



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MORFOLÓGICAS E INMUNOFENOTÍPICAS
DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO EN EL
PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO DEL 2014 A DICIEMBRE DEL 2016.**

**TESIS PARA OBTENER
EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA.**

**PRESENTA
DRA. CRISTINA SERRANO HERNÁNDEZ.**

**ASESOR DE TESIS
DR. JUAN CRUZ VIDAL.**

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMINGUEZ.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA

DRA. MARÍA TERESA CHAVARRIA JIMÉNEZ

**COORDINADORA DE ENSEÑANZA DE LA UNIDAD DE PEDIATRÍA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA O.D.”**

DR. JUAN CRUZ VIDAL

ASESOR DE TESIS.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTOS.....	5
RESUMEN.....	6
SUMARY.....	7
MARCO TEÓRICO.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
JUSTIFICACION.....	20
OBJETIVOS.....	21
MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFÍA.....	34

DEDICTORIA.

Este trabajo está dedicado a mis papás Gabino y Refugio con todo mi cariño y gratitud.

Dedicado además a todos mis pequeños guerreros que se encuentran luchando día a día contra el cáncer, y a aquellos que lamentablemente perdieron la batalla, pero no sin antes haber marcado mi vida.

AGRADECIMIENTOS.

Quiero agradecer a mi familia, en especial a mis papás, por el apoyo incondicional que he recibido de ellos durante toda mi vida, por creer siempre en mí e impulsarme a alcanzar mis sueños. Gracias por darme alas para volar.

A mi asesor de tesis, por guiarme no solo en la realización de este proyecto, sino en mi formación como médico pediatra, gracias por motivarme a continuar preparándome cada día.

A Tania, Carmen, Karen, Alicia gracias por haber estado en las buenas y en las malas, por hacer de la residencia una etapa muy divertida e inolvidable a pesar de todo.

A Fátima, Alcione, Patricia y Antonio gracias por confiar en mí, por lo aprendido juntos, espero haberles podido aportar algo a su formación como pediatras, sigan esforzándose día a día.

RESUMEN.

Introducción. El cáncer en la población pediátrica representa un problema de salud pública en México, ya que la tasa de incidencia y de mortalidad se ha disparado en forma desproporcionada. El cáncer es la segunda causa de mortalidad entre 4 y 15 años de edad en México. La incidencia de leucemia fue de 78.1/1,000,000/año en 2012. Constituye la neoplasia más frecuente en la infancia, entre 30 y 38% de las neoplasias malignas en menores de 15 años, correspondiendo un 75% a leucemias linfoblásticas agudas y un 20 a 25% a leucemias mieloblásticas agudas.

Objetivo. Describir las características clínicas, morfológicas e inmunofenotípicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda atendidos en el Hospital General de México.

Material y Métodos. Estudio descriptivo, observacional y transversal en el servicio de pediatría del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" en el periodo comprendido del 1º de Enero de 2014 a 31 de Diciembre de 2016 con el objetivo de describir las características clínicas, morfológicas e inmunofenotípicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda. El procesamiento de la información se realizó a través de métodos computarizados con el programa Excel. La presentación de los resultados se realizó con tablas y gráficos las cuales presentan la información a través de frecuencias, medias y porcentajes. Procesamiento de datos y aspectos estadísticos; se realizó análisis estadístico, usando pruebas de tendencia central.

Resultados. De enero del 2014 a diciembre del 2016 se diagnosticaron 44 casos de Leucemia aguda en el Servicio de Pediatría del Hospital General de México. Se excluyeron del estudio 9, debido a que solo se encontraron 36 expedientes clínicos, además uno de los expedientes clínicos no contaba con inmunofenotipo por lo que se excluyó. La población de estudio consta de 35 casos, lo cual representa 79.5% de la población total de pacientes diagnosticados con leucemia aguda. La edad promedio al diagnóstico fue de 9 años (mediana 8) (moda 15); el rango de edades es de 1 año a 17 años. De los cuales 24 corresponden al género masculino (68.57%) y 11 al género femenino (31.42%) con una relación hombre: mujer de 2.1: 1. Dentro de los síntomas el predominante fue palidez (91.42%), seguido de astenia (65.7%), adinamia (65.7%), hepatomegalia (62.8%), esplenomegalia (54.28%), adenomegalia (54.28%), fiebre (54.28%), dolor articular y/o ósea (45.7%), petequias (28.57%), soplo sistólico (25.7%), disnea (20%) equimosis (17.14%) pérdida de peso (20%), epistaxis (14.28%), taquicardia (14.28%), gingivorragia (8.57%). Dentro de las leucemias agudas se encontró un predominio en la Leucemia linfoblástica aguda representando el 85%, y un 15% de leucemia mieloblástica aguda.

Conclusiones. Las Leucemias agudas en la infancia, constituyen un problema de salud pública, por lo cual el diagnóstico y el tratamiento oportuno son fundamentales para minimizar el impacto de la enfermedad en los diferentes ámbitos.

Los resultados de la población estudiada, desde los diferentes puntos de vista (clínico, morfológico e inmunofenotípico) permiten conocer los tipos y la diversidad de leucemias agudas que se han observado en pacientes atendidos en el Servicio de Pediatría del Hospital General de México y de esta manera proporcionar información integral indispensable relativa a las particularidades inherentes a dicha enfermedad en la población atendida.

Palabras clave. Leucemia aguda, clínica, morfológica, inmunofenotípica.

SUMMARY.

Background. Cancer in the pediatric population represents a public health problem in México, because the incidence and mortality rate have increased disproportionately. Cancer is the second cause of mortality among children aged 4 and 15 years in México. The incidence of Leukemia was 78.1/1,000,000/year in 2012. Is the most frequent neoplasm in childhood, between 30 and 38% of malignant neoplasms in children under 15 year, corresponding 75% to acute lymphoblastic leukemia and 20 to 25% acute myeloblastic leukemia.

Objective. Describe the clinical, morphological and immunophenotypic characteristics of pediatric patients diagnosed with acute leukemia treated in the Hospital General de México.

Methods. Cross-sectional observational study in the pediatric service of the Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" in the period from January 1, 2014 to December 31, 2016, with the objective of describing the clinical, morphological and immunophenotypic characteristics of pediatric patients diagnosed with acute leukemia. The information processing was done through methods computerized with the program Excel. The presentation of the results was done with tables and graphs which present the information through frequencies, means and percentages. Data processing and statistical aspects; statistical analysis was performed using central tendency tests.

Results. From January 2014 to December 2016, 44 cases of acute leukemia were diagnosed in the pediatric service of the Hospital General de México. Were excluded from the study 9 because only 36 clinical files were found, in addition one of the clinical files did not have immunophenotype so it was excluded. The study population consists of 35 cases, representing 79.5% of the total population of patients diagnosed with acute leukemia. The mean age at diagnosis was 9 years (median 8) (mode 15); The age range is from 1 year to 17 years. Among the 24 male gender (68.57%) and 11 female gender (31.42%) with a male: female ratio of 2.1: 1. Among the symptoms, the predominant one was pallor (91.42%), followed by asthenia (65.7% (54.28%), adenomegaly (54.28%), fever (54.28%), joint and / or bone pain (45.7%), petechiae (28.57%), adenomyma (65.7%), hepatomegaly Loss of weight (20%), epistaxis (14.28%), tachycardia (14.28%), gingivorrhagia (8.57%), dyspnea (20%). Among acute leukemias, a predominance of acute lymphoblastic leukemia was found to represent 85% and 15% of acute myeloblastic leukemia.

Conclusions. Acute leukemias in childhood constitute a public health problem, so that timely diagnosis and treatment are essential to minimize the impact of the disease in different settings.

The results of the studied population, from different points of view (clinical, morphological and immunophenotypic), allow to know the types and the diversity of acute leukemias that have been observed in patients seen in the Pediatric Service of the General Hospital of Mexico and of this Provide essential information on the particularities inherent to said disease in the population served

Keywords. Acute leukemia, clinical, morphological, immunophenotypic

MARCO TEORICO.

La palabra leucemia (originalmente Leukämie en alemán) proviene de las palabras griegas leukos (λευκός): blanco y haima (αἷμα): sangre. El termino moderno leucemia fue propuesto primero por Rudolf Virchow en 1846. Sorprendentemente, el término fue sugerido después de examinar sangre infectada bajo el microscopio. El famoso médico francés Alfred Armand Louis Marie Velpeau (1795-1867) es acreditado con proporcionar la primera descripción anatómica y patológica de leucemia. El paciente fue un hombre de 63 años de edad llamado Monsieur Vernis quien se ganaba la vida vendiendo flores y limonada en Paris, y presento fiebre, debilidad, hepatomegalia y esplenomegalia. Velpau realizó la autopsia en el paciente, observando un bazo muy grande pesando 4.5 kg y notando que la sangre era muy densa. Bajo el microscopio, el observo gran cantidad de “glóbulos de pus en la sangre”. Velpau reportó los hallazgos histológicos y anatómicos en este paciente a la Academia Royal de Medicina en Paris y el artículo fue publicado en marzo de 1827.

Pocos años después en 1839, Alfred Francois Donné, también un médico parisiense y un entusiasta del microscopio como una herramienta diagnostica, describe el caso de una mujer con esplenomegalia y un nivel incrementado de “glóbulos mucosos” en la sangre. El patólogo inglés John Hughes Bennett encontró un caso similar de organomegalia y cambios en la consistencia y color de la sangre, el cual el describió en detalle en el Edimburgh Medical and Surgical Journal (1845). Seis años después, Benett llamó esta patología “leucocitosis”.

Cinco o seis semanas de la publicación del reporte de Bennett, un reporte titulado Weisses Blut (sangre blanca, en alemán) fue publicado en el diario alemán Neue Notizen aus Gebiete der Natur-und Heilkunde. El artículo reportó el caso de una cocinera de 50 años de edad de nombre María Straide, con una historia de 4 años de fatiga crónica y distensión abdominal. Al examen físico, el paciente presentó un bazo grande y ligeramente doloroso, edema de miembros pélvicos y diarrea. Ella había presentado epistaxis en los últimos 8 días, rash y debilidad.

