

## Runx1-Runx1t1: comportamiento en pacientes con leucemia mieloide aguda en nuestro medio

### Runx1-Runx1t1: behavior in patients with acute myeloid leukemia

Dra. Heidys Garrote Santana, Dra C. Ana María Amor Vigil, Lic. Carmen Díaz Alonso, Lic. Yandi Suárez González, Dr. Alberto Arencibia Núñez

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** el continuo desarrollo molecular ha restado protagonismo a otras clasificaciones de la leucemia mieloide aguda (LMA) basadas en la morfología e histoquímica general. En el caso de la LMA existe un subtipo donde el gen AML1 (RUNX1), esencial para la normal hematopoyesis, se fusiona con el gen co-represor transcripcional ETO (RUNX1T1) generando una proteína anormal con múltiples efectos en la mielopoyesis.

Objetivo: analizar el comportamiento del gen de fusión RUNX1-RUNX1T1.

**Métodos:** se analizó el comportamiento de este gen de fusión en 174 pacientes con LMA, estudiados por reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción (RT-PCR) en el laboratorio de Biología Molecular del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) entre enero del 2000 y agosto del 2013.

**Resultados:** el 13,8% (24 pacientes) fue positivo al RUNX1-RUNX1T1. En dicho grupo la edad osciló entre los 3 y los 62 años, con una media de 20,9 años aunque la mayor incidencia fue en pacientes de edad pediátrica (1-19 años) con un 66,7%. Predominó el sexo masculino y el color de la piel no blanca con 62,5% y 58,3% respectivamente. De estos pacientes, el 37,5% presentaron un diagnóstico morfológico de M2, el 12,5% de M4 y la mitad de los casos 50% habían tenido un diagnóstico al debut, sugestivo de leucemia promielocítica (LPM); a este último grupo se le determinó la presencia del gen quimérico PML/RAR $\alpha$ , para los que fueron negativos, demostrándose posteriormente el RUNX1-RUNX1T1. En un solo paciente se encontró la asociación de la duplicación interna en tándem (DIT) del FLT3 con el RUNX1-RUNX1T1.

**Conclusiones:** la confirmación de la presencia del gen de fusión RUNX1-RUNX1T1 en pacientes con morfología M3, confirma una vez más que las técnicas

moleculares son de vitales para el diagnóstico de la LMA y la morfología se va relegando a los casos donde la citogenética y la biología molecular a día de hoy no logren definir una alteración genética.

**Palabras clave:** gen de fusión, leucemia mieloide aguda, morfología.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** the molecular development has reduced importance to other classifications of acute myeloid leukemia (AML) based on morphology and general histochemistry. When AML1 (RUNX1) gene, essential for normal hematopoiesis, is fused to the transcriptional co-repressor ETO (RUNX1T1) gene, an abnormal protein with multiple effects on myelopoiesis is synthesized.

**Objective:** analyze the behavior of the fusion gene RUNX1 - RUNX1T1 in our patients.

**Methods:** this fusion gene was evaluated in 174 patients with AML studied by polymerase chain reaction with reverse transcription (RT - PCR) at the laboratory of Molecular Biology of the Institute of Hematology and Immunology (IHI), between January 2002 and August 2013.

**Results:** twenty four patients (13,8 %) were positive to RUNX1-RUNX1T1. In this group age ranged from 3 to 62 years with a mean of 20.9 years, although the incidence was higher in pediatric patients (1 - 19 years), 66,7 %. Males and non-white individuals were predominant with 62,5 % and 58,3 %, respectively. Of these patients, 37,5 % had a morphological diagnosis of AML M2; 12,5 % of M4; and half of the patients (50 %) had a diagnosis suggestive of promyelocytic leukemia (PML). In the latter group, the presence of the chimeric gene PML / RAR $\alpha$  was determined; all these patients were negative for this fusion gene and later the RUNX1 - RUNX1T1 was demonstrated. The association of internal tandem duplication (ITD) - FLT3 with RUNX1 - RUNX1T1 was found in 8,3 %.

**Conclusions:** the fusion gene RUNX1 - RUNX1T1 in patients with morphological appearance of M3, once again confirms that molecular techniques are vital for the diagnosis of AML and morphology is relegated to cases where cytogenetic and molecular biology fails to define a genetic alteration.

