



11227
125

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

**FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

***Amaurosis Bilateral por Infiltración de
leucemia Mieloblástica aguda M2, no
hiperleucocitaria.***

**ARTÍCULO LIBRE PUBLICADO DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
Dr. Martín de Jesús Sánchez Zúñiga.**

**ASESOR:
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO:
DR. CESAR RIVERA BENITEZ.**



MEXICO D. F.

MAYO 2003

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo de posgrado.
NOMBRE: Martín de Jesús Sánchez Zúñiga
FECHA: 10 de Septiembre 2003
FIRMA: [Signature]

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

**FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

***Amaurosis Bilateral por Infiltración de
leucemia Mieloblástica aguda M2, no
hiperleucocitaria.***

**ARTÍCULO LIBRE PUBLICADO DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
Dr. Martín de Jesús Sánchez Zúñiga.**

**ASESOR:
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO:
DR. CESAR RIVERA BENITEZ.**



UNAM

MEXICO D. F.

MAYO 2003

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.
MEDICINA INTERNA.**



SUBDIVISION DE INVESTIGACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

AUTOR:

Dr. Martín de Jesús Sánchez Zuñiga.

Médico Residente de Medicina Interna.

ASESOR:

Dr. César Rivera Benítez.

Profesor Titular del Curso Universitario de Medicina Interna.

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO CENTRALIZADO



TITULAR DE ENSEÑANZA HGM.

DIRECCION DE ENSEÑANZA

Dr. Eduardo de Anda Becerril.

Vo Bo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ISSN 0188-4866

Medicina Interna

de México



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3

Volumen 19
mayo-junio 2003



REVISTA DE LA ASOCIACION DE MEDICINA INTERNA DE MEXICO

Caso clínico

Amaurosis bilateral por infiltración de leucemia mieloblástica aguda M2, no hiperleucocitaria

Martín de Jesús Sánchez Zúñiga, Guadalupe León,** Gerardo Arísti Urista****

Resumen

La leucemia mielóide aguda es una neoplasia monoclonal de células madre hematopoyéticas asociada con mutaciones y transformación del material genético de éstas, potenciada por el consecuente daño genético ocasionado por radiaciones, benceno y alquilantes. El 80% de los casos sucede en adultos y 20% en niños. La infiltración al sistema nervioso central ocurre en 1 al 2% de todos los casos, concomitante con hiperleucocitosis; las variedades más frecuentes relacionadas con ésta son la mielomonoblástica (M4) y monoblástica (M5). Se comunica el caso de un paciente de 35 años de edad con diagnóstico reciente de leucemia mielóide aguda, variedad M2 (con maduración) que, además, padecía amaurosis bilateral debida a infiltración del sistema nervioso central.

Palabras clave: amaurosis bilateral, leucemia mieloblástica aguda, infiltración al sistema nervioso central.

Introducción

La leucemia mielóide aguda es una neoplasia monoclonal de células madre hematopoyéticas, asociada con mutaciones y transformación del material genético de éstas, que se potencia a través del consecuente daño genético producido por radiaciones, benceno, alquilantes, etc., y que permite la expansión clonal de células madre transformadas, que hace fracasar la maduración de las células terminales funcionales, con acumulación de mieloblastos en la médula ósea (más de 30% como diagnóstico). El 80% se manifiesta en adultos y 20% en niños; también puede aparecer como consecuencia de trastornos mieloproliferativos crónicos o

Abstract

Acute myeloid leukemia is defined as a monoclonal neoplasm of hematopoietic stem cells, associated to mutations and genetic changes of these, potentialized by the consequent genetic damage due to radiological toxicity, benzenes, etc. Adults are affected in 80% and children, in 20%. Infiltration to central nervous system happens approximately in 1-2% of the cases, accompanied by hyperleukocytosis. The most frequent varieties associated to this are M4 (myelomonoblastic) and M5 (monoblast). It is presented the case of a 35 year-old man with recent diagnosis of acute myeloid leukemia, variety M2 (with maturation), who also manifested bilateral amaurosis, due to infiltration to central nervous system.

