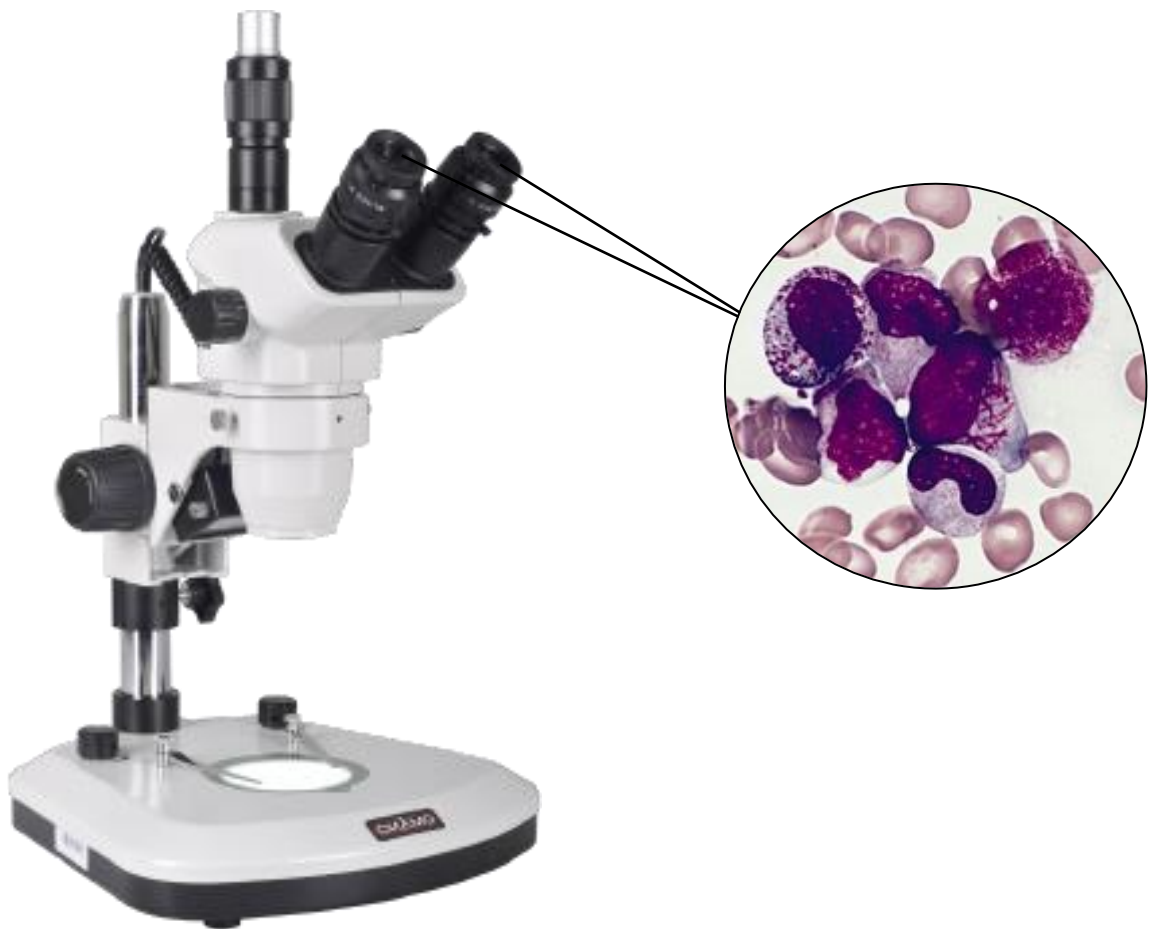


MÉS ENLLÀ DE LA SANG

L'aprofundiment de la leucèmia promielocítica aguda



Pseudònim: Mieloide

Curs 2021-2022

A totes aquelles les persones que amb els seus llargs i durs estudis d'investigació, faran que la medicina avanci trobant explicacions a moltes malalties. I sobretot, aquest treball el dedico al meu tiet.

Vull començar donant les gràcies a la meva tutora de treball de recerca per haver-me aconsellat tant i donar-me suport incondicional durant el llarg dels mesos. Amb la seva paciència, dedicació i ganes d'ajudar-me he pogut a dur a terme el meu treball de recerca.

També vull agrair especialment a la Gemma Bassaganya per buscar-me els recursos que necessitava pel fet que sense ells, aquest treball no hauria estat possible.

I per últim li dono les gràcies de tot cor a en Lluís Rodríguez perquè m'ha ensenyat i donat molta informació essencial, m'ha atès quan ho he necessitat i m'ha ajudat a enfocar aquest treball.

Genes are like the story, and DNA is the language the story is written in.

SAM KEAN

RESUM

La leucèmia promielocítica aguda és un càncer sanguini generat a partir d'una mutació de translocació en els cromosomes 15 i 17 a la medul·la òssia. Les cèl·lules canceroses causants de la malaltia, tenen una mala divisió cel·lular i continuen multiplicant-se sense control. En aquest treball de recerca s'ha investigat aquesta malaltia i s'ha analitzat informes mèdics d'un pacient amb aquest tipus de leucèmia. Els objectius principals d'aquest treball han estat adquirir un bon coneixement del cos humà fins el desenvolupament de la leucèmia per poder-la entendre i així poder analitzar l'evolució del pacient a través de les analítiques. Això s'ha aconseguit a partir d'una metodologia a base d'informació digital, bibliogràfica i personal, és a dir, entrevistes a diferents experts. La conclusió a la que s'ha arribat en aquest treball és que s'ha aconseguit fer una gran recerca i conèixer a fons una malaltia molt complexa. A més, gràcies a aquest coneixement i l'experiència de professionals, s'han pogut entendre sense dificultats aquests informes clínics.

Paraules clau: leucèmia promielocítica aguda, càncer sanguini, translocació en els cromosomes 15 i 17, cèl·lules canceroses, divisió cel·lular

ABSTRACT

Acute promyelocytic leukemia is a blood cancer generated by a translocation mutation on chromosomes 15 and 17 at the bone marrow. The cancerous cells which cause the illness, have a bad duplication, for that reason, they multiply without control. This treball de recerca mainly focuses on the investigation of this disease and the analysis of clinical reports from a patient with acute promyelocytic leukemia. The aim of this paper was acquiring a better knowledge of the human body, so that it is easier to understand how leukemia develops. Once finished this stage, we went through the clinical reports of the patient and analyzed the evolution of the patient. The methodology followed in this project was basically based on online and bibliographic research and through some personal information, mainly interviews with different experts. The conclusion reached is that we were able to achieve a better understanding of this complex disease thanks to the thorough research. Furthermore, with the help of the professionals, we were able to read and understand without any difficulty the clinical reports of the mentioned patient.

Keywords: acute promyelocytic leukemia, blood cancer, translocation between 15 and 17 chromosomes, cancerous cells, cell division

ÍNDEX

0. INTRODUCCIÓ.....	8
1. LA INFORMACIÓ GENÈTICA	10
1.1 Composició i estructura de l'ADN	10
1.2 Els cromosomes	11
1.3 Duplicació de l'ADN	13
2. LA CÈL·LULA	15
2.1 Estructura de la cèl·lula.....	16
2.2 Divisió cel·lular.....	17
2.2.1 Control del cicle cel·lular.....	18
2.3 Cèl·lules canceroses	19
2.4 Les cèl·lules mare	20
3. LES MUTACIONS	22
4. EL MEDI INTERN	26
4.1 Sistema circulatori limfàtic	26
4.2 Sistema circulatori sanguini.....	27
4.3 Vasos sanguinis	28
4.4 Medul·la òssia.....	28
4.5 Hematopoesi.....	30
4.6 La sang.....	31
4.6.1 Plasma.....	31
4.6.2 Plaquetes	32
4.6.3 Eritròcits.....	32
4.6.4 Leucòcits	33
4.7 El cor.....	34
5. EL CÀNCER	36
5.1 Com evoluciona?.....	36
5.2 Causes del càncer.....	37
5.3 Diagnòstic	38
5.4 Tractament	39
6. LEUCÈMIA	41
6.1 Tipus.....	42
6.1.1 Leucèmia mieloide crònica	42
6.1.2 Leucèmia limfàtica crònica	43

6.1.3	Leucèmia mielòide aguda	44
6.1.4	Leucèmia limfàtica aguda	46
7.	LEUCÈMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA	48
8.	LA LEUCÈMIA I ELS SEUS COMPONENTS	52
8.1	Anàlisi dels informes mèdics d'un pacient de leucèmia promielocítica aguda. 52	
9.	CONCLUSIONS	58
10.	FONTS CONSULTADES	61
11.	ANNEX	I
	ANNEX I. ENTREVISTES A PROFESSIONALS	I
	ANNEX II. INFORMES COMPLETS	XIV

0. INTRODUCCIÓ

Sempre s'ha pensat que les persones estan determinades pel destí i que el seu futur ja està escrit. Bé, part de raó hi ha en aquest pensament, ja que és cert que el futur està escrit, però escrit on moltes persones no s'esperen: en una molècula que emmagatzema més de 3.000 milions de combinacions amb les lletres A, G, T i C. La ciència ha demostrat que el destí de cada persona es diu ADN, aquest és heretat dels pares i defineix i determina les possibles malalties que poden desenvolupar al llarg de la vida. Sembla mentida que tot i que la medicina hagi avançat tant en els últims segles, un petit error en el llibre d'instruccions provoqui un dany tan gran a l'organisme.

La motivació principal d'aquest treball de recerca és entendre els motius pels quals es desenvolupa la leucèmia promielocítica aguda, un subtipus de leucèmia poc conegut que ha creat un gran interès personal. A més, es pretén adquirir coneixement, de petit a gran, del cos humà, la màquina complexa que per determinats motius pot deixar de funcionar correctament en qualsevol moment. Un exemple és quan un corrector molecular anomenat enzim, s'equivoca i desencadena un càncer. Mai se sap si aquest coneixement es pot presentar en oportunitats futures. Va ser complicat escollir un tema concret fins que aquesta malaltia, la qual una persona propera s'hi ha vist afectada, despertés una gran motivació per aquesta recerca.

Els objectius principals d'aquest treball són, primer de tot, adquirir un gran coneixement a fons del funcionament del cos humà fins que es desenvolupa un càncer, en aquest cas la leucèmia, i entendre els principals factors i components que té. En segon lloc, es vol aprendre a fer la recerca necessària d'aquesta malaltia tan complexa, que al final portarà al tercer objectiu que és comprendre informes mèdics d'un pacient que ha tingut leucèmia promielocítica aguda i poder-los analitzar.

Per la metodologia del treball, s'ha fet una àmplia recerca a pàgines web, llibres i altres fonts que parlaven principalment del càncer i funcionament del cos. Destacar que s'ha consultat de manera freqüent la pàgina de la Fundació Josep Carreras, que tracta de la leucèmia. Per últim s'ha consultat a professionals de l'àmbit per obtenir informació essencial i fiable per a la recerca i l'anàlisi.

Aquest treball és compost per dos blocs. Un gran bloc de recerca dividit en set apartats, i l'altre bloc correspon a l'anàlisi complet dels informes.

Quant al primer bloc del treball, s'ha volgut entendre tot el funcionament gradual del cos humà. És per aquesta raó que en el primer apartat es tracta la informació genètica i en el segon s'ha enfocat en el funcionament d'una cèl·lula eucariota. Al tercer hi ha les mutacions, les quals són un apartat clau per entendre, posteriorment, el càncer tractat. El contingut del quart bloc es centra en l'estudi del medi intern enfocat a l'aparell circulatori. El càncer, que s'ha estudiat a nivell general per introduir la leucèmia, ocupa el cinquè apartat i, concretament, la leucèmia el sisè. El subtipus de la leucèmia promielocítica aguda és l'últim apartat d'aquest primer bloc.

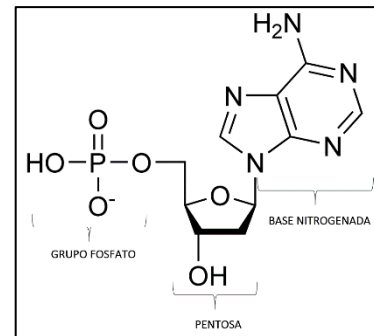
El segon bloc, s'ha estructurat en un únic apartat on s'han analitzat cinc informes mèdics d'un pacient que ha patit aquest tipus de càncer sanguini. El primer és l'hemograma inicial fet al Consorci hospitalari de Vic. El segon anàlisi és un mielograma i una bioquímica especial també feta a Vic. El tercer és l'anàlisi realitzat a l'hospital Clínic de Barcelona el qual és més complet per això s'han analitzat les dades més rellevants. L'últim anàlisi realitzat al pacient serveix per diferenciar l'estat inicial i l'estat final un cop curada la malaltia. Per últim s'ha analitzat l'informe de l'alta del pacient.

En conclusió, aquest treball pretén fer un anàlisi dels informes de dades fets al llarg del procés d'un pacient de leucèmia promielocítica aguda. Sobretot per la inquietud de voler tenir més coneixement referent a aquesta malaltia poc coneguda.

1. LA INFORMACIÓ GENÈTICA

La informació genètica que defineix a les persones, les fa ser úniques i es transmet a la descendència s'emmagatzema en una biomolècula present en cadascuna de les cèl·lules del l'organisme: l'àcid desoxiribonucleic (ADN).

Els àcids nucleics són polímers formats per la unió de molts nucleòtids. Cada nucleòtid està format per un grup fosfat, un sucre anomenat pentosa i una base nitrogenada. La pentosa pot ser ribosa si es tracta de l'àcid ribonucleic (ARN) o desoxiribosa si és l'ADN. En l'ADN hi ha quatre bases nitrogenades que es van combinant i s'ajunten formant una successió de nucleòtids. Hi ha dos tipus de bases nitrogenades: les púriques i les pirimidíniques. A les púriques hi ha l'adenina (A) i la guanina (G) i a les pirimidíniques hi ha la timina (T), l'uracil (U) i la citocina (C). La Timina que és exclusiva en l'ADN es canvia per l'Uracil en la cadena d'ARN. (Austin, 2018)



Il·lustració 1 Nucleòtid d'ADN
<https://microbacterium.es/molecula-de-adn-nuestra-informacion-genetica>

Totes les cèl·lules dels organismes al món, tenen alguna forma d'ADN. Tota cèl·lula humana té al seu interior un nucli que conté la informació genètica sobre el què són i seran. L'ADN és una seqüència de gens que són llegits per uns enzims, segons com llegeixen les bases nitrogenades sintetitzaran una proteïna o una altra que és el que farà determinar una persona. Tots els gens estan formats per la combinació de només quatre bases nitrogenades

1.1 Composició i estructura de l'ADN

L'ADN està format per dues cadenes complementàries de nucleòtids formant una doble hèlix. Són complementàries perquè les bases s'han de complementar, és a dir, l'adenina ho fa amb la timina i la guanina amb la citosina. Quan els mecanismes fallen, per exemple hi ha una base nitrogenada en l'ADN que no correspon en el seu lloc adequat, hi ha una mutació genètica. L'ADN té tres nivells estructurals: l'estructura primària, l'estructura secundària i l'estructura terciària.

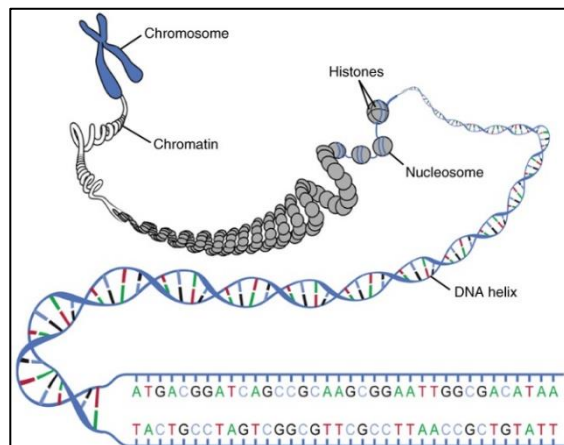
A la primera estructura de l'ADN, s'hi troba una seqüència de nucleòtids units per un enllaç fosfodièster. L'estructura secundària representa el model de doble hèlix on les

dues cadenes estan unides per ponts d'hidrogen, són paral·leles i tenen direccions oposades. Aquest model descobert per Rosalind Franklin mitjançant la tècnica de difracció de rajos X. És important mencionar que, tot i que va ser la primera en definir l'estructura de la doble hèlix, els que van realitzar la hipòtesi van ser J. Watson i F. Crick, que van rebre un premi Nobel. L'últim nivell estructural es produeix quan l'ADN es troba superenrotllat, és a dir, quan aquest està retorçat sobre si mateix i proporciona dos avantatges: la longitud de l'ADN es redueix i es facilita el seu procés de duplicació.

Hi ha molècules que fan de suport a l'ADN perquè s'enrotlli, degut a que amb els superenrotllaments no és suficient per encabir-lo en el nucli de la cèl·lula eucariota ni per construir cromosomes. Per tant, l'ADN s'empaquetarà sobre unes proteïnes anomenades histones.

Hi ha tres nivells d'empaquetament: el primer és el collaret de perles, el segon s'anomena solenoide i el tercer són nivells superiors d'empaquetament. (Projecte Biosfera, 2016)

La cromatina és la substància fonamental del nucli, aquesta està construïda per filaments d'ADN associat a les histones i diferents graus de condensació. La molècula d'ADN s'envolta al conjunt de vuit histones al nucleosoma que al final acabarà formant un cromosoma.



Il·lustració 2 Nivells de compactació de l'ADN fins a cromosoma
<https://estadiferencias.blogspot.com/2019/02/cual-es-la-diferencia-entre-cromatina-y.html>

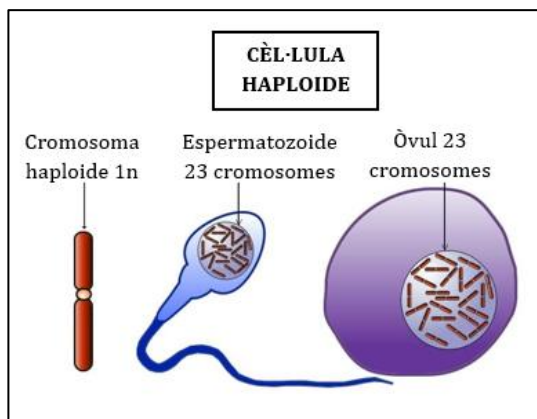
1.2 Els cromosomes

Els cromosomes són elements essencials per l'expressió i transmissió del material hereditari, són com petites biblioteques moleculars. (Tolosa, 2021)

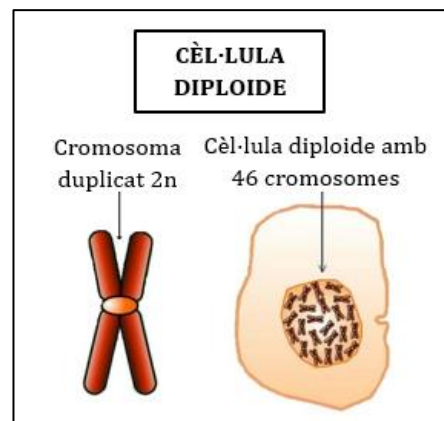
Els cromosomes són estructures cel·lulars formades per un superenrotllament de la cromatina, són l'últim nivell de compactació de l'ADN i es troben al nucli de cada cèl·lula i tenen proteïnes que fan funcions per ajudar a l'ADN.

Els cromosomes són heretats dels pares. Totes les cèl·lules del cos humà, a excepció de les reproductores, tenen un total de 46 cromosomes que tant per part de la mare com del pare n'hi ha 23. Hi ha dos cromosomes sexuals anomenats heterocromosomes que són els que determinen el sexe, els cromosomes X i Y. Les dones tenen un parell de cromosomes X i els homes en tenen un de X i un de Y. La resta de cromosomes són autosomes i n'hi ha 22 parells, aquesta transmissió és degut a la divisió cel·lular que tenen les cèl·lules. No totes les espècies tenen el mateix nombre de cromosomes, un gos per exemple en té 78 i un pèsol 14. Els cromosomes determinen cada persona, pel color d'ulls, de pell, el grup sanguini, que el cos tingui dos pulmons... (Medline Plus, 2020)

El parell de cromosomes estan formats per dos braços llargs units per un centròmer cilíndric. Cada cromosoma té una mida i forma diferent, depenent de la quantitat de cromosomes els organismes poden ser haploides ($1n$) o diploides ($2n$). Els organismes haploides tindran només un sol joc de cada cromosoma, en canvi els organismes diploides tenen els cromosomes duplicats. (Hospital Sant Joan de Déu, 2013)



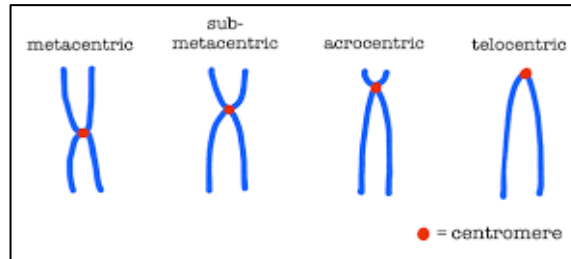
Il·lustració 2 Cèl·lula haploide
<https://definicionesyconceptos.com/celulas-haploides-y-diploides-toda-la-materia/>



Il·lustració 4 Cèl·lula diploide
<https://definicionesyconceptos.com/celulas-haploides-y-diploides-toda-la-materia/>

Els cromosomes estan formats per dues cromàtides dels mateixos gens i al·lels i es classifiquen segons la longitud relativa dels seus braços i la posició on es troba el centròmer. Poden ser:

- Metacèntrics: els braços són més o menys iguals i el centròmer es localitza al centre del cromosoma.
- Submetacèntrics: el centròmer està desplaçat i els braços són desiguals.
- Telocèntrics: el centròmer és a l'extrem i els braços són molt desiguals.
- Acrocèntrics: quan el centròmer és a l'extrem i només hi ha un braç

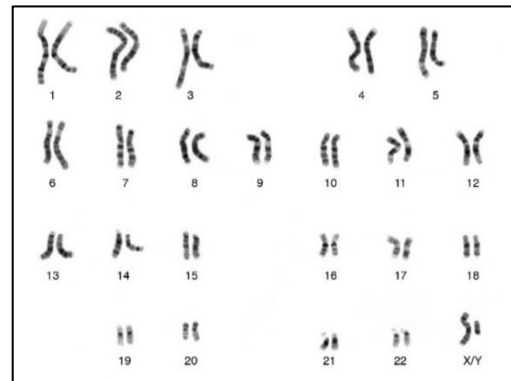


Il·lustració 5 Tipus de cromosomes
<https://www.slideshare.net/harshrajshinde1/chromosome-53576968>

El cariotip humà és el conjunt de cromosomes d'una persona a cada cèl·lula. La imatge total de cromosomes s'obté a partir d'una tècnica al laboratori anomenada idiograma.

En el cariotip agafes les cèl·lules, les cultives, les trenques, i contes els cromosomes en el moll de l'os. (Rodríguez, 2021)

L'idiograma serveix per detectar anomalies en els cromosomes. Cada espècie té un cariotip diferent. Dins d'una mateixa espècie hi poden haver variacions en el nombre de cromosomes, com la Síndrome de Down que en té 47 per la trisomia del cromosoma 21. Un altre trisomia és la del cromosoma 13 que correspon a la Síndrome de Patau. O bé la Síndrome de Turner amb una monosomia al cromosoma X.



Il·lustració 6 Cariotip humà
<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Cariotipo>

1.3 Duplicació de l'ADN

La duplicació o replicació és el procés de síntesi de l'ADN per poder transmetre la informació genètica i que té lloc a la fase S de la interfase.

A partir del descobriment del model de la doble hèlix apareixen diferents hipòtesis per entendre la seva replicació. Gràcies a un experiment realitzat per Meselson i Stahl, es va poder comprovar que la hipòtesis vàlida era la del model semiconservatiu.

El primer pas per la replicació és que les dues cadenes es separin, per això hi ha uns enzims anomenats Helicases i Topoisomerases que trenquen els ponts d'hidrogen. Aleshores la cadena d'ADN original servirà de motlle per la segona cadena i es formaran bombolles de replicació entre les dues cadenes. L'enzim ADN-polimerasa, que és una

molècula, començarà a sintetitzar una de les cadenes d'ADN de manera contínua i l'altre de manera discontinua formant les dues cadenes completes. Així que aquest enzim és essencial per la duplicació. (Brody, 2020)

2. LA CÈL·LULA

Tots els éssers vius, dels més simples fins als més complexos, estan formats per unitats anomenades cèl·lules que són la unitat estructural i funcional de tots ells i cada una d'elles prové de la divisió cel·lular d'una altre. Moltes formes de vida i funcions vitals de cada organisme s'expliquen gràcies als fenòmens fisicoquímics que passen a l'interior de les cèl·lules, aquestes fan totes les funcions vitals: s'alimenten, es relacionen i es reproduïxen.

