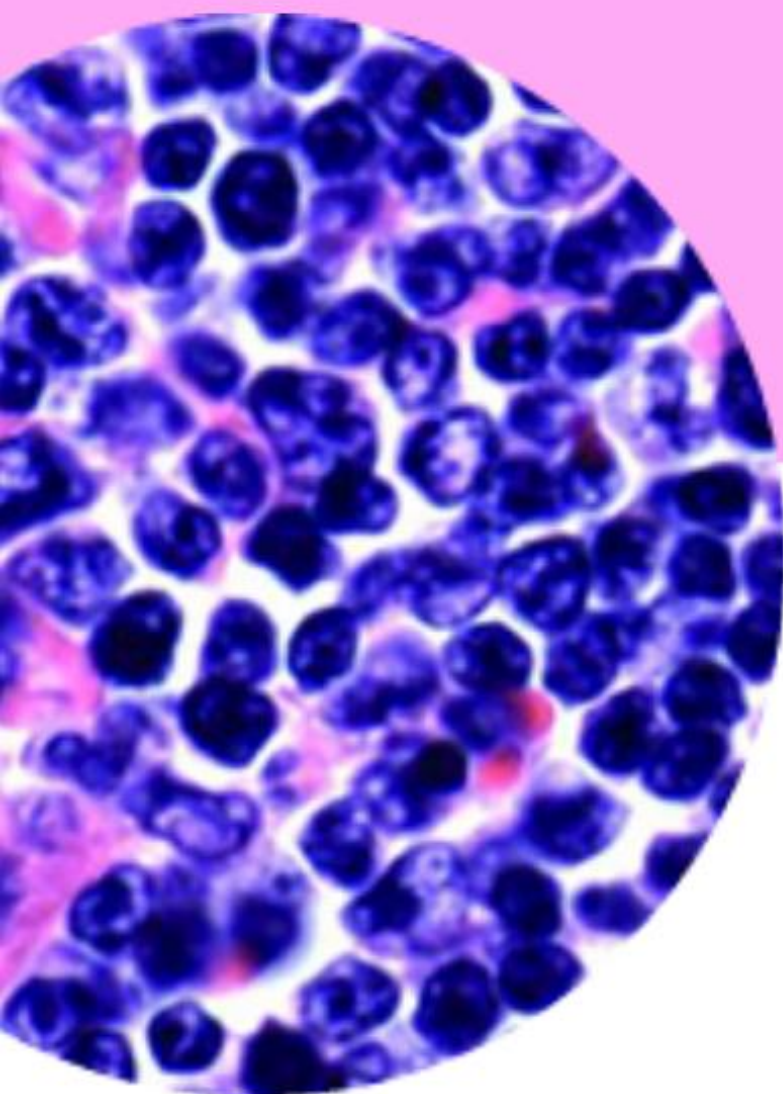


LES ALTERACIONS GENÈTIQUES DE LA LEUCÈMIA LIMFOBLÀSTICA AGUDA INFANTIL

Estudi i correlació d'un cas clínic



Treball de Recerca
barret01
Curs 2018/19

Dedicat a totes les persones que han estat silenciades pel càncer.

Però sobretot a tu avi.

AGRAÏMENTS

En primer lloc, m'agradaria donar les gràcies a la noia, en la que es basa el treball, i a la seva família per la seva generositat, el temps dedicat i l'ajuda que em van oferir, ja que sense ella la realització d'aquest treball hagués estat impossible.

D'altra banda, vull donar les gràcies a la meva tutora pels seus consells durant tot el procés de creació i els seus ànims, perquè sense ella el resultat final hagués estat un altre.

Per últim, m'agradaria agrair a la meva família el seu suport incondicional, però especialment als meus pares que m'han animat a seguir endavant quan tot anava en contra.

ÍNDIX

I. INTRODUCCIÓ AL TREBALL	1
II. HIPÒTESIS I OBJECTIUS	2
III. PART TEÒRICA	3
1. LA SANG I LA MEDUL·LA ÒSSIA.....	4
1.1. La composició de la sang. Les cèl·lules sanguínies.....	4
1.1.1. Els granulòcits, els monòcits i els limfòcits	5
1.2. L'hematopoesi	7
1.3. La medul·la òssia	8
2. EL CÀNCER.....	10
2.1. Definició	10
2.1.1. El cicle cel·lular	10
2.2. Diferències entre cèl·lules canceroses i cèl·lules normals	12
2.3. Tipologia.....	12
2.4. Epistemologia.....	13
2.5. Estadístiques i incidència.....	15
3. LA LEUCÈMIA.....	18
3.1. Definició	18
3.2. Tipologia.....	18
4. LA LEUCÈMIA LIMFOBLÀSTICA AGUDA INFANTIL.....	21
4.1. Definició	21
4.2. Classificació	22
4.2.1. Classificació morfològica	22
4.2.2. Classificació immunològica	23
4.3. Quadre clínic	24
4.4. Diagnòstic.....	25
4.4.1. Anàlítica.....	25
4.4.2. Extensió de sang perifèrica	26

4.4.3. Citometria de flux	26
4.4.4. Estudi de trombofília	27
4.4.5. Aspirat medul·lar	28
4.4.6. Punció lumbar	28
4.5. Pronòstic	29
4.6. Tractament	30
4.6.1. La quimioteràpia	31
5. ALTERACIONS GENÈTIQUES DE LA LLA	33
5.1. Translocacions cromosòmiques	33
5.2. Protooncogens	35
5.3. Hiperdiploidia i Hipodiploidia	36
IV. PART PRÀCTICA	37
1. CAS CLINIC	38
2. CORRELACIÓ ENTRE LA GENÈTICA MOLECULAR, EL PRONÒSTIC I EL TRACTAMENT	46
3. ELABORACIÓ D'UN CIRCOS PLOT	47
3.1. Que és un circos plot?	47
3.2. Elaboració	47
4. VIURE AMB LEUCÈMIA	50
V. CONCLUSIONS DEL TREBALL	52
VI. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES	54
VII. ANNEXOS	57
1. ABREUJAMENTS I ACRÒNIMS	58
2. DICCIONARI	59
3. INFORMES MÈDICS	64
4. ANALÍTIQUES	70
5. PROTOCOLS DE QUIMIOTERÀPIA	72
6. REPERCUSSIÓ DEL TREBALL	76

I. INTRODUCCIÓ AL TREBALL

Quan comences batxillerat tens dues coses al cap la selectivitat i el treball de recerca. La primera de les dues coses la deixes de costat durant un temps i et poses a pensar en el treball de recerca, el treball més important que has fet fins ara en la teva vida acadèmica, i per tant fins i tot abans que els professors et parlin sobre ell tu ja estàs pensant sobre què el pots fer.

En el meu cas, l'estiu abans de començar primer de batxillerat va ser el moment en què vaig començar a pensar quin podria ser el tema del meu treball. Tenia moltes idees al cap i per ordenar-les vaig fer una recerca a internet. Després d'investigar per la xarxa vaig decidir fer el treball sobre la leucèmia, ja que el càncer és un tema que, malauradament, he viscut de prop, cosa que ha fet que m'interessi per ell. La meva primera idea va ser investigar quines eren les noves teràpies biològiques que hi havia per a tractar aquesta malaltia, però finalment vaig decidir que com no hi havia gaire informació, ja que tot estava en investigació, era millor modificar la idea per la de les cèl·lules mare com a tractament de la leucèmia. Un cop començat el treball i havent parlat amb la noia que ha estat pacient de leucèmia i en la qual es basa el meu treball, em vaig trobar amb un contratemps: ella no havia rebut cap trasplantament de medul·la. Per solucionar-ho vaig decidir centrar el treball en les alteracions genètiques de la leucèmia limfoblàstica aguda infantil i la seva relació amb el pronòstic i la resposta al tractament.

Hi ha tres raons per les quals he triat aquest tema: la primera és, com he dit abans, pel meu interès pel càncer, la segona és perquè en un futur m'agradaria investigar com tractar-lo i l'última raó és perquè volia fer un treball diferent i original als que es fan sovint.

Tot el treball s'estructura al voltant del cas real d'una noia que va ser diagnosticada de leucèmia. Per fer-ho l'he dividit en dues parts: una part teòrica on explico tots els termes necessaris per a entendre la malaltia i els seus tractaments, i una part pràctica on exposo el cas clínic i faig una relació entre el seu diagnòstic, el seu pronòstic i la resposta al tractament. També elaboro un circos plot per exemplificar la freqüència en què es produeixen les alteracions genètiques en la leucèmia limfoblàstica aguda infantil, i per últim dedico un apartat a una aproximació a la vida d'un malalt amb leucèmia.

II. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

A l'hora d'elaborar el treball de recerca em vaig plantejar la següent hipòtesi:

1. Potser l'absència d'alteracions genètiques afavoreix al pronòstic i a la resposta a la quimioteràpia.

Per poder acceptar o refutar aquesta hipòtesi em vaig marcar dos objectius generals:

- Comprendre en profunditat la patologia, el pronòstic i els tractaments de la leucèmia limfoblàstica aguda infantil.
- Entendre el paper fonamental de les alteracions genètiques en la leucèmia limfoblàstica aguda infantil.

Els objectius anteriors es podrien desglossar en els següents objectius específics:

- Comprendre en què consisteix la leucèmia i quins són els seus símptomes.
- Saber els criteris que es segueixen a l'hora de triar un tractament i quins possibles tractaments existeixen.
- Aprendre les diferents fases del tractament amb quimioteràpia.
- Conèixer les translocacions cromosòmiques que es poden presentar en la LLA.
- Saber com afecten les alteracions genètiques en el pronòstic de la LLA.
- Entendre la relació de l'efectivitat del tractament amb la presència de mutacions genètiques.

III. PART TEÒRICA

1. LA SANG I LA MEDUL·LA ÒSSIA

1.1. La composició de la sang. Les cèl·lules sanguínies

La sang és una dispersió col·loidal en la qual el plasma sanguini actua com a dissolvent líquid i els leucòcits, els eritròcits i les plaquetes formen els soluts.

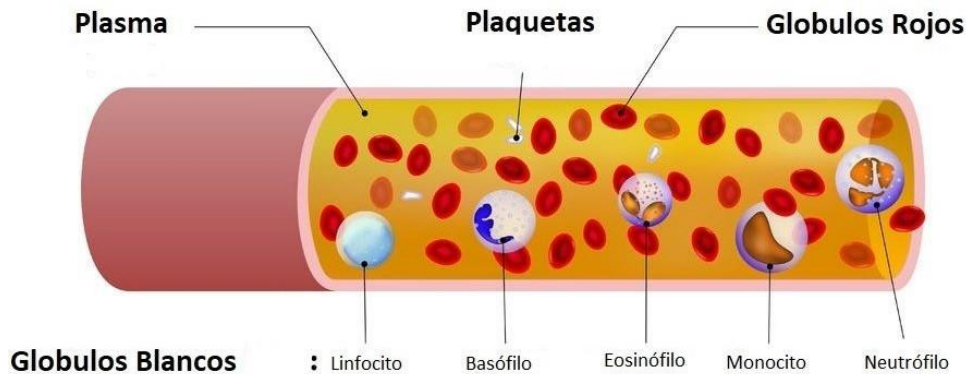
- **PLASMA SANGUINI:** És el component líquid de la sang i ocupa més del 50% del seu volum. Està compost per una dissolució aquosa de proteïnes, com l'albumina, i electròlits¹. La seva funció està relacionada amb les proteïnes que conté.
- **ERITRÒCITS:** Són cèl·lules a les que també se les coneix com a hematies o glòbuls vermells, que tenen una forma bicòncava, i constitueixen el 40% del volum de la sang. Els que trobem en els mamífers no tenen nucli, és a dir, que han perdut el seu material genètic (ADN). En el seu interior contenen hemoglobina (Hb), una proteïna complexa que conté ferro a la seva molècula i que és capaç d'unir-se a l'oxigen. Aquesta característica permet a la sang realitzar la seva funció: el transport d'oxigen als òrgans i teixits i el transport de diòxid de carboni per a la seva eliminació, i a més li proporciona el seu color vermellós característic.
- **LEUCÒCITS:** Coneguts com a glòbuls blancs són les cèl·lules encarregades de protegir l'organisme d'infeccions i de substàncies estranyes. Els trobem en menys quantitat que els eritròcits, un glòbul blanc per cada 600 - 700 glòbuls vermells. Es formen a partir de cèl·lules precursors (cèl·lules mare) que maduren i donen lloc a tres tipus principals de cèl·lules: els granulòcits, els monòcits i els limfòcits. Els podem trobar ancorats a les parets dels vasos sanguinis, al torrent sanguini o a l'interior dels teixits. Els leucòcits actuen en conjunt per això quan es produeix una infecció i la detecten alliberen una substància que n'atrau d'altres. Tenen dues maneres per combatre els microorganismes, la primera encerclant-los i ingerint-los i la segona produint anticossos² que s'adhereixen als patògens³ i faciliten la seva destrucció.
- **PLAQUETES:** També anomenades trombòcits, són fragments del citoplasma del seu precursor: els megacariòcits que podem trobar a la medul·la òssia. Intervenien en el procés de coagulació de la sang, ja que quan un vas sanguini es danya s'adhereixen i es

¹ Definició al diccionari (Annexos).

² Definició al diccionari (Annexos).

³ Definició al diccionari (Annexos).

distribueixen sobre aquesta superfície. Al mateix temps alliberen senyals químiques que atreuen altres plaquetes al lloc de la lesió i provoquen el seu aglutinament formant un tap que segella el vas sanguini.



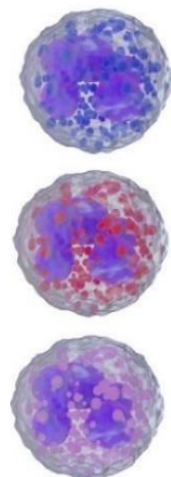
Il·lustració 1: Cèl·lules que componen la sang. Font: Areaciencias.com

1.1.1. Els granulòcits, els monòcits i els limfòcits

Els diferents tipus de leucòcits es classifiquen en:

- **GRANULÒCITS:** També coneguts com a leucòcits granulars o leucòcits polimorfes nuclears. Són cèl·lules immunitàries que contenen grànuls⁴ amb enzims que s'alliberen durant les infeccions, les reaccions al·lèrgiques i l'asma. Distingim entre:

- **NEUTRÒFILS:** Són els més nombrosos, comprenen del 35 al 70% total, i ajuden a l'organisme a protegir-se d'infeccions matant i ingerint els bacteris, fongs i altres detritus⁵ que l'ataquen. Estan compostos per un nucli multilobulat.
- **EOSINÒFILS:** La seva presència és mínima, entre els 0 i el 5% total. Morfològicament cal destacar el seu únic nucli bilobulat. S'encarreguen d'eliminar els paràsits, destruir les cèl·lules canceroses i participar en les reaccions al·lèrgiques.
- **BASÒFILS:** Corresponen a menys del 2% total dels leucòcits en sang. Consten d'un nucli



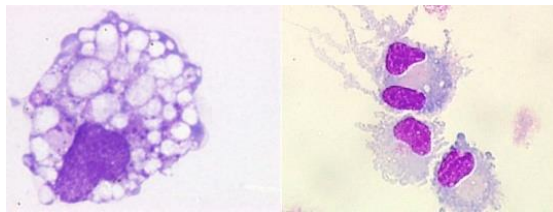
Il·lustració 2: Granulòcits. Font: Bioquimicadental

⁴ Definició al diccionari (Annexos).

⁵ Definició al diccionari (Annexos).

bilobulat. La seva presència a la sang ajuda a evitar al·lèrgies i problemes respiratoris.

- **MONÒCITS:** Són els leucòcits de mida més gran i comprenen de l'1 al 5% total. Els trobem en circulació al torrent sanguini aproximadament durant un i tres dies, després s'emmagatzemen als teixits de tot el cos on maduren i donen lloc a:
 - **CÈL·LULES DENDRÍTIQUES:** Són antígens⁶ que contenen peces dels patògens als quals ataquen les cèl·lules T perquè així puguin ser reconeguts de nou i eliminats amb més eficàcia.
 - **MACRÒFAGS:** La seva funció és atacar qualsevol substància estranya, com virus o bacteris, consumint-lo de manera que no pugui atacar el cos. Alguns macròfags també s'encarreguen d'eliminar cèl·lules del cos que han estat infectades per un patògen per evitar la propagació de l'agent patògen.



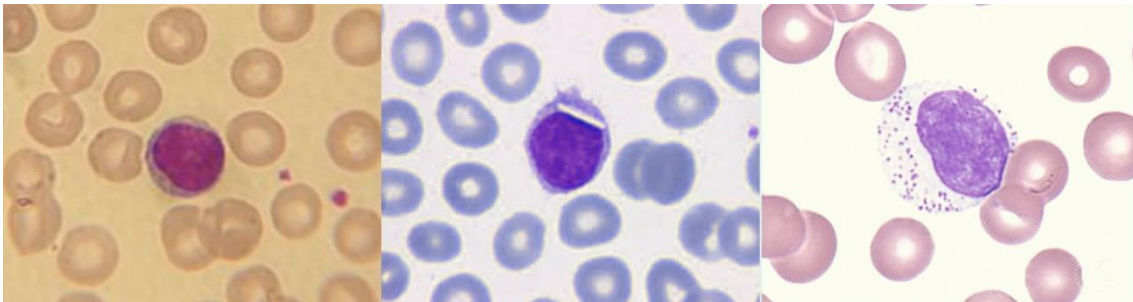
Il·lustració 3: Macròfag i cèl·lules dendrítiques.

- **LIMFÒCITS:** Són un tipus de glòbuls blancs que podem trobar a la sang, amb una proporció del 20 al 50%, i a la limfa⁷. Contenen un nucli ovoide o esfèric que ocupa el 90% de la cèl·lula. Tots són capaços de produir una substància química per lluitar contra un antígen. Hi ha tres tipus de limfòcits:
 - **LIMFÒCITS T:** Coneguts com a cèl·lules T. S'encarreguen d'identificar les cèl·lules del cos infectades per un antígen, i després segreguen substàncies químiques tòxiques que eliminen tant a l'antígen com a la cèl·lula infectada. Hi ha altres cèl·lules T que s'encarreguen d'alliberar una substància química anomenada citocina que estimula la resposta immunitària de les cèl·lules B.

⁶ Definició al diccionari (Annexos).

⁷ Definició al diccionari (Annexos).

- LIMFÒCITS B: També coneguts com a cèl·lules B. Tenen tres funcions principals: Fabricar anticossos contra antígens, funcionar com a cèl·lules portadores d'antígens i, esporàdicament, transformar-se en cèl·lules de memòria B.
- CÈL·LULES ASSASSINES NATURALS (NK): El seu nom prové de l'anglès sent "Natural Killers". Es caracteritzen per la seva capacitat de destruir un gran nombre de cèl·lules anormals com les tumorals o les afectades per un virus. Aquesta propietat es coneix com a citotoxicitat cel·lular i la poden realitzar, ja que en el seu citoplasma tenen uns grànuls que al seu interior contenen proteïnes, com les proteases o la perforina, que a l'entrar en contacte amb la cèl·lula danyada la indueix a l'apoptosi⁸.



Il·lustració 4: Limfòcit T, Limfòcit B i cèl·lula NK.

