

Instituto de Hematología e Inmunología

Heterogeneidad biológica y clínica de la leucemia linfocítica aguda pediátrica de fenotipo T

Dra. Vianed Marsán Suárez,¹ Lic. Yanelkys Cos Padrón,¹ Dra. Lillian Teresa Fuentes de Armas,² Lic. Bertha Beatriz Socarrás Ferrer,¹ Dra. Miriam Sánchez Segura,¹ Dr. Aramis Núñez Quintana,¹ Dra. Eva Svarch Guerchicoff,¹ Dra. Rosa Lam Díaz,¹ Lic. Lázaro O. del Valle Pérez¹ y Dra. Consuelo Macías Abraham¹

Resumen

Se estudiaron las características biológicas y clínicas de 31 niños con leucemia linfocítica aguda de fenotipo T (LLA-T) en un período de 14 años. El inmunofenotipaje celular se realizó mediante los métodos inmunocitoquímicos (UMICIQ) y de fosfatasa alcalina anti-fosfatasa alcalina (APAAP). Se observó una mayor incidencia (38,5 %) en el grupo de edad entre 2-5 años. Los niños varones blancos fueron los más afectados. El 61,3 % de los pacientes mostró leucocitos $<20 \times 10^9/L$ al inicio de la enfermedad. La cifra media de hemoglobina fue de $8,8 \times 10^9/L$. El 71 % mostró linfadenopatías y esplenomegalia. Se encontró masa mediastinal, hepatomegalia y hemorragias en el 32,2 %, 83,9 % y 16,1 %, respectivamente. El 25,8 % mostró infiltración del sistema nervioso central. La clasificación inmunológica reveló un predominio de la variedad de LLA-T tardía (45,2 %), sobre la temprana (29 %) y la cortical (25,8 %). Se diagnosticaron 2 (6,4 %) LLA-T Mi+. Estos resultados demostraron que la LLA-T del niño es una enfermedad clínica y biológicamente heterogénea.

Palabras clave: leucemia linfocítica aguda, fenotipo T.

La leucemia linfocítica aguda (LLA) se caracteriza por una expansión clonal de células precursoras linfocíticas transformadas. Es la neoplasia más frecuente en la infancia y representa hasta el 40 % de los tumores malignos en edad pediátrica, con una incidencia anual de 3-4 casos por cada 100 000 niños.^{1,2}

La LLA de fenotipo T (LLA-T) representa entre el 15 y 20 % del total de LLA.³⁻⁵ Esta variedad se ha asociado frecuentemente con hiperleucocitosis e infiltración del sistema nervioso central (SNC) y mediastínica al inicio de la enfermedad, lo que empeora su pronóstico.^{3,5}

Diferentes estudios han demostrado que la LLA-T es una enfermedad inmunofenotípicamente heterogénea, debido a la expansión de múltiples clones de linfoblastos en distintos estadios de maduración.⁴⁻⁸

El objetivo de nuestro trabajo fue analizar el inmunofenotipo (IF) de las células leucémicas de un grupo de niños con LLA-T y su posible asociación con las características clínicas de presentación.

Métodos

Se estudiaron 31 pacientes con LLA-T, 19 del sexo masculino y 12 del femenino, con una edad promedio de 7,9 años y un rango de 8 meses-16 años, diagnosticados en el Instituto de Hematología e Inmunología en el período comprendido desde 1989 hasta el 2003.

El inmunofenotipaje celular (IFC) de muestras procedentes de médula ósea o sangre periférica se realizó mediante los métodos ultramicroinmunoquímico (UMICIQ) 9 y de fosfatasa alcalina anti-fosfatasa alcalina (APAAP), 10 utilizando el siguiente panel de anticuerpos monoclonales.

I. Dirigidos contra antígenos expresados por células B:

anti-CD10(OKB-CALLA)

anti-CD19; anti-CD20(B1)

anti-CD22(Leu 14)

Hospital Clínico de Barcelona.

