

Wendy Marlene González-Salas,
Irma Olarte-Carrillo,
Mario Gutiérrez-Romero,
Efreén Horacio Montaña-Figueroa,
Carlos Martínez-Murillo,
Christian Omar Ramos-Peñañiel

Frecuencia de leucemias agudas en un hospital de referencia

Departamento de Hematología, Hospital General de México,
Secretaría de Salud, Distrito Federal, México

Comunicación con: Wendy Marlene González-Salas
Correo electrónico: wendy_gon@hotmail.com

Resumen

Objetivo: comparar la frecuencia de leucemia aguda en dos periodos de estudio en un hospital de referencia.

Métodos: fueron registrados 250 casos de leucemia aguda por morfología en ambos periodos.

Resultados: de los 250 casos de leucemia aguda, 63 *adversus* 92 correspondieron a leucemia linfocítica aguda y 16 casos *adversus* 92 a leucemia mielocítica aguda (periodos 1990-1992 y 2008-2009, respectivamente). La leucemia linfocítica aguda fue la variante más frecuente (62 *adversus* 38 %) en ambos periodos. La mediana de edad fue de 26 años, en su mayoría del sexo masculino (52 %). Este estudio mostró un incremento significativo del número de admisiones de leucemia aguda en el periodo 2008-2009, con incremento significativo de leucemia promielocítica aguda ($p = 0.001$).

Conclusiones: las leucemias agudas son las principales causas de ingreso, morbilidad y mortalidad en unidades de hematología. La leucemia aguda que se diagnosticó con mayor frecuencia fue la linfocítica aguda, con aumento significativo en el periodo 2008-2009, debido al empleo de nuevos instrumentos diagnósticos como citometría de flujo y biología molecular.

Palabras clave

leucemia
leucemia-linfoma linfoblástico de células precursoras
leucemia mielocítica aguda

Summary

Objective: to compare the frequency of acute leukemia in two periods of study in a reference Hospital at Mexico City.

Methods: it was an observational study. There were registered 250 cases with the morphology diagnostic criterion of acute leukemia.

Results: 63 cases *versus* 92 of acute lymphoid leukemia (ALL) and 16 *versus* 79 acute myeloid leukemia (AML) of 1990-1992 *versus* 2008-2009 respectively was observed; corresponding to 62 % in total of ALL in both periods and 38 % of AML. The ALL was the most frequent variant (62 % *versus* 38 %). The median age was 26 years, male 52 %. It showed a significant increase in the number of admissions in the period of 2008-2009 and acute promyelocytic leukemia also showed an increase ($p = 0.001$).

Conclusions: acute leukemia is the main cause of admission, mortality and morbidity. Our study differs slightly from the literature; the leukemia that diagnostic with major frequency was the acute lymphoid leukemia increasing his number in the period of 2008-2009. The significant rise due to an increase use of new diagnostic tools such as the flow cytometry and molecular biology.

Key words

leukemia
precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma
myeloid leukemia, acute

Introducción

Las leucemias agudas se caracterizan por la proliferación descontrolada de células inmaduras que desplazan la hematopoyesis normal.¹ De forma general se encuentran dentro de las principales causas de morbilidad y mortalidad relacionadas con el cáncer (5.8 del total de defunciones en 2002).² La incidencia

de la leucemia linfocítica aguda se ha incrementado a 30.9 % en un lapso de 40 años.³ En México, el Registro Epidemiológico de Neoplasias Malignas informa por cada 100 000 habitantes de la población general una incidencia anual de leucemias agudas de 2; de leucemia linfocítica aguda de 1.3 y de leucemia mielocítica aguda de 0.7.⁴ Diversas complicaciones han surgido para la realización de registros para las neoplasias hematológicas.

