

Instituto de Hematología e Inmunología

FRECUENCIA DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA EN CUBA

Dra. María Teresa Milanés Roldán, Dr. Porfirio Hernández Ramírez, Dra. Eva Svarch Guerschicoff, Lic. Gisela Martínez Antuña y Dr. José M. Ballester Santovenia

RESUMEN

Se realizó el análisis de 1 112 pacientes con LA (leucemias agudas) de todo el país (714 adultos y 398 niños menores de 15 años de edad), 637 (554 adultos y 83 niños) presentaron LMA (leucemia mieloide aguda), y se diagnosticaron 98 casos (72 adultos y 26 niños) con LPM (leucemia promielocítica aguda). La LPM representó el 8,9 % de todos los casos de LA en adultos y el 6,5 % de todos los casos de LA en niños. Su frecuencia en relación con el total de casos de LMA sin límite de edad representó el 15,3 %. Sin embargo, cuando esta frecuencia se analizó por grupos de edades se apreció que en los niños era de 31,3 % mientras que en los adultos fue solo del 13 %. En nuestro estudio se pudo comprobar que de forma similar a lo que ocurre en ciertas regiones geográficas y grupos poblacionales, existe un incremento de la frecuencia de LPM en niños en relación con los datos de la literatura previa. Nuestros resultados destacan la necesidad de considerar por separado este tipo de leucemia en niños y adultos, pues su análisis en un solo grupo podría ocultar variaciones en su frecuencia.

DeCS: LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA/epidemiología; ADULTO; NIÑO; CUBA.

En los últimos años se han realizado diferentes estudios que han permitido profundizar los conocimientos acerca de la leucemia promielocítica (LPM).^{1,2} Esta leucemia constituye el subtipo M₃ en la clasificación FAB de las leucemias mieloides agudas (LMA).³ Es una entidad bien definida por sus peculiares características clínicas, citológicas, inmunofenotípicas y genéticas. Esta variedad se caracteriza por la presencia de promielocitos atípicos en sangre y en médula ósea, que contienen en su citoplasma bastoncillos de Auer en

empalizada, junto a leucopenia, coagulopatía de consumo, fenotipo inmunológico peculiar y un alteración citogenética específica, la t(15/17), con su contrapartida molecular, el gen híbrido PML/RARA, resultante de la fusión del gen PML del cromosoma 15 y el gen RARA del cromosoma 17.⁴

Esta alteración molecular puede detectarse en algunos casos en que no se observe la traslocación t(15; 17) mediante los métodos citogenéticos, por lo que constituye una prueba de gran valor en el

diagnóstico y estudio evolutivo de la LPM. Sin embargo, la citomorfología se mantiene como una prueba diagnóstica esencial en este subtipo de leucemia, y existe un consenso general entre los citomorfólogos de que para los profesionales con experiencia, el diagnóstico microscópico de la LPM es relativamente sencillo y reproducible.

Aunque hasta hace poco se había planteado que la LPM era un subtipo poco común de la LMA,⁵ en estudios recientes se ha demostrado una frecuencia relativamente alta de LPM en ciertas poblaciones y grupos de edades en América Latina, Europa y África, que fluctúa entre el 17 y el 58 % de todos los casos de LMA en niños,⁶⁻¹¹ y entre el 22 y el 27 % en adultos.^{5,7,12-15} En la mayor parte de estos trabajos, el diagnóstico se basó fundamentalmente en el estudio citomorfológico.

Hasta el momento, la frecuencia de este subtipo de leucemia en Cuba no había sido precisada. El objetivo de este trabajo es comunicar su comportamiento en nuestro país y comparar nuestros resultados con los señalados en otros lugares del mundo.

MÉTODOS

En septiembre de 1996 se efectuó en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) una reunión del Grupo para el Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas en Cuba (GETHMAC), donde se analizó la frecuencia de las leucemias agudas en el país, con participación de hematólogos de las provincias. En el análisis se incluyeron 1 112 pacientes diagnosticados de leucemia aguda (LA).

En todos los casos, la inclusión en el estudio estuvo determinada por el diagnóstico citomorfológico realizado en médula ósea y en la extensión de la sangre

periférica. El diagnóstico se realizó de acuerdo con los criterios establecidos por el grupo Franco-Americano-Británico (FAB)³. Todos los casos de LPM estudiados en el IHI fueron diagnosticados acorde con el criterio morfológico y citoquímico de la clasificación FAB³ y confirmados mediante las técnicas moleculares de *Southern Blot* o de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).¹⁶

RESULTADOS

Del total de 1 112 pacientes (714 adultos y 398 niños menores de 15 años de edad) con LA, 637 (554 adultos y 83 niños) eran LMA, y se diagnosticaron 98 casos (72 adultos y 26 niños) con LPM.