1.2. L'hematopoesi

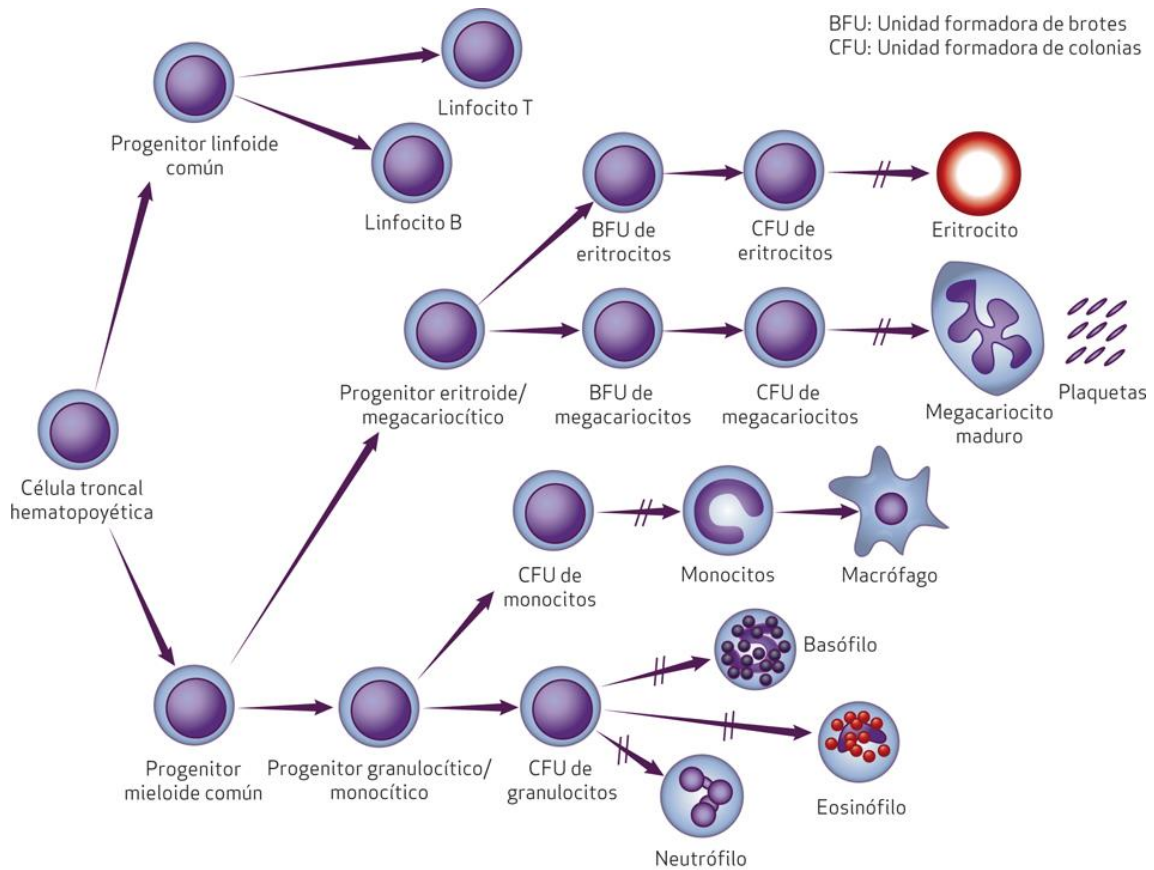
L'hematopoesi (del llatí: hema "sang"; poiesis "formació") és el procés de formació de les cèl·lules sanguínies. Es produeix a la medul·la òssia on hi ha el microambient tissular⁹ necessari per a la proliferació dels diferents constituents de la sang i on trobem les cèl·lules mare hematopoètiques pluripotents, cèl·lules capaces d'autorenovar-se i de diferenciar-se en qualsevol llinatge sanguini. Ocasionalment es diferencien a un estadi de compromís limfoide o mioide, que acabaran produint en el primer cas cèl·lules mare limfoide capaces d'autorenovar-se i de diferenciar-se en qualsevol llinatge sanguini excepte el mioide, i en el segon cas formaran cèl·lules mare mioides amb les mateixes característiques que les anteriors però amb la diferència de què aquestes es podran diferenciar en qualsevol dels llinatges excepte el limfoide.

⁸ Definició al diccionari (Annexos).

⁹ Definició al diccionari (Annexos).

Les cèl·lules mare limfoides es diferenciaren una última vegada i donaran lloc als limfòcits B, limfòcits T i a les cèl·lules NK.

Les cèl·lules mare mieloides donaran lloc a progenitors eritroide/ megacariòcits a partir dels quals es formaran els eritròcits i els megacariòcits, o donaran lloc a progenitors granulocítics/ monocítics dels quals derivaran els granulòcits (neutròfils, basòfils i eosinòfils) i els monòcits (cèl·lules dendrítiques i macròfags).



Fuente: Teresa I. Fortoul van der Goes: *Histología y biología celular*, 3e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Il·lustració 5: Esquema hematopoesi. Font: AccsesMedicina.

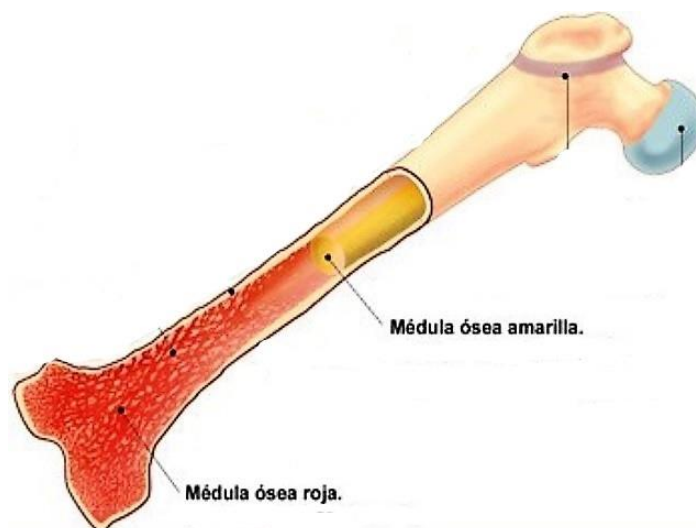
1.3. La medul·la òssia

La medul·la òssia és el teixit conjuntiu ¹⁰suau i flexible que es troba a dins dels ossos. N'hi ha de dos tipus: la medul·la òssia groga i la medul·la òssia vermella.

- **MEDUL·LA ÒSSIA GROGA:** Composta principalment per greixos, ja que la seva funció és emmagatzemar-los. Té la capacitat de convertir-se en medul·la òssia vermella quan hi ha una gran pèrdua de sang o quan els òrgans es veuen afectats per falta d'oxigen. La podem trobar a l'interior dels ossos esponjosos i a l'eix dels ossos llargs com el fèmur.

¹⁰ Definició al diccionari (Annexos).

- **MEDUL·LA ÒSSIA VERMELLA:** En els nens es troba gairebé a tots els ossos del cos, però a partir de l'adolescència es troba principalment als ossos plans com els omòplats, el crani, les costelles i les crestes íliques, i a les vèrtebres. En aquest tipus de medul·la òssia hi trobem dos tipus de cèl·lules mare: les hematopoètiques o hemoblasts a partir de les quals es deriven totes les cèl·lules sanguínies, i les mesènquimes a partir de les quals es deriven cèl·lules del teixit ossi, cartilaginós i adipós. La presència d'hemoblasts explica la seva funció principal, la formació de cèl·lules sanguínies. A part, també s'encarrega d'eliminar-ne les velles que es troben en el torrent sanguini.



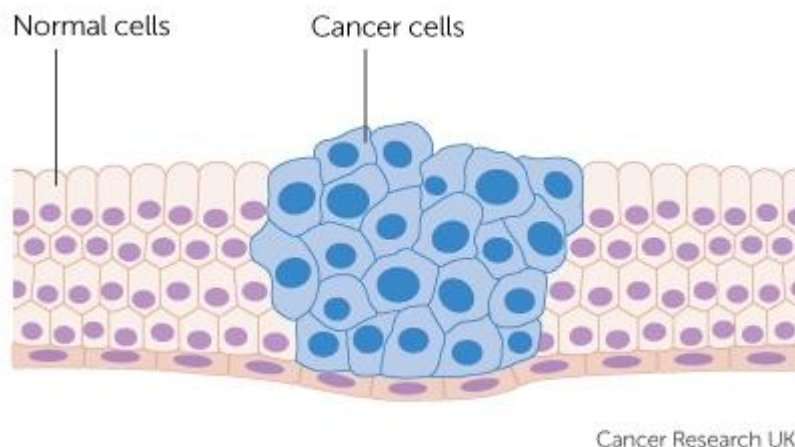
*Il·lustració 6: Dibuix de la localització de la medul·la òssia.
Font: laenfermeriareal.com*

2. EL CÀNCER

2.1. Definició

El càncer, conegut en l'àmbit mèdic com a neoplàsia maligna, no és una sola malaltia sinó un conjunt de més de cent malalties on les cèl·lules pateixen una alteració biològica i genètica que provoquen la seva divisió i creixement incontrolat.

Quan les funcions normals no es veuen alterades les cèl·lules creixen i es divideixen de manera ordenada, morint quan estan danyades o massa envellides i sent reemplaçades per noves que passen a ocupar el seu lloc. En el càncer aquest procés, anomenat cicle cel·lular, es veu alterat per mutacions¹¹ en els gens¹² que controlen el creixement i la divisió cel·lular provocant que les cèl·lules canceroses segueixin creixent i formant-ne de noves. Aquestes acaben desplaçant les normals envaint els teixits circumdants i formant un tumor maligne. Les cèl·lules que formen un tumor poden disseminar-se a altres parts del cos a través del sistema circulatori i del sistema limfàtic i formar altres tumors anomenats metàstasi.



Il·lustració 7: Invasió de les cèl·lules cancerígenes en un teixit sa.

2.1.1. El cicle cel·lular

El cicle cel·lular d'una cèl·lula comprèn el període de temps que va des que es forma fins que es divideix generant així noves cèl·lules. Aquest cicle es divideix en dues fases: la interfase i la divisió.

¹¹ Definició al diccionari (Annexos).

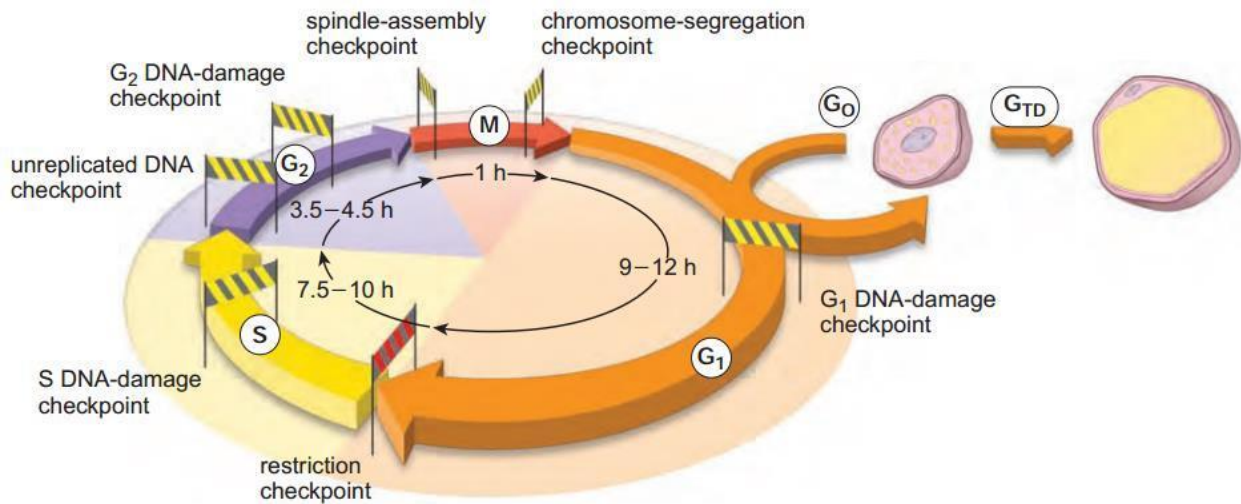
¹² Definició al diccionari (Annexos).

- **INTERFASE:** És el període més llarg, ja que està compres entre dues divisions. Consta de tres etapes: la G1 on es sintetitza un gran nombre de proteïnes estructurals que permeten seguir amb les diverses fases del cicle, la S, on es produeix la duplicació de l'ADN, i la G2, on es transcriuen i es tradueixen els gens de les proteïnes necessàries per a la divisió cel·lular.
- **DIVISIÓ:** És el procés mitjançant el qual una cèl·lula mare dóna lloc a dues cèl·lules filles. Compren dues fases: la divisió del nucli o cariocinesi i la divisió del citoplasma o citocinesi.

El cicle cel·lular presenta tres punts de control importants: el primer a la G1, que o bé permet la divisió de la cèl·lula o bé retarda la seva divisió, el segon a la G2, que avalua l'èxit de la duplicació de l'ADN i provoca el començament de la mitosi, i el tercer a la mitosi, que actua durant la metafase i provoca el pas de la mitosi cap a la citocinesi i el començament d'una nova fase G1.

Tot el cicle cel·lular està controlat per dues molècules proteiques: les ciclines, anomenades així perquè alternen períodes de síntesis amb períodes de degradació, i les quinases (CDK) que són dependents de les ciclines. Les quinases es troben en una concentració constant però de forma inactiva, i només quan s'uneixen a les ciclines s'activen. D'aquesta manera l'activitat d'una CDK augmenta o disminueix amb els canvis en la concentració de la seva ciclina corresponent. S'hi poden distingir les etapes següents:

- En la fase G1 s'activa el complex promotor de la replicació (CDK-ciclina E), que regula el punt de control de la G1. Quan el nivell d'aquest complex excedeix un llindar, la fase G1 acaba i comença la fase S. Posteriorment quan la concentració de ciclines disminueix les CDK s'alliberen i el complex es desactiva.
- Durant la fase G2 la cèl·lula acumula ciclines de la mitosi (ciclines B), que s'uneixen a les CDK1 formant un complex anomenat Factor Promotor de la Mitosi (CDK1-ciclina B). En el punt de control de la G2 les CDK1 fosforilen les histones i altres proteïnes que intervenen en la mitosi activant-les.
- Una de les funcions del complex Factor Promotor de la Mitosi és activar proteïnes que degraden les ciclines per això, al final de la metafase les ciclines B s'han degradat causant la desactivació del complex i per tant el final de la mitosi.



Il·lustració 8: El cicle cel·lular amb els seus punts de control. Font: docplayer.es

2.2. Diferències entre cèl·lules canceroses i cèl·lules normals

Les cèl·lules canceroses difereixen de les cèl·lules normals en molts aspectes, el que les permet créixer sense control i tornar-se invasives. Una diferència molt important és que les canceroses estan menys especialitzades que les normals el que, juntament amb la seva capacitat d'ignorar els senyals químics que les indueix a l'apoptosi o a aturar la seva divisió, els hi permet la divisió constant.

Les cèl·lules canceroses tenen la capacitat d'influir en les cèl·lules normals, les molècules i els vasos sanguinis que les rodegen, induint així a les cèl·lules properes a formar vasos sanguinis que transporten oxigen i nutrients al tumor i que retiren les seves substàncies de rebuig.

La diferència més important és la seva capacitat de modificar les funcions de les cèl·lules del sistema immunitari per evitar que aquestes les destrueixin.

2.3. Tipologia

El càncer pot aparèixer en qualsevol cèl·lula del nostre cos, per això se'ls anomena depenent del lloc on s'originen.

Popularment se'ls anomena segons l'òrgan en el qual s'ha originat, per exemple si comença al pulmó, se l'anomena càncer de pulmó. Però entre els experts el més comú és anomenar-los segons el tipus de cèl·lula en el que s'ha originat. Segons aquesta classificació trobem:

- **CARCINOMA:** Correspon al 80% del total dels casos diagnosticats. S'origina al teixit epitelial que podem trobar recobrint tant superfícies internes com externes. Hi ha diferents tipus de cèl·lules epitelials, per aquest motiu trobem diferents tipus de

carcinomes, com ho podrien ser l'adenocarcinoma, originat a l'epiteli encarregat de secretar fluids o mucosa, o el carcinoma de cèl·lules basals, originat a les cèl·lules basals de l'epidermis.

- **SARCOMA:** Tumor maligne que s'origina al teixit conjuntiu present, entre altres, en el cartílag, el greix, el múscul, els tendons i els ossos. Segons en quina de les localitzacions anteriors s'origina és anomenat de manera diferent. Per exemple l'osteosarcoma, el més comú entre els sarcomes, s'origina al teixit ossi.
- **LEUCÈMIA:** L'origen el trobem a les cèl·lules sanguínies, més concretament a la medul·la òssia que no és capaç de produir cèl·lules sanguínies normals. Podem trobar quatre tipus de leucèmies segons si són cròniques o agudes i segons la cèl·lula que es veu afectada.
- **LIMFOMA:** S'origina als limfòcits B o T, els quals són produïts incorrectament provocant que els que són anormals s'acumulin als ganglis limfàtics i als vasos sanguinis, així com en altres òrgans.
- **MIELOMA:** És un càncer que comença a les cèl·lules plasmàtiques que són produïdes erròniament. En alguns casos s'acumulen en un os i es forma un tumor anomenat plasmocitoma. Però quan aquestes cèl·lules arriben a la medul·la òssia i s'estenen per tot el cos formant tumors en els ossos, es parla de mieloma múltiple.
- **MELANOMA:** Es produeix en les cèl·lules especialitzades en produir melanina, el pigment que dóna color a la pell. La majoria es produeixen a la pell, però també poden aparèixer als ulls.

2.4. Epistemologia

Els experts consideren el càncer una malaltia multifactorial, és a dir, que el que la desencadena és un conjunt de factors i situacions interrelacionades que provoquen les mutacions en els gens. D'aquests factors, actualment, en coneixem més de 150 i els classifiquem en: endògens i exògens.

- **ENDÒGENS:** Comprenen la dotació o constitució genètica d'un individu, per tant són de caràcter hereditari i no es poden evitar.
- **EXÒGENES:** Formen el primer gran factor de risc de desenvolupar càncer i comprenen tots aquells aspectes relacionats amb el medi i els agents externs que afecten el nostre organisme. Generalment, inclouen factors que nosaltres triem i que per tant podem modificar. Aquests agents carcinògens que eleven la probabilitat de patir càncer es poden classificar segons si són de caràcter biològic, físic o químic. Els més importants són:
 - **EDAT:** És el factor de risc més important, ja que amb l'edat les cèl·lules acumulen mutacions i errors genètics, i cada cop l'organisme té mecanismes menys eficients per a combatre les cèl·lules malignes. Per això, l'edat mitjana d'un diagnòstic de càncer és de 66 anys.
 - **DIETA I ESTILS DE VIDA:** Les dietes amb un alt contingut en greixos, colesterol i productes càrnics, com els embotits i la carn vermella, afavoreixen l'aparició de diversos tipus de càncer com el de còlon, estómac o pàncrees. D'igual manera els aliments que contenen colorants, conservants o altres additius també augmenten el risc.
Per altra banda, està demostrat que un individu amb sobrepès o obesitat multiplica per dos la probabilitat de desenvolupar-ne un.
 - **TABAC I ALCOHOL:** El tabac és la causa del 96% dels casos de càncer de pulmó. Això es deu a l'elevat contingut de substàncies tòxiques que conté, que a l'entrar en contacte amb l'organisme es converteixen en cancerígens.
Si combinem el seu efecte amb el de l'alcohol o les drogues el risc augmenta considerablement.
 - **SUBSTÀNCIES QUÍMIQUES:** La indústria i la producció de materials i nous compostos són perjudicials i tòxics per a la salut. Entre aquests trobem l'amiant (fibres minerals), el benzè o la benzidina, la gasolina o els pesticides.
 - **RADIACIONS:** Les radiacions ionitzants, com la gamma o els raigs ultraviolats, danyen l'estructura de l'ADN provocant mutacions i destruint els seus mecanismes de reparació, el que les torna irreversibles.

- VIRUS: Alguns virus tenen la capacitat d'inserir-se en el material genètic d'una cèl·lula i formar part d'aquest per així produir mutacions en els seus gens. D'entre els que s'han relacionat amb l'augment del risc de desenvolupar un càncer trobem: el del VIH-Sida, el del papil·loma humà i els de l'hepatitis B i C.
- SALUT I FÀRMACS: Una persona amb un sistema immunitari deficient i sensible a qualsevol agent infecció té un risc més elevat de patir un càncer, ja que les defenses, en el cas que n'aparegués un, no serien capaces de lluitar contra les cèl·lules malignes.

Els experts han determinat que hi ha certs fàrmacs, com les hormones o els immunosupressors, que també augmenten el risc de patir aquesta malaltia.



Il·lustració 9: Factors de risc del càncer. Font: actuarcontraelcancer.com

2.5. Estadístiques i incidència

El càncer constitueix la segona causa de mort en el món amb 8,8 milions de defuncions l'any 2015, amb el que es pot afirmar que una de cada sis morts que es van produir en el món van ser degudes a una neoplàsia maligna. Segons prediccions poblacionals, es calcula que el nombre de morts produïdes per tumors augmentarà a més de 14 milions l'any 2035.

A Espanya, igual que a escala global, ocupa la segona causa de mort amb 112.939 morts (27,5%), trobant-se per darrere de les malalties cardiovasculars (29,2%), i es preveu que l'any 2035 les morts associades a tumors ascendeixin a 156.898.

Malgrat tot això, la taxa de supervivència en pacients amb aquesta malaltia ha augmentat lleugerament respecte anys anteriors, degut principalment, a les campanyes de conscienciació i prevenció impulsades pels governs i les institucions sanitàries.

A continuació es mostra un gràfic en el qual es representa la mortalitat en el món causada pels tumors més freqüents l'any 2012 en la població general. Els resultats són estimats i es presenten en xifres reals de morts.

