

Clasificación inmunológica de las leucemias agudas en la ciudad de Puebla, México: Experiencia de 3 años

GUILLERMO JOSE RUIZ-ARGÜELLES*

Se presentan los resultados de la clasificación inmunológica de 147 casos de leucemias agudas sin morfología mielóide definitiva. Entre ellos, se identificaron 128 casos de leucemia aguda linfoblástica y 19 casos de leucemia aguda megacarioblástica, la variedad M7 de la clasificación FAB. De los casos de leucemia linfoblástica, la variedad más frecuente fue la leucemia linfoblástica "común", con antígeno CALLA/CD10, seguida de la leucemia linfoblástica de linfocitos "nulos". Las leucemias linfoblásticas de linfocitos B ocuparon el 11 por ciento de los casos y las de linfocitos T el 5.4 por ciento, siendo estas últimas prevalencias diferentes de las observadas en otros sitios del mundo. La clasificación inmunológica fue útil para establecer el pronóstico de los pacientes, ya que los enfermos con leucemias linfoides de fenotipo inmunológico "favorable" tuvieron mejor evolución que aquellas con fenotipo inmunológico T ó B. Se describen también los datos clínicos y de laboratorio de las leucemias megacarioblásticas, hasta hace poco consideradas como infrecuentes, que ocuparon el 8 por ciento de los casos de leucemia aguda en esta serie.

CLAVES: Leucemia, fenotipo inmunológico, clasificación inmunológica.

Las leucemias agudas (LA) son un grupo heterogéneo de padecimientos caracterizados por la proliferación desordenada de una clona de células hematopoyéticas. Desde un punto de vista puramente morfológico, las LA pueden clasificarse en tres grandes grupos: Las LA linfoblásticas (LAL), las LA mieloblásticas (LAM) y las LA indiferenciadas. A su vez, empleando criterios morfológicos, las LAL pueden clasificarse en LAL-1, LAL-2 y LAL-

3, y las LAM en LAM-1, LAM-2, LAM-3, LAM-4, LAM-5, LAM-6 y LAM-7.^{1,2} Desde el punto de vista pronóstico, esta clasificación morfológica tiene cierta utilidad: Así, es bien conocido el hecho de que los pacientes con LAL-L3 tienen en términos generales un pronóstico más desfavorable que aquel de los pacientes con LAL-L1.³ El conocimiento cada vez más claro de la diferenciación de células linfoides humanas, y el empleo de marcadores y reactivos específicos para identificar a las células, han hecho que la clasificación morfológica de las LA resulte incompleta. Ahora es posible estudiar a las células linfoides para analizar no sólo su morfología, sino su diferenciación en las líneas de linfocitos T, linfocitos B, linfocitos nulos, etc.,⁴ permitiendo hacer la clasificación inmunológica de estas neoplasias, ampliamente difundida en la ac-

*Académico numerario, Unidad Hospitalaria La Paz, Puebla, Pue.

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 26 de agosto de 1987.

tualidad. El valor pronóstico de esta clasificación de las LAL parece ser mayor que aquel de la puramente morfológica; por ejemplo, es claro que los pacientes con LAL de linfocitos B o T tienen peor pronóstico que los pacientes con LAL de linfocitos nulos o "comunes".³

En la República Mexicana no se conocen las variedades inmunológicas de las LA a pesar de que se tiene información más o menos detallada sobre las variedades morfológicas de las mismas.⁶ En otros padecimientos hematológicos hay diferencias entre lo observado en la República Mexicana y en otros países; por ejemplo: es conocida la alta prevalencia de aplasia medular en México comparada con la de otros sitios del mundo,^{7,8} y la prevalencia relativamente baja de leucemia linfocítica crónica en nuestra República.⁹⁻¹⁰ Estas diferencias han permitido manejar ampliamente el término de "hematología geográfica", introducido por Jean Bernard hace algunos años,¹¹ en que se refiere a las diferencias geográficas y/o raciales en la prevalencia de diversos padecimientos hematológicos.

Este trabajo tiene dos objetivos: Describir la prevalencia de las variedades inmunológicas de las LA en la ciudad de Puebla, MEXICO y, comparar los hallazgos con los de otras partes del mundo donde han sido hechos éstos estudios.

Material y Métodos

Pacientes. Se incluyeron de manera prospectiva todos los enfermos en quienes se estableció el diagnóstico de leucemia aguda, estudiados en nuestro grupo cooperativo (Grupo de Hematólogos de Puebla). Para este análisis, se consideraron todos los pacientes a quienes se hizo de manera completa la determinación del fenotipo inmunológico (FI) de las LA, independientemente de que hayan sido o no tratados por nuestro grupo.

Diagnóstico de las Leucemias. En los casos de morfología linfoblástica o "no granular",^{12,13} se hizo la determinación del FI completo como se señala posteriormente; en los casos de morfología mieloide definitiva, se corroboró la variedad empleando sólo un anticuerpo monoclonal que reconoce antígenos de la serie granulocítica/monocítica (*vide infra*). La determinación del FI se hizo en las muestras de médula ósea, o en sangre periférica cuando en ésta última había un número absoluto mayor a 8,000 blastos/mm³.

Determinación del Fenotipo Inmunológico de las Leucemias. Se emplearon los siguientes inmunoreactivos para hacer la determinación del FI:

1) Formación de rosetas E, que identifica a las células linfoides de estirpe T,¹⁴ a través del antígeno CD2.