Les cèl·lules es caracteritzen per la seva estructura, és a dir, per la manera d'emmagatzemar el material hereditari, pel conjunt d'òrgànuls que té en el seu citoplasma i per la seva membrana cel·lular. Hi ha éssers unicel·lulars com els bacteris i éssers pluricel·lulars com els animals. Segons el tipus de cèl·lula es formarà un organisme unicel·lular o pluricel·lular ajuntant estructures superiors. Els virus no contenen cèl·lules, això els impedeix reproduir-se per ells mateixos i per fer-ho s'introdueixen dins de cèl·lules que permeten la seva reproducció. Hi ha cèl·lules eucariotes vegetals i animals, i cèl·lules procariotes. (National Institutes of Health, 2021)

A els organismes pluricel·lulars complexos les cèl·lules s'agrupen formant estructures organitzades en diferents nivells i s'ordenen en:

1. La cèl·lula: és la unitat estructural i funcional més petita que forma part de la vida de cada ésser viu.
2. El teixit: és un conjunt de cèl·lules amb funcions similars ja que tenen el mateix origen.
3. L'òrgan: és el conjunt de teixits que amb molta coordinació que fa una funció específica.
4. El sistema: és el conjunt de diferents òrgans i que com a resultat de la seva funció específica, té un rol determinat.
5. L'organisme: és el conjunt i resultat de totes les estructures que treballen coordinades.

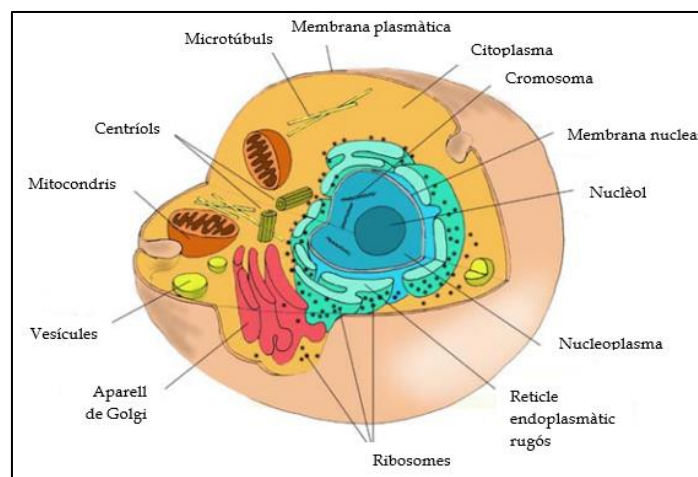
2.1 Estructura de la cèl·lula

Una cèl·lula està formada per la membrana cel·lular, el citoplasma (que conté orgànuls) i el nucli (només en eucariotes).

La membrana cel·lular o plasmàtica és la capa que envolta i dona protecció a la cèl·lula, és porosa i això fa que reguli l'entrada i sortida de substàncies. Aquesta és un mosaic fluid que al seu interior s'hi troben moltes substàncies, però les principals en són dues d'orgàniques: les proteïnes i els lípids, per això és una bicapa lipídica.

El citoplasma és l'espai cel·lular entre la membrana i el nucli que al seu interior conté compartiments embolicats per membranes senzilles anomenades orgànuls citoplasmàtics, aquests es mouen a través del citoesquelet que és com una xarxa proteica estesa pel citoplasma, que és diferent a cada cèl·lula i teixit. L'espai que hi ha entre els orgànuls és el citosol i està constituït majoritàriament per aigua i una gran varietat de substàncies com proteïnes, aminoàcids, glúcids...

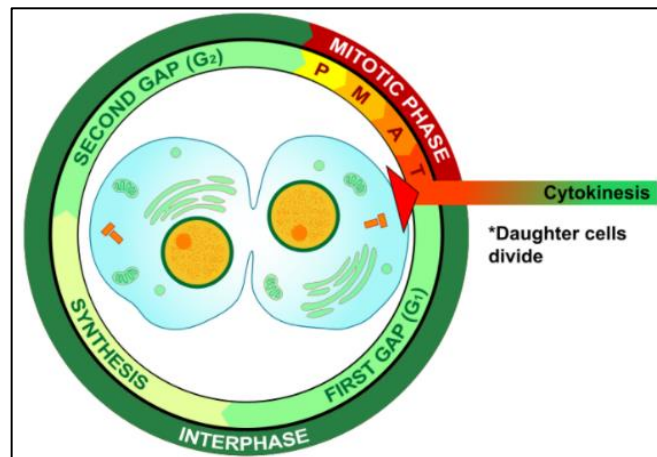
El nucli està protegit per una membrana nuclear on s'hi troba la major part del material genètic en una cèl·lula eucariota. És l'encarregat de dirigir totes les funcions de la cèl·lula, algunes cèl·lules no tenen nucli i per tant tampoc informació genètica, aquestes són les cèl·lules procariotes. Hi ha molts orgànuls cel·lulars, que són petits òrgans que suren en el citoplasma. Una de les seves funcions és emmagatzemar aliment per convertir-lo en ATP, l'energia del cos. (National Institutes of Health, 2021)



Il·lustració 3 Cèl·lula animal amb parts
<http://cosmolinux.no-ip.org/temesBG/unitat26.pdf>

2.2 Divisió cel·lular

El cicle cel·lular és el procés per el qual la cèl·lula neix i es reproduïx i consta de dues fases: la interfase i la divisió cel·lular també anomenada mitosi. La G és el “gap” o interval, la M es coneix com a mitosi i la S representa la síntesi d’ADN. (Fontrodona, 2021)



Il·lustració 4 Totes les fases de la divisió cel·lular
<https://es.wikipedia.org/wiki/Citocinesis>

La interfase és el període més llarg i es produeix quan la cèl·lula ha de duplicar tots els seus elements abans de dividir-se. Hi ha tres subfases: la fase G1, la fase S i la fase G2. (Principios de la genética, 2015)

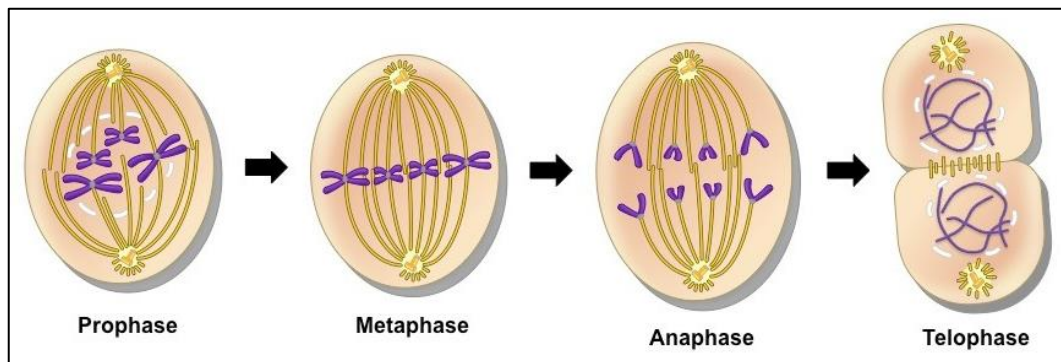
- A la G1 s’ha de sintetitzar l’ARN i les proteïnes, en aquesta subfase la cèl·lula creix.
- A la fase S s’hi dona lloc la duplicació de l’ADN.
- A la fase G2 la cèl·lula es prepara per la divisió cel·lular i segueix creixent ja que té el doble de material i ha de sintetitzar orgànuls.

La mitosi és el procés de divisió del nucli on es reparteixen de forma equitativa els cromosomes entre dues cèl·lules filles que tindran la informació genètica idèntica. (Luís, 2021)

A la mitosi s’hi poden diferenciar quatre fases: la profase, la metafase, l’anafase i la telofase:

- A la profase la cromatina es condensa formant cromosomes, l’embolcall nuclear desapareix, el nuclèol es dispersa pel citoplasma, els centríols es dirigeixen als extrems de la cèl·lula i, posteriorment, es forma el fus acromàtic que són uns filaments proteics. Els cromosomes es comencen a unir al fus a partir del centròmer que es situa al centre del cromosoma i això fa que les cromàtides quedin als pols de la cèl·lula.

- A la metafase, els cromosomes ja totalment condensats, es situen al centre de la cèl·lula formant la placa equatorial. Cada centròmer està unit als microtúbuls del fus acromàtic.
 - A l'anafase les fibres del fus s'escurcen i fan que les cromàtides dels cromosomes se separin pel centròmer. Cada cromàtide va cap a un dels centríols situats als pols de la cèl·lula. A cada centríol hi ha el mateix nombre de cromàtides ja que els cromosomes es separen en dues meitats.
 - A la telofase les fibres del fus desapareixen un cop els conjunts de cromosomes arriben als pols. Es formen nous embolcalls nuclears i es repara el nuclèol per acabar formant dos nuclis gràcies a orgànuls cel·lulars. Quan la mitosi va acabant, comença un procés anomenat citocinesi que farà que les dues cèl·lules s'acabin de separar amb un solc de divisió al citoplasma.
- (BioNinja, 2020)



Il·lustració 5 Fases de la mitosi.

<https://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-1-cell-biology/16-cell-division/mitosis.html>

2.2.1 Control del cicle cel·lular

En un organisme pluricel·lular els diferents tipus de cèl·lules que es divideixen ho fan de manera regulada. Quan això no passa, un grup particular de cèl·lules es comencen a multiplicar de forma excessiva i envair altres teixits, interrompent les funcions normals de l'organisme, com en el cas del càncer. (Gran enciclopèdia catalana, 2009)

El control del cicle cel·lular serveix per assolir una mida adequada durant el desenvolupament de cada espècie. Les cèl·lules són molt similars en diferents espècies com per exemple la d'una balena i una sardina. Tot i que, és clar que una balena té moltes més cèl·lules. Així doncs, és molt important pel cos ja que les cèl·lules de les extremitats han de dividir-se per igual per tenir-les proporcionals. A més, hi ha teixits que necessiten renovar les cèl·lules diàriament perquè aquestes moren, com les de l'epidermis o la sang.

En els punts estratègics en el cicle cel·lular hi ha moments que s'hi estableixen controls moleculars que són el conjunt de molècules que permeten seguir amb el cicle o no. Si no hi ha cap problema el cicle segueix, però si no és així els controls bloquegen el cicle. Passar pels punts de controls provoca que certes molècules s'activin i nous gens codifiquin proteïnes necessàries. Hi ha uns 100 gens que s'expressen cíclicament durant el cicle cel·lular, sobretot en punts de controls. Són les ciclines, que codifiquen proteïnes.

Al final de la G1, abans de la fase S, hi ha un control anomenat punt de restricció. És molt important fer correctament aquest control degut a que passa abans de que l'ADN es repliqui. Si la cèl·lula és capaç de passar el control, el cicle avançarà independentment dels factors externs.

A la fase S hi ha un punt de control que vigila que la duplicació de l'ADN es produeixi sense errors i sigui completa.

Al final de la fase G2 hi ha un control que determina l'entrada a la fase M, aquest punt assegura que la cèl·lula pugui ser prou gran perquè els cromosomes es comencin a repartir a les cèl·lules filles.

Durant la mitosi, a la transició entre la metafase i anafase, hi ha un altre punt de restricció que assegura que la segregació de les cromàtides dels cromosomes entre les dues cèl·lules filles sigui correcta. (Brown A, 2021)

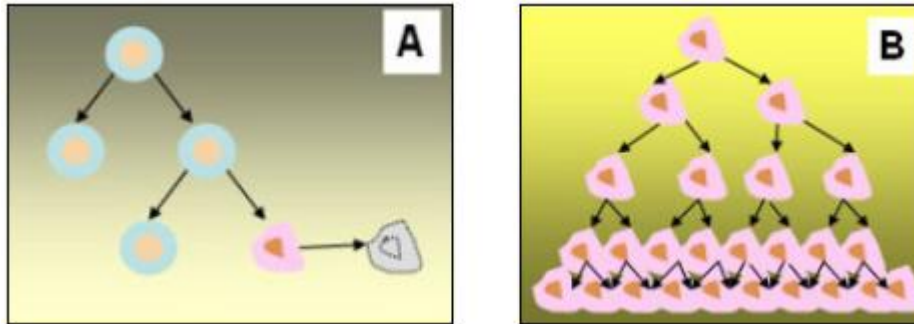
2.3 Cèl·lules canceroses

El cicle de la cèl·lula és néixer, reproduir-se i morir. Les cèl·lules canceroses són cèl·lules alterades que es multipliquen i no moren i això implica que es creïn una gran quantitat de masses anomenades tumors que poden destruir o substituir el teixit sa.

Les cèl·lules normals es divideixen de forma controlada, quan una pateix una mutació i no pot ser reparada, mor. En canvi, la cèl·lula cancerosa en el moment que pateix una mutació perd la capacitat de morir i es reproduïx de forma descontrolada, de manera que es torna invasiva.

Les cèl·lules canceroses poden influir en les cèl·lules sanes, molècules i també en vasos sanguinis que envolten les cèl·lules d'un tumor. Aquestes també poden evadir el

sistema immunitari i altres cèl·lules que s'encarreguen de lluitar contra infeccions i altres malalties. Tot i que el sistema immunitari s'encarrega d'eliminar cèl·lules anormals, les canceroses poden evitar-ho i fer que el sistema immunitari no les destrueixi. Els tumors també el poden utilitzar per créixer amb l'ajuda de cèl·lules que impedeixen una resposta immunitària descontrolada. (National Cancer Institute, 2015)



Il·lustració 6 Imatge A: és quan una cèl·lula sana acaba morint i no es torna invasora. Imatge B: representa quan una cèl·lula es va multiplicant tornant-se invasora i no mor. <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>

2.4 Les cèl·lules mare

Les cèl·lules mare són unes cèl·lules especials ja que poden generar altres tipus de cèl·lules de l'organisme. Són les proveïdores de les cèl·lules i n'hi ha de dos tipus: les adultes i les embrionàries. Quan es divideixen poden produir més cèl·lules mare o bé d'altres tipus. Per exemple en el cas de la pell, quan una cèl·lula mare es divideix a part d'ella mateixa també fa cèl·lules diferenciades de la pell amb unes funcions específiques.

És important saber que aquestes cèl·lules es diferencien de les altres cèl·lules, les somàtiques i les reproductores, perquè estan dotades simultàniament de dues qualitats que les altres no tenen: la potencialitat i la diferenciació. Aquest fet es pot veure referenciat en l'exemple anterior sobre la pell, poden crear cèl·lules diferenciades.

La potencialitat és la capacitat pròpia d'una cèl·lula immadura per autorenovar-se, i pot ser de diferents tipus segons de quin tipus de cèl·lula mare s'estigui parlant. En canvi, la diferenciació és la qualitat que presenten aquestes cèl·lules per poder adquirir una especialització dins un tipus cel·lular concret. A l'adquirir aquesta especialització, la cèl·lula perd totalment o de forma parcial la seva potencialitat, per tant perd la capacitat de convertir-se en un altre tipus cel·lular concret. Per això són dos conceptes inversos, com més potencialitat té una cèl·lula, menys diferenciada és, i a la inversa. (Knoepfler, 2019)

Quan es diu que presenten plasticitat, significa que tenen la capacitat de generar grups cel·lulars diferents als del teixit d'origen on pertanyen, és a dir, es poden formar a diferents teixits del cos.

Aquestes cèl·lules es poden classificar de maneres diferents:

- Segons el seu potencial de diferenciació en cèl·lules totipotencials, pluripotencials, multipotencials i unipotencials.
- Segons el teixit d'origen en cèl·lules mare embrionàries o adultes.

3. LES MUTACIONS

A les cèl·lules hi ha un enzim que es diu ADN-polimerasa, una molècula que permet fer còpies a les dues cadenes d'ADN. Cada cadena és un motlle per fer-ne una de nova i per tant l'enzim anirà llegint els nucleòtids i anirà sintetitzant. Aquest enzim és molt ràpid, sintetitza la nova cadena a una velocitat de 700 nucleòtids per segon i només s'equivoca en un de cada 10.000.000.000 nucleòtids (1 de cada 10.000 milions). Quan això passa, la cadena canvia i per tant el gen canvia, conseqüentment es dona un ADN alterat. Les mutacions ocorren perquè l'ADN-polimerasa s'equivoca i la majoria de vegades causa l'evolució d'una espècie.

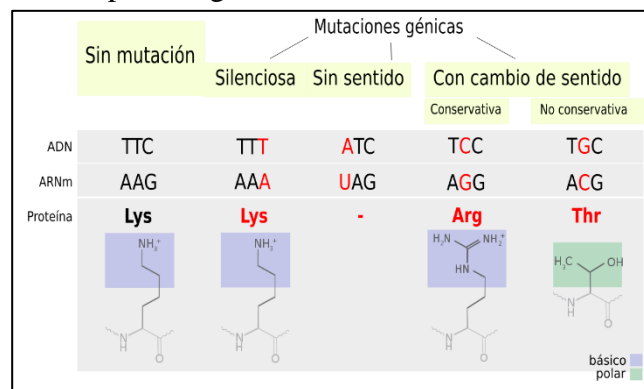
Una mutació no és més que una falta d'ortografia a la seqüència d'ADN. (Collins, 2021)

Les mutacions són canvis espontanis i permanents en la seqüència de nucleòtids d'un gen d'ADN. Poden produir-se quan hi ha errors a la divisió cel·lular o quan l'ADN queda exposat a una substància ambiental que el danya, d'això se'n diuen mutàgens. Les mutacions són el pilar de l'evolució perquè ajuden a millorar les espècies tot i que el seu impacte no és el mateix per totes.

Aquestes alteracions es classifiquen en funció de paràmetres diferents. La primera és com de gran és la mutació, si només afecta a un gen, a un cromosoma o a tot el genoma. Segons el tipus de cèl·lula poden ser germinals que es donen en cèl·lules sexuals, o somàtiques que es donen en cèl·lules no sexuals. Si una mutació es produeix a una cèl·lula sexual que dona lloc a un òvul o un espermatozoide s'heretarà, per tant les mutacions a cèl·lules no sexuals no s'hereten. Segons la conseqüència poden ser negatives positives o letals. Les negatives danyaran l'organisme, les positives proporcionaran beneficis a l'organisme i les letals faran que l'organisme mori. Segons la part de l'ADN poden ser gèniques, cromosòmiques o bé genòmiques:

En primer lloc hi ha les mutacions gèniques també conegudes com a mutacions puntuals o moleculars i són aquelles que es donen a un gen. Aquest tipus de mutacions es produeixen per alteracions puntuals en els nucleòtids (normalment en un sol nucleòtid). Per tant l'estructura dels cromosomes i el genoma no es veuen afectats. Depenent del lloc on passin i si alteren o no la proteïna, es tractarà d'un tipus o un altre. Els tipus de mutacions gèniques són els següents:

- Les mutacions silencioses són aquelles que segueixen donant lloc a la mateixa proteïna que el gen no mutat. Les proteïnes són una successió d'aminoàcids i cada tres nucleòtids se sintetitza un aminoàcid concret. Per tant que si hi ha una mutació silenciosa, tal com diu el nom, no donarà senyals.
- Una mutació amb canvi de sentit dona lloc a un aminoàcid diferent del gen no mutat, fa que se sintetitzi de diferent manera i per tant podria formar-se una proteïna diferent.
- Les mutacions sense sentit detenen la síntesi de la proteïna i es genera el codó de terminació, que és quan para la fabricació de la proteïna. Pot ser que sigui acceptada si és prou llarga i útil.

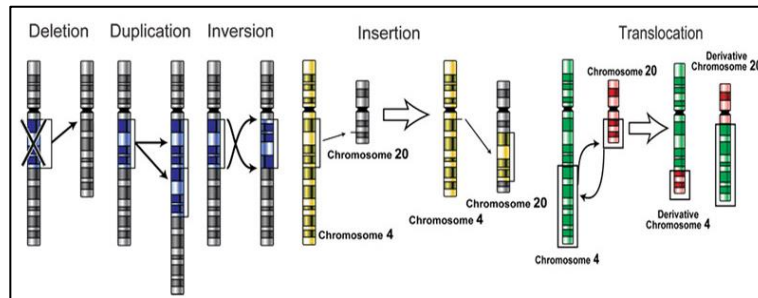


Il·lustració 7 Tipus de mutacions gèniques
https://es.wikipedia.org/wiki/Mutaci%C3%B3n_silenciosa

En segon lloc hi ha les mutacions cromosòmiques. Els cromosomes són les estructures de compactació de l'ADN i per tant la seqüència de nucleòtids està molt compactada formant una estructura de nivell superior; les mutacions cromosòmiques fan malbé l'estructura dels cromosomes. Els cromosomes poden patir delecions, duplicacions, translocacions... i com que hi ha molts més gens involucrats, la conseqüència pot ser major.

- La inserció és un tipus de mutació en que un nucleòtid es posa al mig de dos més i això canvia el patró perquè quan es fan els paquets de tres seran tots diferents.
- Una delecio succeeix quan un fragment del gen surt de la cadena, com si es perdés, el resultat és molt diferent a la cadena original.
- La duplicació la mutació en que un fragment d'ADN es troba duplicat i per tant la proteïna queda alterada.

- La mutació per substitució consisteix en que una base de cada cadena s'intercanvien.
- I per últim una mutació amb translocació és una anomalia la qual hi ha una ruptura en un cromosoma en particular que s'uneix a un cromosoma diferent i aleshores es produeix el que s'anomena un producte de fusió. Les translocacions són típiques en casos de leucèmia, com és la leucèmia mieloide aguda. Hi ha diferents tipus de translocacions, una part del cromosoma 8, per exemple, se separa i es fusiona amb una part del cromosoma 11 i s'anomena t[8;11] del producte de translocació. El que passa moltes vegades és que un gen del cromosoma 8 s'uneix a un gen diferent del cromosoma 11, i per tant es forma un gen de fusió. En el cas de la leucèmia mieloide crònica s'observa un cromosoma Filadèlfia. (English, 2018)

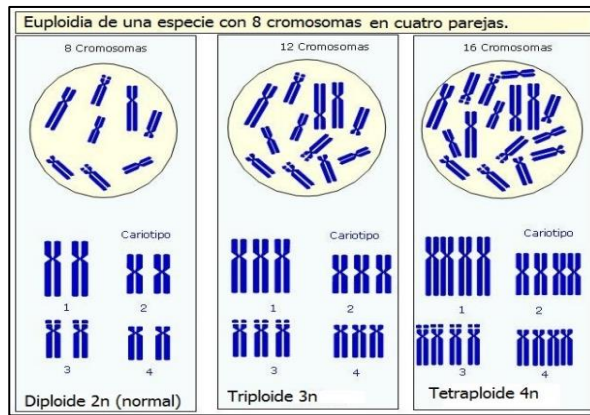


Il·lustració 8 Tipus de mutacions cromosòmiques

<http://enciclopedia.us.es/index.php/Mutaci%C3%B3n>

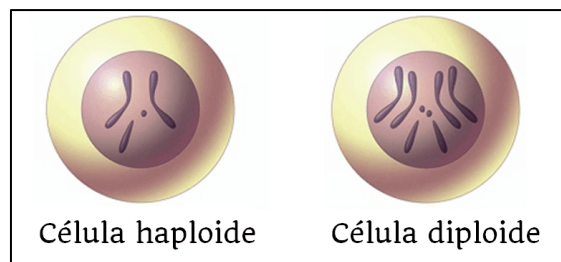
En tercer i últim lloc hi ha les mutacions genòmiques. El genoma és el conjunt de tots els gens d'un ésser viu i per tant també és la suma de tots els cromosomes, que en el cas dels humans, el genoma és el conjunt dels 46 cromosomes. Les mutacions genòmiques són alteracions en el nombre total dels cromosomes així doncs no es tracta d'un gen o un cromosoma, sinó d'un bloc molt més gran que engloba a tots els cromosomes. N'hi ha de diferents tipus segons com alteren els cromosomes:

- o La mutació poliploidia és un tipus en la que hi ha un augment en el nombre total de cromosomes. Un exemple seria tenir 23 triplets de cromosomes que són un total de 69. Tot i que aquest tipus de mutacions es sol donar en organismes vegetals.



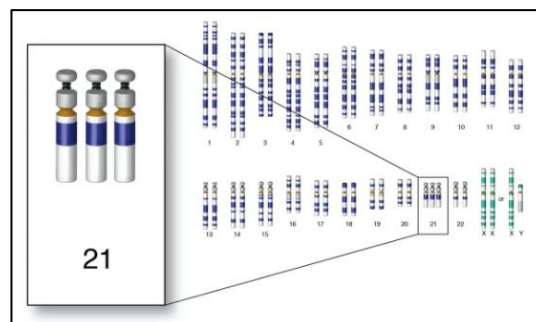
Il·lustració 9 Mutació poliploidia
<http://prepa.chapingo.mx/wp-content/uploads/2019/01/TEMA5.pdf>

- L'haploidia és un tipus en què hi ha una disminució en el nombre total de cromosomes. Per exemple tenir només 23 cromosomes. De la mateixa manera són mutacions molt poc comunes i en cap cas es donaria en un organisme viable.



Il·lustració 10 Mutació haploidia
<https://diferenciando.com/celulas-diploides-haploides-euploides-y-aneuploides/>

- I per últim una mutació aneuploidia és aquella en què un cromosoma concret està duplicat o ha desaparegut; encara que hi hagi un augment en el nombre de cromosomes no afecta a tot el conjunt. Poden ser monosomies (només afecta a un parell concret) com la Síndrome de Down que és una trisomia del cromosoma 21, el genoma del portador és de 47 cromosomes.