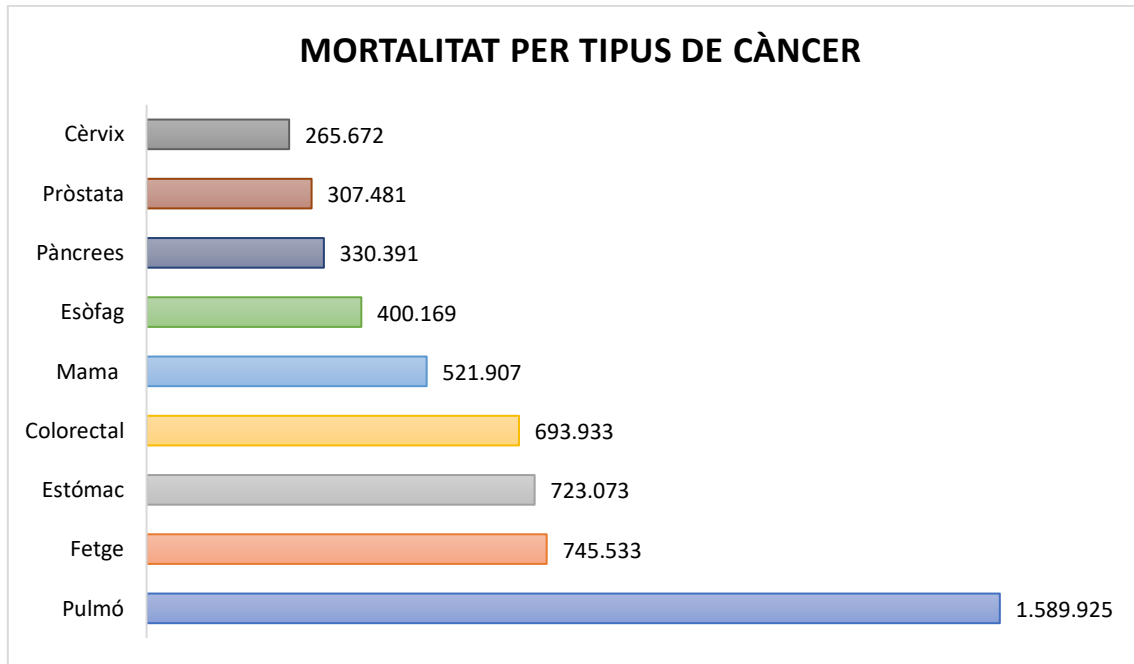


Fig.1 :Mortalitat en el món l'any 2012 en la població general (tumors més freqüents).

En l'anterior gràfic és pot observar que el càncer de pulmó (1.589.925) és el que provoca més mortalitat, seguit a molta distància, més del doble, pel de fetge (745.533), que per darrere té el d'estómac, el colorectal, el de mama, el d'esòfag, el de pàncrees, el de pròstata i el de cèrvix.

El càncer constitueix una de les causes principals de morbiditat del món amb aproximadament 14 milions de casos nous al món l'any 2012 (ultimes dades disponibles a nivell mundial estimats per la OMS), i amb una previsió de que l'any 2035 arribi als 24 milions de casos aproximadament.

A continuació, es mostra un segon gràfic, en el que es mostra la incidència estimada dels tumors més freqüents a Espanya l'any 2017. Els resultats es presenten en nombre de casos nous.

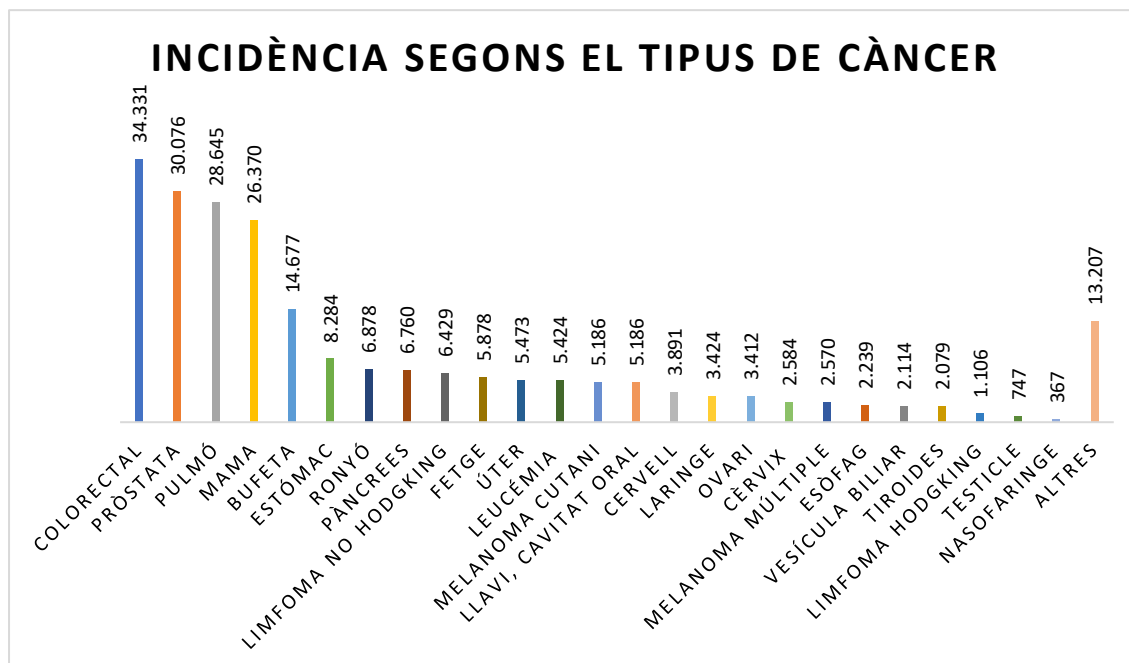


Fig. 2: Incidència estimada dels tumors més freqüents a Espanya l'any 2017.

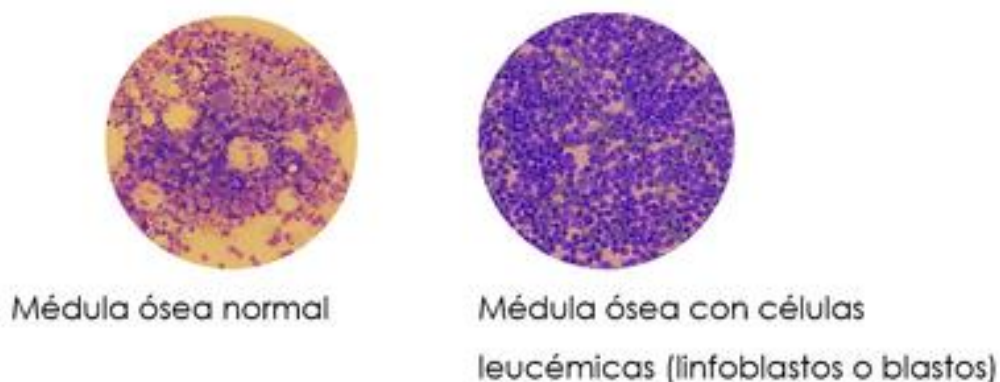
Analitzant el gràfic es determina que els tres tipus de càncer amb més incidència, en ordre decreixent, són el Colorectal (34.331), el de pròstata(30.076), que tot i que només afecta a la població masculina es troba en segona posició, i el de pulmó (28.645), degut principalment a l'efecte del tabac. En quart lloc trobem el de mama, un càncer que només pot afectar a una part específica de tota la població, però que té una importància remarcable, ja que només està a 2.275 nous casos per sota del de pulmó, que afecta ambdós sexes. Per sota d'aquest trobem càncers com el d'estómac, ronyó i pàncrees, entre d'altres.

3. LA LEUCÈMIA

3.1. Definició

El terme leucèmia fa referència a tots aquells càncers que s'originen a les cèl·lules de la medul·la òssia, principalment els leucòcits, i que consisteixen en la proliferació incontrolada de les cèl·lules sanguínies. En aquesta malaltia la medul·la òssia comença a produir un gran nombre de cèl·lules anormals i immadures anomenades blasts, que no responen als senyals químics que aturen la divisió cel·lular i es van dividint indefinidament. A diferència dels altres càncers els blasts no formen un tumor sòlid.

Els blasts es divideixen a una velocitat molt elevada, el que impedeix la producció de cèl·lules sanguínies normals, ja que aquestes només es formen quan disposen de l'espai necessari, per això quan els limfoblasts ocupen un 20% o més de la medul·la òssia el seu funcionament normal es veu alterat.



*Il·lustració 10: Medul·la òssia normal i amb presència de blasts al microscopi.
Font: Fundació Josep Carreres*

3.2. Tipologia

La leucèmia es classifica segons dos aspectes: la cèl·lula sanguínia que està afectada i la velocitat amb què es produeix i evoluciona la malaltia. Segons aquesta classificació trobem quatre tipus principals de leucèmies:

- **LEUCÈMIA MIELOIDE AGUDA (LMA):** Les cèl·lules afectades poden ser els eritròcits, les plaquetes, els granulòcits o els monòcits, col·lectivament conegudes com a cèl·lules mieloides. Malaltia de ràpida evolució que si no es tracta amb rapidesa pot causar la mort en pocs mesos, per això i perquè les cèl·lules anormals són immadures se la caracteritza d'aguda.

És el tipus de leucèmia més comú entre els adults, es calcula que la seva incidència a Espanya és de 15 nous casos cada milió de persones i any. La mitjana d'edat dels pacients de LMA és de 64 anys, i la majoria d'afectats es situa en la franja dintre 60 i 75 anys.

- **LEUCÈMIA MIELOIDE CRÒNICA (LMC):** Malaltia d'evolució lenta que afecta les cèl·lules mieloides, i que està caracteritzada per la seva maduració parcial. Consta de tres fases, una fase asimptomàtica i de poca agressivitat denominada crònica, que evoluciona a una fase accelerada i posteriorment a una fase blàstica d'una evolució més ràpida i de molta agressivitat. L'evolució natural de la malaltia era mantenir-se a la primera fase entre 3 i 5 anys, però amb els fàrmacs actuals s'ha aconseguit allargar la seva durada. Està considerada una malaltia poc freqüent, ja que només afecta 1 de cada 100.000 habitants d'una mitjana d'edat de 56 anys, sent així molt infreqüent en nens.

- **LEUCÈMIA LIMFOBLÀSTICA AGUDA (LLA):** Malaltia d'evolució ràpida que afecta als limfòcits i caracteritzada per la presència d'aquestes cèl·lules immadures en la medul·la òssia.

És el càncer més freqüent entre els nens de 2 a 8 anys i els adolescents, de tots els casos de leucèmia infantil que es diagnostiquen un 80% són de LLA. En adults predomina en individus de sexe masculí d'entre 25 i 30 anys. A Espanya la incidència en adults és de 30 nous casos cada milió d'habitants i any.

- **LEUCÈMIA LIMFOBLÀSTICA CRÒNICA (LLC):** Consisteix en la producció massiva de limfòcits B que no funcionen amb normalitat i que s'infiltra lentament en altres teixits del cos.

Habitualment afecta a persones d'una mitja d'edat de 70 anys, sent extremadament excepcional en nens. A Espanya es diagnostiquen al voltant de 30 nous casos per cada milió d'habitants a l'any.

- **LEUCÈMIA LIMFOBLÀSTICA AGUDA (LLA):** Malaltia d'evolució ràpida que afecta els limfòcits i caracteritzada per la presència d'aquestes cèl·lules immadures en la medul·la òssia.

És el càncer més freqüent entre els nens de 2 a 8 anys i els adolescents, de tots els casos de leucèmia infantil que es diagnostiquen un 80% són de LLA. En adults predomina en individus de sexe masculí d'entre 25 i 30 anys. A Espanya la incidència en adults és de 30 nous casos cada milió d'habitants i any.

- **LEUCÈMIA LIMFOBLÀSTICA CRÒNICA (LLC):** Consisteix en la producció massiva de limfòcits B que no funcionen amb normalitat i que s'infiltra lentament en altres teixits del cos.

Habitualment afecta persones d'una mitja d'edat de 70 anys, sent extremadament excepcional en nens. A Espanya es diagnostiquen al voltant de 30 nous casos per cada milió d'habitants a l'any.

4. LA LEUCÈMIA LIMFOBLÀSTICA AGUDA INFANTIL

4.1. Definició

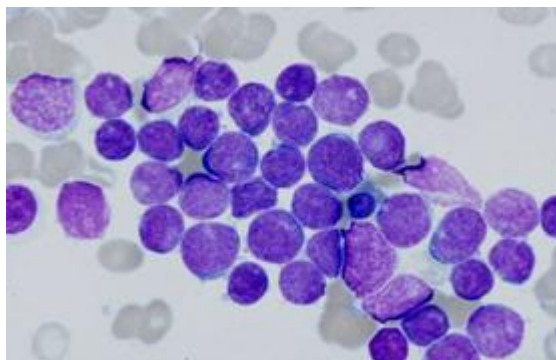
La leucèmia limfoblàstica aguda infantil també coneguda com a limfocítica o limfoide afecta les cèl·lules limfocítiques dels infants que normalment s'encarreguen de combatre les infeccions. En un organisme amb aquesta malaltia la medul·la òssia produeix un excés de limfòcits que no maduren correctament, anomenats limfoblasts, que s'acumulen i acaben desplaçant les altres cèl·lules.

Afecta a persones menors de vint anys, amb major incidència entre els dos i cinc anys, i predominant en el sexe masculí.

La causa exacta que origina aquest càncer es desconeix, per això és important la recerca en aquest camp, ja que sense ella no s'hagués ni descobert en què consisteix. Tot i això, els científics han descobert que certs canvis en l'ADN de les cèl·lules de la medul·la òssia poden fer que es converteixin en leucèmiques.

Actualment també es coneix que algunes malalties genètiques, com el Síndrome de Down, el síndrome de Li-Fraumeni o l'ataxia-telangiectasia, predisposen a l'individu a desenvolupar LLA. Amb seguretat, la causa és multifactorial i no depèn d'una sola anormalitat.

És la malaltia més important en l'hematooncologia pediàtrica, degut a que és la neoplàsia més comuna entre els infants menors de quinze anys, representant el 76% de les leucèmies en infants.



*Il·lustració 11: Limfoblasts vists al microscopi.
Font: Alypso.com*

4.2. Classificació

La LLA infantil es pot classificar segons dos paràmetres: el morfològic, que correspon a les tres variants morfològiques dels limfoblasts, i la immunològica, que es realitza segons l'estadi maduratiu d'aquests.

4.2.1. Classificació morfològica

La diferència entre un grup i un altre es basa en la mida, el grau de maduració del nucli i la presència de nuclèols i vacúols en els limfòcits.

- L1: Cèl·lules petites indiferenciades, uniformes, amb escàs citoplasma, nucli arrodonit i normalment un nuclèol. És la variant morfològica més freqüent.
- L2: Limfoblasts de mida variable, amb major quantitat de citoplasma, sense grànuls i amb nucli de forma variable amb diversos nuclèols. Per considerar-se de tipus L2 han de constituir el 30% o més dels limfoblasts observats.
- L3 o tipus Burkitt: Cèl·lules grans amb el citoplasma tenyit de blau que contenen petits vacúols, semblants a les observades en el limfoma de Burkitt.

Aquesta classificació va ser proposada fa més de vint anys per un grup francoamericà britànic (FAB) d'investigadors.



Il·lustració 12: Limfoblasts del tipus L1, L2 i L3 vists al microscopi. Font: svh-web.org

4.2.2. Classificació immunològica

L'aparició dels anticossos monoclonals ¹³ i la millora en les tècniques de citometria de flux i de la reacció en cadena de la polimerasa (PCR) ha permès classificar la LLA en diferents subtipus. Els criteris utilitzats per a fer-ho són: l'estadi maduratiu dels limfoblasts, la presència d'antígens en la superfície cel·lular, identificats per anticossos monoclonals, i l'expressió d'immunoglobulines¹⁴ en el citoplasma o a la superfície. Per tant seguint aquestes indicacions trobem els següents subgrups:

- Pre-B: Antígens CD22+, CD79a+, CD19 +, CD10 +/-, CD38 +/- i HLA DR+ ¹⁵, immunoglobulina citoplasmàtica +, immunoglobulina de membrana - i TdT +. Correspon a un 20% dels casos.
- B madura o tipus Burkitt: Antígens CD22+, CD79a+, CD19+, CD20+, CD10- i CD38-, TdT-, immunoglobulina citoplasmàtica-, i cadenes citoplasmàtiques lleugeres -.
- Pro-B: Antígens CD22+, CD79a+, CD19+, CD10- i CD38+, TdT+, immunoglobulina citoplasmàtica- i immunoglobulina de membrana-.
- B comú: Antígens CD22+, CD79a+, CD19+, CD10+ i CD38+, TdT+, immunoglobulina citoplasmàtica- i immunoglobulina de membrana-.
- Pro-T: Antígens CD3 de citoplasma+, CD7+, CD2-, CD5-, CD8- i CD1a-.
- Pre-T: Antígens CD3 de citoplasma+, CD2+, CD5+, CD8+, CD1a- i CD71+.
- T cortical: Antígens CD3 de citoplasma +, CD1a+, Cd3 de superfície +/- i CD71-.
- T madura: CD3 de citoplasma +, CD3 de superfície +, CD1a-, CD2+, CD5+ i CD4/8+.

¹³ Definició al diccionari (Annexos).

¹⁴ Definició al diccionari (Annexos).

¹⁵ Definició al diccionari (Annexos).

4.3. Quadre clínic

Molts dels signes i símptomes de la LLA són inespecífics, és a dir, que també es presenten en altres tipus de malalties. Tots els signes i símptomes (Taula. 1) presents en aquesta malaltia estan relacionats per un costat amb el creixement incontrolat dels limfoblasts i, per l'altre, amb la dificultat de l'organisme per a la producció de cèl·lules sanguínies normals.

En tractar-se d'una leucèmia aguda els símptomes apareixeran en qüestió de dies o setmanes i evolucionen ràpidament.

SÍMPTOMES	SIGNES
<ul style="list-style-type: none">▪ Fatiga o debilitat▪ Malestar general▪ Dolor ossi o articular▪ Febre▪ Pèrdua de pes▪ Hematomes▪ Hemorràgies▪ Dispnea ¹⁶▪ Vòmits▪ Pal·lidesa	<ul style="list-style-type: none">▪ Anèmia▪ Esplenomegàlia ¹⁷ i hepatomegàlia¹⁸▪ Trombocitopènia¹⁹▪ Equimosis²⁰▪ Petèquies²¹▪ Infeccions recurrents▪ Adenopaties ²²▪ Massa mediastínica²³

Taula 1 : Síntomes i signes de la leucèmia limfoblàstica aguda

¹⁶ Definició al diccionari (Annexos).

¹⁷ Definició al diccionari (Annexos).

¹⁸ Definició al diccionari (Annexos).

¹⁹ Definició al diccionari (Annexos).

²⁰ Definició al diccionari (Annexos).

²¹ Definició al diccionari (Annexos).

²² Definició al diccionari (Annexos).

²³ Definició al diccionari (Annexos).

4.4. Diagnòstic

El diagnòstic de la LLA es realitza mitjançant una exploració física, una anàlisi i frotis de sang perifèrica, una anàlisi i extensió de medul·la òssia obtinguda en una aspiració i un estudi del líquid cefaloraquídi. Altres exàmens de laboratori i de diagnòstic per la imatge són importants a l'hora de determinar el tractament, però no per al diagnòstic.

Per tant per al diagnòstic es valoren i es tenen en compte molts valors obtinguts a través de totes les proves mencionades i de l'historial clínic del pacient.

4.4.1. Analítica

Consisteix en una extracció de sang que posteriorment s'analitza a través de diverses tècniques segons el que es vol estudiar. Entre aquests mètodes trobem l'electroforesi, la quimioluminescència o el fluoroenzimimmunoassaig.

La prova consta de diferents parts:

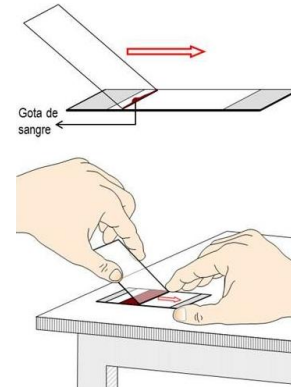
- HEMOGRAMA: Estudi quantitatiu que avalua la concentració de cada un dels elements cel·lulars de la sang. També inclou una comprovació de la morfologia de les tres línies cel·lulars de la sang:
 - SÈRIE VERMELLA (Glòbuls vermells): Mesura la quantitat d'hematies, de reticulòcits²⁴ i d'hemoglobina, l'hematòcrit, el volum corpuscular mitjà (VCM) que correspon a la mida dels eritròcits, l'hemoglobina corpuscular mitjana (HCM) que és la quantitat d'hemoglobina que conté cada glòbul vermell, la concentració d'hemoglobina corpuscular mitjana (CHCM) que és la relació entre l'hemoglobina i la mida dels glòbuls vermells i l'amplitud de distribució eritrocitària (RDW) que permet saber si la mida de les hematies és homogènia o heterogènia.
 - SÈRIE BLANCA (Glòbuls blancs): Mesura el nombre total de leucòcits, i a més el percentatge i el nombre de cada tipus de leucòcits (Neutròfils, Limfòcits, Monòcits, Eosinòfils i Basòfils). És el que es coneix com a fórmula leucocitària.
 - SÈRIE PLAQUETAR: Mesura el nombre total de plaquetes, el volum plaquetari mitja (VPM) que correspon a la mida de les plaquetes.

²⁴ Definició al diccionari (Annexos).

