

CONCURRENCIA DE MARCACION CITOQUIMICA E INMUNE DE DIFERENTES LINAJES CELULARES EN CASOS DE LEUCEMIAS AGUDAS

VICTOR J. GRIGNASCHI, RAUL PEREZ BIANCO, MONICA AIXALA, MIGUEL de TEZANOS PINTO

Resumen Se registra la sinonimia entre leucemia mixta, bilineal, biclonal e híbrida, diferenciándola de leucemia bifenotípica. Se define leucemia aguda mixta (LA mixta) como aquella en la que coexisten 1) dos caracteres citoquímicos de línea diferente, o 2) uno de ellos y más de uno inmunológico opuesto, o 3) más de uno inmunológico opuesto a otra línea inmune. Se aportan 7 casos (5 de LA mixta común y 2 de viraje postratamiento). Se concluye que el carácter mixto de una leucemia aguda empeora el pronóstico y se discute la selección de la terapéutica.

Palabras clave: leucemia aguda mixta, leucemia bifenotípica, viraje leucémico, citoquímica, inmunofenotipificación

En el momento actual, se acumulan numerosos casos de leucemias agudas (LA), mieloperoxidasa (MPO) positivas —algunas con bastones de Auer— en las cuales, la inmunomarcación fenotípica (IMF) revela antígenos linfoides y, a la inversa, otras PAS positivas en grumos groseros en los blastos —por ello típicamente linfoblásticas (tanto como lo indican los bastones de Auer para las mieloblásticas)— con IMF mieloide. Exponentes de parte de la extensa literatura que documenta estos hechos se presentan en la Discusión.

Este trabajo aporta 7 casos de los autores; 5 de LA bilineal común y 2 de viraje de línea leucémica (*lineage switch*) post-tratamiento.

Material y métodos

Pacientes

Se describen cinco casos correspondientes al Hospital Naval de Buenos Aires y dos del Instituto de Investigaciones Hematológicas de la Academia Nacional de Medicina.

G.M. 16 años, sexo femenino. Hb: 8,8 gr%. Recuento leucocitario: 30.200. Blastos en sangre periférica (S.P.):

35%. Blastos en médula ósea (M.O.): 57%. Morfología FAB: L1-L2. Citoquímica en blastos: Mieloperoxidasa (MPO): negativa 100%. Black Sudan B en blastos (B.S.B.): negativo 100%. PAS en blastos: positivo en gruesos grumos (PAS.GG) 82%. Acetonaftilesterasa fluoruro sensible (ANE.fl): negativa 100%. Inmunofenotipificación (IMF) en blastos, en porcentaje: HLA. Dr 84,3; CD2: 8,2; CD10: 1,9; CD13: 8,9; CD14: 14,6; CD19: 7,6; CD33: 88; CD34: 41,1 (Dra. G. Lucero. Interpretación: compatible con LMA).

Aspectos clínicos: escasas adenomegalias superficiales. No masas mediastinales. No hepatoesplenomegalia.

G.T.: 21 años, sexo masculino. Hb: 9gr%. Recuento leucocitario: 2.400. Blastos en SP: 32%. Blastos en MO: 61%. Morfología FAB: L1-L2. Citoquímica en blastos: MPO: positiva 4%. BSB: positiva 2%. PAS.GG: positiva 80%. ANE.fl: negativa 100%. IMF: HLA.Dr 34; CD3: 76; CD4: 22; CD7: 44; CD8: 44; CD10: 6; CD13: 19; CD15: 12; CD19: 11; CD22: 3; CD33: 1; CD34: 10 (Dra. Novoa. Sin interpretar).

Aspectos clínicos: Escasas adenopatías superficiales. No masas mediastinales. No hepatoesplenomegalia.

L.R.: 18 años, sexo masculino. Hb: 9,5gr%. Recuento leucocitario: 25.000. Blastos en SP: 21%. Blastos en MO: 60%. Morfología FAB: M0-M1. Citoquímica en blastos: MPO: positiva 72%. BSB: positivo 80%. PAS.GG: negativo 100%. ANE.fl: no efectuado. IMF (en %): HLA.Dr: 93,1; CD2: 0,5; CD10: 0; CD13: 0,5; CD14: 1; CD19: 44,3; CD33: 0; CD34: 95. MPO: positiva. (Dra. G. Lucero. Interpretación: Tipo híbrido).