Quince de los 20 niños (75 %), y 21 de los 53 adultos (40 %) con LPM diagnosticados citomorfológicamente en hospitales provinciales, fueron remitidos al IHI. Para evaluar la confiabilidad de su diagnóstico morfológico se realizó una evaluación a ciegas de las extensiones del aspirado de médula ósea y de la lámina de sangre periférica por parte de 2 citomorfólogos experimentados, sin conocimiento previo de los casos que confirman el diagnóstico.

En la totalidad de los niños el diagnóstico fue confirmado además mediante métodos citogenéticos, moleculares (*Southern Blot* ó PCR) o por ambos procedimientos. Estos estudios solo pudieron realizarse en 18 pacientes adultos. En 16 (89 %) resultaron positivos, en los 2 restantes el material obtenido fue insuficiente para el diagnóstico, pero tuvieron respuesta al tratamiento con ácido transretinoico (ATRA), en forma semejante a los 3 pacientes en los que no se pudieron hacer estudios citogenéticos o moleculares, lo cual concuerda con el diagnóstico de LPM. Estos datos tomados en su conjunto sugieren que el resto de los casos evaluados

morfológicamente en hospitales provinciales estaban correctamente diagnosticados.

La LPM representó el 8,8 % de los casos de LA, el 10,1 % de todos los casos de LA en adultos y el 6,5 % de todos los casos de LA en niños. Cuando se consideró la frecuencia de la LPM en relación con el total de casos de LMA (frecuencia relativa), sin límite de edad, representó el 15,3 %. Sin embargo, cuando esta frecuencia se analizó por grupos de edades, se apreció que en los niños era de 31,3 %, mientras que en los adultos fue solo del 13 %.

La comparación de nuestros resultados con la frecuencia encontrada en otros países mostró que la cifra obtenida en niños no difirió significativamente de las encontradas en Argentina,¹⁷ Brasil,¹⁰ Venezuela¹⁶ y Sudáfrica,⁸ pero la observada en Nicaragua resultó significativamente mayor.¹¹ Aunque los estudios efectuados en Italia mostraron cifras variables,⁶⁻⁹ ambos indicaron una frecuencia aumentada. Los valores encontrados en el Hospital de Monza no fueron significativamente diferentes de los nuestros, mientras que los del grupo italiano de Hematología Pediátrica y Oncología

TABLA. Frecuencia relativa de la leucemia promielocítica en Cuba y otros países

País	Niños					Adultos				
	LA n	LMA n	LPM n	LPM/LA %	LPM/LMA %	LA n	LMA n	LPM n	LPM/LA %	LPM/LMA %
Italia										
AIEO ⁶		314	54		17,0**					
MONZA ⁷		151	46		30,4					
+ España ⁹						104	24			23,0**
Sudáfrica ⁸	128	43	9	7	21,0					
Estados Unidos										
*LAC-USC ⁷										
Latinos						80	30			37,5**
No-latinos						62	4			6,4
ECLA ⁷										
Latinos						47	11			23,4**
No latinos						229	19			8,3
Latinoamérica										
Argentina ¹⁷		45	13		28,8					
Brasil ¹⁰		43	9		21,0					
México ¹³										
Mexicanos										
mestizos	1 165	219	23	2,0***	10,0**	774	253	58	7,5	23,0**
Nicaragua ¹¹	110	17	10	9,0	58,8*					
+ Perú							399	89		22,0**
Venezuela ¹⁶	82	19	5	6,1	26,3	131	85	24	18,3***	28,2**
Cuba	398	83	26	6,5	31,3	714	554	72	10,1	13,0
Rangos señalados en la literatura previa				0-2 ⁶	3-9 ⁶				6-7 ^{16,18}	5-15 ^{6,7}

LA: leucemia aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; LPM: leucemia promielocítica; AIEOP; Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediátrica; LAC-USC: Los Angeles Country-University of Southern California Medical Center; ECLA: Entire Country of Los Angeles.

+ El grupo de estudio comprende niños y adultos. Los resultados fueron incluidos en adultos, tomando en consideración una mediana de edad para el grupo ≥ 30 años.

Diferencias significativas: comparación con los valores encontrados en Cuba, * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

Las referencias se muestran entre paréntesis.