Key words: bilateral amaurosis, acute myeloid leukemia, infiltration to central nervous system.

mielodisplásicos. Por lo general, se manifiesta como síndrome anémico, hemorrágico, febril, infeccioso, y ataque al estado general. El 33% de los pacientes padece hepatosplenomegalia, 50% sufren alteraciones citogenéticas, con 3 a 95% de blastos en la sangre periférica; sólo 5% de todos los pacientes tiene hiperleucocitosis.

La infiltración al sistema nervioso central sucede en 1 al 2% de todos los casos vinculada con hiperleucocitosis; las variedades que con más frecuencia se relacionan son la mielomonoblástica (M4) y la monoblástica (M5).

Caso clínico

Paciente masculino de 35 años de edad, originario de Oaxaca, México, sin antecedentes importantes, ni exposición a medio tóxicos. Al momento de la revisión médica habían transcurrido dos meses de haberse iniciado el padecimiento, que comenzó con dolor lumbar bajo, punzante, intermitente, de intensidad leve, con irradiación hacia las caras internas de ambos muslos. Una semana después del inicio de los primeros síntomas se agregó dolor en la región esternal, opresivo, intenso, continuo y fiebre continua, no cuantificada, precedida de escalofrío y seguida de diaforesis, acompañada

* Residente de tercer año de medicina interna.
** Médico de base de hematología.
*** Médico de base de anatomía patológica.
Hospital General de México, SSA.

Correspondencia: Dr. Martín de Jesús Sánchez Zúñiga, Calle Conkal Manzana 373, lote 2, col. Torres de Padierna, México, DF, CP 14200. Tel.: 5631-9451, E-mail: zuniga2@prodigy.net.mx
Recibido: septiembre, 2002. Aceptado: febrero, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

de mialgias y artralgias, así como tos en accesos, acompañada de esputo hialino, en moderada cantidad. Un mes después del inicio manifestó palidez generalizada, disnea de medianos esfuerzos, palpitaciones, cefalea de intensidad leve, frontoparietal, acúfenos y fosfenos intermitentes, debilidad generalizada y pérdida de peso aproximada de 10 kg. Una semana antes de su internamiento tuvo epistaxis continua por la narina derecha, en cantidad moderada, petequias en los miembros inferiores, malestar general, síndrome anémico y febril. Cuando se le exploró durante su ingreso se encontró con palidez generalizada, sin epistaxis, con síndrome de condensación pulmonar bilateral, petequias en las extremidades inferiores, SNC íntegro. La biometría hemática reportó una hemoglobina de 6.8 g/dL, hematocrito de 19.4%, leucocitos de 6.4×10^3 cel/ μ L, MVC 101 fl, MHC 35 pg, MCHC 35.2 g/dL, plaquetas 8×10^3 cel/ μ L, neutrófilos 16.1%, absolutos 1×10^3 cel/ μ L, linfocitos 79.6%, absolutos 5.1×10^3 cel/ μ L, monocitos 4.3%, absolutos 0.3×10^3 cel/ μ L, linfocitos de aspecto atípico, que semejan blastos, aspirado de médula ósea con celularidad con 40% de blastos mieloides, megacariocitos disminuidos, granulocitos jóvenes 23, linfocitos de 28. ELISA para VIH negativo (figura 1).