Aspectos clínicos: No adenomegalias. No masas mediastinales. No hepatoesplenomegalia.

Recibido: 3-I-1996

Aceptado: 19-VI-1996

Dirección postal: Dr. V. J. Grignaschi. Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Pacheco de Melo 3081, 1425 Buenos Aires, Argentina

C.D.P.: 78 años, sexo femenino. Hb: 8,4gr%; Recuento leucocitario: 76.000. Blastos en SP: 88%. Blastos en MO: infiltración en napa. Morfología FAB: L1-L2. Citoquímica en blastos: MPO: negativa 100%. BSB: negativa 100%; PAS.GG: positiva 73%; ANE.fl: negativa 100%; IMF (en %): HLA.Dr: 91; CD3: 3; CD7: 7; CD10: 0; CD14: 14; CD19 + CD10:0; CD33: 42; CD34: 88; CD45: 90. (Dra. NS Halperin. Interpretación: LMA).

Aspectos clínicos: No adenomegalia superficial. Regular profunda (TAC). No masas mediastínicas. Sí hepatoesplenomegalia.

R.G.: 28 años, sexo masculino. Hb: 8,5gr%. Recuento leucocitario: 4000. Blastos en SP: 85%. Blastos en MO: infiltración en napa. Morfología FAB: M0-M1. Citoquímica en blastos: MPO: negativa 100%. BSB: negativa 100%. PAS.GG: positivo 3%. ANE.fl: negativo 100%. IMF (en %): HLA.Dr: 93; CD4: 2; CD7: 6; CD8: 3; CD10: 90; CD13: 30; CD14: 4; CD15: 13; CD19: 92; CD20: 12; CD33: 22; CD34: 90. (Dras. V. Novoa y C. Fonfría. Sin interpretación).

Aspectos clínicos: adenomegalias superficiales discretas. No masas mediastínicas. No hepatoesplenomegalia.

Se añaden dos casos de viraje (switch) leucémico

H.H.: 6 años, sexo masculino.

Primera fase: LLA. Hb: 4,8gr%. Recuento leucocitario: 80.000. Blastos en SP: 70%. Blastos en MO: 90%. Morfología FAB: L3. Citoquímica en blastos MPO: negativa. PAS: positivo. (ambos sin indicación de porcentaje). ANE.fl: no efectuada. IMF: no consta en la fase de LLA.

Aspectos clínicos: No adenomegalias. No masas mediastínicas. No hepatoesplenomegalia.

Segunda fase: LMA. 13 años. Hb: 8,8gr%. Recuento leucocitario: 9.000. Blastos en SP: 30%. Blastos en MO: 90%. Morfología FAB: no indicada. Citoquímica en blastos. MPO: positiva. PAS: negativo. ANE.fl: no efectuada. IMF: HLA.Dr: 64; CD2: 1; CD10: 0; CD13: 17; CD14: 0; CD19: 0; CD33: 84. (Dra. G. Lucero. Interpretación: compatible con LMA).

Aspectos clínicos: No adenomegalias. No masas mediastínicas. No hepatoesplenomegalia.

A.D.: 3½ años, sexo femenino. *Primera fase:* LLA.

Hb: 7,5g%. Recuento leucocitario: 2100. Blastos en SP: 14%. Blastos en MO: 35%.

Morfología FAB: L1-L2 (común). Citoquímica en blastos: MPO: negativo. PAS: positivo. ANE.fl: no efectuada. IMF: no consta en la Historia Clínica.

Aspectos clínicos: No adenomegalias. No masas mediastínicas. No hepatoesplenomegalia.

Segunda fase: LMA. 9 años. Hb9g%. Recuento leucocitario: 11.500. Blastos en SP: 12%. Blastos en MO: 35%. Morfología FAB: no consta en la Historia Clínica. Citoquímica en blastos: MPO: positiva. PAS y ANE.fl:

no constan. IMF: HLA.Dr: 1; CD10: 0; CD13: 43; CD14: 13; CD33: 48; CD34: 0. (Dra. L. Sen: sin interpretación).

Aspectos clínicos: No adenomegalias. No masas mediastínicas. No hepatoesplenomegalia.

