

## **FACTORES DE RIESGO PARA LAS LEUCEMIAS AGUDAS INFANTILES.**

### **RISKS FACTORS FOR CHILDHOOD ACUTE LEUKEMIAS.**

**J.Ferrís i Tortajada, J.Garcia i Castell \*, J.A.Lopéz Andreu\*\*, O.Berbel Tornero\*\*\*.**

**Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. València.**

**\*Servei d'Anatomía Patológica. Hospital de Sagunt. València.**

**\*\*Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. València.**

**\*\*\*Departamento Pediatría. Hospital Infantil La Fe. València.**

**Publicaco en : [An Esp Pediatr 1999;50:439-446.](#)**

**Correspondencia: Dra.Júlia García i Castell  
Servei d'Anatomía Patológica  
Hospital de Sagunt.  
Avda- Ramón y Cajal, s/n  
46520.-Port de Sagunt  
València.**

**Categoría: Artículo Especial.**

## **INTRODUCCIÓN.**

La palabra leucemia designa a un grupo de neoplasias, biológicamente heterogéneas, generadas por alteraciones de los circuitos genéticos que regulan la vida, crecimiento, diferenciación y muerte de las células progenitoras hematopoyéticas (1,2). El clon leucémico aumenta progresivamente en número y suprime el crecimiento de las células hematopoyéticas normales. Los términos leucemia aguda (LA) y crónica se referían originariamente a la duración de la supervivencia pero con la aparición de terapias efectivas han adquirido otro significado. Actualmente la LA implica la proliferación maligna de células inmaduras y la crónica de tipos celulares más diferenciados o maduros (2). La LA según la línea celular afectada se clasifica en linfoide o linfoblástica (LLA) y en mieloide o mieloblástica (LMA) con diferentes características analíticas (morfológicas, citoquímicas, inmunológicas y genéticas) y clínicoevolutivas. Estos caracteres permiten subdividir a estos dos grupos en diversas variedades con implicaciones pronósticas y terapéuticas (3-6).

La LA constituye la variedad de cáncer más frecuente en la infancia (2,5,6). Con una incidencia anual de 4.3 casos / 100.000 niños menores de 14 años comprende casi la tercera parte de todas las enfermedades malignas pediátricas (7). La mayoría (75-80%) corresponden a LLA y el resto a LMA pues las crónicas son muy raras ( $\approx 2\%$ ) (5-7). La mayor incidencia ocurre entre los 2-5 años de edad con un pico máximo a los 4, principalmente por la influencia de la LLA. Respecto al sexo hay un ligero predominio de los varones, con relación 1.4 a 1, con dos excepciones notables: a) en LLA tipo T hay una frecuencia 4 veces mayor en varones, y b) la incidencia en el primer año de vida es mayor en mujeres (1.5 a 1) (5,6).

Las causas de la mayoría de LA es desconocida (1,8,9). En los EE.UU durante las dos últimas décadas se ha observado un incremento de un 20% en

su incidencia (7,9). Numerosos trabajos epidemiológicos han evidenciado diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de estas neoplasias, que han permitido formular algunas hipótesis etiopatogénicas (1,5,6,9-12). Actualmente diversos investigadores creen que la causa principal de la LLA podría ser una o más mutaciones espontáneas (2,4,8,10,11). Las células diana de la LLA (células linfoidéas precursoras) presentan un índice elevado de proliferación con mayor propensión a los reordenamientos de genes durante el primer lustro de vida, siendo durante este periodo más susceptibles a los agentes mutagénicos (1,9,10,12). La combinación de mutaciones escalonadas que afectan de manera espontánea a genes reguladores claves en una población celular sometida a una elevada tensión proliferativa podrían ser lo suficientemente frecuentes para justificar la mayor parte de las LLA infantiles (9-12). En la presente revisión queremos comentar y divulgar entre los pediatras los principales factores de riesgo que hipotéticamente contribuyen al desarrollo de las LA pediátricas.

### **FACTORES GENÉTICOS.**

Algunos síndromes genéticos se asocian a un mayor riesgo de LA (Tabla I) (2,11-18). El más frecuente es el síndrome de Down que se asocia a un riesgo 10 a 30 veces superior al normal de desarrollar ambos tipos de LA e incluso llega a ser de 600 veces para la variedad de LMA-M7 en menores de 3 años de edad (13,14). No está suficientemente aclarado porqué los niños con trisomía 21 presentan este riesgo incrementado. Recientemente un gen (AML-1) asociado a ciertos tipos de LMA ha sido identificado en el cromosoma 21 (q22), región que se cree responsable del fenotipo característico del síndrome (15).