- 2) Investigación de inmunoglobulinas de superficie o de cadenas mu citoplásmicas, empleando inmunofluorescencia directa, que identifica a los linfocitos B y pre-B respectivamente.^{15,16}
- 3) Investigación del antígeno CALLA o CD10 (antígeno de la leucemia aguda linfoblástica común), empleando en inmunofluorescencia indirecta el anticuerpo monoclonal murino J5.¹⁷
- 4) Investigación de antígenos de plasmocito, empleando en inmunofluorescencia indirecta el anticuerpo monoclonal R1-3¹⁸.
- 5) Investigación de antígenos de serie trombocítica (megacarioblastos y megacariocitos), empleando los anticuerpos monoclonales HP1-1d¹⁹ y W1-23,²⁰ que identifican, respectivamente, al complejo glucoproteico IIb/IIIa (receptor trombocítico para el fibrinogeno y antígeno CDw41) y a la fracción Von Willebrand del factor VIII (FVIII:VWF).
- 6) Investigación del receptor de transferrina, empleando el anticuerpo monoclonal R2-3²¹ en inmunofluorescencia indirecta.
- 7) Investigación de antígenos de serie granulocítica/monocítica, (CD15), empleando en inmunofluorescencia indirecta el anticuerpo monoclonal BMA-0200 (Behringwerke, Alemania).

Los detalles sobre las preparaciones de las muestras de sangre periférica o médula ósea, la separación de las células mononucleares, las características de las diluciones en incubaciones con los inmunoreactivos antes señalados, han sido descritas con anterioridad.²²

Los casos fueron catalogados de la siguiente forma:

- a) LAL COMUN: Reactividad de más de 40 por ciento con el anticuerpo monoclonal J5. Este grupo también incluyó a los casos en que, además de haber encontrado reactividad con dicho anticuerpo, se identificaron cadenas mucitoplásmicas. No de identificó ningún caso en que sólo hubiese inmunoglobulinas citoplásmicas sin el antígeno CALLA, lo que está de acuerdo con información previa.¹⁶
- b) LAL NULA: Ausencia de reactividad de los blastos con cualquiera de los inmunoreactivos.
- c) LAL T: Formación de rosetas E con eritrocitos de carnero por más del 40 por ciento de las células malignas.
- d) LAL B: Presencia de inmunoglobulinas de superficie en más del 40 por ciento de las células leucémicas.
- e) LAM: Reactividad de más del 40 por ciento de las células malignas con el anticuerpo monoclonal BMA-0200 (contra antígeno CD15), morfología mieloide definitiva (granulación aparente o cuerpos de Auer), o reactividad de más del 40 por ciento de los blastos con los anticuerpos mo-

noclonales HP1-1d 6 W1-23 que identifican respectivamente el complejo glucoproteico IIb/IIIa (antígeno CDw41) y la fracción Von Willebrand del factor VIII^{22,23}

Resultados

Entre Junio de 1983 y Junio de 1986 se estudiaron 229 casos de leucemia aguda; de estos, 147 casos fueron catalogados como leucemias agudas "no-mieloides",^{12,23} entre los que se identificaron 19 casos de leucemia aguda megacarioblástica, la variedad M7 de la clasificación FAB^{22,24} y 128 casos de LAL verdadera.

1) Leucemias Agudas Linfoblásticas

El cuadro I muestra las variedades de LAL identificadas en todo el grupo de pacientes: Es claro que la variedad más frecuentemente indentificada fue la LAL-COMUN (64.8 por ciento). El cuadro II muestra los datos del mismo grupo de pacientes desglosados por grupos de edad: Pediátrico (igual o < de 15 años de edad) y por adulto (>15 años de edad). Es notable que la prevalencia de las LAL de "mal pronóstico", *ita est*, LAL-T y LAL-B fue más alta, aunque no significativamente, en adultos que en niños (20.6 versus 11.6 por ciento de los casos) (p: n.s.); recíprocamente, las LAL-COMUN fueron más frecuentes en niños que en adultos (75 versus 55.8 por ciento), (p<0.025).

2) Leucemias Agudas Mieloblásticas

Se identificaron 82 casos de LAM; entre ellos, 19 casos de leucemia aguda megacarioblástica, la variedad M7 de la clasificación FAB. Los detalles biológicos, clínicos y terapéuticos de los 6 primeros casos de LAM-M7 identificados en la República Mexicana han sido descritos con anterioridad.²² Los cuadros III y IV muestran los datos de 14 enfermos con LAM-M7 quienes, además de haber sido diagnosticados por nosotros, recibieron tratamiento en nuestro grupo, por lo que pudo ser evaluada su evolución. Las LAM de estirpe diferente a las megacarioblásticas, incluyendo las LAM M1, M2, M3, M4, M5

y M6 no fueron analizadas en sus fenotipos inmunológicos: El carácter mieloides sólo se corroboró por la reactividad de los blastos con el anticuerpo monoclonal BMA-0200 y, en algunos casos, con el anticuerpo R2-3 que puede identificar precursores eritroides.

3) Valor Pronóstico y Terapéutico de la Clasificación Inmunológica de las Leucemias Agudas:

Se ha señalado con anterioridad que la determinación del F1 de las LA puede ser de utilidad en la elección del tratamiento y en el establecimiento del pronóstico de los pacientes. Con el objeto de estudiar este aspecto en nuestro grupo de enfermos, se reunieron los casos de LA sin morfología mieloides definitiva bajo el nombre de "leucemias agudas no-granulares",¹² que otros autores han llamado equivocadamente leucemias agudas "no mieloides".²³ Una vez reunidos los casos de LA "no-granular", se analizaron sólo aquellos quienes fueron tratados y vigilados en nuestro grupo de trabajo, haciendo dos grupos:

- LA "no-granular" de riesgo "habitual", que incluyó a los pacientes con LAL NULA (5 casos) y LAL COMÚN (27 casos), total: 32 pacientes.
- LA "no granular" de riesgo "alto", que incluyó a los pacientes con LAL T (2 casos), LAL B (4 casos) y LAM-M7 (10 casos), total: 16 pacientes.