Citoquímica

Se realizó sobre sangre periférica (SP) y médula ósea (MO)

a. Reacción de MPO. Técnica de Washburn.

b. Reacción de PAS (Peryodic Acid Schiff). Técnica de Hotchkiss-McManus.

c. Reacción de Alfanaftil Aceto Esterasa Fluoruro Sensible, Técnica de Nelson y Davey modificada.

Se considera como expresión de marcación mieloblástica la MPO positividad en forma de casquete, diferenciándose de la progenie monocítica por la disposición polar citada que se observa en la primera pero no en la segunda en la cual adopta la forma de gránulos dispersos. Como expresión de marcación linfoblástica la positividad de b) en grumos groseros como se dijo.

En los casos de LA bifenotípica no es posible demostrar por citoquímica la co-positividad de ambas reacciones en las mismas células porque se anulan recíprocamente.

Citomorfológica

Se estudió sobre preparados de SP y MO coloreados con Giemsa, aceptando las normas señaladas por el FAB.

Inmunofenotipación

Fue efectuada sobre concentrado de blastos con anticuerpos monoclonales y citometría de flujo en la forma corriente.

Resultados

Se refieren al éxito o fracaso de los tratamientos clasificados genéricamente: 1) para LMA, 2) para LLA.

G.M.: En el Centro donde fue tratada se dio preferencia a la IMF sobre la citoquímica y se aplicó plan para LMA. El mismo consideró haber logrado remisión completa (RC) y la derivó al Hospital Naval de Buenos Aires, con dador compatible, para trasplante de MO. Los exámenes practicados en este último, especialmente el de MO, demostraron que la paciente no estaba en RC. Empeoró rápidamente y falleció sin poder ser transplantada.

G.T.: Por la existencia de 4% de blastos MPO positivos se encuadró inicialmente (a pesar de la IMF) en LMA y se trató como tal. El paciente entró en aplasia medular (neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$) resistente a varios estímulos: corticoides, CSF.N. Desarrolló cuadros infecciosos de variada intensidad y localización, el más grave de los cuales fue el de peritonitis que requirió intervención quirúrgica. Gradualmente, con las medidas terapéuticas adecuadas retornó a un estado que permitió tratar nuevamente su leucemia. En esta oportunidad, se empleó plan para LLA. Se obtuvo con él rápida RC, en la cual se mantiene desde hace más de 5 meses, estando actualmente en consideración para trasplante de MO.

L.R.: Se dio prioridad al 72% de MPO en los blastos y se trató como LMA con protocolos de agresividad progresiva. No se obtuvo remisión y falleció.

C.D.P.: Por tratarse de un caso con 100% de negatividad de la MPO en los blastos y alta positividad PAS.GG, se decidió tratarla como LLA a pesar de los marcadores mieloides en la IMF. Hubo rápida respuesta favorable y entró en RC con muy buen estado general que se mantiene actualmente (5 meses).

R.G.: En razón del 100% de negatividad de la MPO en los blastos y aún cuando la PAS.GG. positividad se comprobó en un bajo porcentaje de blastos se decidió tratarlo con plan para LLA a pesar del componente mieloides de la IMF. Hubo respuesta muy buena y rápida y el paciente entró en corto plazo en RC, en la que continúa con tratamiento.

Viraje (Switch) leucémico

H.H.: Se inició como LLA con blastos L3 por lo cual fue tratado con protocolo adecuado para la misma, lográndose una buena respuesta y RC que se mantuvo 3 años con tratamiento y 1 sin él. Recayó nuevamente como LLA y tratado como tal respondió favorablemente obteniéndose una segunda RC de 2 años de duración. Al tercer año hizo, intratratamiento, una recaída con viraje a LMA resistente a la terapia y falleció a la edad de 13 años.

A.D.: Se inició como LLA clásica. Tratada como tal se obtuvo RC que duró 2 años y 4 meses. Presentó luego recaída meníngea aislada que motivó nuevo protocolo para LLA con radioterapia crá-

neo-espinal. Al cabo de 2 años se lo suspendió en RC. Seis meses después, se produjo recaída hematológica con viraje a LMA. Tratada en consecuencia con plan para LMA se logró RC que permitió trasplante de MO (Hospital Británico) con excelente resultado que se mantiene hasta la fecha, 2 años y 10 meses post-trasplante.