II. Dirigidos contra antígenos expresados por células T:

anti-CD1(NA 134)

anti-CD7(Leu 9)

Instituto de Investigación del Cáncer, Londres.

anti-CD2(OKT 11)

anti-CD4(OKT 4)

anti-CD8 (OKT 8)

anti-CD3(OKT 3)

anti-CD5(Cris-1)

Fundación Tettamanti, Italia

III. Dirigidos contra antígenos expresados por células mieloides:

anti-CD13(My 7)

anti- CD33 (My 9)

Hospital Clínico de Barcelona.

Fundación Tettamanti, Italia.

IV. Otros:

anti-HLA-DR

anti-deoxi-nucleotidil transferasa terminal (Tdt)

Hospital Clínico de Barcelona.

Las LLA-T se clasificaron en 3 estadios de maduración: tempranas (CD7+, CD3 citoplasmático= cito+); corticales (CD7+, CD3 cito+, CD3+/-, CD2+, CD5+, CD1+, CD4+, CD8+), y tardías (CD7+, CD3+, CD2+, CD5+, CD4+ ó CD8+).

Se definió como LLA-T Mi+ aquella LLA-T que expresó hasta 2 antígenos mieloides.

Se analizaron las características biológicas y clínicas de los pacientes estudiados por datos que se obtuvieron de las historias clínicas y que se almacenaron posteriormente en una base de datos computarizada en el sistema SPSS, versión 8.0. El procesamiento de los datos se realizó en computadoras IBM compatibles.

Para determinar la posible asociación entre el fenotipo leucémico con las diferentes variables clínicas se utilizó la prueba de χ^2 . Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

En la tabla 1 se muestra la distribución de los pacientes estudiados de acuerdo con la edad, el sexo y la raza según estadios de maduración. Se observó una mayor incidencia (38,5 %) en el grupo de edad entre 2-5 años. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 estadios de maduración.

Tabla 1. Distribución de los pacientes con leucemia linfocítica aguda T según edad, sexo, raza y estadios de maduración

	Temprana	Cortical	Tardía	Total	
	n=9	n=8	n=14	n=31	p
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	
Edad (años)					
<2	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)	1 (3,2)	
2-5	4 (44,5)	3 (37,5)	5 (35,7)	12 (38,5)	n.s
6-10	3 (33,3)	2 (25)	3 (21,5)	8 (25,8)	
11-16	2 (22,2)	3 (37,5)	5 (35,7)	10 (32,3)	
Sexo					
Masculino	6 (75)	3 (37,5)	10 (71,4)	19 (61,3)	n.s
Femenino	3 (25)	5 (62,5)	4 (28,6)	12 (38,7)	
Raza					
Blanca	4 (44,4)	3 (37,5)	7 (50)	14 (45,2)	
Negra	0 (0)	0 (0)	6 (42,8)	6 (19,3)	0,009*

Mestiza	5 (55,6)	5 (62,5)	1 (7,2)	11 (32,5)
---------	----------	----------	---------	-----------

n: total de pacientes.

* $p < 0,05$.

En cuanto al sexo, predominó el masculino (19 vs. 12), pero sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Los niños blancos fueron los más afectados (45,2 %), seguido de los mestizos (35,5 %) y de los negros (19,3 %). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos diagnosticados ($p=0,009$).

Las características morfológicas y clínicas se muestran en la tabla 2. La morfología según la clasificación del Grupo Franco Americano Británico (FAB) fue: L1 (83,9 %) y L2 (16,1 %).

El 61,3 % de los pacientes mostró leucocitos $< 20 \times 10^9 /L$ al diagnóstico de la enfermedad.

Tabla 2. Características morfológicas y clínicas de los pacientes con leucemia linfocítica aguda T según estadio de maduración