La autopsia mostro perdida de color en todos los órganos, “manchas blancas” en el hígado, y un bazo muy grande. Los hallazgos microscópicos fueron “en todas partes en los vasos sanguíneos una masa muy parecida a pus fue encontrada, con corpúsculos descoloridos”. El autor del reporte fue el joven patólogo alemán de 24 años de edad Rudolf Virchow (1821-1902). Esta observación dio lugar al término leucemia (Leukämie). El siguiente paso mayor en la historia de la leucemia ocurrió en 1869, cuando ambas sangre y médula ósea fueron estudiadas bajo el microscopio. Estudiando fragmentos de hueso, Franz Ernst C. Neumann (1834 – 1918), un patólogo alemán fue el primero en mostrar que la hematopoyesis tenía lugar en la médula ósea. El propuso la hipótesis que la sangre se origina de un precursor común, el cual él llamó una célula madre (stammzelle in German). Neumann también sugirió que, en adición a la leucemia esplénica y linfática propuesta por Virchow, había otro tipo de leucemia que se originaba en la médula

ósea. El llamó esto “leucemia mieloide”, y su teoría fue posteriormente validada por Bizzozere. 1

Posiblemente el primer caso de leucemia informado en niños fue en 1860 en la ciudad alemana de Würzburg. La paciente, de nombre María Speyer, tenía 5 años de edad y en los últimos días la habían visto pálida, débil y con numerosos moretones en brazos y piernas. Sus padres llamaron al doctor de la familia, Herr Doctor Stern, quien notó además que el bazo estaba crecido y ocupaba casi toda la cavidad abdominal. Stern les informó a los padres de María que nunca había visto un caso similar por lo que, a su vez, consultó a su colega el Dr. Michel Anton Biermer (1827-1892), conocido por su destreza en el diagnóstico de enfermedades raras. Biermer, también alumno del legendario Virchow, acudió a la casa de los Speyer cargando en su maletín su microscopio y tomó una muestra de sangre. Utilizando la luz de una vela para iluminar observó el aumento de “células blancas” (exquisit Fall von Leukämie). Desafortunadamente nada se pudo hacer para salvar la vida de María y murió tres días después del diagnóstico.

Para 1940 virtualmente todos los niños con cáncer, y en especial aquellos con leucemia, sobrevivían cuanto más unos meses después del diagnóstico. El tratamiento que se tenía hasta entonces prácticamente no servía. El pesimismo invadía a la comunidad médica general, a excepción de unos cuantos entre los que estaba el patólogo Sidney Farber, de Boston, quien atendió la leucemia del niño Robert Sandler en 1947. Farber sabía que cuando se administraba ácido fólico (factor de Wills o vitamina B9) a los pacientes con leucemia para tratar de corregir la anemia, estos desarrollaban una fase acelerada de leucemia. De esto dedujo que los antagonistas del ácido fólico pudieran tener un efecto antileucémico. Así, a su amigo el bioquímico nacido en India, Yellapragada Subbarao (o Subba Raw) (1845-1949), que trabajaba en los Lederle Laboratories en Nueva York y estudiaba también los efectos del ácido fólico, le pidió que sintetizara algunos antagonistas de este compuesto. Subbarao había demostrado que los antifolatos interferían con el metabolismo del ácido fólico y que ello resultaba en la inhibición del crecimiento celular.

Farber recibió, en el verano de 1947, desde Nueva York, un paquete con antifolatos y los probó en algunos animales; seleccionó el antifolato más eficiente: el ácido amino pteroilglutámico que después se llamó aminopterina. Administró este compuesto por vía intramuscular a Robert Sandler el 6 de septiembre de 1947 (junto con otros 16 pacientes entre 1947 y 1948): primero 20 mg de aminopterina diariamente por dos meses, después 40 mg y así hasta llegar a 1 g.²⁰ La respuesta inmediata no fue tan buena pero para diciembre la cuenta de leucocitos había bajado de 60 000 a 9 000. Robert volvió a caminar luego de dos meses, ya no tenía dificultad para respirar y el bazo e hígado habían disminuido de tamaño. Por primera vez en la historia se había inducido la remisión en un paciente con leucemia que había ingresado al hospital unos meses antes, moribundo. Farber seleccionó a 5 de sus 16 pacientes y publicó sus resultados en el fascículo del 3 de junio de 1948 de la prestigiosa *New England Journal of Medicine*; se convirtió en un clásico en la historia de la medicina. En este manuscrito Farber manifestó que no había evidencia para sugerir la “curación” de la leucemia aguda en estos niños; sin embargo, indicó

que se había generado una dirección para futuras investigaciones concernientes a la naturaleza y tratamiento de la leucemia aguda en niños.

En el otoño de 1958, un descubrimiento en pacientes con leucemia mieloide crónica dio el inicio de la citogenética del cáncer. Peter C. Nowell (1928-) y David A. Hungerford del departamento de patología de la escuela de Medicina de la Universidad Pensilvania, en Filadelfia, descubrieron un diminuto cromosoma acrocéntrico derivado del cromosoma 22 en cultivos de células de pacientes con leucemia mieloide crónica, hoy se le conoce como “cromosoma Filadelfia” o Ph1. Este fue, por más de una década, el único cromosoma alterado asociado con una enfermedad específica. El sitio de ruptura del cromosoma 22, descrito por Nora Heisterkamp y Johannes Groffen, se conoce hoy como bcr (Breakpoint Cluster Region) que se transloca a la región del protooncogen abl (Abelson murine leukemia viral oncogene homolog) del cromosoma 9. Esta fusión quimérica (bcr-abl) produce una proteína (identificada por el grupo del premio Nobel en medicina, David Baltimore), de 210 kDa con actividad de tirosina quinasa, que genera proliferación celular acelerada. Esta puede hoy ser bloqueada por medio del medicamento STI-571 (mesilato de imatinib), conocido como Gleevec®, descrito en 1992 por Brian Drucker, Nicholas Lydon y Charles Sawyers. 2

Estudios afirman que la leucemia aguda constituye la neoplasia más frecuente en la infancia, entre 30 y 38% de las neoplasias malignas en menores de 15 años, correspondiendo un 75% a leucemias linfoblásticas agudas y un 20 a 25% a leucemias mieloblásticas agudas. En los Estados Unidos se ha reportado que la leucemia linfoblástica aguda representa un 12% de las leucemias diagnosticadas, ocurriendo un 60% de estas en menores de 20 años, con un pico notable entre los 2 y 5 años. Por su parte la Leucemia mieloblástica aguda es la leucemia más común en adultos, pero durante la infancia es una enfermedad rara, con un pico de incidencia en el periodo neonatal y una incidencia relativamente constante durante la infancia, la cual se incrementa en la adolescencia. Para el 2008 se estimaba incidencia anual de leucemia aguda por millón de habitantes de 258 en Estados Unidos, 109 en el Reino Unido, 137 en Francia y entre 91 y 106 para Latinoamérica.3

En la actualidad, el cáncer en la población pediátrica de 0 a 18 años de edad representa un problema de salud pública en la República Mexicana, ya que la tasa de incidencia y de mortalidad se ha disparado en forma desproporcionada.

En México, el cáncer en niños pasó del decimotercer lugar como causa de muerte en 1971, al segundo lugar entre la población de 1 a 14 años a partir del año 2000. Además la tasa de mortalidad en países subdesarrollados es el doble que en los países desarrollados.

Las leucemias agudas son los cánceres más frecuentes en menores de 15 años, en la ciudad de México representan alrededor del 40% de todas las neoplasias, mientras que en otros países constituyen entre 30 y 34%. Actualmente se reconoce que en diferentes partes del mundo la frecuencia de las leucemias agudas se ha incrementado. De 1982 a 1991, en la ciudad de México se observó aumento importante en la incidencia de las leucemias agudas linfoblásticas: en 1982 se

reportó una tasa de incidencia de 7.75 por millón de niños menores de 15 años y para 1991 se alcanzó 22.19 por millón. Entre 1993 y 1994, en el Instituto Mexicano del Seguro Social se encontró una frecuencia de 34 por millón; entre 1996 y 1998, de 60.3. Datos que abarcan el periodo de 1996 a 2000 muestran una tasa de 63.7, una de las más altas reportadas en el mundo. 4

Un hallazgo importante es la incidencia y prevalencia en leucemias, las cuales van en constante aumento, siendo particularmente elevadas en México. Se registró un total de 14,178 pacientes con cáncer el más común correspondió a leucemia (49.8%). La incidencia de leucemia fue de 78.1/1,000,000/ año en 2012. La prevalencia en los 6 años del registro fue de 49.8%, con predominio de la leucemia aguda linfoblástica en comparación con otros tipos de leucemia en la población pediátrica. 5

En la Ciudad de México no sólo se ha reportado una mayor frecuencia de LAL sino además la relación de niños clasificados clínicamente como alto riesgo se encuentran en una relación de uno a uno con los niños clasificados como riesgo estándar. En la población que atiende los EUA la proporción es de 1 a 4. El inmunofenotipo pre B está presente en alrededor del 70% de todas las LAL en niños mexicanos, con una frecuencia elevada del inmunofenotipo T, con cerca del 23%. El pico de edad de aparición de las LAL pre B temprana está entre los 2 y 4 años, pero vuelve a tener un pico entre los 6 y 8 años, esto último no reportado en otras poblaciones. Las LAL de células T reportaron un pico de edad entre los 2 y 3 años, situación que no se había encontrado en otros estudios.

En la población mexicana ha sido reportada la baja frecuencia del rearrreglo génico TEL/AML1, ha sido reportada una frecuencia entre el 3 y 9%, mientras que en poblaciones de origen caucásico la frecuencia es mayor al 25%. Esto es importante desde el punto de vista clínico ya que este rearrreglo se asocia con un buen pronóstico en niños con LAL pre B temprana. El rearrreglo génico MLL/AF4 ha sido reportado hasta en el 85% de las LAL en menores de un año y aparece en menos del 1% de las LAL en niños mayores. Este re-arreglo es considerado de muy mal pronóstico en las LAL. En niños mexicanos este rearrreglo ha sido poco explorado, no obstante en una serie de casos se encontró una frecuencia del 65%, donde 11 de 17 niños positivos a este rearrreglo fueron mayores de 2 años y 15 de los 17 tuvieron el inmunofenotipo pre B temprano. Esto es muy importante porque podría dar una explicación de la mayor frecuencia de LAL de mal pronóstico en niños de la Ciudad de México. 4

Las leucemias agudas son neoplasias caracterizadas por la proliferación neoplásica clonal de células hematopoyéticas inmaduras (blastos) que se caracterizan por una alta tasa de replicación, que infiltran médula ósea, suponiendo un 20% de la celularidad total de la médula ósea, desplazando la hematopoyesis normal. La evolución natural es rápidamente progresiva, con síntomas de insuficiencia medular e infiltración de otros tejidos. Los precursores hematopoyéticos normales son de estirpe mieloide o linfóide. En función de la estirpe celular de progenitores a la que pertenezca el clon neoplásico, podemos distinguir entre leucemias agudas

mieloblásticas y linfoblásticas. En la edad pediátrica, la leucemia linfoblástica aguda representa el tumor más frecuente, con un pico de incidencia entre los 3 y 5 años, siendo la leucemia aguda mieloide alrededor del 25% de las leucemias agudas en esta edad. 6