Discusión

La heterogeneidad celular de cierta cantidad de casos de LA puede consistir en alguno de los siguientes tipos:

a. Dos poblaciones de blastos, una mieloides y otra linfoides: LA mixta, híbrida, bilineal o biclona (términos sinónimos); por rarísima excepción trilineal.

b. Una población con marcadores mieloides y linfoides en la misma célula: LA bifenotípica.

c. Dos líneas mieloides diferentes (Ej., MO-M4).

d. Dos líneas linfoides diferentes (B y T).

e. Co-expresión de algún antígeno o marcador de línea diferente a la considerada de base para denominar la leucemia:

* Positividad TdT (marcador típico linfoides) en LA no linfoides (LANL).

** Positividad de la MPO en LLA por IMF.

*** Positividad del PAS en grumos groseros en LA mieloides por IMF.

**** IMF mieloides en LLA determinada tal por estudios citogenéticos, biomoleculares y clinicopatológicos (multiadenopatías).

***** IMF linfoides en LMA por los mismos estudios que la anterior.

f. LLA T que en el terreno genético ha demostrado reorganización de los genes de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas del tipo B.

g. Un hecho notable que puede considerarse de heterogeneidad sucesiva en lugar de simultánea, lo constituye el viraje de una línea leucémica a otra postratamiento (*lineage switch* [conmutación]). Algunos autores lo designan *shift* (desviación). En la mayor parte de los casos de este raro evento, el acontecimiento es insospechable. No obstante, en algunos, el idiograma de la LA de comienzo, puede revelar anomalías cromosómicas, sobre todo en el 11q que, tal vez, tuvieran conexión con el fenómeno. Los citogenetistas tienen el tema en estudio. También podría originar-

se en una célula madre (*stem cell*) con potencial evolutivo múltiple, que por acción de la medicación tomara un camino diferente del de la primera etapa.

De lo expuesto, entre a) y g) surgen diversas denominaciones: LA mieloides o linfoides «asociadas» a inmunomarcadores inversos; «nueva entidad» cuando los autores la juzgan de suficiente jerarquía; «coexpresión» cuando coinciden hechos inversos; «reversión lineal» por cambio luego de tratamiento, etc.

El FAB estipula un mínimo de 3% de blastos MPO positivos para reconocer una LA como mieloides. El progreso de los métodos para MPO incluye desde los clásicos de Washburn y Goodpasture a los de microscopía electrónica, la inmunoperoxidasa empleando para su revelación la inmunofosfatasa alcalina con anticuerpo anti MPO, así como también los anticuerpos monoclonales anti MPO. Todos los métodos modernos son capaces de evidenciar cantidades de MPO más pequeñas que los antiguos y aún —como sucede con los anticuerpos monoclonales— al estado de proenzima. La microscopía electrónica puede demostrar MPO positividad en el citoplasma de mieloblastos agranulares a la microscopía común, puesto que los revela en los lisosomas antes de constituirse en granulación «A» de Bagglioni y también, en las plaquetas, megacariocitos y tricoleucocitos.

Se estima la cifra del 3% como muy baja para considerar citoquímicamente una leucemia aguda como mieloides con los métodos para microscopía común tipo Washburn. Es necesario que para procedimientos más sensibles, se cumpla una proporción superior que aún no se ha definido. En consecuencia, el afinamiento de la metodología aumentará la proporción de resultados de LA, MPO positivas con IMF de otra línea.

La presencia de algún único marcador ocasional de otra línea celular que la señalada por marcadores fundamentales citoquímicos o inmunes de otra, motivó que Catovsky y col.¹ propusieran un puntaje (*score*) para reconocer una LA como verdaderamente mixta. A tal fin, seleccionaron y asignaron puntaje a determinados inmunomarcadores que consideran más específicos, respectivamente, de las líneas linfáticas B (CD79a; CD22; IgMc; CD19; CD10; TdT); T (CD3; CD2; CD5; CD7; TdT) y mieloides (CD13; CD33; CD14; CD15; CD11b; CD11c) y el enzimático MPO. Definen