- **BIOQUÍMICA:** Anàlisi quantitatiu de la concentració de diverses substàncies químiques de l'organisme com la glucosa, la urea, l'àcid úric, la creatinina, el colesterol, el HDL-colesterol, els triglicèrids, les transaminases, la bilirubina, l'albumina, la proteïna C reactiva, l'urat, el sodi, el potassi, el clorur, el fosfat inorgànic, el calci, el magnesi, l'aspartat aminotransferasa, l'alanina aminotransferasa, la ceratina cinasa, l'alfa-amilasa pancreàtica, l'amilasa i el lactat deshidrogenasa.
- **COAGULACIÓ:** Estudia la capacitat que té la sang per a coagular-se. Per a fer-ho s'utilitza el Temps de Quick, que correspon al temps de protrombina, i el Temps de tromboplastina parcial activada (TTPA). El primer calcula el temps que tarden els factors de coagulació I, II, V, VII i X en formar un coàgul, el segon calcula el temps que tarden a fer-ho els factors de coagulació VIII, IX, XI i XII. Complementàriament a aquests estudis es mesura la quantitat de fibrinogen que hi ha la sang, una proteïna produïda pel fetge que afavoreix la coagulació sanguínia.

4.4.2. Extensió de sang perifèrica

Una extensió de sang perifèrica o un frotis de sang consisteix en l'extensió d'una gota de sang sobre un suport de vidre, que posteriorment es tenyeix amb hematoxilina-eosina o altres colorants específics. Un cop la mostra està preparada s'observa en un microscopi i s'estudia el nombre i l'estructura de les cèl·lules sanguínies, permeten així identificar les que tenen una estructura anormal.



Il·lustració 13: Preparació de la extensió de sang perifèrica. Font: ehu.eus

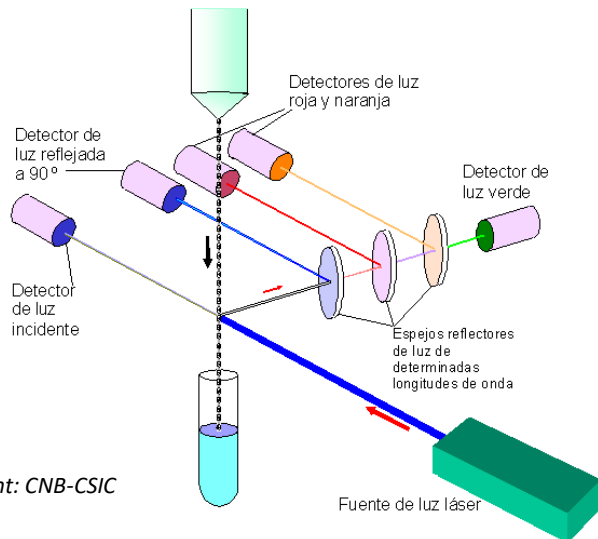
4.4.3. Citometria de flux

La citometria de flux és una tècnica biofísica que consisteix a fer passar per un orifici minúscul una suspensió de cèl·lules en solució isotònica²⁵, de manera que quan surten ho fan d'una en una formant part d'un corrent continu o flux cilíndric, sobre el qual es fa incidir un feix de llum làser. Aquesta llum incident amb l'impacte de cada cèl·lula es transforma en emissions de

²⁵ Definició al diccionari (Annexos).

diferents longituds d'ones, que són recollides per detectors que les amplifiquen i les transformen a format digital.

Aquesta tècnica ens permet identificar una sèrie de paràmetres intrínsecs, derivats de la mida i la complexitat de la cèl·lula, com serien el seu contingut i l'embolcall, i paràmetres extrínsecs, derivats del marcatge de les partícules amb substàncies que emeten fluorescència. Per exemple si es vol determinar l'immunofenotip dels leucòcits s'utilitzaran anticossos monoclonals units a un fluorocrom, una molècula capaç d'emetre una longitud d'ona més gran que la de la font de llum que l'excita.



Il·lustració 14: Muntatge maquinari citometria de flux. Font: CNB-CSIC

4.4.4. Estudi de trombofília

L'estudi de trombofília²⁶ inclou diverses proves de coagulació complexes juntament amb proves genètiques que permeten estudiar la trombofília i identificar les causes d'una trombosi²⁷.

Aquestes proves mesuren el temps de protrombina, el temps de tromboplastina parcial activada (TTPA), el fibrinogen, la proteïna C cromogènica, l'antitrombina, la proteïna S lliure, la resistència a la proteïna C activada, l'anticoagulant lúpic, l'homocisteïna total, els anticossos Anti-Cardiolipina IGG i Anti-Cardiolipina IGM, i les anàlisis genètics per a la detecció de les mutacions del gen de la protrombina (G20210A) i del gen MTHFR C677T i A1298C.

²⁶ Definició al diccionari (Annexos).

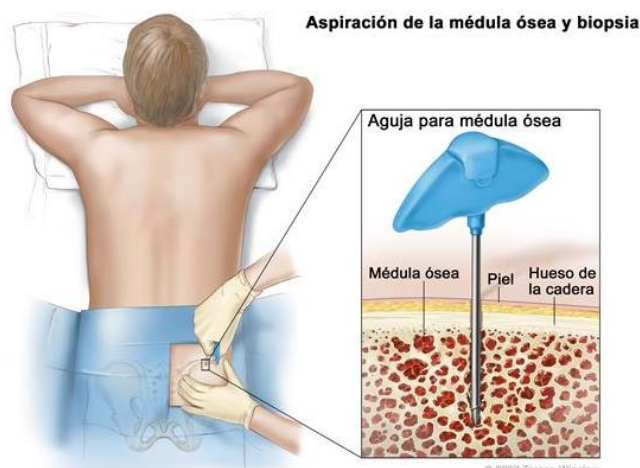
²⁷ Definició al diccionari (Annexos).

4.4.5. Aspirat medul·lar

Un aspirat medul·lar és un procediment en el qual s'extreu una mostra de medul·la òssia que posteriorment s'analitza, amb el fi de diagnosticar i controlar malalties hematològiques.

El procediment consisteix en la introducció d'una agulla en la pelvis, que a l'estar unida a un tub permet crear succió i així obtenir la mostra desitjada.

A la mostra obtinguda se li realitza un estudi citològic que permet estudiar individualment la morfologia cel·lular, i un estudi de citogenètica i biologia molecular en el qual s'observen els cromosomes al microscopi per a determinar el cariotip i identificar possibles mutacions com les translocacions BCR-ABL, AML 1-ETO, TEL-AML1 i MLL.

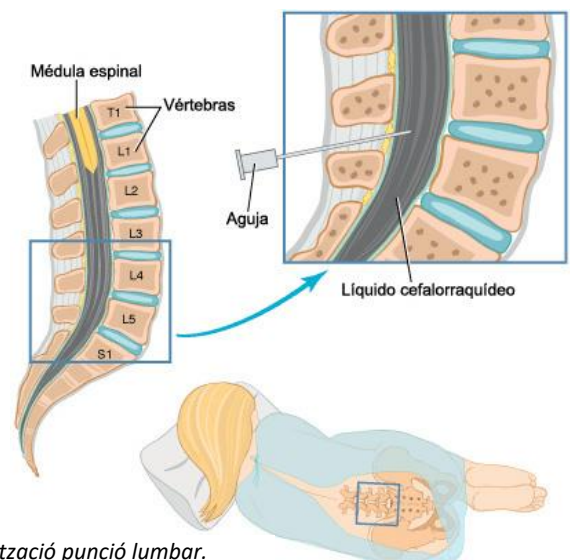


Il·lustració 15: Representació realització aspirat medul·lar. Font: National Cancer Institute.

4.4.6. Punció lumbar

La punció lumbar consisteix en la introducció d'una agulla entre dos vèrtebres de la zona lumbar per a l'extracció de líquid cefalorraquidi, que s'analitzarà i permetrà el diagnòstic d'infeccions, com la meningitis, i de trastorns del sistema nerviós central.

A la mostra se li realitza un estudi citoquímic en el qual es mesura la glucosa, les proteïnes i l'adenosina desaminasa, a més de realitzar-se un recompte i una diferenciació cel·lular.



Il·lustració 16: Representació realització punció lumbar. Font: Enfermería Hoy.

4.5. Pronòstic

Actualment el pronòstic en la majoria de les LLA pediàtriques ha millorat de forma significativa en els últims anys. Això és gràcies a la millora en la classificació de grups de risc (Taula 3), el que permet aplicar estratègies terapèutiques més afins a cada pacient segons les seves característiques.

Per a l'estratificació pronòstica s'utilitzen factors pronòstics biològics i clínics presents en el diagnòstic, i factors evolutius que mesuren la resposta al tractament (Taula 2). Per estar inclòs en un dels grups no cal complir tots els factors, però si la majoria.

Cada hospital té la seva pròpia estratificació de risc, però tot i això, entre elles no hi ha grans diferències ja que segueixin un mateix model.

FACTORS PRONÒSTICS	PRONÒSTIC FAVORABLE	PRONÒSTIC DESFAVORABLE
Edat	1-9 anys	< 1 i > 9 anys
Gènere	Femení	Masculí
Leucòcits al diagnòstic	< 50.000	> 50.000
Immunofenotip (lminatge)	Precursors de cèl·lules B	Precursors de cèl·lules T i cèl·lules B madures
Citogenètica	Hiperdipoïdia, trisomies 4 i 10.	Hipodipoïdia
Genètica molecular	TEL-AML1	Reordenament del gen MLL o t(9;22) BCR-ABL
Estat del SNC	Sense infiltració	Amb infiltració
Hepatosplenomegàlia	Absent	Massiva
Resposta al tractament	Sense blasts perifèrics	Amb blasts perifèrics

Taula 2 : Factors pronòstic de la Leucèmia Limfoblàstica Aguda Infantil.

	Risc baix	Risc intermedi	Risc alt *
Edat	1-9 anys	< 1 i > 9 anys	Qualsevol edat
Leucòcits	< 20.000/uL	> 20.000/uL	Qualsevol recompte
Llinatge	B	T	T o B
Genètica	t(12;21) TEL-AML1	Sense modificacions	t(4;11) MLL-AF4, t(9;22) BCR-ABL
Estat del SNC	Sense infiltració	Amb infiltració	Amb o sense infiltració
Resposta al tractament el dia 8	< 1.000 blasts	< 1.000 blasts	> 1.000 blasts
Resposta al tractament el dia 15	< 25% blasts	< 25% blasts	> 25% blasts

Taula 3 : Grups de risc de la Leucèmia Limfoblàstica Aguda Infantil.

*La presència d'un sol dels factors fa al pacient d'alt risc.

4.6. Tractament

Actualment existeixen molts tipus de tractaments per a la leucèmia, per això l'oncòleg decideix quin dels tractaments s'adapta millor a les necessitats particulars de cada pacient tenint en compte diversos factors, com el tipus de pacient i el grup de risc en el qual està inclòs. En molts dels casos no s'opta només per un únic tractament sinó que es combinen per a obtenir una millor eficàcia. Entre els tractaments més comuns trobem:

- **QUIMIOTERÀPIA:** Consisteix en la utilització de fàrmacs per a la destrucció dels blasts. Es pot administrar per via oral o intravenosa, on els medicaments administrats penetren al corrent sanguini arribant a les cèl·lules malignes de tot el cos, excepte a les que es troben al sistema nerviós central, ja que es troben protegides per una xarxa de vasos sanguinis que filtren la sang que arriba al cervell i a la medul·la espinal. Per arribar a aquestes cèl·lules cal aplicar quimioteràpia intratecal, que consisteix en la injecció dels medicaments anticancerosos directament al fluid espinal del cervell.
- **RADIOTERÀPIA:** Consisteix en l'aplicació de rajos d'energia elevada que afecten les cèl·lules canceroses i impedeixen el seu creixement. Es pot aplicar sobre una zona

específica de l'organisme, com als testicles, o sobre tot el cos (radioteràpia d'irradiació total). Aquest últim tipus s'acostuma a utilitzar com a pas previ al trasplantament de progenitors hematopoètics. En alguns tipus de leucèmia la radioteràpia es combina amb la quimioteràpia.

- **TERÀPIES BIOLÒGIQUES:** Utilitzen substàncies produïdes pel cos o elaborades artificialment al laboratori per a tractar el càncer o per a disminuir els efectes secundaris que causen alguns tractaments. Hi ha teràpies que estimulen o inhibeixen el sistema immunitari, altres ataquen a cèl·lules canceroses específiques impedit el seu creixement o destruint-les. Els tipus de teràpia biològica són la immunoteràpia, que utilitza, entre altres, citocines i alguns anticossos, la teràpia gènica, que consisteix en la introducció de material genètic en les cèl·lules, i algunes teràpies dirigides, que utilitzen anticossos monoclonals i micromolècules per interferir en molècules específiques.
- **TRASPLANTAMENT HEMATOPOÈTIC:** Conegut comunament com a trasplantament de medul·la, consisteix en la destrucció de la medul·la òssia del malt, productora de blasts, mitjançant dosis altes de fàrmacs i radioteràpia, per a la seva posterior repoblació amb una medul·la sana amb cèl·lules mare hematopoètiques capaces de produir cèl·lules sanguínies normals. Segons l'origen de la medul·la el trasplantament serà autòleg, si prové del mateix malalt, o al·logènic si prové d'un donant. Actualment els trasplantaments es realitzen amb progenitors hematopoètics de medul·la òssia, de sang perifèrica o de sang de cordó umbilical.

4.6.1. La quimioteràpia

El tractament amb quimioteràpia es divideix en tres etapes, on en cada una d'elles s'utilitza una combinació de fàrmacs diferent: inducció, consolidació i manteniment.

- **INDUCCIÓ:** L'objectiu d'aquesta etapa és aconseguir la remissió, el que significa que ja no es troben limfoblast a la medul·la òssia i que les cèl·lules sanguínies tornen a la seva normalitat, això implica que el recompte cel·lular sanguini sigui normal. Els fàrmacs més utilitzats en nens per a aquesta etapa són la prednisona, la vincristina i la L-asparaginasa.

Durant la inducció els malalts reben com a mínim dues dosis de quimioteràpia intratecal on s'administra metotrexat, que pot anar combinat amb hidrocortisona i

citarabina, a través d'una punció lumbar. Més d'un 95% dels infants amb LLA entren en remissió després d'un mes de tractament d'inducció.

- **CONSOLIDACIÓ:** Aquesta fase, generalment la més intensa, té una duració d'entre quatre i sis mesos i té com a objectiu reduir al mínim les cèl·lules leucèmiques residuals. Per a aconseguir-ho s'utilitza la doxorubicina, la citarabina, el metotrexat, la mitoxantrona i la ciclofosfamida. Durant la consolidació es segueix amb la quimioteràpia intratecal.
- **MANTENIMENT:** L'objectiu de l'etapa final és erradicar totalment els blasts residuals, per a aconseguir-ho s'utilitza la 6-mercaptopurina diàriament i el metotrexat setmanalment per via oral juntament amb vincristina, que s'administra intravenosament, i prednisona o dexametasona, que s'administren en breus períodes de temps (entre quatre i vuit setmanes).

Durant els primers mesos del manteniment, la majoria dels protocols quimioteràpics, inclouen un o dos tractaments intensificats i repetits similars a la inducció inicial anomenats re-inducció o intensificació retardada.

Segons el grup de risc al qual pertany el pacient les dosis i els fàrmacs varien. Per exemple si pertany al grup d'alt risc les dosis seran molt més elevades i rebran fàrmacs de suport.

5. ALTERACIONS GENÈTIQUES DE LA LLA

L'estudi de citogenètica de la LLA ha permès comprendre en profunditat la seva fisiopatologia, i així poder realitzar un pronòstic més afí que permet escollir el tractament més adequat en cada situació.

Les alteracions cromosòmiques, numèriques o estructurals, constitueixen una de les característiques distintives de la malaltia. Entra aquestes alteracions trobem les translocacions, la hiperdiploïdia i la hipodiploïdia, anomenades alteracions primàries, que conjuntament amb les amplificacions o delecions en els oncogens, conegudes com a alteracions secundàries, donen lloc al desenvolupament de la leucèmia.

Actualment es té constància de què un 30% dels casos de LLA infantil són deguts a hiperdiploïdia i un 45% dels casos a translocacions específiques, per la qual cosa només un 25% es deuen a translocacions aleatòries.

5.1. Translocacions cromosòmiques

Les translocacions cromosòmiques²⁸ donen lloc a gens de fusió on estan implicats factors de transcripció hematopoètics²⁹, modificadors epigenètics i receptors de citocines, entre d'altres. Com a conseqüència es veuen alterades les funcions cel·lulars més indispensables, en particular l'augment il·limitat del potencial d'autorenovació, la supressió de la diferenciació cel·lular i la resistència als senyals d'apoptosi, el que contribueix al domini i a la perpetuació de les cèl·lules malignes.

Actualment es té constància de més de vint-i-vuit translocacions cromosòmiques que poden estar presents en la LLA infantil, però d'aquestes n'hi ha quatre que són les més freqüents (Taula 4).

TRANSLOCACIÓ	GEN DE FUSIÓ
t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL
t(12;21)(p13;q22)	TEL-AML1
t(4;11)(q21;q23)	MLL-AF4
t(1,19)(q23;p13)	E2A-PBX1

Taula 4 : Translocacions cromosòmiques més freqüents en la LLA infantil.

²⁸ Definició al diccionari (Annexos).

²⁹ Definició al diccionari (Annexos).

- **BCR-ABL:** Gen de fusió que es forma quan es produeix la translocació recíproca d'un fragment del cromosoma 9 i d'un fragment del cromosoma 22, on el gen ABL (9q34.12), localitzat al braç llarg del cromosoma 9, s'uneix al gen BCR (22q11.23) del braç llarg del cromosoma 22. El cromosoma 22 resultant, que inclou el gen, s'anomena cromosoma Filadèlfia (Ph), i la seva presència, en un 3-5% dels casos de LLA, està lligada a un pronòstic desfavorable. La proteïna produïda pel gen BCR-ABL és un enzim conegut com a tirosina quinasa que inhibeix la reparació de l'ADN causant inestabilitat en el genoma.
- **TEL-AML1:** Gen de fusió, present un 25% dels casos, que es forma quan es produeix una translocació recíproca entre el braç curt del cromosoma 12, on es troba el gen TEL (12p13) i el braç llarg del cromosoma 21, on es localitza el gen AML1 (21q22). La proteïna produïda pel gen TEL-AML1 és un repressor transcripcional³⁰ que disminueix la quantitat i la velocitat de proliferació dels limfoblasts, per la qual cosa el pronòstic lligat a aquesta mutació és favorable.
- **MLL-AF4:** Gen de fusió que es forma com a resultat de la translocació d'un fragment del braç llarg del cromosoma 11, on es troba el gen MLL (11q23), i un fragment del braç llarg del cromosoma 4, on es troba el gen AF4 (4q21). La presència d'aquesta mutació provoca la inhibició de l'activitat transcripcional del gen p53, un gen supressor de tumors³¹, per la qual cosa la seva presència, en un 6% dels casos, es relaciona amb un pronòstic desfavorable.
- **E2A-PBX1:** Gen de fusió que s'origina com a conseqüència de la translocació del braç curt del cromosoma 19, on es troba el gen E2A (19p13.3), i el braç llarg del cromosoma 1, on es localitza el gen PBX1 (1q23.3). El gen E2A és essencial en el procés de formació dels limfòcits i en la regulació del desenvolupament normal de les cèl·lules B, però quan es produeix el gen E2A-PBX1, present en el 13% dels casos, el seu funcionament normal es veu alterat per la producció d'una proteïna quimèrica amb funció anormal que provoca el bloqueig de la diferenciació cel·lular normal, per la qual cosa es relaciona amb un pronòstic desfavorable.

³⁰ Definició al diccionari (Annexos).

³¹ Definició al diccionari (Annexos).

5.2. Protooncogens

Els protooncogens són gens codificants de proteïnes que participen en la regulació del creixement, la diferenciació i la mort cel·lular. Quan un dels seus al·lels pateixen un canvi estructural i/o funcional la seva estirp cel·lular es torna maligne, convertint-los en oncogens.

Entre aquests canvis trobem:

- **TRANSLOCACIONS:** Impliquen ruptures cromosòmiques i la seva posterior unió a un cromosoma diferent.
- **MUTACIONS PUNTUALS:** Substitució d'un parell de bases per un altre en una seqüència d'ADN.
- **AMPLIFICACIONS:** Augment en el nombre de còpies d'un fragment d'ADN en particular.
- **INSERCIONS O DELACIONS:** Inclusió o pèrdua d'una base nitrogenada que ocasiona l'alteració de la pauta de lectura del codi genètic.

Els oncogens originen proteïnes que tenen la funció alterada i que afavoreixen el creixement i la propagació tumoral, ja que participen en processos de transducció del senyal que mantenen la cèl·lula estimulada per dividir-se constantment.