Il·lustració 11 Mutació aneuploidia
<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Down-Syndrome-Trisomy-21>

4. EL MEDI INTERN

El medi intern és un conjunt de líquids que envolten les cèl·lules i està format per la limfa, la sang i el plasma intersticial. (Centre de terminologia, 2017)

- La sang és un medi de transport, circula per l'interior dels vasos sanguinis.
- La limfa és un líquid format a partir del plasma intersticial i circula pels vasos limfàtics.
- El plasma intersticial és un líquid que es situa entre cèl·lules i surt de la paret dels capil·lars sanguinis.

Les cèl·lules han de tenir unes propietats constants que venen lligades amb el medi intern el qual no pot variar. El manteniment d'aquest s'anomena homeòstasi.

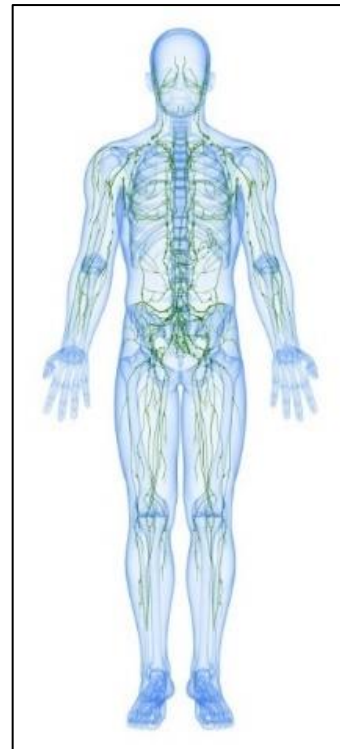
L'aparell circulatori es compon en dos sistemes: el sistema circulatori sanguini i el sistema circulatori limfàtic.

4.1 Sistema circulatori limfàtic

El sistema circulatori limfàtic és una part principal del sistema immunitari del cos i té la funció de recollir l'excés de líquid que queda entre les cèl·lules per tornar-lo a la sang i transportar greixos que s'absorbeixen a l'intestí. El sistema circulatori limfàtic està format per una xarxa d'òrgans, capil·lars limfàtics, vasos limfàtics i ganglis limfàtics els quals s'encarreguen de transportar la limfa al torrent sanguini. (Medline Plus, 2021)

La limfa és un líquid blanquinós provinent dels intestins que conté proteïnes i greixos. La formen limfòcits, glòbuls blancs, que són les cèl·lules que ataquen els bacteris a la sang.

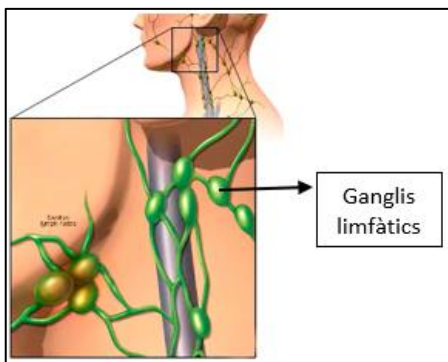
Els capil·lars limfàtics són uns conductes "cecs" distribuïts pels teixits que recullen el líquid intersticial. Estan units als vasos limfàtics ja que és per on s'inicia la circulació limfàtica. (Douketis, 2020)



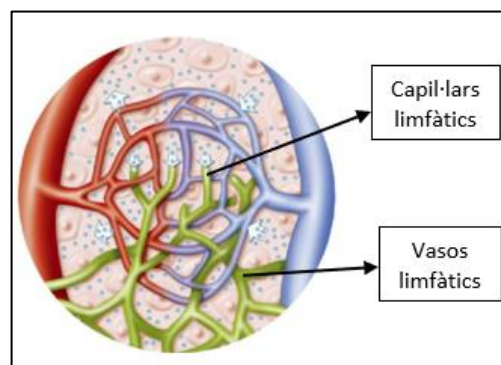
Il·lustració 12 Sistema circulatori limfàtic
https://www.heel.cl/es_cl/sistema-linfatico.html

Els vasos limfàtics tenen una estructura similar a les venes. Al seu interior tenen unes vàlvules que impedeixen que la limfa vagi en direcció contrària i s'encarreguen de conduir la limfa a les venes. (National Cancer Institute, 2019)

Els ganglis limfàtics són petites bosses que es troben entre els vasos limfàtics. En els conductes limfàtics s'emmagatzemen els glòbuls blancs, més concretament els limfòcits, que tenen una funció molt important al sistema immunitari ja que detecten partícules estranyes a la limfa i impedeix que entrin a la sang actuant com uns filtres. (Güell, 2020)



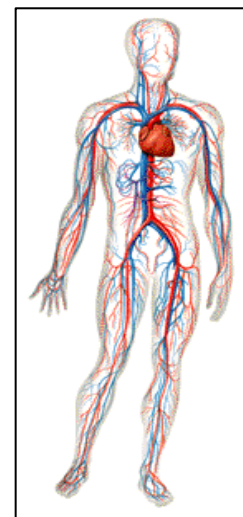
Il·lustració 14 Ganglis limfàtics.
<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/swollen-lymph-nodes/symptoms-causes/syc-20353902>



Il·lustració 14 Capil·lars i vasos limfàtics.
<https://www.thoughtco.com/lymphatic-vessels-anatomy-373245>

4.2 Sistema circulatori sanguini

El sistema circulatori sanguini és compost pel cor, els vasos sanguinis i la sang. Aquest té la funció de distribuir la sang per tot l'organisme i així repartir nutrients, sobretot oxigen (O_2), a totes les cèl·lules. També recull diòxid de carboni (CO_2) i el rebuig del metabolisme cel·lular i els transporta als òrgans que tenen la funció d'eliminar-los. (Saavedra, 2020)



Il·lustració 15 Sistema circulatori sanguini
<http://vidanaspaginasdeciencias.blogspot.com/2013/03/>

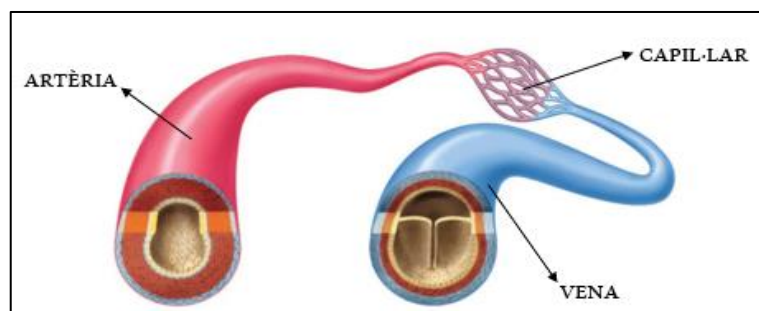
4.3 Vasos sanguinis

Els vasos sanguinis estan escampats per tot l'organisme i serveixen de conducte de circulació per tal que la sang arribi a totes les cèl·lules. N'hi ha de tres tipus: les artèries, les venes i els capil·lars.

A diferència de les venes, les artèries tenen les parets més gruixudes i elàstiques ja que han de resistir a l'alta pressió de la sang que impulsa el cor. A més, la seva estructura els hi permet dilatar-se quan el cor bombeja. L'objectiu principal de les artèries és conduir la sang des del cor fins a tots els òrgans. Les artèries principals, com l'aorta, es ramifiquen en artèries musculars, tot seguit en arterioles microscòpiques i finalment es ramifiquen en xarxes capil·lars.

Les venes no han de suportar tanta pressió i per aquest motiu les seves parets són més primes i menys elàstiques que les de les artèries. Al seu interior hi ha unes vàlvules que faciliten el transport de la sang i n'impedeixen el seu reflux. Per tal d'arribar al cor, les venes es ramifiquen en unes branques anomenades vènules, les quals provenen dels diferents òrgans i s'ajunten a la vena cava que arriba al cor.

Els capil·lars són els vasos més petits de l'organisme. Envoltten les cèl·lules i els teixits en forma de xarxa i a través de les seves parets fines s'intercanvien substàncies nutritives i de rebuig. Un cop han alliberat les substàncies de la sang als teixits transporten de nou la sang a les venes. (Visible body, 2021)



Il·lustració 16 Vasos sanguinis
https://www.researchgate.net/figure/Different-types-of-blood-vessels-1_fig4_317004744

4.4 Medul·la òssia

La medul·la òssia o moll de l'os és un material esponjós i tou que es troba a l'interior dels ossos. Conté moltes cèl·lules germinals i per tant, al seu interior es formen les cèl·lules sanguínies que quan maduren es converteixen en eritròcits, leucòcits i plaquetes. Una malaltia pot provocar que s'hagi de fer un trasplantament d'una medul·la

no funcional per una de sana, aquest dependrà de l'edat del pacient, la fase de la malaltia, la disponibilitat d'un donant i l'absència de malalties greus. El moll de l'os és altament vascular, significa que subministra una gran quantitat de vasos sanguinis. Hi ha dues categories de teixit de medul·la: la roja i la groga.

Les diferències entre la medul·la vermella i la groga, són que en adults, la medul·la vermella es localitza en el sistema esquelètic com la pelvis, el crani, l'espina dorsal, les costelles, l'estèrnum, els omòplats... no només produeix cèl·lules sanguínies sinó que ajuda a eliminar cèl·lules velles. Fa la mateixa funció que alguns òrgans com el fetge o la melsa que s'encarreguen de filtrar cèl·lules de la sang danyades. La medul·la roja, també, conté cèl·lules mare hematopoètiques que produeixen unes altres cèl·lules mare que són mieloides i limfoides, que generen leucòcits, eritròcits i trombòcits. En canvi la medul·la groga conté principalment cèl·lules de greix. Està formada per teixits hematopoètics inactius. Aquesta es troba en ossos esponjosos i sobretot en l'eix d'ossos llargs. Quan el subministrament de sang és extremadament baix, la medul·la groga es pot convertir a la medul·la vermella per produir més cèl·lules de la sang.

Les cèl·lules mare mieloides es desenvolupen en glòbuls vermells, plaquetes, cèl·lules de mastel o cèl·lules de mieloblast. Les cèl·lules de mieloblast es desenvolupen en glòbuls blancs de granulòcits i monòcits.

La medul·la òssia es divideix en una secció vascular i unes no vascular. La vascular conté vasos sanguinis que subministren els ossos amb nutrients i transporten les cèl·lules mare sanguínies i les sanguínies madures. Les no vasculars són on es produeix la hematopoesi que conté glòbuls immadurs, glòbuls blancs (macròfags i cèl·lules plasmàtiques) i fibres fines ramificades de teixit connectiu reticular. Tot i que totes les cèl·lules sanguínies es deriven de la medul·la òssia, alguns leucòcits maduren a òrgans com la melsa, la glàndula timus o nòduls limfàtics.

Per tant la funció més important del moll de l'os és generar cèl·lules. Principalment conté dos tipus de cèl·lules mare: les hematopoètiques que produeixen cèl·lules sanguínies i les mesenquimàtiques que produeixen components no sanguinis com greixos, cèl·lules estromals, teixit connectiu fibrós o cartílags. (Bailey, 2011)

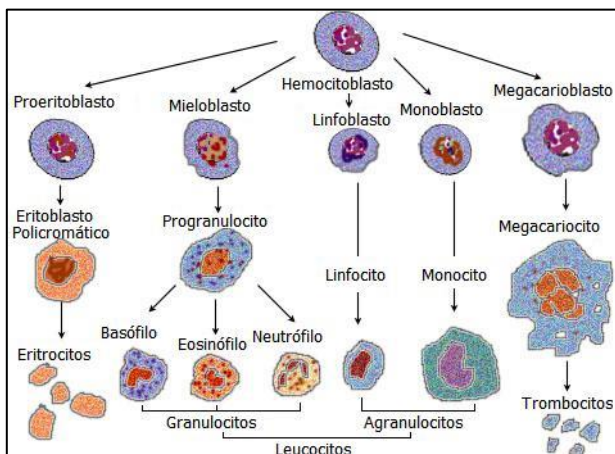
4.5 Hematopoesi

L'hematopoesi és el procés de formació i maduració de les cèl·lules sanguínies (plaquetes, eritròcits i leucòcits) que es troben a la sang. Aquest procés és generat a partir d'una cèl·lula mare hematopoètica pluripotencial, que és un precursor comú i formador de clons, i s'anomena hemocitoblast.

Les cèl·lules mare adultes, es troben a la medul·la òssia i formen les cel·lularitats que són degradades pels macròfags del fetge i la melsa. L'hematopoesi s'inicia durant l'embaràs al sac vitel·lí, més tard al fetge i la melsa.

Les cèl·lules formadores de les cèl·lules sanguínies es diferencien en tres compartiments:

- Cèl·lules troncales hematopoètiques (CTH): poden autorenovar-se i són multipotencials, per tant tenen la capacitat de diferenciar-se en qualsevol llinatge sanguini. Els seus marcadors de superfície són CD34, CD133, CD90, no tenen marcadors de llinatge.
- Cèl·lules progenitores hematopoètiques (CPH): no es poden autorrenovar però són multipotencials, bipotencials i monopotencials. Adquireixen marcadors específics del llinatge a què donaran origen. Ambdues (CTH i CPH) tenen una morfologia semblant als limfòcits o glòbuls blancs i no és possible distingir-les amb un frotis de medul·la òssia, que és una prova morfològica a la sang perifèrica i a la medul·la òssia.
- Cèl·lules precursors: quan maduren produeixen les cèl·lules que circulen a la sang. Formen més de 90% de les cèl·lules de la medul·la òssia i s'identifiquen per la seva morfologia.



Il·lustració 17 Formació de la sang

<https://www.nutricioblog.com/glossary/hematopoesi/>

Els marcadors cel·lulars són un conjunt de proteïnes situades a la superfície cel·lular. Permeten la identificació, classificació i visualització de cèl·lules amb anticossos.

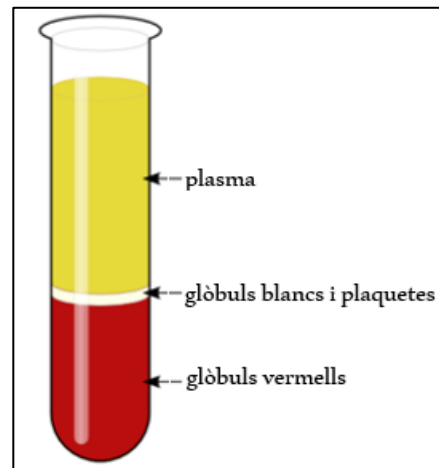
4.6 La sang

La sang és un líquid viscos vermell que recorre per tot l'organisme a través dels vasos sanguinis. Té la funció de transportar cèl·lules i elements necessaris per fer les funcions vitals que són nodrir-se, respirar, excretar, defensar i regular. La quantitat de sang d'una persona depèn de l'edat, el pes, el sexe i l'alçada, una persona adulta té entre 4'5 i 6 litres de sang.

La sang transporta els nutrients des de l'aparell digestiu fins a les cèl·lules d'on recull també les substàncies de rebuig per eliminar-les gràcies a altres òrgans d'excreció. Té un paper important en funcions de coagulació, immunitat i control de la temperatura corporal. És composta per glòbuls vermells, glòbuls blancs, plasma i plaquetes i es forma a partir de cèl·lules mare que es troben al moll de l'os.

4.6.1 Plasma

El plasma és la part líquida de la sang, és un component diferent a les cèl·lules sanguínies i representa el 55% del volum total de la sang. Té un color groguenc i es més dens que l'aigua. Està compost per aigua, sals minerals i una gran abundància de proteïnes que intervenen en funcions vitals pel bon funcionament del cos, entre elles hi destaquen les immunoglobulines i l'albumina. El plasma es forma en diferents òrgans del cos com el fetge, els plasmòcits, diferents glàndules endocrines, els ronyons i els intestins.

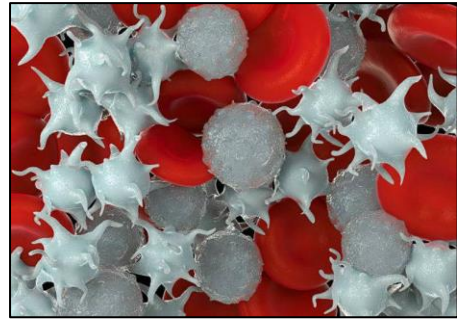


Il·lustració 18 Cèl·lules sanguínies diferenciades del plasma
https://www.wikiwand.com/en/Blood_fractionation

Té una funció reològica, s'encarrega que totes les substàncies de la sang arribin a totes les cèl·lules del cos i així es pugui fer l'intercanvi de gasos. També fa una funció immunològica que gràcies a les seves proteïnes fa de defensa contra substàncies externes. Una altra funció és amortir el PH sanguini ja que té sistemes tampó que fan que el PH sigui estable si aquest varia, l'organisme podria acabar morint. I per últim fa la funció oncòtica que és per mantenir el torrent sanguini. (Martin, 2020)

4.6.2 Plaquetes

Les plaquetes o trombòcits són fragments cel·lulars que fan de protectors en la paret dels vasos sanguinis i tenen un paper important en la coagulació de la sang. Es formen a la medul·la òssia i tenen un color blanquinós. Quan un dels vasos sanguinis es trenca, sagna i per això les plaquetes s'agrupen formant un tap plaquetari i impedeixen que la ferida sagni més del que hauria.



Il·lustració 19 Plaquetes
<https://conceptodefinicion.de/plaquetas/>

Un organisme que té un nivell baix de plaquetes té una mala coagulació de la sang i això provoca hemorràgies excessives. Un nivell molt baix de plaquetes pot ser a causa d'alguns càncers com leucèmies o limfomes, tot i que també ho pot causar tractaments com la quimioteràpia o la radioteràpia a pacients amb càncer.

Hi ha diferents símptomes en què es pot detectar el baix nivell de plaquetes com sagnats per orificis corporals, vomitar sang, hematomes inexplicables, entre d'altres. (American Cancer Society, 2016)

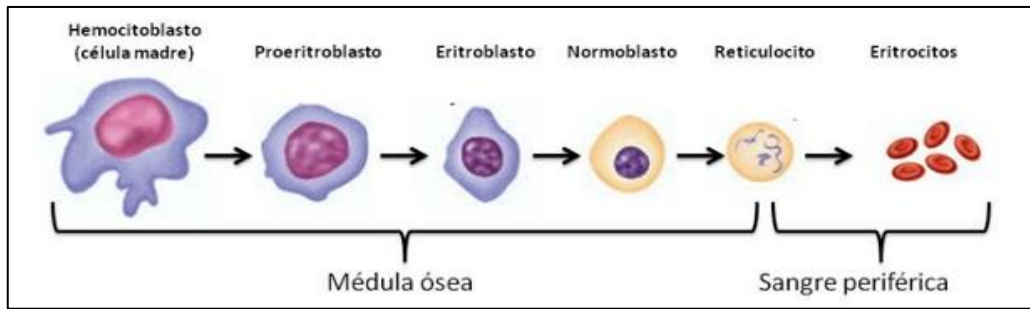
4.6.3 Eritròcits

Els eritròcits, glòbuls vermells o hematies són les cèl·lules més nombroses de la sang. Són de color vermell degut a la proteïna que la compon, l'hemoglobina. Aquesta cèl·lula s'encarrega de transportar l'oxigen des dels pulmons fins als teixits i intercanviar-lo pel CO₂ fent que els pulmons l'expulsi.



Il·lustració 20 Glòbul Vermell
<https://respuestas.tips/en-que-lugar-se-forman-los-eritrocitos-2/>

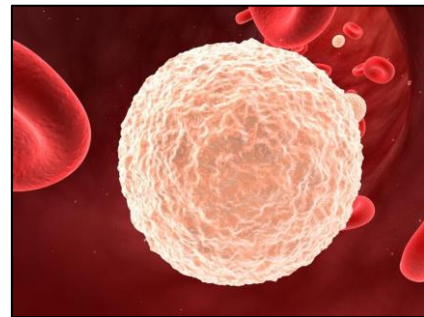
Es formen a la medul·la òssia roja dels ossos, a partir d'una cèl·lula mare anomenada hemocitoblast que es transforma en un proeritroblast, tot seguit en un eritroblast, llavors un normoblast i per últim en un reticulòcit. Aquestes cèl·lules immadures s'acaben convertint en un glòbul vermell. (Martin, 2020)



Il·lustració 21 Esquema de formació d'un glòbul vermell
<https://neetescuela.org/que-es-la-eritropoyesis/>

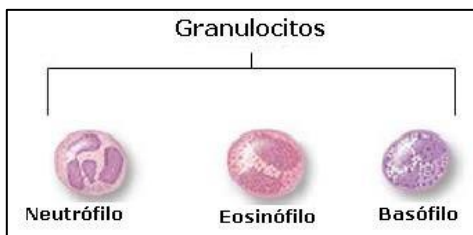
4.6.4 Leucòcits

Els leucòcits o glòbuls blancs són cèl·lules sanguínies de mida major als glòbuls vermells però es troben a la sang en menor quantitat. Una característica dels leucòcits a diferència dels eritròcits és que contenen nucli. Tenen la funció de protegir el cos contra les infeccions bacterianes, víriques i d'altres organismes que provoquin el dany i per tant formen part del sistema immunitari del cos. Es formen a la medul·la òssia a partir de cèl·lules mare. A part de la sang, també es troben al teixit limfàtic. Hi ha diferents tipus de leucòcits: granulòcits, monòcits i limfòcits. (Langrill, 2021)



Il·lustració 22 Glòbul blanc
<https://ma.com.pe/globulos-blancos-que-son-y-que-informacion-aportan-sobre-tu-salud>

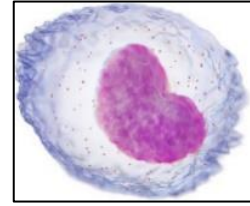
Els granulòcits contenen grànuls al citoplasma i al nucli. Es classifiquen en neutròfils, que neutralitzen els bacteris i alliberen substàncies per una millor circulació de



Il·lustració 23 Granulòcits
<http://diccionariobiologia.blogspot.com/2017/11/que-son-granulocitos.html>

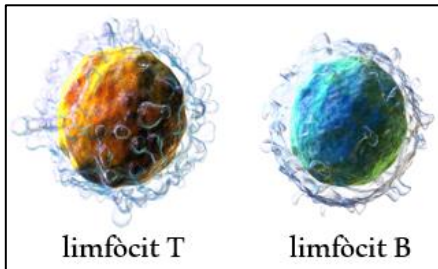
la sang. Eosinòfils, que responen a les reaccions al·lèrgiques i maten a cèl·lules invasores gràcies als seus grànuls tòxics. Basòfils que també ajuden en les reaccions al·lèrgiques i gràcies a proteïnes com l'heparina o la histamina faciliten la circulació sanguínia. (National Cancer Institute, 2019)

Els monòcits són grans glòbuls blancs que migren de la sang als teixits i es desenvolupen en macròfags i cèl·lules dendrítiques. Els macròfags eliminen substàncies estrangeres, cèl·lules mortes o danyades i cèl·lules canceroses del cos per fagocitosi. Les cèl·lules dendrítiques ajuden al desenvolupament de la immunitat antigènica presentant informació antigènica als limfòcits. Inicien respostes immunitàries i es troben principalment a la pell i a les vies respiratòries.



Il·lustració 24 Monòcit
<https://es.wikipedia.org/wiki/Monocito>

Els limfòcits també es formen a la medul·la òssia i es dirigeixen cap als ganglis limfàtics, la melsa, les amígdales i altres parts del cos. Aquests maduren i es multipliquen davant d'estímuls determinats, per tant, s'encarreguen d'identificar els cossos estranys anomenats antígens i a partir del tipus d'antigen un limfòcit específic actuarà sobre aquest



Il·lustració 25 Limfòcits T i B
<https://es.wikipedia.org/wiki/Linfocito>

agent estrany. Els tipus de limfòcits que hi ha són els de tipus B i els de tipus T. Els limfòcits B donen origen a les cèl·lules plasmàtiques que produeixen anticossos i els limfòcits T són els mediadors de la resposta immune cel·lular i identifiquen l'antigen específic.

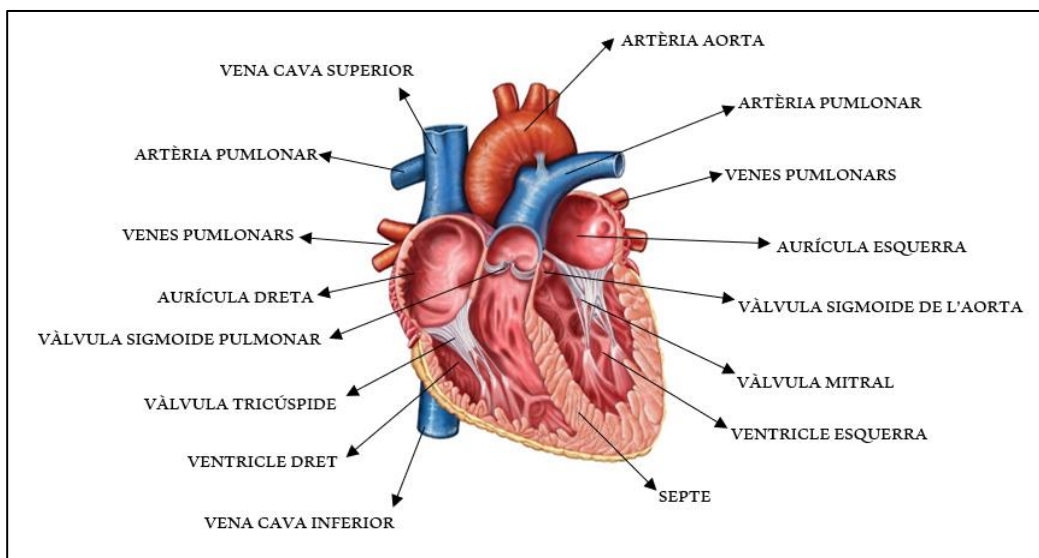
4.7 El cor

El cor és un òrgan propulsor que s'encarrega de repartir la sang a tot l'organisme a través dels vasos sanguinis. El miocardi és el teixit muscular del qual estan formades les parets del cor i és el responsable de la seva contracció involuntària. El cor es situa al centre del tòrax entre els dos pulmons. Està dividit en dues meitats, la dreta i l'esquerra i es troben separades per un septe que és un envà muscularós que impedeix la comunicació entre les dues meitats. Cadascuna d'elles està formada per dues cambres connectades anomenades ventricle (inferior) i aurícula (superior). Les parets dels ventricles són més gruixudes ja que és d'on surt la sang impulsada. (Llibre de Biologia, n.d)

Les aurícules i els ventricles es comuniquen gràcies a les vàlvules auriculoventriculares anomenades vàlvula mitral que comunica el ventricle i l'aurícula esquerra i la vàlvula tricúspide que comunica el ventricle i l'aurícula dreta. El seu moviment permet la circulació sanguínia d'ambdues cambres.

