



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"

**"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOLÓGICAS Y DESENLACE DE UNA  
COHORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA DE  
LINAJE MIXTO EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.**

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

PEDIATRIA

**PRESENTA:  
DRA. REBECA ALCARAZ FLORES**

**ASESOR:  
DR. OCTAVIO MARTÍNEZ VILLEGAS  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

MÉXICO, D.F.

AGOSTO2015





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 esta 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.

## Agradecimientos

---

A Dios, por brindarme una vida sana llena de bendiciones.

A mis padres Sergio y Silvia, por su amor y apoyo incondicional y por siempre alentarme a alcanzar mis metas.

A mis hermanas Elizabeth y Ruth, por recordarme siempre que la familia es lo más importante

A mi asesor de tesis Octavio, por su paciencia y gran apoyo durante el desarrollo del estudio.

A mis profesores, por su ejemplo y enseñanza.

A mis pacientitos consentidos, que me han permitido aprender día a día para llegar a ser una mejor Pediatra.

---

**Dra. Luz Arcelia Campos Navarro**  
**Directora de Educación e Investigación en Salud**  
**UMAE Centro Médico Nacional La Raza**  
**Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”**

---

**Dra. Silvia Graciela Moysen Ramírez**  
**Profesor Titular del curso de Pediatría Médica**  
**UMAE Centro Médico Nacional La Raza**  
**Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”**

---

**Dra. Ángeles del Campo Martínez**  
**Médico a Cargo del Servicio de Hematología Pediátrica**  
**UMAE Centro Médico Nacional La Raza**  
**Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”**

---

**Dr. Octavio Martínez Villegas**  
**Médico Adscrito al Servicio de Hematología Pediátrica**  
**UMAE Centro Médico Nacional La Raza**  
**Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”**

---

**Dra. Rebeca Alcaraz Flores**  
**Residente de 4º año del curso de Especialización Pediatría**  
**UMAE Centro Médico Nacional La Raza**  
**Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”**

---



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 27/07/2015

**DR. OCTAVIO MARTINEZ VILLEGAS**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOLÓGICAS Y DESENLACE DE UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA DE LINAJE MIXTO EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

|                  |
|------------------|
| Núm. de Registro |
| R-2015-3503-104  |

ATENTAMENTE:

**DR.(A). GUILLERMO CARBAGA REYNA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

**IMSS**

INSTITUTO MEXICANO DE SEGURIDAD SOCIAL

# Índice

|  |    |
|--|----|
| Resumen.....                             | 1  |
| Marco teórico.....                       | 2  |
| Justificación.....                       | 12 |
| Planteamiento del problema.....          | 13 |
| Objetivo general.....                    | 14 |
| Objetivos específicos.....               | 14 |
| Hipótesis.....                           | 15 |
| Material y Métodos.....                  | 15 |
| Aspectos éticos.....                     | 16 |
| Recursos Financieros y Factibilidad..... | 17 |
| Aspectos de bioseguridad.....            | 17 |
| Resultados.....                          | 18 |
| Discusión.....                           | 25 |
| Conclusiones.....                        | 27 |
| Anexos.....                              | 28 |
| Referencias bibliográficas.....          | 30 |

## Resumen General.

**Título:** Características clínicas, biológicas y desenlace de una cohorte de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia de linaje mixto en el Centro Médico Nacional “La Raza”.

**Autores:** *Martínez-Villegas O, Alcaraz-Florez R.*

**Introducción:** La leucemia aguda es una proliferación maligna clonal y acumulación de células linfo-hematopoyéticas inmaduras. El diagnóstico y clasificación de las LA incluye morfología, inmunofenotipo, cariotipo, y estudio genético molecular. La leucemia de linaje mixto (LLM) es un tipo de leucemia en la cual la célula blástica presenta poca diferenciación y posee características de precursores linfoides y mieloides. Representan solo del 3 al 5% de las leucemias agudas en todas las edades. En el 2001 la OMS en su clasificación de las Neoplasias Hematopoyéticas y Linfoides incluyó la categoría de LLM, en donde los autores empleaban el sistema de puntuación propuesto por EGIL, sin embargo este sistema de puntuación no fue práctico y fue en el años 2008 cuando la OMS modificó este sistema de puntuación por un algoritmo sencillo el cual se basa en un menor número de marcadores para definir a la LLM.

**Objetivo:** Conocer la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de leucemia de linaje mixto.

**Material y métodos.** Estudio longitudinal y prolectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de leucemia de linaje mixto de 0 a 16 años durante el periodo comprendido entre primero de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2014. Para el análisis estadístico se empleo el programa SPPS, se utilizó la prueba exacta de Fisher y curva de supervivencia de Kaplan-Meier.

**Resultados:** En un periodo de siete años se identificaron trece casos con diagnóstico de LLM con una prevalencia del 3% tomando en cuenta todos los casos de leucemias agudas en el mismo periodo de tiempo. De acuerdo al sistema de puntaje propuesto por el EGIL se identificaron diez casos con LLM B+M, dos casos con LLM T+M y un caso de LLM B+T; cuando se analizan los casos de acuerdo al algoritmo propuesto por la OMS solo cumplen el puntaje necesario siete casos, disminuyendo la prevalencia a 1.6%. La edad promedio al diagnóstico fue de cinco años y la cuenta de leucocitos fue de  $143.768 \times 10^9/L$ . En ocho casos se empleó terapia de inducción mieloide logrando remisión en el 100% ( $p=0.00098$ ), en tres casos terapia linfoide logrando el 100% de remisión, en un caso terapia mieloide y linfoide alcanzando remisión y un caso no aceptó terapia. Tres casos que tuvieron recaída dos temprana y una tardía; los tres recibieron reinducción a la remisión con terapia mieloide alcanzando remisión solo en dos casos. Las principales comorbilidades que se encontraron durante la terapia fueron la toxicidad hematológica grado IV e infecciosa grado IV. Las principales causas de mortalidad fueron toxicidad por quimioterapia grado V a nivel hematológico, respiratorio y digestivo. La supervivencia libre de enfermedad fue de 59% a 100 meses y la global es del 58% a ocho años; ocho casos están con vida, cuatro en vigilancia y cuatro en tratamiento.

**Conclusiones:** La supervivencia global y libre de enfermedad de los casos con leucemia de linaje mixto es menor a la reportada a nivel mundial. Tanto la terapia mieloide como la linfoide tuvieron buena respuesta a la inducción a la remisión. La mortalidad fué mayor que la reportada a nivel mundial.

**Palabras clave:** leucemia de linaje mixto, terapia, edad pediátrica.

## **Marco Teórico.**

La Leucemia Aguda (LA) es una proliferación maligna clonal y acumulación de células linfo-hematopoyéticas inmaduras; se puede demostrar la clonalidad de las células neoplásicas por citogenética, análisis de rearrreglos en el gen antígeno-receptor y polimorfismos ligados a X[1].

Las células neoplásicas no proliferan activamente como sus contrapartes hematopoyéticas normales, estas se acumulan inexorablemente y compiten exitosamente con células normales, su incapacidad para diferenciarse y su relativa resistencia a la apoptosis puede explicar este fenómeno. Al diagnóstico las células leucémicas usualmente han reemplazado las células normales hematopoyéticas y se han diseminado a varios sitios extramedulares, por lo tanto, las características de la presentación típicamente reflejan el grado de reemplazo de la hematopoyesis en la médula ósea y la extensión de diseminación extramedular[2].

El diagnóstico y clasificación de las LA se basa en un enfoque multidisciplinario que incluye morfología, inmunofenotipo, cariotipo y de manera más específica estudio genético molecular. Utilizando este enfoque se puede determinar el linaje blástico en linfóide (LLA) o mielóide (LMA). La LA es el cáncer más común en paciente menores de 15 años, los hombres son ligeramente más afectados que las mujeres. Las tasas de LLA son comparativamente mayores en el Norte y Oeste de Europa, Norte América y Oceanía que en Asia y África. En países desarrollados la incidencia de LLA es mayor entre los 2 y 5 años de edad, mientras que el pico de incidencia para la LMA se encuentra a los 2 años de edad disminuyendo su nadir hacia los 9 años y con un nuevo pico alrededor de los 16 años[3].

El subtipo más común es la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) abarcando de un 75% a 80% de todos los casos de leucemia en la niñez, mientras que la leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) corresponde aproximadamente a un 20%. Ambas, son enfermedades heterogéneas que comprenden diferentes subtipos biológicos[3]. La mayor clasificación morfológica e inmunofenotípica se basa en asociaciones de linaje y el grado de maduración, además se puede subclasificar

por medio de la identificación de distintas y recurrentes anomalías moleculares así como diferentes patrones de expresión de genes[4, 5](Tabla 1).