**Keywords:** fusion gene, acute myeloid leukemia, morphology.

---

## INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una entidad hematológica con alta variabilidad clínica y biológica. Sin embargo, un grupo relativamente pequeño de anomalías citogenéticas y moleculares son lo suficientemente relevantes para influir en la práctica clínica. La importancia pronóstica de estas alteraciones ha permitido establecer una clasificación para estratificar el riesgo de los pacientes y evaluar las posibilidades terapéuticas de cada uno de ellos.<sup>1</sup>

El continuo desarrollo de la citogenética y la biología molecular ha restado protagonismo a otras clasificaciones de la LMA basadas en la morfología e histoquímica general, elaboradas por el Grupo de Cooperación French-American-

---

British (FAB). A pesar de su utilidad diagnóstica y de constituir la primera herramienta a la mano de los investigadores, se reconoció que la interpretación morfológica era insuficiente para establecer grupos de riesgo adecuados.<sup>1-3</sup>

En el 2002, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso un nuevo sistema de clasificación que incorporó información citogenética diagnóstica que se correlacionaba de forma más confiable con los resultados. En el 2008 se amplió el número de anomalías citogenéticas ligadas a esta clasificación e incluyó nuevas mutaciones para proveer a los investigadores de mejor información biológica y pronóstico.<sup>1-3</sup>

Una de las anomalías más representativas lo constituye la traslocación de los cromosomas 8 y 21: t(8;21) al conferirle una serie de particularidades clínicas y biológicas a la mayoría de los pacientes con LMA en los que se ha demostrado su presencia. Pertenece al grupo de LMA de tipo *core binding factor* (CBF) y aunque algunos autores plantean que la presencia de otras alteraciones moleculares concomitantes pueden variar en algún grado la buena evolución del paciente, en la mayoría de las clasificaciones la presencia de dicha traslocación puntúa como buen pronóstico.<sup>1-7</sup>

La t(8;21) fue la primera anomalía citogenética descrita en la LMA en 1973 por Rowley.<sup>4</sup> Está presente en aproximadamente el 5 - 10 % de todos los casos de LMA.<sup>5</sup> Se deriva de la fusión del gen RUNX1, esencial para una hematopoyesis normal, con el gen correpressor transcripcional RUNX1T1 y origina una proteína quimérica con múltiples efectos en la proliferación, diferenciación y viabilidad de las células leucémicas.<sup>1-3</sup>

En condiciones normales, el gen RUNX1 codifica para la proteína CBF $\alpha$ , que junto a otra proteína (CBF $\beta$ ) forman las dos subunidades de un factor de transcripción denominado CBF. 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.<sup>8</sup>

Por otra parte, el RUNX1T1 codifica para una proteína nuclear que funciona como un represor transcripcional mediante su unión a la desacetilasa de histonas y otros factores transcripcionales. La fusión generalmente ocurre con un punto de ruptura entre el intrón 5-6 del RUNX1 y el intrón 1b-2 del RUNX1T1.<sup>9</sup>

El resultado final de la proteína generada por la combinación RUNX1 - RUNX1T1 consiste en 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 $\beta$  dentro del núcleo y la reducción de su movilidad, lo que afecta la diferenciación mieloide.<sup>5,8-9</sup> Sin embargo, muchos autores plantean que la proteína de fusión aislada no es suficiente para el desarrollo de la leucemia y se requiere de eventos ulteriores de carácter epigenético.<sup>10-13</sup>

Este trabajo permite conocer las principales variables epidemiológicas, morfológicas y moleculares, asociadas a la t(8;21) en nuestro medio.

## MÉTODOS

En el período comprendido entre enero de 2002 y agosto de 2013 se realizó un estudio ambispectivo, analítico, para conocer el comportamiento de la t(8;21) en los pacientes con diagnóstico de LMA estudiados en el laboratorio de Biología Molecular del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI).

El universo de trabajo estuvo conformado por 174 pacientes en los que se analizó el comportamiento del gen de fusión RUNX1 - RUNX1T1, estudiado con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción (RT - PCR). Los datos fueron recogidos de las historias clínicas de los pacientes y del libro registro de resultados del laboratorio; incluyeron edad, sexo, color de la piel y clasificación morfológica mediante la FAB al debut de la LMA.

Se excluyeron los pacientes en los que no pudieron ser recogidos todos los datos necesarios para la investigación.

