

Leucemia congénita

Congenital leukemia

Dr. Wilfredo Roque-García^I, Dra. Niurka Morán-Obregón^{II}, Dra. Maday Rodríguez-Acosta^{II}, Dra. Adys Gutiérrez-Díaz^I

^I Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

^{II} Hospital Ginecobstétrico «Ramón González Coro», La Habana, Cuba.

RESUMEN

La leucemia congénita constituye una entidad rara que se diagnostica entre el momento del nacimiento y los primeros 30 días de vida. Menos del 1 % de las leucemias de la infancia se diagnostican en el neonato. Se caracteriza por la presencia en un recién nacido, de hepatomegalia, esplenomegalia y lesiones hemorrágicas o infiltrativas en piel. El hemograma completo, el examen de la lámina de la sangre periférica, el aspirado de médula ósea, junto con el inmunofenotipaje y los estudios de biología molecular confirmarán el diagnóstico. El trastorno mieloproliferativo transitorio y las infecciones congénitas constituyen los principales diagnósticos diferenciales. El pronóstico de la enfermedad es sombrío. El tratamiento está basado en regímenes de poliquimioterapia intensiva y el trasplante de progenitores hematopoyéticos constituye una opción terapéutica en un grupo de pacientes.

Palabras clave: leucemia congénita, inmunofenotipo.

ABSTRACT

Congenital leukemia is a rare but well documented disease which can be diagnosed on the first 30 days of life. The diagnosis requires a high index of clinical suspicion in a newborn with hepatosplenomegaly and hemorrhagic or infiltrative cutaneous lesions (red, brown or purple papules or nodules) along with further investigations such as complete blood count, peripheral blood smear, bone marrow aspirate and immunophenotypic profile. A true congenital leukemia has to be distinguished from other conditions such as a transient myeloproliferative disorder described in Down's

syndrome and congenital infections. The prognosis of neonatal leukemia is dismal. Treatment includes intensive multi-agent chemotherapy and supportive care, being the hematopoietic stem cell transplantation an additional treatment option in a group of patients.

Keywords: congenital leukemia, immunophenotyping.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas (LA) representan un grupo de enfermedades hematológicas malignas que se originan por la transformación y expansión de un clon de células muy inmaduras que dan lugar a una progenie incapaz de diferenciarse pero que continúa proliferando incontroladamente, que se acumulan en la médula ósea, lo que provoca una disminución en la producción de hematíes, leucocitos y plaquetas. Estas células inmaduras pueden pasar al torrente sanguíneo e infiltrar órganos como hígado, bazo y ganglios linfáticos.

Entre los niños existe un ligero incremento de la incidencia de leucemias mieloides agudas (LMA) en la adolescencia y ocurre otro pico en el período neonatal.¹ Las variedades mieloides constituyen solo el 15 % de los casos en los niños menores de 10 años y del 15-30 % entre los de 10 y 15 años.^{2,3} Contrario a lo que se describe en la edad pediátrica, en la leucemia neonatal predominan las variedades mieloides, frecuentemente de diferenciación monocítica, con alta incidencia de enfermedad extramedular que afecta fundamentalmente la piel y el sistema nervioso central.

INCIDENCIA Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La leucemia congénita es una enfermedad extremadamente rara. Su incidencia se estima entre uno y cinco por millón de recién nacidos vivos y se reporta que menos del 1 % de las leucemias de la infancia se diagnostican en el neonato.⁴

En el Reino Unido de la Gran Bretaña, entre los años 1993 y 2007 se comunicaron 303 casos de cáncer diagnosticados en las cuatro primeras semanas de vida, de los cuales 51 (16,8 %) eran leucemias congénitas, lo que demuestra lo infrecuente de esta enfermedad.⁵

Según las diferentes revisiones de series existen aproximadamente entre 120 y 145 casos de leucemias congénitas bien documentadas, de las cuales más del 50 % son mieloides (LMA), alrededor del 35 % linfoides (LLA) y muy pocos son casos de leucemia bifenotípica.^{5,6}

Los criterios diagnósticos que definen esta entidad son: a) presentación al momento del nacimiento y hasta el primer mes de vida; b) incremento de células inmaduras; c) infiltración por estas células inmaduras de tejidos no hematopoyéticos; y d) ausencia de otras causas que expliquen esta proliferación celular.⁷

BIOLOGÍA MOLECULAR

La mayoría de las leucemias congénitas tienen alteraciones moleculares o citogenéticas.