**Tabla 1. Marcadores Inmunofenotípicos de Linaje**

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Linaje B</b>        | Expresan ya sea IgG de superficie o CD79 o CD19 más CD22, independientemente si expresan antígenos mieloides CD13, CD15, CD33 o CD65 |
| <b>Linaje T</b>        | Expresan CD7 más CD3 de superficie o citoplasmático independientemente si expresan antígenos mieloides CD13, CD15, CD33 o CD65       |
| <b>Linaje Mieloide</b> | Expresan MPO o dos o más antígenos mieloides como CD13, CD15, CD33 o CD65  |

Las células blásticas de la LMA y LLA comúnmente expresan marcadores celulares de más de un linaje, sin embargo conservan forzosamente el compromiso de un solo linaje; este grupo de LA con expresión aberrante de antígenos incluyen los casos de LLA que expresan antígenos mieloides asociados (My+ LLA) y los casos de LMA que expresan antígenos linfoides asociados (Ly+ LMA). Es importante señalar que la co-expresión de antígenos mieloides se ha reportado en alrededor de 20% de los casos de LLA[6, 7], sin embargo, diferentes estudios prospectivos de pacientes con My+ LLA y Ly+ LMA han demostrado que la coexpresión de antígenos tanto mieloides como linfoides en una misma célula blástica, no tiene significancia pronóstica[8-10].

Por otra parte, existe otra categoría heterogénea de LA llamadas de linaje mixto (LLM) en las cuales la célula blástica presenta poca diferenciación y posee características de precursores linfoides y mieloides[11-14].

Es importante señalar que la divergencia entre estas características morfológicas e inmunofenotípicas se puede presentar en una sola población de blastos a lo que se le llama Leucemia Bifenotípica (LB) o se pueden observar en dos poblaciones distintas de blastos en un solo paciente y a este tipo de leucemia se le llama Leucemia Bilineal, en este último grupo de leucemias se incluyen aquellas en las que cambian de linaje durante el tratamiento o muestran pobre diferenciación o características indiferenciadas. Es por eso que las LLM deben diferenciarse perfectamente de aquellas LMA y LLA que expresan antígenos linfoides o mieloides respectivamente[15].

Los primeros reportes de las LLM se publicaron en los años 80's cuando se emplearon por primera vez los anticuerpos monoclonales para caracterizar a las células leucémicas[16]. Una de estas publicaciones iniciales demostró la co-expresión de mieloperoxidasa (MPO) y desoxidínucleotidil transferasa terminal (TdT) en células blásticas de LMA[17]. Este y otros reportes sugirieron la posible existencia de una célula madre leucémica capaz de diferenciarse en células linfoides y mieloides[18] o pueden originarse a partir de una regulación genética aberrante de un progenitor celular no representativo de la hematopoyesis normal, lo que se le conoce como infidelidad de linaje[19, 20].

Las LLM representan solo del 3% al 5% de las leucemias agudas en todas las edades y dada la heterogeneidad de la enfermedad es de vital importancia hacer un diagnóstico correcto. Uno de los primeros estudios clásicos de LLM evaluó a 123 niños que expresaban marcadores linfoides y mieloides; en este estudio se definió como LLM a la que expresaran más de un marcador linfoide o mieloide como CD10, CD2, CD5, CD15, CD13, CD11b, cabe mencionar que actualmente ninguno de estos marcadores es específico de linaje. En base a estos marcadores la LLM comprendió el 20% del total de los casos y sus resultados mostraron que los pacientes con LLA y marcadores mieloides alcanzaban remisión completa comparado con los pacientes con LMA con marcadores linfoides los cuales tuvieron una respuesta más heterogénea[21].

A medida que nuevos marcadores estuvieron disponibles, fue claro que un importante porcentaje de LMA y LLA mostraban inmunofenotipos aberrantes lo que llevó a la necesidad de establecer criterios específicos para clasificar de forma real una LLM. A este respecto en 1991 se propuso un sistema de puntuación para definir la LLM; este sistema se basaba en la importancia de cada marcador de acuerdo a la especificidad de linaje que tenía en ese tiempo, los marcadores con mayor importancia incluían CD3c, CD22c y MPO, con la presencia de dos o más puntos de dos linajes diferentes la clasificaban como una LLM[22](Tabla 2).

**Tabla 2. Sistema de Puntaje para LLM propuesta por Catovsky[22]**

| Puntos     | Linaje B              | Linaje T   | Linaje Mieloide                                       |
|------------|-----------------------|--|---|
| <b>2</b>   | CD22c, c $\mu$ Cadena | CD3c   | MPO   |
| <b>1</b>   | CD10, CD19, CD24      | CD2, CD5, rearrreglos en TCR(cadena $\beta$ o $\delta$ ) | CD33, CD12, CD14                                      |
| <b>0.5</b> | TdT, rearrreglos IgH  |  | Morfología o citoquímica para LMA, CD11b, CD11c, CD15 |

Posteriormente el Grupo Europeo para la caracterización Inmunológica de las Leucemias (EGIL), dio otra propuesta de clasificación la cual también incluía la definición de LLM. Algunas diferencias en comparación a la clasificación que propuso Catovsky incluía la adición de nuevo marcadores con alta especificidad de linaje como el CD79a. En esta clasificación para considerarse como LB se requería un puntaje mayor de 2 y requería por lo menos 20% de células marcadas con anticuerpos monoclonales para considerarla como positivo. La excepción se hizo con los marcadores MPO, CD3, CD79a y TdT, en los que por su grado de especificidad de linaje el punto de corte fue 10%[15]. En 1998 el EGIL realizó una revisión sobre su sistema de puntuación después de concluir que el antígeno CD117 tenía alta especificidad para linaje mieloide (Tabla 3), además también propuso una recomendación de un panel de marcadores mínimos necesarios para caracterizar y clasificar a las leucemias agudas[23](Tabla 4).

**TABLA 3. SISTEMA DE PUNTUACIÓN REVISADO DEL EGIL[23].**

| PUNTAJE    | Linaje B           | Linaje T   | Linaje Mieloide           |
|------------|--------------------|--|---------------------------|
| <b>2</b>   | CD79a, IgMc, CD22c | CD3c/m, anti-TCR $\alpha/\beta$ , anti-TCR $\gamma/\delta$ | anti-MPO                  |
| <b>1</b>   | CD19, CD10, CD20   | CD2, CD5, CD8, CD10  | CD13, CD33, CDw65, CD117, |
| <b>0.5</b> | TdT, CD24          | TdT, CD7, CD1a   | CD14, CD15, CD64          |

**Tabla 4. Panel de Marcadores propuesto por el EGIL[23].**

| <b>Cribado</b>  | <b>Linaje</b>           | <b>Marcadores</b>   |
|-----------------|-------------------------|---|
| Primer Cribado  | Linfoide B              | CD19, CD22c, CD79a, CD10  |
|                 | Linfoide T              | CD3c, CD2, CD7  |
|                 | Mieloide                | Anti-MPO, CD13, CD33, CDw65, CD117                              |
|                 | No específico de linaje | TdT, CD34, HLA-DR   |
| Segundo Cribado | Si es LLA B             | IgMc κ/λ, CD20, CD24  |
|                 | Si es LLA T             | CD1a, mCD3, CD4, CD5, CD8, anti-TCR α/β, anti-TCR γ/δ           |
|                 | Si es LMA               | Anti-lysozima, CD14, CD15, CD41, CD61, CD64, anti-glicoforina A |

En el año 2001 la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su clasificación de las Neoplasias Hematopoyéticas y Linfoides incluyó la categoría de leucemias agudas de linaje ambiguo o mixto en donde los autores empleaban el sistema de puntuación propuesto por el EGIL[24]. En esta categoría nombrada como leucemias agudas no diferenciadas se incluían tanto a las leucemias agudas bilineales como a las bifenotípicas, sin embargo las leucemias bilineales se refieren al grupo en las que se identifican morfológicamente dos poblaciones de blastos con diferente linaje reconociendo que estos casos podrían evolucionar hacia leucemia aguda bifenotípica, por lo que su relación entre ellas no era completamente claro, además se incluían casos en los que existía una evidencia clara respecto al cambio de inmunofenotipo en las que probablemente se debían a una expansión de una población de blastos menor con diferente inmunofenotipo[24]. Se dio énfasis en aquellas leucemias agudas linfoides con expresión de marcadores mieloides y mieloides con expresión de marcadores linfoides sugiriendo que para diagnosticar una LLM era necesario la expresión de múltiples antígenos de linaje y no solamente la co-expresión cruzada de algunos antígenos de linaje, punto importante que destaca hasta la fecha[24]. Es pertinente señalar que cuando se aplica de forma estricta el sistema de puntaje del EGIL nos puede conducir a una incorrecta clasificación, por ejemplo: la clásica LMA con t(8;21)(q22;q22) o t(15;17)(q22;q12) puede ser clasificada

como LLM[25]; esto es debido a que la expresión de antígenos de células B, principalmente CD19, PAX5, TdT, CD79 y CD20 son comunes en la LMA con t(8;21), y el antígeno de células T, en especial CD2 es frecuente en la leucemia promielocítica aguda (LPA)[26, 27]. Además el peso que se les dio a algunos antígenos en el sistema de puntuación del EGIL fue cuestionado, por ejemplo: CD79c considerado un marcador específico de linaje B, se encuentra positivo en un porcentaje significativo de LLA de células T y se ha reportado positivo en algunas LMA[28, 29]; de forma similar la MPO positiva se encuentra en un 23% de LLA de células B cuando se utilizan anticuerpos policlonales en cortes de parafina[30]. Por tales razones en el 2008 la OMS en su Clasificación sobre Tumores de Tejidos Hematopoyéticos y Linfoides, reemplazó el sistema de puntaje del EGIL por un algoritmo sencillo que se basa en un menor número de marcadores para definir a la LLM[31](Tabla 5).