Un grupo, menos frecuente, de enfermedades genéticas autosómicas recesivas que se asocian con un aumento de la fragilidad cromosómica y con predisposición a desarrollar LA son la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Bloom y la anemia de Fanconi (16,18). La ataxia-telangiectasia esta

caracterizada por ataxia cerebelar progresiva, generalmente manifestada durante el primer año de edad, telangiectásias oculo-cutáneas, apareciendo inicialmente entre los 3-5 años, inmunodeficiencia y mayor susceptibilidad neoplásica. En los pacientes preadolcentes predominan la LLA y los linfomas y en épocas posteriores también desarrollan cánceres epiteliales. Los linfocitos y las células leucémicas de estos pacientes presentan habitualmente mutaciones genéticas que afectan a los cromosomas 7 (p13-p14), 7 (p32-q35) y 14 (q11), áreas de localización de los genes de los receptores  $\gamma$ ,  $\beta$ , y  $\alpha$  /  $\lambda$  en las células T y al cromosoma 14 (q32) donde se localiza el gen de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas de las células B (16). La inmunodeficiencia de esta enfermedad teóricamente también puede incrementar per sé el riesgo neoplásico, por la alteración del sistema de vigilancia inmunológica. El síndrome de Bloom caracterizado por eritema telangiectásico facial fotosensible, retraso de crecimiento, inmunodeficiencia y predisposición a desarrollar LMA y LLA como consecuencia de alteraciones en la replicación del DNA por déficit en la actividad "DNA ligasa" sin haberse encontrado ninguna mutación específica (18). La anemia de Fanconi se caracteriza por pancitopenia progresiva, alteraciones esqueléticas y un incremento de la incidencia de LMA. Las células hematopoyéticas de estos pacientes demuestran aberraciones cromosómicas espontáneas debidas al aumento de su fragilidad y al déficit en la reparación del DNA, desarrollando síndromes preleucémicos con hipoplásias medulares (18).

Globalmente los síndromes genéticos expuestos en la Tabla I son los responsables de una pequeña pero significativa proporción de las LA ( $\approx$  5%) (18).

### **FACTORES FAMILIARES.**

Se han descrito numerosos casos de familias con dos o más miembros, con parentesco de primer y segundo grado, con leucemias (2,9,11,12,19). En estudios epidemiológicos de grandes series de pacientes con leucemia entre el 5-10% han tenido familiares afectados de enfermedades preneoplásicas

hematológicas y de leucemias mientras que entre la población sana solo el 1-2% presentan familiares con dichos antecedentes (9). Los agregados familiares pueden ser debidos a factores hereditarios, agentes medio ambientales comunes o al azar, aunque la combinación de todos ellos también debe ser valorada (9,11).

En los casos familiares hay mayor prevalencia de anormalidades cromosómicas adquiridas en los blastos leucémicos, siendo más frecuentes aunque no restrictivas en determinados subtipos morfológicos (11,19). Los más importantes afectan a las siguientes translocaciones: t (4;11) (q21-q23) con implicación del gen MLL en menores de 1 año de edad con LLA y LMA; la t (8;21) (q22-q22) en LMA-M2; la t (15;17) (q22-q21) en LMA-M3; la t (12;21) (p12-q22) implicando al gen TEL en pre-B LLA y la t (1;19) (q23-p13) en LLA hiperleucocitarias. En total se han documentado cerca de medio centenar de translocaciones cromosómicas con identificación de los genes implicados y de sus productos protéicos de transcripción, remitiendo a los lectores interesados a la bibliografía específica (4,20-23).

Los hermanos y gemelos heterocigóticos de un enfermo leucémico tienen un riesgo 2 a 4 veces mayor de desarrollar una LA durante la primera década de vida (2). En gemelos homocigóticos la probabilidad de desarrollar la enfermedad el otro hermano es el 20-25% y casi llega al 100% cuando el primer gemelo se diagnostica antes del primer año de vida (9,11). El riesgo va disminuyendo a medida que aumenta la edad de presentación, siendo similar al resto de los hermanos después de los 7 años. Habitualmente el segundo gemelo desarrolla la leucemia a los pocos meses del primero. El desarrollo de leucemia casi simultáneo en lactantes homocigóticos se intenta explicar por: a) alteración precigótica común; b) acontecimiento intrauterino compartido; y c) metástasis trasplacentaria de un gemelo al otro. Estudios citogenéticos y moleculares recientes han demostrado de forma inequívoca que la aparición de LA en estos casos es a través del último mecanismo comentado (5,24).

### **PESO AL NACIMIENTO.**

De los diversos trabajos que han analizado este parámetro la gran mayoría ha encontrado un riesgo dos veces superior al normal de desarrollar LA en niños con un alto peso al nacimiento y un riesgo menor de sufrir esta enfermedad entre los de bajo peso al nacimiento (25-27). Las asociaciones estadísticamente significativas con alto peso normalmente han sido observadas en niños diagnosticados en los primeros años de vida (27). Diversas teorías relacionadas con el metabolismo energético y hormonal han intentado explicar estos hallazgos pero hasta el momento actual se desconoce el mecanismo que explique convincentemente esta relación (25,27).

### **PERDIDA FETAL.**

Al menos cinco trabajos han investigado la relación entre neoplasias hematológicas pediátricas y la historia materna de abortos espontáneos (26-30). En cuatro de ellos se encuentra un riesgo incrementado de LLA y LMA que llega a ser de 25 veces el esperado cuando existen más de dos abortos previos (27-30). El antecedente materno de pérdida fetal sugiere una misma exposición preconcepcional y/o transplacentaria o un defecto genético hereditario que pueda producir efectos variables en el feto, desde la no viabilidad hasta la LA. Esta atractiva hipótesis precisa ser validada en estudios posteriores (12,30).

