alteración en la diferencial normal de las células productoras de sangre. Conocemos las secuelas de la enfermedad pero no su causa”. En 1845 Virchow describió un paciente que presentaba material blanquecino en los vasos sanguíneos. En el examen microscópico observó que la mayoría de los corpúsculos eran descoloridos y consideró que, probablemente, no se trataba de un proceso piémico, empleando el término “weisses blut” (sangre blanca) para definir a la enfermedad. Sin embargo no había sido éste el primer caso publicado: en 1827 Velpeau describió unos hallazgos necrópsicos muy sugestivos de lo que hoy conocemos como leucemia mieloide crónica. Otros casos similares fueron publicados por Barth en 1839 y Bennnett en 1845. Estos autores los consideran como procesos infecciosos y en Virchow recae el mérito de valorar su distinta naturaleza. El primer caso descrito en vida del paciente fue reportado por Vogel en 1851. [4,8,15,17,19]

En 1847 Virchow acuñó el término de leucemia (leukos, blanco y haima, sangre). En 1856 publicó un trabajo en el que se describieron las características patológicas de esta entidad, reafirmandose que se trataba de una proliferación de los corpúsculos descoloridos (leucocitos) eran los precursores de los corpúsculos coloreados (eritrocitos) y sugirió que la leucemia se producía por un retraso en la transformación de las formas descoloridas en las coloreadas. Al mismo tiempo describió un tipo de leucemia esplénica y otra linfática.

En 1878, Neumann añadió un nuevo tipo: la mielógena. Este mismo autor había descrito previamente que la médula ósea era un lugar importante en la fabricación de los corpúsculos hemáticos. [17,19]

Gowers, en 1879, clasificó las leucemias agudas en leucitemia esplénica y linfadenosis, haciendo equivalente este término a la enfermedad descrita por Thomas Hodgkin en 1832.

En 1863, Virchow propuso el término linfossarcoma para definir la afectación localizada de los ganglios linfáticos. [19]

Treinta años más tarde, Kundrat resucitó el término linfossarcoma para definir la afectación primaria de los ganglios linfáticos con diseminación por contigüidad. En un momento de tratar de superar la dicotomía leucemia/linfoma Turk, en 1903, propuso el concepto de linfomatosis que englobaba las leucemias linfoides y los linfossarcomas, anticipándose el concepto de enfermedades linfoproliferativas propuesto por Dameshek en 1964. [17,19]

En 1889, Ebstein describió los primeros casos de leucemias agudas y en 1896, Ehrlich describió algunas técnicas rudimentarias para teñir las células sanguíneas en sangre periférica (tinciones panópticas), lo cual hizo posible los primeros intentos para clasificar las leucemias en distintas variedades. Naegeli en 1900 y Schilling en 1913 describieron las leucemias mieloblásticas y monocíticas respectivamente (Revisado por Soler, 1989).

Posteriormente, con el mayor conocimiento del interior de la célula, se desarrollaron técnicas de tinción que se basaban en la coloración de distintas sustancias químicas dentro de las células y que servían para distinguir células de distintas líneas celulares (peroxidadas, PAS, fosfatasas ácidas, etc.).

Todas estas técnicas se aplicaron a muestras de médula ósea en los años 20 cuando se realizaron las primeras punciones de médula ósea. Así nació la citoquímica, un conjunto de técnicas que permitían el diagnóstico y clasificación de las leucemias agudas de una forma rápida, así como la aplicación de un tratamiento específico para cada tipo de leucemia sin necesidad de grandes alardes técnicos. Pero siguiendo el desarrollo escalonado de las técnicas diagnósticas llegamos al inmunofenotipo. Estas técnicas llegaron con el conocimiento de los anticuerpos monoclonales hace ya más de dos décadas. [17]

1.2 EN CUANTO AL TRATAMIENTO

1.2.1 Quimioterapia

Fue en 1948 cuando Farber empleó con algún éxito la aminopterina (un antagonista del ácido fólico) en el tratamiento de enfermos con leucemia. Hasta entonces la supervivencia media de estos pacientes era de cinco meses. En la década de los cincuenta drogas como mercaptopurina, ciclofosfamida, y corticoides fueron a añadirse al entonces menguado arsenal terapéutico contra estas enfermedades. Posteriormente, en los sesenta y setenta se introdujeron nuevos fármacos antineoplásicos, tales como, antracíclicos (doxorubicina y daunorubicina), asparraginasas, y epipodofilotoxinas (VP-16 y VM-26). Estos fármacos eran usados en pacientes que tras ser tratados con otros agentes más conocidos no habían conseguido una respuesta, por lo que los resultados eran infravalorados. Hasta ese momento se utilizaban los fármacos de forma única (monoterapia), obteniéndose remisiones completas en un 20-60%. [17]

Pero, paralelamente a estos descubrimientos, Skipper en los años sesenta introdujo una serie de conceptos en el tratamiento de las leucemias que supuso un replanteamiento de la estrategia antitumoral. Esto fue posible merced a los trabajos sobre cinética tumoral en líneas celulares en ratones. La conclusión más importante de estos trabajos fue que el crecimiento del tumor seguía una cinética de primer orden; es decir, que cada fármaco antineoplásico destruía un porcentaje fijo de células, independientemente de la cantidad de masa residual. Como segunda conclusión, existe una relación inversa entre la cantidad inicial de células tumorales y la curabilidad del tumor. Pero se comprobó que todos los tumores no seguían el mismo patrón de crecimiento y que la fracción de células tumorales en crecimiento no es constante sino que decrece conforme aumenta la masa tumoral. A estos trabajos se añadieron los conocimientos sobre cinética celular y mecanismos de acción de los agentes antineoplásicos. La división celular sigue unas fases, por las que pasan las células desde un estado de reposo hasta completar dicha división. Esta tiene una importancia decisiva si tenemos en cuenta que la mayoría de los fármacos antineoplásicos tienen un mayor efecto sobre las células en división y menos sobre las que están en reposo.

Todos estos conocimientos hicieron que se iniciara, en los años sesenta, la poliquimioterapia, la cual debe seguir los siguientes principios: a) sólo los fármacos activos individualmente son útiles en combinación; b) cuando existan varios fármacos con el mismo tipo de acción se elegirá aquel cuyos efectos secundarios no se sumen a otros fármacos elegidos; c) los fármacos se deben emplear a dosis óptimas y esquema de administración según su mecanismo de acción (es decir, si actúa sobre la fase de síntesis, al prolongar el tiempo de administración conseguirá alcanzar mayor número de células en división); d) las combinaciones o ciclos se deben administrar a intervalos convenientes, dando un tiempo mínimo a la recuperación medular y por otro lado no demorar mucho el siguiente ciclo para evitar que células tumorales residuales se sigan dividiendo. [17]

Con todos estos conocimientos se comenzaron a aplicar en los años setenta y, de manera más extensa en los ochenta, los llamados protocolos de quimioterapia en el seno de grupos cooperativos de Hospitales o Sociedades de Hematología, estableciéndose un esquema común a todos y dividiendo el tratamiento en fases: fase de inducción, en la cual se aplican como mínimo tres drogas que consiguen una citorreducción inicial de la enfermedad consiguiendo la Remisión completa (<5% blastos); fase de consolidación, en la cual se administran otras drogas que por su mecanismo de acción intentan acabar con la enfermedad residual; fase de mantenimiento, fase muy importante que tiene como objeto mantener y terminar totalmente con la enfermedad que pudiera existir residualmente. Paralelamente a estas fases se aplicaba la profilaxis neuromeningea, que consiste en administrar quimioterapia (mediante punciones lumbares en el Líquido cefalorraquídeo) y/o radioterapia sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) con el objeto de erradicar células leucémicas acantonadas en regiones donde la quimioterapia intravenosa no llega en cantidad suficiente. [17]

El tratamiento de gran cantidad de pacientes con estos protocolos hizo que en la década de los ochenta se comenzaran a estudiar los factores pronósticos que podrían tener influencia en el éxito del tratamiento. Esto supuso un mayor acercamiento al tratamiento cada vez más individualizado de los pacientes. En esta década los factores que se relacionaban con peor pronóstico eran los siguientes:

Tipificación y clasificación de Leucemias Agudas en niños atendidos en el Hospital Infantil de Morelia

- Edad <1 año ó >10.
- Sexo masculino.
- Leucocitos > 50 x10⁹/l.
- Grandes visceromegalias, masa mediastínica (“Sd. Linfomatoso”).
- Infiltrado SNC al diagnóstico.
- Morfología L2 y L3.
- Fenotipo inmunológico: B, T, “null”.
- Estudios cromosómicos con hipoploidías, y t(9;22), t(4;11)
- Respuesta temprana al tratamiento: MO +14, blastos en sangre periférica en el día +7.

Para distribuir a los pacientes en grupos de riesgo se utilizaron tablas o puntuaciones que valoraban estos factores. Pero los distintos criterios a la hora de utilizar estos factores dieron lugar a que fuera muy dificultoso conseguir resultados fiables. Así fue como según los distintos grupos cooperativos se establecían dos o tres grupos de riesgo, los cuales se diferenciaban, en cuanto al tratamiento, en el uso de quimioterapia más intensiva en la inducción. Esto conllevó a un aumento en el porcentaje de supervivencia a los cinco años, alrededor de un 70%. También se comprobó que el uso de tratamientos intratecales en un número determinado tenía la misma eficacia y menor toxicidad que la radioterapia holocraneal. [17]

1.2.2 Trasplante de Médula Ósea

En el año 1945 tras las explosiones en Japón se creó un gran interés en las patologías derivadas de la exposición del cuerpo a grandes dosis de radiación. A raíz de estos hechos se observó que ratones sometidos a dosis letales de radiación podían ser protegidos mediante la administración parenteral de médula ósea procedente de ratones gemelos idénticos no irradiados (Lorenz.1951). Posteriormente se demostró que esto era debido a la colonización del ratón irradiado por células del donante. Estos ratones conseguían sobrevivir 30 días pero fallecían antes del día 100 a causa de una enfermedad caracterizada por diarrea intensa, pérdida importante de peso y lesiones cutáneas. En 1967 se dio nombre a este conjunto de signos y síntomas, “enfermedad injerto contra huésped” demostrándose que las células responsables de esta enfermedad eran los linfocitos

inmunocompetentes inoculados a través de la médula del donante en el organismo del receptor.

En 1971 Thomas, personaje muy importante en la Hematología, comenzó a realizar trasplantes alogénicos en leucemias utilizando como acondicionamiento irradiación corporal total, siendo al año siguiente cuando realizaron el primer trasplante alogénico con éxito en un paciente con aplasia medular. Con respecto a los niños el primer trasplante con éxito fue realizado en 1968 en un paciente con una Inmunodeficiencia Combinada Severa. Desde entonces, y hasta la actualidad se han producido avances en los tratamientos de acondicionamiento, especialmente en las enfermedades malignas intentando aumentar su eficacia y disminuir su toxicidad; se ha mejorado enormemente el conocimiento sobre el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones del Trasplante lo cual ha conllevado a una disminución de la mortalidad tóxica de la técnica; y por último se ha producido un gran avance en el tratamiento de soporte y en el conocimiento del sistema HLA.

Por otro lado, en la década de los ochenta se comprobó la eficacia del TMO alogénico en rescatar una proporción de pacientes con recidivas medulares precoces, alcanzándose supervivencias libres de enfermedad entre 40-60%. [17]

2. EPIDEMIOLOGÍA

2.1 INCIDENCIA

Su incidencia es de 1,5 a 4.5 casos nuevos de LA por 100.000 habitantes por año en EE.UU. Su frecuencia aumenta con la edad. Comprende el 80 % de las leucemias agudas en adultos y del 15-20 % en niños. Es el cáncer más frecuente en la infancia (30%). Predomina ligeramente en los varones (60%). La leucemia linfoblástica aguda representa del 75% al 80% y el resto esta representada por la leucemia mielocítica aguda. Existe un pico de frecuencia entre los 2 y 5 años de edad (debido a la LLA). [7,9,16,23,24,31]

El pico de edad, entre los 2-5 años no se observa en los países subdesarrollados y en los más avanzados se ha manifestado en épocas diferentes relacionándose en los periodos de industrialización, Inglaterra a partir de 1920, EE.UU. en 1940 y Japón en 1960. [9]

La LLA1 predomina en la infancia (85% de casos) con un periodo de presentación de tres a siete años por lo general se asocia con inmunofenotipos pre B. [24]

La LLA2, es más frecuente en los adultos, en pacientes pediátricos se presenta en el sexo masculino y por arriba de los diez años de edad. Se asocia frecuentemente con inmunofenotipo T (vide infra).

La Leucemia Mielocítica Aguda (LMA) es el tipo más común de enfermedad maligna mieloide que se presenta en la infancia. [20]

Entre 50% y 60% de los niños con LMA se clasifican según los subtipos M1, M2, M3, M6 o M7; alrededor de 40% tiene subtipos M4 o M5. Cerca de 80% de los niños menores de 2 años con LMA tienen un subtipo M4 o M5. [1]

2.2 FACTORES DE RIESGO

2.2.1 Factores Genéticos.

Algunos síndromes genéticos se asocian a un mayor riesgo de Leucemia Aguda (LA). El más frecuente es el síndrome de Down que se asocia a un riesgo 10 a 30 veces superior al normal de desarrollar ambos tipos de LA e incluso llega a ser de 600 veces para la variedad de LMA-M7 en menores de 3 años de edad. Recientemente un gen (AML-1) asociado a ciertos tipos de LMA ha sido identificado en el cromosoma 21 (q22), región que se cree responsable del fenotipo característico del síndrome. [8, 9,11,15,33]

Un grupo, menos frecuente, de enfermedades genéticas autosómicas recesivas que se asocian con un aumento de la fragilidad cromosómica y con predisposición a desarrollar LA son la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Bloom y la anemia de Fanconi. En los

pacientes preadolescentes predominan la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) y los linfomas y en épocas posteriores también desarrollan cánceres epiteliales. Los linfocitos y las células leucémicas de estos pacientes presentan habitualmente mutaciones genéticas que afectan a los cromosomas 7 (p13-p14), 7 (p32-q35) y 14 (q11), áreas de localización de los genes de los receptores γ , δ , y α / β en las células T y al cromosoma 14 (q32) donde se localiza el gen de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas de las células B. [8,9,11,15]

2.2.2 Factores Familiares.

Se han descrito numerosos casos de familias con dos o más miembros, con parentesco de primer y segundo grado, con leucemias. En estudios epidemiológicos de grandes series de pacientes con leucemia entre el 5-10% han tenido familiares afectados de enfermedades pre-neoplásicas hematológicas y de leucemias mientras que entre la población sana solo el 1- 2% presentan familiares con dichos antecedentes. [9]

En los casos familiares hay mayor prevalencia de anormalidades cromosómicas adquiridas en los blastos leucémicos. Los más importantes afectan a las siguientes translocaciones: t (4;11) (q21-q23) con implicación del gen MLL en menores de 1 año de edad con LLA y LMA; la t (8;21) (q22-q22) en LMA-M2; la t (15;17) (q22-q21) en LMA-M3; la t (12;21) (p12-q22) implicando al gen TEL en pre-B LLA y la t (1;19) (q23-p13) en LLA hiperleucocitarias.

Los hermanos y gemelos heterocigóticos de un enfermo leucémico tienen un riesgo 2 a 4 veces mayor de desarrollar una LA durante la primer década de vida. En gemelos homocigóticos la probabilidad de desarrollar la enfermedad del otro hermano es el 20-25% y casi llega al 100% cuando el primer gemelo se diagnostica antes del primer año de vida. El desarrollo de leucemia casi simultáneo en lactantes homocigóticos se intenta explicar por: a) alteración precigótica común; b) acontecimiento intrauterino compartido; y c) metástasis trasplacentaria de un gemelo al otro. Estudios citogenéticos y moleculares recientes han demostrado de forma inequívoca que la aparición de LA en estos casos es a través del último mecanismo comentado.

2.2.3 Peso al Nacimiento.

De los diversos trabajos que han analizado para este parámetro la gran mayoría ha encontrado un riesgo dos veces superior al normal de desarrollar LA en niños con un alto peso al nacimiento y un riesgo menor de sufrir esta enfermedad entre los de bajo peso al nacimiento.

Diversas teorías relacionadas con el metabolismo energético y hormonal han intentado explicar estos hallazgos pero hasta el momento se desconoce el mecanismo que explique convincentemente esta relación.

2.2.4 Perdida Fetal.

Al menos cinco trabajos han investigado la relación entre neoplasias hematológicas pediátricas y la historia materna de abortos espontáneos. En cuatro de ellos se encuentra un riesgo incrementado de LLA y LMA que llega a ser de 25 veces el esperado cuando existen más de dos abortos previos. El antecedente materno de pérdida fetal sugiere una misma exposición preconcepcional y/o transplacentaria o un defecto genético hereditario que pueda producir efectos variables en el feto, desde la no viabilidad hasta la leucemia aguda.

2.2.5 Radiaciones Ionizantes.

La radiación ionizante constituye el agente cancerígeno mejor documentado. La relación causa-efecto muchas veces no es lineal sino que depende de diversos factores: intensidad, fuente de la radiación, dosis total recibida, duración temporal de la exposición, edad de la población, diferente susceptibilidad individual, etc.; algunos de ellos no conocidos, que explican los resultados ocasionalmente contradictorios publicados.

La exposición pre concepcional ocupacional e incluso con fines sanitarios de los padres se ha asociado a un riesgo mayor de desarrollar LA en sus descendientes. Los exámenes radiológicos a las mujeres embarazadas (dosis menores 10 Rads) incrementa hasta el 50% la probabilidad de LLA y LMA en sus hijos expuestos, estando el riesgo

directamente relacionado con el número de exámenes realizados. El riesgo poblacional total es muy pequeño debido al número extremadamente bajo de mujeres expuestas.