**Tabla 5. Clasificación de la OMS 2008 para Leucemias de Linaje Mixto[31].**

| <b>Linaje</b>   | <b>Marcadores</b>   |
|-----------------|---|
| <b>Mieloide</b> | MPO o al menos dos de los siguientes:<br>NSE, CD11c, CD14, CD64, lisozima   |
| <b>T</b>        | CD3c o CD3s   |
| <b>B</b>        | Expresión fuerte de CD19 y al menos uno de los siguientes marcadores con expresión fuerte: CD79a, CD22c o CD10; o expresión leve de CD19 y al menos dos de los siguientes con expresión fuerte: CD79a, CD22c o CD10 |

**NSE=Esterasa no específica**

En esta última clasificación de la OMS para LB los marcadores específicos de linaje se cambiaron y son aplicables en la mayoría de los casos en donde una sola población de blastos está presente. En los casos con dos poblaciones separadas de blastos con un distinto patrón de diferenciación morfológico de linaje, una población de blastos debe cumplir los criterios inmunofenotípicos para LMA; sin embargo a pesar de que el criterio diagnóstico para LMA es la presencia de  $\geq 20\%$  de mieloblastos en médula ósea, en estos casos  $< 20\%$  de mieloblastos es aceptable cuando el número total de blastos incluyendo los no mieloblastos es  $\geq 20\%$ . Si únicamente existe una sola población de blastos que cumpla los criterios para LLA-B o LLA-T, el linaje mielode se define por la presencia de MPO positiva confirmada por citometría de flujo, inmunohistoquímica o

citoquímica[31]. Cabe destacar que no se ha establecido un punto de cohorte para considerar positiva la MPO, se ha observado que en los casos en donde la positividad de MPO es limítrofe, es necesario demostrar que esta corresponde a la población de blastos leucémicos y no a la hematopoyesis residual[31]. Cuando se determina la MPO por citometría de flujo, esta se debe demostrar que pertenece a una población aberrante. Si se emplea citoquímica, se considera positivo un valor de 3%[32]. En ausencia de MPO se debe demostrar la presencia de más de un marcador monocítico y lizosima para documentar diferenciación mieloide. En esta revisión los marcadores CD13, CD33 y CD117 no son específicos para permitir el diagnóstico de LB[31].

El linaje T se define por la presencia de CD3 citoplasmático positivo en la población completa o en una población distinta identificado por citometría de flujo empleando anticuerpos contra la cadena épsilon de CD3. La inmunohistoquímica en corte de parafina se puede emplear, sin embargo hay que tomar en cuenta que por este método el anticuerpo anti-CD3 puede reaccionar con la cadena zeta del receptor de células T que se encuentra presente en las células natural killer (NK)[31]. A diferencia del linaje T, en esta clasificación no existe un solo marcador específico de linaje para el linaje B; se requiere entonces CD19 positivo junto con la expresión fuertemente positiva de uno de los siguientes marcadores: CD79, CD22 o CD10. Por otro lado si existe una expresión débil de CD19, es necesario la expresión fuertemente positiva de CD79, CD22 o CD10. En algunos casos puede incluso considerarse como linaje B en ausencia de la expresión de CD19[31]. Se debe tener precaución de no sobreinterpretar aquellas LMA con incremento en las hematogonias o LLA en una médula ósea con incremento de precursores mieloides[33, 34]. Dos alteraciones genéticas se han reportado frecuentemente en las LLM, sin embargo actualmente hay que considerarlas dos entidades separadas; la primera es la  $t(9;22)(q34;q11.2)$  o el rearrreglo BCR-ABL1 (Ph+). Las características clínicas asociadas a esta translocación son similares a otros pacientes con LLM, pero es importante diferenciarlos de los casos de leucemia mieloide crónica (LMC)[35]. La segunda alteración genética en las LLM son las translocaciones que envuelven al gen MLL con el gen asociado más común AF4 en el cromosoma 4 banda q21[36]. El pronóstico para ambas alteraciones genéticas asociados a LLM es malo de acuerdo a algunos estudios reportados[36, 37].

Como se ha revisado, desde el primer sistema de puntaje propuesto por Catovsky, posteriormente el propuesto por el EGIL junto con su revisión de 1998, el propuesto por la OMS en el 2001 y más recientemente la clasificación propuesta por la OMS en el 2008, se le han dado una importancia distinta a ciertos marcadores de acuerdo a los avances en el conocimiento de las características biológicas de la leucemia para poderlas clasificar como bifenotípicas; está claro que estos ajustes en los criterios diagnósticos dejan fuera a algunas leucemias agudas clasificadas de manera inicial como de linaje mixto con el sistema de puntaje propuesto por Catovsky o con el de el EGIL si las comparamos con la clasificación propuesta por la OMS en el 2008, teniéndose entonces una marcada reducción en prevalencia de las LLM, del 20% inicial, con los criterios del EGIL del 2% a 5% y más recientemente de acuerdo a los criterios de la OMS solo el 1.6% tomando en cuenta todas las leucemias agudas y grupos de edad (Tabla 6).

**Tabla 6. Análisis de la frecuencia de LLM de acuerdo a EGIL y LLM de acuerdo a la OMS.**

| <i>Estudio</i>            | <b>Total número de casos LA</b> | <b>Casos de LLM – EGIL</b> | <b>Casos de LLM – OMS 2008 (Prevalencia%)</b> | <b>Pediátrico/Adultos Ambos</b> |
|---------------------------|---------------------------------|----------------------------|---|---------------------------------|
| <i>Killick et al.[37]</i> | 693                             | 25                         | 18 (2.6%)                                     | Ambos                           |
| <i>Legrand et al.[38]</i> | 287                             | 23                         | 7 (2.4)                                       | Adultos                         |
| <i>Weir et al.[12]</i>    | 1477                            | 19                         | 13 (0.9%)                                     | Ambos                           |
| <i>Xu et al.[39]</i>      | 452                             | 21                         | 10 (2.2)                                      | Ambos                           |
| <i>Owaidah et al.[36]</i> | 676                             | 23                         | 7 (1.0)                                       | Ambos                           |
| <i>Rubnitz et al.[40]</i> | 1855                            | 35                         | 19 (1.0)                                      | Pediátrico                      |
| <i>Lee et al.[41]</i>     | 1554                            | 43                         | 34 (2.2)                                      | Adultos                         |
| <i>Al-Seraihy[35]</i>     | 633                             | 24                         | 11 (1.7)                                      | Pediátrico                      |
| <b>TOTAL</b>              | 7627                            | 213                        | 119 (1.6)                                     |                                 |

LA= Leucemia aguda

LLM= Leucemia de linaje mixto

Las manifestaciones clínicas en la LLM son usualmente debidas a la falla medular que ocasiona, similar a otras leucemias agudas que incluyen fatiga, infecciones y hemorragias. La cuenta total de leucocitos es alto y la mayoría de los casos tienen un número significativo circulante de blastos[31].

Hasta la fecha existe dificultad para la evaluación del pronóstico y desenlace de los pacientes con este tipo de leucemia. Algunos estudios tratan de comparar el pronóstico de las LB con controles de LLA y LMA; todos estos estudios tanto en la edad pediátrica como en adultos reportaron una supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global menor para la leucemia bifenotípica[37-40]. Los casos de LB en la edad pediátrica parecen tener un mejor pronóstico comparado con LB en adultos[37].

Algunos estudios hacen un intento por correlacionar el inmunofenotipo con el pronóstico de los pacientes con LB; en un estudio pediátrico se encontró que no había diferencia en la supervivencia entre los casos de LB B/mieloide y LB T/mieloide[40]. Sin embargo en otro estudio de pacientes adultos cuando se evalúa la supervivencia de acuerdo al inmunofenotipo, se encontró en el análisis multivariado que los casos de LB T/mieloide tienen un peor pronóstico cuando se compara con el resto de los casos, además se encontró como factor de mal pronóstico la expresión de CD19 y CD14[41]. La MPO no es un factor pronóstico en este tipo de leucemias agudas[42].

Respecto a las anomalías genéticas más frecuentemente reportadas en este tipo de leucemias agudas, un estudio no encontró correlación entre la supervivencia global y la presencia del cromosoma Philadelphia[41]. Sin embargo en otros dos estudios reportaron una mejor supervivencia global en los pacientes con LLM sin cromosoma Philadelphia[37, 39]; no existe diferencia en la supervivencia global cuando se compara LLA con Ph+ y LB con Ph+, además el pronóstico de las LB con Ph+ es similar a la LLA Ph+[37].