Per una banda, de les aurícules hi arriben les venes, quatre venes pulmonars que en corresponen dues a cada pulmó es troben a l'aurícula esquerra. I en canvi a l'aurícula dreta hi arriben dues venes caves, l'inferior i la superior. Per altra banda, dels ventricles hi surten les artèries, l'artèria pulmonar que es troba a l'aurícula dreta es ramifica en dues branques per aconseguir que la sang vagi cap als pulmons. Del ventricle esquerre hi surt l'artèria aorta que condueix la sang a la resta del cos. (DerSarkissian, 2021)

Les vàlvules sigmoïdes estan situades a l'inici de les artèries i s'encarreguen d'impedir que la sang retorni a l'interior dels ventricles a conseqüència de la seva contracció.



Il·lustració 26 Parts del cor

<https://www.cerebriti.com/juegos-de-ciencias/-que-tanto-sabes-de-las-partes-del-corazon>

5. EL CÀNCER

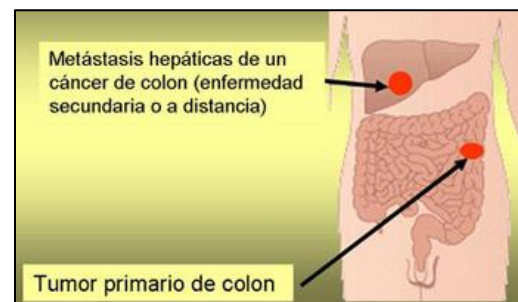
El càncer és un grup de malalties genètiques causat per alteracions o canvis en els gens que controlen el funcionament de les cèl·lules, en concret com creixen i com es divideixen. Pot ser causat per l'herència dels pares o per l'ambient, es pot desenvolupar a qualsevol part del cos ja que s'origina quan les cèl·lules són alterades i creixen sense control perdent així la capacitat de morir. Com que les cèl·lules es multipliquen creen unes masses anomenades tumors i poden destruir o substituir el teixit sa. Alguns càncers, com els sanguinis, no creen tumors i no tots els tumors són malignes perquè n'hi ha que no destrueixen el teixit i són considerats benignes.

El nombre de persones a les que van ser diagnosticades amb càncer l'any 2020 són un total de 44.600 pacients d'entre ells 18.880 són dones i 25.720 homes. Els càncers més diagnosticats a Catalunya per ordre són: el càncer de colon, el càncer de mama, el càncer de pròstata i el càncer de pulmó; i els tipus de càncer amb la taxa de mortalitat més alta per ordre són: el càncer de pulmó, de colon, de mama i de pàncrees. (American Cancer Society, 2020)

Tot i que els científics afirmen que uns hàbits de vida saludable redueixen el risc de patir càncer, un 48% de la població té sobrepès i un 39% no fa activitat física. A més, el consum de substàncies com l'alcohol i el tabac augmenten les probabilitats de tenir càncer de pulmó, de faringe, de laringe, de fetge, d'esòfag, de colon o de mama.

5.1 Com evoluciona?

El càncer s'estén als teixits i òrgans veïns i infecta directament a àrees properes i per això s'anomena invasió local. L'òrgan o teixit on s'inicia el tumor és el tumor primari. Les cèl·lules canceroses poden envair els vasos sanguinis i limfàtics i viatjar a través d'ells per arribar a altres teixits o òrgans llunyans i infectar-los, així que s'anomena metàstasi o neoplàstia que és una malaltia a distància o secundària.



Il·lustració 27 Tumor primari al colon amb metàstasi al fetge. No és un càncer hepàtic.
<https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla?s>

Cada tipus de càncer s'estén de manera diferent depenent de la localització i característiques biològiques de cada persona, a vegades l'explicació de tal és per l'anatomia i altres és a causa de la capacitat d'invasió de les cèl·lules tumorals a llocs

concrets. Els càncers avançats es denominen perquè es troben estesos per altres òrgans i teixits a part del primari. Fa uns anys era pràcticament incurable però gràcies als avanços en la medicina hi ha teràpies i tractaments que possibiliten que els pacients es curin. (Velasco, 2019)

El càncer es classifica en estadis per les seves fases evolutives, és a dir, quan es parla d'estadis es té en compte la mida i l'extensió del tumor. A cada estadi hi ha associat un tractament específic pel tipus de tumor, es pot detectar per rajos X, anàlisis al laboratori, i altres probes.

El sistema TNM és un sistema d'estadificació que s'utilitza en diversos tipus de càncers, sobretot en el cervell i càncers sanguinis. La T és a la mida i l'extensió del tumor primari, la N és l'extensió del càncer que s'ha estès als ganglis limfàtics propers, i la M és si hi ha metàstasis. (National Cancer Institute, 2020)

Cada lletra té números per detallar el nivell del càncer:

- Tumor primari (T)
 - TX: no es pot mesurar un tumor primari.
 - T0: no es troba el tumor primari.
 - T1, T2, T3, T4: és la mida i extensió del tumor primari. Com més gran és el número de la T, més extens és el tumor.
- Ganglis limfàtics regionals (N)
 - NX: no es pot mesurar el tumor en els ganglis limfàtics propers.
 - N0: no hi ha càncer en els ganglis limfàtics propers.
 - N1, N2, N3: és el nombre de la localització dels ganglis limfàtics amb càncer, com més gran és el número, més ganglis hi ha infectats.
- Metàstasis distant (M)
 - MX: no es pot mesurar la metàstasi.
 - M0: el càncer no s'ha expandit a altres parts del cos.
 - M1: el càncer s'ha estès a altres parts del cos.

5.2 Causes del càncer

Hi ha varis factors que poden influir en el desenvolupament del càncer, de fet, el 40% dels càncers es produeixen per l'estil de vida de cada persona, és a dir, per factors externs. Per exemple, consumir moltes substàncies tòxiques i perjudicials pel cos al llarg de la vida incrementa les probabilitats d'un càncer, no fer exercici físic i una dieta

inadequada també augmenta les possibilitats de tenir càncer, per tant és molt important mantenir un hàbit de vida saludable.

L'altre tant per cent de nombres de casos de càncers no està definit amb exactitud degut a que hi ha molts tipus de càncers que afecten a totes les zones del cos humà i es considera que és a causa de mutacions espontànies als gens i, actualment, és una dels principals línies d'investigació. Hi ha agents externs amb factor de risc com substàncies químiques, físiques i biològiques que quan entren en contacte amb un organisme poden produir una malaltia cancerosa. Hi ha entre un 5 i 7% de casos que els càncers són heretats, els han transmès els pares als fills.

Tal i com s'ha explicat anteriorment hi ha substàncies químiques propenses al desenvolupament del càncer. Dels 7 milions de compostos químics coneguts, uns 2.500 se'ls ha denominat amb activitat cancerosa però pocs d'ells estan en contacte amb humans. No és immediat el desenvolupament del càncer, una persona hauria d'estar en contacte amb aquella substància un llarg període de temps i també influeix la quantitat de la substància del qual tracta. Alguns d'aquests compostos i elements químics són: l'arsènic, el cadmi, el mercuri, el níquel, el plom, hidrocarburs clorats, l'amiant i la naftilamina entre altres. Per la banda d'agents físics es troben les radiacions ionitzants com els raigs X, radiacions no ionitzants com els raigs ultraviolats, i també radiacions que genera l'atmosfera com és el cas del radó. (Velasco, 2019)

5.3 Diagnòstic

Gràcies a noves tècniques, cada vegada es poden detectar càncers d'estadis precoços que encara no s'han desenvolupat suficient com per causar símptomes i per tant tenen resultats favorables. (Velasco, 2019)

És evident que depenent dels símptomes es prenen mesures més o menys agressives perquè el càncer pot ser de diferent tipus i estadi. Quan una persona té símptomes o reaccions anormals del cos i va al metge, aquest ha de seguir uns protocols per intentar localitzar la zona on s'origina el tumor primari, aquests són recursos d'estudis a seguir:

Estudis per imatges, és a dir, radiografies, CT, ecografies o imatges per ressonància magnètica. S'utilitza la radioactivitat i ones sonores per accedir a les imatges i amb aquestes probes es pot saber on s'origina el tumor i si el tractament funciona.

Estudis per endoscòpia, serveixen per evitar una intervenció quirúrgica on introdueixen un tub prim i llarg il·luminat en un orifici d'entrada i sortida del cos com pot ser la boca, el nas o l'anus. Hi ha endoscopis determinats per examinar diferents parts del cos. Alguns tipus són: broncoscopi, laringoscopi, colonoscopi, cistoscopi.

Anàlisis de sang que serveixen per examinar les cèl·lules sanguínies i comprovar si estan en el nivell que els hi pertoca. Si les cèl·lules sanguínies estan per sota del normal podria indicar que és un càncer primari d'origen desconegut, ha substituït cèl·lules normals de la medul·la òssia on es produeixen les noves cèl·lules i per tant és un clar indicatiu de càncer. A més, quan una persona té anèmia (té els glòbuls vermells baixos) i es nota molt més dèbil i cansat voldria dir que alguna cosa no funciona correctament i és molt important consultar-ho i estudiar-ho al detall.

Biòpsies que consisteixen en extreure una mostra de l'os de la part posterior del maluc, d'un teixit o cèl·lules per examinar-les a microscopi a un laboratori per concretar la malaltia. Per fer-ho s'introdueix una agulla per aspirar medul·la òssia líquida i tot seguit es realitza la biòpsia on s'extreu una petita porció de l'os i de la medul·la amb una agulla una mica més grossa que l'anterior i es fa girar fent una mica de força a l'os. Envien les mostres als laboratoris per detectar si hi ha cèl·lules canceroses. Depenent de la sospita de la localització del tumor, es fan diferents tipus de biòpsies com: biòpsia amb agulla, biòpsia quirúrgica o biòpsia endoscòpica. N'hi ha un tipus anomenada aspiració i biòpsia de la medul·la òssia que serveix per determinar si el càncer s'ha estès a la medul·la que és on es produeixen les noves cèl·lules sanguínies.

5.4 Tractament

Les principals teràpies amb les que es tracta el càncer són tres: les cirurgies, quimioteràpies i radioteràpies. Com sempre, depèn del tipus de càncer, mida, extensió, localització, estadi... també de les possibilitats del pacient al qual es sotmet a la teràpia, és a dir, si responen bé al tractament i, en cas que no, buscar alternatives. Els tres tractaments funcionen de manera diferent:

La cirurgia és generalment la primera opció, tot i que és el recurs més antic segueix sent efectiva per molts tumors, però no tots. Aquesta serveix per identificar amb claredat el càncer per poder reduir la seva extensió o eliminar el tumor al complet, tot depèn de l'estat del tumor.

En el tractament per quimioteràpia s'administren fàrmacs químics que actuen sobre les cèl·lules canceroses que es multipliquen amb descontrol i rapidesa, però també actua sobre les sanes., per això els pacients es debiliten. Depenent del càncer s'administra un o varis medicaments per via intravenosa o oral. Les reaccions d'aquests medicaments poden ser molt agressives i afectar més o menys intensament al pacient.

La radioteràpia és a partir de radiacions que serveix per eliminar les cèl·lules tumorals i impedeix que aquestes es multipliquin en una zona específica i limitada del cos.

També hi ha altres teràpies no tan comunes, que serveixen per combatre el càncer com hormonoteràpies, teràpies biològiques, transplants de medul·la òssia, assaigs clínics oncològics...

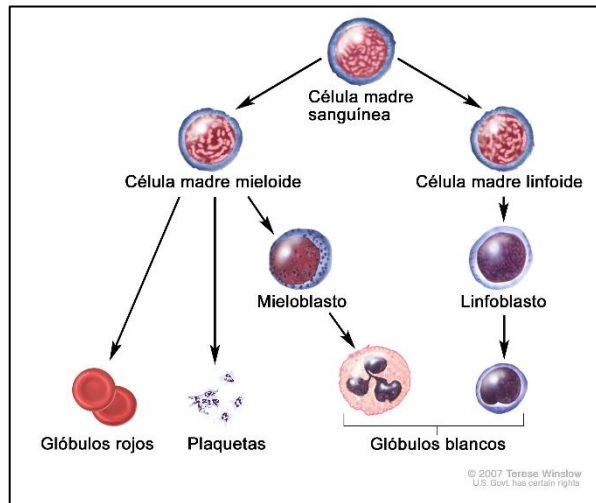
Les hormonoteràpies actuen sobre hormones concretes que alguns tumors necessiten per desenvolupar-se com per exemple el càncer de mama o pròstata i altres de l'aparell reproductiu, aquest tractament fa que quedin nul·les o parades. Les teràpies biològiques activen el sistema immunològic del cos perquè lluiti contra les cèl·lules malignes, no les sanes. Hi ha dos tipus de teràpies biològiques: les vacunes i els anticossos monoclonals. Amb el transplantament de medul·la òssia es pretén implantar cèl·lules sanes sobre cèl·lules malignes i que actuïn sobre aquestes a través de via venosa. (Velasco, 2019)

6. LEUCÈMIA

La leucèmia és un càncer sanguini que es genera a la medul·la òssia que és el teixit tou de l'interior dels ossos i a on es generen les cèl·lules sanguínies, el terme leucèmia significa sang blanca.

Aquest càncer, generalment, produeix un augment dels glòbuls blancs. Les cèl·lules canceroses fan que no es puguin formar eritròcits, trombòcits i leucòcits madurs. Per

aquesta raó les cèl·lules sanguínies disminueixen molt. Les cèl·lules canceroses viatgen, principalment, pels vasos sanguinis i ganglis limfàtics però també pel cervell, la medul·la espinal i altres parts del cos. La leucèmia es dona igual a tot tipus d'edats i gèneres però hi ha molts tipus diferents de leucèmies que es divideixen en leucèmies agudes que progressen molt ràpid, i cròniques que progressen lentament.



Il·lustració 28 Formació cèl·lules mieloides i limfàtiques
<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lma-adultos-pdq>

Les cròniques solen anar sense anèmia i sense trombopènia i sols veure les cèl·lules de la sang perifèrica convivint amb les cèl·lules de la sang normals. Al final cròniques i agudes és la velocitat d'instauració. Normalment les cròniques donen temps a que el moll de l'os s'adapti i que el moll de l'os segueixi fabricant normal i per això es troben molt millor i les agudes és un creixement tan ràpid que fa que el moll de l'os deixi de funcionar bé. I arriben per cansament o per infeccions. Bàsicament, a la sang hi ha tres cèl·lules, si et falten plaquetes sagnes, si et falten glòbuls blancs tens infeccions és a dir, febre, i si et falten glòbuls vermells vas molt cansat i estàs molt pàl·lid. (Rodríguez, 2021)

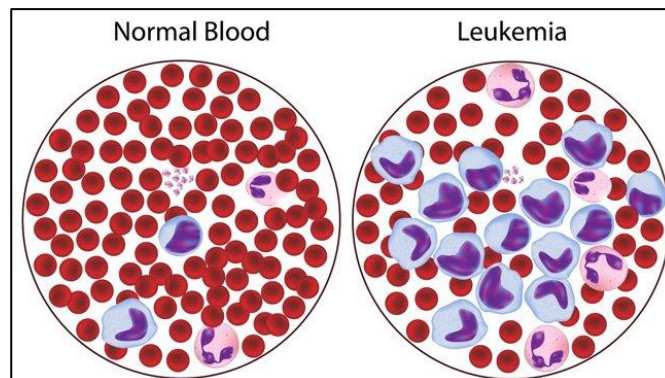
Es sospita d'una leucèmia aguda quan hi ha o bé una sang sense defenses, amb anèmia i plaquetes baixes o bé quan hi ha cèl·lules molt lletges que es diuen blastes a la sang. (Rodríguez, 2021)

També es classifiquen segons les cèl·lules en les que s'inicien, si es tracta d'una leucèmia mieloides significa que comencen a les cèl·lules mieloides i si es tracta d'una leucèmia limfàtica significa que s'inicia a les cèl·lules limfoides. (D'Altri, 2019)

La leucèmia típica en nenes i nens és la limfoblàstica aguda, i se solen curar. Amb adults afecten a totes les edats, des dels vint als vuitanta, però els pacients amb més benefici són els joves. (Rodríguez, 2021)

Els tipus principals de leucèmies són quatre: leucèmia mieloide crònica (LMC), leucèmia mieloide aguda (LMA), leucèmia limfoide crònica (LLC) i leucèmia limfoide aguda (LLA), cada una amb el seu subtipus específic.

Però cada vegada hi ha més tipus de leucèmies. Antigament les leucèmies mieloides es diagnosticaven per la forma de les cèl·lules, anaven de M0 a M7. Mielocítica, funció de tots els tipus de cèl·lula, des de cèl·lules més immadures fins als promielòcits que serien cèl·lules que maduren una mica, fins als monòcits. I també cèl·lules propulsores de glòbuls vermells i de plaquetes, quan només es podia diagnosticar la leucèmia mirant a microscopi. Després van començar a fer una sèrie de canvis, el primer va ser el cariotip. El cariotip és que agafes cèl·lules, les cultives, trenques la cèl·lula i contes els cromosomes que tens. Amb el cariotip es van trobar alguns canvis, com en la promielocítica que tenen alteracions dels cromosomes 15-17, i més tard s'ha vist que això és el que causa que facin una leucèmia. A mesura que han pogut anar estudiant a fons, han trobat gens que ho expliquen i que no es veuen en els cromosomes. Fa cent anys només podíem mirar a microscopi com eren els blastes, si eren grossos, petits, mitjans, si es tenien molt, poc i si tenien un nucli gros o petit, i poca cosa més. Més tard es va arribar a mirar quins cromosomes tenien. Amb un microscopi normal es poden veure. A dia d'avui ja s'està mirant quins gens tenen i s'està veient que hi ha molts gens que tenen un factor pronòstic molt important. Més important que la forma o que els cromosomes en l'evolució d'aquella leucèmia. Tracten moltes leucèmies més o menys intensament en funció d'aquests gens. Realment està canviant molt i més que canviarà. (Rodríguez, 2021)



Il·lustració 29 Diferència entre la sang amb i sense leucèmia
<https://www.webconsultas.com/leucemia/tipos-de-leucemia-2595>

6.1 Tipus

6.1.1 Leucèmia mieloide crònica

La leucèmia mieloide crònica (LMC) és un càncer que s'origina a la medul·la òssia i es caracteritza pel seu augment descontrolat d'algunes de les cèl·lules sanguínies que produeix.

La LMC ocupa un 20% del total de leucèmies que hi ha. És una malaltia poc freqüent perquè afecta aproximadament a una de cada 100.000 persones, l'edat mitjana en que es pronuncia és d'uns 56 anys, no és massa comuna en infants.

La malaltia s'inclou dins d'un grup de malalties anomenades neoplàsies mieloproliferatives, que tenen característica comuna: una evolució lenta, és una leucèmia crònica i per tant és menys agressiva perquè va progressant a poc a poc.

Normalment, el diagnòstic per aquesta leucèmia es fa en una fase asimptomàtica, l'afectat no presenta símptomes, i poc agressiva anomenada fase crònica. Fins que el pacient no rep tractament, l'evolució natural de la malaltia és estendre's en un període de temps aproximat de 3 a 5 anys. Posteriorment, evoluciona de manera accelerada i tot seguit passa a una fase blàstica, que és la fase més avançada de la malaltia; és molt similar a la leucèmia aguda, és a dir, té molt mal pronòstic però gràcies als tractaments que hi ha actualment la progressió es redueix fins el 10%. (Fundació Josep Carreras, 2020)

6.1.2 Leucèmia limfàtica crònica

La leucèmia limfàtica crònica (LLC) és un càncer sanguini en el que la medul·la òssia i els òrgans que componen el sistema limfàtic produeixen amb excés limfòcits B. En condicions normals, els limfòcits B i T s'encarreguen de combatre les infeccions, o produeixen anticossos que ataquen als elements nocius que envaeixen o es produeixen al nostre organisme (limfòcits B), o bé atacant-los directament (limfòcits T).

A la LLC, els limfòcits B envaeixen progressivament la medul·la òssia, els teixits limfàtics (ganglis i melsa) i altres òrgans com el fetge. Els símptomes es presenten quan la infiltració dels limfòcits es troben a la sang i impedeix el funcionament correcte dels òrgans afectats. A més, els limfòcits que es produeixen no funcionen correctament i no poden defensar l'organisme.

La LLC és la leucèmia més freqüent als països occidentals (20-40% del total de leucèmies), no és molt habitual en països orientals. A Espanya cada any es diagnostiquen al voltant de 30 nous casos per milió d'habitants. Normalment, la LLC afecta a persones majors de 60 anys (l'edat mitjana és de 70 anys; només el 20% és menor de 65 anys), és molt poc comuna amb infants. Degut al seu lent progrés, en molts casos, les persones que pateixen aquesta malaltia no presenten símptomes durant anys. És l'única leucèmia en la qual s'ha descrit una major incidència entre els membres de la mateixa família (en un 5%). (Fundació Josep Carreras, 2020)

6.1.3 Leucèmia mieloide aguda

La leucèmia mieloide aguda (també coneguda com a leucèmia mieloblàstica aguda, leucèmia mielògena aguda, leucèmia granulocítica aguda o LMA) és el tipus més comú de leucèmia aguda en adults. La medul·la òssia produeix les cèl·lules mieloblàstics que després de madurar es converteixen en granulòcits que són les cèl·lules encarregades de la defensa de l'organisme contra les infeccions.

En la LMA, aquestes cèl·lules s'escampen de forma anormal envaint la medul·la òssia de manera progressiva, interfereixen en la producció de cèl·lules sanguínies, cosa que origina insuficiència medul·lar i infiltra teixits extramedul·lars. Puntualment, la LMA és l'etapa final d'altres malalties com algunes síndromes específiques. La seva incidència és molt elevada entre pacients que pateixen determinades alteracions cromosòmiques com la síndrome de Down o l'Anèmia de Fanconi.

Les LMA poden aparèixer anys després d'haver rebut quimioteràpia i/o radioteràpia pel tractament d'una altra neoplàsia; aquestes LMA s'anomenen secundàries.

La LMA és una malaltia que afecta principalment a adults, si bé a vegades pot manifestar-se en nenes i nens. Aquest tipus de leucèmia representa el 40 % de totes les leucèmies al món occidental. La seva incidència al nostre país s'estima en 15 nous casos per milió d'habitants i any. La mitjana d'edat dels pacients amb LMA és de 64 anys i la majoria de pacients se situen a la franja dels 60 – 75 anys, però també hi ha excepcions.

La classificació FAB (franco-anglo-nord-americana) divideix aquesta leucèmia en 8 subtipus, des del M0 al M7. Es basen en el tipus de cèl·lules leucèmiques i en el seu grau de maduresa. Aquesta classificació s'estableix mitjançant l'aparença de les cèl·lules leucèmiques vist des d'un microscopi òptic o per tècniques citogenètiques. Els 8 subtipus de LMA segons la classificació del sistema FAB són:

Tipus	Definició	Freqüència
LMA 0	Leucèmia mieloide aguda sense diferenciació localitzada	2-5%
LMA 1	Leucèmia mieloide aguda sense maduració	15-20%
LMA 2	Leucèmia mieloide aguda amb maduració	25-30%
LMA 3	Leucèmia promielocítica aguda (amb translocació t15;17)	10-15%
LMA 4	Leucèmia mielomonocítica aguda	15-30%
LMA 5	Leucèmia monocítica aguda	10-15%
LMA 6	Eritroleucèmia	3-4%
LMA 7	Leucèmia megacariocítica aguda	1%

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) classifica la LMA de manera diferent a la FAB, ho fan des del punt de vista clínic classificant les leucèmies sobre la base de l'alteració genètica o des d'altres possibles factors causals amb pronòstic. A Espanya i Catalunya és habitual utilitzar la classificació FAB. (Fundació Josep Carreras, 2020)

Segons la OMS hi ha 5 subtipus de LMA que són:

- 1) LMA amb alteracions citogenètiques recurrents, grup en el qual de forma esquemàtica s'inclouen com a principals subtipus:

(Les tres primeres varietats de leucèmia són considerades de bon pronòstic per la seva bona resposta al tractament.)

- LMA amb la translocació dels cromosomes 8;21. Es representa amb t(8;21)
- LMA amb la inversió del cromosoma 16. Es representa amb inv(16)
- LA promielocítica amb translocació dels cromosomes 15;17. Es representa amb t(15;17)
- LMA amb translocació dels cromosomes 9;11. Es representa amb t(9;11)
- LMA amb translocació dels cromosomes 6;9. Es representa amb t(6;9)
- LMA amb inversió del cromosoma 3. Es representa amb inv(3)
- LMA (megacarioblàstica) amb translocació dels cromosomes 1;22. Es representa amb t(1;22)

En totes aquestes variants de LMA s'ha descrit la mutació genètica corresponent. N'hi ha d'altres que s'han descrit com a mutacions que no es correlacionen amb una alteració citogenètica. Aquest és el cas de les mutacions NPM1, CEBPA i FLT3, les quals

cada vegada s'està concedint una major rellevància, ja que les dues primeres aporten un pronòstic favorable, en canvi la mutació FLT3 és molt desfavorable. Per això, avui dia, es valoren tant les alteracions cromosòmiques com les moleculars per establir els protocols de tractament.

2) LMA amb displàsia multilínia

- Secundàries a una síndrome mieloproliferativa
- No secundàries

3) LMA relacionades amb tractaments previs (LMA secundàries)

4) LMA relacionades amb la síndrome de Down

5) Altres LMA, entre les quals s'inclouen:

- LMA mínimament diferenciada (corresponen amb la classificació FAB (de LMA0 a LMA7))
- LMA sense maduració (corresponen amb la classificació FAB (de LMA0 a LMA7))
- LMA amb maduració (corresponen amb la classificació FAB (de LMA0 a LMA7))
- Leucèmia aguda mielomonocítica (corresponen amb la classificació FAB (de LMA0 a LMA7))
- Leucèmia aguda monoblàstica o monocítica (corresponen amb la classificació FAB (de LMA0 a LMA7))
- Leucèmia aguda eritroide (corresponen amb la classificació FAB (de LMA0 a LMA7))
- Leucèmia aguda megacarioblàstica (corresponen amb la classificació FAB (de LMA0 a LMA7))
- Leucèmia aguda basofílica
- Panmielosis aguda amb mielofibrosi
- Sarcoma mieloide

6) LA amb ambigüitat de línia

- LA indiferenciada
- LA bilineal
- LA bifenotípica

6.1.4 Leucèmia limfàtica aguda

La leucèmia limfoblàstica aguda (LLA) és un tipus de càncer sanguini que per causes desconegudes, es produeixen quantitats excessives de limfòcits immadurs (limfoblasts). Aquestes cèl·lules, com totes les canceroses, es multipliquen ràpidament i desplacen a les cèl·lules normals de la medul·la òssia.

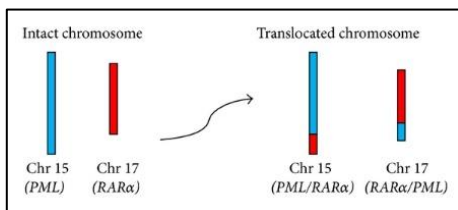
Els limfòcits es produeixen a la medul·la òssia i en altres òrgans del sistema limfàtic (tim, ganglis, melsa), s'encarreguen de la defensa a través de la producció d'anticossos. La LLA fa que els limfoblasts es fabriquin de manera excessives i impedeix

la seva maduració. Aquests limfòcits immadurs envaeixen la sang, la medul·la òssia i els teixits limfàtics fent que s'inflamin i augmentin la seva mida normal. També poden envair altres òrgans, com els testicles o el sistema nerviós central.

La LLA afecta generalment a nens i nenes, tot i que també es podria veure en adolescents i adults joves. En adults, aquest tipus de leucèmia predomina en el sexe masculí (entre 25 i 30 anys). Només un 10-15% dels pacients superen els 50 anys. A l'Estat espanyol, la incidència anual de LLA en adults és de 30 nous casos per milió d'habitants i any. (Fundació Josep Carreras, 2020)

7. LEUCÈMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

Inicialment quan la leucèmia promielocítica aguda (LMA-3) es tractava com les altres leucèmies, era de les que anaven pitjor perquè fan una coagulació intravascular disseminada, baixen molt les plaquetes i els pacients tenien molts problemes de sagnat, molts es morien les primeres setmanes de tractament. En les últimes dècades, gràcies a la investigació científica, la LMA-3 ha passat de ser la leucèmia més agressiva per totes les complicacions que comporta, a ser-ne una de les que responen millor al tractament, la qual se'n curen més del 90% dels pacients. Això ha set possible perquè s'ha trobat la manera d'aturar la proteïna que provoca aquesta leucèmia. Es tracta de l'àcid transretinoic, que el que fa és inactivar aquesta proteïna.



Il·lustració 30 Translocació (15;17)
https://www.researchgate.net/figure/G-banded-karyotype-with-t1517q22q21-at-arrows_fig1_221921846

La LMA-3 es caracteritza per tenir una [t(15;17)]. Els cromosomes es giren i fan que dos trossos de gens, el PML i l'àcid retinoic alfa (RAR- α o RARA), es posin junts; el fet que es posin junts fan que produeixin una proteïna que no haurien de fer, i això és el que provoca aquesta leucèmia. La malaltia produeix promielòcits amb excés, cèl·lules immadures, que s'acumulen a la medul·la òssia. És per això que aquest tipus de leucèmia rep un tractament diferent de la resta de LMA. Representa el 10 – 15 % de totes les LMA. L'edat mitjana dels pacients amb LMA-3 és de 40 anys.

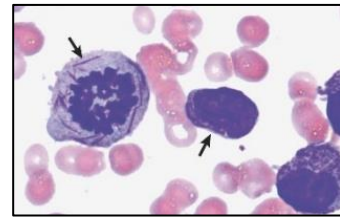
Una persona que pateix leucèmia, sol tenir anèmia (produïda pel dèficit de glòbuls vermells) que produeix sensació de cansament, debilitat, marejos, pal·lidesa... hemorràgies (solen ser presents fins al 75 % dels pacients) que poden produir hematomes, mucosa oral i nasal, o qualsevol altre focus, inclòs el sistema nerviós central. Les hemorràgies són responsables del 60 % de les morts en aquesta fase inicial de la malaltia. Un terç dels pacients poden presentar febre per infeccions intercurrents secundàries a la falta de granulòcits. És poc freqüent observar creixement de ganglis limfàtics, fetge o melsa en aquest subtipus.

A més dels estudis bàsics en sang i medul·la òssia (morfologia, recompte i immunofenotip) que s'han de fer en qualsevol leucèmia, en la LMA-3 adquireixen especial rellevància la citogenètica i la biologia molecular, ja que el 80 % dels pacients

presenten la translocació $t(15;17)$ i el 99 % el gen $PML-RAR\alpha$ (Fundació Josep Carreras, 2020)

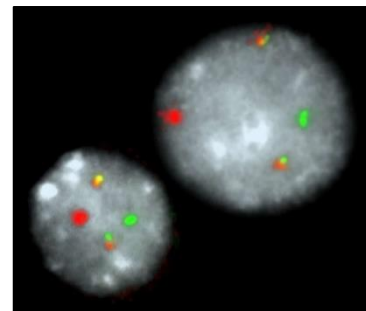
Per fer aquests estudis bàsics en sang, primer de tot és necessari fer un hemograma o un recompte. Aquest consisteix en observar a microscopi una mostra de la sang que prèviament s'extreu del pacient. Els encarregats del servei d'hematologia i per tant qui fa el recompte de les cèl·lules, determinen si es tracta d'una leucèmia, això ho saben si en la mostra de sang hi ha blastes, que són les cèl·lules que determinen les leucèmies.

Tot seguit es fa una prova anomenada mielograma o morfologia, la qual serveix per determinar el tipus de leucèmia. Es fa tinció, és una tècnica utilitzada per millorar el contrast de la imatge vista des del microscopi. Gràcies a aquesta tècnica es veuen els blastes al moll de l'os (això indica que la leucèmia és aguda), aquests es veuen més grans

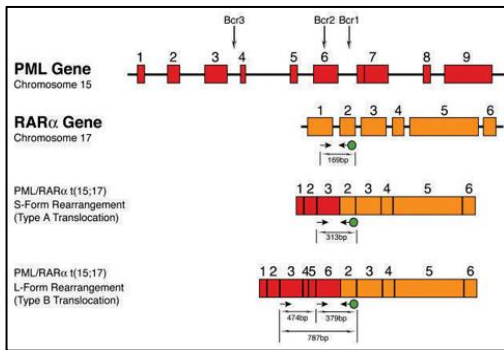


Il·lustració 32 Bastó d'Auer
<https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2008/pt081e.pdf>

i en alguns casos s'hi troben bastons d'Auer (són indicis que dona l'APL). Per fer el mielograma es punxa l'estèrnum, per l'extracció de les cèl·lules. S'examina la consistència òssia, la quantitat de grumoll i la relació entre cèl·lula i greix, el greix normalment disminueix i la cel·lularitat global augmenta. La LMA-3 té un augment de les cèl·lules blàstiques de tamany mitjà, té el citoplasma molt granulat amb contorns mal definits en alguns elements. També, com ja s'ha explicat, hi pot haver la presència de blastes amb bastons d'Auer. A més, pot presentar nuclèols i blastes amb el nucli partit. La tècnica "fluorescence in situ hybridization" (FISH), és una tècnica de tinció amb fluorescència. Serveix per detectar el nombre total de cromosomes units que hi ha en el nombre total de cèl·lules. En el cas de la LMA-3 es tenyeixen de colors diferents els cromosomes 15 i 17. Per tant, tens un fluorescent unit a una sonda d'ADN que s'uneix a una sonda coneguda, quan finalment hi ha una llum, vol dir que hi ha dos cromosomes units; si no hi ha llum, significa que no estan units. D'aquesta prova en treus un tant per cent que indica quants cromosomes dels nuclis tenen, en aquest cas, translocacions.



Il·lustració 31 FISH dels cromosomes 15 (verd) i 17 (vermell)
[https://www.jmdjournal.org/article/S1525-1578\(10\)60373-X/fulltext](https://www.jmdjournal.org/article/S1525-1578(10)60373-X/fulltext)



Il·lustració 33 PCR quantitativa PML-RARA
<https://3blackbio.com/trupcr-oncology-pml-rara-qt.html>

Per trobar el gen PML-RAR α , es fa una PCR quantitativa. Consisteix en agafar cèl·lules i fer-ne moltes còpies de cada gen. Els gens PML i el RAR α són gens normals que es troben un al cromosoma 15 i l'altre al 17 abans de la translocació. En aquesta prova es divideixen el total de còpies del gen malalt (RAR α) pel total de còpies del gen sa (PML).

Amb tot això es fa un immunofenotip de moll d'os. S'han d'agafar les cèl·lularitats del moll de l'os i afegir-hi uns anticossos específics. Amb un marcador fluorescent (CD34-) es contenen els diferents antigens, leucòcits... i una sèrie de leucòcits passen per una càmera amb làser. Aquests marcadors et donen uns resultats que juntament amb el cariotip, es determina la malaltia de maneres diferents. En les conclusions del mielograma redactades pels encarregats de la prova, es dona una informació que revela si els resultats són compatibles amb la leucèmia promielocítica aguda, aquesta compatibilitat és per la fusió dels gens PML-RAR α . (Rodríguez, 2021)

En el tractament inicial d'inducció s'assigna un agent quimioteràpic de la classe de les antraciclins (daunorrubicina o idarubicina) i un medicament no quimioteràpic, l'ATRA (pertany a la família de la vitamina A). Aquest tractament permet la reducció en un 80-90% dels pacients de leucèmia promielocítica aguda. Després d'aquest retrocés han de rebre tres cicles d'enfortiment i, posteriorment, realitzar tractament de manteniment durant dos anys en els quals se segueix administrant l'ATRA.

En el cas d'una recaiguda, els malalts han de tractar-se amb ATRA i quimioteràpia per després rebre un trasplantament de medul·la òssia (és una transfusió líquida de cèl·lules mare, no és un procés sòlid). Aquest trasplantament pot ser al·logènic (d'un donant) o autòleg (del propi pacient), és a dir, en el moment que no té la malaltia se li treuen cèl·lules mare. Tot seguit el pacient es sotmet a una quimioteràpia més forta. Si en el pacient no li inserissin les cèl·lules mare que anteriorment li han extret, no recuperaria el seu moll d'os. Llavors li fan una transfusió amb les seves cèl·lules mare perquè puguin refer el moll d'os. En alguns casos que la malaltia és molt agressiva i hi ha moltes sospites de recaure, tot i el trasplantament autòleg, es fa un trasplantament al·logènic. El fet que sigui d'un donant provoca que recuperi el moll d'os. Com que el sistema immunitari del donant i el del pacient són diferents, el cos del pacient pot reconèixer un agent estrany quan es fa la transfusió i atacar les cèl·lules dolentes, i per tant curar-se amb més rapidesa. Però pel contrari, també pot reconèixer el cos com a estrany i tenir problemes secundaris

del transplantament. El pacient ha de rebre molts immunosupressors, serveixen per evitar efectes secundaris com el que se'n diu la malaltia d'empelt contra l'hoste; el pacient pot tenir varies conseqüències com que la pell que se't descami o moltes diarrees...

El 90 % dels pacients aconseguen la remissió completa amb el tractament d'inducció i el 99 % aconseguen una remissió molecular després de la consolidació, amb una supervivència esperable als 5 anys superior al 85 %, de manera que són excepcionals les recaigudes després d'aquest moment.

8. LA LEUCÈMIA I ELS SEUS COMPONENTS

8.1 Anàlisi dels informes mèdics d'un pacient de leucèmia promielocítica aguda.

Analitzant els informes mèdics d'un pacient que va patir leucèmia promielocítica aguda s'ha pogut observar els paràmetres a tenir en compte per tal de poder diagnosticar i tractar aquest tipus de leucèmia.

El pacient va rebre diferents anàlisi clínics, entre ells el mielograma i l'hemograma que li van fer al Consorci Hospitalari de Vic (CHV). Amb aquests anàlisi van comprovar que es tractava d'una leucèmia aguda, de les quals no poden tractar, i per aquest motiu el van derivar a l'Hospital Clínic de Barcelona, en el qual el van estar tractant i li van fer altres anàlisi biomèdics. Li van realitzar les mateixes proves quan li van detectar el 14 de juliol del 2018 i quan ja va estar curat el 24 de juliol del 2021, és a dir, va rebre les mateixes proves en el primer i a l'últim anàlisi. Li van donar l'alta el dia 8 de gener del 2019 i se li va seguir subministrant el tractament des de casa.

A continuació hi ha l'hemograma del qual se'n pot extreure informació de l'estat inicial del pacient. L'anàlisi va ser realitzada al CHV. El pacient no estava diagnosticat amb leucèmia però experimentava símptomes: gran quantitat de sagnats orals, nassals i esporàdicament per l'oïda. No patia febrades, ni pal·lidesa, ni anèmia (cosa que és comú tenir amb una leucèmia):

(Les dades es presenten dividides entre 1000. 1 equival a 1000)

HEMOGRAMA-			
San-Eritròcits, c	4.30	x10 ⁶ _u/mcL	4.20 - 5.60
San-Hemoglobina, p	13.2	g/dL	13.0 - 17.0
San-Hematòcrit, h	38.2	%	39.0 - 51.0
(San)Ers-V.C.M., v	88.7	fL	80.0 - 100.0
(San)Ers-H.C.M., m	30.6	pg	27.0 - 35.0
(San)Ers-C.H.C.M., g	34.5	g/dL	31.0 - 36.0
(San)Ers-A.D.E.; c arb	14.4	%	11.0 - 15.0
San-Plaquetes; c	18	x10 ³ _u/mcL	135 - 450
(San) Pqs-V.P.M.; v	7.1	fL	7.5 - 10.5
San-Leucòcits, c	0.8	x10 ³ _u/mcL	4.0 - 12.0
Fórmula leucocítica:	%		
Comentari Hemograma:	39% segmentats, 56% limfòcits, 2% monòcits, 1% bandes, 1% eosinòfils, 1% blastes. 1 eritroblaste		

El pacient en l'estat inicial només té 18 (18.000) plaquetes. Aquest valor és molt anormal ja que s'hauria de trobar en un interval de 135-450, per tant és un resultat molt baix. Té 0.8 neutròfils i hauria d'estar entre 4 i 12, dins aquests 800 neutròfils hi ha un

1% de blastes, és el que fa pensar que hi pugui haver una leucèmia perquè aquestes són cèl·lules immadures molt típiques en leucèmies. Vist aquests resultats es va arribar a la conclusió que era una leucèmia però amb aquesta prova no es podia concretar el tipus degut a que la prova és més general. Per aquesta raó, el pacient va ser sotmès a un mielograma per detectar el tipus de leucèmia.

L'informe següent, per tant, pertany al mielograma també feta al CHV, aquesta prova els hi va servir als experts per concretar el tipus de leucèmia aguda. L'informe dona la següent informació:

SÈRIE ERITROBLÀSTICA:		Comentari Sèrie Eritroblàstica:
MOS-Proeritoblasts	(0 - 1) 0 %	En proporció augmentada
MOS-Eritroblàstes Basòfils	(0 - 3) 3 %	Presència de signes diseritropètics : macrocitòsi, nuclis contorns irregulars, mitòsi,...
MOS-Erit. Policromàtics	(0 - 5) 6 %	
MOS-Erit. Ortocromàtics	(18 - 29) 30 %	
Total sèrie eritropoètica:	39 %	
SÈRIE GRANULOPOÈTICA:		Comentari Sèrie Granulopoètica:
MOS-Promielòcits	(2 - 4) 4 %	Es troba en quantitat molt disminuïda.
MOS-Mielòcits	(8 - 16) 5 %	Disminució de la sèrie granulocítica normal amb molt escassos elements madurs
MOS-Metamielòcits	(10 - 25) 2 %	
MOS-Granulòcits (Bandes)	(9 - 20) 2 %	
MOS-Granulòcits (Segmentats)	(6 - 15) 3 %	
Total sèrie granulopoètica:	16 %	
ALTRES:		Comentari Altres sèries:
MOS-Limfòcits	(10 - 20) 1 %	Infiltració per un 44% de cèl·lules blàstiques de tamany mitjà,
MOS-Cèl·lules Plasmàtiques	(1 - 4) 0 %	citoplasma molt granulat amb contorns mal definits en alguns elements, s'observa algun blaste amb bastó d'Auer i un element amb presència d'astelles ;
MOS-Monòcits	(0 - 1) 0 %	presència de nucleols i algun blaste amb núcli partit
MOS-Promonòcits	(0 - 1) 0 %	
MOS-Cèl·lules Blàstiques	(0 - 1) 44 %	
Sèrie Megacariocítica:	En proporció disminuïda	
Impressió Diagnòstica:	AMO marcadament hipercel·lular amb presència de les tres sèries hemopoètiques, marcada disminució de la sèrie granulocítica normal, amb molt escassos elements madurs (bandes i polinuclears) i infiltració per un 44% de cèl·lules blàstiques granulades. Leucèmia mieloides aguda, probable leucèmia aguda promielocítica.	

Com es mostra, la sèrie total eritropoètica ocupa un 39%, que és més o menys normal. Però en canvi, la sèrie total granulopoètica és d'un 16% i és molt baix ja que els metamielòcits i els granulòcits són molt baixos i es troben molt per sota del que haurien. També es veu que hi ha un excés en les cèl·lules blàstiques, un 44%. En aquesta sèrie hi ha blastes amb bastons d'Auer i també un element amb presència d'astelles, nucleols i algun blaste amb el nucli dividit. Les cèl·lules blàstiques i el que componen, com els bastons d'Auer, són les que acaben determinant el tipus de leucèmia, les que generen la malaltia i que per tant estan matant al malalt. En aquest informe es considera la possibilitat de que sigui leucèmia promielocítica aguda.

Dins aquesta prova hi ha proves especials com l'immunofenotip de moll d'os:

BIOQUIMICA	
BIOQUIMICA ESPECIAL	IMMUNOFENOTIP BLASTES M.O.
Altres Proves Especials 1:	
PROVES ESPECIALS	<p>Enviat CDB (Hospital Clínic BCN)</p> <p>-Estudi de LMA per citometria de fluxe MO:</p> <p>70% de cèl·lules immadures CD34-, HLA-DR-, CD123+, CD45+ dèbil, TdT-, que expressen marcadors mieloides MPO+, CD117+, CD33+, CD13+, CD64+, CD15+/-, CD16-, CD11b-, CD56-, CD9+ sense signes fenotípics de maduració granulocítica terminal, monocítica, eritroide, megacariocítica, basòfila o dendrítica ni coexpressió aberrant de marcadors de línia limfoide.</p> <p>Fenotipus compatible amb leucèmia promielocítica aguda.</p> <p>Cursat estudi gen de fusió PML-RAR per biologia molecular.</p>

L'immunofenotip serveix per saber, gràcies a uns marcadors, que el 70% de les cèl·lules són immadures. Aquesta prova especial determina que es tracta de la leucèmia promielocítica aguda perquè s'hi troba el gen de fusió PML-RARA aconseguit per biologia molecular, que és el principal causant d'aquest subtipus de LMA. Després d'aquests fets el pacient és enviat amb urgència a l'hospital Clínic.

A continuació s'analiza la primera analítica realitzada al Clínic de Barcelona. Aquesta taula indica les alteracions típiques de la LMA-3 i es concreten.

HEMOGRAMA			
Leucòcits	0.83/BB	10 ⁹ /L	[4.00 - 11.00]
Hematies	3.86/B	10 ¹² /L	[3.90 - 5.50]
Hemoglobina	120	g/L	[120 - 170]
Hematòcrit	0.350/B	L/L	[0.360 - 0.510]
VCM (Volum eritrocitari mig)	90.5	fL	[80.0 - 100.0]
HCM (Hemoglobina eritrocitària mitja)	31.1	pg	[26.7 - 33.3]
CCMH (Concentr. corpusc. mitja Hb)	343	g/L	[310 - 350]
ADE (Amplada de la distribució eritrocit)	14.4	%	[10.5 - 17.2]
Plaquetes	18/BB	10 ⁹ /L	[130 - 400]
Volum plaquetari mig	9.5	fL	[6.2 - 11.0]
Reticulòcits	6.1/A	%	[0.5 - 2.0]
Reticulòcits	233.7/A	10 ⁹ /L	[25.0 - 90.0]
Reticulòcits baixa fluorescència	76.0/B	%	[83.0 - 94.0]
Reticulòcits mitjana fluorescència	14.5	%	[4.0 - 18.0]
Reticulòcits alta fluorescència	9.5/A	%	[0.2 - 7.0]

En aquesta presentació s'ha de tenir en compte les dades rellevants que es troben marcades amb color groc i vermell. L'interval de referència és la columna de la dreta, informa el valor que cada component ha de trobar-se. La columna del mig indica les unitats de valor en que es mesura cada element, cada un és diferent. I per últim, la columna de l'esquerra mostra el resultat de l'analítica.

Les proves realitzades en la primera part de l'informe són l'equilibri àcid-base, la bioquímica general i l'hemograma. Tots els elements estan més o menys dins l'interval que es mostra però els leucòcits són els principals afectats, que són detectats a partir de

l'hemograma. Aquests es troben a 0.83 en sang, que és un resultat baix baix (BB) ja que el seu interval és de [4.00-11.00]. Per tant, estan 3.17 per sota del valor corresponent. Les plaquetes i els reticulòcits també es troben de manera anormal. Com s'observa, les plaquetes haurien d'estar entre 130 i 400, també en estat baix baix, i en canvi es troben a 18, és una diferència enorme de 112. Els reticulòcits (glòbuls vermells immadurs) estan molt per sobre del correspost, en estat alt (A). L'hemoglobina està a dins l'interval que és de 120g/L i per tant no té anèmia, el fet de no tenir anèmia és un factor positiu pel pacient.

La taula que es presenta a continuació és la revisió leucocitària manual. Vist que el nivell de leucòcits és molt baix, s'ha examinat manualment per microscopi:

REVISIÓ LEUCOCITÀRIA MANUAL			
Neutròfils segmentats	24/B	%	[45 - 75]
Neutròfils no segmentats	1	%	[< 6]
Eosinòfils	3	%	[< 5]
Eosinòfils	0.02	10 ⁹ /L	[< 0.50]
Basòfils	0	%	[< 2]
Limfòcits	66/A	%	[17 - 55]
Monòcits	1/B	%	[2 - 10]
Mielòcits	1	%	
Blasts	4	%	
Blasts	0.03	10 ⁹ /L	
Eritroblasts per cent leucòcits	18		

Com es pot observar, tots els components marcats es troben alterats, per aquesta raó el nivell total de leucòcits és baix. Els neutròfils, els basòfils i els eosinòfils són granulòcits que s'ocupen de millorar la circulació de la sang i atacar cèl·lules estranyes, aquests es troben en un nivell baix i per tant les seves funcions no són tan útils i no actuen de la mateixa manera fent que les cèl·lules invasores no siguin atacades. Els limfòcits es troben alterats per la mateixa leucèmia i els monòcits també es troben per sota.

Els següents resultats que es visualitzen, pertanyen a l'últim anàlisi abans de donar l'alta al pacient. Les proves que se li van fer són pràcticament les mateixes excepte algunes que ja no van ser necessàries com la revisió leucocitària manual, que es va passar a fer automàtica.

HEMOGRAMA			
Leucòcits	6.09	10 ⁹ /L	[4.00 - 11.00]
Hematies	5.27	10 ¹² /L	[4.50 - 5.50]
Hemoglobina	161	g/L	[130 - 170]
Hematòcrit	0.490	L/L	[0.400 - 0.500]
VCM (Volum eritrocitari mig)	92.2	fL	[80.0 - 100.0]
HCM (Hemoglobina eritrocitària mitja)	30.5	pg	[26.7 - 33.3]
CCMH (Concentr. corpusc. mitja Hb)	331	g/L	[310 - 350]
CHCM (Concentració d'hemoglobina eritroc)	328	g/L	[310 - 350]
ADE (Amplada de la distribució eritrocit)	13.4	%	[10.5 - 17.2]
HDW (Amplada de la distribució HB)	23.3	g/L	[22.7 - 28.1]
Macròcits	1.1	%	[0.1 - 4.1]
Micròcits	0.3	%	[0.1 - 4.1]
Hematies hipocròmics	0.6	%	[0.1 - 2.8]
Plaquetes	155	10 ⁹ /L	[130 - 400]
Volum plaquetari mig	7.9	fL	[6.2 - 11.0]
PDW (Amplada de la distribució plaquetar)	61.3	%	[40.0 - 90.0]

A diferència de la primera analítica, tot ha augmentat i es troba dins l'interval corresponent per tant això significa que el pacient està curat. Els resultats més rellevants i importants són els leucòcits i les plaquetes. Els leucòcits es troben a 6.09 i a diferència de la primera revisió, estaven a 0.83. Les plaquetes en aquest últim informe estan a 155 i en canvi en el primer, estan a 18. Com es pot comprovar no hi ha cap element estudiat marcat amb negreta com amb el primer informe, per tant també indica que no hi ha estats més baixos que d'altres, sinó que tots són correctes.

L'evolució del pacient es divideix en tres fases. En la primera i segona fase, el tractament que se li subministra és a base de quimioteràpia intravenosa i altres medicaments orals durant un any i mig aproximadament. El primer més i mig de tractament se li administra de forma diària a l'hospital Clínic de Barcelona (primera fase), aquest procés comença el juliol del 2018. Al cap d'aquest més i mig, el pacient és enviat a casa (segona fase) perquè hi ha una gran millora en el seu rendiment envers la malaltia. Des de casa està més de mig any amb el mateix tractament, però el fet de ser a casa significa una bona senyal d'avenç i progrés tot i que se li va estar fent anàlisis setmanals. A dia d'avui (tercera fase), el pacient porta dos anys sense tractament però amb controls trimestrals i ha d'anar a l'hospital Clínic a fer anàlisi de sang. Quan hagin passat aproximadament tres anys d'estar sense tractament, els controls passaran a ser semestrals i anar reduint.

L'últim anàlisi d'informes és l'alta mèdica. Per tant, es situa a la primera fase:

INFORME COMPLEMENTARIO ALTA / INFORME COMPLEMENTARI ALTA	
ANTECEDENTS PATOLÒGICS:	
1	1. LEUCÈMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA DE RISC INTERMIG diagnosticada el 25 de juliol de 2018 amb 46,XY,t(15;17)(q22;q21)[1]/46,XY[17], presència del reordenament PML/RARA en el 66% dels nuclis estudiats
	2
	1
	delectió del transcrit bcr-1 mitjançant l'anàlisi de l'ARN per RT-PCR quantitativa (rati PML-RAR/gen control=5,916). Va iniciar tractament específic segons el protocol ATO/ATRA:
	3

En la primera part mostrada hi ha tres punts:

El punt 1 marca el cariotip que dona informació dels 46 cromosomes que conté, dels quals dos són XY, per tant home. S'ha fet un estudi de cariotip per detectar quantes cèl·lules afectades hi ha i com s'observa, hi ha 1 cèl·lula amb translocació (15;17) i 17 de sanes. Normalment el cariotip es conta amb 20 cèl·lules però en aquest cas se n'ha estudiat 18.

El número 2 correspon a la prova FISH la qual s'ha trobat el gen PML-RARA en 66 nuclis de 100, és a dir, el 66%.

El 3 fa referència a la PCR quantitativa en la qual es va trobar el gen, en aquesta prova s'agafen cèl·lules i es fan moltes còpies dels gens, el gen PML-RARA és la fusió de dos gens normals abans de la translocació.

<p>* INDUCCIÓ ATO/ATRA (26/07-24/08/18). L'aspirat medul·lar (AMO) de reavaluació (30/8/18) mostrarà una remissió completa morfològica amb una malaltia mínima residual (MMR) de 0,002 (0,03% de la càrrega tumoral inicial (CTI)).</p> <p>- Complicacions durant la inducció:</p> <p>a) Síndrome febril sense focus ni aïllament microbiològic</p> <p>b) Toxicitat hepàtica per voriconazol.</p> <p>c) COLONITZACIÓ PER KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE CARBAPENEMASES (KPC) detectada en un frotis rectal de control. Va rebre tractament de descolonització (04-14/08/19) amb la solució oral d'amikacina, colistina i nistatina, resultant en una negativització del darrer frotis rectal (22/03/19).</p> <p>* CONSOLIDACIÓ-1 amb ATO (10/9/18-14/10/18, suspès del 17-21/9/18) i ATRA (10-24/09/18 i del 8-22/10/18). L'AMO de reavaluació (29/10/18) informà de la remissió completa amb una MMR=0.</p> <p>- Complicacions:</p> <p>a) Herpes Zòster cervical dret el 14/9/18 que motivà el tractament amb aciclovir durant 10 dies (els primers 5 dies V. EV. i posteriorment V.O.), així com la suspensió de l'administració del tractament amb ATO durant una setmana. Des de llavors s'ha realitzat profilaxi secundària amb aciclovir durant les consolidacions posteriors.</p> <p>* CONSOLIDACIÓ-2 amb ATO (12/11-07/12/18) i ATRA (12-26/11/18 i del 10- 24/12/18), sense compliacions inmediates. L'AMO de reavaluació (02/01/19) confirmà la remissió completa amb una MMR=0.</p> <p>* CONSOLIDACIÓ-3 amb ATO (07/01/19-01/02/19) i ATRA (07-21/01/19 i del 04-18/02/19), sense compliacions inmediates. L'AMO de reavaluació (26/02/19) confirmà la remissió completa amb una MMR=0.</p> <p>* CONSOLIDACIÓ-4 amb ATO (04-29/03/19) i ATRA (04-18/03/19 i del 01- 15/04/19), sense compliacions inmediates.</p> <p>- Complicacions:</p> <p>a) Síndrome febril de focus urinari el 21/3/19 amb aïllament d'un E. faecalis multisensible a l'urinocultiu. Va rebre tractament amb levofloxacina durant 10 dies, segons antibiograma, amb bona evolució.</p> <p>2. HEPATOPATIA CRÒNICA secundària a HEMOSIDEROSI diagnosticada el 2008 arrel de la troballa d'hiperferritinàmia amb hipertransaminasèmia i esteatosi hepàtica secundària amb estudi genètic d'hemocromatosi sense detectar mutacions i estudi d'autoimmunitat negatiu. Va rebre sagnies terapèutiques.</p> <p>3. GLAUCOMA.</p>

L'anterior part de l'anàlisi, informa del tractament subministrat, la data i les complicacions que va tenir durant el tractament. ATRA és la quimioteràpia subministrada, li van fer la primera tanda el 26 de juliol i l'última el 24 d'agost. Durant aquest mes li feien el tractament diàriament. El pacient va rebre un aspirat medullar (AMO) el 30 d'agost del 2018.

9. CONCLUSIONS

La medicina al llarg dels anys ha experimentat molts canvis, hipòtesis, errors, certes, descobriments... que han servit per arribar al que es coneix avui dia. Els metges i metgesses són els encarregats de curar a les persones que ho requereixen i no poden cometre errors pel fet que moltes vides estan a les seves mans. No obstant, qualsevol persona es pot equivocar i causar danys. Això mateix és el que li passa al cos humà, té funcions vitals però durant el seu funcionament habitual pot cometre un error molecular i generar una malaltia com un càncer. Moltes vegades es cometen faltes d'ortografia, doncs el cos humà també en comet. Així que preguntar-se el motiu dels errors serveix per adonar-se que el que és curiós és que no s'equivoca gairebé mai.

D'entrada, aquest treball estava enfocat d'una manera molt diferent amb una hipòtesi clara: fer un estudi genètic per demostrar que la leucèmia promielocítica aguda té un factor hereditari. Aquest projecte i idea inicial no va ser possible degut a que els experts van denegar el fet que aquest subtipus de leucèmia tingués un factor hereditari i el treball es va haver de reconduir trobant altres solucions, tot i que tot just aquest any s'està investigant sobre l'herència de les leucèmies. És important mencionar que, com el cos humà, també es cometen errors i el fracàs contribueix a la millora i així és com s'ha fet aquest treball de recerca. Al principi es van marcar uns objectius principals que a mida que s'ha anat fent el treball, s'han anat duent a terme.

El primer pas d'aquest treball ha estat comprendre i investigar el cos humà amb detall per tal d'entendre el desenvolupament de la leucèmia i adquirir, d'aquesta manera, un gran coneixement en l'àmbit. La leucèmia és un càncer sanguini que pot afectar a una persona de maneres diferents, així que s'ha de saber diferenciar els tipus perquè hi ha moltes variants. Les cèl·lules que la generen poden ser mieloides en cas d'una leucèmia mieloides, o limfàtiques en cas d'una leucèmia limfoides. També poden classificar-se com agudes si progressen ràpid, o cròniques si el seu progrés és lent. Amb tota la recerca i a partir dels objectius s'ha comprovat que el cos humà és molt més complex del que sembla.

Per poder entendre una malaltia com la leucèmia promielocítica aguda, s'ha de tenir una base de coneixement del cos i dels seus components principals com les cèl·lules sanguínies. Per aquesta raó, a mida que s'ha anat redactant el treball s'ha anat afegint informació important per la recerca. Cal esmentar que és molt més fàcil de comprendre quan es posen exemples bàsics.

Els apartats 6 i 7, que corresponen a la leucèmia i a la leucèmia promielocítica aguda són els més rellevants de la recerca. La leucèmia promielocítica aguda es produeix per una mutació de translocació entre els cromosomes 15 i 17, això vol dir que un gen de cada cromosoma, el PML i el RARA, es fusionen. Per arribar a aquest coneixement tan específic s'ha de tenir una base dels altres apartats que giren entorn a aquests dos i tota la informació està enfocada per acabar entenent com es desenvolupa aquest subtipus de leucèmia. S'ha aconseguit complir l'objectiu d'aprendre a fer recerca d'aquesta malaltia tan complexa a partir d'entrevistes a un hematòleg i una genetista. D'altre banda també a partir de pàgines web, s'ha pogut extreure molta informació, definir una idea principal i entendre la malaltia. A més, gràcies a l'hematòleg Lluís Rodríguez s'ha pogut conèixer la leucèmia promielocítica aguda amb un microscopi. Vist així, es va poder agafar una idea visual del que prèvia i posteriorment s'havia estudiat i entès. Pel fet que es va poder observar a microscopi la mostra de la sang infectada del pacient amb leucèmia promielocítica aguda, va ser més senzill portar-ho a la pràctica.

La investigació de tota la recerca i l'anàlisi dels informes mèdics d'un pacient amb leucèmia promielocítica aguda han estat relacionats. Els dos blocs han estat igual d'importants pel treball realitzat ja que gràcies a l'estudi la comprensió de l'anàlisi ha estat possible. Per exemple, en l'informe de l'alta del pacient hi ha representat el cariotip, la translocació en els cromosomes 15 i 17, els cromosomes XY, cèl·lules blàstiques... com que prèviament ja s'havia entès cada concepte, quan es va llegir l'informe no hi va haver cap problema per entendre el seu contingut perquè només s'havia de relacionar tot.

Es va realitzar una segona entrevista a l'hematòleg per obtenir més nocions a l'hora de l'anàlisi dels informes. En aquesta entrevista es van poder concretar dubtes sobre proves que es requereixen per detectar la leucèmia promielocítica aguda. Per exemple el FISH, que serveix per detectar el gen PML-RARA en cèl·lules. El doctor Lluís Rodríguez va dedicar el seu temps per ensenyar el que és remarcable en els informes clínics.

Per últim i de manera més personal, s'ha empatitzat amb el pacient de qui s'ha fet l'anàlisi de dades, que és un familiar molt proper. A partir de la recerca s'ha comprès el què pateixen els pacients amb leucèmia promielocítica aguda i que moltes vegades no poden superar-la per l'alt risc i l'agressivitat que té el seu tractament.

Si aquest treball des d'un bon principi s'hagués enfocat a l'anàlisi dels informes, es podria haver desenvolupat de forma més completa i s'hauria afegit un apartat per l'enteniment dels anàlisi de sang. Per tant podria ser una possible millora de treball per a una altra ocasió.

Moltes vegades no es poden evitar malalties perquè aquestes ja estan escrites en els gens, aquests poden reescriure el futur de cada persona, el que es pot evitar és allò previsible i la vida d'això no hi entén. Més enllà de la sang s'hi poden trobar components invasors que danyen a un organisme i més enllà de la sang no totes les malalties uneixen de manera hereditària a les famílies, com vist fins ara, la leucèmia promielocítica aguda.

10.FONTS CONSULTADES

- American Cancer Society, 2016. *American Cancer Society*. [En línia]
 Consultat a: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/efectos-secundarios-fisicos/recuentos-sanguineos-bajos/sangrado.html>
 [Últim accés: 1 Juliol 2021].
- American Cancer Society, 2020. *American Cancer Society*. [En línia]
 Consultat a: <https://www.cancer.org/content/cancer/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/que-es-el-cancer.html>
 [Últim accés: 27 Agost 2021].
- Austin, C. P., 2018. *Àcid desoxiribonucleic*. [En línia]
 Consultat a: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/ADN-acido-Desoxirribonucleico>
 [Últim accés: 3 Agost 2021].
- Bastó d'Auer: [Il·lustració 36]. [n.d]
 Consultat a: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2008/pt081e.pdf>
- BioNinja, 2020. *BioNinja*. [En línia]
 Consultat a: <https://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-1-cell-biology/16-cell-division/mitosis.html>
 [Último acceso: 20 Agost 2021].
- Brody, L. C., 2020. *National Human Genome Research Institute*. [En línia]
 Consultat a: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Replicacion-de-ADN>
 [Últim accés: 26 Juliol 2021].
- Brown A, G. H., 2021. *Atlas de histología animal y vegetal*. [En línia]
 Consultat a: <https://mme.gias.webs.uvigo.es/5-celulas/ampliaciones/8-regulacion.php>
 [Últim accés: 3 Novembre 2021].
- Capil·lars i vasos limfàtics: [Il·lustració 18]. [n.d] Consultat a:
<https://www.thoughtco.com/lymphatic-vessels-anatomy-373245>
- Cariotip humà: [Il·lustració 6]. [n.d] Consultat a: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Cariotipo>
- Cèl·lula animal amb parts: [Il·lustració 7]. [n.d] Consultat a: <http://cosmolinux.no-ip.org/temesBG/unitat26.pdf>
- Cèl·lula haploide: [Il·lustració 3]. [n.d] Consultat a:
<https://definicionesyconceptos.com/celulas-haploides-y-diploides-toda-la-materia/>
- Cèl·lula diploide: [Il·lustració 4]. [n.d] Consultat a:
<https://definicionesyconceptos.com/celulas-haploides-y-diploides-toda-la-materia/>
- Cèl·lules sanguínies diferenciades del plasma: [Il·lustració 22]. [n.d] Consultat a:
https://www.wikiwand.com/en/Blood_fractionation

Centre de terminologia, 2017. *termcat*. [En línia]

Consultat a: <https://www.termcat.cat/es/cercaterm/fitxa/NDQ3NTkyNw%3D%3D>
[Últim accés: 10 Juny 2021].

Collins, F. S., 2021. *ational Human Genome Research Institute*. [En línia]

Consultat a: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Mutacion>
[Últim accés: 20 Novembre 2021].

D'Altri, T., 2019. *El·lipse*. [En línia]

Consultat a: <https://ellipse.prbb.org/ca/que-es-la-leucemia-i-per-que-apareix/>
[Últim accés: 10 Octubre 2021].

DerSarkissian, C., 2021. *Human Anatomy*. [En línia]

Consultat a: <https://www.webmd.com/heart/picture-of-the-heart>
[Últim accés: 17 juliol 2021].

Diferència entre la sang amb i sense leucèmia: [Il·lustració 33]. [n.d] Consultat a: <https://www.webconsultas.com/leucemia/tipos-de-leucemia-2595>

Douketis, J. D., 2020. *Manual Merck*. [En línia]

Consultat a: <https://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/trastornos-del-coraz%C3%B3n-y-los-vasos-sangu%C3%ADneos/trastornos-del-sistema-linf%C3%A1tico/introducci%C3%B3n-al-sistema-linf%C3%A1tico>
[Últim accés: 27 Juny 2021].

English, M., 2018. *National human genome research institute*. [En línia]

Consultat a: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Translocacion>
[Últim accés: 30 Novembre 2021].

Esquema formació d'un glòbul vermell: [Il·lustració 25]. [n.d] Consultat a: <https://neetescuela.org/que-es-la-eritropoyesis/>

Fases de la divisió cel·lular: [Il·lustració 9]. [n.d] Consultat a:

<https://es.wikipedia.org/wiki/Citocinesis>

Fases de la mitosi: [Il·lustració 8]. [n.d] Consultat a: <https://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-1-cell-biology/16-cell-division/mitosis.html>

FISH dels cromosomes 15 (verd) i 17 (vermell): [Il·lustració 35]. [n.d] Consultat a: [https://www.jmdjournal.org/article/S1525-1578\(10\)60373-X/fulltext](https://www.jmdjournal.org/article/S1525-1578(10)60373-X/fulltext)

Fontrudona, L., 2021. *Genètica.cat*. [En línia]

Consultat a: <https://genetica.cat/divulgacio/com-es-divideixen-les-cel·lules/>
[Últim accés: 29 Juliol 2021].

Formació cel·lules mieloides i limfàtiques: [Il·lustració 32]. [n.d] Consultat a:

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lma-adultos-pdq>

Formació de la sang: [Il·lustració 21]. [n.d] Consultat a: <https://ellipse.prbb.org/es/que-es-la-leucemia-y-porque-aparece/>

Fundació Josep Carreras, 2020. *Fundació Josep Carreras*. [En línia]
 Consultat a: <https://www.fcarreras.org/ca/LLC>
 [Últim accés: 18 Novembre 2021].

Fundació Josep Carreras, 2020. *Fundació Josep Carreras*. [En línia]
 Consultat a: <https://www.fcarreras.org/ca/leucemiamieloidecronica>
 [Últim accés: 18 Novembre 2021].

Fundació Josep Carreras, 2020. *Fundació Josep Carreras*. [En línia]
 Consultat a: <https://www.fcarreras.org/ca/leucemiamieloideaguda>
 [Últim accés: 3 Desembre 2021].

Fundació Josep Carreras, 2020. *Fundació Josep Carreras*. [En línia]
 Consultat a: https://www.fcarreras.org/ca/leucemia-limfoblastica-aguda-de-l-adult_1260059
 [Últim accés: 2 Desembre 2021].

Ganglis limfàtics: [Il·lustració 17]. [n.d] Consultat a: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/swollen-lymph-nodes/symptoms-causes/syc-20353902>

Glòbul blanc: [Il·lustració 26]. [n.d] Consultat a: <https://ma.com.pe/globulos-blancos-que-son-y-que-informacion-aportan-sobre-tu-salud>

Glòbul vermell: [Il·lustració 24]. [n.d] Consultat a: <https://respuestas.tips/en-que-lugar-se-forman-los-eritrocitos-2/>

Gran enciclopèdia catalana, 2009. *Mitosi*. [En línia]
 Consultat a: <https://www.encyclopedia.cat/ec-gec-0124107.xml>
 [Últim accés: 3 Setembre 2021].

Granulòcits: [Il·lustració 27]. [n.d] Consultat a:
<http://diccionariobiologia.blogspot.com/2017/11/que-son-granulocitos.html>

Güell, J., 2020. [En línia]
 Consultat a: <https://www.clinicbarcelona.org/ca/asistencia/malalties/limfoma/diagnostic>
 [Últim accés: 1 Juliol 2021].

Hospital Sant Joan de Déu, 2013. *guia metabòlica*. [En línia]
 Consultat a: <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/noticia/tipos-mutaciones>
 [Últim accés: 1 Novembre 2021].

Imatge A: és quan una cèl·lula sana acaba morint i no es torna invasora. Imatge B: representa quan una cèl·lula es va multiplicant tornant-se invasora i no mor: [Il·lustració 10]. [n.d] Consultat a: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>

Knoepfler, P., 2019. *Fisioneurologic*. [En línia]
 Consultat a: <https://www.fisioneurologic.es/l/que-son-les-cel-lules-mare/>
 [Últim accés: 9 Setembre 2021].

Langrill, C., 2021. *Cigna*. [En línia]
 Consultat a: <https://www.cigna.com/es-us/individuals-families/health->

wellness/hw/globulo-blanco-tv7034

[Últim accés: 6 Juliol 2021].

Limfòcits T i B: [Il·lustració 29]. [n.d] Consultat a:

<https://es.wikipedia.org/wiki/Linfocito>

Luís, P., 2021. *Blog de ciencias naturales*. [En línea]

Consultat a: <https://profedebiogeo.blogspot.com/>

[Últim accés: 25 Agost 2021].

Martin, L., 2020. *Medline Plus*. [En línea]

Consultat a: <https://www.muyinteresante.es/salud/articulo/plasma-sanguineo-funciones-y-composicion-681584966371>

[Últim accés: 2 Juliol 2021].

Medline Plus, 2020. *Medline Plus*. [En línea]

Consultat a: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002327.htm>

[Últim accés: 1 Novembre 2021].

Medline Plus, 2021. *Medline Plus*. [En línea]

Consultat a: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002247.htm>

[Últim accés: 16 Juny 2021].

Monòcit: [Il·lustració 28]. [n.d] Consultat a: <https://es.wikipedia.org/wiki/Monocito>

Mutació poliploidia: [Il·lustració 13]. [n.d] Consultat a:

<http://prepa.chapingo.mx/wpcontent/uploads/2019/01/TEMA5.pdf>

Mutació haploidia: [Il·lustració 14]. [n.d] Consultat a:

<https://diferenciando.com/celulas-diploides-haploides-euploides-y-aneuploides/>

Mutació aneuploidia: [Il·lustració 15]. [n.d] Consultat a:

<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Down-Syndrome-Trisomy-21>

National Cancer Institute, 2015. *National Cancer Institute*. [En línea]

Consultat a: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>

[Últim accés: 23 Agost 2021].

National Cancer Institute, 2019. [En línea]

Consultat a: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/globulo-blanco>

[Últim accés: 6 Juliol 2021].

National Cancer Institute, 2019. *NIH*. [En línea]

Consultat a: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/lymph-vessel>

[Últim accés: 7 Juliol 2021].

National Cancer Institute, 2020. *NIH*. [En línea]

Consultat a: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>

[Últim accés: 14 Setembre 2021].

National Institutes of Health, 2021. *Medline Plus*. [En línia]

Consultat a: <https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/basica/celula/>
[Últim accés: 27 Juliol 2021].

National Institutes of Health, 2021. *NIH*. [En línia]

Consultat a: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/celula>
[Últim accés: 27 Juliol 2021].

Nivells de compactació de l'ADN fins a cromosoma: [Il·lustració 2]. [n.d]

Consultat a: <https://estadiferencias.blogspot.com/2019/02/cual-es-la-diferencia-entre-cromatina-y.html>

Nucleòtid d'ADN: [Il·lustració 1]. [n.d] Consultat a:

<https://microbacterium.es/molecula-de-adn-nuestra-informacion-genetica>

Parts del cor: [Il·lustració 30]. [n.d] Consultat a: <https://www.cerebriti.com/juegos-de-ciencias/-que-tanto-sabes-de-las-partes-del-corazon>

PCR quantitativa PML-RARA: [Il·lustració 37]. [n.d] Consultat a:

<https://3bbblackbio.com/trupcr-oncology-pml-rara-qt.html>

Plaquetes: [Il·lustració 23]. [n.d] Consultat a: <https://conceptodefinicion.de/plaquetas/>

Principios de la genética, 2015. *Principios de la genética*. [En línia]

Consultat a: http://www.juntadeandalucia.es/averroes/centros-tic/14002996/helvia/aula/archivos/repositorio/250/282/html/genetica/contenidos/curso01/curso01_11.htm

[Últim accés: 3 Agost 2021].

Projecte Biosfera, 2016. *Projecte Biosfera*. [En línia] Consultat a:

<http://recursostic.educacion.es/ciencias/biosfera/web/alumno/2bachillerato/genetica/contenido7.htm>

[Últim accés: 19 Juliol 2021].

Rodríguez, L., 2021. *Leucèmia* [Entrevista] (20 Setembre 2021).

Saavedra, J., 2020. *Texto Atlas de Histología. Biología celular y tisular, 2e. McGraw*.

[En línia] Consultat a:

<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1506§ionid=98183303>
3 [Últim accés: 1 Juliol 2021].

Sistema circulatori limfàtic: [Il·lustració 16]. [n.d] Consultat a:

https://www.heel.cl/es_cl/sistema-linfatico.html

Sistema circulatori sanguini: [Il·lustració 19]. [n.d] Consultat a:

<http://vidanaspaginasdeciencias.blogspot.com/2013/03/>

Tipus de cromosomes: [Il·lustració 5]. [n.d] Consultat a:

<https://www.slideshare.net/harshrajsinde1/chromosome-53576968>

Tipus de mutacions gèniques: [Il·lustració 11]. [n.d] Consultat a:

https://es.wikipedia.org/wiki/Mutaci%C3%B3n_silenciosa

Tipus de mutacions cromosòmiques: [Il·lustració 12]. [n.d] Consultat a:
<http://enciclopedia.us.es/index.php/Mutaci%C3%B3n>

Tolosa, A., 2021. *El blog de la Genotipia*. [En línia]
Consultat a: <https://genotipia.com/cromosomas/>
[Últim accés: 2 Agost 2021].

Translocació (15;17): [Il·lustració 34]. [n.d] Consultat a:
https://www.researchgate.net/figure/G-banded-karyotype-with-t1517q22q21-at-arrows_fig1_221921846

Tumor primari al colon amb metàstasi al fetge. No és un càncer hepàtic [Il·lustració 31].
[n.d] Consultat a: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla?s>

Vasos sanguinis: [Il·lustració 20]. [n.d] Consultat a:
https://www.researchgate.net/figure/Different-types-of-blood-vessels-1_fig4_317004744

Velasco, G., 2019. *SEOM*. [En línia]
Consultat a: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla> [Últim accés: 6 Setembre 2021].

Visible body, 2021. [En línia]
Consultat a: <https://www.visiblebody.com/es/learn/circulatory/circulatory-blood-vessels> [Últim accés: 26 Juny 2021].

11. ANNEX

ANNEX I. ENTREVISTES A PROFESSIONALS

Entrevista 1 a l'hematòleg Dr. Rodriguez (7/9/21)

1. Quants anys fa que es dedica a això?

Vaig fer la residència de l'any 99 al 2003, per tant ja era hematòleg però resident i des del 2004 que ja sóc adjunt d'hematologia per tant fa 17 anys.

2. Perquè va escollir l'hematologia?

Jo vaig fer la carrera a Can Ruti, a l'hospital Trias i Pujol a Badalona i quan em tocava en el servei d'hematologia tenia un metge que tenia moltes ganes d'ensenyar i m'ho va explicar tot molt bé i em va agradar. També perquè no tenia clar si m'agradaria el tracte amb el pacient i l'hematologia té molt els dos besants, té la besant de laboratori i el tracte amb pacients i m'agradava.

3. Hi havia altres especialitats que li cridaven l'atenció?

No, no n'hi havia cap que em desagradés però anava per "hemato" perquè quan vaig fer el MIR anava penant en fer hematologia i vaig poder tenir la plaça i llavors ja no m'ho vaig plantejar més. Suposo que si no hagués entrat m'hagués hagut de plantejar més coses. Però tenia clar que anava a fer hematologia.

4. Hi ha algun grup sanguini més propens a desenvolupar malalties? Ja siguin al·lèrgies, càncers...

S'ha especulat molt però jo crec que no hi ha cap evidència de res. Et diria que no. No ho fem servir en el dia a dia com a mínim, podria haver alguna cosa que segur perquè esta tot inventat i segur que hi ha alguna cosa que s'hagi descrit però en el dia a dia i en les malalties que ens arriben els hematòlegs no mirem el grup sanguini ni hi ha cap malaltia hereditària que vagi més amb grup sanguinis, no.

5. Hi ha factors externs que influeixin en el desenvolupament de la leucèmia? Com passa per exemple amb el tabac amb el càncer de pulmó?

Segurament sí però no estan descrits com en el càncer de pulmó, és a dir, sempre es diu que si no es gènesis és multifactorial però amb la leucèmia no s'han identificat causes, si que els pacients que tenen radiació o els pacients que han rebut

quimioteràpia tenen més números de fer segones neoplàsies i en molts casos malalties de la sang però la majoria de pacients que debuten amb una leucèmia aguda són pacients que no han tingut una malaltia prèvia i que no han rebut aquest tractament i també ho tenen. Per tant, sí que hi ha predisposants però normalment són pacients sense cap factor de risc conegut.

6. I amb l'alimentació no hi ha res que pugui afectar?

Que se sàpiga no.

7. Es dona igual els casos de leucèmia en homes que en dones? És a dir el gènere pot influir?

Jo et diria que sí. El problema de la leucèmia aguda és que, com bé has dit del teu tiet, les leucèmies agudes es porten a hospitals de tercer nivell que tinguin planta d'hematologia i servei d'hematologia gran, i els hematòlegs que treballem en hospitals comarcals, deixem de veure leucèmies agudes i tractaments intensius de leucèmies agudes i trasplantaments de moll d'os en hospitals comarcals, és a dir, en un comarcal si diagnostiques una leucèmia aguda, envies el pacient a un hospital gran, en el nostre cas enviem als pacients al Clínic a Barcelona. Però a priori és igual.

8. Quan diagnostiqueu un pacient amb leucèmia aguda, els hi feu algun tipus de tractament abans d'enviar-lo a Barcelona?

Normalment no. Normalment és urgent i s'envia al mateix dia del diagnòstic. L'únic que podem tardar més és si el diagnòstic és clar. Com ja deus saber, es sospita d'una leucèmia aguda quan hi ha o bé una sang sense defenses, amb anèmia i plaquetes baixes o bé quan hi ha cèl·lules molt lletges que es diuen blastes a la sang. llavors si es veuen al microscopi ja saps o vas encaminat de que allò es tracta de leucèmia aguda. Si només veus que només té cèl·lules madures a vegades has de punxar al moll de l'os per veure aquestes cèl·lules lletges en el moll de l'os perquè a vegades no es veuen a la sang i a vegades no els hi fas absolutament res, que mires al microscopi amb l'analítica normal i ja l'envies al Clínic i a vegades s'ha de fer proves per si és una leucèmia o no.

9. És molt freqüent que hagueu de punxar el moll de l'os als pacients?

La majoria de vegades no. La majoria de vegades es detecta a la sang.

10. En un anàlisi de sang quins paràmetres donen més informació per diagnosticar una leucèmia? (Quins valors s'han de considerar alhora de fer l'estudi)

El que dona la informació segura que hi ha una leucèmia és que hi hagi blastes, que en diem. La informació de sospita és que hi hagi pancitopènia, que és anèmia, trombopènia, que són plaquetes baixes, i leucopènia. Quan hi ha aquestes tres coses pots sospitar d'una leucèmia. Però si no veus els blastes no pots dir que és una leucèmia.

11. I és el mateix per les cròniques que per les agudes?

No, les cròniques solen anar sense anèmia i sense trombopènia i sols veure les cèl·lules de la sang perifèrica convivint amb les cèl·lules de la sang normals. Al final cròniques i agudes és la velocitat d'instauració. Normalment les cròniques donen temps a que el moll de l'os s'adapti i que el moll de l'os segueixi fabricant normal i per això es troben molt millor i les agudes és un creixement tan ràpid que fa que el moll de l'os deixi de funcionar bé. I arriben per cansament o per infeccions. Bàsicament, a la sang hi ha tres cèl·lules, si et falten plaquetes sagnes, si et falten glòbuls blancs tens infeccions és a dir, febre, i si et falten glòbuls vermells vas molt cansat i estàs molt pàlid.

12. Quins tipus de leucèmia es diagnostiquen amb més freqüència?

Les que sense cap mena de dubte diagnostiquem amb més freqüència són les cròniques. La que més la leucèmia limfàtica crònica, que en podem diagnosticar una o dues al més. Les mieloides cròniques potser dues a l'any i leucèmies agudes entre dues i cinc cada any. N'hi ha algunes, si tenen edat de fer tractament intensiu i transplantament de moll d'os les enviem al Clínic. Si són gent gran que no són candidats al tractament els hi fem el tractament aquí o transfusions.

13. Perquè la leucèmia és un gen o és hereditari?

No són hereditàries però cada cop es classifiquen més en funció d'alteracions genètiques. Però són alteracions genètiques que la persona ha adquirit, no les tenia de naixement.

14. Per l'ambient no?

No se sap molt bé per què.

15. El fet que una persona hagi patit càncer, és convenient que el seu fill/a es faci proves i un seguiment pel possible desencadenament de la malaltia? En la leucèmia s'hauria de fer?

Això t'ho explicarà millor la genetista que em sembla que m'ha dit la Gemma que hi parlaràs. Amb la leucèmia no. Però és depenent del tipus de càncer. Hi ha càncers que sí, hi ha tipus de càncers de mama hereditaris que no ho són tots però tenen un tipus de marcadors concrets que fan que sàpigues que són hereditaris que és obligatori estudiar les famílies perquè tenen molts números de tenir càncer de mames.

I si passa en principi hauria de ser casualitat, jo et diria que no s'ha de fer res i seria importantíssim saber el tipus de leucèmia que va tenir l'àvia, que no ho sabrem mai.

16. Existeixen estudis genètics per comprovar si la leucèmia promielocítica aguda té un factor hereditari? Si es que sí quins són?

Estudis genètics no, hi havia un tipus de leucèmia que tenia una herència... però és molt concreta, jo l'he vist un cop a la meua vida en un pacient que va ser enviat al Clínic i no el recordo però era una leucèmia molt rara. En el 99% dels casos no hi ha res que pugui ser estudiat.

17. És que hi ha molts tipus de leucèmies...

Sí, i cada vegada més. Els que estem fora d'un hospital gran comencem a perdre'ns. Antigament les leucèmies mieloides es van començar a diagnosticar per la forma de les cèl·lules, que no sé si ho has arribat a veure, anaven de M0 a M7. Mielocítica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica... fins a eritroblàstica i megocarioblàstica, o sigui en funció de tots els tipus de cèl·lula, des de cèl·lules més immadures fins als promielòcits que serien cèl·lules que ja maduren una mica, fins als monòcits i llavors també cèl·lules propulsores de glòbuls vermells i de plaquetes, això era quan només es podia diagnosticar la leucèmia mirant a microscopi. Després van començar a fer una sèrie de coses que el primer va ser el cariotip. El cariotip és que agafes cèl·lules, les cultives, trenques la cèl·lula i contes quins cromosomes tens i allà ja es van trobar alguns canvis com en la promielocítica, que suposo que ho has vist, que tenen alteracions dels cromosomes, i més tard s'ha vist que això és el que causa que facin una leucèmia, però a mesura que han pogut anar estudiant a fons, han trobat gens que expliquen això i que no es veuen en els cromosomes, és a dir, com

més sabem i més a fons podem mirar la cèl·lula. Fa cent anys només podíem mirar a microscopi com eren els blastes, si eren grossos, petits, mitjans, si es tenien molt, poc i si tenien un nucli gros o petit, i poca cosa més i alguna tinció especial. Després es va arribar a mirar quins cromosomes tenien. Que això amb un microscopi normal ja els pots veure però ja és més específic i ara ja s'està mirant quins gens tenen i s'està veient que hi ha molts gens que tenen un factor pronòstic molt important, més important que la forma o que els cromosomes en l'evolució d'aquella leucèmia i tracten moltes leucèmies més o menys intensament en funció d'aquests gens. O sigui que realment està canviant molt i més que canviarà. I els que fa 20 anys que no fem leucèmies ens va sonant però com que tot el pacient amb una leucèmia aguda es deriva, cada cop hi estem menys. Hi ha la duplicació en tàndem de la FT a FLT3, hi ha el MIC hi ha una sèrie de marcadors que si t'ho diagnostiquen és de més mal pronòstic i al revés. Fa 20 anys eren només marcadors de translocació a nivell del cromosoma. Això ho tens clar no? El nucli, a dins hi ha els cromosomes en 23 parells i ara estan mirant ja marcadors dels gens que hi ha dins d'aquests cromosomes que són el que marca el pronòstic.

18. Perquè la promielocítica aguda és una translocació del cromosoma 15-17 no?

Sí. Del 15-17. Els cromosomes es giren i fan que dos trossos de gens que són el PML i el rar-alfa es posin junts i el fen que es posin junts fan que comencin a produir una proteïna que no haurien de fer, i això és el que provoca la leucèmia. I és la gràcia d'aquesta leucèmia, que també es cura molt millor perquè han trobat la manera d'aturar a aquesta proteïna. O sigui que no... el que va canviar la leucèmia. Bueno ja em preguntaràs que m'estic enrotllant molt.

O sigui la leucèmia promielocítica abans que es descrivís l'àcid transretinoic, l'altre, has llegit de l'altre tractament de la promielocítica?

Bé doncs l'altre va canviar la història de la promielocítica. En la leucèmia promielocítica hi ha la translocació del 15-17 això fa que es produeixi una proteïna que és fruit de la fusió de dos gens que no haurien d'estar junts, un que es troba al 15 i l'altre al 17, quan s'ajunten provoquen una proteïna anòmala que fabrica una sèrie de substàncies que fa que aparegui la leucèmia promielocítica. Inicialment quan la promielocítica es tractava com les altres leucèmies, era de les que anaven pitjor perquè fan un fenomen quan debuten que és una coagulació intravascular disseminada, baixen molt les plaquetes i tenien molts problemes de sagnat, i molts pacients es

morien les primeres setmanes de tractament. Abans que fes efecte res. Fins que es va descriure l'ús de l'àcid transretinoic que el que fa és inactivar aquesta proteïna, fent que aquesta proteïna s'inactivi, va passar de ser la leucèmia més agressiva per totes les complicacions que tenia, a una de les més bones que es curen de les més fàcil i se'n curen més del 90% dels pacients. Llavors és lo "xulo" d'aquesta leucèmia, i és de les primeres que van tenir un marcador genètic concret. Aquesta i amb la leucèmia mieloides crònica, per això, també hi ha una translocació que és encara més antiga que aquesta i que ha aconseguit conèixer-la que ha curat la malaltia i és la translocació dels cromosomes 9-22, i també provoca una proteïna i s'ha dissenyat un fàrmac que l'atura i que fa que la malaltia es curi amb una pastilla al dia, quan abans era una malaltia que al cap de 10 anys es transformava amb una leucèmia aguda i la gent es moria, o sigui que realment es molt "xulo".

19. Llavors la transfusió de sang en aquesta leucèmia no és tan comuna no? Perquè es cura amb més rapidesa.

Bueno, les transfusions de sang sempre les fem segons les necessitats del pacient, si un pacient està anèmic i està amb símptomes per culpa d'aquesta anèmia, transfonem sang. Però el tractament estàndard de la promielocítica és el transretinoic i quimioteràpia, per tant la quimioteràpia matarà les cèl·lules dolentes, però també les bones. Per tant fan períodes amb molta anèmia i molta necessitat de transfusió, però llavors quan es recuperen ja no necessiten més transfusió, és a dir, només és en el moment del tractament o en el moment del diagnòstic.

És que és molt "xulo", és l'avantatge de la "hemato". És que tens moltes cèl·lules i pots mirar molt el teixit, clar tens una malaltia que ocupa tot el cos i que traient sang o moll d'os, tens totes les cèl·lules dolentes i per tant s'han pogut estudiar, és un teixit líquid per dir-ho d'una manera i per això s'ha pogut estudiar molt bé tot el tema genètic. És interessant sí, sí, és "xulo" és "xulo"

Clar és la gràcia però abans era més dolenta, i és curiós això de la freqüència de les malalties que durant la meua residència, que va durar quatre anys, vam veure només en tot Can Ruti, que és un centre important, vam veure només un cas de leucèmia promielocítica en 4 anys, llavors l'últim any en van aparèixer més d'una però veus clarament que això t'indica que segur que hi ha un factor ambiental, el factor que ho provoca, o és a l'atzar, però com que és 10 anys abans així que no es pot saber.

20. I l'edat també influeix? Perquè leucèmia aguda és molt típica en nens no?

La leucèmia típica en nens és la limfoblàstica aguda. I se solen curar. I amb adults afecten a totes les edats, des dels vint i pico-trenta fins als setanta-vuitanta, però és evident que els pacients que més es beneficien en això són els joves

21. Hi ha càncers més propensos a ser transmesos a la descendència? Perquè? Es pot prevenir d'alguna manera?

Això t'ho explicarà millor la genetista però sí, els més freqüents que es relacionen genèticament són els de mama, que fins i tot s'ha de fer l'estudi i hi ha descendents de neoplàsties de mama amb molt mal pronòstic que fins i tot fan mastectomies sense haver tingut malaltia perquè el risc és gairebé d'un 100% i els hi treuen els pits per si de cas. O sigui sí que hi ha malalties amb molta vinculació a la descendència però les leucèmies no.

22. Quin és el tractament que respon millor a la leucèmia?

Suposo que això és depèn del pacient. Sí i també depèn del tipus de leucèmia. Clar, bàsicament la majoria de leucèmies mieloides són tractaments intensius amb quimioteràpia amb o sense transplantament. Que pot ser autòleg o al·logènic, un transplantament autòleg és del propi malalt, és a dir en el moment que no té la malaltia se li treuen cèl·lules mare, després es fa una quimio més forta que si no li possessin aquelles cèl·lules que li han tret, no recuperaria el seu moll d'os i llavors li posen com una transfusió amb les seves cèl·lules mare que tornen a fer el moll d'os. En alguns casos que sospites que la malaltia té tanta mala llet que et recaurà tot i el transplantament autòleg, fas un transplantament al·logènic, que és el d'un donant. El fet que sigui d'un donant provoca que recuperi el moll d'os però a part com que són sistemes diferents, hi ha un component que és el d'empelt contra la leucèmia, que és que com que no és teu el cos reconeix les cèl·lules dolentes com a estranyes i les ataca i això està molt bé i tens més possibilitats de curar-te i també pot reconèixer el teu cos com a estrany i llavors pots tenir problemes secundaris del transplantament. Has de jugar molt amb l'efecte contra la leucèmia que t'interessa però has de donar immunosupressors per evitar l'efecte contra l'hoste, el que se'n diu la malaltia d'empelt contra l'hoste, que pots tenir o des de la pell que se't descami o moltes diarrees... i llavors és complicat. **Això és en cas de que et facin un transplantament d'un donant de medul·la òssia?** Sí, el transplantament de medul·la casi sempre és

una transfusió eh, és que a la majoria de pacients quan els hi parles sembla que sigui una operació, i no. Et treuen una bossa de cèl·lules mare i els hi posen a un altre.

23. Quin factor fa que les leucèmies agudes siguin més difícils de curar que les cròniques?

L'agressivitat i que el tractament que necessites et deixa sense cap defensa durant molt de temps. Llavors és una malaltia molt ràpida, que estàs molt malalt quan la diagnostiquen i que el tractament et posa més malalt durant més dies, llavors és fàcil tenir complicacions, que durant l'aplàsia que en diem, aplàsia vol dir que quan el moll de l'os es queda com si hagués caigut una bomba i és fàcil que facis infeccions que t'hagin de transfondre que facis complicacions i si una d'aquestes és molt greu, pot ser que et moris, a sobre si quan et recuperes encara tens malaltia, acabes tenint infeccions i acabes tenint problemes relacionats amb això.

24. Quina incidència hi ha a la comarca d'Osona?

Uf, hi havia un llistat... jo diria que aquí diagnostiquem entre 4-5 leucèmies a l'any.

I sobre el gen que desencadena la leucèmia també n'hem parlat que no n'hi ha un de sol així que...

Espera un moment ja veuràs, vinc de seguida. (torna amb un llibre)

Això és de l'any 2008, i dintre de les leucèmies agudes tenim: amb anormalitats genètiques recurrents, translocacions del 8-28, inversió del 16, translocació 16-16, leucèmia promielocítica aguda amb translocació 15-17, mieloide aguda amb translocació 9-11, amb 6-9, inversió del 3, leucèmia mieloide aguda megacreatòstica amb translocació d'1-22. Llavors mutacions, o sigui aquestes encara guarden les imatges de quan ho miràvem a microscopi, però per exemple aquestes ja són, leucèmia mieloide aguda amb npml mutat, amb canvis mielodisplàsics. Sense maduració, amb maduració mínima... això ja és el que miràvem abans, mielomonocítica, monoblàstica, eritroide, megacarioblàstica, basofílica i panmielosis.

O sigui tot això és del 2008 i hi ha la versió nova de la OMS. Totes aquestes alteracions i mutacions han anat apareixent des de genèticament hem anat avançant amb el diagnòstic.

Per tant actualment n'hi hauria més.

Sí.

Com es deia aquest llibre?

Això és la classificació de tumors hematològics i limfoides de la OMS. (en anglès)

Leucèmia promielocítica amb translocació 15-17 i PML rar-alfa, és una leucèmia aguda en el que hi ha promielòcits anòmals predominantment, poden ser híper-granuloso-típics o microgranulars. I lo que crida l'atenció és que les cèl·lules tenen com uns bastons ho veus (m'ho ensenya amb imatge), es diuen bastons d'Auer, que si veus aquesta cèl·lula en una sang, això és una foto de la sang a microscopi, veus aquestes cèl·lules atípiques i a dins aquesta bastons, ja podries dir que casi segur és una leucèmia promielocítica. Això és el canvi que hi ha als gens, veus el tros del 17 se'n va a aquí i el tros del 15 se'n va a aquí (m'ensenya una imatge dels cromosomes amb translocació).

I clar cada ona, veus aquesta, leucèmia aguda mieloblàstica amb t(9-11), veus els blastes són diferents, però abans, fa 30 anys tenies molt poc i per tant deies leucèmia aguda monoblàstica i no sabies res més. Ara aquesta, leucèmia aguda mieloide amb la t(9-11) té una supervivència millor que la majoria de leucèmies, per exemple la t(15-17), (llegeix en anglès però ho tradueix): té una sensibilitat particular al tractament ematre, que actua com a un agent diferenciador...

25. Llavors, jo diria que no té res a veure però prefereixo demanar-ho: En una persona deficient, és el mateix procés?

En el cas de la leucèmia sí, és el mateix al final si t'atreveixes a tractar un pacient has d'afrontar les altres coses que tingui. Si per exemple, en un síndrome de Down, que tenen moltes altres patologies i que a vegades tenen cardiopaties o altres problemes, llavors has de... una cosa important en medicina és no fer mal, i si veus que el tractament ha de ser pitjor que la malaltia, has de saber en quin moment fas o no fas, pel fet que sigui deficient no canvia res.

26. Quan el metge ho detecta, llavors tu estàs amb el tractament? O com és el procés?

Sí, bé, imagina que ara hi ha un cas d'una leucèmia mieloide crònica, a mi m'avisen del laboratori que hi ha una sang... has vist mai extensions de sang o saps com funciona o... **bé vam anar una vegada al banc de sang a Barcelona però res més. No he tingut més contacte amb la sang.** Doncs ara quan acabem t'ho ensenyo en un moment i veuràs a que em refereixo amb aquesta feina.

Ve algú a urgències que li detecten, veiem que té 90.000 leucòcits, la tècnica del laboratori s'ho mira i diu: ui aquí hi ha leucòcits estranys, t'ho pots mirar? Llavors m'ho miro i dic, això sembla una leucèmia mieloide crònica, truquem a urgències i llavors mirem el tractament i jo cito a la persona si es troba bé a la consulta, i a la consulta li explico tot el que hem trobat, li explico quines proves s'ha de fer i a la que ho tinc tot clar, ja sigui quimio, o pastilles o el que sigui, però ho porto tot jo, o la traumatòloga.

En un hospital Clínic estan molt més especialitzats i ja tenen una planta a on tractar-ho. Aquí a Vic fem de tot.

(Després em va ensenyar el laboratori on treballaven i les màquines que feien servir, a través del programa de l'ordinador em va ensenyar com és una analítica i com es troben totes les cèl·lules a microscopi per una mostra de la sang i el moll de l'os del meu familiar de l'any 2018 i així vaig poder visualitzar els bastons d'Auer i tot el que es detecta quan fan aquestes analítiques al laboratori)



Entrevista 2 a la genetista Dra. Moreno (4/10/21)

1. Quants anys fa que es dedica a això?

Vaig acabar el màster d'assessorament genètic al 2017, doncs 3 anys i mig. Vaig estudiar biologia humana i després vaig fer aquest màster, perquè per entrar a l'hospital has de tenir aquest màster perquè no hi ha especialitat de genètica reconeguda.

2. Perquè va escollir la branca de la genètica?

Jo tenia molt clar des de petita que volia ser metge i vaig deixar de creure en la medicina per un problema familiar just quan havia d'escollir quina carrera fer. Tenia clar que m'agradava la biologia i la salut, però estava enfadada amb la medicina. I amb una classe de genètica de la carrera el professor ens va parlar d'aquest màster i ho tenia tot, la part de contacte amb el pacient, d'investigació, de psicologia... i em va agradar i va ser el que em va fer triar.

3. Hi havia altres especialitats que li cridaven l'atenció?

No perquè anava ser biòloga i va ser trobar-me amb el màster i em vaig il·luminar de cop.

4. La genètica ha avançat molt, sobre quin any es podria dir que es va començar a saber més i a investigar més sobre l'ADN, els gens, cromosomes...