La génesis de la leucemia aguda está relacionada con lesiones genéticas en las células madre hematopoyéticas, que comprometen la diferenciación celular para la diferenciación de células B y células T. Las lesiones se producen en el ADN en regiones críticas para los procesos de crecimiento y diferenciación celular (generalmente afecta a los proto-oncogenes). Los mecanismos por los que se pueden lesionar estas áreas son muy diversos: transducción, mutaciones puntuales, inserción o amplificación, pero lo más frecuente es la translocación cromosómica. Debido a esta alteración se produce un crecimiento incontrolado de un clon de precursores inmaduros de la hematopoyesis, con la consiguiente acumulación de éstos en la médula ósea. Las translocaciones cromosómicas activan genes de transcripción específicos, los cuales en muchos casos controlan la diferenciación celular y codifican las proteínas necesarias para la transcripción. Aproximadamente el 25% de los casos de LAL de precursores B tienen fusión en los genes TEL-AML1 generada por la translocación (12;21) (p13; q22). Otra alteración es la translocación 9;22 o cromosoma Filadelfia y genera la fusión del gen BCR-ABL. Más del 50% de los casos de leucemia linfoblástica de células T tiene mutaciones que involucran a NOTCH1, un gen que codifica un receptor de membrana que regula el desarrollo normal de las células T. Las manifestaciones clínicas de los pacientes reflejan la infiltración de la médula ósea por blastos y la infiltración extramedular, como son: síndrome anémico, febril, desgaste y hemorragíparo; infecciones, dolor óseo; se detecta anemia, trombocitopenia y neutropenia; adenomegalias y hepatoesplenomegalia. 7

La mayoría de los signos y síntomas de leucemia en la infancia son el resultado de la propensión de las células leucémicas para reemplazar la médula ósea e infiltrar otros múltiples órganos a lo largo del cuerpo. El reemplazamiento de la médula ósea normal es responsable de las características del conteo anormal de las células sanguíneas, el cual en la mayoría de los casos incluye la triada de neutropenia, anemia y trombocitopenia. Dependiendo del número de blastos circulantes en sangre periférica, el conteo total de leucocitos puede ser bajo, normal o alto. La neutropenia es a menudo profunda (conteo de neutrófilos absolutos menor a 500/ μ L) y es asociado con un riesgo incrementado de infecciones serias. La anemia es manifestada frecuentemente por fatiga, letargia, cefalea, palidez, y en casos extremos, falla cardíaca congestiva. La trombocitopenia a menudo conduce a petequias y equimosis, sin embargo hemorragia clínicamente significativa es poco común en países industrializados. La infiltración de otros órganos con células leucémicas es responsable de los hallazgos clínicos adicionales. 8.

Las células leucémicas raramente lesionan la estructura de los huesos aunque, en ocasiones, especialmente en niños, puede provocar dolores óseos. Debido a su naturaleza linfóide, las leucemias linfoblásticas agudas tienden a producir adenopatías y el 80% de los pacientes tiene algún grado de hepato o

esplenomegalia. En la leucemia linfoblástica aguda T es característica la aparición de una masa mediastínica (Sarcoma de Sternberg) y la infiltración cutánea. Además de típica de las Leucemias agudas linfoblásticas la tendencia a invadir el sistema nervioso central y los testículos, y es necesario descartar esta afectación en el momento del diagnóstico. Las neoplasias invaden el espacio subaracnoideo originando un síndrome meníngeo con cefalea, náuseas, vómito y papiledema, o más raramente el parénquima cerebral, dando lugar a síndromes deficitarios neurológicos y alteración mental. La hipertrofia gingival e infiltración de la piel, con úlceras dérmicas y anorrectales, son típicas de leucemia aguda mieloblástica con componente monocítico. Los blastos mieloides, por último, raramente pueden infiltrar otros tejidos como el pulmón, ojo, nasofaringe, hueso o riñones, a veces en forma de tumoraciones que se denominan sarcomas mieloides o sarcomas granulocíticos que pueden preceder a la infiltración medular. 6

En las leucemias los signos y síntomas más frecuentes son: Cansancio y debilidad (35%) Fiebre (30%) Dolor (28%) Palidez (26%) Infecciones recurrentes, Hematomas. Analizando específicamente los signos y síntomas más frecuentes, debemos alarmarnos cuando presentan las siguientes características:

- Fiebre: duración prolongada (más de una semana) sin foco aparente, cuando se asocia a un síndrome constitucional (astenia, anorexia, pérdida de peso), si se asocia a otros síntomas (sudoración nocturna, dolor osteoarticular), si se acompaña de alteraciones de la exploración (adenomegalias, palidez, hepatoesplenomegalia, mucositis, hematomas, petequias).
- Adenomegalias: Tamaño de más de 2.5 cm que no responde a tratamiento antibiótico de una semana de duración, persistencia prolongada (más de 1 mes) o crecimiento muy rápido, consistencia dura, adheridas a planos profundos, sin signos inflamatorios, formando aglomerados, localización supraclavicular, retroauricular o epitrocLEAR, si se acompaña de síntomas sistémicos, alteraciones de la radiografía de tórax (masa mediastínica), hepatoesplenomegalia, palidez, púrpura o hematomas. La indicación de biopsia son: si el tamaño es mayor a 2.5 cm, no existen signos de infección, si persisten más de 6 semanas, si son supraclaviculares y se acompañan de síntomas sistémicos.
- Dolor osteoarticular: Sin antecedente traumático, con otras manifestaciones sistémicas, curso insidioso provoca consultas repetidas, localización difusa, asociación a masa de partes blandas u ósea, asociado a alteraciones en hemograma, adenomegalias, fiebre de origen desconocido, palidez, púrpura.

Las alteraciones en el hemograma que podemos encontrar son: Pancitopenia, la leucemia linfoblástica aguda se manifiesta por fallo medular y en muy pocos casos el hemograma es normal al diagnóstico. Más del 90% de nuevos casos presentan anemia, trombocitopenia o ambas. Un 25% de las leucemias linfoblásticas agudas tiene menos de 5000 leucocitos/mm³ sin blastos en sangre periférica. Un 33% de casos de leucemia mieloide aguda pueden tener leucopenia en el diagnóstico

(frecuente en la leucemia aguda promielocítica). Si existe pancitopenia o alteración de 2 de las 3 series está indicado realizar aspirado y biopsia de médula ósea.

Anemia: si se afecta sólo la serie roja y descartamos enfermedad renal crónica y eritroblastopenia transitoria, todos los niños con anemia normocítica y normocrómica persistente y sin aumento de reticulocitos serán candidatos a estudio de médula ósea.

Leucopenia: si se presenta aislada lo más frecuente es que se produzca por infecciones virales o por neutropenia congénita. Pensar en leucemia si se asocia a dolor óseo y visceromegalia.

Leucocitosis: Un 50% de las leucemias linfoblásticas agudas tiene más de 20,000 leucocitos/mm³. Pueden tener más de 100,000 leucocitos/mm³ sobre todo las leucemias linfoblásticas agudas de células T, algunas leucemias mieloides agudas, y en pocos casos de leucemia linfoblástica aguda pre-B. En estos casos habrá numerosos blastos en sangre periférica.

Está indicado realizar aspirado de médula ósea en los siguientes casos:

1. Depresión significativa de una o más series, no explicable por otros motivos.
2. Presencia de blastos en extensión periférica.
3. Presencia de cambios leuco-eritroblásticos en extensión de sangre periférica.
4. Asociación con adenomegalias o alteraciones en el hemograma no explicables por otro motivo.
5. Asociación con masa mediastínica anterior. 12

El conocimiento relativamente reciente de mecanismos moleculares de patogénesis, así como la posibilidad de estudiar el fenotipo de las células tumorales, ha supuesto una revolución en la clasificación de estas patologías. Desde la antigua clasificación FAB (del grupo franco-americano-británico) que se basaba en la morfología de las células, las clasificaciones actuales se fundamentan en características comunes, principalmente a nivel genético-molecular y fenotípico, que definen entidades clínicas con diferente pronóstico y respuesta al tratamiento. 6.

El diagnóstico preciso de la leucemia aguda descansa actualmente en dos grandes pilares: la clínica y las características citopatológicas de las células sanguíneas malignas, tanto en sangre periférica como en médula ósea. Esto incluye la cuantificación y observación microscópica de sus características, el inmunofenotipo y estudios genéticos (cariotipo y translocaciones moleculares) en médula ósea. La suma de estos elementos ha llevado a la identificación de subconjuntos de leucemias dentro de una misma línea celular, que permite la individualización citopatológica, pronóstica y terapéutica. Como resultado, es posible asignar un tratamiento específico, definido por protocolos Nacionales de aplicación a cada paciente. 10.

El diagnóstico diferencial de la leucemia linfoblástica aguda se establece con base en las propiedades de tinción citoquímica y al inmunofenotipo de las células leucémicas. Hasta hace algunos años, el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) clasificaba a las LLA con base en la morfología de las células leucémicas (subtipos L1, L2 y L3); sin embargo la clasificación actual se basa en el inmunofenotipo. La LLA pre-B se caracteriza principalmente por la expresión de inmunoglobulinas citoplasmáticas (clg) y marcadores como CD79a, CD19, HLA-DR y CD10; La LLA células-B por expresión de inmunoglobulinas de superficie (slg) y cadenas pesadas μ ; finalmente, la LLA células-T se caracteriza por la expresión de CD3 citoplasmático, CD 7, CD 5, CD 2. Además existe un subgrupo de LLA denominada pre-B transicional, que se caracteriza por la expresión citoplasmática de cadenas pesadas μ en las inmunoglobulinas y una débil expresión de estas cadenas en superficie, sin presencia de cadenas ligeras λ o κ . 11

La LAL pro-B (también llamada pre-B temprana) representa aproximadamente el 10% de los casos, LAL común un 50% de los casos. LAL pre-B un 10% de los casos, LAL de células B madura un 4% aproximadamente de los casos, LAL pre-T un 5 a 10% de los casos y la LAL de células T madura el 15 a 20%.

Tabla 1. Clasificación EGIL de las leucemias agudas linfoblásticas.

Clasificación EGIL de las leucemias agudas linfoblásticas	
LLA de línea B	
1.	LAL pro-B (B-I): CD22+ y/o CD79a+ y/o CD19+, TdT+, CD10-, Igcit-, Igm ^{mem} -, CD38+
2.	LAL común (B-II): CD22+ y/o CD79a+ y/o CD19+, TdT+, CD10+, Igcit-, Igm ^{mem} -, CD38+
3.	LAL pre B (B-III): CD22+ y/o CD79a+ y/o CD19+, TdT+, CD10+/-, Igcit(u)+, Igm ^{mem} -, CD38+/-
4.	LAL B madura (B-IV): CD22+ y/o CD79a+ y/o CD19+, CD20+, TdT-, CD10-, Igcit, cadenas ligeras + de superficie o intracitoplasmáticas, CD38-
LLA de línea T	
1.	LAL pro-T (T-I): CD3+, CD7+
2.	LAL pre-T (T-II): CD3+, CD2+ y/o CD5+ y/o CD8+, CD71+
3.	LAL T cortical (timocito cortical): CD3+ (puede ser negativo en membrana), CD1a+ (indiferente la presencia de otros marcadores), CD71-
4.	LAL T madura (timocito medular): CD3+ en membrana, CD1a-, CD2+, CD5+, CD4/8+
LAL: leucemia aguda linfoblástica	

El Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) clasifica a las LMA con base en la morfología de las células leucémicas en Leucemia mieloide aguda mínimamente diferenciada (M0), leucemia mieloide aguda sin maduración (M1), leucemia mieloide aguda con maduración (M2), leucemia promielocítica aguda (M3), leucemia mielomonocítica aguda (M4), leucemia monocítica aguda/monoblástica aguda (M5), leucemia eritroide aguda (M6), leucemia Megacarioblástica aguda (M7). 8

En el caso de las leucemias mieloides agudas, la clasificación más ampliamente aceptada, actualmente en revisión, es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2008, que diferencia los siguientes grupos:

1. LAM con alteraciones genéticas recurrentes: presentan características moleculares definitorias, con implicaciones pronósticas y terapéuticas, favorables y desfavorables.
2. LAM con cambios displásicos: criterio morfológico, rasgos displásicos en la mayoría de la mielopoiesis, sugiere transformación de un síndrome mielodisplásico y tiene mal pronóstico.
3. LAM relacionadas con tratamientos previos: aquellas en las que existen antecedentes de haber recibido tratamiento o radioterápico previo.
4. LAM no especificadas: incluye los anteriores grupos de la FAB, que no cumplen criterios de otros grupos; además de la leucemia basofílica y la panmielosis aguda con mielofibrosis.
5. Sarcoma mieloide: consiste en un tumor sólido de células de estirpe mieloide.
6. Neoplasias mieloides relacionadas con el síndrome de Down.
7. Neoplasias de células dendríticas plasmocitoide blástica. 6

Factores de riesgo asociados con el pronóstico.