Independientemente de otras variables pronósticas tradicionalmente aceptadas como útiles en el establecimiento del pronóstico de los pacientes con LA como son la cuenta blanca, la variedad morfológica, la edad, sexo, presencia o no de crecimientos ganglionares y/o viscerales, los pacientes, catalogados en estos dos grupos de riesgo, fueron tratados y la respuesta al tratamiento analizada.^{12,13}

Cuadro II

Fenotipos inmunológicos de los 128 pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) agrupados por edad en mayores y menores de 15 años. La LAL-Común fue significativamente más frecuente en niños que en adultos (P < 0.025).

Variedad De LAL	Niños	(Igual y < 15 Años)	Adultos	(>15 Años)
LAL COMUN(*)	45	(75%)	38	(55.8)
LAL "NULA"	8	(13.3%)	16	(23.5%)
LAL "B"	5	(8.3%)	9	(13.2%)
LAL "T"	2	(3.3%)	5	(7.4%)
TOTAL	60		68	

(*) Incluye LAL-COMUN/Pre-B (CD10+, Clg+).³⁶

Cuadro I

Fenotipos inmunológicos de los 128 casos de leucemia aguda linfoblástica (LAL) estudiados prospectivamente

Variedad de LAL	Número de Casos	Porcentaje
LAL "COMUN" (*)	83	64.8
LAL "NULA"	24	18.7
LAL "B"	14	10.9
LAL "T"	7	5.4

(*) Incluye LAL-COMUN/Pre-B (CD10+, Clg+) (36).

Cuadro III

Características generales y del tratamiento de 14 pacientes con leucemia aguda megacarioblástica. DB Ara -C: dosis bajas de arabinósido de citosina. HOP = Adriamicina, vincristina y prednisona.^{26,27}

Número de Paciente	Edad	Sexo	Tratamiento	Logro de Remisión	Supervivencia (Meses)	Muerto Vivo
1	14	F	DB Ara-C	SI	24	Muerto
2	15	M	DB Ara-C	SI	12	Muerto
3	6	M	DB Ara-C	NO	4	Muerto
4	27	F	DB Ara-C	SI	5	Muerto
5	39	F	DB Ara-C	SI	1	Muerto
6	10	F	DB Ara-C	SI	1	Muerto
7	5	M	DB Ara-C	SI	1	Muerto
8	20	M	HOP	SI	2	Muerto
9	4	M	HOP	SI	1	Muerto
10	15	F	HOP	SI	14	Vivo
11	26	M	HOP	SI	4	Muerto
12	32	M	HOP	NO	4	Muerto
13	13	F	HOP	SI	12	Vivo
14	63	F	HOP	SI	18	Vivo

Cuadro IV

Características celulares de los blastos de 14 pacientes con leucemia aguda megacarioblástica GP IIB/IIa = Antígeno CDw41-complejo glucoproteico IIB/IIa, identificado con el anticuerpo Np1-1d.¹⁹ FVIII:VWF = Antígeno de la fracción Von Willebrand del factor VIII de la coagulación, identificado por el anticuerpo monoclonal W1-23.²⁰ Rec. transferrina = antígeno del receptor de transferrina identificado por el anticuerpo monoclonal R2-3.²¹; CALLA (CD10) = Antígeno de la leucemia aguda linfoblástica común, identificado por el anticuerpo monoclonal J5.¹⁷ Ind. = indiferenciada.^{26,27}

Número de Paciente	Morfología FAB	Antígeno GpIIB/IIa (CDw 41)	Antígeno FVIII:VWF	Otros Antígenos
1	L2	+	+	-
2	L2	+	+	-
3	L2	+	+	-
4	L2	+	+	-
5	Ind.	+	+	-
6	M1	+	+	-
7	L2	+	Neg	-
8	L2	+	+	-
9	L2	+	Neg	-
10	Ind.	+	+	Rec. transferrina
11	L2	+	Neg	-
12	L2	Neg	+	CALLA (CD 10)
13	L2	+	Neg	Rec. transferrina
14	M1	+	+	-

a) **LAL COMUN y LAL NULA.** Fueron manejados con el protocolo GHP-IV-LALE: Inducción de remisión con sulfato de vincristina (1.4 mg/m²) semanales y prednisona (60 mg/m²) diarios, durante seis semanas; consolidación con Ara-C y 6-thioguanina endovenosos, profilaxis a sistema nervioso central con metotrexate y pulsos de reinducción con vincristina/prednisona cada 12 semanas, además de tratamiento de mantenimiento oral con 6-mercaptopurina diaria y metotrexate semanal.

b) **LAL-T y LAL-B.** Tratamiento con el protocolo GHP-IV-LALA: Inducción de remisión con adriamicina (25 mg./m²) semanal, sulfato de vincristina (1.4 mg/m²) semanal y prednisona (60 mg/m²) diarios durante 6 semanas; consolidación con adriamicina, arabinósido de citosina y 6-thioguanina, profilaxis al sistema nervioso central con metotrexate intratecal y 2400 rads a craneo, pulsos de reinducción cada 3 meses con adriamicina, vincristina y prednisona y mantenimiento oral con 6-mercaptopurina diaria y metotrexate semanal.