como LA mixta a aquella cuyo *score* de dos líneas por separado es > 2 . En su trabajo, se destaca el mérito de incluir dos parámetros de marcación: a) el citoquímico, representado por la MPO, y b) la IMF. La idea de fijar un tope numérico por debajo del cual no podría hablarse de LA mixta verdadera puede ser útil. Sin embargo, cabría un perfeccionamiento que consistiría en que ya que se da participación a la citoquímica, se lo hiciera de manera más amplia, no ciñéndose en este aspecto, exclusivamente, a la reacción de MPO sino incorporando también la de PAS clásica, muy importante en las LLA, y la de acetonaftol o naftil esterasa fluoruro sensible, lo mismo para las monocíticas. Esto permitiría hacer más completo el enfoque numérico de las LA mixtas y referirlo en forma más equilibrada, a la IMF y a la citoquímica. La especificidad de las tres reacciones es equivalente.

Nosotros, por ahora, volvemos a la fuente que dio origen al concepto de LA mixta, dando gran valor a la positividad de más de una reacción citoquímica típica, en unión con la IMF.

En consecuencia, proponemos la siguiente.

Definición

Leucemia Aguda Mixta es aquella en la que coexisten, ya sea: 1) dos caracteres citoquímicos de línea diferente, o 2) uno de ellos y más de uno inmunológico opuesto o 3) más de uno inmunológico opuesto a otra línea inmune.

Los hechos anteriores plantean las siguientes preguntas:

1. Cómo incide en el pronóstico la heterogeneidad lineal en las leucemias agudas?
2. Cuáles son las prioridades, si la hay, entre citoquimiomarcadores e inmunomarcadores para la selección del tratamiento?
- 3.Cuál es el criterio médico predominante a este respecto en forma internacional?

En todos los trabajos consultados, salvo en uno de Ball y col.², donde la heterogeneidad parecería haber mejorado el pronóstico, otro de Uckun y col.¹³, donde no lo modificaría y uno de Smith y col.¹⁴ con el mismo criterio, en los demás se muestra empeoramiento.

Respecto a la segunda pregunta, la literatura es bastante consistente. Cuando hay MPO positividad, sean cuales sean los inmunomarcadores, el caso se considera de LMA de base con

co-expresión de los segundos. En la circunstancia de coincidir MPO y PAS positividad, los hechos clínicos, especialmente poliadenopatías presentes o ausentes, definen el criterio terapéutico.

No existe la misma coincidencia cuando se da PAS positividad de comienzo con inmunomarcadores contrarios, donde las opiniones están divididas o no toman el PAS en consideración.

En consecuencia, en la primera situación, se inicia el tratamiento con protocolos para LMA quedando a la expectativa de los resultados. Cuando un tiempo prudencial para cada esquema y la evolución del paciente no obtiene —ni sugiere— remisión, sin más se pasa a la terapia de la otra línea. Hay quienes proponen protocolos mixtos. Importantes autores, Lelong y col.⁷, publican en 1994, no obstante, un caso (incluido en la Tabla) de LMA por la MPO positividad, con bastones de Auer, cuya IMF es linfóide T absoluta, con poliadenopatías superficiales sin masa mediastinal, en un adolescente de 14 años, al cual y dando prioridad a este hecho clínico, lo tratan como LLA logrando remisión completa. Realizan trasplante de médula ósea y continúa en buen estado a la fecha de la publicación.

Esto lleva a la respuesta de la tercera pregunta: ¿cuál es el criterio médico a adoptar en definitiva?

Cuando autores como los citados, en pleno año 1994 y con conocimiento de las más sofisticadas determinaciones de laboratorio dan prioridad a la clínica, significa que el criterio médico no está exclusivamente supeditado a aquellas. Pero, lo objetable es que se trata de un solo caso.

En los pacientes de LA Mixta, inicialmente PAS positiva en gruesos grumos y con IMF mieloide, se sugiere iniciar con protocolos para LLA, quedando a la expectativa el cambio de tratamiento a la línea opuesta, cuando no haya resultados o éstos se demoren.

De tres casos de este tipo, uno falleció, quizás debido a la no aceptación a tiempo de este criterio y los dos restantes siguen vivos y en buen estado, como se analiza en el comentario siguiente.