Al momento no existe una terapia establecida para tratar las leucemias agudas de linaje mixto, por lo que se han propuesto diferentes estrategias terapéuticas con algunas controversias. En primer lugar no está bien establecido si la terapia de inducción que debe de recibir el paciente con LLM debe ser con drogas con acción para leucemia mieloide o linfóide. En un estudio pediátrico se emplearon drogas tanto con acción linfóide como mieloide en la inducción[35, 43]; en otro estudio de igual forma se emplearon drogas con acción contra LLA y LMA, se

reportó una elevada tasa de muerte temprana, sin embargo cabe mencionar que muchos pacientes eran adultos con Ph+. Por lo que la recomendación es que en la inducción se deben incluir cualquiera de las dos drogas contra blastos linfoides o mieloides y regímenes específicos se deben determinar de acuerdo a resultados de ensayos clínicos. A este respecto, un estudio pediátrico con LB mostró tasas más altas de remisión completa empleando drogas con acción linfoide que con acción mieloide, además los pacientes que fallaron a la inducción empleando drogas con acción mieloide, alcanzaron remisión completa cuando de re-indujeron con drogas con acción linfoide[35, 40].

## **Justificación.**

La medicina es una ciencia en constante cambio debido a los grandes avances científicos y tecnológicos que se emplean cada día en el diagnóstico de muchas enfermedades. La leucemia aguda es un enfermedad con un curso mortal en los primeros meses al diagnóstico hasta hace un par de décadas, esto debido a que en años recientes se ha modificado el pronóstico de esta enfermedad al adquirir un mayor conocimiento en su biología molecular lo que ha permitido intensificar o disminuir el tipo y dosis de medicamentos antineoplásicos, dicho en otras palabras, se ha podido individualizar el tratamiento de acuerdo a las características de la enfermedad y del paciente.

En los niños la leucemia aguda linfoblástica es por mucho la más frecuente ocupando un 80% de todos los casos, seguida de la mieloblástica y por último la bifenotípica, esta última ocupando solamente un 3% a 5% de todos los casos.

El diagnóstico, pronóstico y tratamiento están bien estudiados y establecidos por diferentes grupos Pediátricos a nivel mundial, se han realizado múltiples ensayos clínicos aleatorizados empleando diferentes criterios pronósticos y tratamientos en base a estos reportando una sobrevida libre de enfermedad a cinco años del 80% hasta el 90% para la leucemia aguda linfoblástica y de 60% a 70% en la mieloblástica. Sin embargo no es así para el caso de la leucemia linaje mixto, en la que por su baja frecuencia y heterogeneidad tanto en la edad adulta como en la pediátrica se han cuestionado y propuesto diferentes criterios diagnósticos, pronósticos y terapéuticos. Para fines del presente estudio nos referiremos como sinónimos a la leucemia aguda bifenotípica o de linaje mixto.

## **Planteamiento del Problema.**

En la última Clasificación de la OMS sobre Tumores de Tejidos Hematopoyéticos y Linfoides, hace referencia sobre las leucemias agudas de linaje mixto y propone una clasificación sencilla para leucemias agudas bifenotípicas basándose en marcadores específicos de linaje; esta clasificación es más estricta que el sistema de puntaje propuesto por el EGIL, es por esto que algunos grupos se han dado a la tarea de hacer una reclasificación sobre sus casos de leucemia aguda bifenotípica utilizando el sistema de clasificación propuesto por la OMS, obteniendo como resultado una menor cantidad de casos de leucemia aguda bifenotípica; el tratamiento óptimo también es un tema muy controvertido debido a que no existen estudios clínicos aleatorizados con un buen número de sujetos de estudio que permita dar una recomendación; en revisiones recientes se ha podido demostrar que las tasas de remisión completa mayores se alcanzan cuando se emplean drogas con actividad linfoblástica comparada cuando se emplean drogas con actividad mieloide. Por otra parte algunos grupos en base a estas observaciones y la heterogeneidad de la enfermedad, recomiendan emplear durante la fase de inducción e intensificación drogas con actividad linfoide como mieloide.

En nuestro centro no se tienen reportes sobre el desenlace de los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda bifenotípica, es por eso que nos surgió la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la presentación clínica y desenlace de los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda bifenotípica o de linaje mixto?

## Objetivos.

- Objetivo principal:
  - Conocer la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda bifenotípica o de linaje mixto.
  
- Objetivos específicos:
  - Conocer la forma de presentación clínica y características biológicas de la leucemia bifenotípica o de linaje mixto.
  - Conocer la prevalencia global de leucemia aguda bifenotípica o de linaje mixto.
  - Conocer la clasificación morfológica en base a la FAB de las leucemias agudas bifenotípicas o de linaje mixto.
  - Conocer las variaciones en la incidencia global de la leucemia aguda bifenotípica o de linaje mixto al utilizar la clasificación del EGIL y de la OMS.
  - Conocer la tasa de remisión completa y remisión parcial alcanzada en los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda bifenotípica o de linaje mixto tratados en nuestro centro con diferentes protocolos de quimioterapia.
  - Conocer la duración de la remisión hematológica alcanzada en los pacientes tratados con diferentes protocolos para leucemia aguda bifenotípica o de linaje mixto.
  - Conocer las principales causas de morbilidad y mortalidad de los pacientes con leucemia aguda bifenotípica o de linaje mixto durante las diferentes fases de tratamiento de quimioterapia.
  - Realizar análisis multivariado de las características clínicas, genéticas e inmunofenotípicas de las leucemias aguda bifenotípica o de linaje mixto.

## **Hipótesis alterna.**

La supervivencia libre de enfermedad y global a cinco años de los pacientes con leucemia aguda bifenotípica o de linaje mixto es mayor al 70%.

## **Hipótesis nula.**

La supervivencia libre de enfermedad y global a cinco años de los pacientes con leucemia aguda bifenotípica o de linaje mixto es menor al 70%.

## **Material y métodos.**

- **Tipo de estudio:** estudio longitudinal, prolectivo y descriptivo.
- **Variables de estudio:** edad, cifra de leucitos al diagnóstico, inmunofenotipo, respuesta completa al tratamiento, respuesta parcial al tratamiento, falla terapéutica, progresión de la enfermedad, infiltración extramedular, infiltración a sistema nervioso central, recaída hematológica, periodo libre de enfermedad, sobrevida global, sobrevida libre de eventos.
- **Lugar de estudio:** servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del CMN “La Raza”.
- **Periodo de estudio:** del 01 de Enero del 2007 al 31 de Diciembre del 2014.
- **Población de estudio:** pacientes de 0 a 15 años 6 meses de edad registrados con el diagnóstico de leucemia aguda bifenotípica o linaje mixto.
- **Análisis de datos:** software hoja de cálculo Excel, procesador de datos Word, programa estadístico SPSS V.20. Curva de supervivencia por Kaplan-Meier, variables cualitativas por prueba exacta de Fisher.
- **Tamaño de la muestra:** no se requiere debido a que el universo lo constituyen todos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda bifenotípica o linaje mixto y no se realizaron inferencias de un universo.
- **Tipo de muestreo:** Consecutivo.

- **Descripción General del Estudio:** Se realizó la búsqueda de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Bifenotípica en las fuentes primarias (anexo 1) del servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General CMN “La Raza”. Cuando las fuentes primarias no tuvieron los datos reuerridos, se consultó los expedientes clínicos tanto impresos como electrónicos. Los datos clínicos que se recabaron fueron: nombre, número de seguridad social, género, edad en meses, fecha de diagnóstico, clasificación de la FAB, inmunofenotipo, histoquímicas, valores iniciales de la citometría hemática al diagnóstico, datos clínicos, y/o de imagen y/o de laboratorio de infiltración extramedular, cariotipo, datos de biología molecular, fecha de inicio de tratamiento, tipo de quimioterapia que recibió, fecha de remisión completa, fecha de recaída, fecha de última consulta, tipo de profilaxis a SNC, fecha de suspensión electiva de quimioterapia, comorbilidades durante la terapia, causa de muerte; los datos se registraron en la hoja de recolección de datos (anexo 2).

## **Aspectos éticos.**

El presente trabajo de investigación fue un estudio observacional y la maniobra no se asigna directamente por el investigador ya que es parte del tratamiento actualmente establecido en el servicio para el cual ya se firmó una carta de consentimiento informado previo al inicio del mismo. Se guardará la confidencialidad de la información.

El trabajo de investigación se presentará ante el comité local de investigación de la UMAE Hospital General CMN “La Raza” para lograr obtener el número de registro correspondiente.

## **Recursos, financiamiento y factibilidad.**

El presente estudio de investigación es factible debido a que el servicio de Hematología Pediátrica cuenta con recursos humanos altamente calificados para el diagnóstico y tratamiento de pacientes en la edad pediátrica con Leucemia Aguda, por otra parte debido al tipo y diseño de estudio que se plantea no requiere financiamiento externo.