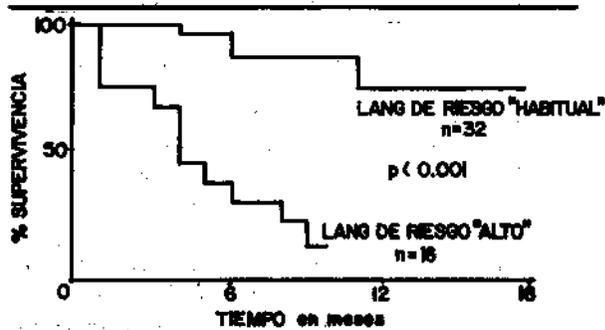
c) **LA MEGACARIOBLASTICA.** Este grupo de pacientes fue tratado con dos esquemas distintos de quimioterapia:

- 1) Dosis bajas de arabinósido de citosina (DB Ara-C):²³ 10 mg. de Ara-C/m² de superficie corporal, administrados por vía subcutánea cada 12 horas a lo largo de 21 días consecutivos y, una semana después, consolidación con un esquema de quimioterapia idéntico. Este esquema se utilizó para establecer las comparaciones con los resultados del tratamiento de los otros pacientes con leucemias agudas "no granulares"; sin embargo, se empleó también el esquema señalado a continuación para el tratamiento de otros pacientes con leucemias agudas megacarioblásticas, *vida infra*.

- 2) Protocolo HOP, exactamente igual al empleado en el protocolo GHP-IV-LALA.

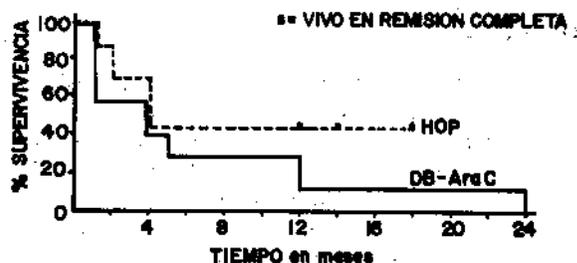
La figura 1 muestra la comparación de los pacientes con LA "no-granular", clasificados por grupos de riesgo "alto" y "habitual". En ella, es notable que los pacientes en riesgo "habitual" tuvieron una mejor respuesta al tratamiento que aquellos en riesgo "alto": La remisión ocurrió en el 100 por ciento *versus* el 69 por ciento de los casos ($p = 0.025$) y la supervivencia a 12 meses fue de 75 por ciento *versus* 15 por ciento ($p < 0.001$). Estos hallazgos permiten concluir que la determinación del FI de las leucemias ha sido, en nuestro grupo, útil como factor aislado, independiente de otras variables, en el establecimiento del pronóstico y tratamiento de las LA.¹² No se encontraron diferencias en respuesta al tratamiento ni en supervivencia en-

tre los pacientes con LAM-7 y los pacientes con LAL de riesgo alto (LAL-T y LAL-B).^{12,13}



Curvas de supervivencia según Kaplan y Meier (24) de los pacientes con leucemia aguda no-granular (LANG) de riesgo "habitual" (LAL-COMUN y LAL NULA) y de riesgo "alto" (LAL T, LAL B y LAM M7). El valor de p ha sido obtenido usando la prueba de long-rank chi-cuadrada.^{12,13}

Las leucemias megacarioblásticas (FAB M-7) fueron objeto de un análisis independiente de la respuesta al tratamiento. La figura 2 muestra el análisis de la supervivencia, según Kaplan y Meier²⁴ de estas neoplasias mieloides con dos esquemas de tratamiento: dosis bajas de arabinósido de citosina^{10,25} (DB Ara-C) y adriamicina, vincristina y prednisona (HOP). A pesar de que los pacientes con LAM M7 tratados con HOP tuvieron una supervivencia mayor que aquellos tratados con DB Ara-C, las diferencias no son significativas desde el punto de vista estadístico, probablemente por el número de enfermos incluidos en cada grupo.²⁶



Curvas de supervivencia según Kaplan y Meier²⁴ de los dos grupos de pacientes con leucemia aguda megacarioblástica (FAB M7) tratados con dosis bajas de Ara-C (DB Ara-C) o adriamicina, sulfato de vincristina y prednisona (HOP). Las diferencias en supervivencia no son significativas ($p.M.1$)^{26,27}

Los detalles de los tratamientos para cada grupo de pacientes han sido objeto de reportes independientes.^{12,13,26,27}

4) *Correlación entre la Morfología Óptica y el Fenotipo Inmunológico de las Leucemias Agudas.*

De las verdaderas LA linfoblásticas, subclasificadas inmunológicamente en los cuatro grupos señalados, se encontró lo siguiente:

- LAL COMUN (27 casos): 15 fueron de morfología L1 y 12 de morfología L2.^{12,13}
- LAL NULA (5 casos): Todos fueron de morfología L2.^{12,13}
- LAL T (2 casos): Ambos de morfología L2.^{12,13}
- LAL B (4 casos): Dos de morfología L3, uno de morfología L2 y uno de morfología L1.^{12,13}
- LAM M7 (14 casos): Diez de morfología L2, dos de morfología M1 y dos de morfología indiferenciada.^{26,27}

Apoyados en estas observaciones, parece claro que no es posible, en bases puramente morfológicas, hacer la determinación del fenotipo inmunológico de las leucemias agudas.

La única observación clara fue que todos los pacientes con morfología L3 fueron leucemias LAL de linfocitos B, lo que está de acuerdo con la literatura.^{4,16} Si restringimos las observaciones a los pacientes con morfología "no granular", que podrían haber sido clasificados y tratados como LAL, es posible concluir que el 20 por ciento de los pacientes con esta morfología, compatible con morfología linfoblástica, son en realidad casos de leucemias mieloblásticas, específicamente megacarioblásticas, de ahí que la posibilidad de catalogar equivocadamente como "linfoblástica" a una leucemia mielóide fue del orden del 20 por ciento en nuestro grupo de pacientes. Se concluye de acuerdo a estas observaciones que la morfología aislada es capaz de diagnosticar certeramente sólo al 80 por ciento de las leucemias agudas que no tienen morfología mielóide definitiva (cuerpos de Auer o granulación aparente).^{12,13,26,27}

Discusión

Se han presentado los resultados de la clasificación inmunológica de las células malignas de 147 pacientes con LA: 128 pacientes con LAL (68 adultos y 60 niños) y 19 pacientes con LAM M7. Se ha encontrado que para niños y adultos, la variedad más frecuente de LAL es la LAL-COMUN (64.8 por ciento de todos los casos) y la menos frecuente la LAL-T (5.4 por ciento de todos los casos). Estos datos son los primeros descritos en un grupo numeroso de pacientes en la República Mexicana. El valor de clasificación inmunológica de las leucemias agudas en nuestro grupo de trabajo ha sido motivo de otras comunicaciones,^{12,13} donde se ha establecido que, el identificar a las variedades de "riesgo alto" de las LAL, como LAL-T y la LAL-B es de utilidad para predecir el pronóstico de los pacientes y probablemente para decidir su tratamiento. A este respecto, en un grupo menor de pacientes que hemos clasificado y tratado prospectivamente, hemos encontrado que las LAL-T o LAL-B logran la remisión de la enfermedad en el 69 por ciento de los ca-

sos en tanto que las LAL-COMUNES o LAL-NULAS logran la remisión en el 100 por ciento de los casos,^{12,13} siendo la diferencia estadísticamente significativa. Por estas razones, pensamos que la clasificación inmunológica de las LAL tiene valor pronóstico en nuestro grupo de trabajo, al igual que lo han demostrado otros autores.^{3,16,28-32} En el grupo total de enfermos que ahora informamos, no fue posible vigilar su evolución y respuesta al tratamiento, ya que algunos de ellos sólo fueron estudiados para determinar el FI de las leucemias y no fueron tratados por nosotros. El FI de las LAL tiene valor pronóstico como único parámetro.²⁸⁻³² Estas observaciones han permitido incluso considerar que las otras variables pronósticas en LAL no son sino reflejo de la naturaleza de la neoplasia, *ita est*: la cuenta de leucocitos inicial alta es un factor de mal pronóstico en tanto que con gran frecuencia se presenta en LAL-T *ergo* el factor pronóstico es probablemente la naturaleza T de la neoplasia y no el número total de glóbulos blancos.¹³ Este mismo tipo de observaciones podrían hacerse sobre la presencia de crecimiento mediastinal y de infiltración extra-medular en LAL-T, la morfología FAB-L3 en LAL-B, la magnitud de la adenomegalia en la LAL-B, la gravedad de la anemia en LAL-COMUN, etc. En este informe, hemos incluido dentro del grupo de LAL COMUN (con antígeno CALLA-CD10) a las LAL en donde, además de expresarse el antígeno mencionado, se identificaron cadenas mucitoplásmicas. Algunos autores distinguen a estas últimas leucemias como variantes pre-B: nosotros las hemos incluido dentro del grupo de LAL comunes dado que no hay diferencias notables en la biología de las LAL COMUN (CALLA-CD10+; CIg-) y las LAL COMUN-Pre-B (CALLA-CD10+; CIg).¹⁶

La posibilidad de clasificar equivocadamente como linfoblástica a una leucemia mielóide es alta.¹² Utilizando la clasificación morfológica aislada en esta serie el 20 por ciento de las leucemias sin morfología claramente mielóide corresponde a las leucemias megacarioblásticas de ahí que la posibilidad de haberlas clasificado erróneamente empleando sólo morfología óptica es de este orden. Las características clínicas, de laboratorio y de tratamiento de las leucemias agudas megacarioblásticas han sido descritas con anterioridad; es claro que éstas neoplasias tienen comportamiento clínico y respuesta al tratamiento similares a los de otras leucemias mieloides, y desde luego, distintas a las de leucemias linfoblásticas.^{2,22,29,33}

En lo relativo al tratamiento, es probable que, dado que las LAL-T y LAL-B son neoplasias linfoides más agresivas que las otras variantes de LAL, las primeras requieran tratamiento más agresivo que las últimas. Esta observación ha sido motivo de

estudios prospectivos cuyos resultados están pendientes.

El cuadro V muestra la comparación de nuestros resultados con los obtenidos en Inglaterra,³⁰ Francia,²³ E.U.A.²⁹ y España,³² Es notable que la prevalencia de LAL-T es menor en nuestro grupo que en los de otros países con que se han hecho las comparaciones; curiosamente, las LAL-B son más frecuentes en nuestro grupo. La explicación a estas observaciones no es clara. Es posible que la prevalencia de infección por retrovirus del tipo del HTLV-I y HTLV-II, implicados en la etiología de neoplasias linfoproliferativas de estirpe T,^{34,35} más frecuente en otros países, se relacione con estas diferencias; sin embargo, otros factores genéticos y raciales no pueden dejar de tomarse en cuenta.^{8,10,11}

Las diferencias comentadas se han observado en esta serie tanto en el grupo de niños como de adultos, en quienes las leucemias de linfocitos bursadependientes fueron significativamente más frecuentes en México que en Inglaterra,³⁰ Francia²³ y Estados Unidos de Norteamérica.²⁹ En España, la prevalencia de leucemias B en un grupo combinado de niños y adultos³² fue similar a la encontrada por nosotros; el análisis estadístico de las diferencias encontradas entre México y España indica que no son significativas, (cuadro V). La posibilidad de que las leucemias T hayan sido subestimadas en nuestro grupo por haber empleado la metodología de formación de rosetas E, sin emplear en todos los casos anticuerpos monoclonales contra antígenos de diferenciación T (CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD8,

Cuadro V

Distribución porcentual de los fenotipos inmunológicos de las leucemias agudas linfoblásticas (LAL) en cuatro países, comparados con los observados en esta serie E.U.A. = Estados Unidos de Norteamérica. N/S = Diferencia no significativa. p = valor de p para las diferencias observadas, obtenida por la prueba de chi-cuadrada.³⁶

ADULTOS			
TIPO DE LAL	FRANCIA ²³	ESTE ESTUDIO	
LAL COMUN	59.4	55.8	I
LAL NULA	17.0	23.5	I
LAL T	15.6	7.4	p 0.005
LAL B	0.0	13.2	I
NUM. CASOS	32	68	I
NIÑOS			
TIPO DE LAL	INGLATERRA ³⁰	ESTE ESTUDIO	
LAL COMUN	79.3	75.0	I
LAL NULA	10.6	13.3	I
LAL T	11.7	3.3	p 0.05
LAL B	2.1	8.3	I
NUM. CASOS	94	60	I
NIÑOS Y ADULTOS			
TIPO DE LAL	E.U.A. ²⁹	ESTE ESTUDIO	ESPAÑA ³²
LAL COMUN	64.0	I 64.8	I 67.5
LAL NULA	16.0	I 18.7	I 12.5
LAL T	17.0	5.4	10.0
LAL B	3.0	I 10.9	I 10.0
NUM. CASOS	70	I 128	I 40

etc) es factible: Se sabe que aproximadamente en 20 por ciento de las LAL-T no forman rosetas con eritrocitos de carnero y sólo son identificables con anticuerpos monoclonales;³² algunos autores las llaman leucemias "pre-T". Si aceptamos que hemos subestimado el 20 por ciento de las neoplasias T que fueron 7 en total, resulta que serían en aproximadamente 9 los casos de LAL T: podríamos haber catalogado 2 casos de LAL pre-T como LAL-NULA. Aún así, 9 de 128 casos representan el 7 por ciento de las LAL, prevalencia que sigue siendo baja en comparación con la observada en otros países.

Hemos encontrado en este estudio una prevalencia de 8.4 por ciento para las leucemias megacarioblásticas (19/224 casos de LA). Durante años se tuvo la impresión de que las leucemias megacarioblásticas eran infrecuentes. En un estudio retrospectivo en la Clínica Mayo, en los Estados Unidos, empleando inmunoreactivos similares a los que nosotros hemos usado, se encontró una prevalencia para las leucemias megacarioblásticas de 8 por ciento, similar a la que hemos encontrado.³³ Otros autores afirman que las LAM M7 representan hasta el 10 por ciento de las LA,³⁴ y que su identificación sólo puede hacerse empleando inmunoreactivos como lo hemos hecho nosotros; parece claro que la morfología aislada tiene un valor limitado en el establecimiento del diagnóstico de esta entidad. El cuadro VI muestra una comparación entre las prevalencias de los distintos tipos de leucemias agudas

sin morfología mielóide definitiva (no-granulares) estudiadas en nuestra ciudad y en Francia. Desafortunadamente no hay otros estudios en que se agrupen a las leucemias "no-granulares" como tales, además del realizado en el Hotel Dieu, en París.²³ Es notable en esa comparación la prevalencia baja de LAL T y la prevalencia alta de LAL B en México; también debe resaltarse que las leucemias mieloides fueron más frecuentes en nuestro país, probablemente por la tecnología empleada, ya que en el reporte francés se empleó microscopía electrónica y nuestro grupo de leucemias "no granulares" empleamos inmunoreactivos para hacer la clasificación de las neoplasias, y en consecuencia, para la asignación del carácter mielóide de las mismas.

Se concluye que la determinación de los fenotipos inmunológicos de las LA ha sido útil para conocer la prevalencia de estas neoplasias en nuestro país, que parece ser diferente de la observada en otros países. Asimismo, el empleo de la tecnología de los anticuerpos monoclonales y otros inmunoreactivos nos han permitido conocer más datos de la biología de neoplasias hasta hace poco consideradas como infrecuentes y nos ha permitido conocer las limitaciones de la morfología óptica convencional en el estudio de las leucemias agudas, observaciones que apoyan la aseveración de la doctora Bloomfield: "Estamos viviendo un época de la hematología que va más allá del microscopio".²⁸

Cuadro VI

Prevalencia de los fenotipos inmunológicos de las células leucémicas de 48 pacientes con leucemias agudas "no-granulares", en Francia²³ y en Puebla, México.¹² Los valores de p se han obtenido usando la prueba de chi-cuadrada. La asignación del carácter mielóide de los blastos fué hecha por microscopía electrónica (*) y por anticuerpos monoclonales contra antígenos de diferenciación megacariocítica. (**)^{12,15}

FENOTIPO INMUNOLÓGICO	FRANCIA (N = 34)	PUEBLA, MÉXICO. (N = 48)	
	PORCENTAJE	PORCENTAJE	
LAL "COMUN"	56	56.2	
LAL "NULA"	16	10.4	p < .01
LAL "T"	22	4.2	p < .001
LAL "B"	0	8.3	p < .001
LA MIELOIDE	6	20.8	** p < .001

Referencias

- BENNET, J.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M. J.; FLANDRIN, G.; GALTON, D. A. G.; GRALNICK, H. R.; y SULTAN, C.: The French-American-British Cooperative Group. *Proposals for the classification of acute leukemia*. Brit. J. Haematol. 1976; 33: 451.
- BENNET, J. M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M. T.; FLANDRIN, G.; GALTON, D. A. G.; GRALNICK, H. R.; y SULTAN, C.: the (French-American-British Cooperative Group). *Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7)*. Ann. Intern. Med. 1985; 103: 460.
- VIANA, M. B.; MAURER, H. S. y FARENC, C.: *Subclassification of acute lymphoblastic leukemia in children: analysis of the reproducibility or morphological criteria and prognostic implications*. Brit. J. Haematol. 1980; 44: 383-388.
- FOON, D. A.; SCHROFF, R. W. y GALE, R. P.: *Surface markers on leukemia and lymphoma cells: Recent advances*. Blood. 1982; 60: 1.
- SALLAN, S. E.; RITZ, J.; PESANDO, J.; GELBAR, R.; O'BRIEN, G.; HITCHCOCK, S.; CORAL, F. y

- SCHLOSSMAN, SF.: *Cell surface antigens: Prognostic implication in acute lymphoblastic leukemia*. Blood. 1980; 55: 395.
6. CARRASCO-DELGADO, FL.: *La leucemia aguda linfoblástica del adulto clasificada de acuerdo a la FAB. Revisión de 6 años*. Tesis profesional para obtener el grado de Especialista en Hematología. División de Estudios Superiores. Facultad de Medicina. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". Universidad Nacional Autónoma de México. 1982.
 7. RUIZ-ARGÜELLES, GJ.; KATZMANN, JA.; GREIPP, PR.; MARIN-LOPEZ A.; GONZALEZ-LLAVEN, J. y CANO-CASTELLANOS, R.: *Lymphocyte subsets in patients with aplastic anemia*. Am. J. Hematol. 1984; 16: 267.
 8. SANCHEZ-MEDAL L. y RUIZ-REYES GO.: Peculiarities of hematologic pathology in Latinamerica. En: Weatherall, Dj. y Ledingham, JGG. (eds.): *Oxford Textbook of Medicine*. En prensa.
 9. ALEMAN-HOEY, DD.; RUIZ-ARGÜELLES GJ.; VERDUZCO-RODRIGUEZ, L.; LOPEZ-ARIZA B. y LABARDINI JR.: *Leucemia linfocítica crónica. Experiencia de 35 años en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"*. Invest. Clin. Mex. 1982; 34: 151.
 10. RUIZ-ARGÜELLES, GJ.: *Low-dose Ara-C in treatment of overt acute leukemia*. Brit. J. Haematol. 1985; 61: 584.
 11. BERNARD, J.: *Esquisse d'une hematologie géographique*. Nouv Rev Fr. Hematol. 1963; 3: 51.
 12. RUIZ-ARGÜELLES, GJ.; MARIN-LOPEZ, A.; RUIZ-ARGÜELLES, A.; VALLS-DE-RUIZ, M. y MERCADO-DIAZ L.: *Immunophenotype of the acute non granular leukemias (ANGL) as a single prognostic factor*. Blood, 1985; 66: 182a. (Resumen)
 13. RUIZ-ARGÜELLES, GJ.; MARIN-LOPEZ, A. y RUIZ-ARGÜELLES, A.: *Immunologic classification of the acute non-granular leukemias in Mexico: Its value in the diagnostic and prognosis*. Enviado a publicación.
 14. JONDAL, M.; HOLM, G. y WIGZELL A.: *Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells*. J. Exp. Med. 1967; 136: 207.
 15. WINCHESTER, RJ. y FU SM.: *Lymphocyte surface membrane immunoglobulins*. Scand. J. Immunol. 1976; 5: (Suppl. 5): 77.
 16. VOGLER, LB.; CRIST, WM.; SARRIFF, AM.; PULLEN, J.; BARTOLUCCI, AA.; FALLETTA, JM.; DOWELL, B.; HUMPHREY, B.; BLACKSTOCK, R.; VAN EYS, J.; METZGAR, RS. y COOPER, MD.: *An analysis of clinical and laboratory features of acute lymphocytic leukemias with emphasis on 35 children with pre-B leukemia*. Blood. 1981; 58: 135.
 17. RITZ, J.; PESANDO, JM. y MACCORNARTY, J.: *A monoclonal antibody to human acute lymphoblastic leukemia antigen*. Nature. 1981; 283: 583.
 18. GONCHOROFF, NJ.; KATZMANN, JA.; GARTON, JP.; RUIZ-ARGÜELLES, GJ.; EILERS, GR.; GREIPP, PR. y KYLE, RA.: *A monoclonal antibody reactive with a subset of human plasma cells*. Brit. J. Haematol. 1986; 62: 619.
 19. NICHOLS, WL.; YOUNG, JH.; ULKU, BY.; KATZMANN, JA. y MANN, KG.: *A monoclonal antibody (HP1-1d) which induces thrombosthenic defects in human platelets*. Thrombos. Haemost. 1983; 50: 317. (Resumen)
 20. KATZMANN, JA.; MUJWID, DK.; MILLER, RA. y FASS, DN.: *Monoclonal antibodies to von Willebrand's factor: Reactivity with porcine and human antigen*. Blood. 1981; 58: 530.
 21. GONCHOROFF, NJ.; KATZMANN, JA.; RUIZ-ARGÜELLES, GJ.; GARTON, JP.; GREIPP, PR. y KYLE RA.: *Development of mouse monoclonal antibodies to human plasma cells*. Hybridoma. 1983; 2: 130.
 22. RUIZ-ARGÜELLES, GJ.; MARIN-LOPEZ, A.; LOBATO-MENDIZABAL, E.; RUIZ-ARGÜELLES, A.; NICHOLS, WL. y KATZMAN, JA.: *Acute megakaryoblastic leukemia: A prospective study of its identification and treatment*. Brit J Haematol 1986; 62: 55-63.
 23. IFRAH, N.; PERROT, JY.; MARIE, JP.; RIO, B.; JULIEN, C.; CADIOU, M.; BOUCHEIX, C. y ZITOUN, R.: *Leucemias aigues non myeloides de l'adulte. Etudes des antigenes de membrane et de la terminal transferase. Valeur diagnostique et pronostique*. Presse Med. 1985; 14: 137.
 24. KAPLAN, ES. y MIER, P.: *Nonparametric estimations from incomplete observations*. J. Am. Stat. Assoc. 1958; 53: 457.
 25. MARIN-LOPEZ, A.; LOBATO-MENDIZABAL, E.; MUNIVE-ORDOÑEZ, I. y RUIZ-ARGÜELLES, GJ.: *Inducción de diferenciación celular en el tratamiento de leucemias agudas: Informe preliminar de la utilidad de las dosis bajas de arabinósido de citosina para la inducción de la remisión*. Rev. Invest. Clin. (Mex) 1984; 36: 247.
 26. RUIZ-ARGÜELLES, GJ.; MARIN-LOPEZ, A.; RUIZ-GONZALEZ, DS. y PEREZ-ROMANO B.: *A prospective randomized trial of the treatment of acute megakaryoblastic leukemia (M7)*. Blood. 1986; 68: 231. (Resumen).
 27. RUIZ-ARGÜELLES, GJ.; MARIN-LOPEZ, A.; RUIZ-GONZALEZ, DS. y PEREZ-ROMANO, B.: *A prospective trial of the treatment of acute megakaryoblastic leukemia*. Enviado a publicación.
 28. BLOOMFIELD, CD.; y BRUNNING, RD.: *FAB M7: Acute megakaryoblastic leukemia. Beyond morphology*. Ann. Intern. Med. 1985; 103: 450.
 29. FOON, KA.; BILLING, RJ.; TERASAKI, PI. y CLINE, MJ.: *Immunologic classification of acute lymphoblastic leukemia: Implications for normal lymphoid differentiation*. Blood. 1980; 56: 1120.
 30. CHESSELS, JM.; HARDISTY, RM. y RAPSON, NT.: *Acute lymphoblastic leukemia in children: Classification and prognosis*. Lancet. 1977; ii: 1307.
 31. RUIZ-ARGÜELLES, GJ. y DIAZ JOUANEN, E.: *Algunos aspectos inmunológicos de los síndromes linfoproliferativos*. Rev. Invest. Clin. Mex. 1979; 31: 181.
 32. SAN MIGUEL, JF. GONZALEZ, M.; CABALLERO, MD.; MORO, MJ.; PRIETO, M.; MORALEDA, JM.; TAMAGNINI, G. y LOPE-BORRASCAS, A.: *Fenotipos inmunológicos de las leucemias linfoblásticas agudas y sus correlaciones clínico-biológicas*. Sangre. 1984; 29: 849.
 33. HUANG, MJ.; LI, CY.; NICHOLS, WL.; YOUNG, JH. y KATZMANN, JA.: *Acute leukemia with megakaryocytic differentiation: A study of twelve cases identified immunocytochemically*. Blood. 1984; 64: 427.
 34. GALLO, RC. y BLATTNER, WA.: *Human T-cell leukemia/lymphoma viruses: ATL and AIDS*. En: DE VITA, VT.; HELLMAN, S. y ROSENBERG, SA. (Editores): *Important advances in Oncology*. Filadelfia. Lippincott. 1984. P. 104.
 35. ROSENBLATT, JD.; GOLDE, DW.; WACHSMAN, W.; GIORGI, JV.; JACOBS, A.; SCHMIDT, GM.; QUAN, S.; GASSON, JC. y CHEN, IS.: *A second isolate of HTLV-II associated with atypical hairy-cell leukemia*. N. Engl. J. Med. 1986; 315: 372.
 36. RUIZ-ARGÜELLES, GJ.; MARIN-LOPEZ, A.; RUIZ-ARGÜELLES, A.; VALLS-DE-RUIZ, M.; PEREZ-ROMANO, B. y RUIZ-GONZALEZ, DS.: *Estudio prospectivo de la clasificación inmunológica de 128 casos de leucemias agudas linfoblásticas en la ciudad de Puebla, México*. Enviado a publicación.

Agradecimiento

Al doctor Antonio Marín-López, jefe del Departamento de Hematología del Hospital Universitario de

Puebla, por su participación activa en la identificación y tratamiento de los enfermos. Al doctor *Alejandro Ruiz-Argüelles* por su intervención en el estudio inmunológico de las células malignas de los pacientes y en la revisión del manuscrito Al doctor *Daniel Salvador Ruiz González* por su ayuda en el análisis de los expedientes de los enfermos y a la señorita *Beatriz Pérez-Romano* por su ayuda en los estudios inmunológicos de los pacientes. La señora *Elia Pérez-Maycotte*, se hizo cargo del trabajo mecanográfico.

Patrocinio y Donativos:

El Consejo Estatal de Ciencia y Tecnología de Puebla hizo posible la adquisición de varios anticuerpos monoclonales. Los doctores William L. Nichols y Jerry A. Katzmann donaron generosamente los anticuerpos monoclonales contra los antígenos de diferenciación megacariocítica. La "Asociación Poblana de Apoyo a Personas con Problemas Oncohematológicos A.C." suministró la mayoría de los medicamentos empleados en el tratamiento de estos enfermos.