Hay factores predictivos de riesgo que incluyen indicadores clínicos y de laboratorio en el diagnóstico, además, el tipo de leucemia también es determinante en la respuesta inicial al tratamiento. Dentro de los factores pronósticos se encuentra la edad, los pacientes menores de un año y mayores de 10 años son considerados de alto riesgo, por lo que en estos grupos de edad es de consideración la ejecución de un tratamiento más agresivo con el fin de obtener resultados más favorables, los pacientes pediátricos en el grupo de edad entre 1 y 9 años tienen un mejor pronóstico.

El sexo también es un factor pronóstico de consideración; los pacientes de sexo femenino tiene un mejor pronóstico que los pacientes de sexo masculino, esto se debe en parte a la aparición de recaídas testiculares que pueden presentarse con mayor riesgo de recaída, debido a factores que no se entienden completamente, se ha descrito que los pacientes pediátricos afro descendientes o los hispanos con diagnóstico de LLA tienen una tasa de curación más baja que los niños de otras razas.

TABLA 2

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de las leucemias agudas mieloblásticas y neoplasias mieloides relacionadas

I. Leucemias mieloides agudas con alteraciones genéticas recurrentes

LAM con t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1

LAM con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CB \uparrow -MYH11

Leucemia aguda promielocítica con t(15;17)(q22;q12); PML-RARA (FAB: M3c y M3v)

LAM con afectación MLL: t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL_A/ t(6;11) (q27;q23), MLLT4-MLL/ LAM con t(11;19) (q23;p13.3) MLL-MLLT1/ LMA con t(11;19) (q23;p13.1);MLL-ELL; LMA con t(10;11) (p12;q23), MLLT10-MLL

LAM con t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214

LAM con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1

LAM (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1

Entidades provisionales: LAM con NPM1 mutado y LAM con CEBPA mutado

II. Leucemia mielóide aguda con cambios relacionados con mielodisplasia

Las alteraciones citogenéticas suficientes para diagnosticar LAM con cambios relacionados con mielodisplasia son: cariotipo complejo (definido como 3 o más alteraciones cromosómicas) y alteraciones no balanceadas: -7 o del(7q); -5 o del(5q); i(17q) o t(17p); -13 o del(13q); del(11q); del(12p) o t(12p); del(9q); idic(X)(q13).

III. Leucemias mieloides agudas relacionadas con tratamientos previos

Más frecuentemente en relación con: radiaciones ionizantes, alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa II

IV. Leucemias mieloides agudas no especificadas (NOS, *not otherwise specified*)*

LAM mínimamente diferenciada (M0: MPO-)

LAM sin maduración (M1)

LAM con maduración (M2)

LA mielomonocítica (M4)

LA monoblástica y monocítica (M5a y M5b)

LA eritroide (M6: glicoforina A+, CD105, espectrina+, antígenos ABH+, DR+ y anhidrasa carbónica)

LA megacarioblástica (M7: CD34+, CD41+, CD42+, CD61+, antiFvW+)

LA basofílica (CD11b, CD13+, CD33+, DR+, CD123+, CD203+)

Panmielosis aguda con mielofibrosis

V. Sarcoma mielóide

VI. Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down

Mielopoyesis anormal transitoria

Leucemia mielóide asociada con síndrome de Down

VII. Neoplasia de célula dendrítica plasmocitoide blástica* (CD123+, DR+, CD4+)

LA: leucemia aguda; LAM: leucemia aguda mieloblástica.

*Entre paréntesis contrapartida subtipo FAB y/o inmunofenotipo característico.

Los pacientes que presentan un recuento total de glóbulos blancos altos se clasifican como de alto riesgo y por lo general requieren un tratamiento más intensivo, ya que un recuento de 50,000 células/mm³ es un punto de corte entre un mejor o peor pronóstico debido a la relación existente entre el número elevado de glóbulos blancos en sangre y otros factores pronósticos de alto riesgo, como las translocaciones cromosómicas.

Los pacientes pediátricos con leucemia aguda de células pre-B o pre-B tempranas responden mejor al tratamiento que aquellos con leucemia de células T y células B maduras.

Hay tres factores principales incluidos en la respuesta al tratamiento; la respuesta de la médula ósea en el séptimo y el décimo cuarto día, una reducción rápida de células leucémicas en la médula ósea dentro de los 7 o 14 días después de iniciada la quimioterapia multifarmacológica tiene un pronóstico favorable. El segundo factor es la respuesta de la sangre periférica a la fase esteroide inicial consiste en 7 días con prednisona; pacientes con una reducción en el recuento de blastos menor a 1,000/mm³ después de la fase de inducción y una dosis de metotrexato intratecal tienen un pronóstico más favorable que los pacientes cuyo recuento de blastos periféricos permanece por encima de 1,000/mm³. El último factor es la respuesta de la sangre periférica a la terapia multifarmacológica de inducción, en este caso la presencia de células leucémicas después de 7 a 10 días del inicio de la quimioterapia multiagente aumenta el riesgo de recaída en comparación con los pacientes que eliminan los blastos periféricos en un periodo inferior a 7 días de iniciar el tratamiento.

Alteraciones citogenéticas: las anomalías citogenéticas en LLA representan un amplio grupo de alteraciones que están asociadas por diversos mecanismos con el desarrollo de la proliferación celular descontrolada. Dentro de las más frecuentes encontramos la hiperdiploidía, siendo común encontrar un cromosoma 4, 10, 17 y 18 adicional. De igual manera, el desarrollo de LLA también puede estar asociado con una disminución del número de cromosomas, y en particular este caso está relacionado con un mal pronóstico. También se puede presentar la translocación entre los cromosomas 12 y 21 t(12;21), que es generalmente de buen pronóstico. La presencia de las translocaciones entre los cromosomas 9 y 22, o entre el 1 y 19, tienen una tasa de curación baja; además los pacientes pediátricos con una translocación que afecta a los cromosomas 4 y 11 también tienen una menor tasa de resolución de la enfermedad.

TRATAMIENTO.

El tratamiento en leucemia linfoblástica aguda se estructura en tres etapas descritas a continuación:

Etapas de Inducción a la remisión: Es la terapia inicial en el tratamiento de LLA y se incluye en esta aquellos pacientes con nuevo diagnóstico que no presentan signos de infiltración de células blásticas en sistema nervioso central o enfermedad extramedular. Posterior a la fase de inducción a la remisión la quimioterapia puede

llegar a reducir el número total de células leucémicas hasta en un 99%; por lo que al terminar la mayoría de los pacientes no presentan un recuento detectable de células blásticas. La respuesta al tratamiento en los días 7 y 14 así como al día 28 de tratamiento es determinante en el pronóstico de los pacientes. Los resultados evidencian que los pacientes clasificados en alto riesgo requieren intervención con quimioterapia intensificada antes de la inducción a la remisión y posterior a la fase de consolidación. La combinación dual de vincristina y un glucocorticoide (Siendo la prednisona y prednisolona los más usados para este propósito) induce a la remisión aproximadamente el 85% de los casos de LLA pediátrica y en adición con L-asparaginasa este radio de remisión puede incrementarse hasta el 95% de los casos. La terapia combinada de Vincristina, L-asparaginasa y un glucocorticoide con un cuarto fármaco, principalmente daunorubicin, ha sido probado en estudios aleatorizados considerando que reduce los tiempos prolongados de esta fase de terapia, sin embargo puede asociarse a efectos secundarios a corto y largo plazo. La falla terapéutica de esta fase es un evento relativamente raro ya que ocurre en menos del 5% de los casos de LLA tratados. Una terapia de inducción fallida ocurre cuando los pacientes muestran signos de leucemia residual al finalizar la terapia de inducción en el aspirado de médula ósea; al día 28 o 36 dependiendo el protocolo instaurado.

Etapa de terapia post-remisión o consolidación. Es subsecuente a la etapa de inducción e indispensable para prevenir recaídas en los primeros dos meses posteriores. Los estudios reportados, evidencian que sin la administración de este tipo de terapia son altas las probabilidades de que las células leucémicas persistentes desencadenen mecanismos de resistencia farmacológica favoreciendo recaídas severas.

Etapa de mantenimiento o consolidación. Constituye el periodo de administración inmediata que se suministra posterior a la fase de inducción a la remisión, y hace parte de todos los protocolos de manejo de LLA especialmente para pacientes de alto riesgo. El uso de metrotexate es el tipo de quimioterapia más común en los protocolos de manejo, este factor es importante en la quimioterapia de mantenimiento. 12

La tasa de curación global oscila alrededor del 80%, con importantes diferencias en función de algunos criterios pronósticos. El estado de salud de los niños curados no es igual al de la población general; los programas de seguimiento prolongado son indispensables. Sin embargo, la calidad de vida de la mayoría de los adultos curados está poco o nada afectada.13

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) constituye la segunda hemopatía maligna en la población pediátrica y una de las principales causas de mortalidad por cáncer infantil. La supervivencia se sitúa alrededor del 60% sin haber mejorado en las últimas décadas, por lo que son necesarios nuevos enfoques terapéuticos. Las LMA con menor supervivencia fueron las secundarias, las no M3 y las carentes de marcadores citogenéticos favorables. La probabilidad de recaída fue del 38%. 14

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La leucemia aguda es el diagnóstico más frecuente en pacientes con patología hematológica maligna en los pacientes valorados en el servicio de pediatría del Hospital General de México. Los signos y síntomas iniciales pueden ser generales e inespecíficos, pueden confundirse con otras enfermedades, por lo que conocer las características clínicas, morfológicas e inmunofenotípicas de los pacientes valorados en nuestro servicio con diagnóstico de leucemia aguda es de gran valor para lograr un diagnóstico temprano y ofrecer tratamiento específico oportuno.

¿Cuáles son las características clínicas, morfológicas e inmunofenotípicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda, atendidos en el Hospital General de México durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 2014 al 31 de Diciembre de 2016?

