

Aspectos generales de algunas entidades dentro de los síndromes linfoproliferativos crónicos: la leucemia linfoide crónica

General aspects of some entities within chronic lymphoproliferative syndromes: chronic lymphocytic leukemia

Daily Pino Blanco, Miriam Sánchez Segura, Vianed Marsán Suárez, Imilla Casado Hernández, Consuelo Macias Abraham

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La leucemia linfoide crónica es el tipo de leucemia más común en los países occidentales, afecta con mayor frecuencia al sexo masculino, con una edad promedio al diagnóstico de 65 años. La variedad más frecuente es la de estirpe B; comprenden un grupo de neoplasias biológicamente diferentes, caracterizadas por una proliferación y acúmulo de linfocitos pequeños de apariencia madura en sangre periférica, médula ósea y tejidos linfoides. Es el prototipo de enfermedad maligna que involucra a defectos de la muerte celular programada o apoptosis. Esta enfermedad puede presentar variaciones en sus características inmunofenotípicas, clínicas, citogenéticas y moleculares. Aproximadamente, el 80 % de los pacientes con leucemia linfoide crónica B presentan anormalidades cromosómicas, principalmente: deleciones de los cromosomas 11,13, 6,14 y 17, estas tres últimas de mal pronóstico. Pueden presentar, además, disfunciones inmunes responsables de inmunodeficiencia y autoinmunidad. Se desconoce la causa de esta enfermedad, aunque los informes iniciales sugieren la implicación de los genes Bcl-1 y Bcl-2, es por eso que la terapia actual está dirigida a la inhibición de Bcl-2 por ser el responsable en la regulación de la apoptosis.

Palabras clave: leucemia linfoide crónica; trastorno linfoproliferativo crónico.

ABSTRACT

Chronic lymphoid leukemia is the most common type of leukemia in Western countries, which most often affects males and the average age at diagnosis is 65 years. The most common form is the B-cell and is described in this article. LLC comprise a biologically distinct group of neoplasms characterized by proliferation and accumulation of small mature lymphocytes appearance in peripheral blood, bone marrow and tissues linfoides. Is the prototype of malignant disease involving defects programmed cell death or apoptosis. This disease may present variations in their immunophenotypic, clinical, cytogenetic and molecular characteristics. Approximately 80 % of patients with B-CLL have chromosomal abnormalities, mainly: deletions of chromosomes 11, 13, 6, 14 and 17. These last three are bad prognosis. The patients with CLL may have also immune dysfunctions responsible for immunodeficiency and autoimmunity. It is unknown the cause of CLL although initial reports suggest the involvement of Bcl-1 and Bcl-2 gene is why the current therapy is directed to inhibition of Bcl-2 as this is responsible in regulating apoptosis.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia; chronic lymphoproliferative disorder.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfóide crónica (LLC) comprende un grupo de neoplasias biológicamente diferentes, caracterizadas por una proliferación y acúmulo de linfocitos pequeños de apariencia madura en sangre periférica (SP), médula ósea (MO) y tejidos linfoides, muchos de los cuales se encuentran en la fase G₀ del ciclo celular y solo un pequeño número proliferante, lo que sugiere que su vida media sea larga.¹⁻⁴

Incidencia

Representa la leucemia humana más común en los países occidentales, con una incidencia estimada de 1 × 100 000 por año.^{5,6} Afecta con mayor frecuencia al sexo masculino, con una relación de 2:1 y la edad promedio al diagnóstico, es de 65 años. Es el prototipo de enfermedad maligna que involucra defectos de la muerte celular programada o apoptosis.⁷⁻¹¹ En conjunto, las neoplasias linfoides son el cuarto cáncer más común y la sexta causa principal de muerte por cáncer en los Estados Unidos. Las tasas de incidencia de neoplasias aumentaron entre los años 2001 al 2012, en particular para las neoplasias de células B. Entre las neoplasias linfoides maduras, el aumento más rápido fue para las neoplasias de células plasmáticas. Las tasas también aumentaron para el linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal, leucemia de células peludas y la micosis fungoide. Según reportes estadísticos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estimó que en el 2016 aparecerán 136 960 nuevas neoplasias linfoides.¹²

Inicialmente, el diagnóstico de las LLC en nuestro país se realizaba sólo por la caracterización morfológica de las células leucémicas; más adelante se introdujeron las técnicas de inmunofenotipaje celular (IFC) primeramente, por inmunofluorescencia indirecta y luego, por el método ultraimmunocitoquímico (UMICIQ); este último ha constituido una valiosa herramienta en la caracterización inmunológica de la LLC que permite establecer un diagnóstico más completo de la enfermedad.