Contrariamente a lo esperado, la radiación intraútero a dosis mayores (supervivientes de las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki) no se acompañó de un incremento significativo de LA en sus hijos. Los niños y los adultos japoneses desarrollaron un aumento importante de LA durante los cinco años siguientes.

La relación entre residencias próximas a centrales nucleares y el mayor riesgo de LA ha sido positiva en diversos trabajos y nula en otros. Otra fuente de radiación ionizante a dosis bajas es la generada por los materiales radiactivos de la corteza terrestre, la radiación cósmica y la atmosférica secundaria a los accidentes nucleares y ensayos militares. Cada persona recibe a nivel del mar una dosis media anual de » 110 milirems y se calcula que contribuye al 5% del total de las LA.

Los supervivientes de cánceres, niños y adultos, que han sido sometidos a radioterapia previa, presentan un mayor riesgo de desarrollar LA secundaria, hallazgo similar al encontrado en pacientes no tumorales (tinea capitis, hipertrofias adenoideas y tímicas, espondilitis, etc.) que recibieron tratamiento con radiaciones ionizantes a menores dosis.

2.2.6 Radiaciones No Ionizantes.

El primer trabajo que asoció la radiación electromagnética de baja frecuencia con neoplasias fue con LA infantil en 1979. Posteriormente diversos autores han encontrado un mayor riesgo de LA, linfomas y tumores del sistema nervioso central y otros no, debido en parte a las dificultades metodológicas e interpretativas de los trabajos epidemiológicos.

La exposición intraútero a dichas radiaciones también ha sido relacionada con un riesgo mayor de LA infantiles. Actualmente se están realizando estudios prospectivos que aportarán datos más concluyentes.

2.2.7 Exposición A Productos Químicos.

La exposición ocupacional (principalmente industrias relacionadas con el caucho, benceno y otros hidrocarburos policíclicos, pesticidas, sustancias agroquímicas y metales pesados) e incluso doméstica a solventes y pesticidas de los padres se ha asociado a un mayor riesgo de LLA y LMA entre sus descendientes. La relación más evidente ha sido entre pesticidas y los subtipos M4 y M5 de LMA en niños pequeños. [9]

Al menos tres trabajos han encontrado una asociación positiva de desarrollar LMA en los primeros años de vida y el abuso materno de alcohol durante el embarazo. El más reciente encuentra una relación significativa dosis-respuesta con los subtipos M1 y M2, además de un moderado incremento de LLA. [6,9]

2.2.8 Drogas Quimioterápicas.

Muchas drogas quimioterápicas usadas para tratar enfermedades malignas e incluso no malignas (inmunoinflamatorias) son genotóxicas. Inducen alteraciones y mutaciones del DNA que conllevan al desarrollo de diversas neoplasias secundarias. Entre ellas destacan por su frecuencia las LA con un predominio notable de LMA. El riesgo afecta al 5-20 % de los supervivientes, tras un periodo variable de latencia. La radioterapia aún incrementa dicho riesgo y algunos trabajos implican ambas terapias (quimioterapia más radioterapia) para originar dos tipos diferentes de LA secundaria. [9]

Cronológicamente, los agentes alquilantes fueron las primeras drogas asociadas con LMA. El periodo de latencia oscila entre 1 a 20 años con un predominio alrededor de los 5, estando la mayoría de los casos precedido de una fase mielodisplásica.

Posteriormente las epipodofilotoxinas, especialmente etopósido (VP-16) y tenipósido (VM-26), se han asociado incluso con mayor evidencia al desarrollo de LMA con translocaciones cromosómicas balanceadas específicas. El impacto leucemógeno de estos fármacos depende de la dosis, esquema periódico de administración y otros tratamientos adicionales. El periodo de latencia es breve, entre 1 y 3 años y una elevada

proporción de LMA son de subtipos M4 y M5 con alteraciones cromosómicas 11 (q23) afectando a reordenamientos del gen MLL. La misma anormalidad genética se observa en LMA asociada a antraciclinas (daunoblastina y doxorubicina), siendo también frecuentes otras alteraciones que afectan al cromosoma 21 (q22). La genotóxicidad de las antraciclinas se potencia con el uso de las drogas alquilantes y epipodofilotoxinas. El mecanismo de acción de las epipodofilotoxinas y de las antraciclinas es similar, siendo inhibidoras de la DNA topoisomerasa II (enzima catalizador de la abertura y replegado correcto de la estructura molecular del ADN, evitando el enredo helicoidal de las bandas de ADN durante su replicación).

2.2.9 Otras Sustancias Inhibidoras De La ADN Topoisomerasa II.

La reciente aplicación de las técnicas moleculares en las LA (Southern blot, RT-PCR, FISH) han revelado que el 85% de las LLA y el 70% de las LMA en niños menores de 2 años, presentan las mismas anormalidades del gen MLL que las encontradas en LMA secundaria a las drogas quimioterápicas inhibidoras de la ADN topoisomerasa II. La alta frecuencia de reordenamientos del gen MLL en los lactantes con LA y su hallazgo en casos de gemelos monocigóticos ha sugerido la hipótesis de la adquisición intraútero. Así pues la exposición fetal transplacentaria a carcinógenos sería probablemente un factor causal de las LA infantiles. Los compuestos naturales y sintéticos conocidos actualmente y dotados de esta propiedad están reflejados en la tabla I, con la paradoja que algunos de ellos (flavonoides) están catalogados con acciones beneficiosas anticancerosas. Un estudio epidemiológico reciente ha encontrado un mayor riesgo de LMA entre hijos de madres que consumían grandes cantidades de alimentos ricos en inhibidores de la ADN topoisomerasa II. [9]

**TABLA I. COMPUESTOS QUÍMICOS, NATURALES Y SINTÉTICOS,
INHIBIDORES DE LA ADN TOPOISOMERASA II**

A - DROGAS ANTINEOPLÁSICAS.
1) <u>Epipodofilotoxinas</u>
-Teniposido (VM-26)
- Etoposido (VP-16)
2) <u>Acridinas</u>
-Amsacrina
3) <u>Antraciclinas</u>
-Daunoblastina
-Doxorubicina
4) <u>Bis-piperazinedionas</u>
-Razoxane ICRF 193
B - QUINOLONAS
1) Ácido nalidíxico
2) Ácido oxonílico
3) Ciprofloxacino
C - FLAVONOIDES.
1) Quercitina (frutas y vegetales)
2) Ácido elágico (frutas)
3) Genisteína (planta y semilla de soja)
4) Sho-saiko-to (hierbas medicinales orientales)
D - OTROS COMPUESTOS.
1) Cafeína
2) Thiram (fungicida agrícola)
3) Estrógenos sintéticos
4) Derivados fenólicos del benceno

[26, 27]Ross JA, Potter JD, Reaman GH, Pendergrass TW, Robison LL. Maternal exposure to potential inhibitors of DNA topoisomerase II and infant leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 581-590.

2.2.10 Infecciones Víricas.

Las descripciones ocasionales de los denominados agrupamientos leucémicos sugieren la hipótesis de que los agentes infecciosos desempeñen un papel importante en la leucemogénesis humana. [9,15]

En 1981 se identificó el primer retrovirus leucemógeno humano, denominándose HTLV-I (Human T cell Leukemia Virus - tipo I). Endémico del Sudeste Asiático, África y América Central es el agente etiológico de la leucemia-linfoma de células T inmunofenotipo CD4+ de los adultos. [9]

Posteriormente otro retrovirus, el HTLV-II se ha asociado con tricoleucemias, micosis fungoide y leucemia linfoide crónica en la población adulta. Hasta el momento todos los intentos efectuados para demostrar la participación de los retrovirus en las LLA infantiles han sido infructuosos. La relación entre el virus de Epstein-Barr con el linfoma de Burkitt y el subtipo L3 de las LLA, así como la mayor incidencia de LLA infantiles entre los 2-5 años de edad, sugieren que las infecciones víricas probablemente predisponen al desarrollo de estas neoplasias hematológicas. [9]

Se ha sugerido un modelo para la leucemogénesis, similar al propuesto por A.G. Knudson de la doble mutación para explicar el origen de los tumores embrionarios, en el cual se necesitarían dos alteraciones genéticas distintas, una iniciacional y otra promocional para el desarrollo de las LA. Las dos mutaciones espontáneas ocurrirían en los periodos de máximo estrés proliferativo de las células linfoides afectando a los genes reguladores de su crecimiento y su diferenciación. Los dos periodos más críticos corresponden al segundo trimestre de embarazo, cuando las células fetales B inmaduras se dividen más rápidamente, y durante el segundo y tercer año de vida que al desaparecer la inmunidad pasiva materna y entrar en contacto con la mayoría de los virus, se desencadenen proliferaciones masivas de las poblaciones linfocitarias. La inmunidad pasiva adquirida transplacentariamente y por la leche materna es transitoria pero su acción moduladora sobre el inmaduro sistema inmune neonatal es capaz de condicionar a largo plazo algunas respuestas posteriores a determinados estímulos antigénicos. La primera mutación probablemente ocurriría intraútero, siendo responsable además de los virus cualquier otro agente físico o químico pues la estimulación linfocitaria es independiente de los estímulos antigénicos, estando condicionada y regulada genéticamente a través del proceso global de la embriogénesis. La segunda mutación sucedería durante el segundo y tercer año de vida, siendo desencadenado por las infecciones víricas que son los principales estimuladores mitogénicos linfocitarios y tras un breve pero variable periodo de latencia se desarrollarían las leucemias entre los 2-5 años de edad. Recientemente se ha publicado la asociación entre la variedad común de la LLA con ciertos tipos de complejos mayores de histocompatibilidad, especialmente el haplotipo HLA DQ. Estos niños reaccionarían anormalmente a las viriasis con mayor riesgo de desarrollar LLA. [9, 11]

2.2.11 Factores Inmunológicos.

La hipótesis etiopatogénica de la importancia del sistema de vigilancia inmunológica en el desarrollo del cáncer esta basado en el concepto de que las mutaciones genéticas de las células neoplásicas originen un fenotipo antigénico anormal. Los resultados epidemiológicos en pacientes con alteraciones de la función inmune han aportado validez científica a esta hipótesis.

Convincentemente se ha demostrado un mayor riesgo de neoplasias sólidas con predominio de linfomas con inmunofenotipo B maduro entre los enfermos con inmunodeficiencias: síndromes de inmunodeficiencia congénita, post-transplantados, terapias inmunosupresoras sin trasplantes y SIDA. Solamente en el primer grupo se observa el desarrollo del LA y de los 70 síndromes reconocidos únicamente entre los expuestos en la tabla II. Así pues la contribución de la inmunodeficiencia en la leucemogénesis es poco significativa. [9, 11]

TABLA II. SÍNDROMES CONGÉNITOS ASOCIADOS CON UN MAYOR RIESGO DE LEUCEMIAS AGUDAS (LA)

ENFERMEDAD	TIPO DE LEUCEMIA
Síndrome de Down	LLA, LMA
Anemia de Fanconi	LMA
Ataxia - telangiectasia	LLA
Síndrome de Bloom	LLA, LMA
Neurofibromatosis	LMA, LMC juvenil
Síndrome de Wiskott-Aldrich	LMA
Agammaglobulinemia congénita ligada al cromosoma X	LLA
Deficiencia de Ig A	LLA
Síndrome de Kostmann	LMA
Inmunodeficiencia variable	LLA, LMA
Síndrome de Shwachman-Diamond	LLA, LMA
Síndrome de Klinefelter	LMA
Síndrome trisomía G	LLA, LMA

[22]Pui CH. *Leucemias infantiles*. En: Murphy GP, Laurence Jr W, Lenhard Jr RE, eds. *Oncología Clínica. Manual de la American Cancer Society*. 2ª edición. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 1996: 561-586.

3 DEFINICIÓN DE LEUCEMIA

3.1 DEFINICIÓN Y CONCEPTO DE NEOPLASIA HEMATOLÓGICA.

El término neoplasia hematológica engloba los diversos tipos de proliferaciones tumorales de las células sanguíneas o de sus precursores localizados en la médula ósea y en los órganos linfoides. Se han definido dos grandes categorías de neoplasias hematológicas: las leucemias y los linfomas. Las primeras afectan a la médula ósea y se extienden a la sangre periférica, mientras que los linfomas se originan en los diferentes tejidos linfoides (ganglios linfáticos, tejido linfoide asociado a mucosas, bazo). [4, 19]

3.2 CONCEPTO DE LEUCEMIA

3.2.1 Leucemia

Es una enfermedad maligno progresivo, del sistema hematopoyético, caracterizada por la proliferación incontrolable de un tipo celular (linfocitos, monocitos, granulocitos, eritrocitos o megacariocitos); constituye una proliferación o acumulación neoplásica generalizada de células leucopoyéticas con invasión o sin ella de la sangre periférica. La leucocitosis, las células circulantes anormales y la infiltración de tejidos no hemopoyéticos están con frecuencia pero no invariablemente. [3, 8, 15, 16]

3.2.2 Leucemia aguda

Las leucemias agudas (LA), son enfermedades de etiología desconocida que se caracterizan por una proliferación incontrolada de una clona de células inmaduras de la hematopoyesis (blastos) que infiltran la médula ósea (donde condicionan una supresión del crecimiento y la diferenciación de las células hematopoyéticas normales) e invaden sangre periférica y otros órganos. Aunque su curso es habitualmente agudo, la inmadurez de la célula que prolifera es lo que define a la leucemia como aguda y la distingue de las leucemias crónicas, que afectan a las células más diferenciadas de la hematopoyesis. [3,4,10,15, 17, 31]

4 ETIOPATOGENIA

Aunque la causa o las causas de las LA no se conocen con precisión, se sabe que hay diversos factores que predisponen a sufrir estas hemopatías. Entre ellos destacan los genéticos, las inmunodeficiencias, ciertos factores ambientales y los virus, los cuales ya se han explicado en factores de riesgo. [6, 8, 9, 11, 14, 25, 31]

A pesar de que se desconoce la etiología del cáncer en el niño, existe suficiente conocimiento teórico para señalar que la exposición a compuestos ambientales como los derivados del benceno y los insecticidas, el tabaquismo y/o el alcoholismo, así como algunas ocupaciones de los padres y la exposición a campos electromagnéticos, pueden ser causas de cáncer en la población infantil. [6, 8, 9, 14]

Aunque el proceso de la leucemogénesis no está aclarado por completo, en los últimos años se han efectuado grandes avances en el conocimiento de los mecanismos que determinan la transformación maligna de las células precursoras de la hematopoyesis. En lo que respecta a las LA, el hallazgo de alteraciones cromosómicas específicas y las contribuciones de las técnicas de biología molecular han permitido descubrir que un mecanismo fundamental en la leucemogénesis es la alteración de los protooncogenes. Cuando existe una lesión en estos genes, se altera el crecimiento y las diferenciaciones celulares, lo que constituye la transformación neoplásica de una clona celular, en este caso precursores inmaduros de la hematopoyesis. [9, 11]

4.1 LOS GENES IMPLICADOS EN LA GÉNESIS DEL CÁNCER.

El cáncer es una enfermedad genética que resulta de la acumulación de lesiones moleculares heredadas o adquiridas en genes que participan en el control del crecimiento, diferenciación celular y en el mantenimiento de la integridad del genoma. [19]

Los genes implicados en el desarrollo del cáncer pueden clasificarse en:

1. Oncogenes o genes cuya activación anómala conduce a lesiones neoplásicas.
2. Genes supresores (GS), son aquellos cuya inactivación funcional se asocia al cáncer.
3. Genes que intervienen en la reparación del genoma.

Son varios los mecanismos por los que se puede alterar la actividad de los protooncogenes y convertirlos en oncogenes. Los principales son la transducción, las mutaciones puntuales, la inserción, la amplificación y la translocación cromosómica.

La translocación y activación de protooncogenes no es el único mecanismo de leucemogénesis. También pueden ocurrir alteraciones estructurales de estos genes, otro mecanismo de leucemogénesis es la alteración de los genes supresores o anti-oncogenes. En condiciones normales, estos genes regulan la actividad de los protooncogenes. Por tanto ya sea por mutación, translocación u otros trastornos, la lesión de los genes supresores determinaría una actividad incontrolada de los protooncogenes lo que se traduciría en la transformación neoplásica de una clona celular. El gen supresor más conocido es el p53, cuyas alteraciones se han detectado en pacientes con LA, LMC y leucemia linfática crónica entre otras neoplasias.

4.2 PATOLOGÍA NEOPLÁSICA MIELOIDE

Las mutaciones moleculares de p53 son frecuentes en líneas celulares generadas a partir de casos con leucemias mielocíticas agudas (HL-60 de leucemia aguda promielocítica, CMK megacariocítica, ML-1 mieloide), lo que sugiere que estas lesiones pueden contribuir a la inmortalización celular. Sin embargo, la presencia de mutaciones en pacientes con LMA es rara. Los estudios efectuados al principio de la década de los 90, sugerían una frecuencia del 10-15%. En estos trabajos se incluían un elevado porcentaje de pacientes con monosomía de los brazos cortos del cromosoma 17(17p) en los que las mutaciones de p53 pueden alcanzar el 50% de los casos. También se han descrito

mutaciones de p53 asociadas a traslocaciones cromosómicas en las que participa 17p. En un trabajo de Soenen Et al se analizan 17 casos con delección/traslocación de 17p. De estos casos solo 6 fueron diagnosticados de LMA y el resto correspondían a síndromes mielodisplásicos. En tres de estos pacientes del grupo de LMA, se identificaron mutaciones en p53. [19]

5 CLASIFICACIÓN DE LAS LEUCEMIAS

5.1 SEGÚN LA OMS

En la clasificación de la OMS de las neoplasias hematológicas, de 1997 se agrupan aquellas entidades con trascendencia clínica bien establecida, atendiendo los siguientes criterios:

1. Cuadro clínico.
2. Características morfológicas utilizando microscopía convencional.
3. Inmunofenotipo.
4. Lesiones genéticas.