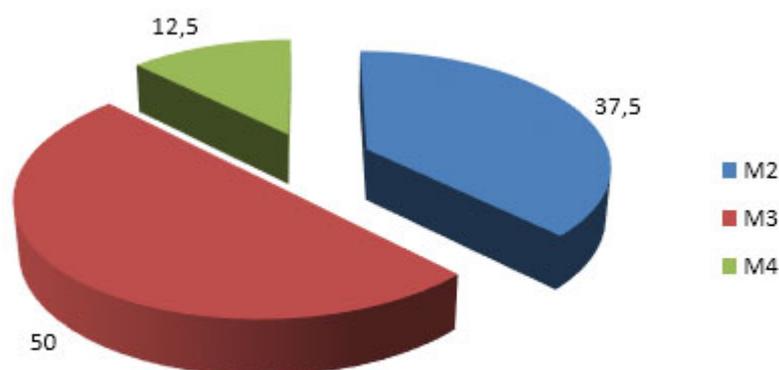
A los pacientes que resultaron positivos para el gen de fusión RUNX - RUNX1T1 se les estudió, además, la duplicación interna en tándem (DIT) del FLT3.

El procesamiento de los datos se realizó utilizando el programa SPSS versión 15.0 para Windows. Se aplicaron pruebas de estadística descriptiva y correlación entre variables.

## RESULTADOS

Del total estudiado, el 13,8 % (24 pacientes) fue positivo para el gen de fusión RUNX1 - RUNX1T1. En dicho grupo la edad estuvo comprendida entre los 3 y los 62 años, con una media de 20,9 años, aunque la mayor incidencia fue en pacientes de edad pediátrica (1 - 19 años) con el 66,7 %. Predominó el sexo masculino y el color de la piel no blanca con 62,5 % y 58,3 %, respectivamente.

De estos pacientes, el 37,5 % presentaron un diagnóstico morfológico de M2, el 12,5 % de M4, y la mitad de los casos habían tenido un diagnóstico al debut sugestivo de leucemia promielocítica (LPM) (Figura). A este último grupo (comprendido por 12 pacientes) se le había determinado previamente la presencia del gen de fusión PML/RAR $\alpha$ ; para los que fueron negativos se demostró posteriormente la presencia del gen quimérico RUNX1 - RUNX1T1.



**Fig.** Clasificación morfológica de los pacientes con gen de fusión RUNX1 - RUNX1T1 positivo.

Los resultados de las pruebas de correlación de Pearson entre el grupo de pacientes diagnosticados como M2, el grupo diagnosticado como M3 y el resto de las variables para determinar algún factor estadísticamente relevante que pudiera

haber influido en el diagnóstico, no fueron significativos. La edad y el sexo mostraron una aparente relación estadística que no involucra al criterio diagnóstico y que habría que confirmar en una serie mayor. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Correlación de las variables estudiadas

Variables	Diagnóstico Morfológico		Edad		Color de la Piel		Sexo	
	Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p	Pearson	p
Diagnóstico Morfológico	-		-0,381	0,066	0,152	0,479	-0,201	0,346
Edad	-0,381	0,066	-		0,239	0,261	0,548	0,006
Color de la Piel	0,152	0,479	0,239	0,261	-		-0,044	0,840
Sexo	-0,201	0,346	0,548	0,006	-0,044	0,840	-	

En el 8,3 % de los pacientes positivos al RUNX1 - RUNX1T1 se demostró asociación con la duplicación interna en tándem (DIT) del FLT3; en el resto se encontró el FLT3 en su forma *wild type* (WT) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Mutaciones del FLT3 en pacientes positivos al RUNX1-RUNX1T1

Grupo de pacientes	Gen de fusión RUNX1-RUNX1T1	FLT3 <i>Wild Type</i>	FLT3 Mutado (DIT)
Pediátricos	16	14	2
Adultos	8	8	0
TOTAL	24	22	2

## DISCUSIÓN

El gen de fusión RUNX1 - RUNX1T1 está descrito en aproximadamente el 5 % y el 10 % de todos los casos de LMA,<sup>5</sup> incluso algunos autores plantean que se ha demostrado hasta en el 12 %.<sup>4</sup> El porcentaje ligeramente superior encontrado en la presente serie (13,8 %) pudiera estar relacionado con el subregistro de casos negativos, al ser descartados por información incompleta.