CLASIFICACIÓN

El avance alcanzado en las técnicas de inmunofenotipaje para la detección de antígenos celulares, ha posibilitado la clasificación de este tipo de leucemias en dos grandes grupos. Las LLC de fenotipo B (LLC-B) encontradas en más del 95 % de los pacientes y las de fenotipo T (LLC-T) presentes en el 2 al 5 % de los casos.^{3,13}

Según sus características clínico-morfológicas e inmunofenotípicas, los SLPC se clasifican en 4 grupos: Neoplasias de células B madura, neoplasias maduras de linfocitos T y células asesinas naturales, los desórdenes linfoproliferativos postrasplante (DLPCP) y las neoplasias de células dendríticas e histiocíticas, cada una de estas se subdividen en varias entidades clínicas.¹⁴

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA B

La LLC-B se caracteriza por mostrar una infiltración periférica masiva por células que expresan los marcadores de linaje B. La LLC con prolinfocitos y la forma variante de tricoleucemia tienen características fenotípicas intermedias entre la LLC y la leucemia prolinfocítica (LPL) y entre la LPL y la tricoleucemia clásica, respectivamente.

LEUCEMIAS PROLINFOCÍTICAS

Las LPL constituyen un grupo de neoplasias linfoides con características morfológicas, inmunofenotípicas y moleculares distintivas. Se deben a un desorden de linfocitos maduros, y se clasifican en LPL de linaje B (LPL-B) y LPL de estirpe T (LPL-T). Representan el 1 % de todas las leucemias linfocíticas. La edad media de presentación varía según la forma, para la LPL-T 61 años y 69 para la LPL-B. Ambas enfermedades se encuentran con mayor frecuencia en varones, con una relación de 2:1. Se han demostrado asociación de distintos oncogenes con este tipo de neoplasia; así la LPL-T se asocia con la expresión del gen TC-1 y la mutación del gen de la ataxia telangiectasia (ATM); se ha encontrado relación entre el gen TP53 y la patogenia de la LPL-B. Esta última, presenta un curso clínico agresivo y es refractaria a la quimioterapia convencional. La supervivencia global promedio de los enfermos es de 3 años. Fue descrita por primera vez en 1974, por Galton. Originalmente, se interpretó como una variante de la LLC-B. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como una enfermedad maligna caracterizada por la presencia de prolinfocitos en sangre periférica, médula ósea y bazo. Su forma de presentación más frecuente es la de una enfermedad avanzada, con esplenomegalia masiva, adenopatías mínimas o ausentes y linfocitosis. De todos los signos, la esplenomegalia es la presentación más constante.

En un pequeño grupo de pacientes, ambas variantes, LPL-T y LPL-B, pueden presentarse de forma asintomática, de años o meses de duración para presentar luego, un cuadro progresivo. Un tercio de los pacientes pueden desarrollar adenopatías. Puede aparecer también compromiso de piel y serosas, lo que ha sido asociado con la LPL-T.

En cuanto al inmunofenotipo, las células de la LPL-B expresan intensamente los antígenos pan-B, CD20, CD22, CD24, CD79b y FMC-7. La monoclonalidad queda demostrada por la restricción de la cadena ligera de la inmunoglobulina (Ig). Presenta Ig de superficie (IgM o IgM/IgD). La mayoría de los pacientes no expresan sobre los prolinfocitos los antígenos CD5 y CD23. Cerca de un tercio de los enfermos con LPL-B pueden expresar CD5, que es útil en el diagnóstico diferencial con el linfoma del manto en fase leucémica.^{15,16}

Leucemia Prolinfocítica T (LP-T)

Los prolinfocitos T exhiben un fenotipo postímico (CD1 negativo) con expresión de los marcadores pan-T: CD2, CD3, CD5, CD7. Este último antígeno suele ser negativo o de baja expresión en los otros síndromes linfoproliferativos T maduros (SLP-T). Aunque en la mayoría de los casos (70 %) el fenotipo de la LP-T es CD4+, CD8-, hay también casos CD4+, CD8+ (20 %) y CD4- CD8+ (10 %).¹⁵