No en tinc ni idea... l'ADN el van descobrir el 1953, és que és molt recent i tot avança tan ràpid. No et sabia contestar aquesta pregunta

5. L'ésser humà té 46 cromosomes, els quals donen informació de les nostres característiques, es tenen localitzats tots els gens que determinen totes les nostres característiques? Per exemple: se sap quin cromosoma o gen està relacionat amb el color dels ulls?

Sabem que tenim més de 20.000 gens, no hi ha un número exacte i no sabem ben bé quina funció tenen i en què estan implicats. Hi ha potser quatre gens del càncer que estan en diferents cromosomes però es troben en la mateixa síndrome vull dir que no se sap ben bé. Hi ha molta informació en poques coses, és al·lucinant. No hi ha una zona implicada només en una cosa. L'únic que està més implicat potser serien els gens dels telòmers, la part de dalt dels cromosomes, i si que sabem que estan implicats en l'envelliment cel·lular i a mida que creixem els cromosomes es fan curts i anem perdent els gens. Però potser és la única localització. Hi ha gens que només s'expressen segons uns altres... no hi ha un lloc concret.

6. Actualment hi ha molts gens identificats que estiguin relacionats amb malalties?

Amb malalties podríem dir que n'hi ha uns 4.000 associats amb malalties d'aquests 20.000 que sabem que tenim.

7. I ara sent més concrets en el cas del càncer, hi ha molts tipus de càncers que es poden relacionar amb gens concrets?

És diferent si estem parlant d'alteracions genètiques somàtiques o germinals que són les que poden ser hereditàries, llavors de les somàtiques n'hi ha moltes que són comuns en molts càncers com per exemple, gens molt importants pel

creixement cel·lular com TP53 (gen), que és com el guardià del genoma. A via somàtica està implicat en molts càncers i en via hereditària d'alteracions al TP53 que sigui heretable dona una síndrome concreta, però si no estan a la sang o altres cèl·lules no tenen la síndrome. És una mica complex. S'ha de diferenciar el que és germinal i somàtic.

8. La leucèmia és hereditària o hi ha un factor ambiental?

Generalment no és hereditària. Tot just estem començant ara a fer estudis genètic relacionats amb neoplàsies hematològiques, aquest any. No n'hem fet cap encara, tot just estan sortint noves guies. Potser d'aquí un temps tindrem més informació però ara és un món desconegut. La leucèmia té moltes alteracions genètiques que no són hereditàries que són pròpies de la leucèmia en si. Tots els tipus de càncers tenen moltes alteracions genètiques perquè són cèl·lules que s'acaben desconfigurant i esdevenint cèl·lules canceroses. Això passa amb tots els càncers, que sigui hereditari o no és un percentatge molt baix. Si considerem tots els càncers en general, només un 5-10% són hereditaris. Les alteracions genètiques i hereditàries són diferents. Pel que fa la leucèmia o les hematologies en general, tenen síndromes hereditaris molt ben descrits que sabem que tenen un risc molt alt de fer leucèmies. Però no només són casos de leucèmia, són persones que poden tenir altres coses. Com la Síndrome li Fraumeni, l'anèmia Fanconi... n'hi ha varies però no són casos de leucèmies aïllades que puguis trobar en una família. I com et deia, justament amb temes de càncers hematològics aïllats

9. El fet que una persona hagi patit càncer, és convenient que el seu fill/a es faci probes i un seguiment pel possible desencadenament de la malaltia? En la leucèmia s'hauria de fer?

Depèn del tipus de càncer. En cas de que sigui hereditari hauria de venir la persona amb el càncer per fer-li un estudi genètic i comprovar i allò és o no hereditari. Si es descarta, moltes vegades no cal.

10. Per què la promielocítica aguda és una translocació del cromosoma 15-17 no?

Torno a dir que de leucèmies no en sé gaire, això millor en Lluís. Les translocacions són a l'atzar, quan es fan les divisions cel·lulars es posen els

cromosomes en fila i a vegades hi ha un error que fa que un cromosoma d'adheri un altre durant la divisió.

11. I l'edat també influeix en els càncers?

L'edat és un factor de risc, fer-nos grans acumula errors en l'ADN, com més grans més probabilitat de que aparegui un càncer. Per això la gran majoria de persones amb càncer són passats els 60.

12. Hi ha càncers més propensos a ser transmesos a la descendència? Perquè? Es pot prevenir d'alguna manera?

Hi ha varies vies un que es diu diagnòstic genètic preimplatacional, que mitjançant tècniques de reproducció invitro i quan els embrions tenen entre 8 i 20 cèl·lules en treus una i fas l'estudi genètic. Si tenen una alteració genètica que coneixem a la família, els descartem i només implantem els que no tenen alteració genètica i llavors la persona que té una alteració genètica que causa càncer tindrà fills sense l'alteració. És una tècnica molt maca però a l'hora de la realitat és molt difícil. Hi ha molta llista d'espera. La taxa d'èxit no és molt alta.

13. Hi ha algun factor genètic que influeix que les leucèmies agudes siguin més difícils de curar que les cròniques?

En Lluís et respondrà millor. Perquè joestic centrada en l'herència.



ANNEX II. INFORMES COMPLETS

Primer anàlisi a l'hospital Clínic de Barcelona:

Prestació	Resultat	Unitat	Interv.de ref.
EQUILIBRI ÀCID-BASE			
pH venos	7.463/A		[7.330 - 7.430]
pCO2 venosa	34.1/B	mmHg	[41.0 - 51.0]
pO2 venosa	37.30	mmHg	[20.00 - 40.00]
Bic. actual venós	23.9	mmol/L	[21.0 - 25.0]
TCO2 venosa	24.9	mmol/L	[23.0 - 29.0]
Excés de base venós	0.60	mmol/L	[-3.00 - 3.00]
Bicarbonat estàndar venós	24.6	mmol/L	[22.0 - 29.0]
% sat. per Oxígen Hb venosa	78.90/A	%	[70.00 - 75.00]
Calci ionitzat; sang venosa	1.14	mmol/L	[1.03 - 1.23]
BIOQUÍMICA GENERAL			
Proteïna C reactiva (PCR)	1.53/A	mg/dL	[< 1.00]
Glucosa	102	mg/dL	[65 - 110]
Creatinina	0.88	mg/dL	[0.30 - 1.30]
Filtrat glomerular calculat [CKD-EPI]	>90	ml/min/1,73m2	
Per a l'estimació del filtrat glomerular es fa servir l'equació CKD-EPI assumint que el pacient és de raça blanca (valor numèric s'informa fins a 90 ml/min/1,73 m2)			
Aspartat aminotransferasa (ASAT)	47/A	U/L	[5 - 40]
Alanin aminotransferasa (ALAT)	65/A	U/L	[5 - 40]
Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)	592/A	U/L	[5 - 40]
Bilirrubina total	0.80	mg/dL	[0.20 - 1.20]
Bilirrubina conjugada	0.30	mg/dL	[< 0.60]
Fosfatasa alcalina	117/A	U/L	[46 - 116]
Lactat deshidrogenasa (LDH)	286/A	U/L	[< 234]
Amb data 13-02-2018 s'han modificat els valors de referencia de la LDH per canvi de mètode			
Sodi	142	mEq/L	[135 - 145]
Potasi	3.9	mEq/L	[3.5 - 5.5]
Clor	107	mEq/L	[98 - 107]
Calci	8.80	mg/dL	[8.50 - 10.50]
Àcid úric, plasma	4.2	mg/dL	[1.9 - 7.4]
Fòsfor, plasma	3.5	mg/dL	[2.3 - 4.3]
Magnesi	2.0	mg/dL	[1.8 - 2.6]
HEMOGRAMA			
Leucòcits	0.83/BB	10 ⁹ /L	[4.00 - 11.00]
Hematies	3.86/B	10 ¹² /L	[3.90 - 5.50]
HEMOGRAMA			
Hemoglobina	120	g/L	[120 - 170]
Hematòcrit	0.350/B	L/L	[0.360 - 0.510]
VCM (Volum eritrocitari mig)	90.5	fL	[80.0 - 100.0]
HCM (Hemoglobina eritrocitària mitja)	31.1	pg	[26.7 - 33.3]
CCMH (Concentr. corpusc. mitja Hb)	343	g/L	[310 - 350]
ADE (Amplada de la distribució eritrocit)	14.4	%	[10.5 - 17.2]
Plaquetes	18/BB	10 ⁹ /L	[130 - 400]
Volum plaquetari mig	9.5	fL	[6.2 - 11.0]
Reticulòcits	6.1/A	%	[0.5 - 2.0]
Reticulòcits	233.7/A	10 ⁹ /L	[25.0 - 90.0]
Reticulòcits baixa fluorescència	76.0/B	%	[83.0 - 94.0]
Reticulòcits mitjana fluorescència	14.5	%	[4.0 - 18.0]
Reticulòcits alta fluorescència	9.5/A	%	[0.2 - 7.0]
REVISIÓ LEUCOCITÀRIA MANUAL			
Neutròfils segmentats	24/B	%	[45 - 75]
Neutròfils no segmentats	1	%	[< 6]
Eosinòfils	3	%	[< 5]
Eosinòfils	0.02	10 ⁹ /L	[< 0.50]
Basòfils	0	%	[< 2]
Limfòcits	66/A	%	[17 - 55]
Monòcits	1/B	%	[2 - 10]
Mielòcits	1	%	
Blasts	4	%	
Blasts	0.03	10 ⁹ /L	
Eritroblasts per cent leucòcits	18		

REVISIÓ DE LA MORFOLOGIA ERITROCITÀRIA		
Morfologia eritrocitària	.	
COMENTARI MORFOLOGIA ERITROCITÀRIA	anisocitosis	
anisocitosis		
RECOMPTE DIFERENCIAL AUTOMÀTIC		
Neutròfils	34.6/B	% [45.0 - 75.0]
Eosinòfils	5.4/A	% [< 5.0]
Basòfils	0.7	% [< 2.0]
Limfòcits	50.8	% [17.0 - 55.0]
Monòcits	4.4	% [2.0 - 10.0]
LUC	4.1	%
RECOMPTE DIFERENCIAL AUTOMÀTIC		
Neutròfils	0.3/B	10 ⁹ /L [2.5 - 7.0]
Eosinòfils	0.0	10 ⁹ /L [< 0.5]
Basòfils	0.0	10 ⁹ /L [< 0.2]
Limfòcits	0.4/B	10 ⁹ /L [0.9 - 4.5]
Monòcits	0.0/B	10 ⁹ /L [0.1 - 1.0]
LUC	0.0	10 ⁹ /L
HEMOSTÀSIA GENERAL		
Temps de protrombina (%)	68.0/B	% [80.0 - 100.0]
Temps de protrombina (seg)	14.2/A	seg [11.8 - 13.9]
Temps de protrombina, rati	1.19/A	[0.85 - 1.15]
Temps de tromboplastina parcial activat	25.4	seg [25.0 - 33.0]
Fibrinogen	1.2/B	g/L [1.5 - 4.5]
PDF	Negatiu.	
INR	1.23	

Últim anàlisi a l'hospital Clínic de Barcelona:

Prestació	Resultat	Unitat	Interv.de ref.
BIOQUÍMICA GENERAL			
Glucosa	90	mg/dL	[65 - 110]
BUN	22	mg/dL	[6 - 25]
Creatinina	0.86	mg/dL	[0.30 - 1.30]
Filtrat glomerular calculat [CKD-EPI] Per a l'estimació del filtrat glomerular es fa servir l'equació CKD-EPI assumint que el pacient és de raça blanca (valor numèric s'informa fins a 90 ml/min/1,73 m2) * Magnitud en: mL/min/1,73m2	>90	mL/min/1,73m2	
Acid úric	6.7	mg/dL	[1.9 - 7.4]
Colesterol total Valor desitjable <200 mg/dL	224/A	mg/dL	[< 200]
Triglicèrids	77	mg/dL	[< 150]
Aspartat aminotransferasa (ASAT)	72/A	U/L	[5 - 40]
Alanin aminotransferasa (ALAT)	103/A	U/L	[5 - 40]
Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)	625/A	U/L	[5 - 40]
Bilirrubina total	1.1	mg/dL	[< 1.2]
Bilirrubina directa	0.4	mg/dL	[< 0.6]
Bilirrubina indirecta	0.7/A	mg/dL	[< 0.6]
Fosfatasa alcalina	140/A	U/L	[46 - 116]
Lactat deshidrogenasa (LDH)	197	U/L	[< 234]
Proteïnes totals	69	g/L	[63 - 80]
Albúmina	47	g/L	[34 - 48]
Sodi	141	mEq/L	[135 - 145]
Potasi	4.3	mEq/L	[3.5 - 5.5]
Calci	9.7	mg/dL	[8.5 - 10.5]
LÍPIDS			
Colesterol LDL	170/A	mg/dL	[< 160]
Colesterol HDL	39/B	mg/dL	[>40]
HEMOGRAMA			
Leucòcits	6.09	10 ⁹ /L	[4.00 - 11.00]
Hematies	5.27	10 ¹² /L	[4.50 - 5.50]
Hemoglobina	161	g/L	[130 - 170]
Hematòcrit	0.490	L/L	[0.400 - 0.500]
VCM (Volum eritrocitari mig)	92.2	fL	[80.0 - 100.0]
HCM (Hemoglobina eritrocitària mitja)	30.5	pg	[26.7 - 33.3]
CCMH (Concentr. corpusc. mitja Hb)	331	g/L	[310 - 350]
CHCM (Concentració d'hemoglobina eritroc)	328	g/L	[310 - 350]
ADE (Amplada de la distribució eritrocit)	13.4	%	[10.5 - 17.2]
HDW (Amplada de la distribució HB)	23.3	g/L	[22.7 - 28.1]
Macròcits	1.1	%	[0.1 - 4.1]
Micròcits	0.3	%	[0.1 - 4.1]
Hematies hipocròmics	0.6	%	[0.1 - 2.8]
Plaquetes	155	10 ⁹ /L	[130 - 400]
Volum plaquetari mig	7.9	fL	[6.2 - 11.0]
PDW (Amplada de la distribució plaquetar)	61.3	%	[40.0 - 90.0]
RECOMPTE DIFERENCIAL AUTOMÀTIC			
Atenció: No vàlid en cas de recompte diferencial leucocitari manual.	.		
Neutròfils	56.0	%	[45.0 - 75.0]
Eosinòfils	6.3/A	%	[< 5.0]
Basòfils	0.2	%	[< 2.0]
Limfòcits	27.0	%	[17.0 - 55.0]
Monòcits	8.6	%	[2.0 - 10.0]
LUC	1.9	%	[< 4.0]
Neutròfils	3.4	10 ⁹ /L	[2.0 - 7.0]
Eosinòfils	0.4	10 ⁹ /L	[< 0.5]
Basòfils	0.0	10 ⁹ /L	[< 0.2]
Limfòcits	1.6	10 ⁹ /L	[0.9 - 4.5]
Monòcits	0.5	10 ⁹ /L	[0.1 - 1.0]
LUC	0.1	10 ⁹ /L	[< 4.0]
ALTRES HEMATIMETRIA			
VSG (Vel. sedimentació globular)	6	mm/h	[1 - 20]
ESTUDI D'HEMOGLOBINES			
Hemoglobina glicada (NGPS/DCCT)	5.7	%	[4.0 - 6.0]
HEMOSTÀSIA GENERAL			
Temps de protrombina (%)	87.3	%	[80.0 - 100.0]
Temps de protrombina (seg)	12.7	seg	[9.9 - 13.6]
Temps de protrombina, rati	1.07		[0.85 - 1.15]
INR	1.07		

Informa alta a l'hospital Clínic de Barcelona:

INFORME COMPLEMENTARIO ALTA / INFORME COMPLEMENTARI ALTA

ANTECEDENTS PATOLÒGICS:

1. LEUCÈMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA DE RISC INTERMIG diagnosticada el 25 de juliol de 2018 amb 46,XY,t(15;17)(q22;q21)[1]/46,XY[17], presència del reordenament PML/RARA en el 66% dels nuclis estudiats i detecció del transcrit bcr-1 mitjançant l'anàlisi de l'ARN per RT-PCR quantitativa (rati PML-RAR/gen control=5,916). Va iniciar tractament específic segons el protocol ATO/ATRA:

* INDUCCIÓ ATO/ATRA (26/07-24/08/18). L'aspirat medul·lar (AMO) de reavaluació (30/8/18) mostrà una remissió completa morfològica amb una malaltia mínima residual (MMR) de 0,002 (0,03% de la càrrega tumoral inicial (CTI)).

- Complicacions durant la inducció:

- a) Síndrome febril sense focus ni aïllament microbiològic
- b) Toxicitat hepàtica per voriconazol.

c) COLONITZACIÓ PER KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE CARBAPENEMASES (KPC) detectada en un frotis rectal de control. Va rebre tractament de descolonització (04-14/08/19) amb la solució oral d'amikacina, colistina i nistatina, resultant en una negativització del darrer frotis rectal (22/03/19).

* CONSOLIDACIÓ-1 amb ATO (10/9/18-14/10/18, suspès del 17-21/9/18) i ATRA (10-24/09/18 i del 8-22/10/18). L'AMO de reavaluació (29/10/18) informà de la remissió completa amb una MMR=0.

- Complicacions:

a) Herpes Zòster cervical dret el 14/9/18 que motivà el tractament amb aciclovir durant 10 dies (els primers 5 dies V. EV. i posteriorment V.O.), així com la suspensió de l'administració del tractament amb ATO durant una setmana. Des de llavors s'ha realitzat profilaxi secundària amb aciclovir durant les consolidacions posteriors.

* CONSOLIDACIÓ-2 amb ATO (12/11-07/12/18) i ATRA (12-26/11/18 i del 10- 24/12/18), sense compliacions immediates. L'AMO de reavaluació (02/01/19) confirmà la remissió completa amb una MMR=0.

* CONSOLIDACIÓ-3 amb ATO (07/01/19-01/02/19) i ATRA (07-21/01/19 i del 04-18/02/19), sense compliacions immediates. L'AMO de reavaluació (26/02/19) confirmà la remissió completa amb una MMR=0.

* CONSOLIDACIÓ-4 amb ATO (04-29/03/19) i ATRA (04-18/03/19 i del 01- 15/04/19), sense compliacions immediates.

- Complicacions:

a) Síndrome febril de focus urinari el 21/3/19 amb aïllament d'un E. faecalis multisensible a l'urinocultiu. Va rebre tractament amb levofloxacina durant 10 dies, segons antibiograma, amb bona evolució.

2. HEPATOPATIA CRÒNICA secundària a HEMOSIDEROSI diagnosticada el 2008 arrel de la troballa d'hiperferritinàmia amb hipertransaminasèmia i esteatosi hepàtica secundària amb estudi genètic d'hemocromatosi sense detectar mutacions i estudi d'autoimmunitat negatiu. Va rebre sagnies terapèutiques.

3. GLAUCOMA.

Observaciones / Observacions

EVOLUCIÓ:

El pacient ha rebut el tractament de consolidació en règim domiciliari amb l'administració endovenosa de l'ATO per part de la Unitat d'Atenció Domiciliària (UAD) d'Hematologia. S'han realitzat controls analítics setmanals amb determinació del perfil hepàtic, renal, ionograma i hemograma, així com controls electrocardiogràfics pre i post administració de l'ATO també de forma setmanal que no han detectat alteracions destacables ni mielotoxicitat. L'alteració hepàtica basal presentada pel pacient no ha contraindicat l'administració d'ATRA a les dosis previstes.

A partir de la primera consolidació es va afegir profilaxi secundària amb aciclovir.

Amb les mesures instaurades el pacient ha completat els quatre cicles de consolidació previstos.

Actualment està pendent de la realització de l'AMO de reavaluació fi de tractament. Si es confirma la remissió morfològica amb MMR negativa, el pacient passarà a realitzar seguiment ambulatori a consultes externes (Dra. Diaz) de forma trimestral.

SEGUIMENT:

- Acudir al Centre d'Extraccions del C/ Còrcega 194 el dia 25 d'abril de 2019 a les 8:30h per a realització d'analítica i mielograma.
- Acudir a l'Hospital de Dia d'Hematologia (escala 6, 3^a planta) el dia 6 de maig per a visita mèdica (Dra. Garrote).

TRACTAMENT:

- Amitriptilina 10 mg nit.
- ATRA comp 10 mg, 4-0-4 dels dies 1-15 d'abril de 2019.
- Carteolol gotes.

NOTA: Cas de confirmar-se la resposta completa queda pendent programar la retirada del PAC.

Primer hemograma realitzat al Consorci Hospitalari de Vic (el pacient tenia símptomes):

HEMATOLOGIA				
HEMATIMETRIA				
HEMOGRAMA				
San-Eritròcits, c	4.30	x10⁶_u/mcL	4.20 - 5.60	
San-Hemoglobina, p	13.2	g/dL	13.0 - 17.0	
San-Hematòcrit, h	38.2	%	39.0 - 51.0	*
(San)Ers-V.C.M., v	88.7	fL	80.0 - 100.0	
(San)Ers-H.C.M., m	30.6	pg	27.0 - 35.0	
(San)Ers-C.H.C.M., g	34.5	g/dL	31.0 - 36.0	
(San)Ers-A.D.E.; c arb	14.4	%	11.0 - 15.0	
San-Plaquetes; c	18	x10³_u/mcL	135 - 450	**
(San) Pqs-V.P.M.; v	7.1	fL	7.5 - 10.5	*
San-Leucòcits, c	0.8	x10³_u/mcL	4.0 - 12.0	**
Fórmula leucocítica:		%		
Comentari Hemograma:	39% segmentats, 56% limfòcits, 2% monòcits, 1% bandes, 1% eosinòfils, 1% blastes. 1 eritroblaste			

Mielograma i bioquímica realitzats al Consorci Hospitalari de Vic un cop obtinguts els resultats de l'hemograma:

HEMATOLOGIA		D/H Emisió: 31/07/18 16:59:26
MIELOGRAMA		
MORFOLOGIA SANG PERIFÈRICA		MIELOGRAMA
Anisopoiuilocitòsi. Puntejat basòfil		
25 elements:		
80% limfòcits, 20% neutròfils. 2 eritroblastes		
Lloc d'extracció:	Estèrnum	
Consistència ossia:	Normal	
Grum:	Normal	
Relació Cel. / Greix:	Cel·lularitat global augmentada amb disminució del greix.	
SÈRIE ERITROBLÀSTICA:		Comentari Sèrie Eritroblàstica:
MOs-Proeritoblasts	(0 - 1) 0 %	En proporció augmentada
MOs-Eritroblastes Basòfils	(0 - 3) 3 %	Presència de signes diseritropoètics : macrocitòsi, nuclis contorns irregulars, mitòsi,...
MOs-Erit. Policromàtics	(0 - 5) 6 %	
MOs-Erit. Ortocromàtics	(18 - 29) 30 %	
Total sèrie eritropoètica:	39 %	
SÈRIE GRANULOPOÈTICA:		Comentari Sèrie Granulopoètica:
MOs-Promielòcits	(2 - 4) 4 %	Es troba en quantitat molt disminuïda.
MOs-Mielòcits	(8 - 16) 5 %	Disminució de la sèrie granulocítica normal amb molt escassos elements madurs
MOs-Metamielòcits	(10 - 25) 2 %	
MOs-Granulòcits (Bandes)	(9 - 20) 2 %	
MOs-Granulòcits (Segmentats)	(6 - 15) 3 %	
Total sèrie granulopoètica:	16 %	
ALTRES:		Comentari Altres sèries:
MOs-Limfòcits	(10 - 20) 1 %	Infiltració per un 44% de cèl·lules blàstiques de tamany mitjà,
MOs-Cèl·lules Plasmàtiques	(1 - 4) 0 %	citoplasma molt granulat amb contorns mal definits en alguns elements, s'observa algun blaste amb bastó d'Auer i un element amb presència d'astelles ;
MOs-Monòcits	(0 - 1) 0 %	presència de nucleols i algun blaste amb núcli partit
MOs-Promonòcits	(0 - 1) 0 %	
MOs-Cèl·lules Blàstiques	(0 - 1) 44 %	
Sèrie Megacariocítica:	En proporció disminuïda	
Impressió Diagnòstica:	AMO marcadament hipercel·lular amb presència de les tres sèries hemopoètiques, marcada disminució de la sèrie granulocítica normal, amb molt escassos elements madurs (bandes i polinuclears) i infiltració per un 44% de cèl·lules blàstiques granulades. -Leucèmia mielòide aguda, probable leucèmia aguda promielocítica.	

BIOQUIMICA	
BIOQUIMICA ESPECIAL	
Altres Proves Especials 1:	IMMUNOFENOTIP BLASTES M.O.
PROVES ESPECIALS	Enviat CDB (Hospital Clínic BCN)
	-Estudi de LMA per citometria de fluxe MO:
	70% de cèl·lules immadures CD34-, HLA-DR-, CD123+, CD45+ dèbil, TdT-, que expressen marcadors mieloides MPO+, CD117+, CD33+, CD13+, CD64+, CD15+/-, CD16-, CD11b-, CD56-, CD9+ sense signes fenotípics de maduració granulocítica terminal, monocítica, eritroide, megacariocítica, basòfila o dendrítica ni coexpressió aberrant de marcadors de línia limfoide.
	Fenotipus compatible amb leucèmia promielocítica aguda.
	Cursat estudi gen de fusió PML-RAR per biologia molecular.