### **RADIACIONES IONIZANTES.**

La radiación ionizante constituye el agente cancerígeno mejor documentado (31-33). La relación causa-efecto muchas veces no es lineal sino que depende de diversos factores (intensidad, fuente de la radiación, dosis total recibida, duración temporal de la exposición, edad de la población, diferente susceptibilidad individual, etc) algunos de ellos no conocidos, que explican los resultados ocasionalmente contradictorios publicados (32). Los datos obtenidos en animales de experimentación o accidentalmente expuestos no se

pueden extrapolar a los humanos y por razones obvias no se han podido aclarar las dudas planteadas en determinados hallazgos epidemiológicos (31).

La exposición preconcepcional ocupacional e incluso con fines sanitarios de los padres se ha asociado a un riesgo mayor de desarrollar LA en sus descendientes (34). Los exámenes radiológicos a las mujeres embarazadas (dosis menores 10 Rads) incrementa hasta el 50% la probabilidad de LLA y LMA en sus hijos expuestos, estando el riesgo directamente relacionado con el número de exámenes realizados (31). El riesgo poblacional total es muy pequeño debido al número extremadamente bajo de mujeres expuestas. Contrariamente a lo esperado la radiación intraútero a dosis mayores (supervivientes de las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki) no se acompañó de un incremento significativo de LA en sus hijos. Los niños y los adultos japoneses si que desarrollaron un aumento importante de LA durante los cinco años siguientes (32,34).

El periodo de tiempo transcurrido desde el accidente nuclear de Chernobyl es insuficiente para valorar los efectos oncogénicos (33,34). Resultados preliminares indican una mayor incidencia de tumores sólidos, especialmente tiroideos y del sistema nervioso central entre la población que estuvo más expuesta (32). Recientemente se ha publicado un incremento de LA infantiles en el norte de Grecia, zona afectada por dosis moderada de radiación (35). Así mismo otro fallo nuclear soviético ocurrido en Chelyabinsk en 1957 con contaminación importante del rio Techa originó un aumento significativo de LA y otros cánceres entre la población ribereña durante los años posteriores (32). La relación entre residencias próximas a centrales nucleares y el mayor riesgo de LA ha sido positiva en diversos trabajos y nula en otros (33).

Otra fuente de radiación ionizante a dosis bajas es la generada por los materiales radiactivos de la corteza terrestre, la radiación cósmica y la atmosférica secundaria a los accidentes nucleares y ensayos militares. Cada persona recibe a nivel del mar una dosis media anual de  $\approx 110$  milirems y se calcula que contribuye al 5% del total de las LA (36).

Los supervivientes de cánceres, niños y adultos, que han sido sometidos a radioterapia previa, presentan un mayor riesgo de desarrollar LA secundaria, hallazgo similar al encontrado en pacientes no tumorales (tinea capitis, hipertrofias adenoidea y tímicas, espondilitis, etc) que recibieron tratamiento con radiaciones ionizantes a menores dosis (9,11).

### **RADIACIONES NO - IONIZANTES.**

El primer trabajo que asoció la radiación electromagnética de baja frecuencia con neoplasias fué con LA infantil en 1979 (37). Posteriormente diversos autores han encontrado un mayor riesgo de LA, linfomas y tumores del sistema nervioso central y otros nó, debido en parte a las dificultades metodológicas e interpretativas de los trabajos epidemiológicos (38). La exposición intraútero a dichas radiaciones también ha sido relacionado con un riesgo mayor de LA infantiles (39). Actualmente se están realizando estudios prospectivos que aportaran datos más concluyentes (40).

### **EXPOSICION A PRODUCTOS QUÍMICOS.**

La exposición ocupacional (principalmente industrias relacionadas con el caucho, benzeno y otros hidrocarburos policíclicos, pesticidas, sustancias agroquímicas y metales pesados) e incluso doméstica a solventes y pesticidas de los padres se ha asociado a un mayor riesgo de LLA y LMA entre sus descendientes (19,41,42). La relación más evidente ha sido entre pesticidas y los subtipos M4 y M5 de LMA en niños pequeños (42). También la exposición ambiental doméstica postnatal a pesticidas incrementa el riesgo de LMA y LLA durante la época pediátrica (19,43).

Al menos tres trabajos han encontrado una asociación positiva de desarrollar LMA en los primeros años de vida y el abuso materno de alcohol durante el embarazo (44-46). El más reciente encuentra una relación significativa dosis-



respuesta con los subtipos M1 y M2, además de un moderado incremento de LLA (46).

La asociación de tabaquismo preconcepcional y gestacional en los progenitores y el aumento de LA infantiles ha sido sugerido por algunos autores, pero los datos aportados són menos convincentes que los encontrados entre la población adulta (47).