LEUCEMIA DE CÉLULAS PELUDAS (LCP)

La LCP es una enfermedad rara que representa únicamente del 2 al 4 % de todas las leucemias. La edad mediana al diagnóstico es alrededor de los 60 años; predomina en varones, con una frecuencia de 5:1. La mayoría de los enfermos presentan síntomas secundarios a una pancitopenia grave (infecciones bacterianas, hemorragia y anemia). Algunas veces la LCP se manifiesta como infecciones oportunistas secundarias a inmunodeficiencia celular grave y monocitopenia. La esplenomegalia está presente en el 80 % de los casos. En situaciones excepcionales la LCP puede manifestarse con afectación ósea, vasculitis, síndrome nefrótico y artritis. Aunque no se observa linfadenopatía periférica, hay una proporción de casos que desarrollan adenopatías intrabdominales, manifestación que se asocia con una pobre respuesta al tratamiento. Los niveles séricos de CD25 se correlacionan con el aumento de la masa tumoral.

El pronóstico de la LCP ha mejorado en los últimos años como resultado de un diagnóstico más temprano de la enfermedad y de su mejor tratamiento. Actualmente la supervivencia global a los 4 años es del 80 % comparada con el 60 % de los enfermos diagnosticados en la década de 1970. En la mayoría de estudios, la anemia, el elevado número de leucocitos en SP y el tamaño esplénico son factores pronósticos adversos para la supervivencia.

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes en la LCP son anemia, neutropenia y trombocitopenia. La monocitopenia es generalmente una constante. Además, puede encontrarse una elevación de la fosfatasa alcalina leucocitaria y del volumen corpuscular medio de los eritrocitos (> 100 fL). En algunos casos, se puede observar hipergammaglobulinemia, elevaciones moderadas de los enzimas hepáticos o bandas monoclonales.

En la mayoría de los pacientes, puede hallarse una proporción variable de las células peludas en SP. Estas células presentan bordes irregulares, con finas proyecciones citoplasmáticas, citoplasma gris azulado y núcleo excéntrico. Con el microscopio electrónico, las células peludas muestran finas proyecciones citoplasmáticas, un núcleo irregular con nucléolo pequeño y pueden presentar inclusiones citoplasmáticas conocidas como complejos ribosoma lamelares.

Inmunofenotípicamente, las células peludas tienen expresión de Ig de superficie y de los marcadores CD19, CD20 y CD22. Los antígenos más característicos CD11c+, CD103+ y CD25+. El DBA44 es positivo en la LCP y generalmente negativo en la LLC y el linfoma esplénico con linfocitos vellosos.

La infiltración del bazo es principalmente a expensas de la pulpa roja, lo cual ayuda en el diagnóstico diferencial con otros procesos linfoproliferativos que básicamente afectan la pulpa blanca (linfoma esplénico con linfocitos vellosos).

En la llamada LCP "variante" hay una serie de características que la distinguen de la forma clásica de la LCP. La morfología de las células leucémicas es intermedia entre

las células peludas y los prolinfocitos, con un citoplasma abundante y basófilo con proyecciones vellosas y un núcleo central con nucléolo prominente. Las células son positivas para fosfatasa ácida, pero a diferencia de la LCP clásica, son tartrato-sensibles. El inmunofenotipo es intermedio entre LCP, LP y linfoma esplénico con linfocitos vellosos; en este tipo de LCP generalmente no se expresa el CD25. Además, la cifra de leucocitos es alta y ni la monocitopenia, ni la neutropenia están presentes. Inicialmente el origen de las células peludas o tricoleucemia fue muy debatido incluso se sugirió una ontogenia monocítica debido a su capacidad fagocítica y adherencia al plástico en cultivos; sin embargo, hoy es incuestionable su origen linfoide B basado en la expresión de inmunoglobulina, los antígenos B CD19, CD20 y CD22 con reordenamientos de los genes de las Ig. Los estadios inmunofenotípicos revelan un estado madurativo avanzado, posterior al de la LLC-B y próximo al de la LP-B, dado el isotipo de las Ig, la alta expresión de FCM-7, junto a una baja capacidad para formar rosetas con hematíes de ratón y de coexpresar el antígeno CD5.

La presencia de fenotipos T en la tricoleucemia T es cuestionable ya que los pocos casos descritos son previos a la disponibilidad de anticuerpos monoclonales.

LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA T (LLC-T)

La LLC-T por su parte, es un trastorno linfoproliferativo crónico raro que puede ser morfológicamente similar a la LLC-B, pero que es distinta a la LPL-T. Tiene un curso clínico agresivo, es refractaria a la terapia y por lo general, los pacientes no exceden los cinco años de vida, después de haber realizado el diagnóstico. Además, puede ser difícil distinguir la LLC-T de otros trastornos linfoproliferativos raros, especialmente la fase leucémica del linfoma de células T periféricas y algunos casos de síndrome de Sezary.¹³

LEUCEMIA LINFOMA T DEL ADULTO (LTA)

La LTA es una neoplasia maligna rara que es endémica de varias regiones del mundo, incluido el suroeste de Japón. Se caracteriza inmunofenotípicamente por la expresión de los antígenos CD3, CD4, CD8, CD25, CCR4 y Foxp-3 con un predominio de los patrones de células T reguladoras Th2, etiológicamente asociado con células T infectadas por el HTLV-1 cuyas manifestaciones clínicas son variables y tienen mal pronóstico. La LTA presenta un fenotipo T maduro, en el que se destaca la frecuente ausencia de dos marcadores pan-T: CD7 (negativo en el 90 % de los casos) y de CD3 (expresión variable). Sin embargo, estas células son positivas para el CD2 y el CD5. Generalmente, tienen fenotipo CD4 +, CD8 -, siendo típica, aunque no exclusiva, la alta expresión de CD25 (receptor de la cadena alfa de la interleucina 2). Se postula que este receptor puede contribuir a la expansión del clon tumoral, en relación con el HTLV-I.

LEUCEMIAS DE CÉLULAS GRANDES GRANULARES

Las proliferaciones de linfocitos grandes granulares (LGG) constituyen un área de notable controversia como lo demuestran las múltiples denominaciones que han recibido: linfocitosis crónica T, linfocitosis granulosa crónica, LLC-T de células supresoras, enfermedad T-gamma. Aunque los términos proliferación de LGG y de células naturales asesinas (NK) se consideran sinónimos, probablemente las leucemias de células NK representan un subgrupo minoritario (10-20 %) dentro del conjunto de las leucemias de LGG, como se deduce de las diferencias fenotípicas y moleculares.

El 88 % de las proliferaciones de LGG son CD2+, CD3+ mientras que el 12 % restante son CD2-, CD3-. Las primeras, por tanto corresponderían a leucemias T postímicas, mientras que las segundas serían genuinas leucemias de células NK. Según lo descrito en la literatura dentro del grupo mayoritario (CD3+) 80 % son CD8+ y 20 % restantes se distribuyen en partes iguales entre casos CD4+/CD8-, CD4+/CD8+ y CD4-/CD8-. En el 60 al 80 % de estos enfermos los LGG son CD16+ y CD57+ pero al parecer, menos de 20 % expresan CD56. Por el contrario, las leucemias de células NK (CD3-) se caracterizan por expresar los antígenos asociados a la actividad NK (CD56+ y CD16+).¹⁷

FACTORES PRONÓSTICOS DE LA LLC

Dentro de los factores pronósticos de la LLC están la hipermutación somática de las regiones variables de las cadenas pesadas de las Ig, lo que puede modificar su afinidad a los antígenos. Los pacientes que no presentan dichas mutaciones manifiestan una enfermedad más agresiva con supervivencias más cortas.¹⁸⁻²⁰

Aproximadamente el 80 % de los pacientes con LLC-B presentan anomalías cromosómicas, principalmente: deleciones de los cromosomas 11,13, 6,14 y 17. Estas tres últimas de mal pronóstico.²¹

Se desconoce la causa de la LLC aunque los informes iniciales sugieren la implicación de los genes Bcl-1 y Bcl-2. En el 5 al 15 % de los pacientes no han sido confirmados. Se ha señalado que en esta leucemia los linfocitos se acumulan en gran parte debido a una inhibición de la apoptosis secundaria a la sobreexpresión del gen Bcl-2, aun cuando el reordenamiento de este gen es poco frecuente en esta enfermedad. En la LLC se han observado altos niveles de la proteína BCL-2 hasta en más del 85 % de los casos. Estos datos sugieren el involucro de diversos mecanismos genéticos implicados en la desregulación de este oncogen en la LLC.^{18,21}