## **Aspectos de Bioseguridad.**

Durante el presente trabajo de investigación no se manipulan muestras biológicas ni tampoco se tiene contacto directo con el paciente debido a que es un estudio retrospectivo observacional obteniéndose los datos en las fuentes primarias de información del servicio.

## **Conflictos de Interés.**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés con el presente trabajo de investigación.

## Resultados.

De Enero 2007 a Diciembre del 2014 de un total de 422 casos de leucemia aguda, se identificaron trece casos con diagnóstico de Leucemia de Linaje Mixto correspondiendo solo el 3% de todos los casos; cinco fueron hombres y ocho mujeres. La edad promedio al diagnóstico fue de cinco años, el grupo de edad con mayor número de casos fue el de lactantes, el de menos casos fue el de los adolescentes con tres. La cuenta de leucocitos promedio al diagnóstico fue de  $143.768 \times 10^9/L$  con un rango de  $1.3 \times 10^9/L$  a  $516.43 \times 10^9/L$ , en 10 casos se observaron blastos en sangre periférica y en un caso a nivel de líquido cefalorraquídeo (Tabla 1).

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS AL DIAGNÓSTICO DE LOS CASOS CON LLM.**

| CASO | Género | Edad<br>(año/meses) | Leucocitos<br>( $\times 10^9/L$ ) | Blastos en<br>SP | Blastos en<br>LCR |
|------|--------|---------------------|-----------------------------------|------------------|-------------------|
| 1    | Hombre | 1/8                 | 33.54                             | -                | -                 |
| 2    | Hombre | 8/10                | 508.65                            | +                | -                 |
| 3    | Hombre | 13/0                | 365.00                            | +                | -                 |
| 4    | Mujer  | 10/1                | 70.49                             | +                | -                 |
| 5    | Mujer  | 11/0                | 1.3                               | +                | +                 |
| 6    | Mujer  | 2/5                 | 264.00                            | +                | -                 |
| 7    | Mujer  | 0/2                 | 516.43                            | +                | -                 |
| 8    | Mujer  | 3/4                 | 47.21                             | +                | -                 |
| 9    | Mujer  | 2/7                 | 14.92                             | +                | -                 |
| 10   | Mujer  | 2/0                 | 5.420                             | +                | -                 |
| 11   | Hombre | 2/6                 | 33.49                             | +                | -                 |
| 12   | Mujer  | 5/1                 | 4.340                             | -                | -                 |
| 13   | Hombre | 4/0                 | 4.20                              | -                | -                 |

*SP=SANGRE PERIFÉRICA                      LCR=LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO*

Las manifestaciones clínicas de infiltración leucémica fueron hepatomegalia en todos los casos, esplenomegalia en doce casos y adenomegalias en seis casos; por estudios de imagen se identificaron como datos de infiltración leucémica nefromegalia en cuatro casos y a nivel testicular un caso (Tabla 2).

**TABLA 2. MANIFESTACIONES DE ACTIVIDAD LEUCÉMICA AL DIAGNÓSTICO.**

| CASO | <i>Clínicas</i> |                |               | <i>Estudios de Imagen</i> |            |
|------|-----------------|----------------|---------------|---------------------------|------------|
|      | Hepatomegalia   | Esplenomegalia | Adenomegalias | Nefromegalia              | Testículos |
| 1    | +               | +              | +             | -                         | -          |
| 2    | +               | +              | +             | +                         | +          |
| 3    | +               | -              | +             | -                         | -          |
| 4    | +               | +              | -             | +                         | -          |
| 5    | +               | +              | +             | +                         | -          |
| 6    | +               | +              | -             | -                         | -          |
| 7    | +               | +              | -             | +                         | -          |
| 8    | +               | +              | -             | -                         | -          |
| 9    | +               | +              | -             | -                         | -          |
| 10   | +               | +              | +             | -                         | -          |
| 11   | +               | +              | -             | -                         | -          |
| 12   | +               | +              | -             | -                         | -          |
| 13   | +               | +              | +             | -                         | -          |

De acuerdo al sistema de puntaje propuesto por el grupo EGIL se identificaron diez casos con LLM B+M, dos casos con LLM T+M y un caso de LLM B+T. Un caso al diagnóstico no cumplía con el puntaje necesario para diagnóstico de LLM, dos casos al diagnóstico tuvieron inmunofenotipo para leucemia aguda linfoblástica y mieloblástica respectivamente, ambos casos tuvieron recaída temprana con inmunofenotipo de LLM (Tabla 3). De acuerdo al sistema de puntaje propuesto por la OMS solo cumplen el puntaje necesario para LLM siete casos correspondiendo solo al 1.6% de todos los casos de leucemia aguda. Un paciente al diagnóstico cumplió con criterios de LLM de acuerdo a la OMS, sin embargo no cumplió el puntaje de acuerdo al grupo del EGIL. Siete pacientes cumplieron el diagnóstico de LLM con el sistema de puntaje de EGIL y de la OMS (Tabla 3).

**Tabla 3. Inmunofenotipo\* y Citoquímica presentes en los casos de LLM.**

| Caso                         | Linfoide B           | Linfoide T        | Linfoides Comunes | Mieloides             | Histoquímica (MPO) | EGIL | OMS | Tipo  |
|------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|--------------------|------|-----|-------|
| <b>1</b><br><i>(Inicial)</i> | 79, IgMc, 22, 19, 20 | -                 | 10, Tdt           | 14, 64                | -                  | No   | Si  | B + M |
| <i>(Recaída)</i>             | 79, 22, 19, 20       | -                 | 10, Tdt           | 13, 117,              | +                  | Si   | Si  |       |
| <b>2</b>                     | 79, IgMc, 22, 19, 20 | 7                 | Tdt               | anti-MPO, 13, 33, 14, | +                  | Si   | Si  | B + M |
| <b>3</b>                     | 79, 19, 20           | -                 | -                 | anti-MPO, 13, 14      | +                  | Si   | Si  | B + M |
| <b>4</b><br><i>(Inicial)</i> | 79, 22, 19, 20       | 5                 | 10, Tdt           | 15                    | -                  | No   | No  | LLA   |
| <i>(Recaída)</i>             | 79, IgMc, 19, 20     | -                 | 10, Tdt           | 13, 14, 15            | -                  | Si   | No  | B + M |
| <b>5</b><br><i>(Inicial)</i> | -                    | 5                 | -                 | anti-MPO, 33          | +                  | No   | No  | LMA   |
| <i>(Recaída)</i>             | -                    | 2, 5, 7           | -                 | anti-MPO, 33          | +                  | Si   | Si  | T + M |
| <b>6</b>                     | 20                   | 3, 5              | -                 | anti-MPO, 13, 15, 64  | +                  | Si   | Si  | T + M |
| <b>7</b>                     | 79, 22, 19, 20       | -                 | Tdt               | 13, 14, 15            | -                  | Si   | No  | B + M |
| <b>8</b>                     | 79, 22               | -                 | -                 | 13, 117, 14           | -                  | Si   | No  | B + M |
| <b>9</b>                     | 79, 22, 19, 20       | 2, 7, 1a          | Tdt               | 13, 33, 14            | -                  | Si   | No  | B + M |
| <b>10</b>                    | 79, 22, 19, 20       | -                 | -                 | 13, 14, 15            | -                  | Si   | No  | B + M |
| <b>11</b>                    | 79, 22, 20           | anti-TCR, 2, 5, 7 | 10                | -                     | -                  | Si   | No  | B + T |
| <b>12</b>                    | 79, 22, 19           | -                 | Tdt               | 13, 14, 15            | +                  | Si   | Si  | B + M |
| <b>13</b>                    | 79, 22, 19, 20       | 5,                | 10                | anti-MPO, 13, 33      | +                  | Si   | Si  | B + M |

\*Expresado como cluster de diferenciación (CD)

En seis casos se logró recuperar el cariotipo de los cuales dos son anormales y en un caso se realizó biología molecular (Tabla 4).

| <b>Caso</b> | <b>Tipo</b> | <b>Cariotipo</b>           | <b>Biología Molecular</b> |
|-------------|-------------|----------------------------|---------------------------|
| <b>1</b>    | B + M       | 46, XY [10]                | -                         |
| <b>2</b>    | B + M       | 46, XY [10]                | -                         |
| <b>3</b>    | B + M       | 46, XY, t(9;22)(q34;q11)   | BCR-ABL, 900 000 copias   |
| <b>5</b>    | T + M       | 46, XX [10]                | -                         |
| <b>10</b>   | B + M       | 46, XX [20]                | -                         |
| <b>11</b>   | B + T       | 46, XY [10], -34, -44 [10] | -                         |

La morfología linfoide fue la más observada en los casos de LLM, en cinco casos se observaron blastos de apariencia linfoide y mieloide, solo en dos casos los blastos fueron de aspecto mieloide. La terapia para leucemias linfoides se aplicó en cuatro casos los cuales todos alcanzaron remisión; en siete casos se aplicó como terapia inicial drogas para leucemias mieloides de los cuales seis alcanzaron remisión completa. En un caso se empleó terapia que incluía drogas para leucemia mieloide y linfoide alanzando remisión; solo un caso no aceptó terapia inicial. El único caso que no alcanzó remisión persistió con actividad leucémica y murió (Tabla 5).