Cuadro I | Clasificación de la leucemia**Clasificación grupo Franco-Américo-Británico**

Morfológica de leucemia linfocítica aguda

- L1-Población homogénea. Células pequeñas, escaso citoplasma, núcleo de cromatina fina, escasos nucléolos
- L2-Población heterogénea. Células con abundante citoplasma. Nucléolos 1 o más, prominentes
- L3-Población homogénea. Células grandes. Nucléolos prominentes. Citoplasma basófilo con vacuolas

Leucemia mieloide aguda

- M0 leucemia mieloblástica aguda sin diferenciación localizada
- M1 leucemia mieloblástica aguda sin maduración
- M2 leucemia mieloblástica aguda con maduración
- M3 leucemia promielocítica aguda con translocación t(15;17)
- M4 leucemia mielomonocítica aguda (LMMA)
- M4 eo leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia en médula ósea
- M5 leucemia monocítica aguda (LMOA)
- M5 a LMOA sin diferenciación (monoblástica)
- M5 b LMOA con diferenciación (monocítica)
- M6 eritroleucemia aguda; precursora de glóbulos rojos
- M7 leucemia megacariocítica aguda

Clasificación Organización Mundial de la Salud (2008)

Leucemia mieloide aguda

- LMA con anomalías genéticas recidivantes
- LMA con t(8;21)(q22;q22), RUNX1-RUNX1T1 (CBFA/ETO)
- LMA con inv(16)(p13;q22) o t(16;16)(p13;q22), CBFβ-MYH11
- Leucemia promielocítica aguda con t(15;17)(q22;q11-12), PML-RARA
- LMA con t(9;11)(p22;q23), MLLT3-MLL
- LMA con t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
- LMA con inv(3)(q21;q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2), RPN1-EVI1
- LMA (megacarioblástico) con t(1;22)(p13;q13), RBM15-MKL1
- LMA con NPM1 mutado
- LMA con CEBPA mutado
- LMA con características relacionadas con la mielodisplasia
- Neoplasia mieloide relacionada con la displasia
- LMA no especificada de otra manera:
 - LMA con diferenciación mínima
 - LMA sin maduración
 - LMA con maduración
- Leucemia aguda mielomonocítica
- Leucemia monoblástica y monocítica aguda
- Leucemia eritroide aguda
- Leucemia megacarioblástica aguda
- Leucemia basofílica aguda
- Panmielosis aguda con mielofibrosis
- Sarcoma mieloide
 - Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down
 - Mielopoyesis anormal transitoria
 - Leucemia mieloide relacionada con el síndrome de Down
- Neoplasia celular dendrítico plasmacitoide blástico

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud ha elaborado el GLOBOCAN 2000; acorde con este registro la incidencia de leucemia aguda en hombres es de 4.9/100 000 habitantes y para las mujeres de 4.0/100 000 habitantes.⁵

Existen diversas limitantes en nuestro país para la realización de un registro adecuado como la falta de reporte de casos en zonas rurales o unidades de tercer nivel, la incorrecta clasificación acorde con el CIE-10 o las limitaciones del seguimiento por cambios a otras instituciones. Países como Argentina han sufrido las mismas limitaciones desarrollando varias propuestas de registros.

El último de estos registros fue el del Grupo Hematológico del Sur, el cual reportó en un periodo de cinco años de un total de 1879 pacientes, 675 casos de leucemias (392 leucemias agudas y 283 leucemias crónicas).⁶

El Hospital General de México es una institución de referencia que atiende principalmente a población del centro de la República Mexicana. Este estudio presenta la frecuencia de las diversas leucemias agudas acorde con la clasificación del grupo FAB (Franco-Américo-Británico)⁷ en el Departamento de Hematología de ese hospital.

Métodos

Con base en los registros médicos y de laboratorio, se realizó un estudio retrospectivo, comparativo y observacional en dos periodos. El primer periodo abarcó de enero de 2008 a diciembre de 2009, y el segundo de enero de 1990 a noviembre de 1992

Para el análisis estadístico se consideraron como variables de estudio la edad de presentación y el subtipo morfológico acorde con la clasificación del grupo FAB (cuadro I).

Se incluyeron todos los pacientes que contaran con el criterio diagnóstico acorde con lo establecido por la FAB. Los pacientes ingresaron al Departamento de Hematología tanto por falla medular como por leucocitosis. Se excluyeron todos los casos en quienes no se registró el subtipo por morfología. Todos los pacientes otorgaron el consentimiento informado de internamiento en nuestra institución.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico con χ^2 para determinar si las variables de estudio mostraron diferencias en los dos periodos de estudio. Se consideró como estadísticamente significativo una $p \geq 0.05$.