	Temprana	Cortical	Tardía	Total	
	n=9	n=8	n=14	n=31	p
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	
FAB					
L1	8 (88,9)	6 (75)	12 (85,7)	26 (83,9)	n.s
L2	1 (11,1)	2 (25)	2 (14,3)	5 (16,1)	
Leucocitos (x10⁹/L)					
<20	6 (66,7)	3 (37,5)	10 (71,4)	19 (61,3)	
20-50	1 (11,1)	2 (25)	2 (14,3)	5 (16,1)	n.s
>50	2 (22,2)	3 (37,5)	2 (14,3)	7 (22,6)	
HbM (x10 ⁹ /L) (rango)	8,1 (5,8-11,4)	8,4 (7,1-11,4)	9,8 (9,3-10,5)	8,8 (5,8-11,4)	n.s
Linfadenopatías	7 (77,8)	6 (75)	9 (64,3)	22 (71)	n.s
Masa mediastinal	3 (33,3)	4 (50)	3 (21,4)	10 (32,2)	n.s

Esplenomegalia	4 (44,4)	7 (87,5)	11 (78,6)	22 (71)	n.s
Hepatomegalia	7 (77,8)	7 (87,5)	12 (85,7)	26 (83,9)	n.s
Hemorragias	0 (0)	2 (25)	3 (21,4)	5 (16,1)	n.s
Infiltración del SNC	2 (22,2)	6 (75)	0 (0)	8 (25,8)	0,04*

N: total de pacientes; HbM: media de hemoglobina; SNC: sistema nervioso central; FAB: Grupo Franco Británico Americano.

* $p < 0,05$.

La cifra media de hemoglobina (HbM) fue de $8,8 \times 10^9/L$, con un rango de (5,8-11,1).

En 22 pacientes (71 %) se encontraron linfadenopatías y esplenomegalia. Se encontró masa mediastinal, hepatomegalia y hemorragias en el 32,2 %, 83,9 % y 16,1 %, respectivamente. Los pacientes con LLA-T temprana no presentaron hemorragias.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el número de leucocitos, las características morfológicas de los blastos leucémicos, la cifra de HbM, presencia de organomegalia e infiltración mediastínica entre los diferentes subtipos inmunológicos.

En 8 enfermos (25,8 %) se encontró infiltración del sistema nervioso central (SNC). Los pacientes con LLA-T tardía no presentaron infiltración meníngea. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los 3 fenotipos diagnosticados ($p=0,04$).

Los resultados del IFC se muestran en la tabla 3. Los antígenos CD3 y CD7 se expresaron en el 64,5 % de los pacientes, el CD5 en el 58,1 %, el CD8 en el 51,6 %, el CD2 en el 48,4 %, el CD4 en el 45,2 %, el Tdt en el 38,7 %, el CD1 y CD3cito en el 25,8 % y el HLA-DR en el 3,2 %.

Del total de LLA estudiadas, 2 (6,4 %) expresaron antígenos mieloides y fueron clasificadas como LLA-T Mi+. Los antígenos CD13 y CD33 se expresaron en el 3,2 % de los pacientes. En pacientes con LLA-T cortical no se expresaron antígenos mieloides.

Tabla 3. Inmunofenotipo de los pacientes con leucemia linfoide aguda T según estadios de maduración

	Temprana	Cortical	Tardía	Total
Marcadores	n=9	n=8	n=14	n=31
antigénicos	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)

CD1	0 (0)	8 (100)	0 (0)	8 (25,8)
CD2	4 (44,4)	5 (62,5)	6 (42,8)	15 (48,4)
CD3cito	4 (44,4)	4 (50)	0 (0)	8 (25,8)
CD3	4 (44,4)	4 (50)	12 (85,7)	20 (64,5)
CD4	0 (0)	8 (100)	6 (42,8)	14 (45,2)
CD5	2 (22,2)	6 (75)	10 (71,4)	18 (58,1)
CD7	8 (88,9)	6 (75)	6 (42,8)	20 (64,5)
CD8	0 (0)	8 (100)	8 (57,1)	16 (51,6)
CD13	3 (33,3)	0 (0)	2 (14,3)	5 (16,1)
CD33	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)	1 (3,2)
HLA-DR	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1 (3,2)
Tdt	8 (33,3)	4 (50)	0 (0)	12 (38,7)

N: total de pacientes; cito: citoplasmático; HLA-DR:antígeno leucocitario de histocompatibilidad de clase II;

Tdt:deoxinucleotidil transferasa terminal.