### **DROGAS QUIMIOTERÁPICAS.**

Muchas drogas quimioterápicas usadas para tratar enfermedades malignas e incluso no malignas (inmunoinflamatorias) són genotóxicas (48,49). Inducen alteraciones y mutaciones del DNA que conllevan al desarrollo de diversas neoplasias secundarias. Entre ellas destacan por su frecuencia las LA con un predominio notable de LMA. El riesgo afecta al 5-20 % de los supervivientes, trás un periodo variable de latencia, dependiendo de las drogas usadas, su esquema de administración y de la duración del tratamiento. La radioterapia aún incrementa dicho riesgo y algunos trabajos implican ambas terapias (quimioterapia más radioterapia) para originar dos tipos diferentes de LA secundaria. Las patologías pediátricas primarias más afectadas son LLA, linfoma no-Hodgkin y la enfermedad de Hodgkin (48-50).

Cronológicamente, los agentes alquilantes fueron las primeras drogas asociadas con LMA. El periodo de latencia oscila entre 1 a 20 años con un predominio alrededor de los 5, estando la mayoría de los casos precedido de una fase mielodisplásica. Las células blásticas presentan, habitualmente, alteraciones cromosómicas observadas en LMA de adultos sin antecedentes patológicos previos (especialmente 5q- y monosomía 7). En base a esta observación se ha formulado la hipótesis que sugiere que al menos una proporción de casos adultos de LMA con 5q- o monosomía 7 pueden ser causadas por la exposición inadvertida u ocupacional a agentes alquilantes (49,51).

Posteriormente las epipodofilotoxinas, especialmente etoposido (VP-16) y tenipósido (VM-26), se han asociado incluso con mayor evidencia al desarrollo de LMA con translocaciones cromosómicas balanceadas específicas (52). Estas dos drogas se han utilizado como terapia intensiva en LLA de alto riesgo, linfoma no-Hodgkin, neuroblastoma y tumores de células germinales en niños y en carcinoma broncopulmonares en adultos. El impacto leucemógeno de estos fármacos depende de la dosis, esquema periódico de administración y otros tratamientos adicionales. El periodo de latencia es breve, entre 1 y 3 años y una elevada proporción de LMA son de subtipos M4 y M5 con alteraciones cromosómicas 11 (q23) afectando a reordenamientos del gen MLL (48,52). La misma anomalía genética se observa en LMA asociada a antraciclinas (daunoblastina y doxorubicina), siendo también frecuentes otras alteraciones que afectan al cromosoma 21 (q22). La genotoxicidad de las antraciclinas se potencia con el uso de las drogas alquilantes y epipodofilotoxinas. El mecanismo de acción de las epipodofilotoxinas y de las antraciclinas es similar, siendo inhibidoras de la DNA topoisomerasa II (enzima catalizador de la abertura y repliegado correcto de la estructura molecular del ADN, evitando el enredo helicoidal de las bandas de ADN durante su replicación) (53).

### **OTRAS SUSTANCIAS INHIBIDORAS DE LA ADN TOPOISOMERASA II.**

La reciente aplicación de las técnicas moleculares en las LA (Southern blot, RT-PCR, FISH) han revelado que el 85% de las LLA y el 70% de las LMA en niños menores de 2 años, presentan las mismas anomalías del gen MLL que las encontradas en LMA secundaria a las drogas quimioterápicas inhibidoras de la ADN topoisomerasa II (12,21,22,54). La alta frecuencia de reordenamientos del gen MLL en los lactantes con LA y su hallazgo en casos de gemelos monocigóticos ha sugerido la hipótesis de la adquisición intraútero (24,54). Así pues la exposición fetal transplacentaria a carcinógenos sería probablemente un factor causal de las LA infantiles. Concretamente la exposición materna gestacional de sustancias que similarmente a las

epipodofilotoxinas y antraciclina inhiban la función de la ADN topoisomerasa II puede ser crítica en el desarrollo de LA en la infancia (12,19). Los compuestos naturales y sintéticos conocidos actualmente y dotados de esta propiedad están reflejados en la tabla II, con la paradoja que algunos de ellos (flavonoides) están catalogados con acciones beneficiosas anticancerosas (12,19,54,55). Un estudio epidemiológico reciente ha encontrado un mayor riesgo de LMA entre hijos de madres que consumían grandes cantidades de alimentos ricos en inhibidores de la ADN topoisomerasa II (55).

### **INFECCIONES VÍRICAS.**

Las descripciones ocasionales de los denominados agrupamientos leucémicos (mayor número de casos de LLA que los esperados en una zona geográfica concreta y durante un determinado período de tiempo) sugieren la hipótesis de que los agentes infecciosos desempeñen un papel importante en la leucemogénesis humana (11,56,57). La teoría infecciosa de la LA, especialmente la pediátrica, es tan antigua como el reconocimiento de estas enfermedades, pero al demostrarse su falta de contagiosidad fué perdiendo adeptos (11). Debemos recordar que esta última característica no excluye la posibilidad de que los virus intervengan en la etiopatogenia de estas neoplasias. Un trabajo reciente analizaba los agrupamientos leucémicos ocurridos en Inglaterra y encontraba que todos ellos ocurrían después de migraciones poblacionales (58). Explicaba las miniepidemias de LLA infantil por la falta de inmunidad pasiva, transplacentaria y por la lactancia materna, a los microorganismos prevalentes en las poblaciones inmigrada y autóctona. Encuentra que el cruce poblacional ocasiona un riesgo doble del normal de padecer LLA infantil en los años posteriores (57,58).