(AIEOP) fueron menores que los observados en nuestro estudio. La frecuencia encontrada en México¹³ solo excedió ligeramente el límite superior señalado en la literatura previa y consecuentemente fue significativamente menor que la observada en Cuba (tabla).

Por otra parte, la frecuencia encontrada en adultos en nuestra casuística, se encuentra dentro del rango comunicado en la literatura previa a la comunicación de altas frecuencias en determinados grupos poblacionales^{6,7} y fue significativamente menor que la encontrada en México,^{13,14} Perú,¹² Venezuela,¹⁶ España¹⁵ y en latinos residentes en EE.UU. incluidos en 2 investigaciones diferentes.⁸

DISCUSIÓN

Hasta hace poco tiempo, la LPM se consideraba una entidad relativamente rara.⁵ Se señalaba que su frecuencia en adultos constituía el 3,6 % de todas las leucemias,¹⁸ aproximadamente del 6 al 7 % de todas las LA^{16,18} y del 5 al 15 % de los casos de LMA.^{6,7}

En niños, su incidencia fue inicialmente considerada menor que en los adultos, pues se planteaba entre el 3 y el 9 % de los casos de LMA⁶ y entre el 0 y 2 % de todos los casos de LA.⁸ Estudios más frecuentes han demostrado una frecuencia mayor en ciertas regiones geográficas, y particularmente en poblaciones de origen latino.⁷

Nuestros resultados no mostraron una frecuencia elevada cuando la evaluación se hizo sin tener en consideración la edad de los pacientes. Sin embargo, cuando estos se distribuyeron en adultos y niños se pudo comprobar una frecuencia elevada en los niños, mientras que en los adultos se encontró dentro del rango (5 al 15 %) señalado en la literatura previa a la comunicación de altas frecuencias en

algunos grupos poblacionales.^{5,7,12-15} Para esta diferencia entre niños y adultos observada en nuestro estudio no tenemos, hasta este momento, una explicación.

Nuestros resultados destacan la necesidad de considerar por separado este tipo de leucemia en niños y adultos, pues su análisis en un solo grupo podría ocultar un aumento de la frecuencia, tal y como sucedió en nuestra casuística cuando se hizo el análisis sin considerar límites de edad.

Aunque las causas de la frecuencia elevada de LPM en determinadas áreas geográficas y determinados grupos poblacionales se mantiene desconocida, se han sugerido algunos factores que pudieran contribuir, tales como: una predisposición genética, factores nutricionales o ambientales, algunos de los cuales pudieran tener especificidad sobre algunos grupos étnicos, lo que pudiese explicar la distribución geográfica referida.¹² Se ha señalado que la predisposición genética pudiera relacionarse con una mayor tendencia en algunos individuos para la producción de rupturas cromosómicas al nivel de las zonas de los cromosomas 15 y 17 comprometidos en la LPM.⁸

Se ha planteado que la intervención de determinados hábitos dietéticos, alteraciones en el patrón metabólico de la vitamina A o sus derivados y la posibilidad de exposición a determinados agentes carcinogénicos, también pudieran influir en la aparición de este tipo de leucemia. También se ha considerado la posible existencia de factores etiológicos asociados con una susceptibilidad racial,⁷ pero otros estudios no han apoyado esta sugerencia y le han dado mayor importancia a la participación de factores ambientales.¹⁶

Otro aspecto de interés se refiere a los resultados favorables que se han obtenido recientemente en la LPM con el tratamiento

con ATRA, con lo cual se ha podido conseguir un alto porcentaje de remisión completa y de casos con supervivencia prolongada libre de enfermedad, lo que confiere un mejor pronóstico a los pacientes con este tipo de leucemia.¹⁹ En nuestro país, con la introducción de los modernos protocolos terapéuticos, se ha conseguido en la leucemia linfoblástica en edad pediátrica alrededor del 60 % de supervivencia prolongada libre de enfermedad, cuando se evaluaron en

general todos los grupos de riesgo y aproximadamente del 80 % cuando se consideraron solo los casos de buen pronóstico.²⁰ Por lo tanto, la alta frecuencia de LPM encontrada en niños, sería un factor favorable, pues contribuiría a aumentar la posibilidad de curación en niños con LA.

La continuación de los estudios epidemiológicos de la LPM permitirá seguramente profundizar en la evaluación de los posibles factores que pudiesen intervenir en su producción.

SUMMARY

1 112 patients with AL (acute leukemias) from all over the country (714 adults and 398 children under 15) were analyzed. 637 (554 adults and 83 children) had AML (acute myeloid leukemia) and 98 cases (72 adults and 26 children) were diagnosed APL (acute promyelocytic leukemia). The APL accounted for 8.9 % of all the cases of AL in adults and 6.5 % of all the cases of AL in children. Its frequency in relation to the total of cases of AML with no age limit represented 15.3 %. However, when this frequency was analyzed by age group, it was observed that it was 31.3 % in children, whereas in adults it was just 13 %. In our study, it was possible to prove that similarly to what happens in certain geographic regions and population groups, there is an increase of the frequency of APL in children compared with the data found in the previous literature. Our results stress the need to consider by separate this type of leukemia in children and adults, since its analysis in only one group may occult variations in its frequency.

Subject headings: LEUKEMIA, PROMYELOCYTIC, ACUTE/epidemiology; ADULT; CHILD; CUBA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meng-er H, Yu-chen Y, Shu-rong C, Jin-ren C, Jia-Yiang L, Lin Z, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988;72:567-72.
2. Warrell RP. Pathogenesis and management of acute promyelocytic leukemia. *Ann Rev Med* 1996;47:555-65.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, OGrainick HR, et al. Proposal for the classification of the acute leukemias. *Br J Haematol* 1976;33:451-8.
4. Hernández P, Carnot J, Dorticós E, Espinosa E, González A, Hernández E, et al. Tratamiento de la leucemia promielocítica con ácido retinoico. *Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter* 1995;11:33-45.
5. Tallman MS. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia and its potential in other hematologic malignancies. *Semin Hematol* 1994;38-48.
6. Biondi A, Rovelli A, Cantú-Rajoldi A, Fenu S, Basso G, Luciano A, et al. Acute promyelocytic leukemia in children: experience of the Italian Pediatric Hematology and Oncology Group (AIEOP). *Leukemia* 1994;8:1264-8.
7. Douer D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols PW, Watkins KJ, Levine AM. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:308-13.

8. Gilbert RD, Karabus CD, Mills AE. Acute promyelocytic leukemia. A childhood cluster. *Cancer* 1987;59:933-5.
9. Cantú-Rajnoldi A, Biondi A, Jankovic M, Masera G, Rovelli A, Uderzo C, et al. Diagnosis and incidence of acute promyelocytic leukemia (FAB M3 and M3 variant) in childhood. *Blood* 1993;81:2209-10.
10. Loureiro P, Azevedo A, Maia A, Freire AD, Souto F, Bandeira F, et al. Acute myeloid leukemia: presentation of the disease and response to treatment in northeast Brazil. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:439a.
11. Malta Corea A, Pacheco Espinoza C, Cantú Rajnoldi A, Conter V, Lietti G, Masera G, et al. Childhood acute promyelocytic leukemia in Nicaragua. *Ann Oncol* 1993;4:892-4.
12. Otero JC, Santillana S, Fereyros G. High frequency of acute promyelocytic leukemia among latinos with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;88:377.
13. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Delgado-Lamas JL, Mejía-Domínguez AM, Gil-Rondero C, Almaguer-Gaona C. Frecuencia alta de leucemia aguda promielocítica en mestizos mexicanos. Un estudio multicéntrico. Congreso Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología. México, 1998.
14. Ruiz-Argüelles GJ. Promyelocytic leukemia in Mexican mestizos. *Blood* 1997;89:348-9.
15. Tomas JF, Fernández-Rañada JM. About the increased frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos: the experience from a center in Spain. *Blood* 1996;88:2357.
16. Salvo L de, Weir J, Gómez O, Baena ES de, Ramos BV de, Guevara J, et al. Leucemia promielocítica aguda en el occidente de Venezuela. *Sangre* 1989;34:329-31.
17. Armendáriz H, Fynn A, Gómez S, Martínez M, Alba L, Ferrere E, et al. Childhood acute myeloid leukemia in Argentina: a single institution experience. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:325.
18. Jones ME, Saleem A. Acute promyelocytic leukemia: review of literature. *Am J Med* 1978;65:673-7.
19. LoCoco F, Diveiro D, Falini B, Biondi A, Nervi C, Pelicci PG. Genetic diagnosis and molecular monitoring in the management of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999;94:12-22.
20. Svarch E, González A, Vergara B, Campos M, Méndez J, Fernández O. Tratamiento de la leucemia aguda (LLA) en el niño. *Sangre* 1993;38:25-30.

Recibido: 12 de enero del 2000. Aprobado 22 de enero del 2000.

Dra. *María Teresa Milanés Roldán*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléf.: (537)578268. Fax: (537)338979. e-mail: ihidir@hemato.sld.cu