La telerradiografía del tórax mostró imágenes sugerentes de neumonía basal derecha. Al cuarto día posterior al ingreso se realizó una nueva punción de la médula ósea para estudio genético, PCR e inmunológico. Sin embargo, este último no se realizó debido a que la cantidad de blastos en la médula no pudo valorarse. El paciente sufría, además, cefalalgia frontal punzante, de mínima intensidad, misma que se aliviaba luego de ingerir 500 mg de parace-



Figura 1. Médula ósea del paciente. La flecha señala los blastos de aspecto mieloides.

tamol. Para el inicio de la quimioterapia se le colocó un catéter central; durante el procedimiento manifestó: disnea, malestar general y pérdida súbita de la visión total, bilateral; conservó el reflejo foto motor, consensual y de acomodación. También fue valorado por los médicos del servicio de neurología y oftalmología, quienes estuvieron de acuerdo con la posibilidad de que el paciente tuviera hemorragia occipital sin lesión anatómica anterior al cuerpo geniculado lateral. La biometría hemática se reportó con plaquetas de 20×10^3 cel/ μ L, hemoglobina de 10 g/dL, leucopenia de 1.9×10^3 cel/ μ L, linfocitos absolutos en 0.5×10^3 cel/ μ L.

Se le realizó una tomografía computada del cráneo (figura 2.) que reportó irregularidad en el contorno óseo del occipital, con probable infiltración leucémica, sin datos de hemorragia en ningún sitio. El paciente sufrió una crisis convulsiva tónico clónica generalizada, con relajación de esfínteres y periodo postictal de aproximadamente 20 minutos.

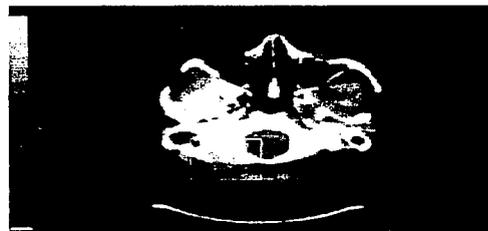


Figura 2. Tomografía de cráneo del paciente. El cuadro señala el sitio de irregularidad de contorno óseo.

Se obtuvo una muestra de líquido cefalorraquídeo, con aplicación de metotrexate e hidrocortisona profilácticos. Se reportó tinción de Gram directa para hongos, tinta china y BAAR negativas, con cultivo para hongos, bacterias y Lowstein negativos. El estudio citológico y citoquímico reportó 100% de linfocitos (figura 3). En el líquido cefalorraquídeo se reportaron de 3 a 4 blastos por campo. El estudio citoquímico de la médula ósea resultó con PAS negativo, Sudan negro (SN) positivo en 100% de los blastos y esterasa inespecífica (EST) negativa. Además, se reportó translocación 9:22 negativa (figura 4).



Figura 3. Líquido cefalorraquídeo. La flecha señala células blásticas.



Figura 4. Cito químico de médula ósea. La flecha señala células blásticas.

Diez días después del ingreso hospitalario del paciente hubo una recuperación del 60% de la visión; la cefalalgia persistió como leve y punzante. Enseguida se inició la quimioterapia intratecal con triple fármaco (metotrexato, citarabina [AraC] e hidrocortisona) para inducir la remisión; más tarde se agregó al esquema daunorrubicina a la dosis de 90 mg por vía intravenosa durante tres días y Ara C 200 mg/IV durante siete días; además, 8 mg de ondansetrón por vía intravenosa, cada ocho horas. El paciente se programó para recibir nueve sesiones de quimioterapia intratecal, con triple fármaco. No hubo manifestaciones de deterioro neurológico. De cada punción se obtuvieron cultivos de líquido cefalorraquídeo, mismos que resultaron negativos para bacterias y hongos en todas las ocasiones. Debido a la aplasia medular y a un evento aislado de epistaxis mínima, durante el ciclo de quimioterapia fue necesario hemotrasfúndir concentrados eritrocitarios y plaquetarios. El paciente se trató con un

esquema de doble antibiótico: cefazidima y amikacina para resolver la neumonía basal derecha. Al cabo de cinco días de tratamiento desapareció la fiebre.