El protooncogen FGR, (receptor del factor de crecimiento epidérmico) que codifica para proteínas tirosina cinasa; se expresa constitutivamente en los linfocitos afectados por la LLC. La contraparte normal de las células de LLC es una subpoblación de linfocitos B maduros CD5+, conocida como células B-1^a, presentes en la zona del manto de los nódulos linfáticos y también, en pequeñas cantidades en la SP. Estas células B CD5+ se incrementan en enfermedades con una base autoinmune, tales como: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren. Las células B de la LLC expresan niveles relativamente bajos de IgS, la mayoría IgM e IgD, en comparación con las células B de SP normal, y un solo tipo de cadena ligera kappa o lambda. También, expresan el antígeno de células T CD5, los antígenos relacionados con HLA-DR, y los de células B CD19 y CD20. La expresión de los genes VH y VL también se restringe en estas células. La LLC podría ser el resultado de un proceso de múltiples pasos, comenzando con una expansión policlonal de antígeno impulsado de linfocitos B CD5+ que, con el tiempo, bajo la influencia de los agentes de mutación, se transforma en proliferación monoclonal de linfocitos B neoplásicos CD5+, los cuales se acumulan debido a una inhibición de la apoptosis. En la LLC el factor de necrosis tumoral α y la interleucina-10 actúan como factores de crecimiento. En los casos de progresión de la enfermedad, se reporta la sobreexpresión del oncogen c-myc, las deleciones del gen RB1 y las mutaciones del gen p53 supresor de tumores.²²⁻²⁴

Los enfermos con LLC pueden presentar, además, disfunciones inmunes responsables de inmunodeficiencia y autoinmunidad.^{8,25} Los factores pronósticos más relevantes los constituyen: las aberraciones cromosómicas, las mutaciones de los genes BCL-2, TCL1, TP53 y del NOTCH1, así como la expresión aberrante de la proteína ZAP-70 y del antígeno CD38. Ampliar el conocimiento de los perfiles de metilación aberrante en la LLC tiene un potencial impacto futuro en el diagnóstico, pronóstico y predicción de la respuesta al tratamiento en pacientes con LLC.²⁵⁻²⁷

CUADRO CLÍNICO

La LLC presenta diversas manifestaciones clínicas. En un porcentaje elevado los individuos son asintomáticos o acuden a consulta por infecciones virales o de otra etiología, recurrentes, en los cuales se le indica un hemograma de rutina con evidencias de la enfermedad. Los primeros síntomas consisten en la presencia de adenopatías, astenia y toma del estado general, aunque pueden presentarse al inicio, con una enfermedad autoinmune como es la anemia hemolítica autoinmune (AHAI).

El examen físico puede ser variable en dependencia del estadio de la enfermedad, suele ser negativo en etapas iniciales o evidenciarse pequeñas adenopatías localizadas, particularmente en la región cervical o supraclavicular; esplenomegalia, en el 20 al 30 % de los pacientes y en la mitad de ellos estar presente hepatomegalia. En etapas más avanzadas se reporta infiltración de otros órganos no linfoides del sistema nervioso central, digestivo, genitourinario y respiratorio.²⁴

TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS

En la LLC se asocian frecuentemente trastornos de la regulación inmune y fenómenos de autoinmunidad. Las enfermedades autoinmunes que usualmente se presentan son la AHAI y la púrpura trombocitopénica de naturaleza inmune. Se puede presentar una neutropenia secundaria a la producción de autoanticuerpos dirigidos contra las células progenitoras de esas líneas medulares, reticulocitosis e incremento en la producción de los eritrocitos. En estos pacientes es frecuente la hipogammaglobulinemia; en el orden de la IgM, IgG e IgA, fundamentalmente en los pacientes en estado terminal.