En los casos personales de 5 pacientes afectados por LA Mixta común se observó que en G.M. la terapéutica para LMA basada únicamen-

te en la IMF y no flexibilizada ni reemplazada por plan para LLA como sugería la citotóxica, terminó con el óbito de la enferma.

Circunstancia diferente es la de R.G. en la que hay una citotóxica no bien definida y además una IMF mixta pero con predominio de los antígenos linfoides. El criterio terapéutico se inclinó por protocolo para LLA con excelente resultado inmediato, logrando RC que permanece en tratamiento de la misma línea.

En G.T., la evolución condujo a la terapia acertada, aún cuando en segunda instancia. El bajo porcentaje de MPO positividad en los blastos (aún cuando definitorio para el FAB de LMA) condujo a tratamiento para LMA, determinando aplasia medular muy grave y demoró el plan para LLA sugerido por la PAS.GG positividad y en parte por la IMF. La flexibilización de la conducta terapéutica resultó fundamental.

L.R. con una citotóxica altamente significativa para LMA y una IMF mixta, justificó la elección de plan para LMA y la insistencia en el mismo, aún cuando con criterio retrospectivo tal vez hubiera sido útil un intento para LLA ante el fracaso de aquel, dado el porcentaje y calidad de antígenos linfoides.

En C.D.P., la elección terapéutica debió optar por una citotóxica directamente indicadora de LLA y una IMF para LMA. La presencia de adenomegalias profundas y hepatoesplenomegalia decidió con acierto por la primera.

De lo expuesto, se deduce que tanto la información citotóxica como la proporcionada por la IMF en las LA Mixtas debe ser analizada y filtrada por el criterio médico, para seleccionar la terapéutica.

Hacen excepción los casos de viraje leucémico, en los cuales hay etapas o fases tan definidas que simplifican la cuestión.

Los 291 casos presentados en la Tabla 1 como expresión parcial de la literatura internacional constituyen menos de un tercio de la examinada, por lo que los autores concluyen que el hecho ha dejado de ser rareza. Si se aplica el puntaje (*score*) de Catovsky y col. (valor > 2), el porcentaje oscila alrededor de 8% de L.A. Con otros criterios es superior al 12% y algunos autores llegan al 20%.

TABLA 1.— Heterogeneidad lineal citoquímico-inmunológica en 291 casos de leucemias agudas

Autores	Casos n	Normas FAB		Inmunofenotipo
		LMA	LLA	
Ball y col. ²	142	45	-	CD2
		41	-	CD19
		56	-	CD2, CD19
Cantu y col. ³	23	-	23 (Inf)	CD11b, CD12, CD14, CD15, CD33
Cross y col. ⁴	10	10	-	CD7, CD2, CD3
Philip y col. ⁵	2	2	-	CD7
Jensen y col. ⁶	5	5	-	CD7
Lelong y col. ⁷	1	1	-	CD2, CD3, CD4, CD5, CD7
Grignaschi ⁸	1	-	1	CD34, CD33, CD13
Lucero y col. ⁹	5	3	2	CD13, CD33, CD14, MPO+
				CD19, CD10, CD13, Px+, MPO+,
				CD19, CD10, CD13, MPO-
				CD19, CD10, CD33, MPO-
				CD19, CD34, CD13, Px+, MPO+
Cuneo y col. ¹⁰	34	34*	-	CD7, CD2, CD10, CD19, CD22, TdT
Cuneo y col. ¹¹	45	45*	-	CD7, CD2, CD10, CD19, CD22, TdT
Heil y col. ¹²	16	16	-	CD19, CD7, CD20
Presente trabajo	7	1	4	CD33, CD14, MPO-
				CD3, CD7, CD4, CD8, CD33, MPO+ 4%
				CD19, CD34, MPO+
				CD14, CD33, CD34, MPO-
				CD10, CD13, CD19, CD33, MPO-

Viraje: 2 casos
En ambos, 1º Fase LLA
2º Fase: LMA: CD13, CD33, MPO+
CD13, CD33, MPO+

Inf: Infantil.
*: Diagnosticados por citogenética, IMF y biología molecular, no por citoquímica. Los CD únicos son los así destacados por los autores; en los demás, constan los que por calidad o porcentaje son más significativos de los casos.
MPO: Reacción clásica para mieloperoxidasa.
Px: Reacción inmune para mieloperoxidasa.

Summary

Concurrence of cytochemical and immune patterns of different cellular lineages in cases of acute leukemia

Mixed, bilineal, biclonal and hybrid leukemias are synonymous, differing from biphenotypical ones. Mixed acute leukemia is defined by the coincidence

of 1) two cytochemical markers of different lineage, or 2) one of them with more than one opposite immunological marker, or 3) more than one immunological marker opposite to another immunological lineage. Seven cases of mixed acute leukemia are presented, two of which showed posttreatment switching. It is concluded that mixed acute leukemias are associated with a poor prognosis, and therapeutic criteria are defined.

Bibliografía

1. Catovsky D, Matutes E, Buccheri E, et al. A classification of acute leukemia for the 1900's. *Ann Hematol* 1991; 62: 16-112.
2. Ball ED, Davis RB, Griffin JD, et al. Prognostic value of lymphocyte surface markers in acute myeloid leukemia. *Blood* 1991; 77: 2242-50.
3. Cantu-Rajnoldi A, Putti C, Saitta M, et al. Co-expression of myeloid antigens in childhood acute lymphoblastic leukemia: relationship with the stage of differentiation and clinical significance. *Br J Haematol* 1991; 79: 40-3.
4. Cross AH, Goorha Rakesh M, Nuss R, et al. Acute myeloid leukemia with T-lymphoid features: a distinct biological and clinical entity. *Blood* 1988; 72: 579-85.
5. Philip PJM, Sudaka Y, Baudouin F, Deville A, Bayle J. Peroxidase positive CD7+ myeloid leukemia expressing only T lymphoid cell membrane markers: a new entity. *Br J Haematol* 1992; 81: 138-9.
6. Jensen AW, Hokland M, Jorgensen H, Justesen J, Ellegaard J, Hokland P. Solitary expression of CD7 among T cell antigens in acute myeloid leukemia: identification of a group of patients with similar T-cell receptor β and δ rearrangements and course of disease suggestive of poor prognosis. *Blood* 1991; 78: 1292-300.
7. Lelong F, Chretien P, Jouault H, Bayani N, Bernandin F, Lemerle S. A case of peroxidase-positive acute leukemia expressing only T lineage lymphoid markers. *Br J Haematol* 1994; 86: 195-7.
8. Grignaschi VJ. Comunicación a la Sociedad Argentina de Hematología, 1993.
9. Lucero G, Alvarez M, Koziner B. Expresión de mieloperoxidasa (MPO) con anticuerpo monoclonal (Ac Mo), anti-MPO y de CD13 citoplasmático (CD13c) en leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia aguda (LA) con coexpresión de antígenos de diferente línea. XI Congreso Argentino de Hematología, 1993.
10. Cuneo A, Michaux JL, Ferrant A, et al. Correlation of cytogenetic pattern and clinicobiological features in adult myeloid leukemia expressing lymphoid markers. *Blood* 1992; 79: 720-7.
11. Cuneo A, Ferrant A, Michaux JL, et al. Clinical review on features and cytogenetic patterns in adult acute myeloid leukemia with lymphoid markers. *Leukemia and Lymphoma*, 1993; 9: 285-91.
12. Heil G, Gunsilius E, Hoelzer D, Thiel E, Heimpel H. Peroxidase expression in acute unclassified leukemias: Ultrastructural studies in combination with immunophenotyping. *Leukemia and Lymphoma*, 1994; 14: 103-9.
13. Uckun FM, Muraguchi A, Ledbetter JA, et al. Biphenotypic leukemic lymphocyte precursor in CD2+ CD19++ acute lymphoblastic leukemia and their putative normal counterparts in human fetal hematopoietic tissues. *Blood* 1989; 4: 1000-15.
14. Smith LJ, Curtis JE, Messner HA, Senn JS, Furthmayr H, McCulloch EA. Lineage infidelity in acute leukemia. *Blood* 1983; 61: 1138-45.

- - - -

Humility is the most difficult of all virtues to achieve; nothing dies harder than the desire to think well of oneself.

La humildad es de todas las virtudes la más difícil de alcanzar; nada muere más difícilmente que el deseo de pensar bien de sí mismo.

T.S. Eliot (1888-1965)