Discusión

Las manifestaciones comunes de los pacientes con leucemia mielóide aguda se catalogan en síndromes básicos, como el anémico, hemorrágico, febril e infeccioso. Existe un gran ataque al estado general, con prostración y dolor óseo en la cadera, la columna y el esternón. Como consecuencia de la gran infiltración de las células cancerígenas, 33% de los pacientes manifiestan hepatoesplenomegalia.¹ Las manifestaciones extramedulares de las leucemias pueden ocurrir debido a los efectos de la hiperleucocitosis (más de 100,000 leucocitos en sangre periférica) o ser resultado de la infiltración a los tejidos de células leucémicas o, también, por síndromes paraneoplásicos,² como el síndrome de Sweet's (fiebre, neutrofilia, eritema doloroso, infiltración densa en la piel por neutrófilos, con rápida respuesta a los esteroides), pioderma gangrenoso, artritis y vasculitis. Las variantes más frecuentes relacionadas con la enfermedad extramedular son la M4 mielomonoblástica, y la M5 monoblástica, misma que también produce afección ganglionar¹ (cuadro 1).

Los síndromes extramedulares vinculados con la leucemia se desencadenan por diferentes mecanismos. El primero de ellos sucede por el gran número de leucocitos en la circulación que da lugar a una leucostasis o hiperviscosidad, con síntomas neurológicos o manifestaciones pulmonares. El segundo ocurre por infiltración de células leucémicas en los tejidos periféricos y se manifiesta como tumoraciones (cloromas), infiltraciones leucémicas en la piel, meningitis leucémica o artritis resultante de la infiltración a la sinovial. El tercero es resultado de la mediación inmunológica, como el pioderma gangrenoso, o la poliarteritis nodosa.^{2,4}

Los pacientes con leucostasis tienen un riesgo elevado de sufrir obstrucción de las arterias de pequeño calibre, cerebrales y pulmonares, que da lugar a manifestaciones neurológicas, como vértigo, visión borrosa, tinitus, ataxia, confusión, delirium, somnolencia, estupor, coma, papiledema, hemorragia retiniana e intracranial. En los pulmones puede haber taquipnea, disnea, hipoxia, infiltrados pulmonares y, finalmente, insuficiencia respiratoria.^{2,5} Las complicaciones menos comunes incluyen: insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio y priapismo. El síndrome de leucostasis progresa rápidamente y es fatal; la causa de muerte más

Cuadro 1. Clasificación de las leucemias mieloblásticas

FAB Subtipo	Nombre y porcentaje de casos	Histoquímica enzimática			Translocación y porcentaje de casos	Genes Implicados	Inmunofenotipo Marcadores CD	Características especiales	
MO	Mundo Con mínima diferenciación 5%	México 3%	MOP	SN	ENE	Inv (3q26)t(3;3) (1%)	EVII	CD 13 +/-; CD 33	
M1	Sin maduración 20%		++	++	—			CD13, CD33	
M2	Con maduración 25%	30%	++	++	—	t(8;21) (40%), t(6;9) (1%)	AML-1-ETO, DEK-CAN	CD13, CD 33	
M3	Promielocítica 15%	10%	++	++	—	t(15;17) (98%) t(11;17) (1%) t(5;17) (1%)	PML-RARa PLZF-RARa, NPMRARA	CD13, CD33	Fibrinolisis CID
M4	Mielomonocítica 10%	20%	++	++	++	11q23(20%) Inv(3q26) t(3;3) (3%) t(6;9) (1%)	MLL,DEK-DEK-CAN, EV11	CD13, CD33, CD14, CD11	Extramedular SNC
M4E	Mielomonocítica con eosinofilia 5%	10%	++	++	++	Inv(16), t(16,16) (80%)	CBFB-MYH11	CD13, CD33, CD14, CD 11	
M5	Monocítica 5%	9%	—	—	++	11q23 (20%) t(8;16) (2%)	MLL,MOZ-CBP	CD13-; CD33, CD14,CD11	SNC, Glan
M6	Eritroleucemia 5%	5%	++	++	—			CD13,CD33, glucocina + CD41, CD42	
M7	Megacarioblástica 10%	5%	—	—	++	t(1;229) (5%)			Ib, Iib, IIIa, VIII