La incidencia de la LMA con anomalías citogenéticas favorables disminuye con la edad,<sup>5,14</sup> observación que se aplica también para la t(8;21), que es más frecuente en niños y adultos jóvenes e infrecuente en pacientes con más de 60 años; un solo caso de este estudio superó esta cifra, con 62 años, aunque Krauth y col han descrito la traslocación en pacientes octogenarios.<sup>7</sup>

Cuando se analizan series independientes de pacientes con LMA en edad pediátrica y pacientes adultos, la incidencia de este gen de fusión puede ascender hasta el 20 % en el primer grupo,<sup>5</sup> lo que coincide con los resultados del estudio. Un interesante estudio de Genovese y col<sup>14</sup> demostró que en la medida en que aumenta la edad en las personas, se incrementa de manera vertiginosa el número de mutaciones somáticas, muchas de ellas en genes directamente relacionados con la hematopoyesis. Este proceso denominado hematopoyesis clonal, se ha descrito en el 10 % de las personas mayores de 65 años, y el gen DNMT3A es el más mutado; curiosamente, esta lesión genética de mal pronóstico en pacientes con LMA, parece ser mutuamente excluyente con la t(8;21), lo que pudiera explicar la baja incidencia de esta en pacientes de avanzada edad.<sup>10,14</sup>

Algunos estudios hablan de mayor frecuencia de esta alteración molecular en africanos que en americanos blancos.<sup>15</sup> En la serie hubo un ligero predominio de los pacientes con piel no blanca, sin ninguna significación estadística.

Aunque no hay relación demostrada de la alteración molecular con el sexo, el masculino estuvo mayormente representado, lo que pudiera estar vinculado con la mayor incidencia de la LMA, en sentido general en el sexo masculino en los pacientes adultos, puesto que en la edad pediátrica no parece tener diferencias.<sup>4</sup>

El gen de fusión RUNX1 - RUNX1T1 está reportado en el 29 al 40 % de casos de LMA con maduración correspondientes al tipo M2 de la clasificación FAB.<sup>4</sup> Gritsaev SV y col, en su estudio han descrito hasta el 82 % de los casos como M2.<sup>16</sup> La morfología de las células hematopoyéticas de los pacientes con esta alteración molecular se caracteriza por blastos de mediano a gran tamaño, con citoplasma basófilo, inclusiones citoplasmáticas de color salmón e incremento de los precursores eosinófilos. Se aprecian algunos signos de displasia mieloide que puede involucrar a los promielocitos y mielocitos. La presencia de bastones de Auer es extremadamente frecuente y pueden aparecer en los blastos o en los neutrófilos inmaduros.<sup>4-5</sup>

La interpretación morfológica es muy susceptible a la apreciación del investigador. La presencia de bastones de Auer junto con otros elementos morfológicos y clínicos son típicos de la leucemia promielocítica aguda (LPA) variante M3 de la FAB, lo que pudiera justificar la interpretación inicial del medulograma en un grupo de estos pacientes al debut de la enfermedad; sin embargo, el resultado negativo de la traslocación t(15;17) a punto de partida del gen de fusión PML-RAR $\alpha$ , que se describe en el 95 % de estos casos, descarta en buena medida esta variante de LMA.

La confirmación de la presencia del gen de fusión RUNX1 - RUNX1T1 en este grupo de pacientes, establece una vez más que las técnicas moleculares son de vital importancia para el diagnóstico de la LMA y la morfología se va relegando a los casos donde la citogenética y la biología molecular no logren definir una alteración genética.<sup>1, 5-6, 8, 10, 17</sup>

Pacientes con otras variantes morfológicas, como el caso de la M1, M4, M5 y M6, también han resultado portadores de la alteración genética, aunque en muy bajo porcentaje.<sup>7,16,18</sup>

Hay que destacar que en ocasiones se aprecia una similitud morfológica con la mastocitosis, donde además de muchas de las alteraciones descritas previamente, se hace notar una importante basofilia, presencia de mastocitos e incremento de los niveles de triptasa sérica, dado por la asociación de la t(8;21) con mutaciones del KIT.<sup>5</sup> Uno de los pacientes estudiados presentó dichas características morfológicas aunque no fue posible estudiar la concomitancia con mutaciones del KIT.

A propósito del KIT, las mutaciones de este gen se han asociado con las leucemias de tipo CBF.<sup>3,12,19</sup> La mayoría de los autores coinciden que es la alteración molecular que se presenta con mayor frecuencia acompañando al RUNX1 - RUNX1T1, entre el 6 % y el 31 %. Esta asociación es considerada por muchos como una influencia negativa en la evolución favorable, sobre todo en el tiempo de recaída y la sobrevida global de los pacientes.<sup>5,7,16</sup>

En la presente serie solamente se pudo estudiar el comportamiento de la DIT - FLT3, que se presentó en el 8,3 %. Esta mutación ocurre en una relativamente baja frecuencia en pacientes con t(8;21)<sup>5,7</sup> y se ha demostrado un impacto pronóstico adverso<sup>1</sup>, lo que se corresponde con los resultados obtenidos.