Mitjançant assajos de transferència gènica i altres tècniques experimentals alternatives s'han detectat oncogens cel·lulars actius en diferents tipus de tumors humans. Alguns dels oncogens presents en la leucèmia limfoblàstica aguda infantil són els següents:

- **C-MYC:** Oncogen que s'activa com a conseqüència d'una amplificació o una translocació cromosòmica com la t(8;14). La proteïna produïda actua com a factor de transcripció estimulants la duplicació de l'ADN i afavorint la proliferació cel·lular. A més d'estar present en la LLA infantil també el trobem present, entre d'altres, en el càncer de pulmó, en el càncer de mama, en el neuroblastoma, el glioblastoma i el limfoma de Burkitt.
- **ABL:** S'activa com a conseqüència de la translocació t(9;22), que dóna lloc al gen de fusió BCR-ABL. La proteïna produïda és gairebé idèntica a la del gen de fusió però en aquest cas l'acció de la tirosina quinasa impedeix l'activitat del gen ABL, inhibint així l'apoptosi.
- **BCL2:** Oncogen que es troba al cromosoma 18 i que s'activa com a conseqüència d'una translocació cromosòmica. Codifica una proteïna anomenada com el gen, que bloqueja

l'apoptosi de la cèl·lula maligne, contribuint així a l'oncogènesi. Està present en les neoplàsies hematològiques i en diversos tumors sòlids com el carcinoma de cèl·lules escamoses.

5.3. Hiperdiploidia i Hipodiploidia

S'entén com a hiperdiploidia la presència de més de 46 cromosomes en el cariotip d'una cèl·lula leucèmica i hipodiploidia a la presència de menys de 46 cromosomes. Segons la quantitat de cromosomes es pot classificar en baixa o alta diploidia (Taula 5).

Hipodiploidia	<46 cromosomes
Diploidia	46 cromosomes
Baixa hiperdiploidia	47-50 cromosomes
Alta hiperdiploidia	51-67 cromosomes
Casi tetraploidia	68-94 cromosomes

Taula 5 : Classificació alteracions cromosòmiques numèriques

Resultats d'estudis actuals suggereixen que aquestes mutacions, en la majoria de les LLA, sorgeixen d'una única mitosi aberrant on es produeixen simultàniament trisomies i tetrasomies. Els cromosomes addicionals no són a l'atzar i corresponen al X, 4, 6, 10, 14, 17, 18 i 21.

La presència d'hiperdiploidia en la LLA està relacionat a un pronòstic favorable gràcies a la millor resposta a la quimioteràpia. Es creu que és a causa del fet que:

- Els limfoblasts hiperdiploïdes tenen una baixa expressió d'Asparagina Sintetasa, l'enzim que sintetitza l'aminoàcid asparagina, el que permet un millor funcionament de la L-asparaginasa.
- El gen SLC19A1, present en el cromosoma 21, codifica un transportador d'àcid fòlic, que retarda el deteriorament de l'ADN.
- S'activa l'apoptosi en les cèl·lules que ja estan predisposades a morir.

En canvi la presència d'hipodiploidia està associada a un pronòstic desfavorable relacionat amb la falta de material genètic entre el qual es troben gens necessaris per al correcte funcionament de l'organisme i el cicle cel·lular.

IV. PART PRÀCTICA

1. CAS CLINIC

Noia de 13 anys, sense antecedents familiars de malalties oncohematològiques, ingressada el 30/10/2013 a la Planta d'Hospitalització d'Oncohematologia Pediàtrica per a l'estudi i el tractament d'una leucosi³².

Derivada de la Clínica Girona, on va ingressar el 15/10/2013, per una síndrome constitucional de tres setmanes d'evolució, amb una pèrdua objectivada de 2,5 kg de pes i miàlgies migratòries³³, al que, posteriorment, es va sumar un quadre amb lumbàlgia que irradiava als quàdriceps de les cames dreta i esquerra i una lleu cefalea³⁴ frontal.

A la Clínica Girona es va realitzar una analítica de sang objectivant-se Hemoglobina 12.5 g/dl, Plaquetes 133 x10E9/L, leucocitosis de 21 x10E9/L amb predomini limfocític (69%) d'aspecte reactiu, amb elevació dels paràmetres inflamatoris (Proteïna C reactiva 11). Així mateix es va realitzar una electromiografia amb resultat normal, un estudi serològic (CMV, EBV, Influenza, Parainfluenza, Parvovirus, Cocksakie, Adenovirus) negatiu, un estudi de HLA-B27³⁵ i Anti-DNA negatiu, un estudi de factor reumatoide negatiu i una anàlisi d'orina amb sediment d'orina negatiu i sense mioglobulinúria.

A l'ingressar a la Vall d'Hebron se li va realitzar una exploració física sense troballes significatives i seguidament es va procedir a realitzar una bateria de proves complementàries. La primera d'elles va ser una nova analítica (30/10/13) observant-se en elles (Taula 6): Hematies 3.9 x10E12/L, Hemoglobina 11.4 g/dL, Hematòcrit 33.1%, Reticulòcits 39 x10E9/L, Leucòcits 23.5 x10E9/L, Limfòcits 19.2 x10E9/L, Plaquetes 147.4 X10E9/L, Volum plaquetari mitjà 6.9 fL, Fibrinogen 5.13 g/L, Dímer D (ST) de la fibrina 3601 ng/mL, VSG 47 mm/h, Bilirubina total 0.23 mg/dL, Proteïna C Reactiva 1.43 mg/dL, Aspartat aminotransferasa 56 UI/L, Alfa-Amilasa pancreàtica 17 UI/L i Lactat deshidrogenasa 5456 UI/L, resta normal.

Hematies	3.9 x10E12/L*	[4.1 – 5.1]
Hemoglobina	11.4 g/Dl*	[12.0 – 16.0]
Hematòcrit	33.1%*	[36.0 – 46.0]
Volum corpuscular mitjà	85.8 fL	[78.0 – 95.0]

³² Definició al diccionari (Annexos).

³³ Definició al diccionari (Annexos).

³⁴ Definició al diccionari (Annexos).

³⁵ Definició al diccionari (Annexos).

Hemoglobina corpuscular mitjana		29.6 pg	[25.0 – 35.0]
Concentració Corpuscular mitjana	HGB	34.5 g/dL	[30.4 – 36.5]
Distribució volum hematies		12.6%	[11.5 – 18.0]
Reticulòcits per mil		10.0/1000 hem	[5.0 -25-0]
Reticulòcits		39 x10E9/L*	[50.0 -100.0]
Leucòcits		23.5 x10E9/L*	[4.5 -13.0]
Neutròfils		3.7 x10E9/L	[1.5 – 5.0]
Limfòcits		19.2 x10E9/L*	[1.4 – 3.3]
Monòcits		0.3 x10E9/L	[0.0 -0.7]
Eosinòfils		0.2 x10E9/L	[0.0 -0.5]
Basòfils		0.1 x10E9/L	[0.0 -0.2]
Plaquetes		147.4 x10E9/L*	[150 - 500]
Volum plaquetari mitjà		6.9 fL*	[7.0 – 12-0]
T. de Quick (%)		82%	[70 – 100]
T. de Quick (pacient)		12.2 seg.	[11.0 – 13.5]
T. de Quick (testimoni)		11.0 seg.	[11.0 – 13.5]
T. de Quick (INR)		1.15	[0.8 – 1.2]
TTPA (pacient)		30.1 seg.	[20 – 40]
TTPA (testimoni)		29.0 seg.	[20 – 40]
TTPA (ratio)		1.04	[0.8 – 1,3]
Fibrinogen		513 mg/dL*	[150 – 450]
Dímer D (ST) de la fibrina		3601 ng/mL*	[220 – 740]
VSG		47 mm/h*	[0 – 20]
Glucosa		97 mg/dL	[70 – 115]
Urea		29 mg/dL	[16.6 – 48.5]
Creatinina		0.60 mg/dL	[0.4 – 1]
Proteïna		74 g/L	[64 – 83]
Bilirubina total		0.23 mg/ dL*	[0.3 – 1.3]
Bilirubina directa		< 0.1 mg/dL	[< 0.3]
Albúmina		45 g/L	[40,2 – 47,6]
Proteïna C reactiva		1.43 mg/dL*	[0 – 0.5]

Urat	5.2 mg/dL	[2,4 – 6,0]
Sodi	140.0 mmol/L	[133 – 146]
Potassi	3.91 mmol/L	[3.6 - 5,3]
Clorur	99 mmol/L	[95 – 110]
Fosfat inorgànic	5.0 mg/dL	[4.0 – 7.0]
Calci	9.9 mg/dL	[8,7 – 10,2]
Magnesi	2.1 mg/dL	[1,5 – 2,3]
Aspartat aminotransferasa	56 UI/L*	[10 - 34]
Alanina aminotransferasa	18 UI/L	[0- 33]
Creatina cinasa	67 UI/L	[39 – 238]
Alfa-Amilasa pancreàtica	17 UI/L*	[20 – 96]
Amilasa total	54 UI/L	[20 – 96]
Lactat deshidrogenasa	5456 UI/L*	[105 – 333]
Creatina cinasa massa	0.5 µg/L	[0.0 – 0-5]

Taula 6: Analítica realitzada el dia 30/10/13 a l'ingrés.

(*) Marca els valors alterats

Després es va realitzar una extensió de sang perifèrica (31/10/13) on es va descobrir la presència de cèl·lules blàstiques, a les que es va estudiar l'immunofenotip (Taula 7).

CD79a citoplasmàtic	Positiu intens
T citoplasmàtica	Positiu feble
TdT	Positiu feble
CD45	Positiu feble (89%)
CD34	Positiu moderat
HLA-DR	Positiu intens
CD19	Positiu intens
CD22	Positiu feble
CD10	Positiu feble
CD24	Positiu intens
CD9	Positiu feble/intens
CD38	Positiu intens
Índex DNA	1.00

Taula 7: Resultats positius de l'estudi de l'immunofenotip de la sang perifèrica realitzat el 31/10/13.

Amb aquests resultats es va diagnosticar Leucèmia Limfoblàstica Aguda de precursors B amb immunofenotip pre-B positiu.

A partir d'aquí es van realitzar les proves complementàries al diagnòstic:

- Un aspirat medul·lar (31/10/13) on es va observar una cel·lularitat molt abundant amb infiltració massiva per cèl·lules blàstiques de mida mitjana, sense vacúols i amb molt escàs citoplasma, d'aspecte limfoide i morfologia L1 de la FAB. On la seva anàlisi citogenètica va mostrar un cariotip 46XX, havent estudiat 2 metafases, sense les alteracions genètiques BCR-ABL, AML-1ETO, TEL-AML1 i MLL.
- Un estudi citoquímic del líquid cefaloraquídi (31/10/13) (Taula 8) sense observació de leucòcits i amb limfòcits i polinuclears insuficients per a realitzar una diferenciació.

Glucosa	64 mg/dL	[40 – 80]
Proteïna	16 mg/dL	[10 - 45]
Hematies	25 cel/microl*	[0]
Adenosina desaminasa	< 2 UI/L	[0,4 – 1]
Xantocromia³⁶	Negatiu	

Taula 8 : Resultats de l'estudi citoquímic del LCR realitzat el 31/10/13.

(*) Marca els valors alterats

- Un estudi serològic, amb IgG VEB positiu i IgG Herpes virus 6 positiu.
- Un estudi autoimmunitari amb resultat negatiu.
- Un estudi hormonal normal.
- Mantoux³⁷ negatiu a les 72 hores.
- Un estudi de trombofília on es va localitzar una mutació en heterozigosi del gen MTHFR C677T.

³⁶ Definició al diccionari (Annexos).

³⁷ Definició al diccionari (Annexos).

Les proves de diagnòstic per la imatge realitzades van ser un ecocardiograma (04/11/13), sense troballes significatives, una radiografia de tòrax (30/10/13), sense troballes patològiques rellevants, una ecografia abdominal (04/11/13), on es va observar una lleu hepatomegàlia heterogènia, un fons d'ull normal, una ecografia d'úter amb resultat normal i una ressonància magnètica cerebral on es va observar que l'estructura cerebral complia amb els criteris de la malformació de Chiari I³⁸, però sense evidències d'alteracions de senyal o capacitacions patològiques relacionades amb la seva malaltia de base.

Un cop realitzades totes les proves diagnòstiques es confirma el diagnòstic de Leucèmia Limfoblàstica Aguda de precursors B amb immunofenotip pre-B de risc intermedi de recaiguda sense infiltració del sistema nerviós central.

A l'ingrés es va iniciar un tractament profilàctic amb fluconazol, anfotericina B nebulitzada i cotrimaxozol, i el dia 8/11/13 s'inicia tractament hormonal amb anàlegs GnRH³⁹ administrant-se androcur 50 mg un comprimit cada dotze hores durant vint-i-un dies, i al dia +14 decapepyl 11.25 mg per via intramuscular. El dia 20/11/13 s'inicia profilaxis⁴⁰ amb aciclovir endovenós per presentar un familiar amb lesió suggestiva d'herpes simple.

El dia 2/11/2013 es col·loca un port-a-cath per seguidament començar la quimioteràpia segons el protocol PETHEMA LAL 96 per a pacients amb risc intermedi de recaiguda. Rep tractament amb (Taula 9): Vinicristina (VCR):1,5 mg/m² per via intravenosa els dies 1,8, 15 i 22; Daunorubicina (DNR): 30 mg/m² per via intravenosa els dies 1, 8,15 i 22; Prednisona (PDN): 60 mg/m², cada dia, per via intravenosa o oral del dia 1 al 27, i 30 mg/m², cada dia, per via intravenosa o oral del dia 28 al 35; L-asparaginasa (L-ASA): 10.000 UI/m² per via intravenosa o via intramuscular dels dies 10 al 12, del 17 al 19 i del 24 al 26, Ciclofosfamida (CFM): 500 mg/m² per via intravenosa els dies 1,2 i 29. Conjuntament es va administrar quimioteràpia intratecal: Metrotexate 12 mg, Ara-C 30 mg i Hidrocortisona 20 mg en una ocasió els dies +1 i +21.

Durant el tractament presenta una síndrome de lisis tumoral⁴¹ que es va tractar amb hiperhidratació a 3 L/m² durant els primers dies i amb rasburicasa en dues ocasions, una

³⁸ Definició al diccionari (Annexos).

³⁹ Definició al diccionari (Annexos).

⁴⁰ Definició al diccionari (Annexos).

⁴¹ Definició al diccionari (Annexos).

El dia 16/12/13 torna a ingressar per a seguir amb el tractament de quimioteràpia. Es modifica el tractament de quimioteràpia i s'inclou en el protocol LAL-AR-2005 per mala resposta postinducció. Rep el següent tractament amb (Taula 10): Dexametasona 6,5 mg cada dotze hores per via oral del dia 2 al 6, 2,2 mg cada dotze hores per via oral el dia 7 i 1 mg cada dotze hores per via oral el dia 8; Vincristina 2 mg /m² endovenosos en bolus els dies +3 i +10; Mercaptopurina 125 mg/m²/dia del dia 2 al 6 i ARA-C 1g/m² endovenós en tres hores cada dotze hores el dia 6 i 7.

Aquest bloc es repeteix quatre vegades amb un període de descans entre cada un.

	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5	DIA 6	DIA 7	DIA 8	DIA 10
Dexametasona 6,5 mg cada 12h									
Vincristina 2 mg /m ²									
Mercaptopurina 125 mg/m ² /dia									
ARA-C 1g/m ² en 3h/12h									

Taula 10: Esquema del protocol de quimioteràpia d'inducció LAL-AR-2005, on es veu el medicament administrat i el dia.

El dia 22/4/14 comença la reinducció amb intensificació (Taula 11) : Prednisolona 60 mg/m² cada dia del dia 1 al 15, 30 mg/m² cada dia del dia 16 al 22; Vincristina 1,5 mg/m² els dies +1 i +8; Daunorrubicina 30 mg/m² els dies +1 i +8; Ciclofosfamida 1g/m² , un cop, el dia +15; Mercaptopurina 30 mg/m² diaris del dia 29 al 32; Metotrexate 3 g/m² diaris del dia 29 al 36 Ara-C 1 g/m² cada dotze hores els dies +43 i +44; i quimioteràpia intratecal els dies +1, +15, +29 i +43.

El dia 2/7/14 va començar l'última fase del tractament, el manteniment amb reforç, on se li va administrar (Taula 12): Mercaptopurina 50 mg/m²/dia cada dia, del dia 1 al 24, excepte els dies +4, +8, +12, +16, +20 i +24; Metotrexato 20 mg/m² cada dia fins al dia 27 excepte els dies +4, +8, +12, +16, +20 i +24; Prednisolona 60 mg/m² els dies +4, +8, +12, +16, +20 i +24; Vincristina 1,5 g/m² els dies +4, +8, +12, +16, +20 i +24; Asparaginasa 20.000 UI/m² els dies +4, +8, +12, +16, +20 i +24; i quimioteràpia intratecal els dies +4, +8, +12, +16, +20 i +24.

Es va completar el tractament amb Mercaptopurina 50 mg, per via oral, cada dia i Metotrexato 20 mg/m² intramusculars a la setmana fins a arribar als dos anys de tractament (3/11/15).

	1	8	15	22	29	36	43
Prednisolona 60 mg/m ²							
Vincristina 1,5 mg/m ²							
Daunorrubicina 30 mg/m ²							
Ciclofosfamida 1 g/m ²							
Mercaptopuria 30 mg/m ²							
Metrotexate 3 g/m ²							
Ara-C 1 g/m ² cada 12h							
Intratecal							

Taula 11: Esquema del protocol de quimioteràpia de reinducció amb intensificació LAL-AR-2005, on es veu el medicament administrat i el dia.

	1	8	15	22
Mercaptopurina 50 mg/m ² /dia				
Metotrexato 20 mg/m ²				
Prednisolona 60 mg/m ²				
Vincristina 1,5 g/m ²				
Asparaginasa 20.000 UI/m ²				
Intratecal				

Taula 12: Esquema del protocol de quimioteràpia de manteniment amb reforç LAL-AR-2005, on es veu el medicament administrat i el dia.

Actualment es troba en estat de remissió completa des del 2015 i només realitza controls de seguiment cada tres mesos.

2. CORRELACIÓ ENTRE LA GENÈTICA MOLECULAR, EL PRONÒSTIC I EL TRACTAMENT

El perfil genètic dels limfoblasts permet acotar més el pronòstic i a la vegada ajudar a triar el tractament que més s'ajusta en cada cas, per aquest fet és molt important conèixer cada alteració genètica i els seus efectes.

En el cas de la noia, en l'anàlisi de citogenètica de la medul·la òssia, no es van observar les translocacions cromosòmiques BCR-ABL, TEL-AML1, MLL-AF4 i E2A-PBX1, ni alteracions cromosòmiques numèriques, com la hiperdiploidia o la hipodiploidia. El que sí que es va trobar durant l'estudi de trombafília va ser una mutació en heterozigosi⁴⁴ en el gen MTHFR C677T. Amb el diagnòstic de Leucèmia Limfoblàstica Aguda de precursors B amb immunofenotip pre-B sense alteracions genètiques i sense infiltració del sistema nerviós central, se la inclou en el grup de risc intermedi.

L'absència del gen de fusió TEL-AML1, que actua com a repressor transcripcional, afavoreix a la quantitat i a la velocitat de proliferació dels limfoblasts, el que provoca que la malaltia avanci a gran velocitat i augmenti el risc d'infiltració del sistema nerviós central i de metàstasi.

La mala resposta postinducció al protocol PETHEMA LAL 96 per a pacients amb risc intermedi pot ser per diverses causes, però amb els estudis d'avui en dia es creu que amb un cariotip normal com el de la pacient, 46XX, sense hiperdiploidia, els limfoblasts expressen en gran quantitat l'enzim Asparagina Sintetasa el que dificulta l'acció de la L-asparaginasa. Donada la mala resposta al tractament s'inclou a la pacient al grup d'alt risc i es modifica el tractament al protocol LAL-AR-2005, amb dosis més elevades i fàrmacs complementaris.

La presència de la mutació MTHFR C677T predisposa a un augment de la toxicitat de la medul·la òssia durant el tractament amb inhibidors de l'àcid fòlic com el Metotrexat.

En conclusió, l'absència de determinades alteracions genètiques entorpeixen la recuperació del pacient, al contrari del que es pensava abans de realitzar nombroses investigacions en aquest camp. Per això, actualment, una part fonamental del diagnòstic i del posterior pronòstic inclou el perfil genètic dels limfoblasts

⁴⁴ Definició al diccionari (Annexos).