FAB: franco-americana-británica; MOP: mieloperoxidasa; SN: Sudan negro, ENE: esterasa no específica; inv: inversión; t: translocación, CID: coagulación intravascular diseminada; SNC: sistema nervioso central; Glan: ganglionar; Ib, Iib, IIIa, VIII: glucoproteínas expresadas en la membrana. Modificado de Lowenberg, N Engl J Med 1999;341(14):1051-62.

frecuente es la hemorragia intracranial y la insuficiencia pulmonar.^{2,4,5}

Las anomalías neurológicas en los pacientes con leucemia suelen ser el resultado de infecciones, hemorragia o alteraciones metabólicas y, también, son consecuencia de hiperleucocitosis. La infiltración al SNC por células leucémicas es una causa rara de manifestaciones neurológicas. Por lo general, éstas se manifiestan por infiltración en las leptomeninges o, menos comúnmente, como tumoraciones de células leucémicas intracerebrales causantes de deterioro neurológico.^{2,3,4}

El síntoma más temprano de afectación al SNC que manifiestan los pacientes es la cefalalgia, seguido de náusea, vómito, alteraciones visuales (reportadas como disminución

de la agudeza visual y visión borrosa, nunca como amaurosis bilateral súbita), alteraciones de los nervios craneales, rigidez de nuca, letargo y papiledema.⁴ FE Preston y col, en su revisión de seis pacientes con diferentes tipos de leucemia con hiperleucocitosis, encontraron aumento en la viscosidad sanguínea proporcional a la cantidad de leucocitos y de eritrocitos. Los síntomas neurológicos los adjudicaron con más frecuencia a los trastornos hemorrágicos secundarios y a las infiltraciones leucémicas.² Sin embargo, no encontraron como síntoma de presentación las convulsiones, ni la amaurosis bilateral, manifestaciones importantes en el paciente estudiado.

En la leucemia mieloblástica las meninges son un foco infrecuente de afección. De los pacientes con bajo riesgo,

en el diagnóstico inicial sólo se ha reportado del 1 al 3 %; es decir, con cifras inferiores a 10,000 leucocitos en el conteo inicial. Se trata de pacientes de entre 3 y 6 años de edad, con diagnóstico de L1, y en sólo 7% de los que manifiestan alto riesgo; esto es, con menos de 10,000 leucocitos iniciales, edad entre 0 y 21 años y con diagnóstico de L2. Sólo se ven afectados 1% de los pacientes adultos con leucemia mieloblástica aguda, linfoblástica aguda o indeterminada o ambas.⁴ En las leucemias, la afección meníngea se relaciona más con las recaídas debido a que un buen número de fármacos a las dosis convencionales no penetran la barrera hematoencefálica, circunstancia que predispone a la recaída cuando no se administra profilaxis intratecal. Es menos frecuente que la afección meníngea sea la primera manifestación de leucemia y que, posteriormente, exista la manifestación medular.⁴

Si bien la forma más común de afección cerebral es la meníngea, en los pacientes con leucemia mieloblástica aguda M4E también se ha vinculado aparición de micloblastomas intracerebrales, mismos que se asocian con eosinofilia en la médula ósea e inversión pericéntrica del cromosoma 6, inv(16)(p12q22). La tomografía axial computada de estos pacientes muestra una o más lesiones adyacentes a la leptomeníngea.⁴