Esta clasificación incorpora, con algunas matizaciones, los logros normalizadores que representaron las clasificaciones del grupo FAB (French-American-British) para las leucemias agudas y síndromes mieloproliferativos y mielodisplásicos y por otra la clasificación real de los linfomas. [19]

Las cuatro categorías más importantes son:

- I. Neoplasias mieloides.
- II. Neoplasias linfoides.
- III. Enfermedades de las células cebadas.
- IV. Neoplasias histiocíticas.

I. Neoplasias mieloides.

En la clasificación de la FAB se reconocían tres grandes grupos de neoplasias mieloides: las leucemias agudas mieloides, los síndromes mielodisplásicos y los síndromes mieloproliferativos crónicos. El recuento de elementos blásticos, la diferenciación en una línea concreta y el grado de maduración, servían como criterios diagnósticos y se definían mediante morfología, histoquímica e inmunofenotipo. El reconocimiento de las diferentes lesiones citogenéticas y moleculares, así como la presencia de mielodisplasia asociada como factores que modifican el pronóstico de este grupo de enfermedades ha sido recogido en la nueva clasificación que incluye:

- a) Síndromes mieloproliferativos (LMC bcr/abl+, leucemia neutrofilica crónica, leucemia eosinofílica crónica, mielofibrosis idiopática, policitemia vera y trombocitopenia esencial).
- b) Síndromes mieloproliferativos/mielodisplásicos (leucemia Mielomonocítica crónica, leucemia mielode crónica atípica, leucemia Mielomonocítica juvenil).
- c) Síndromes mielodisplásicos (anemia refractaria con o sin sideroblastos en anillo, citopenia refractaria con displasia multilineal, anemia refractaria con excesos de blastos, síndrome 5q- y síndrome mielodisplásico no clasificable).
- d) Leucemias agudas mieloides (leucemias agudas mieloides con traslocaciones cromosómicas recurrentes (AML1/ETO, CBFB-MYH11, PML/RARA y MLL), leucemias agudas mieloides con displasia multilineal con o sin síndrome mielodisplásico previo, leucemias agudas mieloides o síndromes mielodisplásicos relacionados con algún tratamiento (agentes alquilantes, epipodofilotoxinas u otros), y leucemias agudas mieloides no caracterizadas, mínimamente diferenciadas, sin maduración, leucemia aguda Mielomonocítica, monocítica, eritroide, Megacariocítica, basofílica, panmielosis aguda con mielofibrosis y leucemia aguda bifenotípica).

Como principales cambios respecto a clasificaciones previas conviene destacar por su importancia: i) el descenso de un 20% de blastos para sentar el diagnóstico de LAM, ii) la identificación de lesiones moleculares en LAM, iii) la separación de LMMC del grupo de SMD y iv) el reconocimiento de la citopenia refractaria con displasia como SMD. Además en las LAM se valora la presencia de displasia multilineal.

II. Neoplasias linfoides

En la clasificación de las neoplasias linfoides se han adoptado los criterios y categorías adoptados por el grupo real en 1994 (Harris, 1994).

Las diferentes entidades se agrupan atendiendo al inmunofenotipo de la célula transformada en:

a) Neoplasias B

1. De precursores: leucemia aguda linfoblástica de línea B.
2. Maduras: leucemia linfática crónica, leucemia Prolinfocítica B, linfoma linfoplasmocítico, linfoma esplénico de la zona marginal con o sin linfocitos vellosos, tricoleucemia, mieloma, linfoma de la zona marginal extranodal de tipo MALT, linfoma nodal de la zona marginal con o sin células B monocitoides, linfoma folicular, linfoma del manto, linfoma B difuso de célula grande en el que se incluyen las formas mediastínicas y los de cavidades.

b) Neoplasias T y NK.

1. De precursores: leucemia aguda linfoblástica T.
2. Maduras: leucemia Prolinfocítica T, leucemia de linfocitos granulares, leucemia agresiva NK, leucemia/linfoma T del adulto asociada a la infección por HTLV-1, linfoma NK extranodal del tipo nasal, linfoma T tipo enteropatía, linfoma hepatoesplénico gamma-delta, linfoma T del tipo paniculitis subcutánea, micosis fungoide/síndrome de Sézary, linfoma anaplásico de células grandes sistémico y cutáneo, linfoma T periférico y linfoma T angioinmunoblástico.

- c) Linfoma de Hodgkin: esclerosis nodular (grados 1 y 2), predominio linfocítico, celularidad mixta y depleción linfocitaria. [19]

Las enfermedades malignas de la sangre se pueden clasificar según el:

- Curso clínico:
 - o Leucemias crónicas.
 - o Leucemias agudas
- Linaje celular:
 - o Línea linfoide: B o T.
 - o Línea mieloide:
 - Síndrome mieloproliferativo: anomalías cuantitativas.
 - Síndrome mielodisplásico: anomalías cualitativas.
 - Leucemia mieloide aguda (o leucemia aguda no linfoblástica)
- Sitio de origen:
 - o Leucemia: originada en la médula ósea; fluye a la sangre periférica.
 - o Linfoma: originada en nódulos linfáticos; invade la médula ósea y la sangre.

La morfología celular que permite la clasificación de las leucemias, se hace de acuerdo al FAB (French-American-British), al Inmunofenotipo y a los hallazgos Citogenéticos (MIC). [18]

Las leucemias pueden ser agudas o crónicas, mieloides o linfoides. [4]

Una enfermedad aguda es aquella que tiene un tiempo de evolución corto, sea por que se cura rápidamente o porque el paciente fallece rápidamente; en el caso de las leucemias agudas es por el segundo mecanismo. Dejadas a su evolución natural, estas enfermedades producen la muerte del paciente en corto tiempo.

Por otra parte las enfermedades crónicas son aquellas que no se curan rápidamente, pero tampoco produce la muerte del paciente. En el caso de las leucemias crónicas, aunque

prácticamente incurables, la enfermedad puede evolucionar por muchos años sin causar trastornos graves.

Esta diferencia de comportamiento es consecuencia de una diferencia biológica notable entre ambos tipos de leucemias; en las crónicas las células neoplásicas maduran terminalmente, en las agudas las células neoplásicas no maduran terminalmente, haciéndolo generalmente hasta la etapa de blasto o un poco más allá (promielocito, promonocito, promegacariocito, etc.). Además en las leucemias agudas, las células blásticas inhiben la proliferación de las clonas normales. [4]

5.2 CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA.

La clasificación morfológica más sencilla de las leucemias agudas es la del grupo Franco-Americano-Británico (FAB).

Esta clasificación no contempla más que las leucemias aguda mieloides (M0 a M7) y linfoides (L1-L3) y las así llamadas mielodisplasias (I a V). [1, 4, 15, 18, 32]

El sistema más amplio de clasificación morfológica e histoquímica de la leucemia mieloide aguda (LMA) fue el desarrollado por FAB. Este sistema clasifica la LMA en los siguientes subtipos principales: [1, 3, 4, 15, 18, 32]

- M0: leucemia mieloblástica aguda sin diferenciación localizada. Los mieloblastos leucémicos, en este tipo de leucemia, son parecidos a los mieloblastos normales, con cromatina fina y nucleolos bien delimitados. El citoplasma es escaso, basófilo y sin gránulos azurófilos.
- M1: leucemia mieloblástica aguda con poca maduración. Los blastos que se encuentran en la médula ósea y en la sangre son similares a los mieloblastos normales, con cromatina fina, nucleolos prominentes y citoplasma basófilo sin gránulos.
- M2: leucemia mieloblástica aguda con maduración. En esta leucemia entre el 30% y 89% de las células de la médula ósea son mieloblastos. La relación entre

la cantidad de células con y sin gránulos azurófilos varía y estos se encuentran con facilidad

- M3: leucemia promielocítica. La mayor parte de las células maduran hasta la etapa de promielocitos que son, sin embargo, anormales ya que pueden tener más gránulos que los promielocitos normales, tan abundantes que las estructuras nucleares y citoplásmicas no se observan con claridad, estos gránulos pueden cristalizar y forman bastones de Auer.
- M4: leucemia mielomonocítica aguda (LMMA). En este tipo de leucemias se observan promielocitos (con nucleolos prominentes, gránulos azurófilos y bastones de Auer), y promonocitos (con citoplasma más abundante, de color gris y gránulos azurófilos finos).
- M5: leucemia monocítica aguda (LMoA). En la médula ósea se encuentran más del 80% de células de estirpe monocítica (monoblastos, promonocitos y monocitos).
 - ❖ M5a: LMoA sin diferenciación (monoblástica). Los monoblastos constituyen más del 80% de las células de estirpe monocítica en la médula ósea. Los monoblastos son parecidos a los mieloblastos; morfológicamente las diferencias con los mieloblastos son su mayor tamaño, la presencia de citoplasma más abundante con pseudópodos y generalmente con granulación azurófila fina o moderadamente gruesa; frecuentemente se observan vacuolas citoplásmicas. La cromatina es muy fina, aterciopelada, y existe menos condensación de la cromatina alrededor de los nucleolos.
 - ❖ M5b: LMoA con diferenciación. Las células neoplásicas maduran hasta la etapa de promonocitos y monocitos, los promonocitos son fácilmente reconocibles por sus núcleos “doblados” sobre sí mismos. Su cromatina filamentosa, muy fina, permite observar por transparencia los distintos dobleces o lóbulos nucleares. El citoplasma es abundante, azul o gris, frecuentemente con pseudópodos y con gránulos azurófilos finos a moderadamente gruesos.
- M6: eritroleucemia aguda. El 50% de las células de la médula ósea deben ser eritroblastos, el 30% de las células no eritroblásticas deben ser mieloblastos o

promielocitos, que pueden tener bastones de Auer. Las alteraciones morfológicas que frecuentemente se encuentran en los eritroblastos son: núcleos de contorno irregular, condensación irregular de la cromatina, multinucleados o con núcleos lobulados gigantes, vacuolización del citoplasma.

- M7: leucemia megacariocítica aguda. Se encuentran megacarioblastos que son células más pequeñas, con cromatina moderadamente fina y nucleólos poco definidos, con escaso citoplasma basófilo agranular.

Independientemente del inmunofenotipo de las leucemias agudas linfoblásticas (vide infra), la clasificación FAB señala 3 tipos fundamentales como ya se mencionó: [1, 4, 15, 18, 23, 32]

- Las leucemias L1 corresponden al tipo más común de leucemia aguda infantil. El pronóstico de estos casos es el mejor de los tres tipos. Morfológicamente los blastos son muy pequeños, con muy escaso citoplasma sin gránulos y con pocas o ninguna vacuola; el núcleo ocupa la mayor parte de la superficie y la cromatina es moderadamente fina pero no tan granular como la de los mieloblastos, son homogéneas en tamaño y densidad cromatínica. En ocasiones los linfoblastos adquieren la forma de raquetas o de “espejos de mano”. [1, 4, 11, 15, 18, 23, 32]
- En la leucemias L2 las células proliferantes, son muy variables en tamaño, las más grandes tienen cromatina fina y nucleólos bien demarcados, parecidos a los de los mieloblastos; las de tamaño intermedio tienen cromatina un poco más gruesa; las más pequeñas tienen cromatina condensada, el citoplasma es más abundante que en las L1, generalmente sin gránulos y con pocas o ninguna vacuola.

Ocasionalmente en las leucemias L1 o L2 puede haber gránulos azurófilos citoplásmicos; sin excepción son negativos con la tinción para mieloperoxidasa. Los casos con núcleos cerebriformes y con cúmulos localizados de gránulos positivos a fosfatasa ácida, corresponden a leucemias T y tienen un mal pronóstico; el pronóstico general de las leucemias L2 es más grave que el de la L1.

- En las leucemias L3 las células son muy características, con citoplasma muy basófilo repleto de vacuolas claras que contienen lípidos neutros, positivos con rojo oleoso, y con PAS son negativas; los núcleos tienen cromatina fina granular y enormes nucleólos, que en ocasiones no están bien demarcados por condensaciones de cromatina. [1, 4, 11, 15, 18, 23, 32]

TABLA III CARACTERÍSTICAS CITOMORFOLÓGICAS DEL LINFOBLASTO SEGÚN CRITERIOS DEL GRUPO FRANCO-AMERICANO-BRITÁNICO PARA LAL.

Característica citológica	Tipo L1	Tipo L2	Tipo L3
Tamaño	Pequeño	Grande	Grande
Cromatina	Homogénea	Heterogénea	Homogénea
Nucleolo	Regular 1 a 2	Grande 1 a 3	Prominente 1 a más
Citoplasma	Escaso	Moderado	Moderado-abundante
Basofilia	Discreta	Variable	Profunda
Vacuolas	Ausentes-escasas	Ausentes-escasas	Prominentes

[18] Rivera Luna, Roberto.

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN CONTINUA EN PEDIATRÍA. CÁNCER EN NIÑOS, LAS SEIS
NEOPLASIAS MÁS FRECUENTES EN PEDIATRÍA.

Pág. 20

<http://www.drscope.com/privados/pac/pediatric/pacc1/leucemia.htm>

5.3 CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA

Las leucemias linfoblásticas pueden originarse a partir de linfocitos B o de linfocitos T, y las células proliferantes mostrar distintos grados de maduración. A juzgar por su inmunofenotipo. [11]

Los marcadores inmunológicos, al identificar las células a través de sus características antigénicas, han permitido en el estudio de las células hematopoyéticas: a) reconocer estirpes o tipos celulares que difícilmente pueden clasificarse mediante métodos morfológicos y citoquímicos convencionales; b) establecer subgrupos inmunológicos en poblaciones celulares normales y en su contraparte leucémica, y c) definir poblaciones

celulares con propiedades biológicas específicas. Por lo tanto, mediante métodos inmunológicos es posible reconocer antígenos (Ag) en la membrana celular, algunos de los cuales son específicos para diferentes poblaciones de células.

Algunos Anticuerpos monoclonales (AcMo) pueden ser específicos para una determinada línea celular e incluso para un estadio concreto de maduración; otros, sin embargo, detectan antígenos más ampliamente distribuidos. La selección apropiada de un grupo de AcMo y de otros marcadores convencionales permite establecer el origen de la mayoría de las leucemias, siendo de gran ayuda en aquellos casos en que los datos morfológicos y citoquímicos no son concluyentes.

En la clasificación inmunológica, se distinguen cuatro variantes de leucemias linfoblásticas B y dos leucemias linfoblásticas T. [29]

Las llamadas en general leucemias linfoblásticas B se clasifican en: “B temprana”, “B común”, “Pre B” y “B”, en orden de diferenciación inmunológica. En las tres primeras formas las células malignas muestran antígenos propios de las células inmaduras precursoras: HLA-DR, TdT y CD 34, mientras que las leucemias linfoblásticas B solo poseen, de éstos, el HLA-DR, además de estos antígenos, las células muestran antígenos propios de linfocitos B: en la forma “temprana” se encuentran CD19 y CD22-cit (citoplásmica); en la forma “común” se agrega a estos, el CD10 también denominado CALLA (common acute lymphoblastic leukemia antigen); en la forma “pre-B” se añade a los anteriores la presencia de cadenas de inmunoglobulinas μ citoplásmicas.

En las leucemias linfoblásticas “B” puede desaparecer el CD10 y las cadenas μ se observan ahora en la membrana y no en el citoplasma.

Las leucemias linfoblásticas T se clasifican inmunológicamente en pre T y T. Los antígenos de los linfocitos B son negativos en ellas excepto el CD10 que a veces es positivo en pre-T. Los antígenos de los linfocitos T son CD7, CD3-cit, y a veces CD5, están presentes en los casos pre-T. En los casos T se agrega a los anteriores CD2.

Mediante la evaluación del cariotipo pueden subclasificarse citogenéticamente en otros cuatro grupos, ya que este tipo de leucemias presentan frecuentemente traslocaciones cromosómicas.

TABLA IV CARACTERÍSTICAS ANTIGÉNICAS DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLASTICAS

Tipo de LLA	CD19	CD10	CD2	CIg	SIg
B, temprana	+	-	-	-	-
“Común”	+	+	-	-	-
Pre B	+	+	-	+	-
B	+	+	-	+/-	+
T	-	+/-	+	-	-

[29] Ruíz Argüelles, G.J.
FUNDAMENTOS DE HEMATOLOGÍA
Editorial Médica Panamericana, 1ª Edición
Pág. 137.

6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Éste es muy extenso; por un lado pueden existir manifestaciones inespecíficas tales como malestar general, astenia, adinamia, anorexia y pérdida de peso que se traducen en la afección sistémica de este padecimiento sobre el huésped. Además pueden estar presentes palidez de tegumentos, petequias, púrpura, sangrado, fiebre e infección que no significa otra situación clínico patológica que la falla de la médula ósea con la consecuente falta de producción de elementos eritroides, plaquetarios y granulocíticos. Por otro lado, están las manifestaciones más específicas tanto de las LAL (Tabla V) como de las LMA (Tabla VI), las cuales en un momento dado pueden no ser exclusivas de cada tipo de leucemias. La infiltración al sistema nervioso central al diagnóstico puede condicionar en el paciente manifestaciones clínicas de hipertensión endocraneana caracterizada por náusea, vómito en proyectil, fotofobia, cefalea y a la exploración física papiledema con o sin hemorragia, alteración de los cruces arteriovenosos y rigidez de nuca, con el signo de Brudzinski y Kernig positivos. Ocasionalmente puede infiltrar nervios de los pares craneales. [1, 8, 13, 14, 18, 30]

TABLA V MANIFESTACIONES CLÍNICAS MÁS COMUNES EN LLA.