Resultados

Se registraron 282 pacientes, 111 del periodo 1990-1992 y 171 del periodo 2008-2009. La mediana de edad fue de 26 años (rango de cinco a 67), con una media de 31 años.

Se excluyeron 32 pacientes por no contar con un resultado definitivo del subtipo de leucemia, del periodo 1990-1992.

En ambos periodos se registraron 250 casos de leucemia aguda, de los cuales 38 % ($n = 95$) correspondió a leucemia mieloide aguda y 62 % ($n = 155$) a leucemia linfóide aguda

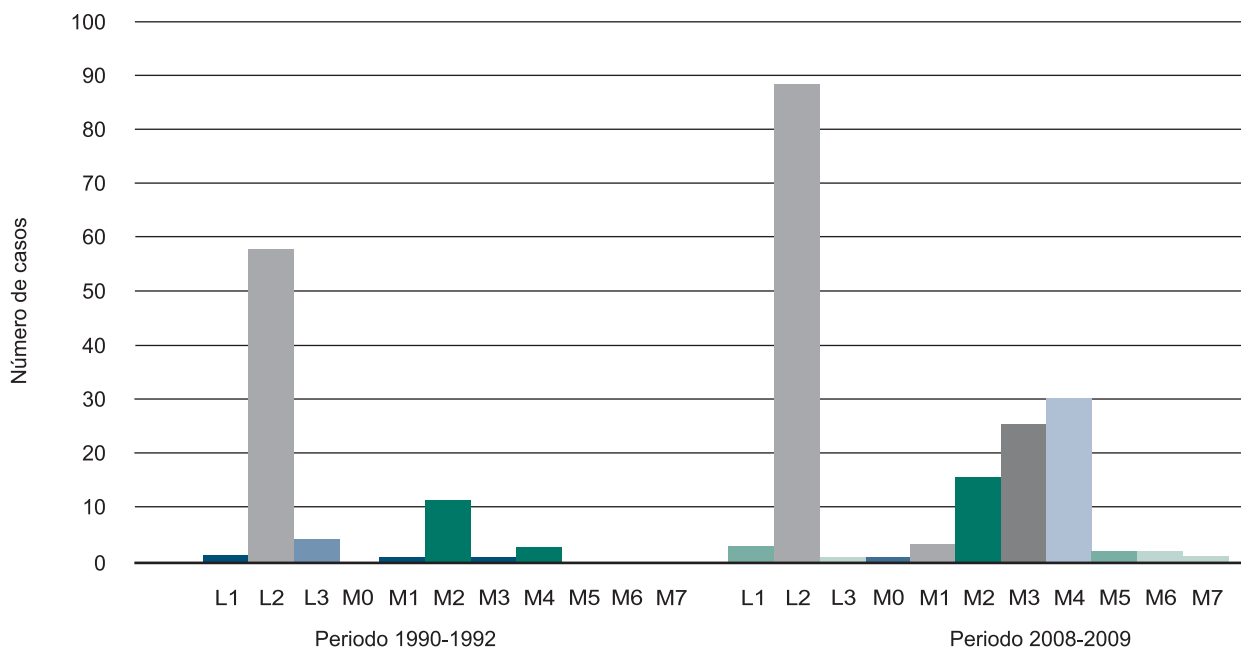


Figura 1 | Frecuencia de las diferentes variantes de leucemias agudas en los periodos de estudio de acuerdo con la clasificación del grupo Franco-Américo-Británico

Cuadro II Características de las variantes de leucemia aguda entre los dos periodos de estudio

	1990-1992	2008-2009	Total	%
Mujeres	42	79	121	48.0
Hombres	37	92	129	52.0
Edad (años)				
0-18	20	32	52	20.8
19-35	44	73	117	46.8
35-59	8	48	56	22.4
> 60	7	18	25	10.0
LLA	63	92	155	62.0
LMA	16	79	95	38.0
LLA-L1	1	3	4	1.6
LLA-L2	58	88	146	58.4
LLA-L3	4	1	5	2.0
LMA-M0	0	1	1	0.4
LMA-M1	1	3	4	1.6
LMA-M2	11	15	26	10.4
LMA-M3	1	25	26	10.4
LMA-M4	3	30	33	13.2
LMA-M5	0	2	2	0.8
LMA-M6	0	2	2	0.8
LMA-M7	0	1	1	0.4

LLA = leucemia linfocítica aguda, LMA = leucemia mielocítica aguda

(figura 1). La mediana de edad fue de 26 años (rango de dos a 86), con predominio del sexo masculino con 52 % ($n = 129$) del total de los casos de 2008-2009.

