

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Gen de fusión AML1-ETO: particularidades en la leucemia mieloide aguda

AML1-ETO fusion gen: characteristics in acute myeloid leukemia

Dra. Heidys Garrote Santana^I, DraC. Ana M Amor Vigil^I, Lic. Carmen Díaz Alonso^I, Lic. Yandi Suárez González^I, Dr. Michel Gómez Pacheco^{II}

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

^{II} Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón", La Habana, Cuba.

RESUMEN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad neoplásica de la médula ósea en la que los pacientes con la translocación (8;21) representan un subgrupo con características clínicas y biológicas específicas. Esta alteración citogenética resulta de la fusión de dos genes, dando lugar a una proteína quimérica formada por un dominio N-terminal del gen AML1 y cuatro dominios C-terminales del gen ETO. Esta proteína tiene múltiples efectos en la regulación de la proliferación, la diferenciación y la viabilidad de las células leucémicas. La translocación puede ser detectada como una sola anomalía genética o como parte de anomalías complejas. A diferencia de otros pacientes, el diagnóstico de LMA con t(8;21) puede ser realizado con menos del 20 % de blastos en la médula ósea. La enfermedad se caracteriza por anomalías genéticas adicionales, las células leucémicas muestran un perfil de expresión global de genes y un perfil de microARNs. Usualmente hay un bajo riesgo de recaída de la leucemia después de altas dosis de citosina arabinósido.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda, gen de fusión AML1-ETO, translocación (8;21).

ABSTRACT

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous bone marrow malignancy where patients with the cytogenetic t(8;21) abnormality represent a subset with specific clinical and biological characteristics. The translocation results in an in-frame fusion of two genes, resulting in a fusion protein of one N-terminal domain from the AML1 gene and four C-terminal domains from the ETO gene. This protein has multiple effects on the regulation of the proliferation, the differentiation and the viability of leukemic cells. The translocation can be detected as the only genetic abnormality or as part of more complex abnormalities. In contrast to other AML patients, the diagnosis of t(8;21) AML can be made even when less than 20 % leukemic blasts are present in the bone marrow. The leukemic cells show specific global gene expression and microRNA profiles; and usually there is a low risk of leukemia relapse after high-dose cytarabine therapy.

Keywords: acute myeloid leukemia, cytogenetic t(8;21) abnormality, AML1-ETO.

INTRODUCCIÓN

Los reordenamientos cromosómicos son la base distintiva de las hemopatías malignas. La fusión del gen AML 1 (RUNX1), esencial para una hematopoyesis normal, con el gen correpresor transcripcional ETO (RUNX1T1 o MTG8) deriva en una proteína anormal con múltiples efectos en la proliferación, diferenciación y viabilidad de las células leucémicas.¹⁻⁴

La presencia de esta alteración molecular en los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) le confiere particularidades clínicas y biológicas que han permitido caracterizarlos como LMA con anomalías genéticas recidivantes.⁴

FRECUENCIA Y PREDISPOSICIÓN

La t(8;21) fue la primera anomalía citogenética descrita en la LMA en 1973 por Rowley.^{1,3} Esta alteración está presente en aproximadamente 5-10 % de todos los casos de LMA. Algunos autores plantean que los eventos iniciales de esta alteración ocurren en el útero y están relacionados con la exposición prenatal a pesticidas, dada la estrecha relación del transcrito de fusión y los niveles de pesticida en meconio.¹

Factores como la tendencia a la colocalización de los cromosomas 8 y 21 en las células mieloides y los desbalances en los niveles de histonas (H) con disminución de H1 e incremento de H3, pudieran ser algunas de las alteraciones de la microarquitectura nuclear y fenómenos epigenéticos directamente relacionados con esta mutación.¹

Se plantea que la proteína de fusión aislada no es suficiente para el desarrollo de la leucemia.⁵⁻⁷ La baja regulación en la expresión de la enzima 8-oxoguanina ADN glicosilasa vinculada a la reparación del ADN, pudiera propiciar las anomalías genéticas requeridas para el desarrollo de la LMA.¹

VARIANTES DE REORDENAMIENTO Y COMBINACIÓN CON OTRAS ANORMALIDADES GENÉTICAS

La t(8;21) genera dos genes de fusión: el AML1-ETO y el ETO-AML1, pero solo el transcrito derivado del cromosoma 8 es el detectado por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción (RT-PCR).