Discusión

Varios investigadores 1-4 han descrito que la LLA-T se desarrolla con mayor frecuencia en niños mayores de 10 años. Sin embargo, en nuestro estudio, el grupo de pacientes más afectado fue el de 2-5 años (38,5 %). Resultados similares a los nuestros fueron obtenidos por Paredes y colaboradores 12 en niños mexicanos. Estos resultados sugieren que determinados factores genéticos poblacionales pudieran influir en la presencia de un fenotipo leucémico en particular.

La distribución de los pacientes según el sexo fue similar a la comunicada por otros autores. 5-7,12

En nuestros pacientes predominaron los de raza blanca, en relación con la negra y mestiza. Las leucemias en general son más frecuentes en la raza blanca, 13,14 pero la proporción encontrada corresponde a la composición racial de la población cubana. Los 6 niños negros diagnosticados mostraron un fenotipo cortical, lo que pudiera sugerir una predisposición genética de los niños negros para desarrollar este subtipo inmunológico.

Las características morfológicas de los blastos mostraron un predominio de la variedad L1 sobre la L2, como lo han demostrado algunos investigadores. 1,7,15 Por su parte, Hann y colaboradores, 16 encontraron un predominio de la variedad L2 en la LLA de fenotipo T en relación con la B.

La mayoría de los pacientes presentaron un número de leucocitos $<20 \times 10^9 / L$ al inicio de la enfermedad. Estos resultados difieren de los reportados por otros autores, que han encontrado una hiperleucocitosis. 3,5,14

La cifra de HbM encontrada en nuestros enfermos fue similar a la comunicada por otros grupos de trabajo. ^{5,14}

La mayoría de los pacientes presentaron linfadenopatías, esplenomegalia y hepatomegalia. Resultados similares han sido mostrados por otros autores. ^{2,3, 5,14}

El 32,2 % de los enfermos presentó masa tumoral mediastínica. Esta se observó con mayor frecuencia en los pacientes con LLA-T cortical. A diferencia de nuestros resultados, la infiltración mediastínica ha sido encontrada por otros investigadores en un elevado número de pacientes con LLA-T. ^{3,5,14,17}

La infiltración del SNC ha sido comunicada en un mayor número de pacientes con LLA-T en relación con los de estirpe B. ¹⁸

La clasificación inmunológica de la LLA-T reveló un predominio de la variedad tardía sobre la temprana y la cortical. Otros investigadores encontraron un predominio de la variedad temprana en el 58,8 % de sus enfermos. ^{2-6,12,16}

En cuanto al IF, encontramos resultados diferentes en la expresión de algunos antígenos celulares, como es el caso de CD7 en todos los estadios de diferenciación, de CD2 en la variedad tardía y de CD3cito y CD5 en la variedad temprana. Otros autores han encontrado una expresión mayor de estos marcadores antigénicos. ^{12,19} La expresión del antígeno CD3 de membrana fue encontrado de forma similar a la reportada por otros investigadores. ^{4,12,19} En nuestro estudio se observó un ligero predominio del fenotipo CD8+ sobre el CD4+ en la variedad tardía.

El antígeno HLA-DR fue expresado solo en enfermos con variedad cortical. Por su parte, otros autores encontraron la expresión de este antígeno en el 40 % de sus enfermos con la variedad temprana.

La incidencia de LLA-Mi+ es variable cuando se comparan los resultados de la literatura. ^{6,19-23} En nuestro estudio, estas fueron diagnosticadas en el 6,4 % de los enfermos. Una incidencia mayor (16,1 %) fue encontrada en pacientes con LLA-común. ^{20,24,25} Otros autores encontraron expresión de antígenos mieloides en el 50 % de los enfermos con LLA-T temprana y solo en el 7 % de la variedad tardía.

Nuestros resultados muestran que el antígeno CD13 fue expresado en el 33,3 % y en el 14,3 % de los enfermos con variedades temprana y tardía, respectivamente. El antígeno CD33 solo se expresó en un enfermo (7,5 %) con variedad tardía. En pacientes con el subtipo cortical no se expresaron antígenos mieloides.