CARACTERÍSTICA	FRECUENCIA %
Hepatomegalia	79
Esplenomegalia	69
Linfadenopatías	62
Fiebre	62
Palidez	55
Hemorragia	52
Anorexia	33
Adinamia	30
Dolor óseo	25
Dolor articular	20
Dolor abdominal	19
Pérdida de peso	13

TABLA VI MANIFESTACIONES CLÍNICAS MÁS COMUNES EN LMA.

CARACTERÍSTICA	FRECUENCIA %
Fiebre	34
Hemorragia;	33
Anorexia, pérdida de peso	22
Palidez	21
Odinofagia	18
Astenia y adinamia	18
Dolor óseo o articular	18
Linfadenopatía	14
Síntomas gastrointestinales	13
Síntomas neurológicos	10
Hiperplasia gingival	8
Dolor torácico	5

[24] Rivera Luna, Roberto.
PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN CONTINUA EN
PEDIATRÍA. CÁNCER EN NIÑOS, LAS SEIS
NEOPLASIAS MÁS FRECUENTES EN PEDIATRÍA.
Pág. 16.

7 DIAGNÓSTICO

Actualmente el proceso diagnóstico de estas enfermedades no es distinto al seguido en otras enfermedades no oncológicas. Es muy importante la realización de una historia clínica detallada atendiendo a historia familiar de enfermedades oncológicas, exposición a tóxicos medulares, y atención a signos y síntomas propios de anemia, neutropenia y trombocitopenia. [17, 19]

En el examen físico hay que valorar grado de palidez, evidencia de sangrado, signos de focalidad infecciosa. Es muy importante la exploración de linfadenopatías en territorios no usuales en niños (supraclaviculares y auriculares posteriores); también presencia o no de masas y megalias abdominales. [17]

Tras la sospecha clínica hay que realizar estudio hematimétrico donde existirán alteraciones en un 90% de los casos, principalmente: leucocitosis o leucopenia con

neutropenia, anemia normocítica y normocrómica con reticulocitos disminuidos, y trombopenia $<100.000/\mu\text{l}$ en tres cuartas partes de los pacientes.

Ante estos hallazgos se deberá hacer diagnóstico diferencial con los siguientes cuadros:

- Enfermedades no malignas: anemia aplásica, mononucleosis infecciosa, artritis reumatoide juvenil, púrpura trombopénica idiopática, infecciones (tosferina) etc.
- Enfermedades malignas: otro tipo de leucemias, linfomas, infiltración medular por tumores sólidos.

El examen de frotis de sangre periférica y posteriormente el examen de médula ósea por aspirado/biopsia nos dará el diagnóstico definitivo. Una vez diagnosticada habrá que tipificar la leucemia, para su correcto tratamiento, bien sea que se sigan protocolos preestablecidos o se adecuen combinaciones de medicamentos para cada caso, es indispensable su clasificación. [17]

Con este fin en la actualidad se requiere la concurrencia de:

La citomorfología clásica en todos los casos y rara vez la electrónica.

- La citoquímica modernizada en sus diversas modalidades.
- Los marcadores biológicos.
- La citogenética.

El estudio de los marcadores inmunes resulta muy completo (y complejo), constituyéndose en una verdadera subespecialización. El advenimiento de los anticuerpos monoclonales para demostrar la homogeneidad o heterogeneidad de un proceso, determinando el tipo de terapéutica y su seguimiento. [29]

7.1 EVALUACIÓN HISTOQUÍMICA

El tratamiento de los niños con LMA varía de forma significativa del tratamiento administrado para la LLA. En consecuencia, es crucial diferenciar los dos tipos de leucemia aguda. Las tinciones histoquímicas especiales en especímenes de médula ósea de los niños con leucemia aguda pueden ayudar a confirmar el diagnóstico. Las tinciones empleadas

más frecuentemente son: la mieloperoxidasa, PAS, negro de Sudán (Sudan Black B) y esterasas inespecíficas. En casi todos los casos el patrón de tinción con estas técnicas histoquímicas permitirá diferenciar la LMA de la LMMA y de la LLA. Este enfoque está siendo reemplazado por la inmunofenotipificación mediante el uso de la citometría de flujo. [20]

La histoquímica puede considerarse como la identificación química y localización de varios componentes en la célula, usando técnicas por las cuales los productos son usualmente caracterizados por un complejo o precipitado coloreado. En muchas reacciones, el producto final puede cuantificarse espectrofotométricamente. [12, 15]

El desarrollo de las colocaciones histológicas se produjo originalmente con el fin de obtener un mayor contraste y por lo tanto mayor posibilidad de distinguir detalles estructurales, del deseo de obtener un mayor conocimiento sobre la función de las estructuras descritas, se ha orientado el desarrollo posterior hacia los métodos que tienden a aclarar la naturaleza química de las sustancias coloreadas, es decir métodos verdaderamente histoquímicos. [12, 15]

La histoquímica representa una ciencia interdisciplinaria que une varios campos de la química, particularmente química orgánica y bioquímica, así como las áreas de morfología celular y de tejidos. La citoquímica es el área restringida a los cambios químicos sobre una célula en particular o también lo concerniente al material intracelular.

Una reacción citoquímica es aquella en la que por el empleo de uno o más reactivos químicos aplicados a la célula, en condiciones definidas, determina la formación de productos coloreados; insolubles, no difusibles, que permiten el reconocimiento microscópico de sustancias o grupos químicos definidos, en su real ubicación citológica. [12, 15]

TABLA VII RESULTADOS DEL ESTUDIO CITOQUÍMICO

LEUCEMIA CITOQUÍMICA	Mo	LMA,LPA (M1-M3)	LMMA (M4)	LMoA (M5)	LEA (M6)	LMCA (M7)	LLA
Mieloperoxidasa	Neg	Positivo	Positivo	Neg	Neg	Neg	Neg
Negro Sudán B	Neg	Positivo	Positivo	Neg	Neg	Neg	Neg
Ácido Peryódico de Schiff (PAS)	Neg	Neg	±	±	Positivo	Neg	Positivo

[5] Cartwright RA, Staines A.
ACUTE LEUKAEMIAS.

En: Fleming AF, ed. Epidemiology of Haematological Disease.
London: Bailliere Tindell, 1ª edición. 1992: 58.

7.2 EVALUACIÓN INMUNOFENOTÍPICA

La inmunohistoquímica es una técnica sistemática de tinción que permite la visualización de antígenos en tejidos o células, basada en la inmunoreactividad de los anticuerpos y las propiedades químicas de enzimas o de los complejos enzimáticos que reaccionan con sustratos y cromógenos para producir un resultado coloreado. El sistema está basado en un polímero conjugado con la enzima peroxidasa y anticuerpos secundarios contra inmunoglobulinas de conejo y ratón, el sistema consta de dos pasos que incluyen la aplicación en secuencia de un anticuerpo primario seguido por el polímero conjugado, los cuales dan las características de alta sensibilidad así como especificidad y rapidez a la técnica.

El uso de anticuerpos monoclonales para determinar los antígenos de la superficie de las células de la LMA, ayuda a reforzar el diagnóstico histológico. En el momento de llevarse a cabo el diagnóstico inicial de la leucemia deben emplearse varios anticuerpos monoclonales "específicos según el linaje" que detectan los antígenos en las células de la LMA, junto a una batería de marcadores específicos del linaje de los linfocitos T y B que ayuden a distinguir la LMA de la LLA y las leucemias de linaje bilineal (según se ha

definido anteriormente) o bifenotípicas. La expresión de varias proteínas, llamadas designaciones de agrupamientos (CD) considerados como relativamente específicos al linaje para la LMA comprenden CD33, CD13, CD14, CDw41 (antiglicoproteína plaquetaria IIB/IIIA), CD15, CD11B, CD36 y antiglicoforina A. Los antígenos linfocíticos B relacionados al linaje CD10, CD19, CD20, CD22 y CD24 están presentes en 10% a 20% de los casos de LMA, pero suelen faltar la inmunoglobulina monoclonal de superficie y las cadenas pesadas de inmunoglobulina citoplasmática; de manera parecida, los antígenos linfocíticos T específicos de linaje CD2, CD3, CD5 y CD7 están presentes en 20% a 40% de los casos de LMA. La expresión aberrante de los antígenos linfoides relacionados a las células de LMA es relativamente frecuente pero carece de significado para el pronóstico.

La inmunofenotipificación es útil también para ayudar a distinguir algunos subtipos FAB de la LMA. La determinación de la presencia del HLA-DR contribuye a identificar la LPA. En general, el HLA-DR se expresa en 75% a 80% de las LMA pero rara vez lo hace en la Leucemia Promielocítica Aguda (LPA). Además, se ha observado que los casos de LPA en los cuales está presente el PML-RAR alfa expresan CD34/CD15 y revelan un patrón heterogéneo de expresión de CD13. La prueba para la presencia de glicoproteína Ib, glicoproteína IIB/IIIA o expresión del antígeno del Factor VIII es útil para el diagnóstico de la M7 (leucemia megacariocítica). La expresión de glucoforina contribuye al diagnóstico de la M6 (eritroleucemia). [11,20]

7.3 EVALUACIÓN CITOGENÉTICA Y ANOMALÍAS MOLECULARES

En los niños con LMA deben realizarse análisis cromosómicos de la leucemia porque son importantes marcadores de diagnóstico y de pronóstico. Se han identificado anormalidades cromosómicas clonales en los blastos de cerca del 75% de los niños con LMA y son útiles en la definición de los subtipos con características particulares (por ejemplo, t(8;21) con M2, t(15;17) con M3, inv (16) con M4 Eo, anomalías 11q23 con M4 y M5, t(1;22) con M7). Las leucemias con las anomalías cromosómicas t(8;21) e inv(16) se denominan leucemias con factores aglutinantes centrales; el factor aglutinante central (un factor de transcripción que participa en la diferenciación de las células madre hematopoyéticas) es interrumpido por cada una de estas anomalías. [11,13]

Con las sondas moleculares y técnicas citogenéticas más nuevas (por ejemplo, hibridización fluorescente in situ [FISH, por sus siglas en inglés]) se pueden detectar anomalías crípticas que no se observaban mediante los estudios citogenéticos estándar de bandeado. Esto tiene importancia clínica cuando el tratamiento óptimo difiere, como sucede en la LPA. El uso de estas técnicas permite identificar casos de LPA en los cuales se sospecha el diagnóstico pero no se identifica la t(15;17) mediante la evaluación citogenética habitual. La presencia del cromosoma Filadelfia en los niños con LMA muy probablemente representa una leucemia mielógena crónica (LMC) que se ha transformado en una LMA y en lugar de una LMA de novo. [28]

8 TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Con los protocolos terapéuticos de los años ochenta aplicados a miles de niños afectados de LLA se ha alcanzado una supervivencia sin recidivas a los 7 años del 70%. [6, 17]

Utilizando técnicas de tratamiento más agresivas pueden rescatarse un tercio de los pacientes que han recaído con lo que esa cifra aumenta hasta un 80%; con lo cual estamos aún muy lejos de conseguir la curación de todos los niños con esta enfermedad. [17, 31]

Actualmente, mediante uno o dos ciclos de quimioterapia de inducción con arabinósido de citosina (Ara-C) (100 mg/ m²/día) en infusión continua i.v. durante 7 días, una antraciclina [daunorubicina (60 mg/m²/día) o idarubicina (12 mg/m²/día)] i.v. durante 3 días + etopósido (100-150 mg/m²/día) i.v. durante 3 días o tioguanina (100 mg/m²/ día oral x 7 días), entre 80% y 90% de los niños afectados de leucemia aguda mieloide (LAM) alcanzan remisión completa (RC). Los tratamientos de soporte juegan un papel importante para reducir el mínimo la morbimortalidad. [6, 21]

Está ampliamente aceptado que es preciso administrar a continuación al menos dos ciclos de quimioterapia de intensificación consistente en Ara-C a dosis intermedias o altas asociado a otro fármaco (mitoxantrona, amsacrina, etopósido, fludarabina). La efectividad de añadir más ciclos de intensificación no ha sido demostrada como tampoco la de una quimioterapia de «mantenimiento». El tratamiento preventivo sobre SNC consiste en la

administración intratecal de Ara-C + metotrexato excepto el grupo BFM que sigue empleando la radioterapia craneal. [21]

Mediante el tratamiento de quimioterapia descrito, un 40% de los pacientes pueden alcanzar una larga sobrevivencia. El principal problema sigue siendo cómo prevenir las recaídas. Para ello se han ensayado tres tipos de estrategia:

- 1) Quimioterapia intensiva adicional hasta completar 5 ó 6 ciclos.
- 2) Tratamiento suprintensivo de quimioterapia con o sin radioterapia corporal total y trasplante de médula ósea alogénico o autólogo.
- 3) Tratamientos diferenciados en función de distintos subtipos o grupos de riesgo.

1. Mediante **quimioterapia intensiva** como tratamiento de consolidación, los mejores resultados obtenidos y publicados están en torno a una supervivencia libre de eventos (SLE) a los 5 años cercana al 50%. (CCG-2891: 37%; BFM-93:49%; NOPHO-88:47%; MRC-AML-10:48%)

2. El **trasplante de médula ósea alogénico** (TMO) de un hermano histocompatible en niños afectados de LAM en primera remisión completa (RC-1) ha demostrado ser el procedimiento más eficaz para disminuir la proporción de pacientes que recaen dando lugar a SLE post-trasplante entre 60% y 70%. En tres recientes estudios prospectivos cooperativos de Francia, Gran Bretaña y EEUU comparando la eficacia del TMO frente a la quimioterapia adicional se demostró la superior eficacia del TMO. La limitación de este procedimiento en los pacientes con donante familiar (un 30% aproximadamente) dio lugar al empleo del **trasplante autólogo** (ATMO) con o sin purgado de la médula “ex vivo” con agentes farmacológicos (mafosfamida o 4-HPC). Una serie de estudios de diversas instituciones y grupos han demostrado que pueden alcanzarse resultados similares a los obtenidos con el TMO pero los resultados de tres estudios prospectivos aleatorizados son contradictorios; en dos estudios realizados en EEUU el ATMO dio lugar a resultados similares a los de una quimioterapia intensiva adicional en tanto que en el estudio británico (MRC-AML 10) fueron superiores en términos de frecuencia de recidivas y de SLE.

3. La estrategia actual de tratamiento post-consolidación contempla, por un lado, la existencia de subtipos de LAM que requieren un tratamiento específico y, por otro lado, la identificación de grupos de riesgo diferenciados con distinta respuesta a la quimioterapia. Los pacientes afectos de LAM subtipo M3 o leucemia aguda promielocítica, que muestran una alteración cromosómica característica la t (15;17) con un gen de fusión PML/RAR α , responden de un modo excepcionalmente favorable a la asociación de antraciclinas con el ácido transretinoico (ATRA) tanto para la inducción de RC como para la consolidación, obteniéndose SLE cercanas al 90% en niños según la experiencia del grupo español PETHEMA. Por tanto, este tipo de pacientes no es tributario de TMO ni ATMO en primera RC. Asimismo, los niños afectos de síndrome de Down y el subtipo de LAM-M7 responden de modo particularmente favorable a la asociación de Ara-C y antraciclinas con resultados superiores a las del trasplante.

Tras esto nos queda por saber por qué recae el 30% y para analizar esta pregunta debemos averiguar qué factores tenemos que tener en cuenta para diferenciar a los pacientes que van a tener mayor probabilidad de recaer. Un segundo problema es conocer qué tratamiento debemos de administrar de manera estándar y en qué casos habrá que utilizar tratamiento suprainensivo. Por último, habrá que saber cuál es el mejor tratamiento para las recaídas. [21]

1.- Grupos de riesgo y factores pronósticos.- La utilidad de examinar los factores pronósticos es determinar qué pacientes tienen una alta probabilidad de recaer empleando los tratamientos estándar con el fin de intensificarlos o modificarlos en el futuro. En los años ochenta en que se comenzaron los tratamientos adaptados a diferentes grupos de riesgo hubo problemas a la hora de extraer resultados derivados de los diferentes criterios para asignar a los pacientes a un determinado grupo de riesgo. En los estudios más recientes se ha intentado crear un claro grupo de pacientes de muy alto riesgo atendiendo a datos claros de muy mal pronóstico (aproximadamente un 10% de las LLA). Estos pacientes tendrían una supervivencia menor de un 40% con tratamientos habituales, y, por lo tanto, estaría indicado el uso de tratamientos suprainensivos. [17]

Actualmente en este grupo estarían aquellos que no alcancen una Remisión completa tras 4 ó 5 semanas de tratamiento, persistencia de más de 25% de blastos en el estudio de Médula ósea del día +14, los menores de un año de edad (especialmente aquellos con más de 50.000/microlitro leucocitos, los que presentan leucocitos $> 200 \times 10^9/l$, y aquellos portadores de t(9;22) y t(4;11). En el resto de pacientes que no se encuentran en este grupo (80-90%) se han restringido los factores a tener en cuenta para diferenciarlos y teniendo en cuenta estos últimos trabajos al respecto estos factores son: edad (<1 y >10 años), leucocitos $> 50 \times 10^9/l$, síndrome linfomatoso, infiltración SNC, Inmunofenotipo pro-B, T (dudoso) y B (también dudoso), y respuesta al tratamiento en el día +8, +14 y tras Inducción.