La translocación recíproca simple es el tipo más común de alteración molecular para crear el transcrito de fusión, pero se han descrito otras variantes de reordenamientos que involucran inserciones, inversiones o ambas.¹

La t(8;21) se acompaña con mucha frecuencia de otras alteraciones citogenéticas y moleculares tales como:

Anormalidades numéricas

La pérdida de los cromosomas sexuales es relativamente frecuente. La pérdida del X en pacientes femeninas (30-40 %) y del Y en pacientes masculinos (50-60 %). Se han descrito trisomías del 4 y del 8, así como clones con tetraploidía.¹

Anormalidades estructurales

- Se han reportado *deleciones del brazo largo del cromosoma 9*, y se destaca un área común de afectación en la región 9q21-22, presente en más del 90 % de los casos con la deleción. Algunos autores plantean entre el 15-35 % de pacientes con LMA y t(8;21) en asociación con deleciones del 9q.^{1,8}

- *Mutaciones del KIT*. Diferentes mutaciones del c-KIT se han detectado en combinación con el AML1-ETO, con predominio en el dominio de la tirosina cinasa. La incidencia de esta combinación en la LMA se estima sea alrededor del 6 al 31 %.^{1,7-8}

- *Anormalidades del FLT3*. La duplicación interna en tándem del FLT3 (FLT3-DIT) se manifiesta con una frecuencia relativamente baja (5 %) en conjunto con la t(8;21). En el caso del FLT3-D835, se presenta entre el 3 y el 7 %.^{1,7-9}

- *Mutaciones del JAK2V617F*. Pocos estudios hablan de la correlación entre ambas alteraciones en la LMA y se describe en menos del 10 % de los pacientes.¹

- *Otras*: se han descrito aisladamente casos de pacientes con t(8;21) y mutaciones del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y de los genes que codifican para las proteínas RAS.^{1,7}

GENÉTICA MOLECULAR DE LA t (8;21)

En condiciones normales el gen AML1 codifica para la proteína CBF α , que junto a otra proteína (CBF β), forman las dos subunidades de un factor de transcripción denominado *core-bindingfactor* (CBF, por sus siglas en inglés). Este factor es esencial para una adecuada hematopoyesis, pues se ha comprobado por ingeniería genética que la pérdida homocigótica de los genes que codifican para las proteínas antes mencionadas, se traduce en la pérdida total y definitiva de la hematopoyesis.¹⁰

La subunidad CBF α se une normalmente al ADN mediante una secuencia intensificadora: TGTGGT, y también se une al CBF β . El dominio de homología del RUNX1 es requerido para esta unión del ADN y su heterodimerización. El CBF β no se une directamente al ADN sino mediante el RUNX1. Este dominio también está presente en la proteína quimérica, pero con un funcionamiento anormal, lo que provoca una activación transcripcional alterada así como una localización subnuclear.^{1,11,12}

Por otra parte, el ETO codifica para una proteína nuclear que funciona como un represor transcripcional mediante su unión a la desacetilasa de histonas y otros factores transcripcionales.⁶

La fusión del AML1 con el ETO generalmente ocurre con un punto de ruptura entre el intrón 5-6 del AML1 y el intrón 1b-2 del ETO.

La parte fusionada en la proteína quimérica contiene todos los aminoácidos (aa) menos el 31 N-terminal del ETO. El dominio NHR-2 es importante para la homodimerización e interacción con componentes del complejo represor y se ha visto que es responsable de la reducción de la movilidad intranuclear de la proteína de fusión.¹

El resultado final de la proteína quimérica generada por la combinación AML1-ETO pudiera ser: la supresión de algunos genes promotores, la localización fuera del microambiente nuclear normal y por tanto, la imposibilidad para su unión con otros genes diana, así como la colocalización con el CBF β dentro del núcleo y la reducción de su movilidad, lo que afecta la diferenciación mieloide.^{1,6,10-12}

Se describen diferentes variantes moleculares de la t(8;21), la mayoría relacionadas con la parte del ETO dentro de la molécula.

- El mayor de los transcriptos **A1-E1**: codifica para una proteína de 752 aa. El resto de las variantes son generalmente más cortas:

- **A1-E9a**: molécula truncada de 575 aa con pérdida de los dominios 3 y 4. En contraste con la variante más grande, algunos autores plantean que esta molécula por sí sola tiene alto poder leucemogénico.^{1,5,13,14}

- Otra variante **A1-E11a** contiene un exón alternativo al C-terminal, que codifica para 27 aa. La proteína derivada de esta variante reduce la actividad represora y tiene una tendencia a la formación de multímeros.¹

- El exón **6 del ETO** da lugar a 2 transcriptos truncados los que codifican para proteínas de 223 y 395 aa, respectivamente. La variante más corta: **A1-E 6a sh**,

presenta una pérdida de los 4 dominios, mientras que la más larga **A1-E 6^a**, retiene el dominio **NHR-1**.

- En modelos animales la variante **AML1-ETO6ano** es leucemogénica pero es capaz de modular la actividad de la proteína de fusión más larga.¹

- Las dos variantes **A1bETO** y **A1cETO** también se han descrito en células leucémicas humanas con una secuencia adicional en el primer exón AML1. Se han identificado otras variantes de estas formas y los efectos finales en la expresión de los genes de respuesta al AML1 van desde la represión hasta la activación.¹

MECANISMOS MOLECULARES RELACIONADOS CON EL AML1-ETO EN LA TRANSFORMACIÓN LEUCÉMICA

Tanto la expresión de genes como la función ribosomal, están afectadas en las células con el AML1-ETO. La proteína de fusión reduce la reparación del ADN que al combinarse con una disminución en la expresión del gen de supresión tumoral P53, provoca un incremento del riesgo a nuevos eventos leucemogénicos.¹

Estudios recientes en *Drosophila* describen que la molécula de fusión aumenta los niveles de radicales libres de oxígeno, lo que incrementa el riesgo de desarrollar otras anormalidades citogenéticas.¹

Algunos investigadores han demostrado que el AML1-ETO actúa como un represor constitutivo por reclutamiento del complejo desacetilasa de histonas y esto interfiere directamente con otros reguladores transcripcionales de la hematopoyesis, como el C/EBP α .^{2,6}

La respuesta a factores de crecimiento hematopoyéticos, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), está alterada, así como la liberación de citocinas, expresión de receptores y probablemente desregulación de las señales intracelulares que involucran al tumor de Wilms (WT1). Estos eventos, junto con un ciclo celular comprometido, pudieran alterar la capacidad proliferativa de las células. Finalmente, la regulación de la apoptosis está afectada y las células muestran una respuesta de activación al estrés.¹

La mayoría de estas alteraciones están a favor del incremento de la proliferación y supervivencia de las células con una disminución en la diferenciación, pero la proteína de fusión también tiene efectos opuestos, lo que pudiera explicar el hecho de que la proteína de fusión aislada no puede inducir la transformación leucémica.^{1,7}

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DE LA LMA AML1-ETO POSITIVA

Criterios diagnósticos

El criterio diagnóstico general para la LMA es la presencia de más del 20 % de blastos en la médula ósea. No obstante, la LMA con positividad del AML1-ETO muestra signos morfológicos de maduración mieloide, por tanto, en algunos pacientes el conteo de

blastos puede estar por debajo de este valor. Tales casos deben ser clasificados y tratados como LMA y no como síndromes mielodisplásticos.^{4,15}

Características morfológicas

Se ha descrito la presencia de esta alteración molecular en el 10 al 22 % de los casos de LMA con maduración, correspondiente a la LMA M2 de la clasificación FAB.¹ Algunos investigadores han encontrado esta alteración molecular en otros subtipos morfológicos de LMA como M4, M5 y M6.¹⁶

La morfología de las células leucémicas en este tipo de LMA se caracteriza por blastos con citoplasma basófilo, frecuentemente numerosos gránulos azurófilos que pueden llegar a ser grandes (pseudoChédiak-Higashi) y un halo perinuclear.

La presencia de bastones de Auer es común y pueden ser detectados en los blastos o en los neutrófilos inmaduros. También hay evidencia de maduración con promielocitos, mielocitos y neutrófilos maduros, signos de displasia, y en algunos casos se destaca pseudoPelger-Huet, incremento de los precursores eosinófilos en ocasiones, así como basófilos y mastocitos. Se acentúa la presencia de gránulos color salmón, vesículas citoplasmáticas y vacuolas. Las series eritroide y megacariopoyética son morfológicamente normales.¹⁻³

En algunos casos se han descrito similitudes morfológicas con la mastocitosis y un incremento de los niveles de triptasa sérica, también en asociación con mutaciones del KIT.¹

Inmunofenotipo

Los blastos expresan mieloperoxidasa y son típicamente CD13+, CD34+, HLA-DR+. Hay también signos inmunofenotípicos de maduración granulocítica con subpoblaciones que expresan CD15 o CD65, eventualmente como parte de la asincronía madurativa con expresión concomitante de CD34. La expresión aberrante de marcadores linfoides como CD19, PAX5 y CD79a no es infrecuente. Se ha descrito TdT+. El CD56 puede ser expresado por pacientes con mutaciones concomitantes del KIT.^{1,2,4,8}

Clínica

Algunos estudios indican mayor frecuencia de esta alteración molecular en africanos que en americanos blancos.¹⁷ Las manifestaciones clínicas están relacionadas, como toda leucemia aguda, con la intensidad de las citopenias y la infiltración extramedular. El sarcoma mielode está descrito en pacientes con LMA y t(8;21); sin embargo, estudios recientes califican como una alteración citogenética relativamente rara en el sarcoma mielode, con una incidencia del 2 % al 3 % de los casos.¹⁸

Los sarcomas pueden estar localizados en regiones infrecuentes, incluyendo tumores intracerebrales, intraespinales, abdominales con infiltración ovárica, comprimiendo plexos nerviosos, en el tejido óseo o pulmonar, entre otros.¹

La toma extramedular como la hepatoesplenomegalia, las adenopatías, la hipertrofia gingival y el compromiso de piel y mucosas es menos frecuente en la LMA con la t(8;21), comparada con otras variantes moleculares, incluso dentro de las leucemias de tipo CBF.¹

Impacto pronóstico

La t(8;21) en pacientes adultos está usualmente asociada con un riesgo bajo de recaída. Algunos autores plantean que no hay diferencias en la sobrevida global de los pacientes con presencia de la translocación sola o en combinación con otras anomalías citogenéticas y moleculares descritas al inicio. Sin embargo, otros investigadores han planteado un peor pronóstico cuando al AML1-ETO se asocia a pérdidas del Y, alteraciones del KIT o del FLT3.^{1,19}

En el caso de las mutaciones del KIT se plantea que aquellas que involucran el exón 17 están asociadas a una menor sobrevida global y sobrevida libre de eventos.¹⁷ También se ha descrito que pacientes no blancos con t(8;21) y anomalías citogenéticas adicionales (diferentes a las deleciones del 9q) tienen una sobrevida global más corta que aquellos con iguales características, pero con la t(8;21) aislada o combinada con deleciones del 9q. En contraste con lo anterior, aberraciones secundarias no parecen tener influencia en la sobrevida global de los pacientes blancos.¹⁷

El conteo elevado de leucocitos al diagnóstico y un pobre estado general se han señalado como otros elementos desfavorables, mientras que la administración de una consolidación intensiva como parte del tratamiento se asocia a una mejor sobrevida.¹

Investigaciones recientes describen como un factor pronóstico adverso la elevada celularidad en la médula ósea en pacientes con LMA y AML1-ETO.²⁰

En los pacientes pediátricos, el consenso general es que la presencia de dicha alteración molecular es un marcador pronóstico favorable, pero al igual que en los adultos, algunos autores consideran de peor pronóstico la combinación del AML1-ETO y las anomalías del KIT o del FLT3.^{1, 3-4}

PERFIL GENÉTICO Y EPIGENÓMICO EN LA LMA AML1-ETO POSITIVA

El perfil global de la expresión de genes en la LMA ha revelado subgrupos pronósticos basados en marcadores genéticos. Estos perfiles globales se han estudiado en pacientes con t(8;21), lo que permite predicciones con alta sensibilidad y especificidad. De especial interés es el factor transcripcional POU4F1, importante en el desarrollo embrionario del cerebro, pero sin ninguna función conocida en la hematopoyesis normal o leucemogénica. Este gen está sobrepresado en la LMA con t(8;21).

Se han identificado otros genes con reducción de su expresión y alteraciones en la regulación; lo que puede explicar el incremento del daño del ADN *in vitro*. Dentro de los genes con disminución en su expresión están: CTSW, LCP1, CAPG y PLXNB2.¹

También se ha demostrado que las células de pacientes con LMA y t(8;21) expresan marcadores de microARN, una clase de pequeños ácidos ribonucleicos no codificadores, que están involucrados en la regulación de proteínas vinculadas al ARN mensajero. La mayoría de estos microARNs se han visto infrarregulados en la LMA AML1-ETO positiva, excepto el miR126/126 que está sobrerregulado. El miR126/126 puede inhibir la apoptosis, incrementar la viabilidad de las células e intensificar la formación de colonias.^{21,22}

La pirina (PIR) es otro regulador transcripcional, cuya expresión está disminuida o silenciada en las células de pacientes con LMA y t(8;21).²³

La metilación del ADN y las modificaciones de las histonas son importantes mecanismos epigenéticos de la regulación de genes. Ambos mecanismos, tanto aislados como en combinación, participan en la transformación y progresión maligna. La LMA AML1-ETO positiva no está exenta de estos fenómenos; sin embargo, algunos autores confieren mayor relevancia a la expresión de genes.¹

La presencia de la t(8;21) caracteriza a un subgrupo dentro de la LMA. En contraste con otros pacientes, aquellos con presencia de esta alteración molecular no requieren del 20 % de blastos en la médula ósea para considerarlos como LMA. La presencia de este gen de fusión le confiere particularidades biológicas y clínicas a este subgrupo, incluso dentro de las leucemias CBF. Las células leucémicas con esta mutación muestran un perfil de expresión de genes específico así como un perfil de micro ARNs. Usualmente hay un bajo riesgo de recaída de la enfermedad, fundamentalmente después de una quimioterapia intensiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reikvam H, Hatfield KJ, Kittang AO, Hovland R, Bruserud O. Acute Myeloid Leukemia with the t(8;21) Translocation: Clinical Consequences and Biological Implications. *J Biomed Biotechnol.* 2011 [acceso: 12 de agosto de 2013];2011. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/104631>
2. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT. Acute Myelogenous Leukemia. In: William´s Hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill. 2010.
3. Thompson MA. Molecular Genetics of Acute Leukemia. In: Wintrobe's Clinical Hematology. 12th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2009.
4. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009 Jul 30;114(5):937-51.
5. Yan M, Ahn EY, Hiebert SW, Zhang DE. RUNX1/AML1 DNA-binding domain and ETO/MTG8 NHR2-dimerization domain are critical to AML1-ETO9a leukemogenesis. *Blood.* 2009 Jan 22;113(4):883-6.
6. Ptasińska A, Assi SA, Mannari D, James SR, Williamson D, Dunne J et al. Depletion of RUNX1/ETO in t(8;21) AML cells leads to genome-wide changes in chromatin structure and transcription factor binding. *Leukemia.* 2012 Aug;26(8):1829-41.
7. de Guzman CG, Warren AJ, Zhang Z, Gartland L, Erickson P, Drabkin H et al. Hematopoietic Stem Cell Expansion and Distinct Myeloid Developmental Abnormalities in a Murine Model of the AML1-ETO Translocation. *Molecular and cellular biology.* Aug. 2002;22(115):5506-17.
8. Goyal M, Gayathri K. Diagnostic Approach In Acute Myeloid Leukemias In Line With Who 2008 Classification. In: Koschmieder S, Editor. Myeloid Leukemia-Clinical Diagnosis and Treatment; 2011. p. 157-96.

9. Foran JM. New Prognostic Markers in Acute Myeloid Leukemia: Perspective from the Clinic. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:47-55.
10. Owen C J, Fitzgibbon J. The genetics of acute myeloid leukemias. In: *Molecular Hematology*. 3rd ed. London: Wiley-Blackwell. 2010. p. 42-50.
11. Dunne J, Gascoyne DM, Lister TA, Brady HJ, Heidenreich O, Young BD. AML1/ETO proteins control POU4F1/BRN3A expression and function in t(8;21) acute myeloid leukemia. *Cancer Res*. 2010 May 15;70(10):3985-95.
12. Lin P, Medeiros LJ. Molecular Genetic Abnormalities in Acute and Chronic Leukemias. In: *Molecular diagnostics for the clinical laboratorian*. 2da ed. New Jersey: Human Press. 2006. p. 415-36.
13. Kwok C, Zeisig BB, Qiu J, Dong S, So CW. Transforming activity of AML1-ETO is independent of CBFbeta and ETO interaction but requires formation of homo-oligomeric complexes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Feb;106(8):2853-8.
14. Yan M, Kanbe E, Peterson LF, Boyapati A, Miao Y, Wang Y et al. A previously unidentified alternatively spliced isoform of t(8;21) transcript promotes leukemogenesis. *NatMed*. 2006 Aug;12(8):945-9.
15. Arber DA, Stein AS, Carter NH, Ikle D, Forman SJ, Slovak ML, "Prognostic impact of acute myeloid leukemia classification: importance of detection of recurring cytogenetic abnormalities and multilineage dysplasia on survival, " *Am J Clin Pathol*. 2003 May;119(5):672-80.
16. Sazawal S, Kumar B, HasanSk, Dutta P, Kumar R, Chaubey R et al. Haematological & molecular profile of acute myelogenous leukaemia in India. *Indian J Med Res*. March 2009;129:256-61.
17. Mrózek K, Bloomfield CD. "Clinical significance of the most common chromosome translocations in adult acute myeloid leukemia. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2008;39:52-7.
18. Pileri SA, Ascani S, Cox MC, Campidelli C, Bacci F, Piccioli M et al. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia*. 2007 Feb;21(2):340-50.
19. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012 Mar 22;366(12):1079-89.
20. Shin HJ, Chung J, Kim HJ, Sohn SK, MinYH, Won JH et al. Bone marrow cellularity is a single most important independent prognostic factor in AML patients with t(8;21). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2010. Disponible en: <https://ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper32555.html> [Acceso: 12 de agosto de 2013].
21. Jongen-Lavrencic M, Sun SU, Dijkstra MK, Valk PJ, Lowenberg B. MicroRNA expression profiling in relation to the genetic heterogeneity of acute myeloid leukemia. *Blood*. 2008;111(10):5078-85.
22. Li Z, Lu J, Sun M, Mi S, Zhang H, Luo RT, et al. Distinct microRNA expression profiles in acute myeloid leukemia with common translocations". *Proc Natl AcadSci USA*. 2008 Oct 7;105(40):15535-40. doi: 10.1073/pnas.0808266105.

23. Licciulli S, Cambiaghi V, Scafetta G, Gruszka AM. Pirindownregulation is a feature of AML and leads to impairment of terminal myeloid differentiation. *Leukemia*. 2010 Feb; 24(2): 429-37.

Recibido: 31 de julio de 2013.

Aceptado: 19 de octubre de 2013.

Dra. *Heidys Garrote Santana*. 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