La frecuencia de las diferentes variantes en los dos periodos de estudio se describe en el cuadro II.

En el análisis de los dos periodos se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el número de pacientes diagnosticados con leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda ($p = 0.000$), a su vez se registró una mayor frecuencia de leucemias agudas diagnosticadas por encima de los 35 años en el periodo 2008-2009 ($p = 0.002$). También existió una diferencia estadísticamente significativa entre el número de pacientes diagnosticados con leucemia promielocítica aguda ($p = 0.001$) y la frecuencia de variables menos frecuentes de leucemia mielocítica aguda como LMA-M6 y LMA-M7 ($p = 0.001$). El resto de las variables de estudio se describen en el cuadro III.

Discusión

La leucemia aguda es la principal causa de ingresos en los departamentos de hematología y conlleva alta morbilidad y

Cuadro III Principales variables clínicas estudiadas y su significado estadístico al comparar los dos periodos de estudio

Leucemia linfocítica aguda	$p < 0.000^*$
Edad mayor de 18 años	$p = 0.306$
Edad < 35 años	$p < 0.002^*$
Edad < 60 años	$p = 0.858$
Leucemia promielocítica aguda	$p < 0.002^*$
Leucemia mielocítica aguda (LMA-M6, LMA-M7)	$p < 0.001^*$

* $p < 0.005$

mortalidad.^{8,9} Acorde con la edad, la leucemia linfocítica aguda es la principal neoplasia en la edad pediátrica y durante la adolescencia el subtipo de leucemia linfocítica aguda LLA-L1 es el más frecuente. En Estados Unidos Xie y colaboradores informaron una incidencia de 36 casos de leucemia linfocítica aguda por cada millón de habitantes en el periodo 1973-1998.¹⁰ Conforme diversos reportes de países en desarrollo, durante los últimos años se ha incrementado a 53.3 por cada millón de habitantes.¹¹

En México, Rodríguez y colaboradores, en un estudio interinstitucional en seis centros hematológicos en la región noreste de México, determinaron una incidencia de 31.85 casos por millón de habitantes en población infantil.¹² En nuestro estudio, la leucemia linfocítica aguda fue la que se diagnosticó con mayor frecuencia, incrementando su número en el periodo 2008-2009, lo que sugiere los cambios en cuanto a la incidencia reportados por otros autores. Diversos informes en Estados Unidos y Europa mencionan que durante la edad adulta la leucemia mielocítica aguda es la leucemia aguda más frecuente, con un pico máximo de presentación por encima de los 60 años.^{10,13} A diferencia de éstos, en nuestro estudio fue la segunda más frecuente, y los subtipos LMA-M4 y LMA-M3 los más comunes. Otro objetivo de este estudio fue evaluar el comportamiento de subtipos específicos de leucemia aguda. Uno de los principales subtipos es la leucemia promielocítica aguda (LPA/LMA-M3). Diversos autores han referido una mayor frecuencia de este subtipo de leucemia mielocítica en población de origen latinoamericano,¹⁴ compartiendo incluso un posible origen común con la población de origen asiático debido a la frecuencia de las diferentes variantes del transcrito de fusión PML/RAR (bcr1,bcr2,bcr3).¹⁵ En nuestra serie, la leucemia promielocítica aguda fue la segunda leucemia mielocítica más frecuente y mostró un incremento significativo en el periodo 2008-2009 (25 *adversus* 1 caso) (figura 1).