Otras comunicaciones muestran que los fenotipos maduros de la LLA-T fueron diagnosticados en niños más pequeños y asociados con una gran masa tumoral, reflejada en un elevado número de leucocitos ($>50 \times 10^9/L$), presencia de organomegalia e infiltración del SNC al inicio de la enfermedad, muy similar a la forma de presentación del linfoma linfoblástico T. Los fenotipos inmaduros se caracterizaron por una expresión elevada de antígenos mieloides. ²⁶⁻³⁰

En nuestro estudio no se encontró relación entre la edad, el número de leucocitos, la cifra de hemoglobina media y la presencia de adenopatías al inicio de la enfermedad con el estadio de maduración de la célula leucémica.

En los pacientes con LLA-T cortical se observó un predominio del sexo femenino, presencia de masa mediastínica, esplenomegalia, hepatomegalia, hemorragias e infiltración meníngea. En esta variedad no se encontró expresión de antígenos mieloides.

En los enfermos con LLA-T tardía predominó la raza negra y no se encontró infiltración del SNC.

Por su parte, las hemorragias no fueron observadas en la variedad de LLA-T temprana.

Estos resultados demuestran que la LLA-T del niño es una enfermedad biológica y clínicamente heterogénea, lo cual pudiera explicar las diferencias entre la evolución y la respuesta terapéutica de los enfermos.

La existencia de una asociación entre el fenotipo leucémico con el resto de los factores implicados en la evolución de la enfermedad, pudiera considerar a este como un posible predictor positivo o negativo de la enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Sullivan AK. Classification, pathogenesis and etiology of neoplastic diseases of hematopoietic system. En: Lee GR, Bittell TC, Feerstre J, Athens J, Lukens J, eds. *Wintrob's Clinical Hematology*. 9ª ed. Philadelphia: Lea and Feiber; 1993. p. 1725-83.
2. Farhi DC, Rosenthal NS. Acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lab Med* 2000;20:17-28.
3. Cascavilla N, Musto P, Arena G, Ladogana S, Melillo L, Carela AM, et al. Are early and late T-acute lymphoblastic leukemias different diseases? A single center study of 34 patients. *Leuk Lymphoma* 1996;21:437-42.
4. Burger R, Hansen-Hagge T, Drexler H, Gramatzki M. Heterogeneity of T-acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) cell lines-suggestion for classification by immunophenotype and T-cell receptor studies. *Leuk Res* 1999;23:19-27.
5. Cabrera ME, Labra SG, Ugarte SU, Matutes E, Greaves MF. Inmunofenotipo, características clínicas y laboratorio de la leucemia linfoblástica aguda en Chile. Estudio de 500 niños y 131 adultos. *Rev Med Chile* 1996;124:293-9.
6. Van Dongen JM, Adraansen HJ. Immunobiology of leukemia. En: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, eds. *Leukemia*. 6ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 83-130.
7. Piedras J, Barrales-Benítez O, López X. Classification of acute leukemias according to the first latinamerican consensus conference for the immunophenotyping of leukemias. *Rev Invest Clin* 2000;52:524-8.
8. Babusikova O, Glasova M, Konikova E, Kusenda J, Cap J, Gyarfás J, et al. Phenotypic heterogeneity and aberrant markers expression in T-cell leukemia. *Asian Pac J Allergy Immunol*