Las alteraciones en el gen MLL localizado en el cromosoma 11q23 han sido halladas en el 30 - 65 % de los casos con ambos tipos de leucemias congénitas mieloides y linfoides,^{5,6} lo que sugiere que los eventos de recombinación ocurren en la célula madre progenitora a un nivel no comprometido con la diferenciación. Sin embargo, un estudio reciente plantea que hasta el 93 % de las leucemias linfoides agudas congénitas presentan esta alteración.⁸ Los genes con los que mayor frecuencia ocurren las translocaciones son AF4, localizado en el cromosoma 4q21 en la t(4;11); el AF9 localizado en 9p21 en la t(9;11); y 19p13 en la t(11;19).

Las rupturas y traslocaciones del gen MLL, que es un activador de la transcripción, forman productos de fusión que provocan expresión aberrante de genes con la consiguiente sobreexpresión de oncogenes, activación constitutiva de la transcripción e inmortalización celular.⁹ Los reordenamientos del gen MLL confieren mal pronóstico en las leucemias de la infancia.¹⁰

ETIOLOGÍA

La etiología de la leucemia congénita no es bien conocida, aunque existen evidencias de que el proceso leucemogénico comienza desde la vida intrauterina, como la observación de gemelos con leucemia concordante cada uno de los cuales compartía el reordenamiento clonal del gen MLL;¹¹ o la aparición de la secuencia de fusión genómica MLL-AF4 en la sangre de recién nacidos que posteriormente fueron diagnosticados como leucemia linfocítica aguda.¹²

La exposición materna a diferentes tóxicos y su relación con el desarrollo de leucemia congénita ha sido objeto de múltiples estudios, se ha encontrado un aumento del riesgo en las consumidoras de café, marihuana y alcohol y en las madres fumadoras, aunque en este último caso los datos son contradictorios.¹³⁻¹⁶

Recientemente se ha planteado que la ingestión de inhibidores de topoisomerasa II en la dieta materna puede predisponer a la aparición de leucemia congénita, debido a que estos productos provocan rupturas en el gen MLL, la deficiencia de suplementos de folatos en la dieta también incrementa el riesgo, mientras que la ingestión de frutas y vegetales se ha asociado a una disminución de leucemia aguda.¹⁷

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se citan la hepatoesplenomegalia, que puede ser detectada hasta en el 80 % de los casos⁽¹⁸⁾, las adenopatías se observan con menor frecuencia.⁶ Entre el 50 - 60 % de los pacientes presentarán lesiones infiltrativas cutáneas de distribución generalizada, en forma de nódulos de tamaño variable, azulados o grises, que se palpan como tumores fibromatosos del tejido celular subcutáneo, lo que constituye la llamada leucemia cutis.¹⁹

Las hemorragias secundarias a trombocitopenia son comunes, sobre todo en los sistemas digestivo, respiratorio, neurológico y genitourinario; la leucopenia aumenta

el riesgo de infecciones severas mientras que la anemia produce insuficiencia cardíaca grave que puede llevar a la muerte a estos pacientes.¹⁹

La hiperleucocitosis puede complicar el cuadro al producir el síndrome de leucostasis que afecta fundamentalmente el pulmón y el sistema neurológico.

Las manifestaciones respiratorias del síndrome de leucostasis se caracterizan por disnea, taquipnea, infiltrados pulmonares, hipoxia y fallo respiratorio, mientras que a nivel neurológico pueden existir somnolencia, papiledema, distensión y hemorragia de los vasos de la retina y coma.¹⁹

DIAGNÓSTICO POSITIVO

La sospecha clínica de leucemia congénita debe complementarse con un grupo de exámenes de laboratorio que confirmarán el diagnóstico.

En el hemograma es frecuente encontrar anemia y trombocitopenia relacionada con el grado de infiltración medular por las células tumorales. La hiperleucocitosis está presente en más de la mitad de los enfermos, con excepción de la leucemia megacarioblástica aguda que cursa con trombocitopenia y leucopenia.

En el examen de la lámina periférica se comprueban la trombocitopenia y la leucocitosis y se observa la presencia de células inmaduras de las líneas mieloide, linfoide o eritroide.

En el aspirado de la médula ósea se observará depresión de los sistemas hematopoyéticos en relación con el grado de infiltración tumoral.

Los estudios de inmunofenotipo, cariotipo y reordenamiento molecular confirmarán la línea hematopoyética que prolifera, las aberraciones cromosómicas presentes y la clonalidad del proceso, respectivamente.

Entre las leucemias mieloides neonatales alrededor de la mitad de los casos son de la variedad monocítica (subtipo M5 de la clasificación FAB), mientras que uno de cada cinco presentan la variedad mielomonocítica, subtipo M4 de la clasificación FAB.⁴ El inmunofenotipo que caracteriza estas variedades es CD13, CD14, CD15, CD33 positivos. Las aberraciones cromosómicas más frecuentes son la t(9;11)(p21,q23) y la t(11;19)(q23,p13).

La leucemia megacarioblástica (FAB M7) representa hasta el 80 % de los casos en niños con síndrome de Down y el 18 % en aquellos sin esta cromosopatía.²⁰

La t(1;22)(p13,q13) se presenta en la gran mayoría de los neonatos con leucemia megacarioblástica sin síndrome Down.

Entre las leucemias linfoides la variedad B inmadura es la más frecuente, con ausencia de expresión de CD10 y positividad de CD19, la coexpresión de antígenos mieloides como el CD 33, indica que la afectación es a un nivel de la célula progenitora que no está completamente comprometido con la diferenciación linfoide.⁴ La gran mayoría de estos casos de LLA presentan la t(4;11)(q21,q23) o la t(11;19)(q23,p13).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre las entidades con las cuales debe diferenciarse la leucemia congénita están el trastorno mieloproliferativo transitorio (TMT), las infecciones congénitas y las isoimmunizaciones por conflicto Rh.

La trisomía del cromosoma 21 constituye la condición hereditaria de mayor predisposición para el desarrollo de leucemias agudas.²¹ En los neonatos con esta anomalía cromosómica son frecuentes el trastorno mieloproliferativo transitorio (TMT) que se presenta entre el 4-10 % de los niños con Síndrome Down,^{22,23} y la leucemia aguda megacarioblástica (subtipo M7 de la clasificación FAB). Existen evidencias de que el desarrollo de ambas entidades ocurre intraútero y que su clara asociación con la trisomía 21 sugiere un evento genético predisponente. Las investigaciones demuestran que durante la hematopoyesis hepática fetal, las células trisómicas para el par 21 adquieren la mutación al nivel del exón 2 del gen GATA 1, que constituye un factor de transcripción localizado en el cromosoma X, lo cual introduce un codón de terminación prematura que codificará para una proteína truncada que reduce su actividad transcripcional.²⁴

El TMT es mucho más frecuente en los niños con síndrome Down y más raro en niños no Down.²⁵ Morfológicamente es indistinguible de la leucemia mieloide aguda y su principal característica es que remite espontáneamente en los primeros meses de vida, por lo que una verdadera diferenciación se hará siempre en retrospectiva. La edad media al diagnóstico es entre tres y siete días y casi todos los casos se presentarán en los dos primeros meses de vida. Clínicamente cursa con hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia y derrame pleural o pericárdico.

El examen de sangre periférica mostrará leucocitosis, trombocitopenia, normoblastos y blastos circulantes, generalmente de diferenciación megacariocítica.^{26,27} Debido a la frecuencia del TMT no es recomendable comenzar un tratamiento con quimioterapia en un niño con síndrome de Down hasta tener la certeza del diagnóstico, y se ha descrito que el 30 % de los niños que tuvieron un TMT desarrollaron una leucemia megacarioblástica en los tres primeros años de vida.²⁶⁻²⁷

La sepsis congénita producida por infecciones como toxoplasmosis, herpes simple, citomegalovirus, rubéola y sífilis se presentan con hepatoesplenomegalia, ictericia, petequias, púrpura, linfadenopatías y nódulos cutáneos infiltrativos que recuerdan a la leucemia cutis.²⁸ En sangre periférica es frecuente observar reacción leucemoide con hiperleucocitosis donde aparecen células mieloides en todos sus estadios de maduración y pueden aparecer blastos circulantes, a diferencia de la leucemia donde la población celular está constituida mayoritariamente por células inmaduras.

En las infecciones congénitas son frecuentes el retraso del crecimiento intrauterino, anomalías oculares como coriorretinitis, cataratas y microftalmía, alteraciones craneales como microcefalia y calcificaciones cerebrales que, unido al aislamiento de virus y parásitos en tejidos, sangre y otros fluidos, y las determinaciones serológicas, ayudarán a precisar el diagnóstico.²⁸

La enfermedad hemolítica perinatal por incompatibilidad Rh puede causar confusión diagnóstica, ya que los recién nacidos se presentarán con ictericia en las primeras 24 horas, anemia que puede llegar a ser severa y ocasionar fallo orgánico y hepatoesplenomegalia producida por la hematopoyesis extramedular que trata de compensar la intensa hemólisis. Una correcta historia prenatal y seguimiento obstétrico que incluya antecedentes de partos previos de niños con ictericia, abortos, transfusiones recibidas por la madre, así como evidencias de incompatibilidad de grupo sanguíneo entre los padres, ayudarán a descartar esta enfermedad.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El pronóstico de la enfermedad es malo. En los pacientes con LLA la sobrevida global no rebasa el 20 % a los dos años y el índice de recaída en los casos que logran la remisión de la enfermedad es alto.⁹ En los casos de LMA la sobrevida se sitúa en alrededor del 25 % con 50 % de recaídas.^{5,6}

Independientemente de la biología de la enfermedad, el pronóstico está influenciado por la corta edad de este grupo de pacientes en los que habría realizar reducciones de las dosis de los medicamentos debido a la inmadurez de los órganos que intervienen en su aclaramiento y a su mayor susceptibilidad a los efectos tóxicos de estas drogas.^{29,30} En estos casos no es recomendable la utilización de modalidades terapéuticas como la radiación corporal y en ellos constituye un reto el mantenimiento prolongado del acceso venoso para la administración de la quimioterapia.

El tratamiento de la leucemia congénita está basado en un régimen de quimioterapia intensiva que incluye múltiples fármacos y que debe demorar en comenzar solo el tiempo necesario para establecer el diagnóstico correctamente.

Debido a lo infrecuente de esta enfermedad, los niños generalmente son incluidos en ensayos multicéntricos nacionales e internacionales que permiten una mejor evaluación de la eficacia de los esquemas terapéuticos.³¹ En nuestro medio se utiliza el Interfant 99³² para el tratamiento de las LLA neonatales. Este tratamiento es similar al de los niños mayores combinando elementos de los protocolos de LLA y LMA, con una duración aproximada de 24 - 36 meses y que por lo general consta de tres fases: inducción de la remisión, consolidación y mantenimiento. Los regímenes utilizados incluyen esteroides, vincristina, L-asparaginasa, 6 mercaptopurina y metotrexate, junto con antraciclinas y citosar. Los regímenes para el tratamiento de la LMA se basan en el uso de antraciclinas, y citosar.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) constituye una opción en este grupo de pacientes, aunque los resultados son contradictorios. Estudios recientes han demostrado que en la LMA sin reordenamiento del gen MLL el TCPH no tendría indicación,³³ mientras que en la LLA solo se beneficiarían del proceder el grupo de casos que presenten reordenamiento de MLL, los menores de 6 meses sin respuesta al esteroide al día 8 y con hiperleucocitosis.³⁴

TRATAMIENTO DE SOSTÉN

Al diagnóstico de una leucemia aguda deben tomarse un grupo de medidas de soporte que ayudarán a mejorar el estado general del paciente y evitarán complicaciones serias que comprometerían la vida. Se debe garantizar una hidratación amplia y corregir los desbalances electrolíticos, administrar alopurinol o rasburicasa para prevenir la nefropatía por uratos producida por el síndrome de lisis tumoral; en los casos con hiperleucocitosis mayor de $150 \times 10^9/L$ está indicada la leucoféresis o la exanguinotransfusión, a la cual se suma la indicación de una prefase con citosar e hidroxiaurea como terapia citorreductora. El apoyo con glóbulos rojos, concentrado de plaquetas y plasma fresco congelado ayudarán a mejorar las citopenias y los trastornos de la coagulación. La antibióticoterapia de amplio espectro será útil en la prevención y manejo de la sepsis a la cual está especialmente predispuesto este grupo de pacientes.

La leucemia congénita es una enfermedad muy infrecuente que se presenta en los primeros 30 días de vida.

La presencia en un neonato de hepatoesplenomegalia, lesiones hemorrágicas o infiltrativas en piel e hiperleucocitosis debe de hacer sospechar el diagnóstico de leucemia congénita, el cual debe confirmarse tras el examen del frotis de sangre periférica, el aspirado de la médula ósea y los estudios de inmunofenotipaje y biología molecular, sobre todo si no padece un síndrome de Down.

La poliquimioterapia intensiva es el tratamiento con el cual puede lograrse la remisión, pero los índices de recaídas continúan siendo altos. El trasplante de progenitores hematopoyético estaría indicado en un grupo de pacientes.

El pronóstico de la enfermedad es malo, por lo que se continúan estudiando estrategias de tratamiento que mejoren los niveles actuales de sobrevida en la leucemia neonatal.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al. Leukemia. In: Ries LAG, et al., eds. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program NIH Publ, 1999: 1734.
2. Linet MS, Devesa SS. Epidemiology of leukemia: overview and patterns of occurrence. In: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, eds. Leukemia. Philadelphia: WB Saunders, 2002: 13151.
3. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL. SEER Cancer statistics review, 1973-1999. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2002.
4. Vormoor J, Chintagumpala M. Leukaemia and cancer in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012 Aug; 17(4): 183-4.
5. Bresters D, Reus AC, Veerman AJ, van Wering ER, van der Does-van den Berg A, Kaspers GJ. Congenital leukaemia: the Dutch experience and review of the literature. *Br J Haematol.* 2002; 117: 513-24.
6. Isaacs Jr H. Fetal and neonatal leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 348-61.
7. Odom LF. Acute myeloid leukemia in children. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattell SJ, eds. *Hematology: basic principles and practice.* New York: Churchill Livingstone, 1995.
8. van der Linden MH, Valsecchi MG, De Lorenzo P, Moricke A, Janka G, Leblanc TM, et al. Outcome of congenital acute lymphoblastic leukemia treated on the Interfant-99 protocol. *Blood.* 2009; 114: 3764-8.
9. Krivtsov AV, Feng Z, Lemieux ME, Faber J, Vempati S, Sinha AU, et al. H3K79 methylation profiles define murine and human MLL-AF4 leukemias. *Cancer Cell.* 2008; 14: 355-68.
10. Zweidler-McKay PA, Hilden JM. The ABCs of Infant Leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2008; 38: 78-94.

11. Ford AM, Ridge SA, Cabrera ME, et al. In utero rearrangements in the trithorax related oncogene in infant leukaemias. *Nature*. 1993;363(6427):358-60.
12. Gale KB, Ford AM, Repp R, et al. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:13950-4.
13. Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL. Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a children's cancer group study. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:24-31.
14. Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S. Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:2336-41.
15. Menegaux F, Steffen C, Bellec S, Baruchel A, Lescoeur B, Leverger G, et al. Maternal coffee and alcohol consumption during pregnancy, parental smoking and risk of childhood acute leukaemia. *Cancer Detect Prev*. 2005;29:487-93.
16. Trivers KF, Mertens AC, Ross JA, Steinbuch M, Olshan AF, Robison LL. Parental marijuana use and risk of childhood acute myeloid leukaemia: a report from the Children's Cancer Group (United States and Canada). *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2006;20:110-8.
17. Tower RL, Spector LG. The epidemiology of childhood leukemia with a focus on birth weight and diet. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2007;44(3):203-42.
18. Ishii E, Oda M, Kinugawa N, et al. Features and outcome of neonatal leukemia in Japan: experience of the Japan infant leukemia study group. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:268-72.
19. van der Linden MH, Creemers S, Pieters R. Diagnosis and management of neonatal leukaemia. *Seminars Fetal Neonatal Med*. 2012;17:192-5.
20. Lion T, Haas OA, Harbott J, et al. The translocation t(1;22)(p13;q13) is a nonrandom marker specifically associated with acute megakaryocytic leukemia in young children. *Blood*. 1992;79:3325-30.
21. Xavier AC, Taub JW. Acute leukemia in children with Down syndrome. *Haematol*. 2010 Jul;95(7):1043-45.
22. Pine SR, Guo Q, Yin C, Jayabose S, Druschel CM, Sandoval C. Incidence and clinical implications of GATA1 mutations in newborns with Down syndrome. *Blood*. 2007;110:2128-31.
23. Bajwa RP, Skinner R, Windebank KP, Reid MM. Demographic study of leukaemia presenting within the first 3 months of life in the Northern Health Region of England. *J Clin Pathol*. 2004;57:186-8.
24. Roy A, Roberts I, Vyas P. Biology and management of transient abnormal myelopoiesis (TAM) in children with Down syndrome. *Seminars Fetal Neonatal Med*. 2012;17:196-01.
25. Dinulos JG, Hawkins DS, Clark BS, Francis JS. Spontaneous remission of congenital leukemia. *J Pediatr*. 1997;131:300-3.

26. Massey GV, Zipursky A, Chang MN, Doyle JJ, Nasim S, Taub JW, et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood*. 2006; 107: 4606-13.
27. Gamis AS, Alonzo TA, Gerbing RB, Hilden JM, Sorrell AD, Sharma M, et al. Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's Oncology Group Study A2971. *Blood*. 2011 Dec 22 ; 118(26) : 6752-9.
28. Sande JE, Arceci RJ, Lampkin BC. Congenital and neonatal leukemia. *Semin Perinatol*. 1999; 23: 274-85.
29. Veal GJ, Boddy AV. Chemotherapy in newborns and preterm babies. *Seminars Fetal Neonatal Med*. 2012 Aug; 17(4): 243-8.
30. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, Dworzak MN, Kremens B, Lehrnbecher T, et al. Favorable outcome in infants with AML after intensive first- and second-line treatment: an AML-BFM study group report. *Leukemia*. 2012 Apr; 26(4): 654-61.
31. O'Brien MM, Lacayo NJ. Acute leukemia in children. *Conn's Current Ther*. 2008; 6: 446-53.
32. Interfant 99: International collaborative treatment protocol for infants under one year with acute lymphoblastic leukaemia. *Clinical Trial*. NCT00015873. Disponible en: <http://ichgcp.net/clinical-trials-registry/research/index/NCT00015873>
33. Klusmann JH, Reinhardt D, Zimmermann M, Kremens B, Vormoor J, Dworzak M, et al. The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study. *Haematologica*. 2012 Jan; 97(1): 21-9.
34. Dreyer ZE, Dinndorf PA, Camitta B, Sather H, LA MK, Devidas M, et al. Analysis of the role of hematopoietic stem-cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia in first remission and MLL gene rearrangements: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2011 Jan; 29(2): 214-22.

Recibido: abril 30, 2013

Aceptado: junio 7, 2013

Dr. Wilfredo Roque García. INSTITUTO DE HEMATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA.
Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA.
Tel (537) 643 8695, 8268
Fax (537) 644 2334
Email: rchematologia@infomed.sld.cu