JUSTIFICACIÓN.

En la actualidad, el cáncer en la población pediátrica de 0 a 18 años de edad representa un problema de salud pública en la República Mexicana, ya que la tasa de incidencia y de mortalidad se ha disparado en forma desproporcional. El cáncer es la segunda causa de mortalidad entre 4 y 15 años de edad en México antecedido únicamente por accidentes. El más común de los cánceres corresponde a leucemia aguda.

Un hallazgo importante en la incidencia y la prevalencia de leucemias es el aumento en su presentación, en México el registro Epidemiológico de Neoplasias Malignas de la Secretaria de salud reportó para el año 2001 una incidencia de leucemia aguda en la población general de 2/100,000 habitantes/año, contraste al reporte del registro Global de Cáncer (Globocan 2008), la incidencia de leucemias es de aproximadamente 5.2 casos por 100 mil habitantes.

En la leucemia, como en cualquier otro tipo de cáncer, el diagnóstico temprano permite que no aumente más la carga celular tumoral, evitar infiltración a órganos santuarios y complicaciones asociadas a la lisis tumoral e hiperleucocitosis, además de permitir que la tipificación sea rápida y por lo tanto el inicio de tratamiento específico y mejorar al final el pronóstico del pacientes. Además se disminuye el índice de fallecimientos por la falla del tratamiento secundarios a un diagnóstico tardío. Por la importancia de una sospecha clínica de leucemia aguda, es de gran importancia conocer las características clínicas de presentación de los casos estudiados en esta unidad hospitalaria, aunado a la caracterización morfológica e inmunofenotípica, con la intención de que se sospeche de estos padecimientos en la población que acude a valoración en este nosocomio y para fomentar el diagnóstico oportuno; ya que no se cuenta con este tipo de estudios en la población atendida en el servicio de Pediatría del Hospital General de México, se decide realizar esta investigación.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Describir las características clínicas, morfológicas e inmunofenotípicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda atendidos en el Hospital General de México en el periodo comprendido del 1 de Enero de 2014 a 31 de Diciembre de 2016.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Identificar las principales características clínicas al momento de realizar el diagnóstico de los pacientes pediátricos con leucemia aguda atendidos en el Hospital General de México.
- Identificar la morfología e inmunofenotipo de las leucemias agudas diagnosticadas de forma más frecuente en los pacientes pediátricos con leucemia aguda atendidos en el Hospital General de México.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y transversal en el servicio de pediatría del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" en el periodo comprendido del 1º de Enero de 2014 a 31 de Diciembre de 2016 con el objetivo de describir las características clínicas, morfológicas e inmunofenotípicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 28 días a 17 años 11 meses con diagnóstico de leucemia aguda, realizado en servicio de pediatría del Hospital General de México, en el periodo de enero 2014 a diciembre 2016.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de leucemia aguda realizado en otra unidad hospitalaria, que no cuente con inmunofenotipo, y no se detallen características clínicas al momento de su ingreso al Hospital General de México.

Criterios de eliminación:

- Paciente trasladado a otra unidad al momento del diagnóstico.
- Pacientes menores de 28 días.
- Paciente fallecido, antes de completar el protocolo diagnóstico.
- Pacientes sin expediente clínico completo.
- Expedientes clínicos ilegibles, deteriorados, extraviados o incompletos en el archivo clínico del Hospital General de México.

El procesamiento de la información se realizó a través de métodos computarizados con el programa Excel. La presentación de los resultados se realizó con tablas y gráficos las cuales presentan la información a través de frecuencias, medias y porcentajes. Procesamiento de datos y aspectos estadísticos; se realizó análisis estadístico, usando pruebas de tendencia central.

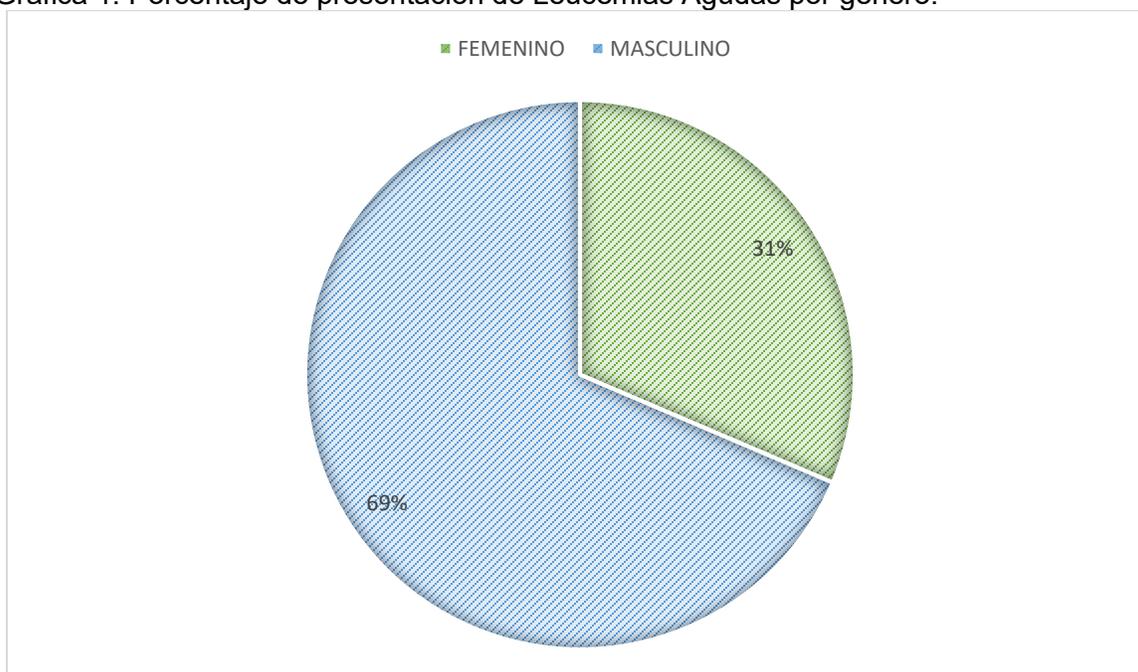
RESULTADOS.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal en la Unidad de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, en el periodo comprendido del 1º de Enero de 2014 a 31 de Diciembre de 2016 con el objetivo de describir las características clínicas, morfológicas e inmunofenotípicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda.

De enero del 2014 a diciembre del 2016 se diagnosticaron 44 casos de Leucemia aguda en el Servicio de Pediatría del Hospital General de México. Se excluyeron de estudio 9, debido a que solo se encontraron 36 expedientes clínicos (de los 8 expedientes clínicos faltantes, 3 se encuentran en el servicio de hematología adultos, 1 en el servicio de oncología adultos, 4 corresponden a defunciones encontrándose el expediente en archivo muerto), además uno de los expedientes clínicos no contaba con inmunofenotipo por lo que se excluyó.

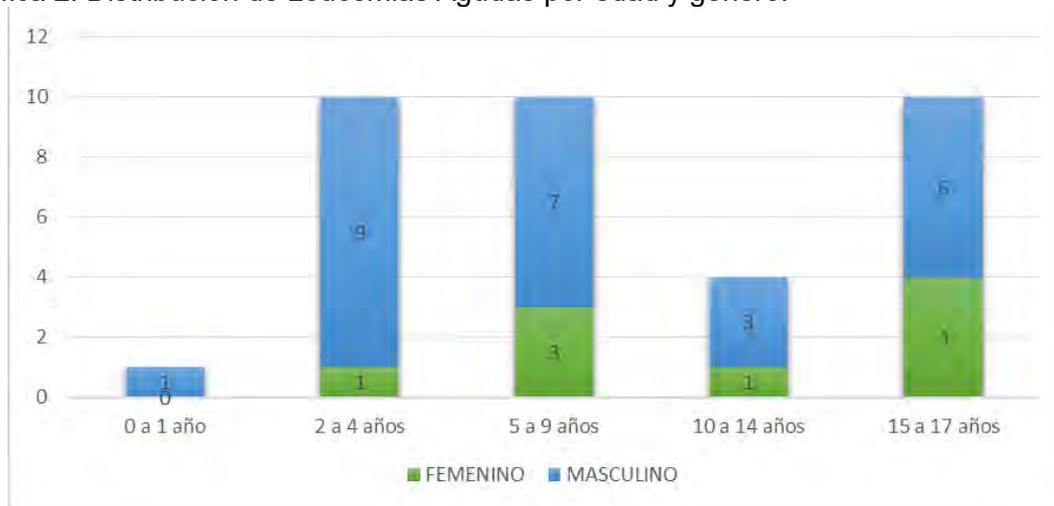
La población de estudio consta de 35 casos, lo cual representa 79.5% de la población total de pacientes diagnosticados con leucemia aguda. La edad promedio al diagnóstico fue de 9 años (mediana 8) (moda 15); el rango de edades es de 1 año a 17 años. De los cuales 24 corresponden al género masculino (68.57%) y 11 al género femenino (31.42%) con una relación hombre: mujer de 2.1: 1. Se realizó la captación de pacientes que ingresaron a la Unidad de Pediatría, en el período comprendido del 1 de Enero de 2014 al 31 Diciembre de 2016, realizándose en forma retrospectiva la revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, obteniendo lo siguiente:

Gráfica 1. Porcentaje de presentación de Leucemias Agudas por género.



Fuente: Archivo Clínico.

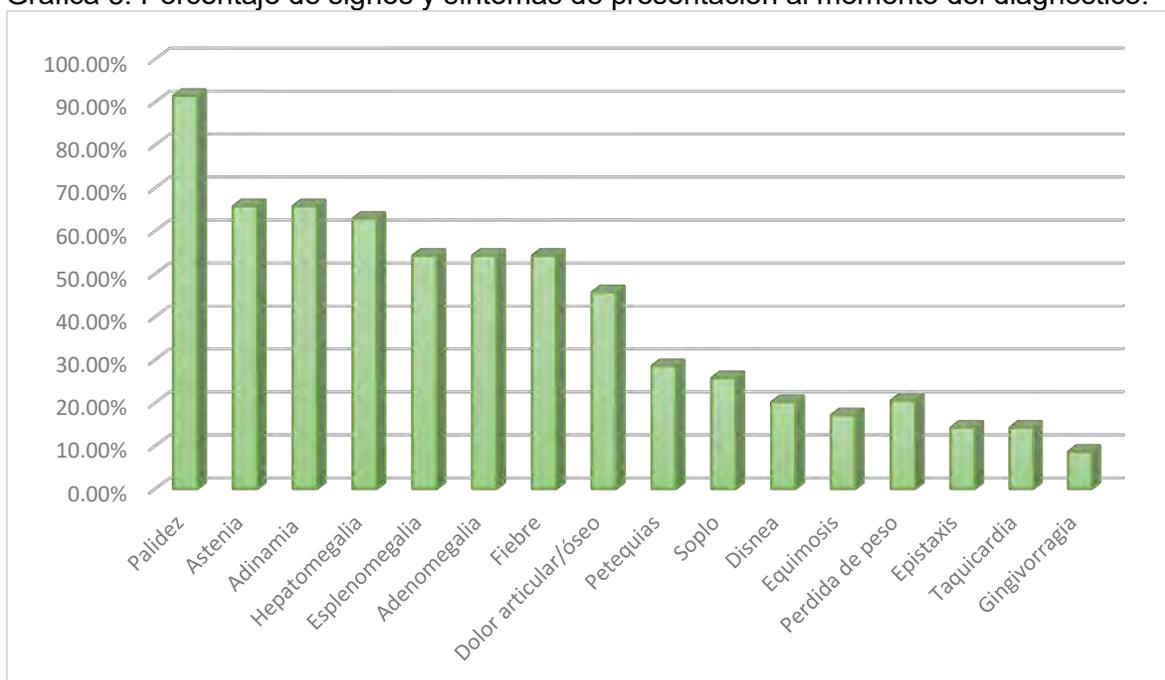
Gráfica 2. Distribución de Leucemias Agudas por edad y género.



Fuente: Archivo Clínico.

Dentro de los síntomas el predominante fue palidez, encontrándose en 33 de los pacientes (91.42%), seguido de astenia (65.7%), adinamia (65.7%), hepatomegalia (62.8%), esplenomegalia (54.28%), adenomegalia (54.28%), fiebre (54.28%), dolor articular y/o óseo (45.7%), petequias (28.57%), soplo sistólico (25.7%), disnea (20%) equimosis (17.14%) pérdida de peso (20%), epistaxis (14.28%), taquicardia (14.28%), gingivorragia (8.57%).

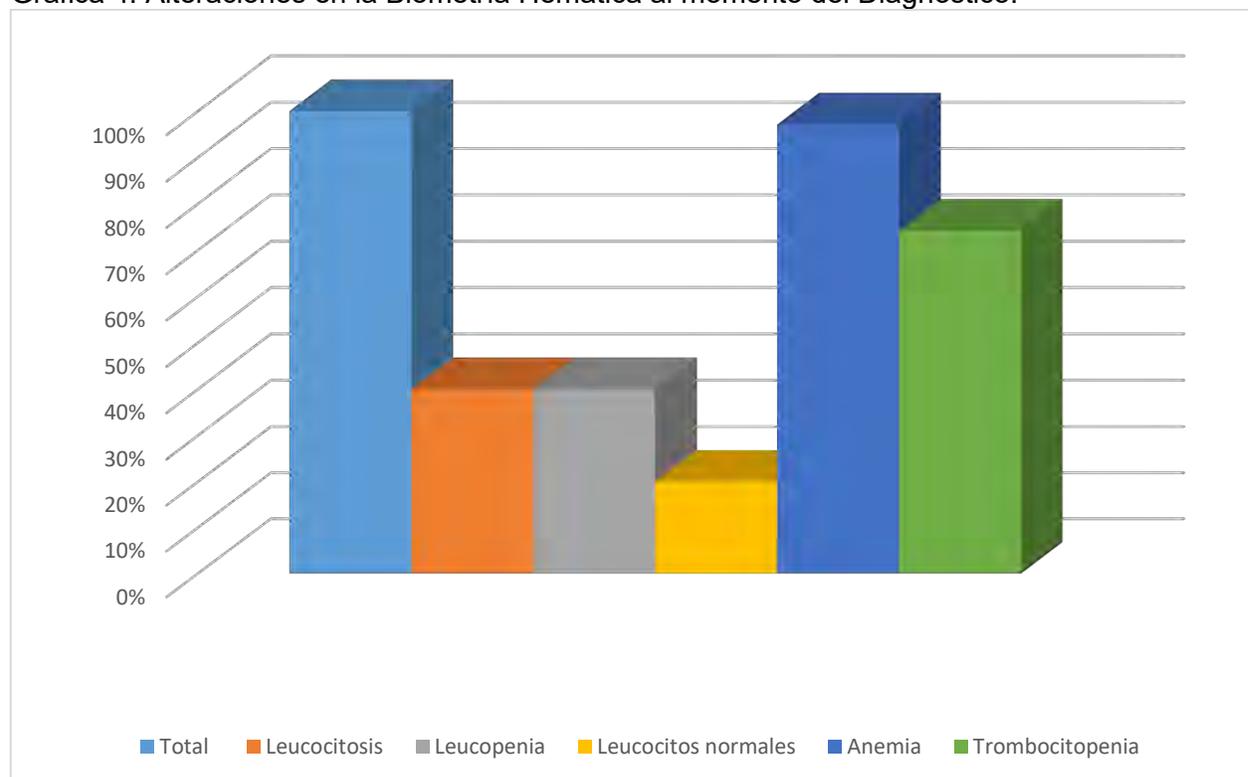
Gráfica 3. Porcentaje de signos y síntomas de presentación al momento del diagnóstico.



Fuente: Archivo Clínico.

Dentro de la biometría hemática encontramos que 40% presentaron leucocitosis, 40% leucopenia, y el 20% restante se encontraba con cuenta leucocitaria dentro de rango normal para la edad. Se reportó anemia en 97.1% y trombocitopenia en 74.2% de los pacientes. Únicamente se reportó presencia de blastos periféricos en 7 de los pacientes (20%). Solo en un paciente se encontró una biometría hemática normal (2.85%).

Gráfica 4. Alteraciones en la Biometría Hemática al momento del Diagnóstico.



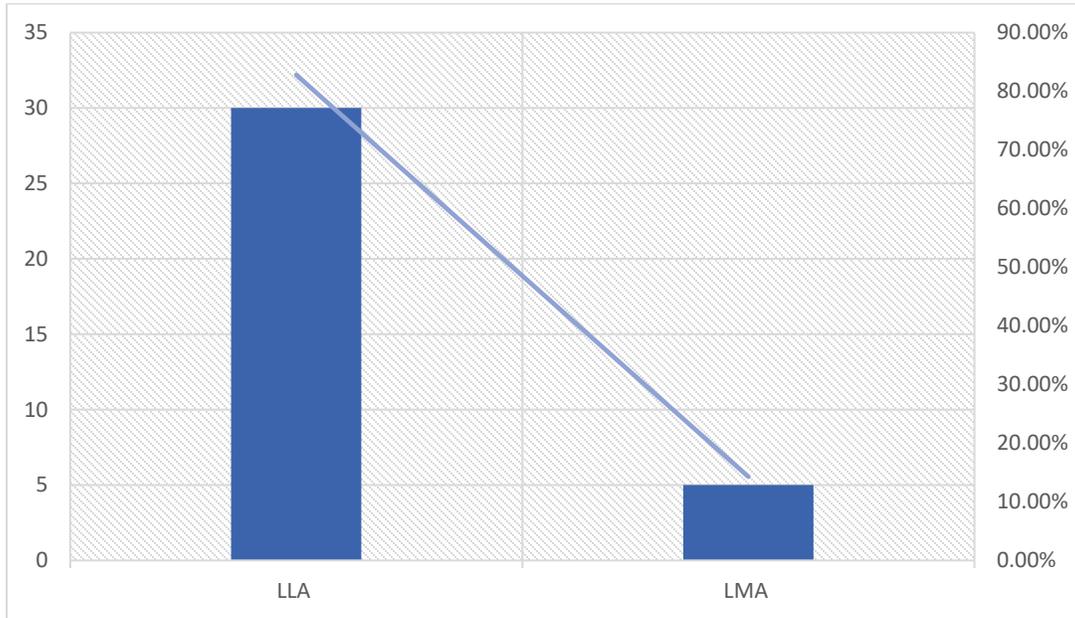
Fuente: Archivo Clínico.

En 4 de los pacientes se detectó presencia de infiltración testicular al momento del diagnóstico, lo cual representa el 16.6% de los pacientes de género masculino diagnosticados con leucemia aguda, el 83.3% sin infiltración en ese momento.

En 2 de los pacientes se detectó presencia de infiltración a sistema nervioso central al momento del diagnóstico, ambos pacientes corresponden al género masculino, de 3 y 8 años de edad, lo cual representa el 5.7%. En 6 de los pacientes (17.1%) no se encontró resultado de análisis de líquido cefalorraquídeo en búsqueda de blastos en el expediente clínico, en el resto se descartó presencia de infiltración a sistema nervioso central al momento del diagnóstico (77.14%).

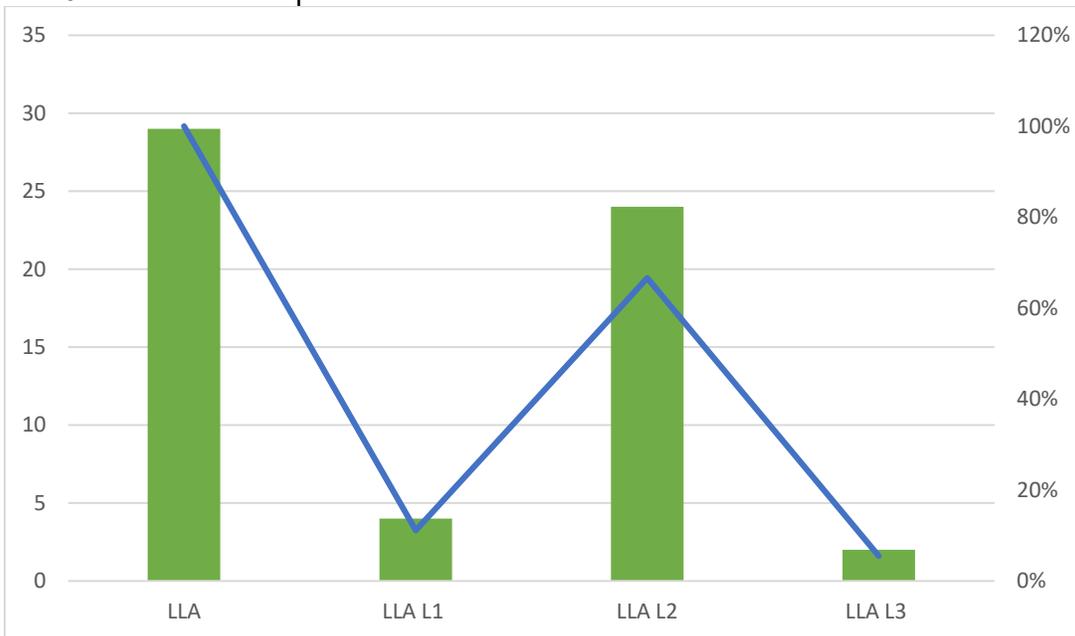
Dentro de las leucemias agudas se encontró un predominio en la Leucemia linfoblástica aguda representando el 85% (20 casos), y un 15% de leucemia mieloblástica aguda (5 casos). Dentro de las leucemias linfoblásticas agudas se clasificaron morfológicamente de acuerdo a la clasificación FAB 4 leucemias en L1 (11.11%), 24 en L2 (66.66%) y 2 en L3 (5.5%).

Gráfica 5. Presentación de LLA Vs. LMA.



Fuente: Archivo Clínico.

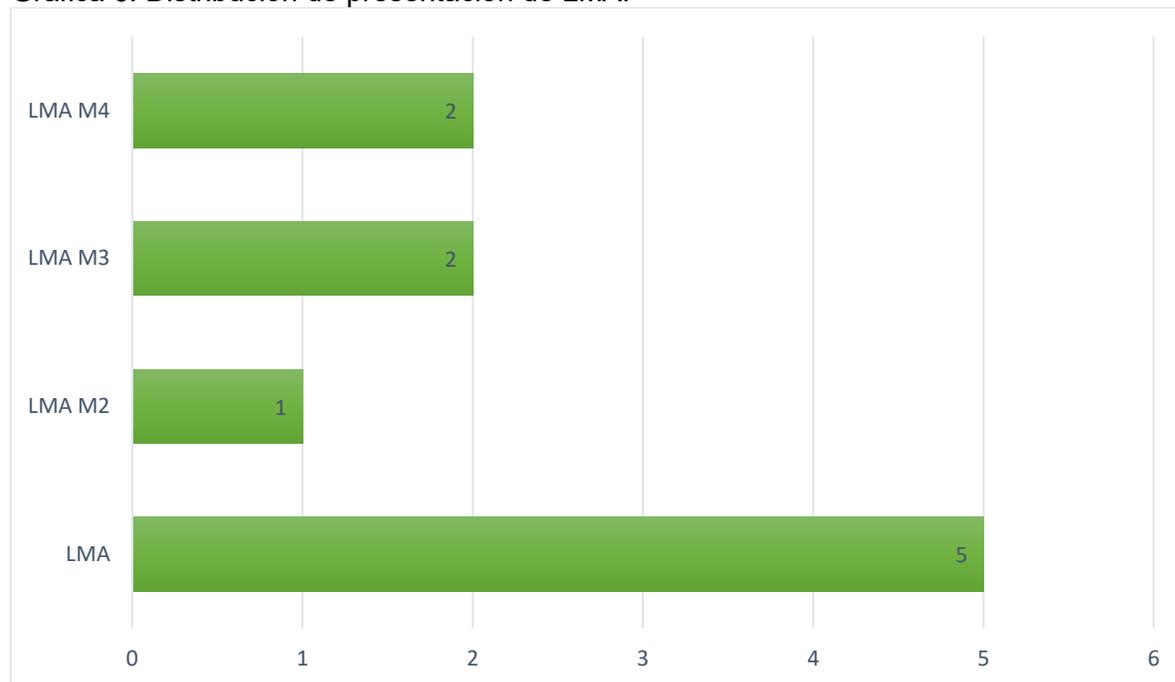
Gráfica 6. Distribución de presentación de LLA.



Fuente: Archivo Clínico.

Con respecto a la leucemia mieloblástica aguda se clasificó un caso en M2 (20%), 2 casos de M3 (40%), y 2 casos de M4 (40%). En uno de los casos se reportó en Aspirado de médula ósea leucemia mieloblástica aguda M1, sin embargo, al realizar inmunofenotipo se reportó leucemia linfoblástica aguda de estirpe T.

Gráfica 6. Distribución de presentación de LMA.



Fuente: Archivo Clínico.

Dentro de las leucemias linfoblásticas agudas a su vez se clasificaron de acuerdo a su inmunofenotipo encontrando que el 90% corresponden a estirpe B (27), 6.66% a estirpe T (2 casos) y se reportó un caso de leucemia de estirpe T bifenotípica (3.3%). Dentro de las leucemias linfoblásticas agudas de estirpe B se reportó un caso de LLA Pro-B (BI) (3.7%), 18 casos de LLA B común (BII) lo cual representa un 66.6% (dentro de este grupo el 88.8% son CALLA positivo), y 7 casos de LLA Pre-B (BIII) 25.9% (dentro de este grupo el 71.4% son CALLA positivo), los dos casos de leucemia linfoblástica aguda de estirpe T correspondieron a Pre-T (TII). Además se reportó un caso de leucemia linfoblástica aguda de estirpe T bifenotípica.

En la división por grupo etario de 0 a 1 año se reportó un caso de leucemia aguda, el cual representa el 2.85% del total de las leucemias agudas; se presentó en un paciente masculino, en el aspirado de médula ósea se reportó leucemia mieloblástica aguda M1, sin embargo por inmunofenotipo se reportó leucemia linfoblástica aguda de estirpe T.

En el grupo de 2 a 4 años se reportaron 10 casos representando el 28.57%, de los cuales 9 fueron de género masculino (90%) y 1 de género femenino (10%)

Dentro de los síntomas el más predominante fue la presencia de adenomegalias encontrándose en 8 de los pacientes (80%) seguido de palidez (70%), fiebre (70%) hepatomegalia (60%), dolor articular y/o óseo (50%), petequias (50%), equimosis (40%), astenia (40%), adinamia (40%), esplenomegalia (40%), soplo sistólico (20%), gingivorragia (20%), disnea (10%) taquicardia (10%) pérdida de peso (10%), epistaxis (10%).

En cuanto a la biometría hemática, encontramos que 20% presentaron leucocitosis, 60 % leucopenia, y el 20% restante se encontraba con cuenta leucocitaria dentro de rango normal para la edad. Se reportó anemia en el 100% y trombocitopenia en 80% de los pacientes. Únicamente se reportó presencia de blastos periféricos en 3 de los pacientes (30%).

En 2 de los pacientes se detectó presencia de infiltración testicular al momento del diagnóstico, lo cual representa el 22.22% de los pacientes de género masculino. En uno de los pacientes se detectó presencia de infiltración a sistema nervioso central al momento del diagnóstico.

Dentro de las leucemias agudas se encontró un predominio en la leucemia linfoblástica aguda representando el 90% (9 casos), y un 10% de leucemia mieloblástica aguda (1 casos). Las leucemias linfoblásticas agudas se clasificaron morfológicamente de acuerdo a la clasificación FAB 3 leucemias en L1 (33.33%), 5 en L2 (55.55%) y 1 en L3 (11.11%). Con respecto a la leucemia mieloblástica aguda se clasificó un caso en M3.

Las leucemias linfoblásticas agudas a su vez se clasificaron de acuerdo a su inmunofenotipo encontrando que el 88.88% corresponden a estirpe B (8), 11.11% a estirpe T (1 caso). Dentro de las leucemias linfoblásticas agudas de estirpe B se reportó un caso de LLA Pro-B (BI) (12.5%), 6 casos de LLA B común (BII) lo cual representa un 75% (dentro de este grupo el 100% son CALLA positivo), y 1 caso de LLA Pre-B (BIII) 12.5%, el caso de leucemia linfoblástica aguda de estirpe T correspondió a Pre-T (TII).

En el grupo de 5 a 9 años se reportaron 10 casos representando el 28.57%, de los cuales 7 fueron de género masculino (70%) y 3 de género femenino (30%).

Dentro de los síntomas, el predominante fue palidez encontrándose en el 100% de los pacientes seguido de astenia (70%), adinamia (70%) fiebre (60%) hepatomegalia (60%), dolor articular y/o óseo (50%), esplenomegalia (40%), soplo sistólico (40%), epistaxis (30%), adenomegalias (30%), pérdida de peso (20%), petequias (10%), disnea (10%) taquicardia (10%).

En la biometría hemática encontramos que 20% presentaron leucocitosis, 60 % leucopenia, y el 20% restante se encontraba con cuenta leucocitaria dentro de rango

normal para la edad. Se reportó anemia en el 100% y trombocitopenia en 80% de los pacientes. Únicamente se reportó presencia de blastos periféricos en 3 de los pacientes (30%).

En 2 de los pacientes se detectó presencia de infiltración testicular al momento del diagnóstico, lo cual representa el 22.22% de los pacientes de género masculino. En uno de los pacientes se detectó infiltración a sistema nervioso central al momento del diagnóstico.

En cuanto a las leucemias agudas se encontró predominio en la leucemia linfoblástica aguda, representando el 90% (9 casos), y un 10% de leucemia mieloblástica aguda (1 caso). Las leucemias linfoblásticas agudas se clasificaron morfológicamente de acuerdo a la clasificación FAB 3 leucemias en L1 (33.33%), 5 en L2 (55.55%) y 1 en L3 (11.11%). Con respecto a la leucemia mieloblástica aguda se clasificó un caso en M3.

Las leucemias linfoblásticas agudas a su vez se clasificaron de acuerdo a su inmunofenotipo encontrando que el 88.88% corresponden a estirpe B (8), 11.11% a estirpe T (1 caso). Las leucemias linfoblásticas agudas de estirpe B se reportó un caso de LLA Pro-B (BI) (12.5%), 6 casos de LLA B común (BII) lo cual representa un 75% (dentro de este grupo el 100% son CALLA positivo), y 1 caso de LLA Pre-B (BIII) 12.5%, el caso de leucemia linfoblástica aguda de estirpe T correspondieron a Pre-T (TII).

En el grupo de 10 a 14 años se reportaron 4 casos representando el 11.42%, de los cuales 1 fue de género masculino (25%) y 3 de género femenino (75%).

Dentro de los síntomas el predominante fue la presencia de palidez encontrándose en el 100% de los pacientes seguido de astenia (75%), adinamia (75%), hepatomegalia (50%), dolor articular y/o óseo (50%), esplenomegalia (50%), equimosis (50%) soplo sistólico (25%), epistaxis (25%), gingivorragia (25%) adenomegalias (25%), pérdida de peso (25%), petequias (25%), disnea (25%).

En la biometría hemática encontramos que 75% presentaron leucocitosis, y el 25% restante se encontraba con cuenta leucocitaria dentro de rango normal para la edad. Se reportó anemia en el 100% y trombocitopenia en 75% de los pacientes. No se reportó presencia de blastos periféricos.

No se detectó presencia de infiltración testicular o sistema nervioso central al momento del diagnóstico.

Dentro de las leucemias agudas se encontró un 100% de leucemia linfoblástica aguda. Las leucemias linfoblásticas agudas se clasificaron morfológicamente de acuerdo a la clasificación FAB en leucemia L2 3 casos (75%) y un caso en L3 (25%). A su vez se clasificaron de acuerdo a su inmunofenotipo encontrando que el 100% corresponden a estirpe B.

Dentro de las leucemias linfoblásticas agudas de estirpe B se reportaron 2 casos de LLA B común (BII) lo cual representa un 50% (dentro de este grupo el 100% son CALLA positivo), y 2 casos de LLA Pre-B (BIII) 50% (de los cuales el 100% son CALLA positivo).

En el grupo de 15 a 17 años se reportaron 10 casos representando el 28.57%, de los cuales 6 fueron de género masculino (60%) y 4 de género femenino (40%).

Dentro de los síntomas el predominante fue palidez, encontrándose en el 100% de los pacientes seguido de astenia (80%), adinamia (80%), esplenomegalia (80%), hepatomegalia (70%), adenomegalia (60%) fiebre (50%), dolor articular y/o óseo (40%), disnea (40%), petequias (30%), pérdida de peso (30%) soplo sistólico (20%), taquicardia (20%).

En la biometría hemática encontramos que 50% presentaron leucocitosis, 40 % leucopenia, y el 10% restante se encontraba con cuenta leucocitaria dentro de rango normal para la edad. Se reportó anemia en el 100% y trombocitopenia en 80% de los pacientes. Únicamente se reportó presencia de blastos periféricos en 4 de los pacientes (40%).

En 1 de los pacientes se detectó infiltración testicular al momento del diagnóstico, lo cual representa el 16.6% de los pacientes de género masculino. No se detectó infiltración a sistema nervioso central al momento del diagnóstico.

Dentro de las leucemias agudas, se encontró predominio en leucemia linfoblástica aguda representando el 60% (6 casos), y un 40% de leucemia mieloblástica aguda (4 casos). Las leucemias linfoblásticas agudas se clasificaron morfológicamente de acuerdo a la clasificación FAB en leucemias L2 el 100% de los casos. Con respecto a la leucemia mieloblástica aguda se clasificó un caso en M2 (25%), un caso en M2 (25%) y dos casos en M4 (50%).

Las leucemias linfoblásticas agudas a su vez se clasificaron de acuerdo a su inmunofenotipo encontrando que el 83.3% corresponden a estirpe B (5), 16.6% a estirpe T bifenotípica (1 caso). Dentro de las leucemias linfoblásticas agudas de estirpe B se reportó el 100% de los casos caso de LLA B común (BII dentro de este grupo el 80% son CALLA positivo), el caso de leucemia linfoblástica aguda de estirpe T se clasificó como bifenotípica.

La edad más frecuente 15 años representando el 16.6% seguido del grupo de 8 y 2 años con 11.11%.

DISCUSIÓN.

De acuerdo con el objetivo de este trabajo, considerando únicamente la línea celular leucémica, es evidente que la población pediátrica atendida en el Hospital General de México muestra un patrón similar al que se observa en otras partes del país. En la mayor parte de los casos se observan afectados los linfocitos B, seguidos por las leucemias mieloides, las linfocíticas T, y casos aislados de bifenotípicas, lo cual concuerda con lo observado por Lepe- Zúñiga et al., quien reporta leucemias B, 75.3%; mieloides, 16%; de células T, 3.7%; B-M, 3.7% y de células NK, 1.2%.

Dentro de las leucemias agudas como ya se mencionó predomina la leucemia linfoblástica aguda representando en esta serie el 85% de los casos, correspondiendo el 15% restante a leucemia mieloide aguda, siendo la prevalencia de la LLA ligeramente superior a lo reportado en otras series, en las cuales representa el 75% de los casos de leucemia aguda.

En cuanto a la clasificación morfológica de acuerdo a la clasificación Franco-Americana-Británica (FAB) de leucemias linfoblásticas agudas predominó la LLA L2 la cual representó un 66%, lo cual difiere a lo reportado en la literatura, donde se menciona que la LLA 1 constituye el 85% de los casos de leucemia linfoblástica aguda en niños, como lo refieren Lepe- Zúñiga.

De acuerdo a nuestro estudio se encontró que la estirpe celular B representó el 90% de los casos, la estirpe T 7%, y un caso de leucemia aguda linfoblástica bifenotípica (3%). Lo cual correlaciona con lo observado por Mejía et al. Quienes reportan dentro de las leucemias linfoblásticas agudas el 70% a estirpe B y 23% a estirpe T.

De acuerdo a la literatura internacional, la Leucemia aguda linfoblástica pro-B (también llamada pre-B temprana) representa aproximadamente el 10% de los casos, LAL común un 50% de los casos. LAL pre-B un 10% de los casos, LAL de células B madura un 4% aproximadamente de los casos, LAL pre-T un 5 a 10% de los casos y la LAL de células T madura el 15 a 20%, como lo reportan Landines Castro et al, lo cual difiere de nuestro estudio, ya que encontramos un mayor porcentaje de casos correspondientes a LAL B común (62%) y LAL pre-B (24%), mientras que se reportó un menor porcentaje de LAL pro-B (4%), en cuanto a la LAL pre-T se encontró dentro del rango esperado (10%). No se reportó ningún caso de LAL de células B madura, ni LAL de células T madura.

En cuanto a la epidemiología de las leucemias agudas en niños, Mejía et al. Refieren que en la Ciudad de México no sólo se ha reportado una mayor frecuencia de Leucemia Aguda Linfoblástica, sino además la relación de niños clasificados clínicamente como alto riesgo se encuentran en una relación de uno a uno con los niños clasificados como riesgo estándar. En la población que atiende los EUA la proporción es de 1 a 4. En este estudio se encontró efectivamente hay un mayor número de niños clasificados como alto riesgo comparado con EUA, se clasificaron como alto riesgo (ya sea por edad mayor a 10 años, leucocitosis mayor a 50,000 cel/mm³, estirpe celular T) 18 de los 35 casos, siendo la relación 1 a 1 como lo

reportado por Mejía et al. De los pacientes catalogados como alto riesgo 14 eran mayores de 10 años, 5 de ellos presentaba además leucocitos mayor a 50,000 cel/mm³ y uno presento estirpe celular T, de los 4 pacientes restantes 1 se catalogó en alto riesgo por presencia de hiperleucocitosis, y 3 correspondían a estirpe celular T, uno de ellos además presento hiperleucocitosis.

En cuanto a la incidencia, en esta serie se presentó en el grupo de 15 años, lo cual difiere de lo descrito internacionalmente, ya que el pico de incidencia descrito es entre los 3 y 5 años, como lo reportan Mejía et al. Y Brown et al.

En cuanto a género, predomino el género masculino, correspondiendo a 24 de los casos (68.57%) y 11 al género femenino (31.42%) con una relación hombre: mujer de 2.1: 1.

Las manifestaciones clínicas que predominaron fue la presencia de síntomas inespecíficos como lo son palidez, astenia, adinamia, seguido de síndrome infiltrativo con hepatomegalia, esplenomegalia y adenomegalia. Otras manifestaciones clínicas encontradas fueron fiebre (54.28%), dolor articular y/o ósea (45.7%), petequias (28.57%), soplo sistólico (25.7%), disnea (20%), pérdida de peso (20%), equimosis (17.14%) epistaxis (14.28%), taquicardia (14.28%), gingivorragia (8.57%); estos resultados corresponden a lo reportado por Acha García, quien menciona que los datos clínicos iniciales son inespecíficos como palidez, astenia, adinamia, seguido de cefalea, equimosis y petequias.

De acuerdo a lo reportado por Acha García, las alteraciones en el hemograma que podemos encontrar son; Pancitopenia, secundaria a fallo medular, así como anemia, leucocitosis o leucopenia, y en muy pocos casos la biometría hemática es normal al diagnóstico. Esto correlaciona con los datos obtenidos en nuestro estudio, ya que en esta serie encontramos más del 90% de nuevos casos presentan anemia, trombocitopenia o ambas. Un 25% de las leucemias agudas tiene menos de 5000 leucocitos/mm³ sin blastos en sangre periférica. Nosotros encontramos que en 40% de los casos se presentó leucocitosis, 40 % leucopenia, y el 20% restante se encontraba con cuenta leucocitaria dentro de rango normal para la edad. Únicamente se reportó presencia de blastos periféricos en 7 de los pacientes (20%).

CONCLUSIONES.

- Las Leucemias agudas en la infancia, constituyen un problema de salud pública, por lo cual el diagnóstico y el tratamiento oportuno son fundamentales para minimizar el impacto de la enfermedad en los diferentes ámbitos.
- La realización de una historia clínica básica y la valoración adecuada de los síntomas de alarma pueden colaborar de forma importante en el diagnóstico inicial.
- Los resultados de la población estudiada, desde los diferentes puntos de vista (clínico, morfológico e inmunofenotípico) permiten conocer los tipos y la diversidad de leucemias agudas que se han observado en pacientes atendidos en el Servicio de Pediatría del Hospital General de México y de esta manera proporcionar información integral indispensable relativa a las particularidades inherentes a dicha enfermedad en la población atendida.

BIBLIOGRAFÍA.

1. W. Ladines-Castro, G. Barragán-Ibañez, M.A. Luna-Pérez, A. Santoyo-Sánchez, J. Collazo-Jaloma, E. Mendoza-García, C.O. Ramos-Peñafiel. Morphology of leukemias. *Rev Med Hosp Gen Méx.* 2016;79(2):107-113.
2. Carlos Ortiz-Hidalgo. Notas sobre la historia de la leucemia. *Patología Revista latinoamericana.* Volumen 51, núm 1, enero-marzo,2013. 58-69
3. Carolina del Pilar Villalba Toquica, Pablo Andrés Martínez Silva y Héctor Acero. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos 2011-2014. *Pediatr.* 2016; 49(1):17-22.
4. Juan Manuel Mejía Aranguré, Manuel Carlos Ortega Álvarez, Arturo Fajardo Gutiérrez. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. *Rev Med IMSS* 2005; 43 (4): 323-333.
5. Roberto Rivera-Luna, Rocío Cárdenas-Cardos, Alberto Olaya-Vargas, Jaime Shalkow-Klincovstein, Martín Pérez-García, Oscar Alberto Pérez-González, et al. El niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas. *An Med (MEX)* 2015; Vol. 60, Núm. 2, p 91-97.
6. L. Garcia, M. Cabrero y C. del Cañizo. Actualización leucemias agudas, *Medicine* 2016; 12 (21) 1201-12.
7. Rosbiney Díaz-Ruiz, Lilia Aguilar-López, Arturo Vega-Ruiz, Oscar Garcés-Ruiz, Arnulfo Nava-Zavala y Benjamín Rubio-Jurado. Análisis de características clinicobiológicas de leucemia aguda linfoblástica (LAL) del adulto. *Gac Med Mex.* 2015;151: p 150-6.
8. Patrick Brown, MD; Stephen P. Hunger, MD Children's health. Acute Leukemia in Children. *Children's Health*, 1115-20.
9. Acha García T. Diagnóstico precoz y signos de alarma en oncohematología pediátrica. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid:Lúa Ediciones 3.0; 2015. P. 177-86.
10. José Luis Lepe-Zuñiga, Francisco Javier Jerónimo-López, Jorge Gregorio Hernández-Orantes. Características citopatológicas de la leucemia aguda en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, México. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017;74(2):122-133.
11. Silvia Jiménez-Morales, Alfredo Hidalgo-Mirada y Julian Ramirez-Bello. Leucemia linfoblástica aguda: una aproximación genómica. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017; 74(1):13-26.
12. C. Layton-Tovar. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles mascadores moleculares. *Medicina e investigación* 2015;3(1):85-91.
13. G. Michel, Leucemia linfoblástica aguda del niño y del adolescente: clínica y tratamiento, *EMC - Pediatría*, Volume 43, Issue 4, 2008, Pages 1-11
14. B. González, D. Bueno, P.M. Rubio, S. San Román, D. Plaza, A. Sastre, P. García-Miguel, L. Fernández, J. Valentín, I. Martínez, A. Pérez-Martínez An immunological approach to acute myeloid leukaemia. *Anales de Pediatría (English Edition)*, Volume 84, Issue 4, April 2016, Pages 195-202.