- 1999;17:17-21.
9. Suárez L, Cruz C, Rivero RA. Ultramicrométodo Inmunocitoquímico. Titulación de anticuerpos utilizados para el inmunofenotipaje celular. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1995;11:57-62.
 10. Erber WN, Mason DY. Immunoalkalinephosphatase labelling of haematological samples. Technique and applications. *Leuk Res* 1985;9:829.
 11. Bancroft H. La prueba de c2 . En: Bancroft H, ed. *Introducción a la Bioestadística*. Buenos Aires: Editorial Universitaria de Buenos Aires; 1960. p. 172-4.
 12. Paredes R, Romero L, López N, Bravo A, Correa C, Joly E, et al. Inmunofenotipo de la leucemia aguda linfoblástica en niños mexicanos. *Sangre* 1999;44:188-94.
 13. Buckley JD, Buckley CM, Ruccione K, Sather HN, Waskerwitz MJ, Woods WG, et al. Epidemiological characteristics of childhood acute lymphocytic leukemia. Analysis by immunophenotype. The Children's Cancer Group. *Leukemia* 1994;8:1793-4.
 14. Garand R, Béné MC, Faure G. Incidence, clinical and laboratory features and prognostic significance of immunophenotypic subgroups in acute lymphoblastic leukemia: The GEIL experience. *Rec Res Cancer Res* 1993;131:283-95.
 15. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT. The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia. Concordance among observes and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981;47:553-61.
 16. Hann IM, Richards SM, Eden OB, Hill FG. Analysis of the immunophenotype of children treated on the Medical Research Council United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukaemia Trial X1 (MRC UKALL X1). Medical Research Council Childhood. Leukemia Working Party. *Leukemia* 1998;12:1249-55.
 17. Schrappe M. Prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Pediatr* 2003;70:817-24.
 18. Donskoy E, Tausche F, Altman A, Quinn J, Goldscheider I. Association of immunophenotype with cerebrospinal fluid involvement in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Am J Clin Pathol* 1997;107:608-16.
 19. Garand R, Robillard R. Immunophenotypic characterization of acute leukemias and chronic lymphoproliferative disorders: practical recommendations and classifications. *Hematol Cell Ther* 1996;38:471-86.
 20. Marsán V, Sánchez M, Socarrás B, Martínez M, Cos Y, del Valle L, et al. Leucemia linfoide aguda común. Inmunofenotipo, características clínicas y de laboratorio. Estudio de 87 niños. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* (en prensa).
 21. Basso G, Rondelli R, Covezzolo A, Putti M. The role of immunophenotype in acute lymphoblastic leukemia of infant age. *Leuk Lymphoma* 1994;15:51-60.
 22. García JA, Monteserin MC, Delgado I, Benito L, Ona F. Aberrant immunophenotypes detected by flow cytometry in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2000;36: 275-84.
 23. Voskova D, Valekova L, Fedorova J, Hundeczek, Jkubisz P. Leukemic cells and aberrant phenotypes in acute leukemia patient. A flow cytometry analysis. *Neoplasma* 2003;50: 422-7.
 24. Shing MM, Li CK, Chik KW, Lam TK, Lai HD, Ng MH, et al. Outcomes and prognostic factors of chinese children with acute lymphoblastic leukemia in Hong Kong: Preliminary results. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:117-23.
 25. Pullen J, Shuster JJ, Link M, Borowitz M, Amylon M, Carroll AJ, et al. Significance of

- commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL) as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Leukemia* 1999;13:696-707.
26. Rego EM, García AB, Viana SR, Falcao RP. Characterization of acute lymphoblastic leukemia subtypes in Brazilian patients. *Leuk Res* 1996;20:349-55.
 27. McKinney PA, Alexander FE, Cartwright RA, Scott CS, Staines A. Acute lymphoblastic leukemia incidence in the UK by immunophenotype. *Leukemia* 1993;7:1630-4.
 28. Monge P, Wesseling C, Rodríguez AC, Cantor KP, Weiderpass E, Reutfors, et al. Childhood leukaemia in Costa Rica, 1981-96. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002;16:210-8.
 29. Taskov H, Dimitrova E, Serbinova M, Mendisova L, Bobev D. Immunological subtypes of childhood acute lymphoblastic leukemia in Bulgaria. *Leuk Res* 1995;19:877-81.
 30. Griffin TC, Shuster JJ, Buchanan GR, Murphy SB, Camitta BM, Amylon MD. Slow disappearance of peripheral blood blast is an adverse prognostic factor in childhood T cell acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *Leukemia* 2000;14:792-5.

Recibido: 3 de abril de 2005 Aprobado: 25 de abril de 2005.

Dra. *Vianed Marsán Suárez*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado Postal 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 578268, 578695, 544214. Fax (537) 442334. e-mail: ihidir@hemato.sld.cu

¹ Instituto de Hematología e Inmunología.

² ISCBP "Victoria de Girón".