2.-Tratamientos actuales.- La aplicación de tratamientos a pacientes adscritos a grupos de bajo, intermedio y alto riesgo, ha permitido aplicar tratamientos de intensidad progresiva en un intento de individualizarlos más, intentando evitar sobretratar a unos e infratrar a los otros.

Hoy en día en el tratamiento de las LLA hay que considerar cuatro componentes:

a) Tratamiento de inducción. - Con los protocolos actuales se alcanza una Remisión completa en el 95% de los casos tras 4-5 semanas de tratamiento. Los citostáticos empleados en esta fase no han variado en los últimos años: prednisona o dexametasona, vincristina y asparaginasa, a los que suele añadirse otros, tales como daunoblastina y/o ciclofosfamida.

b) Tratamiento de consolidación/intensificación.- Se trata de administrar citostáticos a más altas dosis, o algunos fármacos distintos a los empleados con anterioridad, y se inician una vez terminada la fase de inducción. En esta fase se ha utilizado el Metotrexate a dosis altas en infusión de 24 horas pero en intensidad variable según el grupo de riesgo. Este tratamiento ha demostrado su eficacia mejorando los resultados, no sólo en grupos de alto riesgo sino también en los de bajo riesgo. Puede acompañarse de intensificaciones según el grupo de riesgo.

c) Tratamiento sobre SNC.- Es un componente fundamental. La quimioterapia intratecal ha sustituido completamente a la radioterapia craneal al producir igual eficacia con menores secuelas. Actualmente el porcentaje de recidiva en SNC es de un 5%.

d) Tratamiento de mantenimiento.- Este tratamiento es necesario en las LLA excepto en aquellas de fenotipo B. Consiste en la administración de mercaptopurina diaria vía oral y metotrexate semanal durante un periodo comprendido entre 18 y 24 meses. Es importante ajustar las dosis a la tolerancia hematológica de cada paciente. En algunos protocolos se intercalan tratamientos cortos de refuerzo a intervalos mensuales con prednisona, vincristina y asparraginasa o daunoblastina.

3.- *Papel del TMO en niños con LLA de muy alto riesgo.*- Este tratamiento está actualmente indicado en ese restringido grupo que se comentó anteriormente en donde la probabilidad de sobrevivir con tratamiento quimioterápico convencional es muy pequeña. Existen todavía escasos estudios que evalúen este tratamiento, y, sobre todo, que lo comparen con quimioterapia convencional. La supervivencia libre de recaída varía entre un 45-60%, teniendo en cuenta que en estos estudios no hay una gran cantidad de casos.

4.- *Tratamiento de las recidivas.*- Las recidivas ocurren con mayor frecuencia en médula ósea y su evolución va a depender de la duración previa de la Remisión completa. Se dividen en tempranas, cuando la recaída ocurre durante el tratamiento o hasta 6 meses de finalizarlo; o, tardías, cuando ocurren por encima de este momento. En las recidivas medulares precoces el TMO alogénico de hermano HLA idéntico puede considerarse el procedimiento de elección con unos resultados que oscilan entre un 40 y un 60% de supervivencia libre de recaída según varios grupos. A falta de este tipo de donante, en los casos de recidiva muy precoz, el TMO de donante no emparentado estaría indicado. Cuando la recidiva es intermedia o tardía el TMO autólogo (ATMO) puede ser una opción válida con una supervivencia de alrededor de un 50%, aunque todavía hay grupos que prefieren quimioterapia intensiva.

En las recaídas extramedulares (aquellas en SNC o testículos sin afectación de MO) precoces el TMO alogénico es de elección, si no el ATMO puede ser una buena opción. En

las tardías, el tratamiento combinado local y sistémico con quimioradioterapia da buen resultado en la mayoría de los casos.

5.- Secuelas del tratamiento y segundas neoplasias.- El hecho de que cada vez existan más supervivientes de esta enfermedad ha despertado desde hace algún tiempo el interés sobre estos temas. En estos momentos podemos evaluar secuelas tardías de tratamientos administrados hace más de 15 años. Una secuela importante es la toxicidad neurológica atribuible a la radioterapia craneal, a nivel de funciones intelectuales y encefalopatías. Estas parece ser que han disminuido de manera importante tras la sustitución de este tipo de tratamiento por quimioterapia intratecal. Otras secuelas son acortamiento de la talla final, alteraciones en el desarrollo puberal, obesidad, osteoporosis y necrosis avasculares.

Pero sin lugar a dudas, las secuelas que más preocupan son las segundas neoplasias. En los estudios realizados de manera retrospectiva se ha estimado una incidencia del 2,5%, siendo las neoplasias más frecuentes los tumores del SNC, seguidos por leucemias y linfomas. Se comprobó que los niños menores de 5 años que recibieron radioterapia craneal fueron los más susceptibles de padecerlos. Hoy en día se han relacionado leucemias secundarias con determinados citostáticos, sobre todo VP-16 y VM-26 a dosis altas y repetidas. [17]

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

Pero tras toda esta historia exitosa, hoy en día debemos reconocer que la batalla no ha terminado y que restan por conocer muchas incógnitas en esta enfermedad que habrá que descubrir en los próximos años. [17]

Hay varios aspectos en esta enfermedad y en su tratamiento, sobre los que se están dedicando todos los esfuerzos, entre los que se pueden citar:

- Aplicación de métodos en el laboratorio para detectar resistencias celulares a los citostáticos.

- Mayor conocimiento de las características farmacológicas de los citostáticos para su mejor y más eficaz administración.
 - Disminuir la alta toxicidad de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos, especialmente los de donantes no emparentados, con el fin de mejorar los resultados obtenidos las LLA de muy alto riesgo en 1ª Remisión y en los pacientes con recidivas precoces.
 - Disminución de la toxicidad de los quimioterápicos sin detrimento de su eficacia.
 - Ensayo de nuevos tratamientos biológicos en los pacientes en fases avanzadas de la enfermedad, y entre ellos el efecto de ciertas citoquinas como el IFN α , IL-4 y TNF, así como el empleo de conjugados anticuerpo-toxina que actúen específicamente sobre las células leucémicas.
 - Pero hay un campo apasionante en donde se cree llegarán resultados antes y es el estudio de la enfermedad mínima residual. En este campo ya se están mejorando técnicas para su detección y pronto seremos capaces de cuantificar esta enfermedad y correlacionarla con la posibilidad de recaída (más difícil); con esto conseguiremos dar a cada paciente el tratamiento necesario para que no presente una recidiva. A su vez el estudio en la detección por técnicas genéticas de resto de enfermedad nos aproximará al mejor conocimiento de la leucemogénesis, es decir, de aquellos hechos que ocurren en la célula antes de comenzar el desarrollo de la enfermedad.
- [17]

II JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La frecuencia de leucemias agudas pediátricas a nivel mundial ha ido incrementándose, relacionado principalmente con el proceso de la industrialización, en los países más avanzados se ha manifestado en épocas diferentes: Inglaterra a partir de 1920, EE.UU. en 1940 y Japón en 1960. [9]

En nuestro país se han efectuado estudios sobre la frecuencia de cáncer en los niños en donde se incluye la leucemia aguda, ocupando ésta, el primer lugar con un 43.9% seguida por los tumores del Sistema Nervioso Central con un 12.2% y en tercer lugar los linfomas con un 10.8%. [6, 7]

En Michoacán no hay datos registrados de un estudio similar, pero se puede tomar como referencia el incremento de pacientes de este tipo atendidos en el Hospital Infantil de Morelia a partir de Marzo de 1990 motivo por el cual se creó el área de Oncología como una necesidad a la demanda del tratamiento de este tipo de enfermedades. En la literatura revisada, no se encontraron datos acerca de la tipificación molecular de estos padecimientos, es por ello; que en este estudio se pretenden obtener dichos datos, para que a partir de ellos, se coadyuve a mejorar el tratamiento y se abran nuevas líneas de investigación, que permitan entre otros aspectos, obtener un mapa epidemiológico del Estado en base a los niños atendidos en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”.

III HIPÓTESIS

3.1 HIPÓTESIS METODOLÓGICA

Los tipos de leucemia más común la población atendida en el HIM son la LLA L1 (mediante la clasificación de FAB) y mediante la clasificación inmunológica es la leucemia linfocítica aguda pre B.

3.2 HIPÓTESIS ESTADÍSTICA

3.2.1 Hipótesis Nula:

La frecuencia de los diferentes tipos de leucemia aguda en los pacientes atendidos en el Hospital Infantil “Eva Sámano de López Mateos” de Morelia, Michoacán; es diferente a la reportada en la literatura universal.

3.2.2 Hipótesis Alternativa:

La frecuencia de los diferentes tipos de leucemia aguda en los pacientes atendidos en el Hospital Infantil “Eva Sámano de López Mateos” de Morelia, Michoacán; es igual a la reportada en la literatura universal.

IV OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar el tipo morfológico de acuerdo a la clasificación de la FAB y el tipo inmunológico de las leucemias agudas que presentan los niños atendidos en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar los tipos morfológicos (de acuerdo a la clasificación de la FAB) y de acuerdo a la clasificación inmunológica de las leucemias agudas, mediante técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas.
2. Conocer la frecuencia de la enfermedad por edad y sexo de la población atendida por el HIM.
3. Determinar la distribución geográfica de los casos.
4. Fundamentar el diseño del mapa epidemiológico.

5. Que el tratamiento empleado en nuestra institución sea el óptimo para cada paciente.

V MATERIALES Y MÉTODOS:

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Prospectivo y Observacional.

5.2 UNIVERSO DEL ESTUDIO

- Lugar: Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” del estado de Michoacán, área del Laboratorio de Análisis Clínicos.
- Población: Pacientes pediátricos de 0-15 años.

5.3 ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES

- Variables dependientes: Diagnóstico de leucemia aguda.
- Variables independientes: Edad, Sexo y Lugar de residencia.

5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los niños atendidos en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” con diagnóstico presuntivo de leucemia aguda de primer ingreso.

5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Haber recibido tratamiento previo con quimioterapia y/o radioterapia.
- Pacientes pediátricos con recaída.

5.6 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes cuya muestra histológica se encuentre muy hemodiluida.
- Pacientes cuya muestra histológica sea insuficiente.

5.7 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Se incluyeron 55 pacientes pediátricos del área de Oncología del Hospital Infantil “Eva Sámano de López Mateos” de Morelia Michoacán; atendidos por primera vez con el

diagnóstico clínico de leucemia aguda durante el periodo del 1º de Febrero del 2004 al 31 de Enero del 2005.

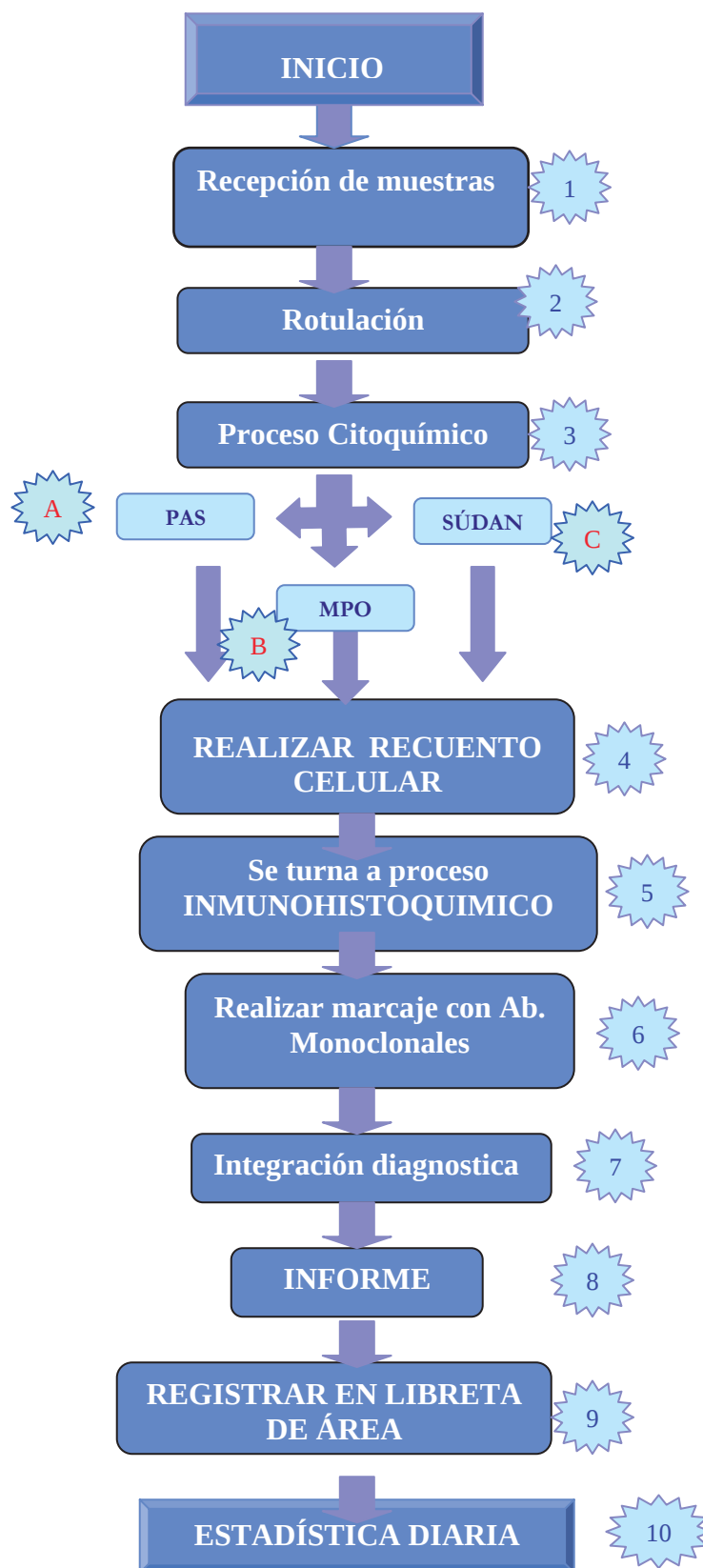
5.8 TOMA Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

En las instalaciones de la institución participante se tomaron las muestras de médula ósea en el área de Oncología mediante una técnica manual aplicando anestesia inhalatoria mediante Halotane y Seborane, con aguja de Osgood se realiza la punción en las crestas iliacas o en los huesos largos según corresponda, se obtiene un número variable de frotis (como mínimo se obtendrán 15 frotis) para llevar a cabo la tipificación mediante las técnicas citoquímica e inmunohistoquímica, la inmunohistoquímica se realizó con equipo comercial (Estreptavidina-biotina [LSA+ de DAKO]), las cuales fueron valoradas mediante microscopía óptica con objetivo de inmersión (100X), realizando una lectura hasta 300 células blásticas y expresando la cuantificación en tanto por ciento, así como valorando la relación colorimétrica, la relación núcleo-citoplasma y la granularidad (cuando así se requiera) verificando además el estado reactivo de la médula ósea.

La citoquímica consiste en un conjunto de reacciones que por el empleo de uno o más reactivos químicos, aplicados a la célula en condiciones definidas; determina la formación de productos coloreados, insolubles, no difusibles, que permiten el reconocimiento microscópico de sustancias o grupos químicos definidos en su real ubicación citológica para lo cual se debe de respetar la estructura celular.

La inmunohistoquímica es una técnica sistemática de tinción que permite la visualización de antígenos en tejidos o células, basada en la inmunorreactividad de los anticuerpos y las propiedades químicas de enzimas o de los complejos enzimáticos que reaccionan con sustratos y cromógenos para producir un resultado coloreado. El sistema está basado en un polímero conjugado con la enzima peroxidasa y anticuerpos secundarios contra inmunoglobulinas de conejo y ratón, el sistema consta de dos pasos que incluyen la aplicación en secuencia de un anticuerpo primario seguido por el polímero conjugado, los cuales le da las características de alta sensibilidad así como especificidad y rapidez a la técnica.

DIAGRAMA No. 1 PROCESO ONCO-HEMATOLÓGICO



5.8.1 PROCESO ONCO-HEMATOLÓGICO

1. Recepción de muestras.- Las muestras son tomadas en el área de Oncología y llevadas al laboratorio clínico por las enfermeras. Se anotan los datos del paciente en el cuaderno de recepción
2. Rotulación.- Se rotulan las laminillas con un lápiz de punta diamante para su posterior proceso
3. Reactivos Citoquímicos.- El primer proceso consta de 3 pruebas que son: MPO, PAS Y SÚDAN NEGRO (ver anexo).
 - 3 A. PAS.- Reacción Histoquímica para detección de Hidratos de Carbono (glucógeno)
 - 3 B. MPO.- Detección de la enzima Mieloperoxidasa.
 - 3 C. SÚDAN NEGRO.- Reacción Histoquímica para detección de lípidos
4. Recuento Celular.- Se realiza la cuenta a 500 células en objetivo de inmersión, observar morfología celular.
5. Proceso Inmunohistoquímico.- dependiendo de los resultados arrojados por el proceso citoquímico se eligen que anticuerpos monoclonales se van a utilizar para el marcaje.
6. Realizar marcaje Inmunohistoquímico.- (ver anexo)
7. Recuento celular.- Realizar la cuenta a 300 ó 500 células.
8. Tipificación FAB.- En base a los resultados del proceso citoquímico e Inmunohistoquímico, así como morfología se hace el diagnóstico de leucemias; y se emite un informe de resultado.
9. Realizar el registro en la libreta del área.
10. Se procede a realizar el registro estadístico.

VI RESULTADOS

TABLA No. VIII DISTRIBUCIÓN DE LEUCEMIAS AGUDAS PEDIÁTRICAS EN CUANTO A LA ESTIRPE CELULAR

TIPO DE LEUCEMIA	No. DE CASOS	PORCENTAJE
LINFOCÍTICA	45	82%
MIELOCÍTICA	10	18%
TOTAL	55	100%

Durante el periodo indicado anteriormente se trabajaron con las muestras de médula ósea de 55 pacientes de los cuales se reporta un 82% de las casos como Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) y un 18% de Leucemia Mielocítica Aguda (LMA).