La posibilidad de provocar LA en animales de experimentación con distintos tipos de retrovirus, estimuló la búsqueda de virus similares en el hombre (9,59). En 1981 se identificó el primer retrovirus leucemógeno humano, denominándose HTLV-I (Human T cell Leukemia Virus - type I). Endémico del Sudeste Asiático, África y América Central es el agente etiológico de la

leucemia-linfoma de células T inmunofenotipo CD4+ de los adultos. Posteriormente otro retrovirus, el HTLV-II se ha asociado con tricoleucémias, micosis fungoide y leucemia linfoide crónica en la población adulta. Hasta el momento todos los intentos efectuados para demostrar la participación de los retrovirus en las LLA infantiles han sido infructuosos (9).

La relación entre el virus de Epstein-Barr con el linfoma de Burkitt y el subtipo L3 de las LLA, así como la mayor incidencia de LLA infantiles entre los 2-5 años de edad, sugieren que las infecciones víricas probablemente predisponen al desarrollo de estas neoplasias hematológicas (5,11,12,60,61). Curiosamente el pico de edad, entre los 2-5 años, no se observa en los países subdesarrollados y en los más avanzados se ha manifestado en épocas diferentes relacionándose en los períodos de industrialización (Inglaterra a partir de 1920, EE.UU en 1940 y Japón en 1960) (60). Se ha sugerido un modelo para la leucemogénesis, similar al propuesto por A.G.Knudson de la doble mutación para explicar el origen de los tumores embrionarios, en el cual se necesitarían dos alteraciones genéticas distintas, una iniciacional y otra promocional para el desarrollo de las LA (60,62,63). Las dos mutaciones espontáneas ocurrirían en los periodos de máximo estrés proliferativo de las células linfóides afectando a los genes reguladores de su crecimiento y su diferenciación. Los dos periodos más críticos corresponden al segundo trimestre de embarazo, cuando las células fetales B inmaduras se dividen más rápidamente, y durante el segundo y tercer año de vida que al desaparecer la inmunidad pasiva materna y entrar en contacto con la mayoría de los virus, se desencadenen proliferaciones masivas de las poblaciones linfocitarias. La inmunidad pasiva adquirida transplacentariamente y por la leche materna es transitoria pero su acción moduladora sobre el inmaduro sistema inmune neonatal es capaz de condicionar a largo plazo algunas respuestas posteriores a determinados estímulos antigénicos (64). La primera mutación probablemente ocurriría intraútero, siendo responsable además de los virus cualquier otro agente físico o químico pues la estimulación linfocitaria es independiente de los estímulos antigénicos, estando condicionada y regulada genéticamente a través del proceso global de la embriogénesis (63). La

segunda mutación sucedería durante el segundo y tercer año de vida, siendo desencadenada por las infecciones víricas que son los principales estimuladores mitogénicos linfocitarios y tras un breve pero variable periodo de latencia se desarrollarían las leucemias entre los 2-5 años de edad. Recientemente se ha publicado la asociación entre la variedad común de la LLA con ciertos tipo de complejos mayores de histocompatibilidad, especialmente el haplotipo HLA DQ. Estos niños reaccionarían anormalmente a las viriasis con mayor riesgo de desarrollar LLA (18).

### **FACTORES INMUNOLÓGICOS.**

La hipótesis etiopatogénica de la importancia del sistema de vigilancia inmunológica en el desarrollo del cancer esta basado en el concepto de que las mutaciones genéticas de las células neoplásicas originen un fenotipo antigénico anormal (65,66). Estas células en sus fases iniciales son detectadas y eliminadas por un sistema inmune sano, mientras que el fallo de ese proceso permite su progresión. Los estudios prospectivos necesarios para confirmar esta hipótesis no se han podido realizar porque los tests inmunológicos son demasiado laboriosos, costosos y complejos para realizarse de forma secuencial a un grupo necesariamente numeroso de personas normales. Los resultados epidemiológicos en pacientes con alteraciones de la función inmune han aportado validez científica a esta hipótesis (66,67).

Convincentemente se ha demostrado un mayor riesgo de neoplasias sólidas con predominio de linfomas con inmunofenotipo B maduro entre los enfermos con inmunodeficiencias (síndromes de inmunodeficiencia congénita, post-transplantados, terapias inmunosupresoras sin trasplantes y SIDA) (66,67). Solamente en el primer grupo se observa el desarrollo del LA y de los 70 síndromes reconocidos únicamente entre los expuestos en la tabla I. Así pues la contribución de la inmunodeficiencia en la leucemogénesis es poco significativa (68).