El diagnóstico de infiltración al sistema nervioso central debe establecerse por las alteraciones clínicas neurológicas asociadas, la eliminación de afecciones secundarias y alteraciones metabólicas como: hipoalbuminemia, hipogluceemia, hiperuricemia, hipercalcemia, infecciones, hipoxia (que se vincula con hiperviscosidad y mayor concentración de eritrocitos⁵), insuficiencia orgánica múltiple, desequilibrio hidroelectrolítico, daño estructural al SNC e intoxicación por drogas. El diagnóstico debe incluir la demostración de células leucémicas en el líquido cefalorraquídeo, identificadas con Wright-Giemsa, basados en la morfología celular. Otros hallazgos pueden incluir: presión de apertura del líquido cefalorraquídeo aumentada, elevación de proteínas en el mismo, y/o hipoglucoorraquia.⁴ Es común que el diagnóstico morfológico directo de células leucémicas en el LCR se dificulte; sin embargo, en la actualidad puede recurrirse a estudios selectivos, como la cuantificación de L-selectina en el LCR, misma que se encuentra elevada en pacientes con afección meníngea, en comparación con quienes no manifiestan actividad en el SNC, ni elevaciones persistentes de la misma. Esta determinación es muy confiable en los pacientes con meningitis resistente al tratamiento.⁷

El diagnóstico radiológico es de utilidad complementaria en la infiltración al encéfalo; se basa en la utilidad de la resonancia magnética y en la TAC. Ambas se utilizan para el diagnóstico diferencial, más que para el de confirmación de la afección neurológica, debido a su sensibilidad y especificidad limitadas. Los hallazgos más frecuentes son: micloblastomas (M4, mielomonoblástica), que se presentan como reforzamientos contiguos a las leptomeninges o, bien, su reforzamiento. Tuma y sus colaboradores, en su estudio de pacientes con alteraciones neurológicas, encontraron infiltración al encéfalo, origen leucémico en 9% y linfoma en otro 9%. El estudio radiológico muestra alteraciones inespecíficas y enfermedad vascular cerebral reciente o antigua, quizá asociada con fenómenos hemorrágicos consecutivos a la trombocitopenia severa con que cursan estos pacientes.^{8, 9}

Conclusiones

En los pacientes con leucemia aguda mieloblástica la infiltración leptomeníngea al sistema nervioso central es poco frecuente; casi siempre se le relaciona con hiperleucocitosis con estasis y trombosis por hiperviscosidad. Si bien esto explica gran parte del mecanismo fisiopatológico, el resto podría explicarlo la concomitancia de probables mediadores moleculares, como las moléculas de adherencia neuronal, como el CD 5610, y la participación de alteraciones citogenéticas, como la inversión (16)(p12q22) que facilita la infiltración de células leucémicas en pacientes sin hiperleucocitosis o hiperviscosidad.

REFERENCIAS

1. Chessells E. Recent advances in management of acute leukemia. Arch Dis Child 2000;82:483-42.
2. Lichtman MA, Rowe JM. Hyperleucocytic leukemia: Rheological, clinical and therapeutic consideration. Blood 1982; 60:279-83.
3. Lowenberg GJ. The French-American-British (FAB) classification of AML and associated genetic abnormalities. N Engl J Med 1999;341:1051-62.
4. Vidal C, Baer MR, Bloomfield C. Uncommon patterns of presentation of leukemia. Hematological Oncology 1999;17: 11-29.
5. Preston FE. Cellular hyperviscosity as a cause of neurological symptoms in leukemia. Br Med J 1978;1:476-8.
6. Hess ChE. Pseudohypoxemia secondary to leukemia and thrombocytosis. N Engl J Med 1979;301:361-4.
7. Stucki A, Cordey AS, Monai N, de Flaugergues JC, Scharpira M, Spertini OC. L-selectin concentrations in meningeal leukemia. Lancet 1995;345:286-9.
8. Blaney SM, Pop DG. Neoplastic meningitis: diagnosis and

- treatment considerations. *Medical Oncology* 2000;17:151-62.
9. Tuma R, De Angelis LM. Altered mental status in patients with cancer. *Arch Neurol* 2000;57:1727-31.
10. Baer ML, Stewart CC, Lawrence D, et al. Expression of the neural cell adhesion molecule CD56 is associated with short remission duration and survival in acute myeloid leukemia with t(8;21) (q22;q22). *Blood* 1997;90:1643-8.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN