

11237
2ej
78



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
UNIDAD DE PEDIATRIA
SECRETARIA DE SALUD

LEUCEMIA GRANULOCITICA CRONICA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A

DR. SALVATORE BASSO URZUA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	PAGINA.
INTRODUCCION.	I
DEFINICION E HISTORIA.	1
ETIOLOGIA.	1
CLASIFICACION.	5
PATOGENESIS.	7
INCLDENCIA.	7
HALLAZGOS CLINICOS.	9
HALLAZGOS DE LABORATORIO.	11
ANORMALIDADES QUIMICAS.	14
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.	17
TRATAMIENTO.	23
RADIOTERAPIA.	25
QUIMIOTERAPIA.	25
ESPLENECTOMIA.	28
LEUCOFERESIS.	28
TRANSFORMACION BLASTICA.	29
CURSO Y PRONOSTICO.	30
OBJETIVO.	32
MATERIAL Y METODOS.	32
RESULTADOS.	33
TRATAMIENTO Y EVOLUCION.	34
CUADROS COMPARATIVOS.	37

ANALISIS.	42
CONCLUSIONES.	44
BIBLIOGRAFIA.	45

INTRODUCCION

DEFINICION E HISTORIA

La leucemia granulocítica crónica (LGC), fué el primer tipo de leucemia que se describió (1,2,3); Es una enfermedad neoplásica que resulta del desarrollo de un grupo de células hematopoyéticas anormales. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se deben a un excesivo o incontralado crecimiento de las células neoplásicas de estirpe mielóide en la médula ósea. En muchos casos, la proliferación de las células neoplásicas puede ser suprimida por drogas citotóxicas administradas de uno a cuatro años, pero la progresión de la enfermedad a leucemia aguda se puede desarrollar en los pacientes. Durante la fase terminal de la enfermedad, los agentes terapéuticos, incluyendo aquellos usados en el tratamiento de la leucemia aguda, son ineficaces. La muerte es secundaria a inanición, infiltración orgánica por células leucémicas, infección o hemorragia, (1,2,3,).

ETIOLOGIA

Se han demostrado anomalías que involucran nucleosomas, cuerpos de Golgi, retículo endoplásmico y las mitocondrias (2,4,). En la LGC, cerca del 90% de los pa-

cientes tienen una única anomalía: el cromosoma Ph, el cual se caracteriza porque el brazo largo del cromosoma 22, ha sido trasladado, usualmente al cromosoma 9; esta translocación es recíproca y balanceada de la porción distal del brazo largo del cromosoma 22 al brazo largo del 9 sin producirse una pérdida detectable del DNA total cromosómico; reteniéndose esta anomalía genética a lo largo de la enfermedad, y puede ir aunada a otras anomalías cariotípicas. (1,5,6,7,8).

En vista que la etiología de la LGC no ha sido evidente en muchos pacientes, se han observado que ciertos antecedentes pueden estar en relación con esta, sobre todo por lo que respecta al cromosoma Ph, el cual puede ser producido por radiaciones y otros agentes que dañan las células hematopoyéticas (3,7,9,10). Cuando múltiples factores leucemoides influyen, cada uno puede potenciar el riesgo de los demás. (11,12,13); dentro de los principales agentes leucemoides están:

Radiaciones: El efecto agudo inflamatorio de las radiaciones sobre las conjuntivas y la piel fué reconocida pocos meses después que W.K. con Rontgen descubriera los Rayos X en noviembre de 1895; sus efectos crónicos sobre las células sanguíneas y sus precursores en humanos fué bien documentada en la primera década de este siglo (12,14,15). Los cambios hematológicos tempranos pueden ser reversibles, pero después de cierta exposición se vuelven irreversibles.

Reportes de desarrollo de leucemia en médicos y - - otros que han estado expuestos a radiaciones por períodos consi-derables muestra que los médicos tienen 1.7 veces más posibilidades de desarrollarla que el resto de la población (7,16). - - Siendo en los radiólogos una incidencia 9 veces mayor que en el resto de profesionistas (17,18,19). En los médicos, la mortalidad por leucemia ocurrió en los primeros 5 años de su exposición a las radiaciones (20). La incidencia de leucemia entre radiólogos ha disminuido en los años recientes, coincidiendo con el uso de mejores aparatos y el uso sistemático de monitores para captar el grado de radiación recibido (10,19).

Lo mismo se ha visto en las personas que estuvieron expuestas a la explosión de Hiroshima y Nagasaki donde la incidencia de leucemia entre los supervivientes se incrementó un máximo a los 7 años, habiendo tenido un período de latencia en los tres primeros años (21,22,23,24,25). En todos los casos se ha observado desarrollo de LGC. Los riesgos de la radioterapia incluyen; agrandamiento tímico en la infancia (26) infecciones crónicas (10,27), y carcinomas (10,28).

Químicos: La identificación de agentes químicos - - leucemoides ha sido difícil, ya que cualquier sustancia que produzca lesión en la células hematopoyéticas es potencialmente leucemóide. El único químico que ha sido claramente identificado que incrementa la incidencia de leucemia granulocítica en --

humanos es el benzeno a grandes exposiciones sobre todo ocupacionales (29,30,31). La importancia leucemóide de otros químicos como los sedantes, solventes, antibióticos, analgésicos, e insecticidas, que pueden producir reacciones hematopoyéticas adversas es aún incierta (32).

Citogénéticos: Métodos para estudiar las células humanas en metafase han llevado a avances en el conocimiento de anomalías cromosómicas en las leucemias (33). La aplicación de estos métodos en los leucocitos sanguíneos, lleva al reconocimiento del cromosoma Ph, el cual ha sido observado tempranamente en cultivo de médula (34,35). La descripción del cromosoma Ph, en un miembro del grupo G (número 22), en el cual falta aproximadamente la mitad de su brazo largo, fué un avance notable para el entendimiento de la LGC. Este se presenta en el 85-90% de los pacientes con la enfermedad típica, y está usualmente ausente en otras variantes mieloproliferativas (9,35,32). Las células eritroides, granulocíticas y megacariocíticas tienen el cromosoma Ph pero los linfocitos y fibroblastos tienen cromosomas normales (34).

Cuando en uno de los gemelos idénticos se desarrolla LGC, el cromosoma anormal solo está presente en el afectado, - por lo que el cromosoma Ph es una anomalía adquirida o inducida y se encuentra persistentemente durante las remisiones de la enfermedad y en los mieloblastos anormales cuando la LGC se-

transforma en aguda. (4,36,37,38). Pacientes que son Ph negativos tienden a presentar una enfermedad atípica. Su curso clínico es usualmente más agudo y su respuesta a la terapia es menos satisfactoria (19).

Los hallazgos citogénéticos sugieren que la LGC es una enfermedad monoclonal, o sea que se origina de una sola célula (12,8).

CLASIFICACION

Tipo Adulto: (8)

Tienen una anomalía característica en el cariotipo: la presencia del cromosoma Ph, el cual sirve como marcador (aunque ha sido descrito recientemente en algunos pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda y Mieloblástica). El cromosoma Ph es una anomalía cromosomal adquirida, consistente en una porción del brazo largo del cromosoma 6 22 y translocación al cromosoma 9. Existe en el 85-90% de los pacientes.

Tipo Juvenil: (8)

Este tipo de leucemia se parece a la LGC Ph negativo del adulto; se caracteriza por la ausencia del cromosoma Ph, mutabilidad, peor respuesta al tratamiento y mal pronóstico.

Forma familiar en niños: (8, 38)

Tomando en cuenta los Ph positivos y negativos, se han descrito casos raros en familias. Se ha encontrado en familias como factor predisponente, la disfunción sanguínea y la trombocitopenia; muy rara.

Formas no clasificables:

- Neurofibromatosis y/o xantomas múltiples en piel han sido descritos asociados en niños con LGC.

- Un síndrome pre-leucémico caracterizado por leucocitosis, monocitosis, hepatoesplenomegalia y xantomatosis han desarrollado LGC.

- En pacientes con leucemia linfocítica aguda se ha descrito desarrollo hacia LGC tipo juvenil.

En el cuadro uno (1) se muestran las principales diferencias entre los tipos juvenil y adulto, que son los más comunes: (4, 8).

PATOGENESIS

El hallazgo de células linfoides en la LGC ha sugerido que la lesión maligna afecta las células hematopoyéticas primariamente; por lo tanto las células pluripotencial puede ser el blanco para la transformación maligna, y si el daño por radiación a químicos mutagénicos ocurre en diferentes estadios de su desarrollo, el resultado puede ser algunas variaciones en las manifestaciones tempranas de la enfermedad y una exagerada heterogeneidad durante la fase aguda de la enfermedad.

La producción de pocos o muchos elementos eritroides o plaquetas puede ser hallazgo prominente en algunos pacientes. - (10, 40).

Las razones por las cuales el incremento de las células leucémicas produzcan eventualmente el incremento de la masa de los tejidos linfoides de 5 hasta 10 veces su tamaño normal no ha sido aún identificado. La vida intravascular de los granulocitos en la LGC es prolongado en proporción a su grado de inmadurez. (41).

INCIDENCIA

La LGC representa aproximadamente un 15% (7) a 20% - - (10), de todos los casos de leucemia del adulto en países occi-

CUADRO I

CARACTERISTICAS	FORMA ADULTA	FORMA JUVENIL
Edad de Inicio	Cerca de los 12 años (5-16a)	Menores de 2 años
Edad de Incidencia máxima	10 - 12 años	1 - 2 años
Rash facial	Ausente	Presente frecuentemente
Linfadenopatía.	Ocasional	Frecuente con tendencia a superar.
Esplenomegalia.	Marcada.	Moderada a marcada.
Megacariocitos en médula o.	A menudo aumentada.	Generalmente disminuida.
Rel. mielóide/eritroide en MO	10:1 a 50:1	2:1 a 5:1
Recuentos al inicio de leucos.	Con frec. mayor a 100 000/mm ³	Rara vez mayor a 10 000/
Cromosoma Philadelphia.	Siempre presente.	Ausente.
Hallazgos en glóbulos rojos.		
-Eritropoyesis inefectiva	Ausente.	Presente
-Hemoglobina fetal (niveles)	Normales	En el 15 - 50%
-Normoblastos en sangre.	Poco usual.	Frecuente.
Muramidasa sérica y urinaria	Levemente elevada.	Marcada elevación.
Trombocitopenia al inicio.	Poco común.	Común
Respuesta al tratamiento.	Frecuente.	Rara.
Sobrevida	2,5 - 3 años.	Menor de 9 meses.
Anormalidades en Inmunoglobulinas.	NO	Elevación de Inmunoglobulinas, anticuerpos antinucleares y anti IgG.

den tales; constituyendo un 2-5% de las leucemias en los niños- (8, 5). La máxima incidencia del tipo adulto en la infancia se sitúa en el adolescente entre 10 y 12 años, mientras que la forma juvenil es más frecuente alrededor de los 2 años (4). En el adulto la máxima incidencia se reportaba en la cuarta década, - pero actualmente se va en mayores de esta edad (32).

Todos los tipos de leucemias tienden a ocurrir más comúnmente en hombres que en mujeres con una relación 6:4. La aparición y el curso de la enfermedad es idéntico en ambos sexos (10, 32).

HALLAZGOS CLINICOS

Los signos y síntomas de la LCC se desarrollan incidentalmente al principio, pero tienden a empeorar progresivamente. - Es común descubrir una LCC en un estado asintomático por el hallazgo de esplenomegalia o anomalías hematológicas durante un examen de rutina.

SINTOMAS

Los síntomas tempranos de la LCC son usualmente; malestar, fatiga, pérdida de la tolerancia al ejercicio, y pérdida de peso; estos síntomas se asocian a anemia (leve), y frecuentemente elevación del metabolismo. Raramente ocurren manifestaciones

ciones de sangrado (hemorragias retinianas, equimosis o hematuria), en pacientes con plaquetas bajas. Síntomas raros en LGC- incluyen a la insuficiencia vascular periférica y el priapismo, asociados principalmente a cuentas extraordinariamente altas de leucocitos o plaquetas.

SIGNOS

Palidez, piel húmeda, febrícula y esplenomegalia pueden estar presentes; existe un reblandecimiento del hueso asociado a un aumento considerable de la celularidad de la médula, y cuando esto se prolonga por mucho tiempo se puede desarrollar una desmineralización difusa de los huesos cortos.

En la enfermedad no tratada, el bazo continua creciendo, pudiendo llegar a ocupar la mitad del abdomen, acompañado de cierto grado de hepatomegalia, entonces es común la anorexia y los pacientes presentan sensación de plenitud rápida con pérdida de peso rápida. Mientras no se instale tratamiento los signos se harán más notorios, e irán en disminución con el tratamiento (cuando existe buena respuesta). Estas manifestaciones de la enfermedad responden al principio, pero después de un período de 1 a 4 años, cuando se presenta la fase terminal, hay pobre respuesta a la quimioterapia empleada en la actualidad - (4, 9, 32, 8).

La fase aguda o blástica es clínica y hematológicamente heterogénea. Algunos pacientes mueren por hipoplasia medular atribuible a quimioterapia o irradiación y 15% por enfermedades intercurrentes. Cerca del 80% mueren como resultado de la transformación blástica. Estos pacientes parecen estar bien controlados cuando abruptamente desarrollan pancitopenia severa y se encuentran gran número de blastos en sangre y médula. En la mayoría de los pacientes la enfermedad gradualmente tiene menos respuesta a la terapia en un período de meses y desarrolla síntomas más severos: fiebre, sudoración, dolor óseo, aumento de la hepatoesplenomegalia y pérdida de peso.

La morfología celular de la médula se encuentra más anormal (42), con el desarrollo de eosinofilia, basofilia, glóbulos rojos deformes, neutrófilos atípicos, y trombocitopenia. Todas estas manifestaciones la hacen gradualmente más refractaria a la terapia ya que las nuevas especies de células pierden su capacidad de diferenciarse (43). Dos a cuatro meses antes de la fase aguda aparecen nuevas anomalías cromosómicas superpuestas al cromosoma Ph (44).

HALLAZGOS DE LABORATORIO EN SANGRE

Usualmente muestra aumento de elementos granulocíticos; las anomalías vistas en un paciente típico con una enfermedad moderadamente avanzada son las siguientes: ver cuadro -

CUADRO II

ANORMALIDADES TÍPICAS DE LA SANGRE EN PACIENTES CON
LEUCEMIA GRANULOCÍTICA CRÓNICA, MODERADA A SEVERA.

Hemoglobina, Gr/dl.	9 - 12
Eritrocitos, X 10 por litro.	3 - 4.5
Leucocitos, X 10 por litro.	50 - 250
Plaquetas, X 10 por litro.	250 - 1000
Reticulocitos, %	1 - 3
Diferencial de leucocitos %:	
Neutrófilos	35 - 20
Bandas	25 - 30
Metamielocitos	12 - 18
Mielocitos	6 - 10
Promielocitos	2 - 4
Mieloblastos	1 - 3
Eosinófilos	4
Basófilos	4 - 5
Linfocitos	5 - 1
Monocitos	5 - 2

(II).

Se observan granulocitos en todos los estadios de desarrollo y la morfología parece ser normal, los maduros se presentan en gran cantidad y los más inmaduros en menor número; los mieloblastos y promielocitos no exceden el 10% (43). Algunos pacientes presentan un aumento en los eosinófilos o basófilos y esto es tomado frecuentemente como mal pronóstico (43). Un tercio o más presentan trombocitosis, en éstos pueden ser encontradas en la sangre fragmentos de núcleos de megacariocitos (43, - 44).

La Anemia es casi siempre un signo de actividad de LCC, y generalmente aumenta en severidad según avanza la enfermedad, es por lo general normocítica normocrómica; según avance el proceso mieloproliferativo el número de elementos eritroides en la médula se reduce y los glóbulos rojos pueden presentar variaciones en forma y tamaño. (La anemia es dada por baja de la eritropoyesis). (4, 8, 9, 32).

HALLAZGOS EN MEDULA

La médula es marcadamente hiper celular, encontrándose las células granulocíticas aumentadas enormemente en número y - la relación granulocito-eritroide es de 10 a 50:1 siendo lo --

normal de 2 a 5:1, con predominio de granulocitos inmaduros, -- (al contrario que en sangre). Las figuras mitoticas están aumentadas cuatro a cinco veces la normal. El número de eosinófilos y basófilos puede estar aumentado en la misma proporción -- que en la sangre. Los pacientes cursan con trombocitosis y presentan un incremento proporcional de megacariocitos en la médula (45).

HIPERMETABOLISMO

El aumento en el metabolismo en los pacientes con LCC-- asociado con algunos síntomas como pérdida de peso, sudoración-- profusa y fiebre es directamente proporcional a la severidad -- de la anemia, organomegalias y al número de inmadurez de los -- leucocitos. No ocurren disturbios primarios en la función ti-- roidea, y la terapia antitiroidea tiene pocos efectos sobre el hipermetabolismo o sobre otras manifestaciones de la leucemia.-- El metabolismo regresa a lo normal con la terapia antileucémica efectiva (46).

ANORMALIDADES QUÍMICAS

ACIDO ÚRICO

Ocurre un incremento en la producción del ácido úrico-- con hiperuricosuria e hiperuricemia en pacientes no tratados de

LGC. La excreción de ácido úrico en ocasiones llega a ser 2 a 3 veces la normal en pacientes con LGC activa y si se instala terapia agresiva lleva a una lisis de las células rápida con excreción adicional de purinas que pueden producir bloqueo del tracto urinario. La formación de cálculos de urato es común en pacientes con LGC (47). También el incremento en la excreción de ácido úrico resulta de la destrucción de granulocitos.

FOSFATASA ALCALINA LEUCOCITARIA

Una disminución en la fosfatasa alcalina de los neutrófilos puede ser demostrada tanto por técnica de histoquímica como bioquímica. Cerca del 20% de los granulocitos maduros normales tienen una reacción positiva a la fosfatasa alcalina. En las infecciones, embarazo, policitemia vera y algunos pacientes con otra enfermedad mieloproliferativa, la fosfatasa alcalina contenida en los neutrófilos se encuentra elevada (43). La reducción considerable en la cantidad de fosfatasa alcalina puede ayudar en el diagnóstico diferencial. Esta enzima se encuentra también disminuida en la hemoglobinuria paroxística nocturna, hipofosfatasa, algunos pacientes con metaplasia mielóide y después de tratamiento androgénico (48).

La presencia del cromosoma Ph en los granulocitos y la reducción en la fosfatasa alcalina son variables independientes-

y no tienen relación cuantitativa (49).

VITAMINA B12 SERICA

Los niveles séricos de vitamina B 12 se encuentra incrementados aproximadamente 15 veces lo normal, este aumento es proporcional a la cantidad de leucocitos en pacientes no tratados, pero es cuatro veces lo normal, en pacientes con cuentas de leucocitos normales durante las remisiones. Los niveles anormales altos en la LGC aparentemente se deben a la destrucción de los granulocitos. Con el tratamiento, los niveles descienden lentamente hacia la normalidad.

La persistencia de cifras elevadas cuando la enfermedad se encuentra en remisión puede ser indicativo de una "mielopoiesis inefectiva" en la médula o en sitios extramedulares, y puede preveer la recaída granulocítica (50, 51, 52).

DESHIDROGENASA LACTICA SERICA Y POTASIO

Los niveles de deshidrogenasa láctica están considerablemente elevados en la LGC como en la leucemia aguda. Se presenta una pseudohiperkalemia secundaria a la liberación de potasio de los glóbulos blancos cuando se forman grupos (53).

FUNCIÓN GRANULOCÍTICA EN LA LGC

El neutrófilo granulocítico es una célula altamente diferenciada, pero se han encontrado evidencias de deficiencias - en su función antes o después del tratamiento antileucémico. - La más importante función si no es que la única es la de prevenir la invasión bacteriana de los tejidos por fagocitosis y destrucción de microorganismos. En los pacientes con LGC el número absoluto de granulocitos maduros en la sangre está aumentada; la estancia intravascular de los granulocitos parece estar incrementada, y mientras ellos desaparecen en los tejidos, secreción oral, etc., no aparecen en las lesiones inflamatorias; algunos estudios han mostrado que los granulocitos inmaduros generalmente fagocitan pobremente, pero durante las remisiones fagocitan adecuadamente (54, 55, 56).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Dentro de las posibilidades diagnósticas, al tener ante nosotros un paciente con esplenomegalia gigante, debemos tener en cuenta además de la Leucemia Granulocítica Crónica:

I. ENFERMEDADES POR ALTERACIONES DEL METABOLISMO

A.- Lipidosis:

a.- Enfermedad de Gaucher: La mayor parte de los glucolípidos de las vísceras es un glucocerebrósido, en lugar de la forma usual con galactosa; se trasmite recesivamente. La esplenomegalia es un signo común, llegando a encontrar el peso del bazo de 5 a 18 veces mayor de lo normal en la misma edad; debido a la esplenomegalia persistente llega a presentarse signos clínicos de "hiperesplenismo", con disminución de los elementos formes de la sangre e incluso manifestaciones hemorrágicas. El diagnóstico se hace por aspiración o biopsia de médula ósea, donde se encuentran células de Gaucher. (células con acumulación intracitoplasmática de glucolípidos del tipo de los crebrósidos).

b.- Enfermedad de Niemann-Pick: están presentes en los tejidos células espumosas vacuoladas (cels. de Niemann-Pick), cuyo rasgo clínico más característico es la acumulación citoplasmática de esfingomielina (un fosfolípido). La etiología probable es una deficiencia de una hidrolasa lisosómica inespecífica. La forma clínica que más frecuentemente se acompaña de hepatoesplenomegalia es la del grupo "A", que es la forma "clásica" y se acompaña de degeneración macular y ceguera, produciendo

dose la muerte por lo general a los 2 años de edad. El diagnóstico se hace por médula ósea cuando se encuentren las Celulas - de Niemann-Pick. (8, 9).

B.- Gangliosidosis:

Gangliosidosis generalizada: gangliosidosis GM, tipo 1). Se transmite por genes autosómicos recesivos. Se caracteriza -- por hepatoesplenomegalia, con manifestaciones y alteraciones -- óseas pseudohurlerianas y detención del desarrollo intelectual y motor, refiriéndose como edad de inicio la intrauterina o en los primeros meses de vida, siendo la característica principal el defecto enzimático de ausencia de Beta galactosidasa A, B y C. (8, 9).

II. PROCESOS INFECCIOSOS

A.- Paludismo: Proviene de la invasión eritrocitaria por una de las cuatro especies de parásitos protozoarios del género Plasmodium y se caracteriza por fiebre elevada, a menudo - intermitente, anemia y esplenomegalia. El bazo aumenta de tamaño con mayor frecuencia en las infecciones por P. Vivax que en aquellas por P. Falciparum y puede llegar a ocurrir, además de una periesplenitis, infarto e incluso llegar a la rotura, aparte de que después de repetidos ataques el bazo aumenta considerablemente.

rablemente de tamaño y se haga duro. El aumento de tamaño o de bazo se acompaña de una infiltración linfocitaria de los sinusoides hepáticos y de un elevado título de anticuerpos fluorescentes. El diagnóstico se hace con la identificación de los parásitos en sangre (8, 9).

B.- Kala-Azar. (Leishmaniasis): Esta situación clínica es el resultado de la infección de las células del sistema reticuloendotelial por la *Leishmania Donovanii*. Los rasgos característicos de la enfermedad son los siguientes: un largo período de incubación, comienzo insidioso y evolución prolongada, durante la cual el niño padece una fiebre irregular acompañada de pérdida de peso, aumento progresivo del tamaño del hígado y bazo, leucopenia y anemia; si no se trata, la mortalidad es alta y el paciente fallece en un plazo que oscila entre los 2 y 24 meses. El diagnóstico depende fundamentalmente del reconocimiento de los cuerpos de Leishman-Donovan en el material aspirado de médula ósea, bazo, hígado o sangre periférica.

Existen además otras enfermedades infecciosas (como la brucelosis y la mononucleosis), que cursan con esplenomegalia importante, pero que por los síntomas acompañantes sería difícil de incluirlos en el Diagnóstico diferencial con LGC, pero siempre hay que tenerlos en mente (8, 9).

III. PROCESOS HEMATOLOGICOS

Anemias Hemolíticas: se caracterizan principalmente -- por la presencia de esplenomegalia acompañada de ictericia. -- La base fundamental de las anemias hemolíticas estriba en un -- acortamiento del tiempo de supervivencia de los glóbulos rojos. En respuesta a la reducida supervivencia periférica de los glóbulos rojos, la actividad de la médula ósea aumenta. La cifra periférica de reticulocitos supera el 2%. La reticulocitosis -- sostenida junto con un nivel constante de hemoglobina hace sospechar un trastorno hemolítico. Se produce hiperplasia de los elementos medulares eritropoyéticos con disminución de la relación mieloide/eritroide. Los productos de desdoblamiento de -- los glóbulos rojos, aumentan con la hemólisis. Muchas estados hemolíticos pueden ir acompañados de bilirrubina no conjugada -- (indirecta); pero si la función hepática no está alterada, no -- es frecuente observar una ictericia fácilmente distinguible y -- los niveles de bilirrubina pueden ser incluso normales. Por eg -- tudios morfológicos, enzimáticos y de fragilidad se hace el -- diagnóstico y el tipo de anemia hemolítica de que se trate.

Además, ya sin tomar en cuenta la esplenomegalia debemos de hacer diagnóstico diferencial con otros tipos de leuce-- mia, los cuales los vamos a sospechar por la presencia de sín-- drome anémico, trombocitopénico (hemorrágico) e infiltrativo -- (adenopatías, hepato y/o esplenomegalia) y que si presentan adg

más los síndromes infecciosos y de dolor óseo incluirían los -- cinco síndromes que pueden hacer sospechar un proceso mieloproliferativo. El diagnóstico final se logra por el estudio de médula ósea (8, 9).

Por último mencionaremos, las entidades con las que -- hay que hacer diagnóstico diferencial, basandonos en los resultados de una biometría hemática y médula ósea (ver cuadro III). (2, 4, 7).

TROMBOCITOPENIA PRIMARIA.- Se encuentran grumos de -- plaquetas alrededor del núcleo megacariocítico y un menor grado de inmadurez granulocítica (57).

ERITROLEUCEMIA.- Son característicos un número inde-- finido de precursores eritrocitario, con núcleos bizarros o in-- clusiones y células rojas malformadas (57).

REACCIONES LEUCOERITROBLASTICAS.- Se refiere a la pre -- sencia de algunos granulocitos inmaduros y células rojas nuclea -- das en sangre circulantes, con una cuenta total de leucocitos - normal o moderadamente elevada, ocurre en pacientes en shock, - hemólisis activa, hemorragias, tumor metastásico o médula, mie -- loma, variedades de anemia hereditaria y anemia megaloblástica - (57, 58, 59). El exámen de médula usualmente clarifica el diag

nóstico en estos casos.

TUBERCULOSIS.- Ya que la biometría hemática puede presentar reacción leucemoide (60).

REACCIONES LEUCEMOIDES.- Las reacciones leucemoides más comunes, ocurren en pacientes con infecciones o tumor que tienen una leucocitosis granulocítica pronunciada y en quienes los monocitos son reportados equivocadamente como mielocitos. En la mayoría de estos pacientes algunos granulocitos tanto inmaduros como metamielocitos, existen en la sangre; el nivel de la fosfatasa alcalina está elevada y el cromosoma Ph siempre está ausente (60).

TRATAMIENTO

RADIOTERAPIA

Las radiaciones fué el primer tratamiento usado en la LGC por Pusey en 1902 (79). En 1924, Minot, Buckman and Issacs publicaron su estudio clásico sobre LGC documentando la edad, incidencia de sexo, hallazgos clínicos, datos para el pronóstico y cambios producidos por la radioterapia (32).

CUADRO III

TRANSTORNOS MIELOPROLIFERATIVOS Y SUS CARACTERES DIFERENCIALES EN LA MEDULA OSEA

TRASTORNO	CELULAS HEMATOPOYETICAS	SERIES ERITROIDES	SERIES GRANULOCITICAS	SERIES MEGACARIOCITICAS	COMENTARIOS
Leucemia	Aumentadas	Disminuidas	Aumento	Disminuidas	Acaba frecuentemente como L.G. Aguda.
Granulocítica Crónica			Acentuado		
Eritroleucemia	Aumentadas	Precozmente	Aumentadas	Disminuidas	Blastos leucémicos al diagnóstico. Aumentan al progresar la enfermedad
Síndrome de Guglielmo		Aumentadas			
Policitemia Vera	Aumentadas	Precozmente Aumentadas	Aumentadas	Normales	Todos los elementos celulares -- aumentados usualmente, por lo menos al principio.
Metaplasia	Disminuidas	Disminuidas	Disminuidas	Disminuidas	El defecto parece radicar en las -- cels. hematopoyéticas, no en las fibroblásticas.
Mieloides (mielofibrosis)					
Trombocitopenia hemorrágica	Aumentada	Normal o disminuidas	Normal o disminuidas	Aumentadas	Precipitada frecuentemente por esplenectomía. -- (debida a la reducción de la destrucción de plaquetas).

TRATAMIENTO

RADIOTERAPIA

Las radiaciones fué el primer tratamiento usado en la LGC por Pusey en 1902 (79). En 1924, Minot, Buckman and Issacs publicaron su estudio clásico sobre LGC documentando la edad, - incidencia de sexo, hallazgos clínicos, datos para el pronóstico y cambios producidos por la radioterapia (32).

QUIMIOTERAPIA

La era de la quimioterapia antitumoral, se inicia a fines de 1890 con el descubrimiento de Paul Ehrlich (1, 7). Empezando en 1942 cuando Goodman y Gilman descubrieron durante la - segunda guerra mundial que los compuestos de la mostaza nitro - genada suprimían el crecimiento del tejido linfoide y algunas - células mitóticas (1, 7, 32). Más de una docena de agentes - quimioterápicos con actividad significativa contra la LGC se han detectado; ninguno parece ser más efectivo que el busulfán; un grupo reporta una supervivencia media de 42 meses en un grupo tratado con busulfán (1, 2, 3, 7). Tres murieron en menos - de un año pero cuatro pacientes vivieron más de cinco años. Pa - cientes tratados con busulfán viven más y mejor que los no tra - tados y más que aquellos tratados con fosforo radioactivo o ra - dioterapia. Los efectos colaterales son poco frecuentes.

La respuesta a sucesivas terapias tiende a ser menor y los períodos de remisión más cortos, pero el control de la enfermedad es satisfactoria hasta que se desarrolla la fase aguda. Esto ocurre impredeciblemente en cerca de dos terceras partes de los pacientes, abrupta o gradualmente en un período variable de meses, presentando anemia, trombocitopenia, aumento de la inmadurez de los granulocitos, fiebra y hepatoesplenomegalia (7).

El busulfán y los derivados de la mostaza nitrogenada son los más efectivos generalmente en el tratamiento de la LGC, siendo usados de la misma manera, 6 a 8 mg. de busulfán o melphalan o la mitad de esta dosis de uraciló es dada diariamente vía oral antes del desayuno una dosis por 10 a 14 días. La cuenta de leucocitos es determinada una o dos veces por semana y cuando comienza a disminuir la cifra de leucocitos la dosis del fármaco se reduce. La dosis de mantenimiento de busulfán o melphalan puede ser tan baja como 2 a 6 mg. por semana. Ordinariamente un período de 2 a 3 meses se requiere para corregir la mayoría de las evidencias clínicas y hematológicas de la enfermedad, continuándose el tratamiento varias semanas después hasta lograr remisión (1, 3, 32).

Si la citopenia, particularmente trombocitopenia se produce por el busulfán puede persistir por varios meses. Con cualquier tipo de quimioterapia la dosis del agente debe ser cuidadosamente monitorizada y ajustada con referencia a las

cuentas hemáticas (7).

La fosfatasa alcalina leucocitaria regresa a niveles normales en un 50 - 60% de los pacientes durante la terapia y se considera un signo de pronóstico favorable. La esplenomegalia, eosinofilia y/o basofilia pueden persistir en algunos o recurrir rápidamente durante el curso de la terapia.

Ninguna de las terapéuticas estandar usadas, elimina el cromosoma Ph de las células en la médula ósea, más que temporalmente (37).

El primer objetivo en el tratamiento de la LGC es el de controlar la proliferación anormal con óptima selectividad, pero las peculiaridades individuales de la enfermedad y las complicaciones prohíben el manejo estereotipado. El busulfán tiene un efecto profundo sobre las plaquetas, y su uso en pacientes con trombocitopenia es peligroso. Después de unos años de terapia con busulfán se puede desarrollar fibrosis pulmonar, -- pigmentación de la piel, hipogonadismo y un síndrome con algunos hallazgos de la enfermedad de Addison lo que requiere una inmediata suspensión del busulfán, aunque la toxicidad es irreversible frecuentemente. Esto no ocurre con el melphalan. La extrema leucocitosis incrementa el riesgo de complicaciones cerebrovasculares y puede requerir leucoféresis o terapia agresiva

va con hidroxíurea para reducir la cuenta de glóbulos blancos.

El agrandamiento del bazo puede persistir en algunos casos aún estando el resto de las manifestaciones controladas, necesitando radiación local (10, 32).

ESPLENECTOMIA

La esplenectomía realizada en pacientes con LGC durante los períodos de exacerbación, usualmente tienen pobres resultados. La esplenectomía puede ser benéfica en algunos individuos quienes desarrollan complicaciones poco usuales tales como trombocitopenia, leucopenia, o incremento de la destrucción de glóbulos rojos (hipersplenismo) (7).

La evolución clásica de la LGC no parece estar grandemente alterada con la esplenectomía pero se encuentran beneficios en un 10% de los pacientes (3)

LEUCOFERESIS

Con repetidas leucoféresis un gran número de leucocitos puede ser removido de la sangre, y existen evidencias que los síntomas clínicos pueden desaparecer rápidamente en un gran porcentaje de pacientes con reducción de la organomegalia y los

leucocitos (7). La importancia relativa en el control de la enfermedad de remover las células mieloides jóvenes y las células hematopoyéticas circulantes de la sangre aún no es clara.

TRANSFORMACION BLASTICA

La fase de transformación aguda o "crisis blástica de la LGC" es un hallazgo intrínseco de la enfermedad. Todos los agentes y medidas ordinariamente efectivas durante la fase temprana de la enfermedad son relativamente impotentes en esta fase. Con los nuevos programas de tratamiento debe ser más importante reconocer las evidencias tempranas de la transformación aguda para saber cuando utilizar una terapéutica más agresiva, las evidencias de laboratorio son el desarrollo abrupto de pancitopenia y el hallazgo de un gran número de blastos en sangre y médula ósea.

La fase aguda es clínica y hematológicamente heterogénea, algunos pacientes mueren por hipoplasia medular atribuible a quimioterapia o irradiación y 15% por enfermedades intercurrentes. Cerca del 80% mueren como resultado de la transformación blástica.

El tratamiento de la fase blástica ha sido difícil. Remisiones cortas han sido logradas en algunos pacientes, tanto-

en pacientes Ph positivos como negativos con el uso de esquemas desarrollados para el tratamiento de leucemia aguda (3, 7).

CURSO Y PRONOSTICO

El curso se puede dividir en tres fases: 1.- Fase durante la cual proliferan granulocitos anormales hasta que son producidos los signos y síntomas de la LGC los cuales llevan a su reconocimiento. 2.- La crónica, fase tratable la cual usualmente dura de 1 a 5 años y 3.- La fase blástica la cual usualmente termina de 2 a 6 meses.

Un pronóstico adecuado no puede ser hecho cuando la LGC aparece primariamente, aun cuando factores como la rapidez de inicio y severidad de los síntomas, tamaño del bazo, grado de anemia, número de glóbulos blancos, inmadurez de los granulocitos, la presencia de trombocitopenia severa o trombocitosis o enfermedades intercurrentes, son consideradas. Ph positivo encontrado en los pacientes tiene generalmente una mejor supervivencia que aquellos que son Ph negativos y las mujeres con LGC tienen supervivencia mayor a los hombres (76). Si los mieloblastos representan más del 10% de los leucocitos, la enfermedad puede semejar más una subaguda que una leucemia crónica. El desarrollo de fiebre, agrandamiento de ganglios linfáticos, lesiones destructivas óseas, hipercalcemia, basofilia o eosinofilia, o infiltración de tejidos extramedulares son signos des-

favorables y pueden significar la presencia o el desarrollo inminente de una transformación blástica. Una respuesta incompleta hacia el tratamiento, o remisiones cortas durante el curso -- del tratamiento estan asociados usualmente con enfermedad más -- severa (1, 3, 7).

Intentos para evitar la progresión de la enfermedad o detectar el eventual desarrollo de la fase blástica, la cual -- causa la gran mayoría de las muertes, no ha sido exitosa. Programas agresivos combinando quimioterapicos han resultado ocasionalmente en conversión a Ph negativos, (1, 2, 7).

La existencia de una población normal de células o mosaicismo cromosomal puede estar asociada con remisiones prolongadas de la enfermedad (7).

OBJETIVO

Revisar la casuística de pacientes con Leucemia Granulocítica Crónica manejados por la Clínica de Oncohematología a partir de su creación, en junio de 1981 hasta el 31 de octubre de 1986. Dentro del estudio se toman en cuenta la variedad de LGC, sexo, edad y manifestaciones clínicas y/o de laboratorio a su ingreso, así como su evolución y respuesta al tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Se revisan los casos de pacientes con leucemia (86), - atendidos en la Unidad de Pediatría del Hospital General de México de la S.S. durante el período de junio de 1981 a octubre de 1986.

Se separaron los expedientes de cada tipo de leucemia para determinar el porcentaje de cada una, encontrando que setenta (81.3%) correspondieron a la variedad linfoblástica aguda, 13 (15.1%) a la no linfoblástica y solo tres correspondieron a la variedad Granulocítica crónica (3.6%). Los parámetros estudiados en este padecimiento fueron:

- Edad
- Sexo

- Hallazgos clínicos al ingreso
- Médula ósea
- Biometría
- Química sanguínea
- Cromosoma Philadelphia
- Fosfatasa alcalina
- Tratamiento instaurado
- Evolución

RESULTADOS

Edad y Sexo: Tuvimos dos pacientes del sexo masculino, uno variedad infantil de un año de edad y el otro de 13 años variedad adulta; la paciente del sexo femenino, también de 13 - - años correspondió a la variedad adulta.

Manifestaciones Clínicas: Los tres pacientes presentaron una palidez de tegumentos discreta al igual que referir perdida de peso poco importante. Es importante señalar que los pacientes de variedad adulta presentaron esplenomegalia importante, (de 20 y 16 cm. para los pacientes 2 y 3 respectivamente), - mientras que el de variedad infantil solo tenía 5 cm. (cabe mencionar también que fue el paciente con menor evolución de los - síntomas previo al diagnóstico). El único paciente que presentó adenomegalias (cervicales), fue el de la variedad infantil, - pero se consideraron secundarios a la infección agregada que --

presentaba a su ingreso. (otitis media supurada izquierda).

Biometría Hemática: Los tres pacientes presentaban -- anemia moderada con leucocitosis importante (reacción leucemoides) siendo ésta más importante en los pacientes 2 y 3. Las plaquetas se encontraron disminuidas en el paciente de la variedad infantil mientras que en los de variedad adulta estaban ligeramente aumentadas.

Fosfatasa Alcalina y Cromosoma Philadelphia: Este último fue positivo para los pacientes 2 y 3 con lo que se clasificaron en variedad adulta, mientras que el paciente 1, fue cromosoma Ph negativo, realizandosele además hemoglobina fetal y determinación de antígeno I eritrocitario con lo que se clasificó como variedad infantil. Los tres pacientes presentaron porcentajes bajos en la determinación de fosfatasa alcalina leucocitaria.

Química Sanguínea: En los tres pacientes se consideró dentro de límites normales, a pesar que el paciente 2 presentó una glucosa de 130 mg.

TRATAMIENTO Y EVOLUCION

Paciente 1 (L.G.C. variedad infantil): Al momento de confirmar diagnóstico se da manejo con Purinethol doce y medio-

mg-día (a partir del 17-XI-83), con lo que se obtiene control y remisión de los síntomas no presentando aumento del bazo; a partir del 7 de mayo de 1984 se maneja a la misma dosis (12.5 mg)- pero cada tercer día. Actualmente se encuentra asintomático -- con el mismo esquema, continua sin presentar esplenomegalia y -- sus controles de biometrías hemáticas son normales.

Paciente 2 (L.G.C. variedad adulta): El día que se con firma su diagnóstico, se instala tratamiento con Purimethol - - (50 mg/día); Esto fué el 15-V-84, acudiendo a control por con-- sulta externa del Servicio de Oncohematología pediátrica el - - 26-VI-84, refiriendo la misma sintomatología y a la exploración física sin disminución de la esplenomegalia; posterior a lo - - cual ya no acude a la consulta para brindarle el tratamiento y su adecuado control. Se desconoce su estado actual y evolución ya que no fué posible localizarlo de nuevo.

Paciente 3 (L.G.C. variedad adulto): Se confirma diag nóstico el 14-VIII-84 iniciandose manejo con Myleran (4 mg/día), hasta el 7-XII-84 en que se suspende el tratamiento por estar - en remisión hematológica; programandose la paciente para esple- nectomía la cual se realiza el 26-II-85. A partir de la esple- nectomía la paciente cursa con trombocitosis la cual no se con- trola con Myleran, motivo por el cual se decide manejarla con - Alqueran, a partir del 4-VI-86.

La paciente curso con aplasia medular secundaria a quimioterapia, por lo que se internó el 28_VIII-86, y fallece el 19_IX-86 por sangrados múltiples a nivel pulmonar, digestivo y urinario; se corroboró por autopsia el diagnóstico de aplasia medular y los sangrados a distintos niveles, además de candidosis generalizada.

CASOS REVISADOS

PACIENTES	NOMBRE	EXPEDIENTE	EDAD	SEXO	TIEMPO DE VOLUCION PREVIO AL DIAGNOSTICO
1	M.L.S.	009145	1 año	Masculino	11 días
2	G.A.J.A.	009436	13 años	Masculino	9 meses
3	Q.P.H.	000204	13 años	Femenino	1 año

MANIFESTACIONES CLINICAS

MANIFESTACIONES	PACIENTES		
	1	2	3
Palidez	+	+	+
Taquicardia	-	++	-
Perdida de peso	+	+	+
Fiebre	+	-	-
Petequias	-	-	-
Equimosis	-	-	-
Adenomegalias	+++	-	-
Esplenomegalia	+	++++	+++
Hepatomegalia	++	+++	-
Dolor Oseo	-	-	-
Infección Agregada	++	-	-

BIOMETRIA HEMATICA

PACIENTES

	1	2	3
Hemoglobina	9,5	6,7	10,2
Hematocrito	30	23	32
Leucocitos	32,050	300,000	87,600
Linfocitos	40	2	12
Monocitos	12	1	0
Neutrofilos	28	28	19
Eosinofilos	2	3	12
Bandas	3	16	21
Metamielocitos	6	7	5
Promielocitos	4	1	4
Blastos	2	0	12
Plaquetas	140,000	450,000	473,000

MEDULA OSEA
PACIENTES

	1	2	3
Celularidad	Normal	Aumentada ++++	Aumentada +
Relación E/L	1:10	1:19	1:7,3
Megacariocitos	Ausentes	Disminuidos	Aumentados
Eritroblastos	9	5 ⁺⁺	12 ⁺⁺
Granulocitos	66	91	61
Linfocitos	12	1	7
Monocitos	5	0	0
Blastos	9	0	16

Comentario de las médulas osneas:

Paciente 1: Normocelular, con megacariocitos ausentes, se aprecia depresión de tejido eritroide; incremento de monocitos y de blastos moderados. Sugiere Leucemia aguda, difícilmente clasificable; desde el punto de vista morfológico por el escaso número de blastos (algunos de aspecto monocitoide y otros linfocitos).

Paciente 2: Importantemente hipercelular, megacariocitos moderadamente disminuidos, (se observan abundantes plaquetitas), en la cual se observa franco predominio del tejido granulocitario con toda la gama de maduración mieloide y depresión severa del resto de las series.

Paciente 3: Ligeramente hipercelular, megacariocitos importantemente aumentados, con predominio de tejido eritrocitario en toda su gama de maduración, ligero incremento de blastos y depresión ligera de tejido eritroide.

CLASIFICACION

PACIENTES	FOSFATASA ALCALINA	CRAMOSOMA pH	Hb FETAL	VARIEDAD
1	7%	-		Infantil
2	4%	+		Adulto
3	4%	+		Adulto

QUIMICA SANGUINEA

PACIENTES	GLUCOSA	N.U.	ACIDO URICO
1	79	15.2	3.1
2	130	21	6.5
3	87	19	5.2

TRATAMIENTO

PACIENTE	MEDICAMENTO
1	Purinethol
2	Purinethol
3	Mylerán y Alkerán

EVOLUCION POSTERIOR AL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

PACIENTE

- 1 Tres años de tratamiento; actualmente en remisión. Asintomático.
- 2 Abandonó control y tratamiento a los 2 meses de -- iniciado. Se desconoce su estado actual.
- 3 Estuvo en tratamiento durante 2 años 2 meses. Mure por aplasia medular secundaria a Alquerán.

ANALISIS

Al igual que en otros estudios, encontramos que la LGG, es un tipo de leucemia raro en la infancia, ya que de los 86 pacientes con este padecimiento, atendidos durante seis años, 3 (3.6%), correspondieron a esta variedad, setenta (81.3%), pertenecieron a la variedad linfoblástica aguda y trece (15.1%) a la variedad no linfoblástica.

Por lo que respecta a edad y sexo también estamos de acuerdo con lo reportado, en la literatura, ya que tuvimos un paciente con variedad juvenil de un año de edad y dos pacientes con variedad adulta, de 13 años, con un predominio del sexo masculino. (2:1).

En los hallazgos clínicos, todos los pacientes presentaron palidez y pérdida de peso; los pacientes con variedad adulta presentaron esplenomegalia importante y ninguno presentó fenómenos hemorrágicos ni dolor óseo. Solo el paciente con variedad infantil presentó adenomegalias las cuales fueron cervicales y atribuidas a infección agregada (otitis media supurada). Lo cual corresponde con lo reportado anteriormente. (ver cuadro I).

Por lo que respecta a los datos de laboratorio, todos

cursaron con químicas sanguíneas normales y con anemia; los pacientes con variedad adulta presentaron leucocitosis importante y trombocitosis. En la médula ósea, el paciente con la variedad infantil cursó con megacariocitos ausentes (lo esperado) y de los de variedad adulta uno con disminución y el otro con aumento, (siendo éste último lo más común).

Y en cuanto a la evolución, el paciente con variedad juvenil se encuentra a tres años de iniciado el tratamiento en remisión total y asintomático; mientras que de los dos de variedad adulta, uno abandonó el tratamiento y no se pudo realizar el seguimiento adecuado; el otro después de control y tratamiento por dos años y dos meses muere por aplasia medular secundaria a Alkerán.

CONCLUSIONES

La muestra revisada concuerda con lo referido en la literatura, tanto en la incidencia de LGC dentro de las leucemias como en lo que respecta en cuanto a sus características de presentación, edad, sexo y datos de laboratorio.

Lo único no concordante con la literatura es la evolución de nuestro paciente con variedad infantil, quien respondió excelentemente al tratamiento, no siendo esto lo común, ya que la variedad infantil es de peor pronóstico.

Es de vital importancia el tener siempre en mente esta enfermedad, (o cualquiera ya sea neoplásica, infecciosa o inmunológica), para poder brindar un mejor pronóstico y sobre vida a nuestros pacientes; siendo determinante el inculcar y continuar insistiendo a los estudiantes de medicina de cualquier nivel (pre o postgrado), la importancia de una historia clínica completa, con una exploración física minuciosa, apoyada con los estudios de laboratorio que sean necesarios, o en su defecto la derivación oportuna con el especialista para poder obtener un diagnóstico temprano o instituir el tratamiento oportuno para lograr una mayor sobrevida libre de enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Langkowsky, Philip et al. Pediatric Oncology. Mc Graw-Hill BOOK 1983, Págs. 24-95.
2. Sutow, M. Oncología Clínica Pediátrica, Edit. Labor 1977. Págs. 311-25
3. Goldman, John et al. Seminars in Hematology. Vol. XIX No. 4 October 1982.
4. M. Lane Daniel, Leucemia Mielógena crónica y otros trastornos mieloproliferativos Págs. 117-45
5. Hardisty, R. M. Granulocytic leukemia in infante sibling, Br. J. Haematol. 10:551 - 566, 1964.
6. Bessies, M. Living Blood Cells and Their Ultrastructure. Springer Verlag, New York, 1973.
7. Williams et al. Clínica Hematología. Mc. Graw- Hill Book 1985. Págs. 196-214.
8. Rudolph A. M. Pediatrics. Appleton Century Crofts 1982 Págs. 1097- 1103.
9. Nelson et al. Tratado de Pediatría. Edit. Salvat, 1984. Págs. 1197-1202.
10. Damesek, W and Guuz, F Leukemia, 2d. ed. Grune & Stratton, New York, 1964.
11. Burnet, M. Leukaemia as a problem in preventive medicine. N. Engl. J. Med. 259:423, 1958
12. Goh, K Total- body irradiation and human chromosomes: Cytogenetic studies of the peripheral blood and bone marrow leukocytes seven years after total- body irradiation. Radiat. Res. 35:155 1968.
13. Gibson, R.W. et al. Leukemia in children exposed to multiple risk factors. New Engl. J. Med. 279:906, 1968.

13. Gibson, R.W, et al.
Leukemia in children exposed to multiple risk factors.
New Engl. J. Med. 279:906, 1986
14. Rolleston, H.
Critical review: The harmful effects of irradiation
(x-rays and radium) Q. J. Med. 24:101, 1978
15. Martland, H.S.
The occurrence of malignancy in radioactive persons: A-
general review of data gathered in the study of the ra-
dium dial painters, with special reference to the occur-
rence of osteogenic sarcoma and the inter-relationship
of certain blood diseases.
Am. J. Cancer 15:2435, 1973.
16. Henshaw, P. S. and Hawkins. J. W.
Incidence of leukemia in physicians.
J. Natl. Cancer Inst. 4:339 1980
17. March, H. C.
Leukemia in radiologists.
Radiology 43: 275, 1979.
18. March, H. C.
Leukemia in radiologists in a 20 year period.
Am. J. Med. Sci 220:282, 1981
19. March, H. C.
Leukemia in radiologists, ten years later.
Am. J. Med. Sci. 242:137 1982.
20. Peller, S., and Pick, P.
Leukemia and other malignant disease in physicians.
JAMA 147:893 1981.
21. Lange, R.D.
Leukemia in atomic bomb survivors. I. General observa-
tions. Blood 9:574 1978.
22. Moloney, W. C. and Lange, R.D.
Cytologic and biochemical studies on the granulocytes in
early leukemia among atomic bomb survivors.
Texas Resp. Biol. Med. 12:887 1974.
23. Moloney, W. C.
Leukemia in survivo of atomic bombing.
N. Engl. J. Med. 253:88 1975.

24. Hayasui, R.
Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors.
Blood 30: 313 1982
25. Cronkite, E.P.
Radiation leukemogenesis. An analysis of the problem
Am J. Med, 28:673 1980.
26. Simpson, C.L.
Neoplasia in children treated with x-rays in infancy for
thymic enlargement Radiology 64:840, 1984.
27. Gavosto F, Pileri,
X- rays and Philadelphia chromosome.
Lancet 1:1336, 1975.
28. Moloney, W.C.
Leukemia and exposure to x-ray
Blood 14:1137, 1979.
29. Rawson, R.,
Industrial solvents as possible etiologic agents in my-
eloid metaplasia Science 93:541, 1971.
30. Infante, P. F.,
Leukemia in benzene workers.
Lancet 1:76, 1977.
31. Vigliani, E.C., and Saita G.
Benzene and leukemia
N. Engl. J. Med. 271:872, 1974.
32. Portlock C. et al. Manual de Problemas Clínicos en Onco-
logía. Editorial, Interamericana, 1983. Págs. 230-232
33. Ford, C.E.
Human somatic chromosomes.
Nature 181: 1565, 1978.
34. Nowell, P.C. and Hungerford, D.A.
A minute chromosome in human chronic granulocytic
Leukemia. Science 132: 1497, 1980.
35. Nowell, P.C. and Hungerford, D.A.
Chromosome studies on normal and leukemic human leukocy-
tes. J. Natl. Cancer Inst. 25:85, 1980.
36. Jacobs, E. M.
Chrom some abnormalities in human cancer. Report of pa-
tient with chronic myelocytic leukemia and his non-leu-
kemic monozygotic twin. Cancer 19:869, 1976.

37. Tough, I. M.
Cytogenetic studies in cases of chronic myeloid leukemia with asprevious history of radiation,
Current Research in Leukemia, edited by F.G.J. Hayhoe,
Cambridge University. Press, London, 1965, p. 47
38. Casperuon, T. Zech, L., Johansson, C., and Modest, E.J
Identification of human chromosomes by DNA-binding fluorescent agents.
Chromosoma 30:215 1970.
39. Sakurai, M.,
Prognostic value of chromosomal findings in Ph-positive -
chronic myelocytic leukemia.
Cancer Res. 36: 313, 1976.
40. Mason, J. E.
Thrombocytosis in chronic granulocytic leukemia: Incidence and clinical significance. Blood 44: 483, 1974.
41. Price, G.B and McCulloch, E.A.
Cell surfaces and the regulation of hemopoiesis.
Semin. Hematol. 15:283, 1978.
42. Goh, K.O. y Swisher, S.N.
Identical twins and chronic myelocytic leukemia: Chromosomal studies of a patient with chronic myelocytic leukemia and his normal identical twin.
Arch. Intern. Med. 115:475-578, 1968.
43. Rundles, R.W., et al.
Comparison of chlorambucil and myleran in chronic lymphocytic leukemia. Am. J. Med. 27: 424, 1979.
44. Minot, G.R., and Bockman, T.E.
The blood platelets in the leukemias.
Am. J. Med. Sci. 169:477, 1975.
45. Goodman, S.B., and Blok, M.H.
Increased red blood cell production in chronic myelocytic leukemia. JAMA 200:141, 1977.
46. Riddle, M.C. and Sturgis, C.C.
Basal metabolism in chronic myelogenous leukemia.
Arch. Intern. Med. 39:255, 1985.
47. Rundles, R.W.
Drugs and uric acid.
Annu. Rev Pharmacol 9:345, 1969.

48. Mitus, W. J.
Alkaline phosphatase of mature neutrophils in various "polycythemia". N. Eng. J. Med. 260: 1131, 1959.
49. Ulyyat, J. L.
Azurophil and specific granules of blood neutrophils in chronic myelogenous leukemia.
An ultrastructural and cytochemical analysis.
Blood 44:469, 1974.
50. Zittoun, J.
The three transcobalamina in dysproliferative disorders and acute leukaemia. Br. J. Haematol. 31:287, 1975
51. Hall, C.A.
Transcobalamina I and II as natural transport proteins of vitamin B12. J. Clin. Invest. 56:1125, 1975.
52. Scott, J.M.
Studies on derivation of transcobalamin III from granulocytes. Enhancement by lithium and elimination by fluoride of in vitro increments in vitamin B12 binding capacity. J. Clin. Invest. 53:228, 1974.
53. Bronson, W.R.
Pseudohyperkalemia due to release of potassium from white-blood cells during clotting.
N. Engl. J. Med. 274:369, 1966.
54. Whittaker, J.A.,
Neutrophil function in chronic granulocytic leukemia before and after Busulphan treatment.
Br. J. Haematol. 28:541, 1974.
55. Kalinske, W.W.
Engulfment and bactericidal capabilities of peripheral -- blood leukocytes in chronic leukemia. Cancer 23:1094, 1969
56. Odelberg, H.,
Granulocyte function in chronic granulocytic leukemia, I. Bactericidal and metabolic capabilities during phagocytosis in isolated granulocytes.
Br. J. Haematol. 29:427, 1975.
57. Clogn, V.
Myelofibrosis in chronic granulocytic leukaemia.
Br. J. Haematol. 42:515 1979.

58. Randall, D.L.
Familial myeloproliferative disease. New syndrome closely simulating myelogenous leukemia in childhood. Am. J. Dis. Child. 110:479, 1965
59. Levine, P.H.,
Megaloblastic anemia of pregnancy simulating acute leukemia. Ann Intern. Med. 71:1141, 1970.
60. Morrow, I B.,
Active tuberculosis in leukemia. Malignant lymphoma and myelofibrosis. Arch. Pathol. 79:484, 1965.