En esta enfermedad obligatoriamente se debe demostrar un componente monoclonal en el suero, frecuentemente IgM o IgG, que tiene las mismas características idiotípicas de las Ig de superficie de los linfocitos B. La inmunidad celular también está alterada en la LLC. Existe un aumento de la cifra absoluta de los linfocitos T, aumento de la actividad de los linfocitos T citolíticos, disminución de los linfocitos auxiliares y una inversión del índice CD4/CD8 en SP. Además, está normal o disminuida la actividad de las células NK. También se han descrito alteraciones del sistema del complemento y de la actividad fagocítica.^{7,24}

INMUNOFENOTIPO

Las células leucémicas de la LLC-B tienen un patrón inmunofenotípico definido por expresión positiva de los antígenos específicos de células B, CD19, CD20, CD22; fuerte positividad del antígeno T CD5, aunque exista ausencia de otros marcadores T; expresan solo una cadena ligera de las Ig (κ o λ) y una baja densidad de Ig de superficie. Todos estos elementos son necesarios para un diagnóstico preciso de la LLC y su diferenciación de otros síndromes linfoproliferativos crónicos.^{3,27} El grupo Franco-Americano-Británico (FAB) ha propuesto los criterios de diagnóstico inmunológico de la LLC-B y ha planteado una cifra de al menos 20 % para determinar la positividad de cada marcador.

Las LLC pueden expresar CD24, CD27, CD37, CD39, CD40, CD44, CD45RA y CDw75; muchas expresan también, CD18 y CD21. Los linfocitos de la LLC-B pueden en algunos casos, coexpresar antígenos mielomonocíticos (CD11, CD13, CD14, CD15, CD33) y en pocas ocasiones algunos antígenos T asociados (CD1, CD2, CD3, CD4, CD8), fuerte expresión de proteína Bcl-2. Ausencia de ciclina D1, Bcl-6 y CD10. Las células de la LLC-B expresan comúnmente, bajos niveles de Ig de superficie al igual que de CD79a y CD79b respectivamente, que representan las moléculas accesorias del complejo constituido por el receptor inmunoglobulínico.^{27,28}

Varias vías de transducción de señales están implicadas en la patogénesis de la LLC. El receptor de células B parece ser crucial en la aparición de la enfermedad, varias de las cinasas del BCR se expresan de forma aberrante o constitutivamente activa en la LLC.

Sin embargo, estas cinasas tienen funciones adicionales en particular en la señalización de receptores de quimiocinas, esenciales para la supervivencia de las células de LLC en los órganos linfoides o en la señalización de los receptores de tipo toll. Recientemente, los inhibidores de cinasas en la vía de señalización BCR han mostrado actividad antitumoral impresionante en ensayos clínicos.²⁹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Di Giuseppe JA, Borowitz MJ. Clinical utility of flow cytometry in the chronic Lymphoid leukemias. *Semin Oncol.* 1998 Feb;25(1):6-10.
2. Chapman CM, Sun X, Roschewski M, Aue G, Farooqui M, Stennett L, et al. ON 01910.Na is selectively cytotoxic for chronic lymphocytic leukemia cells through a dual mechanism of action involving PI3K/AKT inhibition and induction of oxidative stress. *Clin Cancer Res.* 2012 Apr 1;18(7):1979-91.
3. Sánchez Segura M, Marsán Suárez V, Socarrás Ferrer BB, Rivero Jiménez R, Martínez Machado M, Hernández Ramírez P et al. Inmunofenotipaje celular en el diagnóstico de leucemias linfoides crónicas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2002 Ago [citado 2017 Mar 23];18(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000200003&lng=es
4. Mohr A, Renaudineau Y, Bagacean C, Pers JO, Jamin C, Bordron A. Regulatory B lymphocyte functions should be considered in chronic lymphocytic leukemia. *Oncoimmunology.* 2016 Mar 16;5(5):e1132977. doi: 10.1080/2162402X.2015.1132977.
5. Migliazza A, Bosch F, Komatsu H, Cayanis E, Martinotti S, Toniato E, et al. Nucleotide sequence, transcription map and mutation analysis of the 13q14 chromosomal region deleted in B- cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2001 Apr 1;97(7):2098-104.
6. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Dimopoulou MN, Siakantaris FN, Angelopoulou MK. B-chronic lymphocytic leukemia: practical aspects. *Hematol Oncol.* 2002 Sep;20(3):103-46.
7. Sánchez Segura M, Marsán Suárez V, Socarrás Ferrer BB, Cos Padrón Y, Rivero Jiménez R, Martínez Machado M, et al. Caracterización inmunofenotípica de la leucemia linfocítica crónica-B. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2007 Ago [citado 2016 Ago 04];23(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000200004&lng=es
8. Sánchez Segura MC, Marsán Suárez V, Socarrás Ferrer BB, Martínez Machado M. Leucemia linfocítica crónica - B: Aspectos inmunitarios y moleculares. *Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2004 Abr. [citado 2016 Ago 03];20(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000100001&lng=es