Este incremento puede ser secundario a un verdadero incremento de casos o a la implementación de nuevas herramientas diagnósticas como la citogenética y la reacción en cadena de la polimerasa.^{16,17} Otra diferencia significativa es el mayor diagnóstico de otras variantes de leucemia mielocítica

como la eritroleucemia (M6), la leucemia megacarioblástica (M7) o la leucemia mieloide aguda sin diferenciación mieloide (M1), lo que se justifica ya que el diagnóstico se llevó a cabo tanto por los hallazgos por morfología y los diversos marcadores por citometría de flujo (CD61, CD41, glicoforina A, CD13, CD33, etcétera).¹⁸

En conclusión, este estudio presenta la frecuencia de las diferentes variantes de leucemia aguda en nuestro departamento; en los resultados se observa una diferencia significativa entre los diferentes subtipos de leucemia entre los dos periodos de estudio, debido en gran medida al avance en las herra-

mientas diagnósticas (citometría de flujo, análisis de marcadores moleculares).

Actualmente la Organización Mundial de la Salud, en la clasificación de las neoplasias hematológicas¹⁹ emitida en 2008, reconoce nuevos subtipos de leucemias agudas y considera a la citogenética como un nuevo parámetro para la clasificación y el pronóstico de las leucemias mieloides agudas.²⁰ A su vez, en nuestro país es necesaria la realización de un registro nacional que pueda reflejar la situación de la leucemia aguda debido a que aún existe un gran subregistro fuera de los principales centros de diagnóstico y tratamiento.

Referencias

1. Tenen DG. Disruption of differentiation in human cancer. AML shows the way. *Nat Rev Cancer* 2003;3(2):89-201.
2. Tirado-Gómez L, Mohar-Betancourt A. Epidemiología de las neoplasias hematooncológicas. *Cancerología* 2007; (2):109-120.
3. Candelaria M, Luna-Ochoa E, Labardino-Méndez J, Herrera-Aguilar A, Gutiérrez-Hernández O, Serrano-Olvera A. Virus y neoplasmas hematológicos. *Cancerología* 2009;(4):217-225. Disponible en <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1272302647.pdf>
4. Crespo-Solís E. Epidemiología de las leucemias agudas. *Rev Hematología* 2010;11(Supl 1):37-39.
5. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. IARC Cancer Base No. 5. Lyon: IARC; 2001.*
6. Rana RJ. Epidemiología de enfermedades linfó y mieloproliferativas en Argentina meridional. *Hematología* 2003; 7(2):35-39.
7. Zafar MN. FAB classification of acute leukemia. *J Pak Med Assoc* 1992; 42(2):28-29.
8. Burnett A, Wetzler M, Lowenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(5):487-494.
9. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(5):532-543.
10. Xie Y, Davies S, Xiang Y, Leslie R, Ross J. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998). *Cancer* 2003;97(9):2229-2235
11. De Souza-Reis R, de Camargo B, de Oliveira-Santos M, de Oliveira JM, Azavedo-Silva F, Pombo-de Oliveira M. Childhood leukemia incidente in Brazil according to different geographical regions. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56(1):58-64.
12. Rodríguez L, González-Llano O, Mancias C, Pompa T, González G, Sandoval A, et al. Observaciones sobre la incidencia de leucemias en el noreste de México. *Rev Hematol Mex* 2010;11(2):78-81.
13. Matso K, Ito H. Descriptive epidemiology of myeloid leukemia. *Nippon Rinsho* 2009;67(10):1847-1851.
14. Douer D. The epidemiology of acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16(3):357-367.
15. Douer D, Santillana S, Ramezani L, Samanez C, Slovak ML, Lee MS, et al. Acute promyelocytic leukemia in patients originating in Latin America is associated with an increased frequency of the bcr1 subtype of the PML/RAR-alpha fusion gene. *Br J Hematol* 2003;122(4):563-570.
16. Polampalli S, Choughule A, Prabhaskar K, Amare P, Baisane C, Kabre S, et al. Role of RT-PCR and FISH in diagnosis and monitoring of acute promyelocytic leukemia. *Indian J Cancer* 2011;48(1):60-67.
17. Sanz MA, Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(5): 495-503.
18. Górczyca W, Sun ZY, Cronin W, Li X, Mau S, Tugulea S. Immunophenotypic pattern of myeloid populations by flow cytometry analysis. *Methods Cell Biol* 2011;103:221-266.
19. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasm and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117(19):5019-5032.
20. Lin TJ, Smith BD. Prognostically important molecular markers in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Am J Med Sci* 2011;341(5):404-408.