### **OTROS FACTORES.**

Algunos trabajos, menos contrastados han encontrado asociaciones con los siguientes factores: infección por mycoplasma pneumoniae (69), consumo materno gestacional de marihuana con LMA (12); edad materna mayor de 35 años, previamente ajustado para el síndrome de Down, con LLA y LMA (12); uso infantil de cloramfenicol con LMA (12); consumo excesivo de “perritos calientes” con LLA y LMA (70); y un menor riesgo por el consumo de aceite de hígado de bacalao (26). Se necesitan estudios más amplios y rigurosos para establecer con mayor exactitud los riesgos asociados a estos factores, especialmente con la dieta materna e infantil (11,19).

### **CONSIDERACIONES FINALES.**

Basados en los factores de riesgo comentados, se han formulado hipótesis etiopatogénicas con suficiente rigor científico para explicar el origen de un reducido número de pacientes con LA, pero actualmente las causas de la mayoría de los casos son desconocidas (1,11,12,19,60). Se están realizando, al menos, dos extensos trabajos epidemiológicos con análisis moleculares (Children’s Cancer Group en EE.UU y United Kingdom Acute Leukaemia en Gran Bretaña ) que aportarán datos para un mejor conocimiento de los mecanismos etiológicos y poder desarrollar una prevención eficaz (71,72). El estudio británico está diseñado para analizar la relación causal de la LA infantil con los siguientes factores: exposición intraútero o postnatal a radiaciones ionizantes; respuestas anormales a infecciones víricas; exposición pre y postnatal a radiaciones electromagnéticas de baja frecuencia; exposición espermática a químicos ocupacionales y a radiaciones; y exposición intraútero y postnatal a compuestos químicos (73).

### **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Greaves MF. The new biology of leukemia. En: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, eds. Leukemia. 6ª edición. Philadelphia: WB Saunders, 1996:34-45.

2. Pui CH. Leucemias infantiles. En: Murphy GP, Laurence Jr W, Lenhard Jr RE, eds. *Oncología Clínica. Manual de la American Cancer Society*. 2ª edición. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 1996: 561-586.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the Classification of the acute leukaemias: French-American-British (FAB) Cooperative Group. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-458.
4. Rubnitz JE, Look AT. Molecular Genetics of childhood leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 1-11.
5. Margolin JF, Poplack DG, Acute lymphoblastic leukemia. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 2ª edición. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 409-462.
6. Golub TR, Weinstein HJ, Grier HE. Acute myelogenous leukemia. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practices of Pediatric Oncology*. 2ª edición. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 463-482.
7. Kosary CL, Gloeckler-Ries LA, Miller BA, Hankey BF, Harras A, Edwards BK, editors. *SEER cancer statistics review, 1973-1992. Tables and graphs*. National Cancer Institute. NIH Publ No 96-2789. Bethesda: National Institutes of Health, 1996.
8. Gaynon PS. Acute leukemia in children. *Curr Opin Hematol* 1995; 2: 240-246.
9. Harras A, Edwards BK, Blot WS, Gloeckler-Ries LA, editors. *Cancer. Rates and Risk*. National Institutes of Health. National Cancer Institute. NIH Publ No 96-691. Bethesda: National Cancer Institute, 1996.
10. Mauer AM. Adult and childhood acute lymphocytic leukemia: are they different diseases ?. *Am J Hematol* 1993; 42: 127-131.
11. Cartwright RA, Staines A. Acute leukaemias. En: Fleming AF, ed. *Epidemiology of Haematological Disease*. 1ª edición. London: Bailliere Tindell, 1992: 45-60.
12. Ross JA, Davies SM, Potter JD, et al. Epidemiology of childhood leukemia with a focus on infants. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 243-272.
13. Robison LL, Neglia JP. Epidemiology of Down syndrome and childhood acute leukemia. *Prof Clin Biol Res* 1987; 246: 19-32.

14. Zipursky A, Thorner P, Harven ED, et al. Myelodysplasia and acute megakaryoblastic leukemia in Down's syndrome. *Leuk Res* 1994; 18: 163-171.
15. Sacchi N. Down syndrome and chromosome 21 abnormalities in leukaemia. *Bailliere's Clin Haematol* 1992; 5: 815-831.
16. Hoecht F, Hoecht BK. Cancer in ataxia-telangiectasia patients. *Cancer Genet Cytogenet* 1990; 46: 9-19.
17. Linet MS, Devesa SS. Descriptive epidemiology of childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1991; 63: 424-429.
18. Taylor GM, Birch JM. The hereditary basis of human leukemia. En: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, eds. *Leukemia*. 6ª edición. Philadelphia: WB Saunders 1996: 210-245.
19. Sandler DP, Ross JA. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol* 1997; 24: 3-16.
20. Rubnitz JE, Pui CH. Recent advances in the biology and treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol* 1997; 4: 233-241.
21. Thandla S, Aplan PD. Molecular biology of acute lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 1997; 24: 45-56.
22. Martinez Climent JA. Molecular cytogenetics of childhood hematological malignancies. *Leukemia* 1997; 11: 1999-2021.
23. Caligiuri MA, Strout MP, Gilliland DG. Molecular biology of acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 1997; 24: 32-44.
24. Ford AM, Bridge SA, Cabrera ME, et al. In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukemias. *Nature* 1993; 363: 358-360.
25. Daling JR, Starzy KP, Olshan AF, et al. Birthweight and the incidence of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72: 1039-1041.
26. Shu XO, Gao YT, Brinton LA, et al. A population based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. *Cancer* 1988; 62: 635-644.
27. Kaye SA, Robison LL, Smithson WA, et al. Maternal reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1991; 68:1351-1355.
28. Gibson RW, Bross IDJ, Graham S. Leukemia in children exposed to multiple risk factors. *N Engl J Med* 1968; 279: 906-909.



29. Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, Vanderbrouke. Are maternal fertility problems related to childhood leukemia ?. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 555-559.
30. Yeazel MW, Buckley JD, Woods WG, Ruccione K, Robison LL. History of maternal fetal loss and increased risk of childhood acute leukemia at an early age. A report from the Children´s Cancer Group. *Cancer* 1995; 75: 1718-1727.
31. Cardis E, Carpenter L, Gilbert E, Howe G, Woodward A, eds. *Human Cancer Risk due to low-level Ionizing Radiation*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. JAR C Sci Publ No 133,1995.
32. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. *Sources and Effects of Ionizing Radiation*. New York: United Nations. Publ E 94-IX-11, 1994.
33. Doll RS. Hazards of ionizing radiation: 100 years of observations on man. *Br J Cancer* 1995; 72: 1339-1349.
34. Boice JDJ, Inskip FD. Radiation induced leukemia. En: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, eds. *Leukemia*. 6ª edición. Philadelphia: WB Sanders, 1996: 195-209.
35. Petridou E, Trichopoulos D, Dessypris E, et al. Infant leukaemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl. *Nature* 1996; 382: 352-353.
36. Darby SC, Weiss HA. Human studies in radiation leukaemogenesis. En: Hendry JH, Lord BI, eds. *Radiation toxicology: bone marrow and leukaemia*. 1ª edición. London: Taylor & Francis, 1995: 337-353.
37. Wertheimer N, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 273-284.
38. Ferris Tortajada J, Garcia Castell J, Lopez Andreu JA. Radiaciones electromagnéticas y cancer. Conceptos básicos. *Rev Esp Pediatr* 1998; 54: 37-46.
39. Infante-Rivard C, Mur P, Armstrong B, Alvarez-Dardet C, Bolumar F. Acute lymphoblastic leukemia among Spanish Children´s and mother´s occupation: a case-control study. *J Epidemiol Comm Health* 1991; 45: 11-15.
40. Mc Gregor A. Who investigates electromagnetic fields. *Lancet* 1996; 347: 605.
41. Bhatia S, Neglia JP. Epidemiology of childhood acute myelogenous leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 94-100.

42. Buckley JD, Robison LL, Swotinski R, et al. Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: a report from the Children's Cancer Study Group. *Cancer Res* 1989; 49: 4030-4037.
43. Leiss JK, Savitz DA. Home pesticide use and childhood cancer: a case-control study. *Am J Pub Health* 1995; 85: 249-252.
44. Severson RK, Buckley JD, Woods WG, Benjamin D, Robison LL. Cigarette smoking and alcohol consumption by parents of children with acute myeloid leukemia: an analysis within morphologic subgroups. A report from the Children's Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 433-439.
45. Van-Dujin CM, Steensel-Moll HA, Loebergh JWW. Risk factors for childhood acute non-lymphocytic leukemia. An association with maternal alcohol consumption during pregnancy ?. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 457-460.
46. Shu XO, Ross JA, Reaman GH, et al. Are parental alcohol consumption and cigarette smoking associated with risk of infant leukemia?. A report from the Children's Cancer Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 24-31.
47. Ferris Tortajada J, Lopez Andreu JA, Garcia Castell J, Perez Tarazona S, Cortell Aznar I. Enfermedades pediátricas asociadas al tabaquismo pasivo. *An Esp Pediatr* 1998 (en prensa).
48. Smith MA, Mc Caffrey RP, Karp JE. The secondary leukemias: challenger and research. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 407-418.
49. Grünwald H, Rosner F. Chemicals and leukemia. En: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, eds. *Leukemia*. 6ª edición. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 179-194.
50. Pedersen-Bjergaard J, Rouvley JD. The balanced and the unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation. *Blood* 1994; 83: 2780-2786.
51. Tucker MA, Meadows AT, Boice Jr JD. Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 459-463.

52. Pui CH, Behm FG, Raimondi SC, et al. Secondary acute myeloid leukemia in children treated for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 1989; 321: 136-142.
53. Wang JC. DNA topoisomerases. *Annu Rev Biochem* 1996; 329: 909-914.
54. Ross JA, Potter JD, Robison LL. Infant leukemia, topoisomerase II inhibitors, and the MLL gene. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1678-1680.
55. Ross JA, Potter JD, Reaman GH, Pendergrass TW, Robison LL. Maternal exposure to potential inhibitors of DNA topoisomerase II and infant leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 581-590.
56. Greaves MF, Alexander FE. An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood?. *Leukemia* 1993; 7: 349-360.
57. Alexander FE, Chan LC, Lam TH, et al. Clustering of childhood leukaemia in Hong-Kong: association with the childhood peak of common acute lymphoblastic leukaemia and with population mixing. *Br J Cancer* 1997; 75: 457-463.
58. Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1995; 71: 1-5.
59. Ferris Tortajada J, Garcia Castell J, Lopez Andreu JA. Virus oncógenos. La prevención pediátrica ( Parte II ). *Rev Esp Pediatr* 1996; 52: 446-452.
60. Greaves MF. Speculations on the cause of the childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1988; 2: 120-124.
61. Smith MA. Considerations on a possible viral etiology for B-precursor acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Immunother* 1997; 20: 89-100.
62. Little MP, Unirhead CR, Stiker CA. Modeling lymphocytic leukaemia incidence in England and Wales using generalizations of the two-mutation model of carcinogenesis of Moolgarkar, Venzon and Knudson. *Stat Med* 1996; 15: 1003-1022.
63. Smith MA, Chen T, Simon R. Age specific incidence of acute lymphoblastic leukemia in U.S children: in utero imitation model. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1542-1544.

64. Barrios C, Brawand P, Berney M, Brandt C, Lambert PH, Siegrist CA. Neonatal and early life immune responses to various forms of vaccine antigens qualitatively differ from adult responses: predominance of a Th 2- biased pattern which persists after adult boosting. *Eur J Immunol* 1996; 26: 1489-1496.
65. Bast Jr RC, Mills GB, Gibson S, Boyer CM. Tumor immunology. En: Holland JF, Bast Jr RC, Morton DL, Frei III E, Kufe DW, Weichselbaum RR, eds. *Cancer Medicine*. 4ª edición. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 207-242.
66. Kinlen LJ. Immunology factors, including AIDS. En: Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. 2ª edición. New York: Oxford Univ Press, 1996: 532-545.
67. Filipovich AH, Heinitz KJ, Robison LL, Frizzera G. The immunodeficiency cancer registry: a research resource. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987; 9: 183-184.
68. Harris EL. Interactions between nature and nurture. En: Greenwald P, Kramer BS, Weed DL, eds. *Cancer prevention and control*. 1ª edición. New York: Marcel Dekker Inc, 1995: 181-194.
69. Alexander FE. Is Mycoplasma Pneumoniae associated with childhood acute lymphoblastic leukemia ?. *Cancer Cases Control* 1997; 8: 803-811.
70. Peters JM, Preston-Martin S, London SJ. Processed meats and risk of childhood leukemia ( California, USA ). *Cancer Cases Control* 1994; 5: 195-202.
71. Robison LL, Buckley JD, Bunin G. Assessment of environmental and genetic factors in the etiology of childhood cancers: the Children's Cancer Group epidemiology program. *Env Health Perspectives* 1995; 103: 111-116.
72. Reynolds T. Research hints for elusive environmental causes of leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 90-92.

**TABLA I. Síndromes congénitos asociados con un mayor riesgo de LA (2,11-18).**

---

ENFERMEDAD	TIPO DE LEUCEMIA
Síndrome de Down .....	LLA, LMA
Anemia de Fanconi .....	LMA
Ataxia - telangiectasia .....	LLA
Síndrome de Bloom .....	LLA, LMA

Neurofibromatosis .....	LMA, LMC juvenil
Síndrome de Wiskott-Aldrich .....	LMA
Agammaglobulinemia congénita ligada al cromosoma X .....	LLA
Deficiencia de Ig A .....	LLA
Síndrome de Kostmann .....	LMA
Inmunodeficiencia variable .....	LLA, LMA
Síndrome de Shwachman-Diamond .....	LLA, LMA
Síndrome de Klinefelter .....	LMA
Síndrome trisomía G .....	LLA, LMA

LA: leucemia aguda  
 LLA: leucemia linfoblástica aguda  
 LMA: leucemia mieloide aguda  
 LMC: leucemia mieloide crónica  
 Ig: inmunoglobulina

**TABLA II. Compuestos químicos, naturales y sintéticos, inhibidores de la ADN topoisomerasa II (12,19,54,55).**

A - Drogas antineoplásicas.

- 1) Epipodofilotoxinas
  - Teniposido (VM-26)
  - Etoposido (VP-16)
- 2) Acridinas
  - Amsacrina

- 3) Antraciclinas
  - Daunoblastina
  - Doxorubicina

- 4) Bis-piperazinedionas
  - Razoxane ICRF 193

#### B - Quinolonas

- 1) Acido nalidíxico
- 2) Acido oxonílico
- 3) Ciprofloxacino

#### C - Flavonoides.

- 1) Quercitina ( frutas y vegetales )
- 2) Acido elláxico ( frutas )
- 3) Genisteína ( planta y semilla de soja )
- 4) Sho-saiko-to ( hierbas medicinales orientales )

#### D - Otros compuestos.

- 1) Cafeina
  - 2) Thiram ( fungicida agrícola )
  - 3) Estrógenos sintéticos
  - 4) Derivados fenólicos del benceno
-