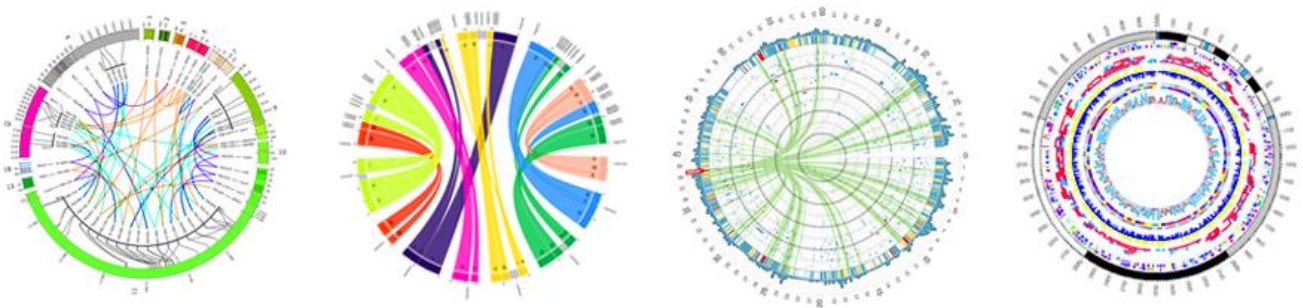
3. ELABORACIÓ D'UN CIRCOS PLOT

L'anàlisi de les dades genòmiques obtingudes en els estudis és complicat, ja que hi ha un gran nombre de valors, per això a mesura que la ciència ha anat evolucionant s'han hagut d'inventar gràfics i diagrames que facilitin l'anàlisi i la interpretació d'aquestes dades.

Per aquest motiu, he elaborat un circos plot de la freqüència dels gens de fusió més importants presents en la Leucèmia Limfoblàstica Aguda infantil.

3.1. Que és un circos plot?

Un circos plot és un gràfic de disseny circular utilitzat per a mostrar relacions entre diversos grups de dades. Originalment es va dissenyar per a visualitzar dades genòmiques, però actualment s'utilitza per a visualitzar dades de qualsevol camp.



Il·lustració 17 : Quatre models diferents de circos plot. Font: Cirocs.ca

3.2. Elaboració

El primer pas per a realitzar un circos plot és elaborar una taula amb les dades. Quan s'elabora s'han de tenir en compte un seguit d'instruccions:

- L'arxiu ha de ser text sense format (.txt).
- Els valors han de ser nombres enters no negatius.
- Les dades han d'estar separades per un espai o una tabulació.
- Dos files o columnes no poden tenir el mateix nom.
- Els noms de les columnes i files han de començar per una lletra i només poden contenir lletres, números i guions.
- El nombre màxim de files i columnes és de cent cinquanta, i hi ha d'haver el mateix nombre de files i columnes.
- Si no hi ha cap dada s'ha de posar un guió.

En el meu cas vaig elaborar la taula en el bloc de notes de Windows i vaig separar les dades amb una tabulació.

En la primera columna vaig introduir el primer dels gens que es fusionen (BCR, TEL, MLL i E2A) i en la primera fila els gens amb què es fusionen (ABL, AML1, AF4 i PBX1), per així en la cel·la en què es troben la fila i la columna introduir el valor de la freqüència. En les cel·les on no hi anava cap dada vaig col·locar un guió.

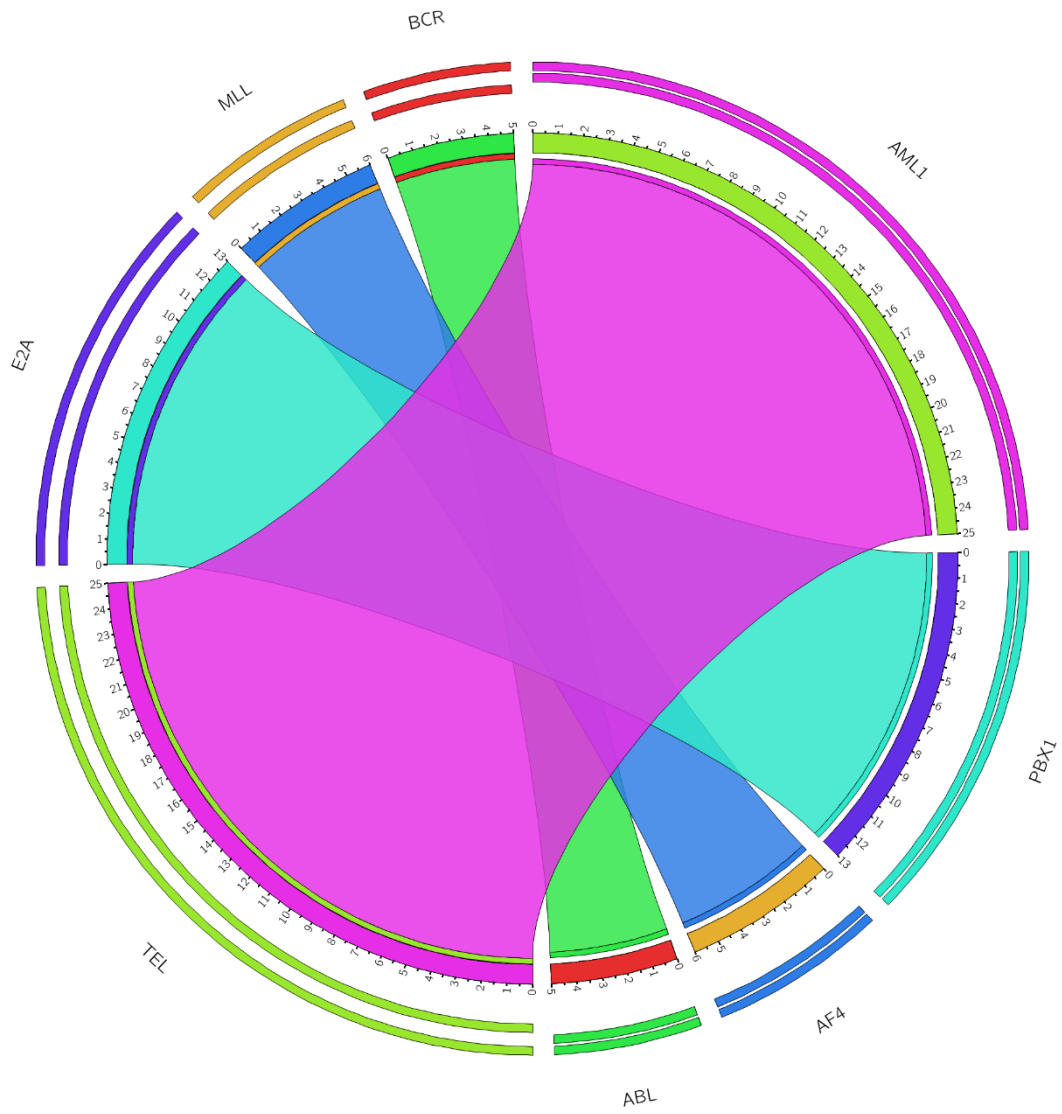
data	ABL	AML1	AF4	PBX1
BCR	5	-	-	-
TEL	-	25	-	-
MLL	-	-	6	-
E2A	-	-	-	13

Il·lustració 18: Taula utilitzada per a la creació del circos plot.

Un cop elaborada la taula vaig procedir a elaborar el gràfic a la versió en línia del software circos. El primer pas era seleccionar la configuració del gràfic, és a dir, la manera en què jo volia que es mostressin les dades i el seu disseny:

- Segments de fila/ columna en ordre decreixent.
- Segments de columna col·locats primer i en sentit contrari de les agulles del rellotge.
- Cintes de columna col·locades primer.
- El color del segment s'interpolava pel recompte de segments, i el color de la cinta està configurat per a la fila.
- Transparència de cinta establerta en 1/5 i transparència de fusió de cinta establert en 0/5.
- Cintes més gruixudes a sobre.

Realitzades les configuracions vaig procedir a pujar el document de la taula i tot seguit automàticament es va crear el meu circos plot, on el gruix de les cintes representen la freqüència amb què es fusionen els gens.



Gràfic 3 : Circos plot que representa la freqüència dels gens de fusió més freqüents en la LLA infantil.

4. VIURE AMB LEUCÈMIA

Mai ningú està preparat perquè a un familiar se li diagnostiqui cap malaltia greu, i molt menys a una filla o a una germana. Un no és que no estigui preparat a la repercussió psicològica que això suposa, sinó que tampoc ho està per a la reorganització familiar que implica haver d'estar dia i nit, entre quatre parets, velant i fent companyia al teu ser estimat. Això és el que li va passar a la família de la nena, en la qual es basa el meu treball, quan se li va diagnosticar leucèmia.

El diagnòstic a més de ser un gran cop psicològic, va implicar que la mare hagués de deixar la feina per estar amb la seva filla les vint-i-quatre hores del dia a l'hospital de la Vall d'Hebron, i que el pare s'hagués de quedar a casa amb els altres fills. Gràcies la fundació Xuclis la família disposava d'un apartament a prop de l'hospital per a poder descansar i dormir quan visitaven a la seva germana.

L'ingrés a la planta d'oncologia va ser un xoc molt gran per a la noia, i la seva reacció va ser tancar-se en ella mateixa. Al principi no sortia de l'habitació ni deixava que ningú la visites, tenia por de sortir al passadís i trobar nens que estiguessin tant o més malalts que ella, i no volia rebre visites perquè no volia que la veiessin malalta sinó que la veiessin tal i com era abans de la malaltia.

Viure a un hospital és difícil però quan t'hi has acostumat tornar a casa costa molt, per això quan la noia passava temporades a casa seva, entre cicle i cicle de quimioteràpia, es sentia estranya a la seva habitació i trobava que era molt freda comparada a l'habitació de l'hospital. A més quan estava a casa estava més insegura perquè no hi havia ni els metges ni les infermeres i ella es trobava més malament que quan estava ingressada.

El que costa encara més és tornar a la rutina, tornar a l'institut després de tot un any. En el seu cas la família i el director van prioritzar que continués amb els seus companys i per tant la van fer començar quart d'ESO sense haver cursat el curs de tercer d'ESO.

Patir leucèmia i rebre quimioteràpia implica canviar l'estil de vida i haver d'incorporar unes directrius molt rígides en ell, ja que la quimioteràpia debilita el sistema immunitari i anul·la la coagulació sanguínia. Per evitar qualsevol contratemps s'ha de seguir les següents recomanacions:

- Portar mascareta fora de casa i de l'hospital.
- Evitar llocs tancats i amb aglomeració de gent.
- Evitar el contacte amb animals.

- Evitar el consum de làctics, aliments crus i amb un alt contingut en defenses.
- Evitar les hores de sol.
- Utilitzar sabons suaus de pH neutre.
- Evitar les contusions.

Hi ha fundacions que es dediquen a fer més lleu tot el procés que implica la malaltia ja sigui, acompanyant-los cada dia o fent-los realitat algun dels seus desitjos. Això és al que es dedica la fundació "Pequeños deseos". Aquesta fundació va fer realitat el desig de la noia d'assistir a un concert de Pablo Alborán i conèixer al youtuber Rubios a Madrid.

En definitiva, una malaltia modifica tots els aspectes de la vida familiar i suposa un gran cop psicològic que s'ha d'acceptar de la millor manera possible per a continuar endavant i intentar superar amb èxit aquest entrebanc.

V. CONCLUSIONS DEL TREBALL

Un cop acabat el Treball de Recerca només queda un últim pas, analitzar tot el contingut per a determinar si la hipòtesi s'ha confirmat i si s'han complert tots els objectius. Per fer-ho primer de tot resumiré la part teòrica i la part pràctica, per seguidament acceptar o refutar la hipòtesi i comprovar si s'han complert els objectius. I per acabar comentaré què ha significat per a mi la realització del treball de recerca, i quins aspectes tant positius com negatius he trobat.

Abans de procedir al resum del treball cal remarcar que aquest es basa en el cas clínic d'una noia que va patir LLA. Per aquest motiu el marc teòric conté tota la informació necessària per a poder entendre'l.

Pel que fa a la part teòrica, primer de tot explico la composició de la sang i la medul·la òssia, i seguidament el càncer, per així poder entrar en profunditat en l'apartat de la leucèmia, concretament en la leucèmia limfoblàstica aguda infantil. En l'últim apartat exposo les alteracions genètiques més importants d'aquesta malaltia.

La part pràctica consta de quatre parts: la primera que correspon a l'explicació de tot el procés de la malaltia, la segona que és una correlació entre les alteracions genètiques i el cas clínic, la tercera, l'elaboració d'un Circos plot, i l'última una aproximació a la vida d'un malalt de leucèmia.

Cal dir que la meua hipòtesi "Potser l'absència d'alteracions genètiques afavoreix al pronòstic i a la resposta a la quimioteràpia" és incorrecte. La presència d'algunes mutacions genètiques com la translocació cromosòmica $t(12,21)$, que dóna lloc al gen de fusió TEL-AML1, i l'hiperdiploïdia predisposen a un pronòstic favorable, el que generalment implica una molt bona resposta a la quimioteràpia. Aquest fet explica que la pacient, que no presentava cap de les mutacions mencionades anteriorment, patís una mala resposta postinducció al protocol PETHEMA LAL 96 per a pacients de risc intermedi. Per tant, la conclusió és que no sempre l'absència d'alteracions genètiques es pot relacionar amb un bon pronòstic i una bona resposta al tractament.

Per poder arribar a aquesta conclusió primer he hagut de complir els dos objectius generals que em vaig marcar (explicats a l'apartat numero tres: hipòtesis i objectius), el que consegüentment implica haver complert tots els objectius específics.

Per acabar, realitzar aquest treball ha sigut una experiència molt enriquidora, tant en l'àmbit acadèmic com personal, ja que m'ha ensenyat que encara que tot vagi en contra esforçar-se té la seva recompensa. Vull mencionar que portar a terme aquest treball no ha sigut fàcil, perquè trobar dades estadístiques recents sobre el càncer i la leucèmia ha sigut gairebé impossible. A més cal afegir que per ampliar els meus coneixements sobre aquest tema vaig intentar contactar amb l'hospital Josep Trueta, la Vall d'Hebron, l'hospital infantil Sant Joan de Déu, l'hospital Germans Trias i Pujol, l'institut de recerca biomèdica de Girona i Barcelona i amb diversos professors de la Universitat de Girona, dels quals no vaig rebre cap mena de resposta, i per tant la realització del meu treball es va entorpir. Per últim també vull afegir, que no em va ser possible posar-me en contacte amb la metgessa de la noia, en la qual es basa el meu treball perquè aquesta es va jubilar fa uns anys i per tant contactar amb ella és impossible.

VI. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

Pàgines web

Instituto Nacional del Cáncer. 2015. The National Institutes of Health. Juny 2018

<https://www.cancer.gov/espanol>

Instituto Valenciano de oncologia. 2015. Instituto Valenciano de oncologia. Juny 2018

<https://www.ivo.es/>

La Sociedad americana contra el càncer. 2018. American Cancer Society. Juliol 2018

<https://www.cancer.org/es/>

Fundació Josep Carreras contra la leucèmia. 2018. Fundació Internacional Josep Carreras. Juliol 2018

<https://www.fcarreras.org/ca>

Guía Metabólica. 2017. Sant Joan de Déu. Juliol 2018

<https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/noticia/trasplante-medula-osea-como-opcion-terapeutica-errores-congenitos-metabolismo>

MD Anderson Cancer Center. 2018. The University of Texas MD Anderson Cancer Center. Juliol 2018

<https://www.mdanderson.org/languages/spanish/tipos-de-cancer/leucemia/index.html>

Lucile Packard Children's Hospital Standfor. 2018. Children's Hospital. Juliol 2018

<https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=leucemia-90-P05433>

Labtests Online. 2018. AACC. 2018. Juliol 2018

<https://labtestsonline.es/tests-index>

Valores Normales. 2017. Valoresnormales.com. Juliol 2018

<http://www.valoresnormales.com/>

Leucocitos. 2018. Leucocitos.org. Agost 2018

<http://leucocitos.org/>

Manual Merck. 2018. Merck Sharp & Dohme Corp. Agost 2018

<https://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/trastornos-de-la-sangre/biolog%C3%ADa-de-la-sangre/componentes-de-la-sangre>

Roche Pacientes. 2018. Roche Farma, S.A. Agost 2018

<https://rochepacientes.es/como-se-clasifican-y-cuantos-tipos-existen-de-leucemias/>

WebConsultas. 2018. WebConsultas Healthcare, S.A. Agost 2018

<https://www.webconsultas.com/cancer/causas-y-factores-de-riesgo-del-cancer-283>

MedlinePlus. 2018. U.S. National Library of Medicine. Agost 2018

<https://medlineplus.gov/>

Llibres

De Vita, Vincent T., Samuel Hellman, i Steven A. Rosenberg. *Cáncer: principios y práctica de oncología*. 5a ed. Madrid: Editorial medica panamericana, 2000.

Fortoul, Teresa. *Histología y biología cel·lular*. 2a ed. México DF: Mc Graw Hill, 2013.

Gómez, David, i José Carlos Jaime Pérez. *Hematología: La sangre y sus enfermedades*. 3a ed. México DF: Mc Graw Hill, 2012.

Tesi

Català i Temprano, Albert. *Caracterització de les alteracions moleculars de FLT3 en pacients pediàtrics afectes de leucèmia aguda. Correlació amb l'activitat i expressió dels transportadors de fàrmacs derivats de nucleòsids*. Univeristat de Barcelona, 2017

Articles de revistes electròniques

Lassaletta, Álvaro. "Leucemias: Leucemia limfoblástica aguda." *Pediatría integral* 20.6 (2016): pàg. 380 -389. Juliol 2018 <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2016-07/portada-2016-07/>

Maesea, Luke, Elizabeth A. Raetz, i Sarah K. Tasiab. "How is the Ph-like signature being incorporated into ALL therapy?." *Best Pract Clin Haematol* 30.3 (2017): pàg. 222-228. Juliol 2018 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521692617300166>

Mejía, Juan Manuel, i Juan Carlos Nuñez. "Biología molecular y leucemia: E2A-PBX1 y recaída al sistema nervioso central." *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 53.3 (2015): pàg. 236-239. Agost 2018
http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=109979&id_seccion=4111&id_ejemplar=10723&id_revista=250

Bekker, Carolina, María Teresa Ramos, i Xavier Guerra. "Detección de translocaciones relevantes por PCR en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda." *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 54.3 (2016): pàg. 302-308. Agost 2018
www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=109737&id_seccion=4110&id_ejemplar=10693&id_revista=250

Quijano, Sandra Milena, i María Mercedes Torres. "Correlación de la t(9;22), t(12;21) e hiperdiploidía de ADN con el inmunofenotipo y la tasa de proliferación de células B neoplásicas en niños con leucemia linfoblástica aguda de precursores B." *Revista Biomédica del Instituto Nacional de Salud* 33.3 (2013): pàg. 468-486. Agost 2018
<https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1441/2227>

Chaparro, Mario, i Josep Fita. "Mapa del cáncer en España". *La Vanguardia*. (4/2/2018). Agost 2018
<https://www.lavanguardia.com/vida/20180204/44468409043/dia-mundial-cancer.html>

Hernández, Maite, i María de los Ángeles Ríos. "Oncogenes y cáncer." *Revista cubana de oncología* 15.2 (1999): pàg. 131 -139. Agost 2018
http://bvs.sld.cu/revistas/onc/vol15_2_99/oncsu299.htm

VII. ANNEXOS

1. ABREUJAMENTS I ACRÒNIMS

ADN: Àcid desoxiribonucleic

ARA-C: Citarabina

CD: Grups de diferenciació

CDK: Quinasa dependent de ciclina

CMV: Citomegalovirus

EBV: Virus d'Epstein- Barr

LCR: Líquid cefalorraquidi

TdT: Enzim Desoxinucleotidil transferasa terminal

TTPA: Temps de tromboplastina parcial activada

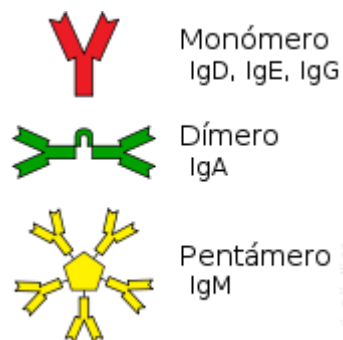
VIH: Virus de la immunodeficiència humana

VSG: Velocitat d'eritrosedimentació

2. DICCIONARI

A

- ❖ ADENOPATIES: Augment de volum o inflamació dels ganglis limfàtics.
- ❖ ANALEGS GnRH: Substàncies químiques creades a partir de la modificació estructural de la GnRH (hormona alliberadora de gonadotropina) natural que provoquen el descens de la FSH (hormona fol·licle estimulant) i la LH (hormona lutropina).
- ❖ ANTICOSSOS: Proteïna sintetitzada per les cèl·lules plasmàtiques en resposta a l'estímul d'un antigen que té com a funció neutralitzar els agents patògens.



Il·lustració 1: Croquis de tres tipus d'anticossos.

- ❖ ANTICOSSOS MONOCLONALS: Anticossos formats a partir de la fusió d'una cèl·lula mare del sistema immunitari i una cèl·lula plasmàtica tumoral, que està dissenyada per a atacar només a un tipus específic d'antígens.
- ❖ ANTÍGEN: Qualsevol molècula reconeguda pel cos com a estranya.
- ❖ APLÀSIA POSTQUIMIOTERÀPIA: Disminució de totes les cèl·lules sanguínies com a conseqüència de la toxicitat del tractament de quimioteràpia.
- ❖ APOPTOSI: Mort cel·lular en la que una sèrie de processos moleculars en la cèl·lula la condueixen a la seva mort, per la qual cosa també se la coneix com a mort cel·lular programada. És el mètode que utilitza el cos per a eliminar les cèl·lules innecessàries o anormals.