De los tres casos que tuvieron recaída dos fueron temprana y una tardía; los tres recibieron reinducción a la remisión con drogas para leucemia mieloide alcanzando la segunda remisión en dos casos, el tercero persiste con actividad y muere. Los casos que se encuentran vivos cuatro están en tratamiento con drogas empleadas para leucemia mieloide y cuatro en vigilancia (Tabla 5).

**Tabla 5. Tratamiento empleado en los casos de LLM.**

| Caso | Morfología        | Terapia inicial     | Remisión | Recaída | Segunda Terapia | Segunda Remisión | Estado                | Supervivencia (años) |
|------|-------------------|---------------------|----------|---------|-----------------|------------------|-----------------------|----------------------|
| 1    | Linfoide          | Linfoide + Mieloide | SI       | Si      | Mieloide        | Si               | Vivo*                 | 1.4                  |
| 2    | Linfoide          | Mieloide            | SI       | -       | -               | -                | Vivo*                 | 0.9                  |
| 3    | Linfoide/Mieloide | Mieloide            | SI       | -       | -               | -                | Vivo*                 | 0.7                  |
| 4    | Linfoide          | Linfoide            | SI       | Si      | Mieloide        | Si               | Muerte por actividad  | 1.5                  |
| 5    | Linfoide/Mieloide | Mieloide            | SI       | -       | -               | -                | Vivo*                 | 0.7                  |
| 6    | Mieloide          | No acepta terapia   | No       | -       | -               | -                | Muere por actividad   | 0.08                 |
| 7    | Mieloide          | Mieloide            | No       | -       | -               | -                | Muere por actividad   | 0.87                 |
| 8    | Linfoide/Mieloide | Mieloide            | Si       | -       | -               | -                | Muere durante terapia | 0.5                  |
| 9    | Linfoide/Mieloide | Mieloide            | Si       | -       | -               | -                | Vivo**                | 2.6                  |
| 10   | Linfoide/Mieloide | Mieloide            | Si       | -       | -               | -                | Vivo**                | 4.4                  |
| 11   | Linfoide          | Linfoide            | Si       | -       | -               | -                | Vivo**                | 4.6                  |
| 12   | Linfoide          | Linfoide            | Si       | Si      | Mieloide        | No               | Muere por actividad   | 2.1                  |
| 13   | Linfoide          | Linfoide            | Si       | -       | -               | -                | Vivo**                | 8.3                  |

\*En tratamiento      \*\*En vigilancia

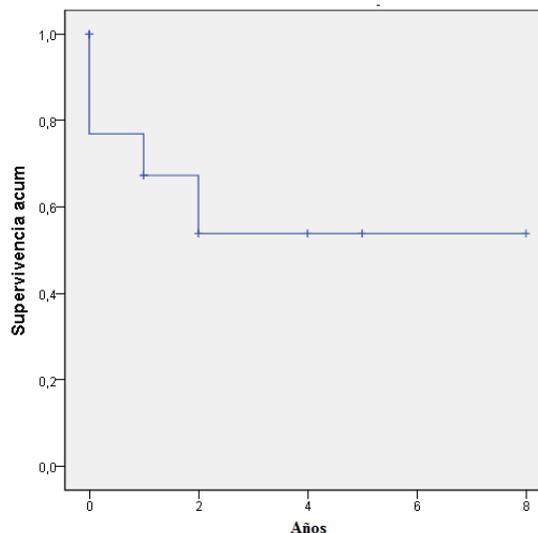
Los principales sistemas donde se observó efectos adversos por la terapia fue a nivel hematológico e infeccioso (100%) presentándose una defunción por hemorragia pulmonar secundario a trombocitopenia grave, en tres casos choque séptico. En segundo lugar toxicidad a nivel gastrointestinal (91%), presentándose en la mayoría de los casos colón neutropénico, dos casos con pancreatitis Balthazar E, causando la de defunción de un caso. Por ultimo la toxicidad Renal se presentó en 15.3% de los casos, dos desarrollaron síndrome de lisis tumoral ameritando terapia sustitua de la función renal (hemodiálisis) y un caso de estos desarrolló hipertensión arterial. La toxicidad neurológica se presentó en dos casos con crisis convulsivas. (Tabla 6).

**TABLA 6. EFECTOS ADVERSOS SECUNDARIOS A QUIMIOTERAPIA.**

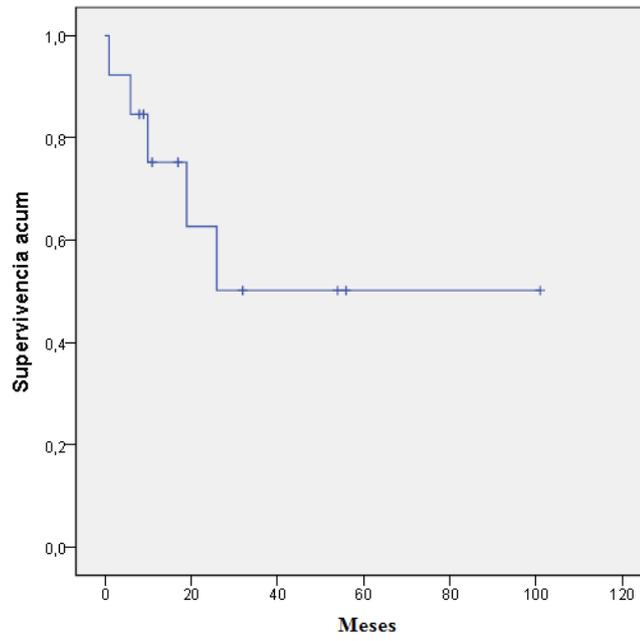
| CASOS | Hematológicos | Gastrointestinales | Renales | Neurológicos | Infecciosos |
|-------|---------------|--------------------|---------|--------------|-------------|
| 1     | +             | 0                  | 0       | +            | +           |
| 2     | +             | +                  | +       | 0            | +           |
| 3     | +             | +                  | 0       | 0            | +           |
| 4     | +             | +                  | 0       | 0            | +           |
| 5     | +             | +                  | 0       | 0            | +           |
| 7     | +*            | +                  | +       | 0            | +           |
| 8     | +             | +**                | 0       | 0            | +           |
| 9     | +             | +                  | 0       | 0            | +           |
| 10    | +             | +                  | 0       | 0            | +           |
| 11    | +             | +                  | 0       | 0            | +           |
| 12    | +             | +                  | 0       | 0            | +           |
| 13    | +             | +                  | 0       | 0            | +           |

*Causas de defunción \*Hemorragia Pulmonar, \*\*Complicaciones Pancreatitis*

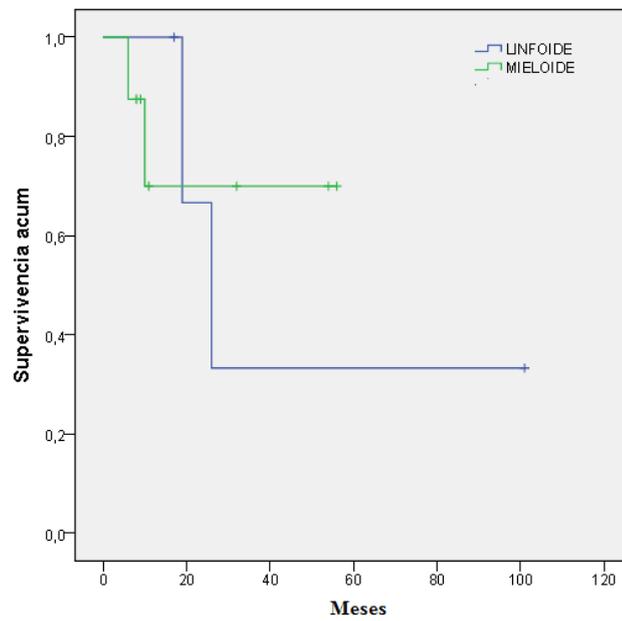
El análisis de supervivencia se realizó con el método de Kaplan-Meier. La supervivencia global para leucemia de linaje mixto fue de 58% a 7 años (gráfica 1y2). Cuando se compara el impacto del tipo de terapia empleado, sobre la supervivencia global, existe una diferencia a favor de la terapia mieloide, diferencia que es estadísticamente significativa ( $p=0.00098$ ), en la grafica 3 se muestra dicha comparación. La supervivencia libre de enfermedad a 100 meses fue de 59% (grafica 4).



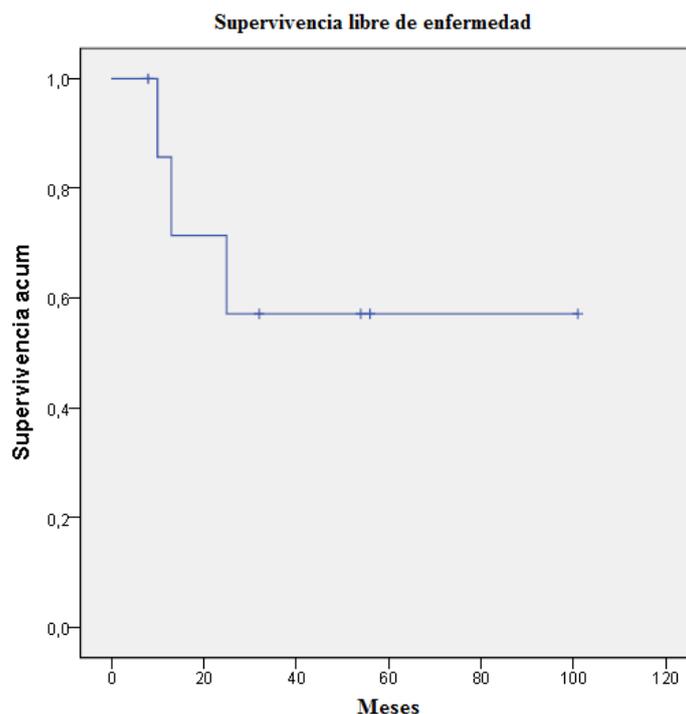
*Gráfica 1. Supervivencia global en años de pacientes con LLM.*



Gráfica 2. Supervivencia global en meses de pacientes con LLM.



Gráfica 3. Comparación de la supervivencia global en meses entre las diferentes terapias.



*Gráfica 4. Supervivencia libre de enfermedad en meses de los casos con leucemia de linaje mixto.*

## **Discusión.**

La leucemia de linaje mixto es una rara entidad que debe ser distinguida de todas las demás leucemia agudas que expresan antígenos mieloides y linfoides asociados.

Debido a que en los últimos años se han establecido criterios diagnósticos más rigurosos para identificar a las leucemias de linaje mixto, existe una mayor consistencia en la incidencia reportada (2-5%) comparada con la descrita inicialmente (20%).

En nuestro estudio la prevalencia de los casos con diagnóstico de leucemia de linaje mixto fue del 3% de todos los casos de leucemia aguda reportados en un periodo de 7 años,. Al aplicar el sistema de puntaje propuesto por el EGIL la prevalencia baja hasta 2.3% y si aplicamos el algoritmo proupuesto por la OMS esta prevalencia disminuye hasta 1.3%, debido a que los criterios diagnóstico son más rigurosos, lo cual es conconcuenda con lo reportado en los estudios

realizados en pacientes pediátricos por Al-Seraihy *et al.* y Rubnitz *et al.* quienes obtuvieron una incidencia del 3.7% y 1% respectivamente.

La distribución morfológica de nuestros pacientes de acuerdo al puntaje propuesto por el grupo EGIL es similar a la reportada previamente por Rubnitz *et al.* predominando el grupo de pacientes con LLM B+M (76.9%), en segundo lugar las LLM T+M (15.3%) y encontrando únicamente un caso de LLM B+T (7.7%).

Las manifestaciones clínicas en la Leucemia de Linaje mixto son usualmente debidas a la falla medular y a la infiltración leucémica. En nuestro reporte la cuenta de promedio de leucocitos al diagnóstico fue  $143.768 \times 10^9/L$ , lo que concuerda con lo reportado a la literatura a nivel mundial.

No se han reportado alteraciones cromosómicas específicas de las LLM. En el estudio realizado por Killick *et al.* reportan una incidencia de t(9;22) alta (del 28 al 35%), sin embargo estos estudios incluyen a adultos y niños. En el estudio realizado por Al-Seraihy *et al.* que incluye únicamente pediátricos se reporta una incidencia de 3%. En nuestro estudio no se logró recuperar el cariotipo de todos los pacientes, sin embargo se encontró un cariotipo alterado en dos pacientes de seis analizados y solo se recuperó un paciente con estudios de biología molecular en donde se reportó un BCR-ABL positivo.

En la actualidad aun no se ha establecido un tratamiento universal para los pacientes con Leucemia de Linaje Mixto. En su estudio, Rubnitz *et al.* encontró que aquellos pacientes que recibieron terapia de inducción para terapia linfóide alcanzaron remisión completa en mayor proporción en comparación a aquellos pacientes que recibieron terapia mielóide (83% vs 52% respectivamente), observando buena tolerancia y poca mortalidad temprana secundaria a la terapia empleada. Dichos hallazgos fueron similares a los encontrados en nuestro estudio, donde se aplicó terapia de inducción para leucemias linfoides en un 33% de los casos, así como terapia de inducción para leucemias mieloides en un 58% de los pacientes, alcanzando remisión completa en el 100% vs 85% respectivamente. Se aplicó terapia mixta para linfoides y mieloides en un 8.3% de los pacientes, alcanzando remisión completa en un 100%.

En otro estudio Killick *et al.* reporta el tratamiento empleado en 20 pacientes con diagnóstico de leucemia de linaje mixto, cinco recibieron terapia de inducción linfoide, cinco mieloide y diez terapia combinada, reportando remisión completa en únicamente 70% de los casos con una mortalidad temprana hasta del 25%.

La supervivencia global de los pacientes con LLM varía mucho en pacientes adultos y pediátricos; Killick *et al.*, realizó un estudio en donde se compara la supervivencia de pacientes adultos y menores de 15 años, observando una supervivencia mayor en los jóvenes (75% vs 17% a 2 años), y Al-Seraihy *et al* realizó un seguimiento a 4 años reportando una supervivencia de 75.7% y una supervivencia libre de enfermedad de 73.5%. En nuestro reporte encontramos una supervivencia global de 58%, con una supervivencia libre de enfermedad de 59%. La mortalidad reportada fue de 38%.

## **Conclusiones.**

- La supervivencia global de los casos con leucemia de linaje mixto es menor a la reportada a nivel mundial.
- La supervivencia libre de enfermedad de los casos con leucemia de linaje mixto es menor a la reportada a nivel mundial.
- Tanto la terapia mieloide como la linfoide tuvieron buena respuesta a la inducción a la remisión.
- Los casos tratados con terapia linfoide presentaron mayor recaídas.
- El algoritmo propuesto por la OMS para el diagnóstico de leucemia aguda de linaje mixto es más estricto.
- Se requiere realizar estudios de cariotipo y biología molecular para estratificar el riesgo.
- Es necesario ampliar el número de casos para realizar un análisis estadístico adecuado.
- La mortalidad fue mayor que la reportada a nivel mundial.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
 UMAE HOSPITAL GENERAL "GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
 SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**CLÍNICA DE LEUCEMIAS****FICHA DE IDENTIFICACIÓN**

APELLIDO PATERNO: \_\_\_\_\_

APELLIDO MATERNO: \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_

N.S.S. \_\_\_\_\_ CLÍNICA/DELEGACION \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

FECHA DE NACIMIENTO \_\_\_\_\_

DIRECCIÓN \_\_\_\_\_

TELÉFONO \_\_\_\_\_

DIAGNÓSTICO \_\_\_\_\_

INICIO DE TRATAMIENTO \_\_\_\_\_

NOMBRE DEL MÉDICO \_\_\_\_\_

**CODIFICACIÓN DE DATOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE RIESGO**

| ESCALA                               | E.INICIAL | 0 | 1 | 2 | 3 | PUNTAJE |
|--------------------------------------|-----------|---|---|---|---|---------|
| EDAD (años/meses)                    |           |   |   |   |   |         |
| GÉNERO                               |           |   |   |   |   |         |
| HEMOGLOBINA (g/dL)                   |           |   |   |   |   |         |
| LEUCOCITOS<br>(No./mm <sup>3</sup> ) |           |   |   |   |   |         |
| PLAQUETAS                            |           |   |   |   |   |         |
| BLASTOS %                            |           |   |   |   |   |         |
| CLASIFICACION FAB                    |           |   |   |   |   |         |
| HIGADO/BAZO (cm)                     |           |   |   |   |   |         |
| GANGLIOS                             |           |   |   |   |   |         |
| MASA MEDIASTINAL                     |           |   |   |   |   |         |
| INVOLUCRO SNC                        |           |   |   |   |   |         |
| TESTÍCULOS                           |           |   |   |   |   |         |
| RIÑONES                              |           |   |   |   |   |         |
| INMUNOFENOTIPO                       |           |   |   |   |   |         |
| CARIOTIPO                            |           |   |   |   |   |         |
| CITOGENETICA                         |           |   |   |   |   |         |
| HISTOQUIMICAS                        |           |   |   |   |   |         |
| CITOREDUCCIÓN                        |           |   |   |   |   |         |
| INMUNOGLOBULINAS                     |           |   |   |   |   |         |
| DHL                                  |           |   |   |   |   |         |
| PUNTUACIÓN FINAL                     |           |   |   |   |   |         |
| CLASIFICACIÓN DE RIESGO              |           |   |   |   |   |         |

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

NOMBRE: \_\_\_\_\_

NÚMERO DE SEGURIDAD SOCIAL: \_\_\_\_\_

GÉNERO: F \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_

EDAD AL DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_

FECHA DE DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_

CLASIFICACIÓN DE LA FAB: \_\_\_\_\_

INMUNOFENOTIPO:

-EGIL \_\_\_\_\_

-OMS \_\_\_\_\_

HISTOQUÍMICOS: \_\_\_\_\_

CARIOTIPO: \_\_\_\_\_

BIOLOGIA MOLECULAR: \_\_\_\_\_

BIOMETRIA HEMÁTICA AL DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_

DATOS CLÍNICOS DE INFILTRACIÓN:

-IMAGEN \_\_\_\_\_

-LABORATORIO: \_\_\_\_\_

FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO: \_\_\_\_\_

PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA: \_\_\_\_\_

PROFILAXIS A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: \_\_\_\_\_

FECHA DE REMISIÓN COMPLETA: \_\_\_\_\_

FECHA DE RECAÍDA: \_\_\_\_\_

FECHA DE ÚLTIMA CONSULTA: \_\_\_\_\_

FECHA DE SUSPENSIÓN ELECTIVA DE QUIMIOTERAPIA: \_\_\_\_\_

COMORBILIDADES DURANTE LA TERAPIA: \_\_\_\_\_

CAUSA DE MUERTE: \_\_\_\_\_

FECHA DE MUERTE: \_\_\_\_\_

## Referencias.

1. Gale, R.E. and D.C. Linch, *Clonality studies in acute myeloid leukemia*. Leukemia, 1998. **12**(2): p. 117-20.
2. Campana, D. and G. Janosy, *Proliferation of normal and malignant human immature lymphoid cells*. Blood, 1988. **71**(5): p. 1201-10.
3. Pui, C.-H., *Childhood leukemias*. 3rd ed. 2012, Cambridge: Cambridge University Press. p.
4. Greaves, M.F., *Differentiation-linked leukemogenesis in lymphocytes*. Science, 1986. **234**(4777): p. 697-704.
5. Campana, D. and F.G. Behm, *Immunophenotyping of leukemia*. J Immunol Methods, 2000. **243**(1-2): p. 59-75.
6. Pui, C.H., et al., *Myeloid-associated antigen expression lacks prognostic value in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with intensive multiagent chemotherapy*. Blood, 1990. **75**(1): p. 198-202.
7. Uckun, F.M., et al., *Clinical features and treatment outcome of children with myeloid antigen positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group*. Blood, 1997. **90**(1): p. 28-35.
8. Creutzig, U., et al., *Clinical significance of surface antigen expression in children with acute myeloid leukemia: results of study AML-BFM-87*. Blood, 1995. **86**(8): p. 3097-108.
9. Kuerbitz, S.J., et al., *Expression of myeloid-associated and lymphoid-associated cell-surface antigens in acute myeloid leukemia of childhood: a Pediatric Oncology Group study*. J Clin Oncol, 1992. **10**(9): p. 1419-29.
10. Pui, C.H., et al., *Reappraisal of the clinical and biologic significance of myeloid-associated antigen expression in childhood acute lymphoblastic leukemia*. J Clin Oncol, 1998. **16**(12): p. 3768-73.
11. Pui, C.H., et al., *Characterization of childhood acute leukemia with multiple myeloid and lymphoid markers at diagnosis and at relapse*. Blood, 1991. **78**(5): p. 1327-37.
12. Weir, E.G., et al., *Acute bilineal leukemia: a rare disease with poor outcome*. Leukemia, 2007. **21**(11): p. 2264-70.
13. Matutes, E., et al., *Definition of acute biphenotypic leukemia*. Haematologica, 1997. **82**(1): p. 64-6.
14. Hayashi, Y., et al., *Karyotypic patterns in acute mixed lineage leukemia*. Leukemia, 1990. **4**(2): p. 121-6.
15. Bene, M.C., et al., *Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL)*. Leukemia, 1995. **9**(10): p. 1783-6.
16. Bene, M.C., *Biphenotypic, bilineal, ambiguous or mixed lineage: strange leukemias!* Haematologica, 2009. **94**(7): p. 891-3.
17. McGraw, T.P., et al., *Terminal deoxynucleotidyl transferase-positive acute myeloblastic leukemia*. Am J Hematol, 1981. **10**(3): p. 251-8.

18. Scamurra, D.O., et al., *Acute leukemia presenting with myeloid and lymphoid cell markers*. Ann Clin Lab Sci, 1983. **13**(6): p. 496-502.
19. Smith, L.J., et al., *Lineage infidelity in acute leukemia*. Blood, 1983. **61**(6): p. 1138-45.
20. Uckun, F.M., et al., *Biphenotypic leukemic lymphocyte precursors in CD2+CD19+ acute lymphoblastic leukemia and their putative normal counterparts in human fetal hematopoietic tissues*. Blood, 1989. **73**(4): p. 1000-15.
21. Mirro, J., et al., *Acute mixed lineage leukemia: clinicopathologic correlations and prognostic significance*. Blood, 1985. **66**(5): p. 1115-23.
22. Catovsky, D., et al., *A classification of acute leukaemia for the 1990s*. Ann Hematol, 1991. **62**(1): p. 16-21.
23. Bene, M.C., et al., *The reliability and specificity of c-kit for the diagnosis of acute myeloid leukemias and undifferentiated leukemias. The European Group for the Immunological Classification of Leukemias (EGIL)*. Blood, 1998. **92**(2): p. 596-9.
24. Jaffe E, H.N., Stein HVJ, Vardiman JW (eds). and World health Organization., *Pathology and Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. 2nd ed. World Health Organization Classification of Tumours. 2001, Lyon: International Agency for Research on Cancer. 307 p.
25. Bagg, A., *Lineage ambiguity, infidelity, and promiscuity in immunophenotypically complex acute leukemias: genetic and morphologic correlates*. Am J Clin Pathol, 2007. **128**(4): p. 545-8.
26. Valbuena, J.R., et al., *Expression of B cell-specific activator protein/PAX5 in acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22)*. Am J Clin Pathol, 2006. **126**(2): p. 235-40.
27. Chapiro, E., et al., *Expression of T-lineage-affiliated transcripts and TCR rearrangements in acute promyelocytic leukemia: implications for the cellular target of t(15;17)*. Blood, 2006. **108**(10): p. 3484-93.
28. Arber, D.A., K.A. Jenkins, and M.L. Slovak, *CD79 alpha expression in acute myeloid leukemia. High frequency of expression in acute promyelocytic leukemia*. Am J Pathol, 1996. **149**(4): p. 1105-10.
29. Bhargava, P., et al., *CD79a is heterogeneously expressed in neoplastic and normal myeloid precursors and megakaryocytes in an antibody clone-dependent manner*. Am J Clin Pathol, 2007. **128**(2): p. 306-13.
30. Arber, D.A., et al., *Myeloperoxidase immunoreactivity in adult acute lymphoblastic leukemia*. Am J Clin Pathol, 2001. **116**(1): p. 25-33.
31. Borowitz MJ, B.M., Harris NL, Porwit A, Matutes E., *Acute leukemias of ambiguous lineage*. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 2008, Lyon: World Health Organization. 150 - 155.

32. Bennett, J.M., et al., *Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group*. Ann Intern Med, 1985. **103**(4): p. 620-5.
33. Sevilla, D.W., et al., *Hematogones: a review and update*. Leuk Lymphoma, 2010. **51**(1): p. 10-9.
34. Babusikova, O., et al., *Hematogones in acute leukemia during and after therapy*. Leuk Lymphoma, 2008. **49**(10): p. 1935-44.
35. Al-Seraihy, A.S., et al., *Clinical characteristics and outcome of children with biphenotypic acute leukemia*. Haematologica, 2009. **94**(12): p. 1682-90.
36. Owaidah, T.M., et al., *Cytogenetics, molecular and ultrastructural characteristics of biphenotypic acute leukemia identified by the EGIL scoring system*. Leukemia, 2006. **20**(4): p. 620-6.
37. Killick, S., et al., *Outcome of biphenotypic acute leukemia*. Haematologica, 1999. **84**(8): p. 699-706.
38. Legrand, O., et al., *Adult biphenotypic acute leukaemia: an entity with poor prognosis which is related to unfavourable cytogenetics and P-glycoprotein over-expression*. Br J Haematol, 1998. **100**(1): p. 147-55.
39. Xu, X.Q., et al., *Clinical and biological characteristics of adult biphenotypic acute leukemia in comparison with that of acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a case series of a Chinese population*. Haematologica, 2009. **94**(7): p. 919-27.
40. Rubnitz, J.E., et al., *Acute mixed lineage leukemia in children: the experience of St Jude Children's Research Hospital*. Blood, 2009. **113**(21): p. 5083-9.
41. Lee, J.H., et al., *Prognostic implications of the immunophenotype in biphenotypic acute leukemia*. Leuk Lymphoma, 2008. **49**(4): p. 700-9.
42. Zheng, C., et al., *What is the optimal treatment for biphenotypic acute leukemia?* Haematologica, 2009. **94**(12): p. 1778-80; author reply 1780.
43. Pui, C.H., et al., *Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital*. Blood, 2004. **104**(9): p. 2690-6.