TABLA No. IX FRECUENCIA DE LOS TIPOS MORFOLÓGICOS (FAB) DE LEUCEMIAS LINFOCÍTICAS AGUDAS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS”

SUBTIPO	No. CASOS	PORCENTAJE
L1	19	42%
L2	26	58%
TOTAL	45	100%

De los 45 casos de leucemias linfoblásticas agudas registradas durante el periodo de trabajo 19 corresponden al subtipo L1 representando un 42% mientras que 26 corresponden al subtipo L2 representando un 58%.

TABLA No. X FRECUENCIA DE LOS TIPOS INMUNOLÓGICOS DE LLA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS”

GRADO DE MADURACIÓN	No. DE CASOS	PORCENTAJE
B	4	8.88%
PRE B	31	68.88%
PRE B TEMPRANA	10	22.22%
TOTAL	45	99.98%

De los 45 casos de leucemias linfoblásticas agudas registradas durante el periodo de trabajo 31 corresponden al tipo inmunológico Pre B representando un 68.88% mientras que 10 corresponden al tipo inmunológico Pre B Temprana representando un 22.22% y por último el tipo inmunológico B registró 4 casos representando el 8.88%.

**TABLA No. XI FRECUENCIA DE LOS TIPOS INMUNOLÓGICOS DE LLA-L1,
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “EVA SÁMANO DE LÓPEZ
MATEOS”**

GRADO DE MADURACIÓN	No. DE CASOS	PORCENTAJE
B	2	10.52%
PRE B	2	10.52%
PRE B CALLA POSITIVA	13	68.42 %
PRE B TEMPRANA CALLA POSITIVA	2	10.52%
TOTAL	19	99.98%

Del 42% (19 casos), identificados como LLA subtipo L1, se registraron el 68.42% (13casos) como Pre B CALLA Positiva, seguida de la L1 Tipo B con 10.52% (2 casos), la Pre B registró el 10.52% (casos) y la Pre B temprana CALLA Positiva con el 10.52% (2 casos).

**TABLA No. XII FRECUENCIA DE LOS TIPOS INMUNOLÓGICOS DE LLA-L2,
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “EVA SÁMANO DE LÓPEZ
MATEOS”**

GRADO DE MADURACIÓN	No. DE CASOS	PORCENTAJE
B	2	7.70%
PRE B CALLA NEGATIVA	3	11.53%
PRE B CALLA POSITIVA	13	50%
PRE B TEMPRANA	1	3.85%
PRE B TEMPRANA CALLA POSITIVA	6	23.07%
PRE B TEMPRANA CALLA NEGATIVA	1	3.85%
TOTAL	26	100.00%

Del 58% (26 casos) identificados como LLA subtipo L2, se registraron un 50% (13 casos) como Pre B CALLA Positiva, seguido del subtipo Pre B temprana CALLA Positiva con el 23% (6 casos), el subtipo Pre B CALLA Negativa registró un 11.53% (3 casos), el subtipo L2 Pre B registró un 7.7% (2 casos), el subtipo L2 Pre B Temprana registró un 3.85% (1 caso) y el subtipo Pre B Temprana CALLA Negativa registró también un 3.85% (1caso).

TABLA No. XIII FRECUENCIA DE LOS SUBTIPOS DE LEUCEMIAS MIELOCÍTICAS AGUDAS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS”

SUBTIPO	No. CASOS	PORCENTAJE
M1	3	30%
M2	5	50%
M3	1	10%
M6	1	10%
TOTAL	10	100%

Del 18% (10 casos) registrados como LMA, se encontró que el 50% (5 casos) correspondieron al subtipo M2, seguido del subtipo M1 con 30% (3 casos), los subtipos M3 y M6 representan el 20% (un 10% c/u).

TABLA No. XIV RELACIÓN DE LEUCEMIAS AGUDAS PEDIÁTRICAS EN CUANTO AL SEXO

SEXO	No. CASOS	PORCENTAJE
FEMENINO	32	58%
MASCULINO	23	42%
TOTAL	55	100%

De los 55 pacientes, se registraron 32 casos (58%) del sexo femenino y 23 casos (42%) correspondientes al sexo masculino.

TABLA No. XV CORRELACIÓN DE LA FRECUENCIA DE LAS LLA PEDIÁTRICAS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS” CON RESPECTO AL SEXO

SEXO	No. CASOS	PORCENTAJE
FEMENINO	27	60%
MASCULINO	18	40%
TOTAL	45	100%

Del 82% (45 casos) de leucemias linfoblásticas agudas registradas durante el periodo de trabajo se registraron que el 60% (27 casos) corresponden al sexo femenino mientras que el 40% (18 casos) corresponden al sexo masculino.

TABLA No. XVI CORRELACIÓN DE LA FRECUENCIA DE LAS LLA-L1 DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS” EN CUANTO AL SEXO

SEXO	No. CASOS	PORCENTAJE
FEMENINO	12	63%
MASCULINO	7	37%
TOTAL	19	100%

Del 42% (19 casos) registrados como LLA subtipo L1, se observa que el 63% (12 casos) corresponden al sexo femenino mientras que el 37% (7 casos) pertenecen al sexo masculino.

TABLA No. XVII CORRELACIÓN DE LA FRECUENCIA DE LAS LLA-L2 DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS” EN CUANTO AL SEXO

SEXO	No. CASOS	PORCENTAJE
FEMENINO	15	58%
MASCULINO	11	42%
TOTAL	26	100%

Del 58% (26 casos) registrados como LLA subtipo L2, se observa que el 58% (15 casos) corresponden al sexo femenino mientras que el 42% (11 casos) pertenecen al sexo masculino.

TABLA No. XVIII CORRELACIÓN DE LA FRECUENCIA DE LAS LMA PEDIÁTRICAS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS” EN CUANTO AL SEXO

SEXO	No. CASOS	PORCENTAJE
FEMENINO	5	50%
MASCULINO	5	50%
TOTAL	10	100%

Del 18% (10 casos) registrados como LMA, se puede observar que se registraron un 50% (5 casos) correspondientes al sexo femenino así como para el masculino fue del 50% (5 casos).

TABLA No. XIX CORRELACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS PEDIÁTRICAS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA “EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS” EN CUANTO A LA EDAD

GRUPO PEDIÁTRICO	EDAD	No. DE CASOS	PORCENTAJE
LACTANTE MENOR	0-11 MESES	1	1.81%
LACTANTE MAYOR	12-23 MESES	5	9.09%
PREESCOLAR	2-5 AÑOS	22	40%
ESCOLAR	6-11 AÑOS	21	38.18%
ADOLESCENTE	12-15 AÑOS	6	10.9%
TOTAL	-----	55	99.98%

De los 55 casos de LA, se encontró que el 40% (22casos) corresponden a la edad preescolar, seguida de la escolar con 38% (21 casos), el 10.9% (6 casos) correspondieron a grupo adolescente, el 9% (5 casos), pertenece al grupo de lactante mayor mientras que el 1.8% (1caso) representa al grupo de lactante menor.

TABLA No. XX CORRELACIÓN DE LA LLA-L1 DEL HIM "EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS" CON RESPECTO A LA EDAD

GRUPO PEDIÁTRICO	EDAD	No. DE CASOS	PORCENTAJE
LACTANTE MENOR	0-11 MESES	1	5.26%
LACTANTE MAYOR	12-23 MESES	3	15.78%
PREESCOLAR	2-5 AÑOS	10	52.63%
ESCOLAR	6-11 AÑOS	3	15.78%
ADOLESCENTE	12-15 AÑOS	2	10.52%
TOTAL	-----	19	99.97%

Del 42% (19 casos) registrados como LLA subtipo L1, se encontró que el 52.63% (10 casos) corresponden al grupo preescolar, el 15.78% (3 casos) corresponden al grupo de lactante mayor, el 15.78% (3 casos) corresponden al grupo escolar, el 10.52% (2 casos) al grupo de adolescentes y el 5.26% (1 caso) al grupo de lactante menor.

TABLA No. XXI CORRELACIÓN DE LA FRECUENCIA DE LLA-L2 DEL HIM "EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS" CON RESPECTO A LA EDAD

GRUPO PEDIÁTRICO	EDAD	No. DE CASOS	PORCENTAJE
LACTANTE MENOR	0-11 MESES	0	0.00%
LACTANTE MAYOR	12-23 MESES	2	7.69%
PREESCOLAR	2-5 AÑOS	11	42.30%
ESCOLAR	6-11 AÑOS	10	38.46%
ADOLESCENTE	12-15 AÑOS	3	11.54%
TOTAL	-----	26	99.99%

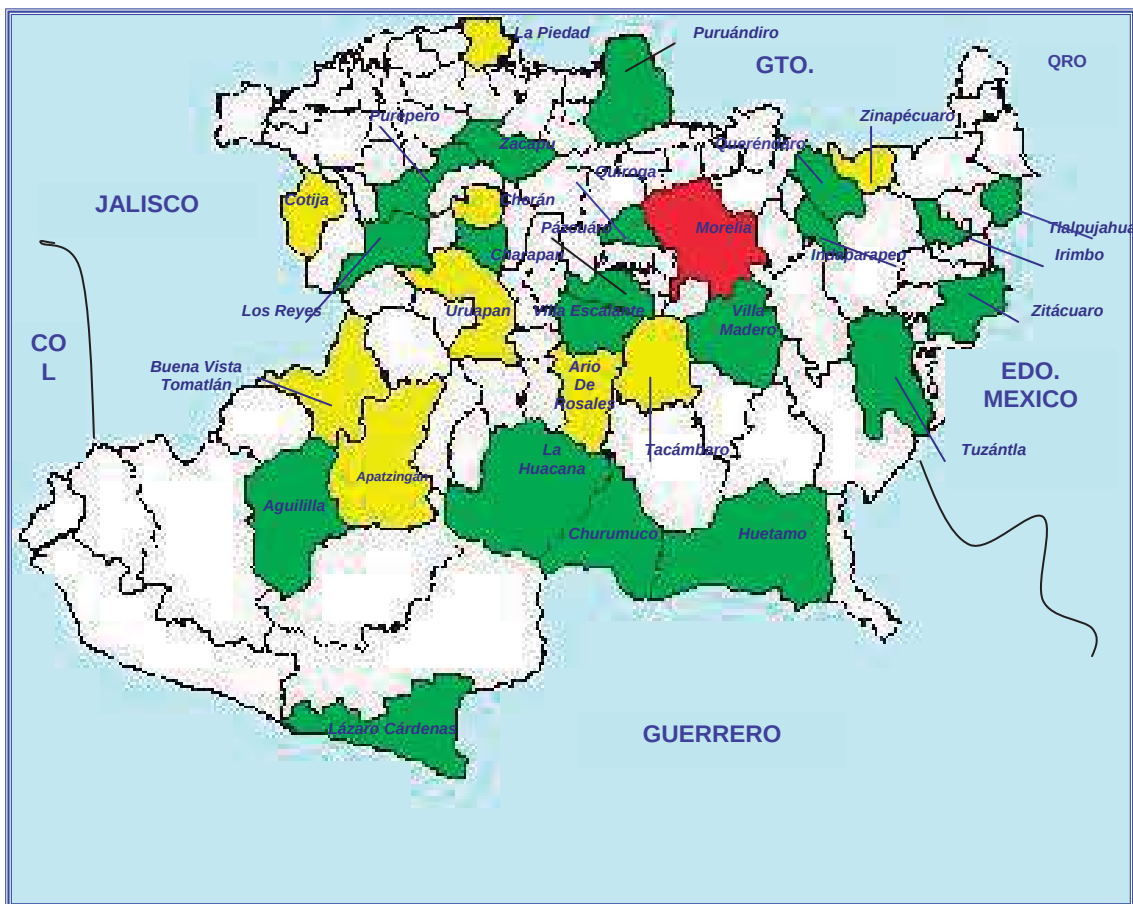
Del 58% (26 casos) registrados como LLA subtipo L2 se encontró que el 42.3% (11 casos) correspondieron a la edad preescolar, seguida de la edad escolar con el 38.46% (10 casos), el 11.54% (3 casos) corresponden al grupo de los adolescentes y el resto 7.69% (2 casos) al grupo de lactante menor.

TABLA No. XII CORRELACIÓN DE LA FRECUENCIA DE LAS LMA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA "EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS" CON RESPECTO A LA EDAD.

GRUPO PEDIÁTRICO	EDAD	No. DE CASOS	PORCENTAJE
LACTANTE MENOR	0-11 MESES	0	0.00%
LACTANTE MAYOR	12-23 MESES	0	0.00%
PREESCOLAR	2-5 AÑOS	1	10%
ESCOLAR	6-11 AÑOS	7	70%
ADOLESCENTE	12-15 AÑOS	2	20%
TOTAL	-----	10	100%

Del 18% (10 casos) registrados como LMA, se registraron el 70% (7 casos) en edad escolar, seguido por el 20% (2 casos) al grupo adolescente y un 10% (1 caso) a la edad preescolar.

UBICACIÓN DE LOS CASOS DE LEUCEMIAS AGUDAS EN EL ESTADO DE MICHOACÁN



- **Lugar con más casos detectados (10) Municipio de Morelia.**
- **Lugares con 2 casos detectados Municipios de:** La Piedad De Cabadas, Cotija de la Paz, Cherán, Uruapan, Buena Vista Tomatlán, Apatzingán, Ario de Rosales, Tacámbaro de Codallos y Zinapécuaro.
- **Lugares con 1 caso detectado Municipios de:** Puruándiro, Tangancícuaro, Zacapu, Los Reyes de Salgado, Quiroga, Pátzcuaro, Villa Escalante, Villa Madero, Queréndaro, Indaparapero, Tlalpujahua, Irimbo, Zitácuaro, Tuzántla, Huetamo de Nuñez, Churumuco de Morelos, La Huacana, Aguililla y Lázaro Cárdenas

VII ANÁLISIS DE RESULTADOS

1. En nuestro medio, la frecuencia encontrada fue del 82% de Leucemia Linfocítica Aguda y un 18% de Leucemia Mielocítica Aguda. La frecuencia que se reporta en la literatura universal es del 75-80% de Leucemia Linfocítica Aguda y del 20-25% de Leucemia Mielocítica Aguda, nuestro índice de LLA es superior al reportado en la literatura en un 2%.
2. En lo que a subtipos de Leucemia Linfocítica Aguda se refiere, los datos que se obtuvieron en este estudio indican que en nuestra población es más frecuente el subtipo L2 en el 58% de los casos los datos registrados. En la literatura indican que la LLA L1 predomina en la infancia en un 80% de los casos, el 20% al L2 y que el subtipo L3 es raro encontrarlo en los casos pediátricos. Nuestro índice es mayor al reportado de la literatura en 38%.
3. En nuestro medio el primer lugar de la clasificación inmunológica lo ocupa el Pre B con el 68.80%, seguido del tipo Pre pre B con un 22.22% y el 8.88% corresponde al tipo B. La frecuencia que se reporta en la literatura universal, para la clasificación inmunológica indica que del 50-60% de las Leucemias Agudas Linfoides corresponden al tipo pre-pre-B, del 15-20% al pre B y del 5-10% corresponden al tipo B.
4. Se sabe que entre el 50-60% de los niños con LMA se clasifican con los subtipos M1, M2, M3, M6 o M7 y el 40% restante se clasifica como M4 y M5. En nuestro medio el 100% de los casos corresponden a la primera clasificación, es decir, pertenecen a los subtipos M1, M2, M3, M6 y M7, mientras que del subtipo M4 y M5 no hubo ningún registro.
5. En lo que al sexo se refiere, en este estudio se encontró que el índice de feminidad es del 58% y el de masculinidad el 42%, la literatura indica que la Leucemia Aguda Pediátrica predomina ligeramente en los varones hasta en un 60%. Se observa que

en nuestro medio, las incidencias se encuentran inversas con un índice de feminidad mayor al de masculinidad en 16%.

6. El índice de feminidad en las LLA es mayor que el de masculinidad (60% y 40% respectivamente) en un 20%.
7. El índice de feminidad en las LLA L1 es mayor que el de masculinidad (42% y 37% respectivamente) en un 5% mientras que el índice de feminidad en las LLA L2 es mayor que el de masculinidad (58% y 42% respectivamente) en un 16%.
8. El índice de feminidad en las LMA es igual al de masculinidad (50% y 50%).
9. Con respecto a la edad, en nuestro medio, la incidencia comienza a los 4 años con un pico máximo entre los 5 y los 11 años. En la literatura se encontró que la incidencia de LA comienza en los 2 primeros años de vida con un pico máximo a los 4 años. En nuestro medio se observa por encima de lo establecido.
10. En la literatura se indica que la LLA L1 se presenta en el periodo de los 3 años hasta los 7 años. Los datos arrojados por este estudio concuerdan con éstos.
11. En nuestro medio se encontró que el 53.48% (14 casos) corresponden a la LLA L2, las edades en nuestro medio variaron de los 10 años a los 14 años de edad. En la literatura se indica que la LLA L2 se presenta por arriba de los 10 años de edad.
12. En lo que LMA se refiere, en nuestro medio se puede observar el comienzo de la incidencia es a partir de los 4 años con un pico máximo entre los 9 y 10 años. Dichos datos no compaginan con los encontrados en la literatura, ya que esta indica que los pacientes desarrollan LMA a partir del nacimiento (Leucemia Aguda Congénita) hasta los 2 años de edad.

13. En lo que respecta a la ubicación de los casos atendidos en el Hospital Infantil de Morelia, se presentaron más en el municipio de Morelia (10 casos), en el resto de los municipios solamente se presentaron de 1 a 2 casos.