C

- ❖ CEFALEA: Mal de cap intens i persistent que va acompanyat de sensació de pesadesa.

D

- ❖ DETRITUS: Producte resultant de l'esmicolament o la desintegració d'un cos sòlid, com ara una roca compacta o restes animals o vegetals.
- ❖ DISPNEA: Dificultat respiratòria.

E

- ❖ EQUIMOSIS: Hematoma. La sang es filtra dels vasos sanguinis i s'acumula sota la pell.
- ❖ ELECTRÓLITS: Sals en dissolució.
- ❖ ESPLENOMEGÀLIA : Augment de la mida normal de la melsa.

F

- ❖ FACTOR DE TRANSCRIPCIÓ: Proteïna que s'uneix a l'ADN activant la transcripció d'altres gens.
- ❖ FACTORS DE TRANSCRIPCIÓ HEMATOPÈTICS: Proteïnes que s'uneixen a l'ADN de les cèl·lules sanguínies activant la transcripció d'altres gens.
- ❖ FENOTIP CUSHING: L'organisme té un nivell alt de l'hormona cortisol.

G

- ❖ GENS: Segments d'ADN que funcionen com a unitats d'emmagatzematge de la informació genètica. Aquesta informació determina la composició de les proteïnes que es formen.
- ❖ GEN SUPRESSOR DE TUMORS: Gens recessius que s'ocupen de la regulació de l'ADN. La seva funció és controlar el cicle cel·lular, evitant el creixement excessiu i inhibint el creixement cel·lular en determinades situacions.
- ❖ GRÀNULS: Partícules de mida petita.

H

- ❖ HEPATOMEGÀLIA: Augment de la mida del fetge.

- ❖ HLA- B27: Antigen leucocitari humà de superfície que codifica en el complex principal d'histocompatibilitat.
- ❖ HLA-DR: Antigen leucocitari humà.

I

- ❖ IMMUNOGLOBULINES: Anticossos produïts per els limfòcits B i les cèl·lules plasmàtiques, que s'encarreguen d'atacar a antígens com les bacteries, els virus i els al·lèrgens.

L

- ❖ LEUCOSI: Sinònim de leucèmia.
- ❖ LIMFA: Líquid de composició semblant al plasma sanguini que es troba entre les cèl·lules del cos humà. S'encarrega de subministrar aigua i nutrients a les cèl·lules i de recollir les substàncies de rebuig d'aquestes.
- ❖ LISIS TUMORAL: Desequilibri del metabolisme que es caracteritza per la ràpida alliberació de potassi, fòsfor i àcid nucleic intracel·lulars a la sang després de la mort de les cèl·lules malignes.

M

- ❖ MALFORMACIÓ DE CHIARI I: Anomalia estructural que consisteix en el descens d'una part del cerebel pel foramen magno, un orifici en el crani que permet el pas de la medulla espinal.



Il·lustració 2: Esquema de l'anatomia d'un cervell normal i d'un cervell amb una malformació de Chiari I.
Font: Diario de Navarra.

- ❖ MANTOUX: Prova realitzada per a determinar si una persona ha estat contagiada de tuberculosi però la malaltia es troba latent, és a dir, que no s'han mostrat símptomes.

- ❖ MASSA MEDIASTINICA: Massa situada a la part del tòrax que està entre l'estern i la columna vertebral.
- ❖ MIALGIES MIGRATORIES: Dolors musculars intermitents.
- ❖ MUTACIONS: Canvi en la seqüència d'un nucleòtid o en la organització de l'ADN d'un ser viu que produeix una variació en les característiques d'aquest.
- ❖ MUTACIO EN HETEROZIGOSI: Mutació en un sol al·lel.

P

- ❖ PATOGEN: Bacteri, virus, protozou, paràsit o fong que causa malalties o trastorns al seu hoste.
- ❖ PETÈQUIES: Taques vermelles, petites com la punta d'una agulla, que es formen sota la pell quan es produeix el trencament d'un vas sanguini.
- ❖ PROFILAXI: Conjunt de mesures que es prenen per a prevenir una malaltia.

R

- ❖ REPRESSOR TRANSCRIPCIONAL: Proteïna que s'uneix a la seqüència anterior a l'inici de la transcripció d'un gen impedit així que l'ARN-polimerasa pugui començar la síntesis de l'ARNmissatger.
- ❖ RETICULÒCITS: glòbuls vermells immadurs

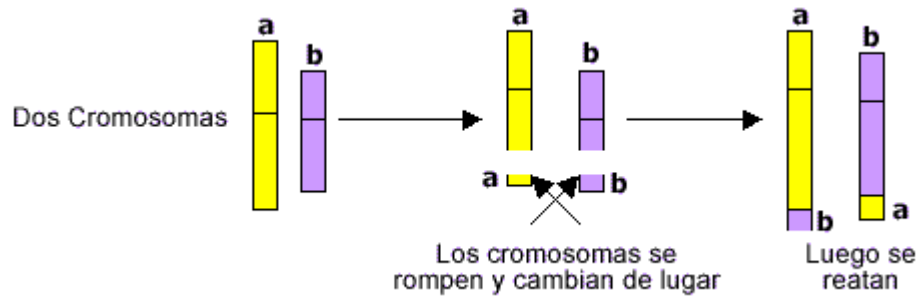
S

- ❖ SOLUCIÓ ISOTÒNICA: Medi en el qual la concentració de solut és igual a dins i fora de la cèl·lula.

T

- ❖ TEIXIT CONJUNTIU: Format per fibres extracel·lulars i cèl·lules, que no es troben sobre superfícies lliures, i que tenen com a funció el suport mecànic, l'aïllament i l'emmagatzematge d'energia.

- ❖ TISSULAR: Relatiu o pertanyent als teixits orgànics.
- ❖ TRANSLOCACIONS CROMOSOMIQUES: Desplaçament d'un segment d'un cromosoma a una localització nova en el genoma.




Il·lustració 3: Esquema procés de formació d'una translocació. Font: Stanford Children's Health

- ❖ TROMBOFILIA: Propensió a desenvolupar coàguls sanguinis degut a anormalitats en el sistema de la coagulació.
 - ❖ TROMBOSIS: Formació d'un coàgul de sang a l'interior d'un vas sanguini o del cor.
- X
- ❖ XANTOCROMIA: Terme general per a definir la coloració groga d'una part de cos o d'un líquid orgànic.

3. INFORMES MÈDICS

1

**Vall d'Hebron**
Hospital
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
email: ccee@vhebron.net
Telèfon 902119049

 Institut Català
de la Salut

Informe d'alta d'hospitalització

MOTIU D'INGRÉS

Paciente de 13 años que ingresa el 30.10.2013 en Planta de Hospitalización de Oncohematología Pediátrica para estudio y tratamiento de leucosis.

ANTECEDENTS

Antecedentes familiares:

Padre afecto de Espondilitis Anquilosante y vitíligo. Hermanos de 32a, 24 a y 8 años sanos. No antecedentes familiares de enfermedades oncohematológicas.

Antecedentes patológicos:

- Neumonía con derrame pleural que requirió drenaje a los 4 años de vida.
- Calendario vacunal completado (incluidas prevenar y varivax).
- No alergias farmacológicas ni alimentarias conocidas

PROCÉS ACTUAL

Niña de 13 años derivada de la Clínica Girona por síndrome constitucional de 3 semanas de evolución, con pérdida objetivada de 2.5 Kg de peso y mialgias migratorias. Inicio de cuadro con lumbalgia que irradia a cúadriceps de pierna derecha e izquierda con deambulació dolorosa últimso días. Asocia leve cefalea frontal en últimos días.

Consulta en Clínica Girona, donde realizan analítica de sangre objetivándose Hemoglobina 12.5 g/dl, Plaquetas 133 x10E9/L, leucocitosis de 21 x10E9/L con predominio linfocítico (69%), de aspecto reactivo, con elevación de parámetros inflamatorios. (Proteína c reactiva 11). Así mismo se realiza electromiografía normal, estudio serológico (CMV, EBV, Influenza, Parainfluenza, Parvovirus, Cocksakie, Adenovirus) negativo, HLA-B27 y Anti-DNA negativo, Factor reumatoide negativo. Sedimento de orina negativo, no mioglobinuria.

Dada persistencia de la clínica presentada y alteración del hemograma se deriva a nuestro centro para estudio.

EXPLORACIÓ FÍSICA

Peso: 36.5 kg Talla 154cm Triángulo de evaluación pediátrica: estable.

Buen estado general. Consciente y orientada. Normocoloreada y normohidratada. No lesiones cutáneas. ORL: orofaringe no hiperémica sin hipertrofia amigdalal ni exudados. Otoscopia normal. No palpo adenopatías cervicales, axilares, inguinales. Aparato respiratorio: buena entrada de aire bilateral, sin signos de distres ni ruidos sobreañadidos. Espiración normal. Aparato cardiocirculatorio: tonos rítmicos, sin soplos, pulsos presentes y simétricos. Perfusión distal conservada. Abdomen blando y depresible, no masas ni megalias, no doloroso a la palpación. Peristaltismo conservado. Tanner 3. NRL: no meningismo

Informe d'alta d'hospitalització

ni focalidad neurológica.

EXPLORACIÓ COMPLEMENTÀRIA

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS HUVH:

- **Analítica general al ingreso (30.10.13):** Hematies 3.9x10E12/L, Hemoglobina 11.4 g/dL, Hematòcrit 33.1%, Volum corpuscular mitjà 85.8 fL, Hgb corpuscular mitjana 29.6 pg, Concentració hgb corpusc mitjà 34.5 g/dL, Distribució volum hematies 12.6%, Reticulòcits per mil 10.0 /1000hem, Reticulòcits 39 x10E9/L, Leucòcits 23.5 x10E9/L, Neutròfils 3.7 x10E9/L, Limfòcits 19.2 x10E9/L, Monòcits 0.3 x10E9/L, Eosinòfils 0.2 x10E9/L, Basòfils 0.1 x10E9/L, Plaquetes 147.4 x10E9/L, Volum plaquetari mitjà 6.9 fL, T. de Quick (%) 82 %, T. de Quick (pacient) 12.2 seg., T. de Quick (testimoni) 11.0 seg., T. de Quick (INR) 1.15, TTPA (pacient) 30.1 seg., TTPA (testimoni) 29.0 seg., TTPA (ratio) 1.04, Fibrinogen 5.13 g/L, Dímer D (ST) de la fibrina 3601 ng/mL, VSG 47 mm / 1h, Glucosa 97 mg/dL, Urea 29 mg/dL, Creatinini 0.60 mg/dL, Proteïna 7.4 g/dL, Bilirubina total 0.23 mg/dL, Bilirubina directa < 0.1 mg/dL, Albumina 4.5 g/dL, Proteïna C reactiva 1.43 mg/dL, Urat 5.1 mg/dL, Sodi 140.0 mmol/L, Potassi 3.91 mmol/L, Clorur 99 mmol/L, Fosfat inorgànic 5.0 mg/dL, Calci 9.9 mg/dL, Magnesi 2.1 mg/dL, Aspartat aminotransferasa 56 UI/L, Alanina aminotransferasa 18 UI/L, Creatina cinasa 67UI/L, Alfa-Amilasa pancreàtica 17 UI/L, Amilasa total 54 UI/L, Lactat deshidrogenasa 5456 UI/L, Marcadors Cardíacs: Creatin cinasa massa 0.5 microg/L.

- **Extensió en sangre perifèrica:** presència de cèl·lules blàstiques.

- **Inmunofenotip sangre perifèrica (31.10.13):** Comentari: Mieloperoxidasa Negatiu, CD79a citoplasmàtic Positiu intens, CD3 citoplasmàtic Negatiu, T citoplasmàtica Positiu feble, TdT Positiu feble, CD45 Positiu feble (89%), CD34 Positiu moderat, CD123 Negatiu, HLA-DR Positiu intens, CD19 Positiu intens, CD22 Positiu feble, CD20 Negatiu, CD10 Positiu feble, CD24 Positiu intens, CD9 Positiu feble/ intens, CD25 Negatiu, CD38 Positiu intens, Kappa superfície Negatiu, Lambda superfície Negatiu, CD15 Negatiu, CD13 Negatiu, CD33 Negatiu 7.1 (NG2) Negatiu, KOR-SA Negatiu, Index DNA 1.00. Conclusió de l'estudi Leucèmia limfoblàstica aguda de precursors B amb immunofenotip preB positiu.

- **Aspirado medular (31.10.13)**

***Citologia:** Celularidad muy abundante con infiltración masiva por células blásticas de tamaño mediano, sin vacuolas y con muy escaso citoplasma, de aspecto linfoide y morfología L1 de la FAB.

***Inmunofenotipo:** ver resultado en sangre periferica.

***Citogenética:** Cariotipo 46XX estudiadas 2 metafases.

***Biologia molecular:** Detección reordenamientos en MO : BCR-ABL ,AML 1-ETO, TEL-AML1 y MLL negativo.

- **Estudio LCR (31.10.13):**

***Citoquímica:** Glucosa 64 mg/dL, Proteïna 16 mg/dL, Xantocromia Negatiu, No s'observen leucocits, Hematies 25 cel/microL, Limfocits i polinuclears Insuficients leucocits per fer diferenciacio, Adenosina desaminasa < 2 UI/L

- **Estudio serològic:** CMV negativo, IgG VEB positiu IgM negatiu, VIH negatiu, IgG parvovirus B19 IgG e IgM negatiu. IgG Hepes virus 6 positiu. Ag superfície VHB Negatiu, Ac. anti-antigeno core VHB Negatiu, Ac. anti-antigeno superfície > 1000 UI/L, Ac. IgG anti-VHA quantitatiu > 60 UI/L, Ac. anti-VHC Negatiu.

- **Estudio autoinmunitario:** negativo.

Informe d'alta d'hospitalització

- **Estudio hormonal:** Cortisol 5.79 normal, LH 447, FSH 8.2, E 24.45. TSH 0.690 mU/L, T4 libre 2.03 ng/dL.
- **Estudio trombofilia (04.11.13):** TTPa paciente 25.4 seg, TTPa testigo 28.2 seg TTPa ratio 0.9, T. protrombina 100 % T. protrombina ratio 1.0, Fibrinógeno 4.2 g/L T. trombina 23 seg, T. reptilase 19 seg, Proteína C cromogènica 154 Antitrombina 146, Proteína S inh. Lliure coag. 103%, Resistència Proteína C Act. 3.0, Anticoagulant Lúpic Negatiu, **Mutació gen MTHFR C677T (PCR) Mutació en heterocigosi**, Mutació gen Protrombina G20210A No mutat, Homocisteina total 37.29 mmol/L, Ac. Anti-Cardiolipina IgG 1 GLP/mL, Ac. Anti-Cardiolipina IgM 1 MLP/mL.
- **Estudio (12.11.13):** Vitamina B12 283 pg/ml, Folato 3 ngr/ml.

- **Mantoux: negativo a las 72 horas.**
- **Ecocardiograma (04.11.2013) :**Situs solitus. Concordancia AV y VA. Drenajes venoso y pulmonar normosituados. Aurículas normoconfiguradas. Tabique interauricular íntegro. Válvulas AV normales. No IM ni IT. Ventrículo izquierdo no dilatado ni hipertrófico, con buena función global y segmentaria. FEVI de 73%. Doppler tisular normal. Ventrículo derecho normofuncionante. TAPSE de 27mm. Tabique interventricular íntegro. Válvula aórtica tricúspide y con cierre simétrico. Válvula pulmonar normal, sin insuficiencia. Arco izquierdo de buen tamaño. No coartación. Flujo en aorta abdominal pulsátil.
- **Radiografía de tórax (30.10.13):** sin hallazgos patológicos significativos.
- **Ecografía abdominal (05.11.2013):** Ligera hepatomegalia levemente heterogénea, sin lesiones focales. Bazo riñones y páncreas sin alteraciones.No observo adenopatias retroperitoneales en la parte visaulizada de retroperitoneo. Sin otros hallazgos significativos.ID: leve hepatomegalia heterogénea como único hallazgo significativo.
- **Fondo de ojo (04.11.2013): Normal.**
- **RM cerebral (07.11.2013) :** Fosa posterior de pequeño tamaño con aspecto afilado de amígdalas cerebelosas con descenso de las mismas a través de agujero Magno de hasta 7mm cumpliendo criterios de malformación de Chiari I. No evidencia de alteraciones de señal o captaciones patológicas en relación a su enfermedad de base.
- **Ecografía útero (08.11.2013):** Ovarios no visualizados por interposición de gas intestinal. Útero de morfología puberal con línea endometrial presente, de 5.8 cm de longitud, normal para la edad de la paciente normal.

VALORACIÓN DE RESPUESTA:

- **Extensión sangre periférica (08.11) día +8:** examinando 40 células el 2% son células blásticas.
- **AMO (15.11.13) día +14: *Citología: Celularidad medular casi ausente. Contaje porcentual: L17 Monocitos1 Cayados3 Metamielocitos 6 y eritroblastos del 73%. No se observan células blásticas. ID Buena respuesta inicial. *Inmunofenotipo: Se observan un 12% de linbofblastes B con inmunofenotipo aberrante.**

MICROBIOLOGÍA:

- **Sedimento de orina (26.11.2013):** Leucocits 3 cel/microL; Hematies 9 cel/microL; Cel.lules de l'epiteli escamos 3 cel/microL; Cilindres hialins 0 cil/microL; Bacteris *283 bact/microL. **Urocultivo (26.11.2013):** 50.000UFC/mL de e. coli sensible R ciprofloxacino, ampicilina y cotrimoxazol, S a amoxicilina clavulánico y tazocel.
- **Hemocultivo (28.11.13): negativo**



Informe d'alta d'hospitalització

EVOLUCIÓ CLÍNICA

Ingressa en planta de oncohematologia pediàtrica bajo control clínic y de constantes vitales. Se realizan las exploraciones complementarias anteriormente citadas. En la extensión de sangre periférica se observa la presencia de blastos. Ante la sospecha de leucemia aguda, se canaliza vía periférica y se inicia hiperhidratación a 3L/m² con furosemida endovenosa. Se realiza aspirado de médula ósea y punción lumbar con estudio de LCR diagnosticándose de **Leucemia aguda linfoblástica preB de riesgo intermedio de recaída sin infiltración del sistema nervioso central.**

El día 2.11.13 se coloca port-a-cath bajo anestesia general sin incidencias, con control radiológico posterior. Seguidamente se inicia quimioterapia según protocolo PETHEMA LAL 96 para pacientes con riesgo intermedio de recaída. Recibe tratamiento con: Vincristina (VCR): 1,5 mg/m² i.v., los días 1, 8, 15 y 22, Daunorubicina (DNR): 30 mg/m², i.v., los días 1, 8, 15 y 22. Prednisona (PDN): 60 mg/m² y día, i.v. o p.o., días 1 a 27, 30 mg/m² y día, i.v. o p.o., días 28 a 35, L-asparaginasa (L-ASA): 10.000 UI/m², i.m. o i.v., los días 10 al 12, 17 al 19 y 24 al 26. (Total: 9 dosis), Ciclofosfamida (CFM): 500 mg/m², i.v., días 1, 2 y 29. Quimioterapia intratecal: Metrotexate 12 mg + Ara-C 30 mg + Hidrocortisona 20 mg) en una ocasión el día +1 y +21.

Al ingreso se inicia tratamiento profiláctico con fluconazol, anfotericina B nebulizada y cotrimoxazol. El 20.11.13 se inicia profilaxis con aciclovir endovenoso por presentar familiar con lesión sugestiva de herpes simple.

Se inicia tratamiento hormonal con análogos aGnRH el día 08.11.13 administrándose androcur 50 mg 1 comprimido cada 12 horas durante 21 días, y el día +14 decapepyl 11.25 mg IM (22.11.13).

Complicaciones durante el tratamiento:

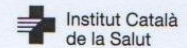
- Síndrome lisis tumoral: Recibe hiperhidratación a 3l/m² durante los primeros días. Precisa tratamiento con rasburicasa en 2 ocasiones. Diuresis correcta sin presentar diselectrolitemias.
- Aplasia postquimioterapia. Precisa soporte trasfusional con concentrado de hematies en 2 ocasiones. Todos los hemoderivados fueron filtrados e irradiados.
- Hipoalbuminemia: Precisa 1 trasfusión de seroalbumina ante albúmina de 2.7 el día 28.11.
- Síndrome postpunción lumbar: Tras la administración de la quimioterapia intratecal (22.11.13), presenta cefalea intensa y mareo con exploración física sin focalidad neurológica. Cede correctamente con analgesia convencional y remite definitivamente el 30.11.2013; Durante el proceso se realiza fondo de ojo que resulta normal.
- Infección de orina de vías bajas: Se realiza urocultivo, por presentar dolor abdominal, siendo positivo para E.coli (50.000UFC/mL). Recibe tratamiento con piperacilina-tazobactam endovenoso desde el 28.11.2013. hasta el día de alta.