9. Valdespino-Gómez VM, Valdespino-Castillo PM. Alteraciones genómicas y epigenómicas de las clonas de leucemia linfocítica crónica relacionadas con sus funciones básicas celulares. *Rev Hematol Mex.* 2015;16:53-69.
10. Socarrás Ferrer BB, del Valle Pérez LO, Macias Abraham C, Marsán Suárez V, Sánchez Segura M, Lam Díaz RM, et al. Expresión fenotípica de las moléculas CD5 y CD6 en la leucemia linfocítica crónica B-CD5+. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2009 Abr [citado 2017 Mar 25];25(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100007&lng=es
11. Villegas Gracia R, Franco Alzate C, Jaramillo Arbeláez P. Linfocitosis monoclonal de células B: una revisión de aspectos generales. *Rev CES Med* 2015;29(2):227-38.
12. Teras LR, De Santis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:443-59. doi:10.3322/caac.21357.
13. Hoyer JD, Ross CW, Li CY, Witzig TE, Gascoyne RD, Dewald GW, et al. True T- cell chronic lymphocytic leukemia. A morphologic and Immunophenotypic study of 25 cases. *Blood.* 1995 Aug;86(3):1163-9.
14. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016 May;127(20):2375-90. doi:10.1182/blood-2016-01-643569.
15. Trejos Herrera M, Chacón Zamora V. Caracterización inmunofenotípica de las leucemias y linfomas. (Segunda Parte) [Citado 2016 Octubre 26]. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/562/art6.htm>
16. Saenz M, Luchetta P, Miño A, Mari S, Dufour C. Diagnóstico de Leucemia Prolinfocítica. *Hematología.* 2015;19(3):246-54.
17. Monserrat E. Significación biológica y marcadores pronósticos de la Leucemia Linfática Crónica y entidades relacionadas [Internet] Barcelona (España): Servicio de Hematología. Hospital Clínico Provincial. Barcelona. [citado 2016 Octubre 26]. Disponible en: <http://www.conganat.org/linfo.tortosa/conf/cap4/lcellpel.htm>
18. Rodríguez Preciado SY, Barros-Núñez P. El estado mutacional de las inmunoglobulinas en pacientes con leucemia linfocítica crónica: significado y pronóstico. *Gac Mexicana Oncol.* 2016;15(2):86-92.
19. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1999 Sep 15;94(6):1848-54.
20. Keating MJ, Chiorazzi N, Messmer B, Damle RN, Allen SL, Rai KR. Biology and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003:153-75.
21. Parikh SA, Strati P, Tsang M, West CP, Shanafelt TD. Should IGHV status and FISH testing be performed in all CLL patients at diagnosis? A systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016 Apr;127(14):1752-60.

22. Rozman C, Montserrat. E. Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 1995 Feb;333:1052-7.
23. Tambaro FP, Garcia-Manero G, O'Brien SM, Faderl SH, Ferrajoli A, Burger JA, et al. Outcomes for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2016;30(2):325-30.
24. Hernández Ramírez P. Leucemia linfóide crónica: Diagnóstico y factores pronósticos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2003 Dic [citado 2016 Ago 04];19(2-3). Disponible en. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000200003&lng=es
25. Rodríguez-Vicente AE, Díaz MG, Hernández-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogenous disease. *Cancer Genet*. 2013 Mar;206(3):49-62.
26. Parikh SA, Shanafelt TD. Prognostic factors and risk stratification in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*. 2016 Apr;43(2):233-40.
27. Shahjehani M, Mohammadias IJ, Noroozi F, Seghatoleslami M, Shahrabi S. Molecular basis of chronic lymphocytic leukemia diagnosis and prognosis. *Cell Oncol (Dordr)*. 2015 Apr;38(2):93-109.
28. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-Sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia: Revised Guidelines for Diagnosis and Treatment. *Blood*, 1996 Jun;87(12):4990-7.
29. Tam CS, Seymour JF, Roberts AW. Progress in BCL2 inhibition for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*. 2016 Apr;43(2):274-9. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.02.014.

Recibido: 9 de noviembre de 2016.

Aprobado: 3 de abril de 2017.

Dra. Daily Pino Blanco. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba.

Correo electrónico: rchematologia@infomed.sld.cu