VIII CONCLUSIONES

1. La frecuencia de Leucemia Linfocítica Aguda y de Leucemia Mielocítica Aguda en nuestra población es muy semejante a la de la población mundial.
2. El patrón de expresión de las Leucemias Agudas pediátricas en nuestra población es diferente al que presenta la población mundial ya que en nuestro medio la Leucemia Aguda más común es la Leucemia Linfocítica Aguda L2, mientras que la reportada por la literatura universal es la Leucemia Linfocítica Aguda L1 .
3. El tipo de Leucemia predominante en cuanto a la estirpe celular en nuestra población es la B con el subtipo inmunológico Pre B, el cual debe ser detectado y tratado a tiempo, ya que es de mal pronóstico.
4. El tipo de Leucemia Mieloide Aguda predominante en nuestro medio es la Leucemia Mielocítica Aguda con Maduración (M2).
5. La relación del total de los casos de Leucemia Aguda que existe en nuestra población es de 1.5 a 1 casos femeninos con respecto al sexo masculino, dicha relación es favorable ya que las mujeres tienen mejor pronóstico que los hombres (por razones desconocidas).
6. En nuestra población la Leucemia Linfocítica Aguda prevalece en mujeres, mientras que la incidencia de Leucemias Mielocíticas Agudas en nuestro medio es igual tanto para hombres como para mujeres.
7. La Leucemia Linfocítica Aguda en nuestro medio es más frecuente en la edad pre-escolar y escolar presentando un pico máximo a los 5 años y otro a los 11 años mientras que la Leucemia Mielocítica Aguda es más común en la edad escolar presentando un pico a los 6 y 11 años.

8. La congruencia de la clínica-diagnóstica fue del 82% con respecto al realizado mediante las técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas.
9. No se encontró prevalencia en alguno de los municipios del estado de Michoacán.
10. Se deben de seguir los casos estudiados y buscar los factores de riesgo así como llevar a cabo el estudio citogenético como siguiente paso para complementar el método de diagnóstico CIM (Morfológico-Inmunológico y Citogenético), para de esta manera realizar un diagnóstico completo así como realizar la elección del tratamiento tomando en cuenta todas las características descritas mediante el método CIM.

IX ANEXOS

ANEXO I TÉCNICAS EMPLEADAS

A) TÉCNICAS CITOQUÍMICAS

TINCIÓN DE WRIGHT

Fundamento:

Una tinción de Romanowsky consiste en azul de metileno y sus productos de oxidación, así como eosina Y o eosina B. La acción combinada de estos colorantes produce el efecto Romanowsky y da una coloración púrpura a los núcleos de los leucocitos y a los gránulos neutrofílicos y de color rosado a los eritrocitos. Los componentes de este efecto son el azul B y la eosina Y. Las propiedades de tinción de Romanowsky dependen del enlace de los colorantes a las estructuras químicas y de las interacciones del azul B y la eosina Y. Los agrupamientos de ácidos nucleicos, las proteínas de los núcleos celulares y el citoplasma inmaduro reactivo, fijan el azul B, colorante básico. La eosina Y, colorante ácido, se fija a los agrupamientos básicos de las moléculas de hemoglobina y a las proteínas básicas.

1. Colocar el frotis en la charola de tinción y cubrirlo con una tapa gruesa de colorante (más menos 2.5 ml).
2. Teñir durante 5 minutos (se prueba con cada lote de colorante).
3. Agregar amortiguador de fosfatos pH 6.4 hasta que se forme un menisco convexo (más menos 2.5 ml).
4. Soplar suavemente para mezclar las soluciones.
5. Teñir durante 15 minutos (se prueba con cada lote de colorante).
6. Lavar con abundante agua destilada evitando la precipitación del colorante.
7. Secar al aire.
8. Leer mediante microscopía óptica con objetivo de inmersión.

TINCIÓN DE ÁCIDO PERYÓDICO DE SCHIFF (PAS).

Fundamento: *La oxidación por ácido peryódico rompe la unión 1:2 glicol de la glucosa o de un derivado amino o alquilo sustituto. Por este mecanismo da origen a funciones aldehído revelable por el reactivo de Schiff. A nivel crítico de investigación es necesario someter a extracción con solventes de lípidos todas las sustancias que contengan acetalfosfátidos (fosfolípidos acetales) para atribuir la PAS positividad a glucógeno o mucopolisacáridos.*

1. Los frotis de sangre o médula ósea son secados al aire y fijados por 10 minutos.
2. Se lavan con agua corriente.
3. Secar al aire.
4. Los frotis son tratados con ácido peryódico a temperatura ambiente durante 10 minutos y entonces son lavados con agua corriente.
5. Los frotis son sumergidos en el reactivo de Schiff por 20 minutos. Después son lavados con agua corriente.
6. Los frotis se contratiñen por inmersión en hematoxilina de Gill por 10 minutos.
7. Los frotis son lavados con agua corriente de 2 a 5 minutos.
8. Después se dejan en solución de Scott por 1 minuto.
9. Lavar con agua corriente de 1 a 2 minutos.
10. Leer mediante microscopía óptica con objetivo de inmersión.

TINCIÓN CITOQUÍMICA PARA MIELOPEROXIDASA

Fundamento: *La reacción de la peroxidasa se basa en el principio de que, en presencia de peróxido de hidrógeno, la mieloperoxidasa de los gránulos de los leucocitos oxida el clorhidrato de bencidina, pasando de una forma incolora a un derivado azul o marrón, que se localiza en el lugar de la enzima. La actividad de mieloperoxidasa se observa en todas las fases de desarrollo del Neutrófilo y se localiza en los gránulos (inespecíficos) azurófilos.*

1. Los frotis se fijan en la solución fijadora por 1 minuto.
2. Se lavan con agua de la llave por 30 segundos.
3. Secar al aire.
4. Sumergir en la solución colorante por 30 segundos.
5. Lavar con agua de la llave.
6. Secar al aire.
7. Leer mediante microscopía óptica con objetivo de inmersión.

TINCIÓN DE SUDÁN NEGRO

FUNDAMENTO: *La reacción de Sudán negro nos sirve para poner de manifiesto los lípidos, primeramente los solventes solubilizan los lípidos de la membrana celular y citoplasma permitiendo que el Sudán negro (colorante diazo) interaccione con éstos y formen un precipitado de color negro.*

1. Fijar los frotis con la solución fijadora (acetona al 60% con agua) 30 segundos, lavar con agua destilada 2 minutos y dejar secar.
2. Sumergir los frotis en solución de trabajo previamente filtrado e incubar 1 hora, en oscuridad.
3. Lavar con etanol al 70%, introduciendo y retirando entre 10-12 veces.
4. Lavar con agua corriente, contrastar con hematoxilina de Harris 20 minutos.
5. Posteriormente lavar con agua caliente 10 minutos y luego con agua fría.
6. Dejar secar y leer mediante microscopía óptica con objetivo de inmersión.

TÉCNICA INMUNOHISTOQUÍMICA

TÉCNICA (Anticuerpos primarios y sistema LSAB+ de DAKO)

1. Fijar los frotis 10 minutos con metanol (absoluto). En el caso de investigar mieloperoxidasa u otros antígenos intracelulares, se fija 3 minutos con fijador B.
2. Se lavan con agua de la llave y se dejan secar.
3. Los frotis se ponen en un vaso de Coplin con solución buffer fosfatos (PBS) durante 3 minutos
4. Se sacan del PBS y se limpia el exceso de éste.
5. Se colocan en una charola sobre varillas de vidrio; en la parte inferior de la charola se coloca una gasa húmeda.
6. Se preparan las diluciones de los anticuerpos monoclonales como lo indican los insertos correspondientes.
7. Colocar 100 µl del anticuerpo **primario** diluido sobre el frotis ligeramente húmedo.
8. Tapar la charola e incubar 15 minutos a temperatura ambiente.
9. Lavar con PBS y colocarlos frotis 5 minutos en un vaso de Coplin con PBS.
10. Limpiar la parte inferior de los frotis y colocarlos en las varillas.
11. Agregar el anticuerpo **punte biotinilado** e incubar 15 minutos a temperatura ambiente con humedad.
12. Lavar con PBS y colocar los frotis en un vaso de Coplin con PBS durante 5 minutos.
13. Sacar los frotis y limpiarlos de la parte inferior y colocarlos en las varillas.
14. Agregar la **estreptavidina - fosfatasa alcalina** e incubar 15 minutos a temperatura ambiente.
15. Enjuagar con PBS y colocarlos en un vaso de Coplin con PBS durante 5 minutos.
16. Limpiar la parte inferior y colocarlos en las varillas, agregar la solución sustrato y cromógeno en este caso (**sistema nueva Fucsina sustrato**) que forma un producto de reacción rojo insoluble en el sitio del antígeno blanco. Seguir los pasos que se indican a continuación:

El sistema consta de los siguientes reactivos:

Frasco “a” Buffer tris concentrado pH 8.8.

Frasco “b” Sustrato amortiguado concentrado pH 8.2.

Frasco “c” Solución nueva Fucsina en HCl 2 N.

Frasco “d” Agente activador en agua destilada.

Preparar la mezcla inmediatamente antes de aplicarla

Sustrato:

1. Coloque 2 gotas del frasco "a" en un tubo de ensayo graduado.
2. Afore a un volumen de 2 ml con agua destilada.
3. Agregue una gota del frasco "b" y mezcle suavemente.

Cromógeno

1. Coloque 1 gota del frasco "c" y 1 gota del frasco "d" en un tubo de ensayo vacío y mezcle suavemente.
2. Deje reposar por 3 minutos.

Reactivo Sustrato Cromógeno:

1. Transfiera el reactivo sustrato al tubo que contiene el cromógeno.
 2. Mezcle.
-
17. Colocar la mezcla sobre los frotis e incubar a temperatura ambiente durante 5 minutos, en ambiente húmedo.
 18. Enjuagar con agua destilada.
 19. Contrateñir con Hematoxilina de Gill durante 5 minutos.
 20. Enjuagar con agua de la llave.
 21. Virar con solución Scott durante 1 minuto.
 22. Enjuagar con agua de la llave.
 23. Montar con glicerina.

TABLA XXIII REACCIONES CITOQUÍMICAS EN CÉLULAS NORMALES Y BLASTOS, Y EN CÉLULAS INMADURAS DE LEUCEMIA.

	PEROXIDASA, NEGRO SUDÁN B	CLOROACETATOSTERASA	ESTERASA INESPECÍFICA	PAS
<u>CÉLULAS</u>				
Promielocito	+	+	-	±
Neutrófilo	++	++	-	+++
Monocito	±	-	+++	±
Linfocito	-	-	-/±	-/+
Normoblasto	-	-	-	-
Megacariocito	-	-	++	+++
<u>LEUCEMIAS</u>				
LLA	-	-	±	++
LMA	++	++	-	±
LPA	+++	+++	-	±
LMMA	±	±	+++	+
LNCA	-	-	-	-

Clave:

- Negativo
- ± Débilmente positivo.
- + Moderadamente positivo.
- ++ De moderadamente a fuertemente positivo.
- +++ Fuertemente positivo (la mayoría de las células).

[3] Bernard Henry, Jhon; Sanford Todo, Et. al.
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO CLÍNICOS POR EL LABORATORIO
 Tomo I, Editorial Salvat 8° Edición.
 Pág. 892.0

TABLA XXIV ANTICUERPOS EMPLEADOS COMÚNMENTE EN LOS ESTUDIOS DE MARCADORES INMUNOLÓGICOS

I. Marcadores de las células T.	
A. Para antígenos que aparecen precozmente en el proceso tímico de las células T.	
CD2 (T11)	Señala el receptor para las células de carnero, del que se sabe actualmente que funciona fisiológicamente como receptor independiente del antígeno, necesario para iniciar la activación y la división de las células durante las primeras fases del procesado tímico.
CD1 (T6)	Señala una molécula superficial que aparece más tarde en el proceso tímico en forma de reordenamiento de genes para el comienzo de las cadenas de los receptores antigénicos de las células T. Ausente en las células T maduras.
B. Para los componentes del complejo receptor antigénicos de las células T.	
CD3 (T3)	Señala un componente del receptor antigénico de las células T, formado en una fase más tardía del proceso tímico y presente en todas las células T maduras.
CD4 (T4)	Señala un componente del receptor antigénico de las células T, que permite a estas reconocer los determinantes del CMH de la clase II. Hallado habitualmente en las células T colaboradoras.
CD8 (T8)	Señala un componente del receptor antigénico de las células T, que permite a estas reconocer los determinantes del CMH de la clase I. Hallado en las células T citotóxicas.
II. Marcadores de las células B	
A. Para la identificación de los diferentes estadios de la diferenciación celular B.	
CD10 (CALLA).	Reconoce un antígeno superficial hallado en la forma común de leucemia linfocítica aguda.
CD24 (BA-1).	Reconoce un segundo antígeno superficial en la forma común de leucemia linfocítica aguda.
CD19 (B4)	Reconoce un antígeno hallado en las células B, tanto en las formas jóvenes como en las diferenciadas.
CD20 (B1)	Reconoce un segundo antígeno hallado en las células B jóvenes y en las diferenciadas.

B. Para identificar la presencia de inmunoglobulina en las células B o sobre ellas.	
Anti-Slg	Anticuerpo que reconoce la inmunoglobulina policlonal de superficie y que, por lo tanto, tiñe todas las células B presentes en una suspensión, independientemente del tipo de cadena de la inmunoglobulina superficial.
Anticadena κ	Anticuerpo que reconoce solamente las cadenas ligeras kappa de la inmunoglobulina, útil, por consiguiente, para reconocer una proliferación monoclonal.
Anticadena λ	Anticuerpo que reconoce solamente las cadenas ligeras lambda de la inmunoglobulina, útil, por consiguiente, para reconocer una proliferación monoclonal.
III. Anti Tdt	Marcador para una enzima nuclear hallada en las células en un estadio precoz del procesado hacia formas T o B (distingue estas células inmaduras, que son Tdt-positivas, de las células de aspecto inmaduro que representan células T o B diferenciadas y transformadas.

[23] Rapaport
INTRODUCCIÓN A LA HEMATOLOGÍA.
Editorial Salvat, 2° Edición.
Pps. 288-289.

ANEXO II GRÁFICOS

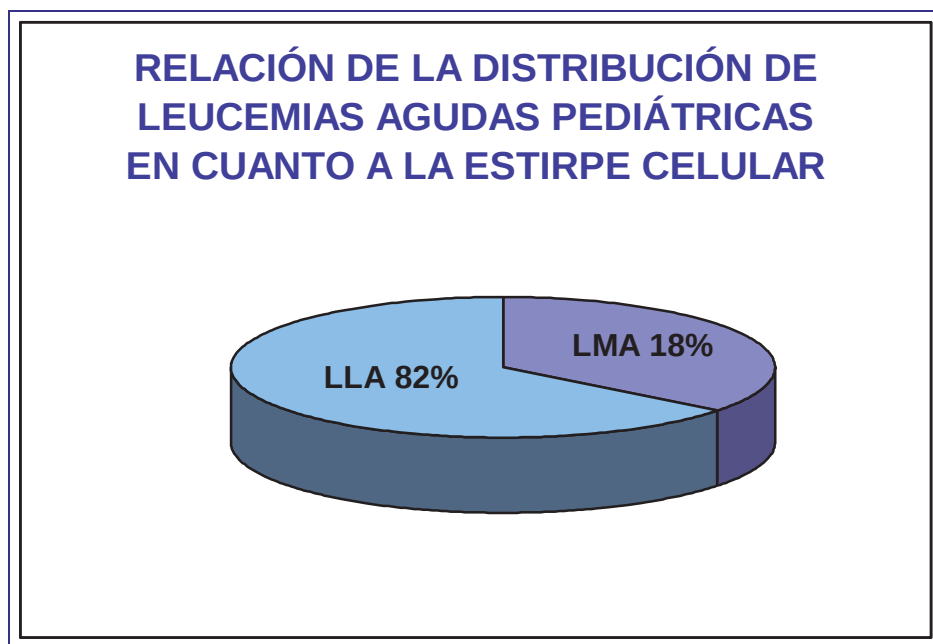


Gráfico No. 1.

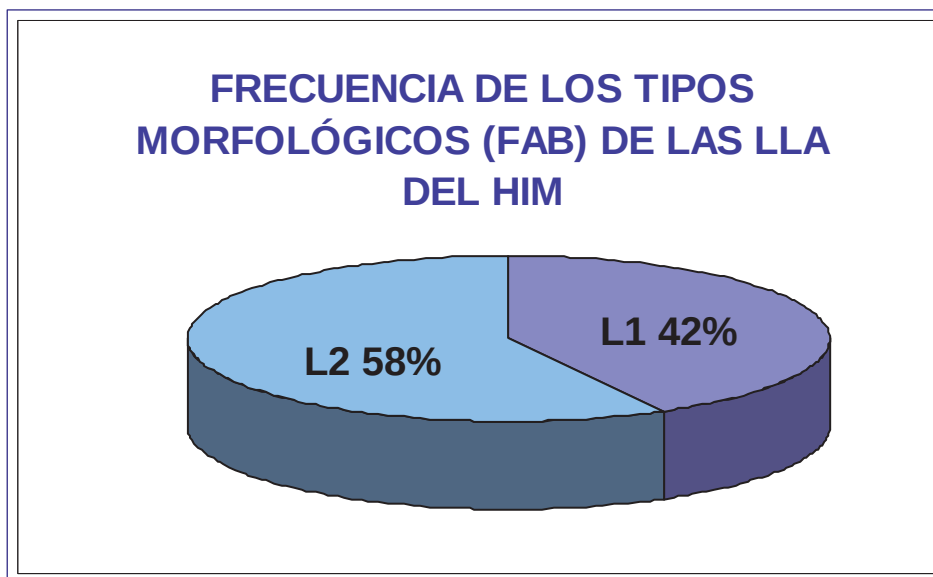


Gráfico No. 2.