Durante el ingreso permanece afebril, hemodinámicamente estable con correcta ingesta presentando las complicaciones antes citadas. Dada la correcta evolución clínica se decide alta a domicilio el 03.12.13 con una exploración física donde destaca alopecia, fenotipo cushing y debilidad muscular leve de musculatura proximal en extremidades inferiores.

Análítica al alta: Hemoglobina 11.0 g/dL, Leucòcits 2.1 x10E9/L (Neutròfils segment 49.3%), Plaquetes 93.0 x10E9/L, Glucosa 80 mg/dL, Urea 53 mg/dL, Creatinini 0.43 mg/dL, Sodi 132.2 mmol/L, Potassi 4.05 mmol/L, Clorur 100 mmol/L, Proteïna C reactiva 0.01 mg/dL.



Vall d'Hebron
Hospital
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
email: ccee@vhebron.net
Telèfon 902119049



Informe d'alta d'hospitalització

DIAGNÒSTICS

- Leucemia aguda linfoblàstica PreB
- Aplàsia postquimioteràpia
- Síndrome postpunció lumbar
- Infecció del tracte urinari.

PROCEDIMENTS

Analítica general
Colocació porth-a-cath
Anestèsia general
Aspirado medula osea
Sedoanalgesia
Radiografia de tòrax
Ecocardiograma
Ecografia abdominal
RM cerebral
Fondo de ojo
PPD
Cultivos: Hemocultivos, Urocultivos, ANF
Serologies
Estudio trombofilia
Sueroteràpia endovenosa
Quimioteràpia endovenosa y oral
Quimioteràpia intratecal
Antibioteràpia endovenosa
Profilaxi antifúngica
Profilaxi antivírica
Profilaxi P.carinii
Trafusió de hemoderivados.

TRACTAMENT I RECOMANACIONS A L'ALTA

- Urbason 16 mg: 1/2 comprimido cada 12 horas hasta el 04.12.13 incluido.
- Omeprazol 20 mg comp: 1 comprimido cada 24 horas hasta el 04.12.13 incluido.
- Augmentine 500mg/125 comp: 1 cada 8 horas vía oral hasta el 07.12.13 incluido.
- Septrin comp: 1 comp cada 12 horas vía oral.
- Aciclovir 800mg: 1/2 comprimido cada 8 horas vía oral.
- Próxima dosis de Decapeptil IM 11,25 mg el día 22.02.12 (trimestral)
- Si fiebre > 38°C acudir a UCIA

CONTROL

- Acudir a consultas externas de Oncohematología (planta -1) el día 5.12.13 con extracción de analítica de sangre previamente en hospital de día a las 8.30 h. Deberá acudir en ayunas.



Vall d'Hebron
Hospital
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
email: ccee@vhebron.net
Telèfon 902119049



Institut Català
de la Salut

Informe d'alta d'hospitalització

- Pròximo ingreso para tratamiento el 16.12.13. Durante el ingreso los padres permaneceran en Casa de los Xuclis.

DESTINACIÓ A L'ALTA: A DOMICILI

Validat per: MURCIANO CARRILLO, THAIS

Col·legiat: 10842924

03.12.2013

Pàgina 6 de 6

4. ANALÍTIQUES



Vall d'Hebron
Hospital

Laboratoris Clínics Vall d'Hebron



130413045

Febrero 1

HEMATOLOGIA

HEMOGRAMA

Atenció, canvi d'alguns valors de referència d'aquest capítol

Hematies	4.21	x10E12/L	4.10 - 5.10
Hemoglobina	14.3	g/dL	12.0 - 16.0
Hematòcrit	41.1	%	36.0 - 46.0
Volum corpuscular mig (VCM)	↑ 97.6	fL	78.0 - 95.0
Hemoglobina corpuscular mitja (HCM)	34.0	pg	25.0 - 35.0
Concentració HGB Corpuscular mitja	34.80	g/dL	30.40 - 36.50
Ample Distribució Eritrocits (ADE)	11.8	%	11.5 - 18.0
San-Eritroblastes, f	0.0	%	0.0 - 2.0
San-Eritroblastes, c	0.00	10E9/L	
Leucòcits	5.11	x10E9/L	4.50 - 13.00
Neutròfils %	53.4	%	25.0 - 60.0
Limfòcits %	27.0	%	25.0 - 60.0
Monòcits %	↑ 13.3	%	3.0 - 8.0
Eosinòfils %	5.5	%	3.0 - 8.0
Basòfils %	0.8	%	0.0 - 1.0
Neutròfils	2.7	x10E9/L	1.5 - 5.0
Limfòcits	↓ 1.4	x10E9/L	1.4 - 3.3
Monòcits	0.7	x10E9/L	0.0 - 0.7
Eosinòfils	0.3	x10E9/L	0.0 - 0.5
Basòfils	0.0	x10E9/L	0.0 - 0.2
Plaquetes	↓ 139	x10E9/L	150 - 500
Volum plaquetari mig	9.6	fL	7.0 - 12.0

Resultats revisats i validats per: Marin Niebla, Ana

Barcelona, dimarts, 9 / de febrer / 2016



INFORME PRELIMINAR HEMATOLOGIA

HEMOGRAMA

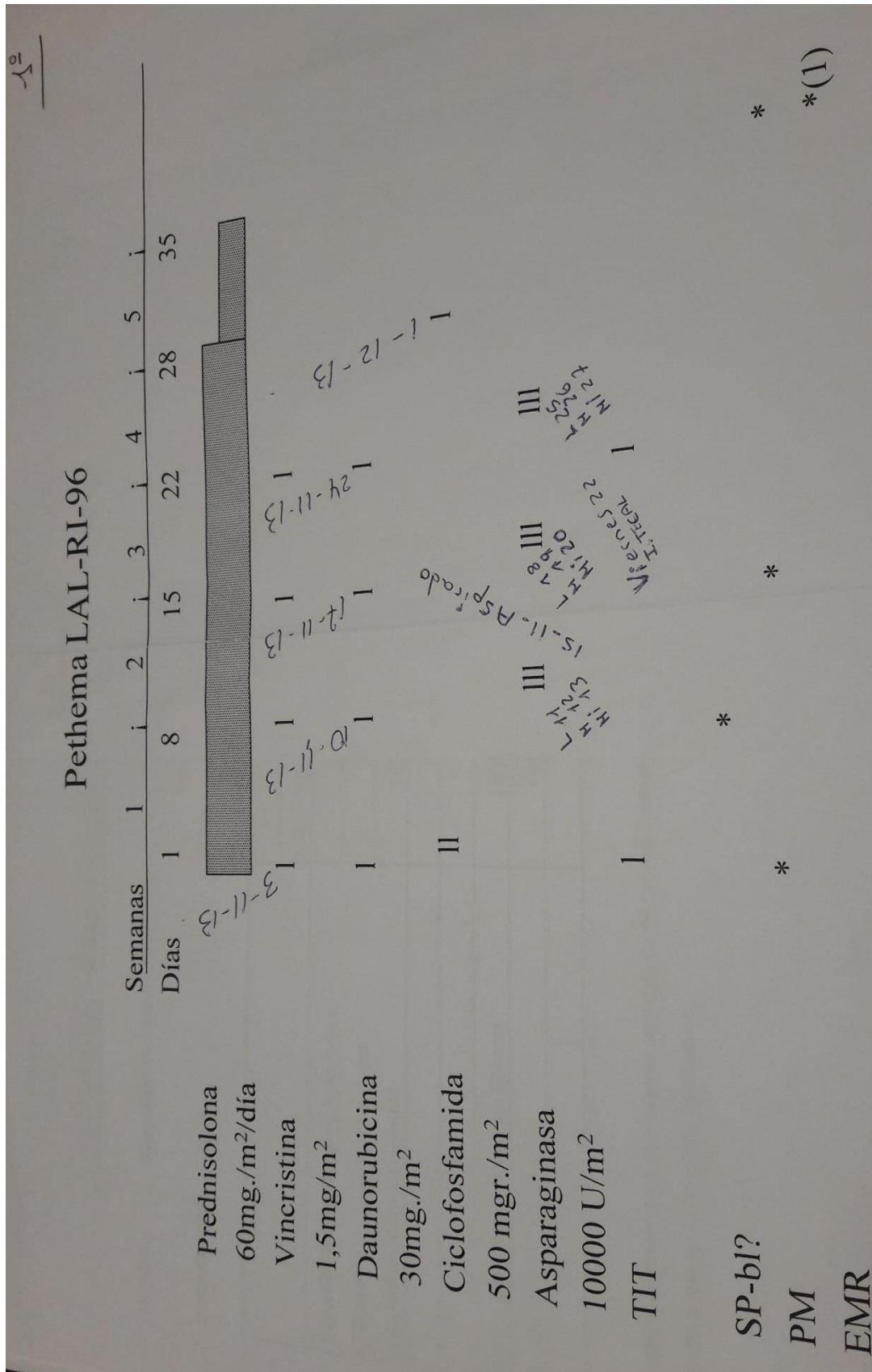
Atenció, canvi d'alguns valors de referència d'aquest capítol

Hematies	4.54	x10E12/L	4.10 - 5.10
Hemoglobina	14.1	g/dL	12.0 - 16.0
Hematòcrit	41.5	%	36.0 - 46.0
Volum corpuscular mig (VCM)	91.4	fL	78.0 - 95.0
Hemoglobina corpuscular mitja (HCM)	31.1	pg	25.0 - 35.0
Concentració HGB Corpuscular mitja	34.00	g/dL	30.40 - 36.50
Ample Distribució Eritrocits (ADE)	12.1	%	11.5 - 18.0
San-Eritroblastes, f	0.0	%	0.0 - 2.0
San-Eritroblastes, c	0.00	10E9/L	
Reticulòcits per mil	11.0	/1000hem	5.0 - 25.0
Reticulòcits	↓ 49.9	x10E9/L	50.0 - 100.0
Leucòcits	6.28	x10E9/L	4.50 - 13.00
Neutròfils %	51.6	%	25.0 - 60.0
Limfòcits %	34.7	%	25.0 - 60.0
Monòcits %	↑ 8.9	%	3.0 - 8.0
Eosinòfils %	3.8	%	3.0 - 8.0
Basòfils %	1.0	%	0.0 - 1.0
Neutròfils	3.2	x10E9/L	1.5 - 5.0
Limfòcits	2.2	x10E9/L	1.4 - 3.3
Monòcits	0.6	x10E9/L	0.0 - 0.7
Eosinòfils	0.2	x10E9/L	0.0 - 0.5
Basòfils	0.1	x10E9/L	0.0 - 0.2
Plaquetes	163	x10E9/L	150 - 500
Volum plaquetari mig	9.8	fL	7.0 - 12.0

Resultats revisats i validats per: Marin Niebla, Ana

Barcelona, dimarts, 30 / de maig / 2017

5. PROTOCOLS DE QUIMIOTERÀPIA



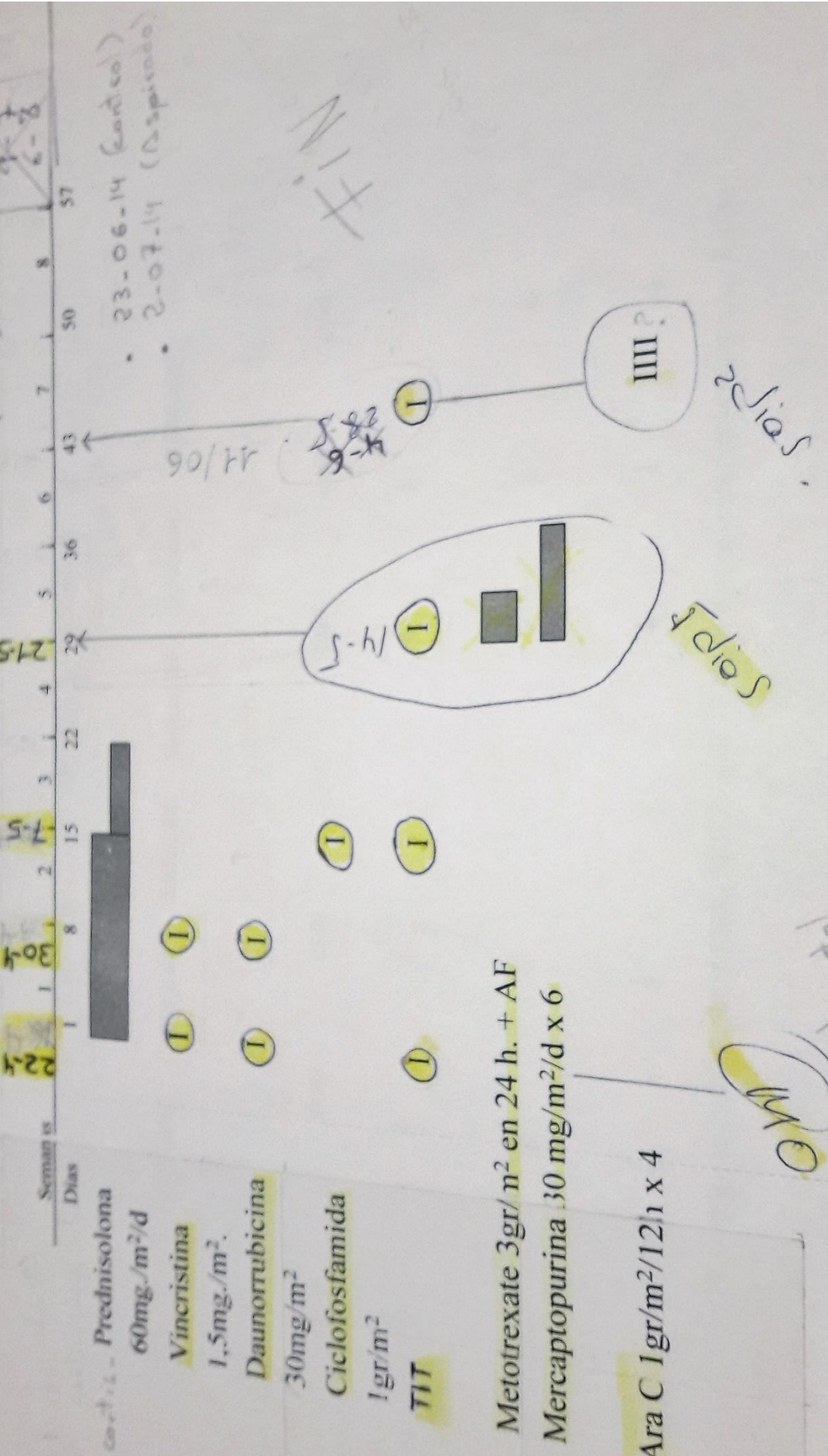
INGRESADO, CONFIRMADO		L	M	M	J	V	S	D	DIA 10	
		DIA 0	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5	DIA 6	DIA 7	DIA 8
DOSIS (mg)		6,5 mg/12 horas								
DEXAMETASONA 10 mg/m ² vo en 2 dosis										
VINCRISTINA 1,5 mg/m ² EV en bolus		2,0								
MERCAPTOPURINA 100mg/m ² /d		125,0								
	Descanso									
	Descanso									
ARA-C 1 g/m ² EV en 3 horas cada 12 horas		1308,1								
CICLOFOSFAMIDA 500mg/m ²		654,0 U								

Se modifica quimioterapia y se incluye en protocolo de AR por mala respuesta post inducción

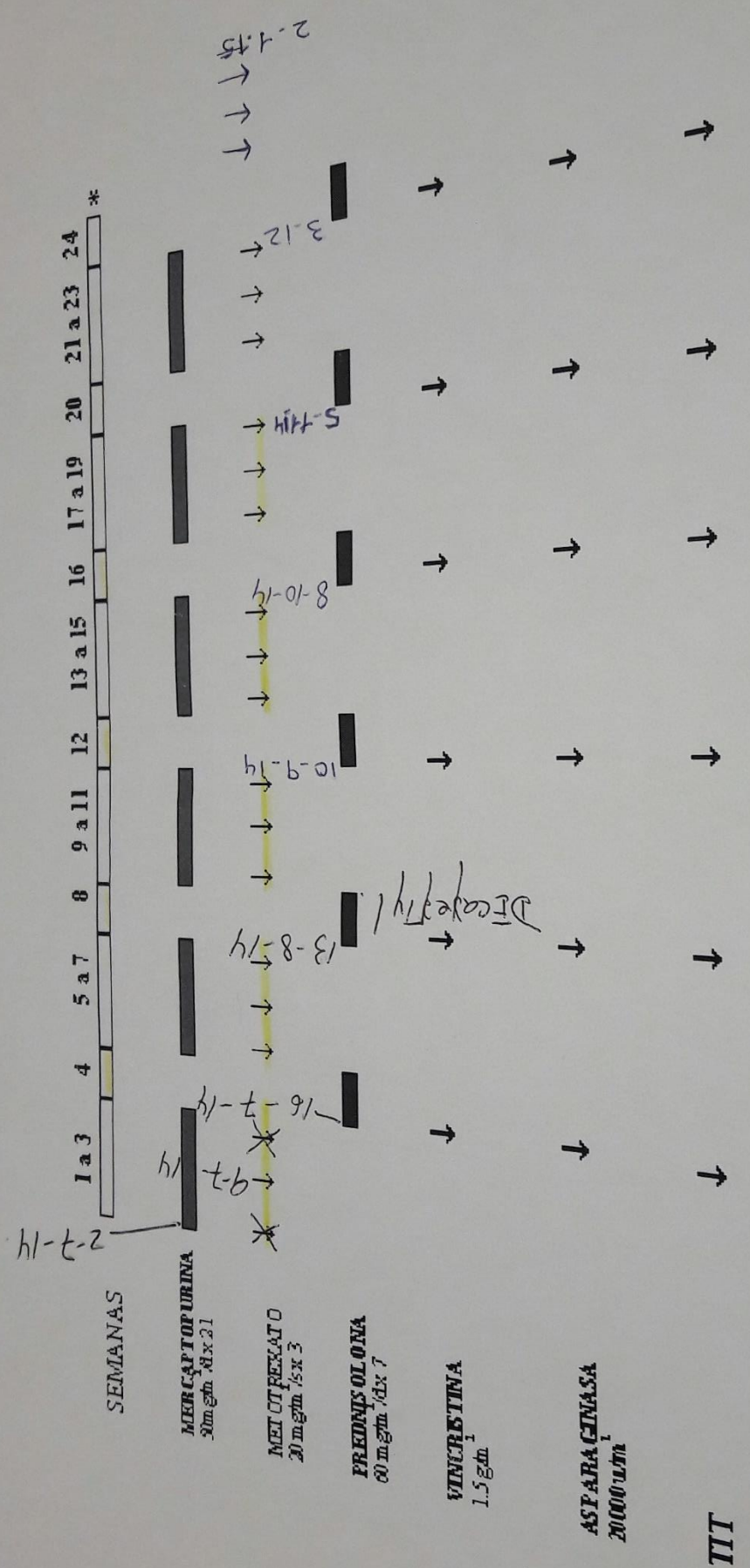
Se solicita lo que queda pendiente Dra Bastida

Protocolo LAL-AR- 2005

Reinducción con intensificación (R-1)



Protocolo LAL-AR-N-05. MANTENIMIENTO + REFUERZO (M.R.)



* Se sigue con M: Mercaptopurina 50 mg/m²/d oral y Metotrexato 20 mg/m²/semana i.m. hasta completar 2 años de quimioterapia

6. REPERCUSSIÓ DEL TREBALL

Conversació via whatsapp entre la mare de la noia en què es basa el treball i la meva mare, on la mare de la noia expressa el seu agraïment cap al treball i l'impacte psicològic que ha tingut per a la seva filla.

[14/12/2018 21:53] +34 xxx xx xx: Hola guapa! Ya se que no puedes hablar! Solo quería decirte que nos encantó el trabajo de xxxxx,la parte técnica genial,muchísima información muy bien documentada. Y la parte personal muy bien enfocada y tratada con mucha delicadeza. Enhorabuena sé que sacó muy buena nota!!

[14/12/2018 21:53] xxxx: Gracias. Estoy muy orgullosa de ella

[14/12/2018 21:53] xxxx: 🙄🙄

[14/12/2018 21:55] +34 xxx xx xx: Muchas gracias por el detalle que has tenido,ha xxxxx le encntó. Y sobre todo gracias por darme una copia del trabajo,es el resumen de

unos momentos vividos en formato libro 📖 Nos ha encantado,mil gracias 🙄🙄🙄



[14/12/2018 21:56] +34 xxx xx xx: Ya puedes estar orgullosa!!!

[14/12/2018 21:56] xxxx: Gracias a vosotros sin vuestro material xxxxx no hubiera empezado a interesarle.

[14/12/2018 21:56] xxxx: Mucho

[14/12/2018 21:57] +34 xxx xx xx: 🙄🙄