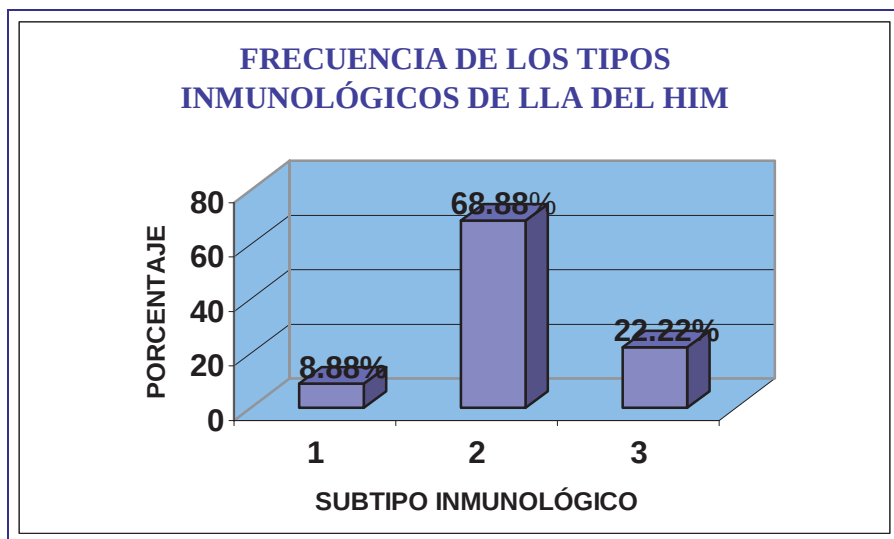


Gráfico No. 3

Clave:

- 1) B
- 2) Pre B
- 3) Pre pre B (Pre B Temprana).

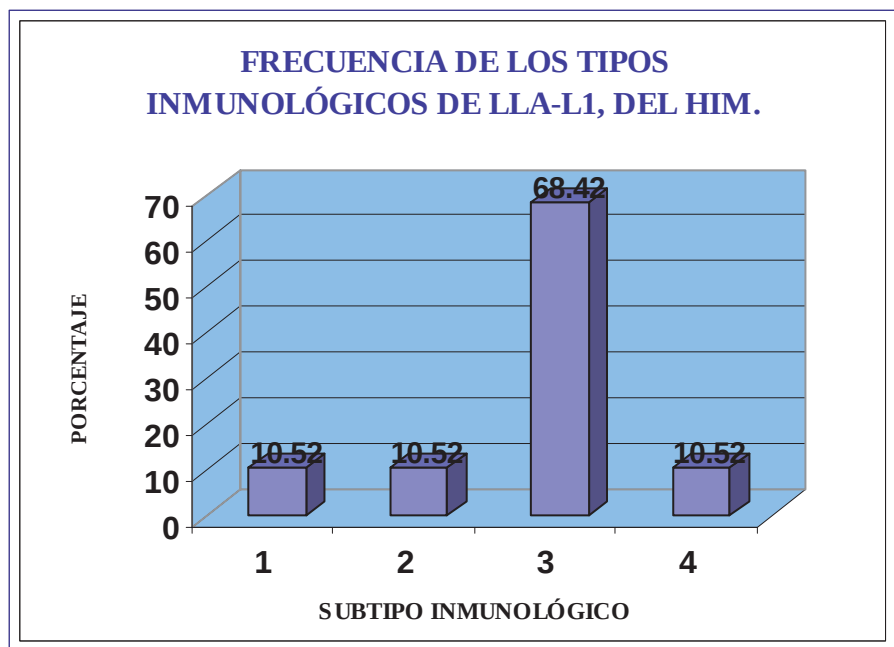


Gráfico No. 4.

Clave:

- 1) B
- 2) Pre B
- 3) Pre B CALLA +
- 4) Pre pre B (Pre B Temprana)

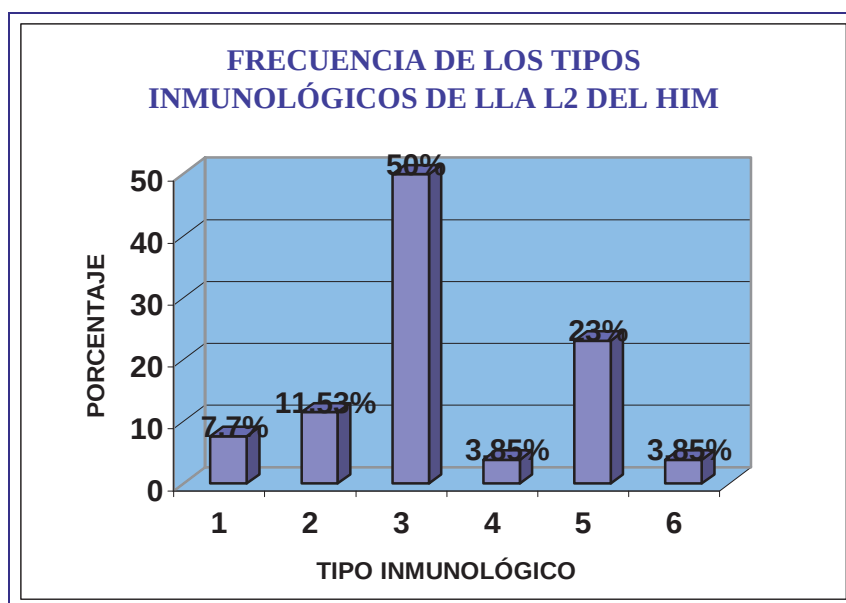


Gráfico No. 5

Clave:

- | | | |
|------------------|-------------------------------|----------------------|
| 1) B | 3) Pre B CALLA + | 5) Pre pre B CALLA + |
| 2) Pre B CALLA - | 4) Pre pre B (Pre B Temprana) | 6) Pre pre B CALLA - |

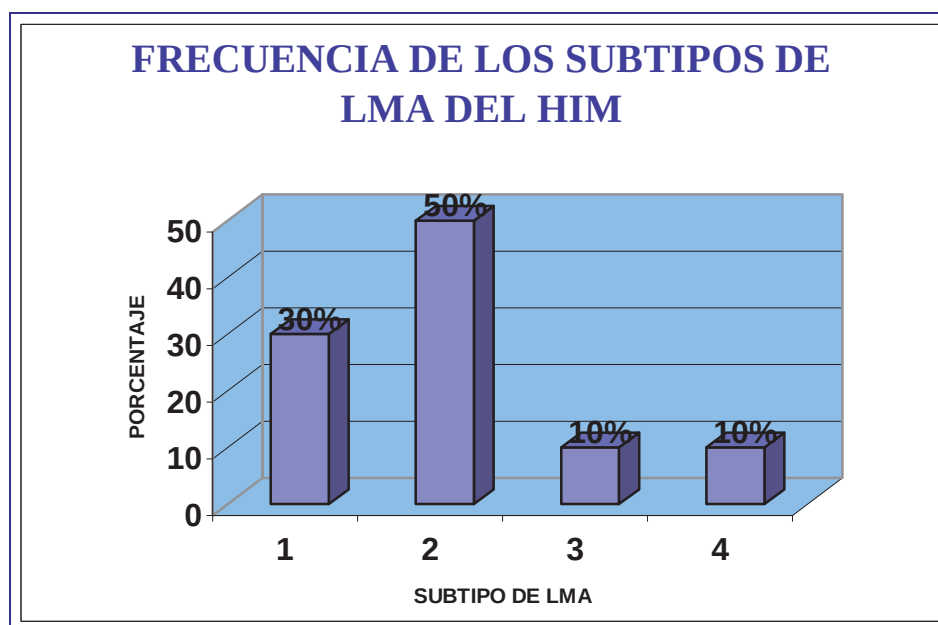


Gráfico No. 6

Clave:

- | | |
|-----------|-----------|
| 1) LMA M1 | 3) LMA M3 |
| 2) LMA M2 | 4) LMA M6 |

**RELACIÓN DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS
PEDIÁTRICAS DEL HIM EN CUANTO AL SEXO**

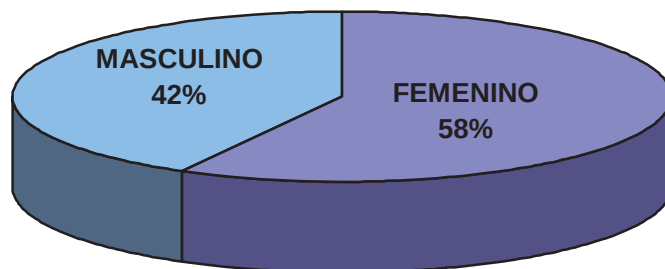


Gráfico No.7.

**CORRELACIÓN DE LA FRECUENCIA DE LAS LLA DEL
HIM EN CUANTO AL SEXO**

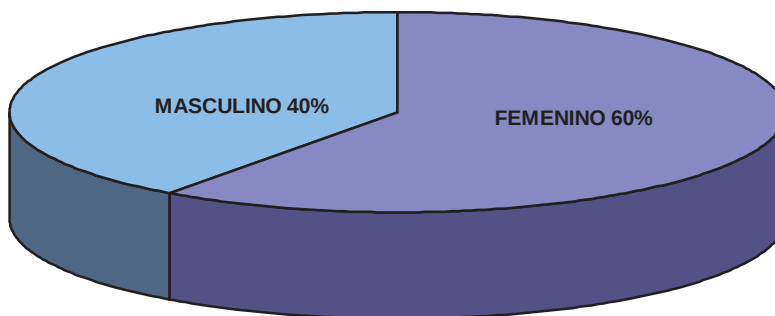


Gráfico No.8.

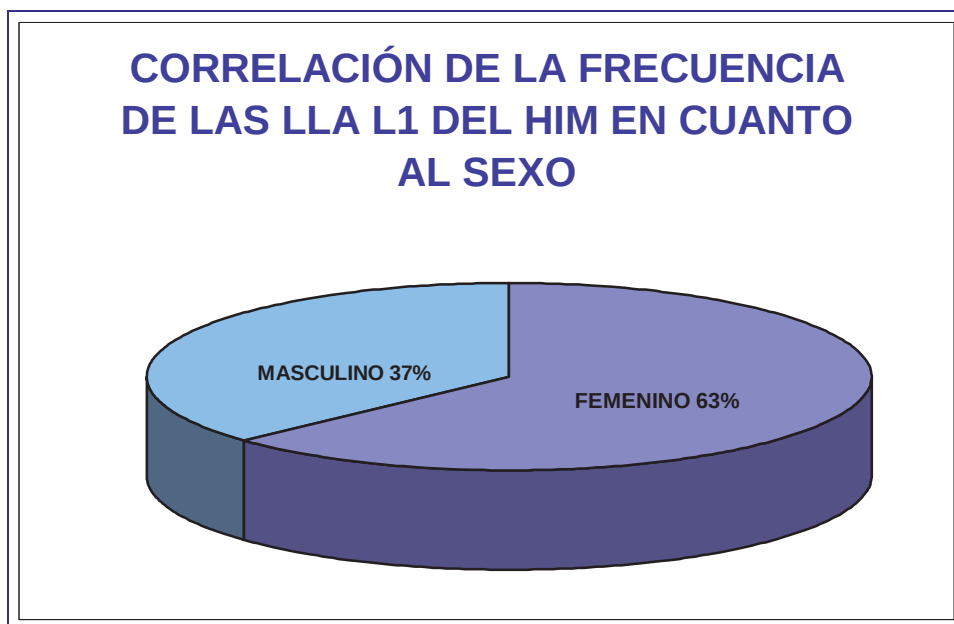


Gráfico No.9.

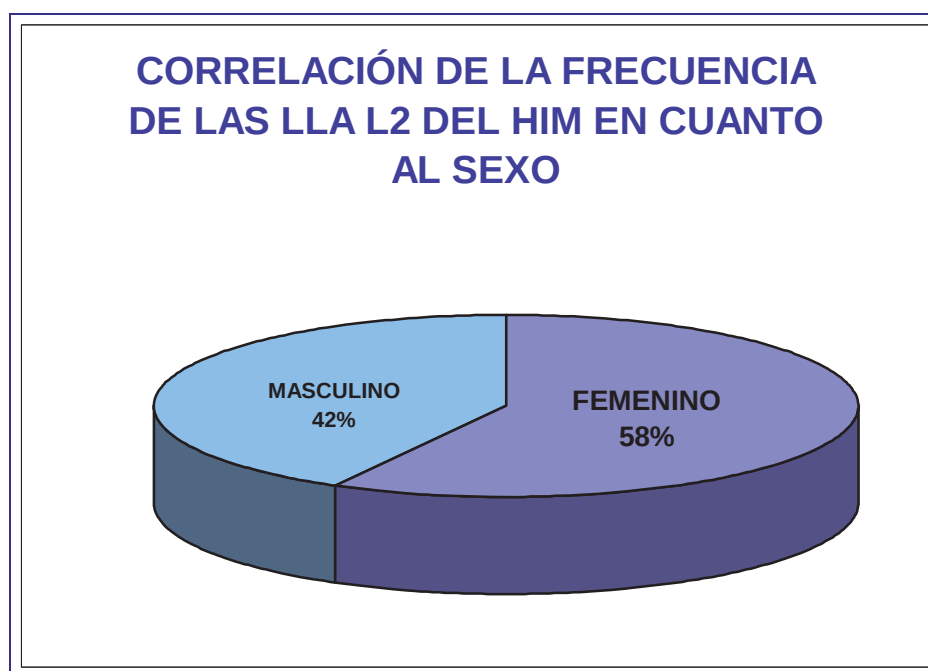


Gráfico No.10.

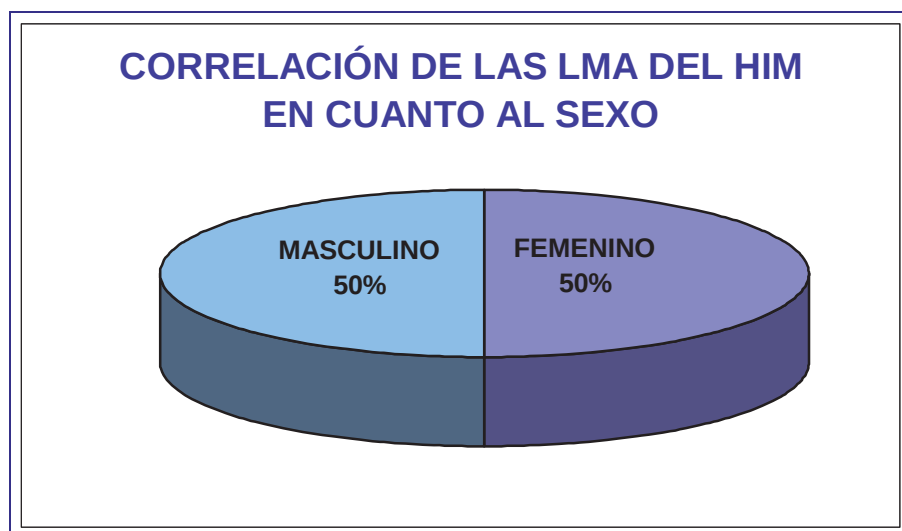


Gráfico No.11.

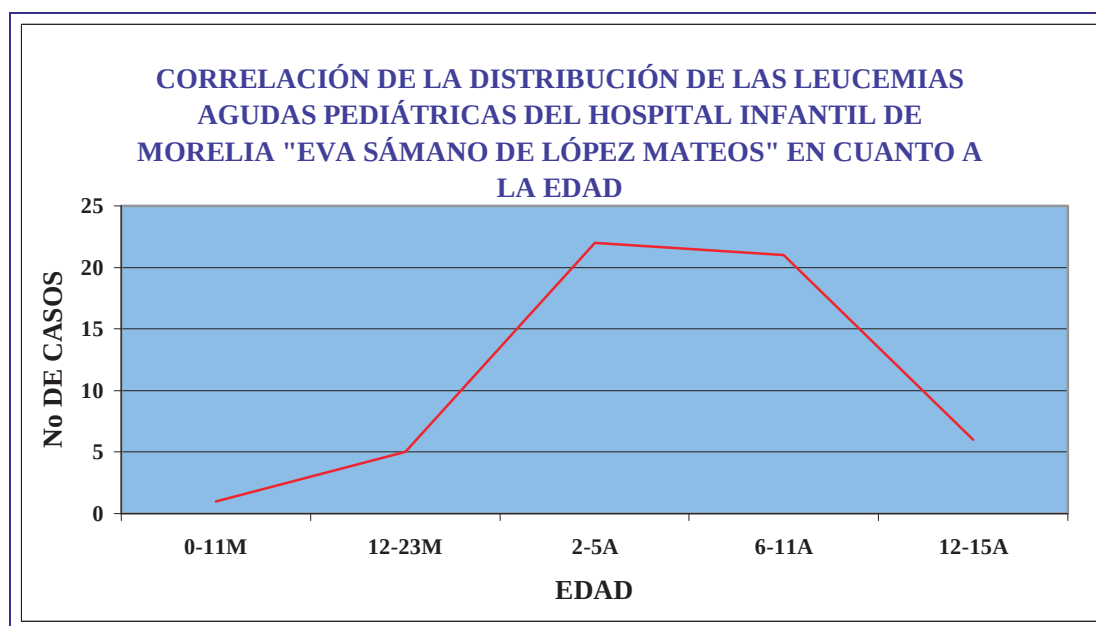


Gráfico No. 12.