El 50 % de los pacientes con RUNX1 - RUNX1T1 positivo, tienen al menos una alteración molecular adicional y alrededor del 70 % muestran anomalías cromosómicas en los estudios citogenéticos.<sup>7,20-22</sup>

Luego del compromiso del KIT, los genes mutados que le siguen en frecuencia son NRAS y ASXL1, aunque muchos otros como: ASXL2, FLT3 - TKD, CBL, KRAS, IDH2, JAK2 e IDH1 han sido descritos.<sup>5,7,21-22</sup>

NPM1 y MLL - PTD se plantea que son mutuamente excluyentes con la fusión RUNX1 - RUNX1T1 en leucemias primarias; sin embargo, en situaciones de gran inestabilidad cromosómica, como el caso de la leucemia mieloide crónica en crisis blástica, se ha descrito este tipo de combinación.<sup>7,23</sup>

La LMA con gen de fusión RUNX1 - RUNX1T1 positivo es una entidad con características específicas dentro de las neoplasias mieloides y al mismo tiempo es un grupo heterogéneo con respecto a la naturaleza morfológica de células blásticas, la presencia y el tipo de aberraciones cromosómicas adicionales y las mutaciones acompañantes en genes individuales.<sup>16</sup>

Las investigaciones actuales revelan que en la medida en que se profundice en los detalles genéticos acompañantes a esta mutación, se podrán estratificar mejor a los pacientes en los diferentes grupos de riesgo y por tanto, individualizar las estrategias terapéuticas en cada caso.<sup>1, 13</sup>

Técnicas más sensibles, como la secuenciación de nueva generación (NGS), ofrece una novedosa plataforma con aumento de la sensibilidad para los estudios moleculares y de esta manera, establecer perfiles genéticos específicos en la LMA, que pronto puede encontrar su camino en los laboratorios de diagnóstico clínico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Patel JP, Gonen M, Figueroa ME, Fernández 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.
2. 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.
3. Foran JM. New prognostic markers in acute myeloid leukemia: perspective from the clinic. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:47-55.
4. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology.* 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2009.
5. 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;2011:104631.
6. King RL, Naghashpour M, Watt CD, Morrisette JJ, Bagg A. A comparative analysis of molecular genetic and conventional cytogenetic detection of

diagnostically important translocations in more than 400 cases of acute leukemia, highlighting the frequency of false-negative conventional cytogenetics. *Am J Clin Pathol.* 2011 Jun;135(6):921-8.

7. Krauth MT, Eder C, Alpermann T, Bacher U, Nadarajah N, Kern W, et al. High number of additional genetic lesions in acute myeloid leukemia with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1: frequency and impact on clinical outcome. *Leukemia.* 2014 Jul;28(7):1449-58.

8. Owen CJ, Fitzgibbon J. The genetics of acute myeloid leukemias. In: Provan D, Gribben J, eds. *Molecular Hematology*. 3rd edition. London: Wiley-Blackwell;2010.

9. Ptasinska 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.

10. Conway O'Brien E, Prideaux S, Chevassut T. The epigenetic landscape of acute myeloid leukemia. *Adv Hematol.* 2014;2014:103175.

11. Abdel-Wahab O, Gao J, Adli M, Dey A, Trimarchi T, Chung YR, et al. Deletion of *Asx1* results in myelodysplasia and severe developmental defects in vivo. *J Exp Med.* 2013 Nov 18;210(12):2641-59.

12. Wang YY, Zhao LJ, Wu CF, Liu P, Shi L, Liang Y, et al. C-KIT mutation cooperates with full-length AML1-ETO to induce acute myeloid leukemia in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Feb 8;108(6):2450-5.

13. Fong CY, Morison J, Dawson MA. Epigenetics in the hematologic malignancies. *Haematologica.* 2014 Dec;99(12):1772-83.

14. Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med.* 2014 Dec 25;371(26):2477-87.

15. Mrozek 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.

16. Gritsaev SV, Martynkevich IS, Ziuzgin IS, Kariagina EV, Martynenko LS, Petrova EV, et al. [Heterogeneity of acute myeloid leukemia with the translocation t(8;21)(q22;q22)]. *Ter Arkh.* 2014;86(7):45-52.

17. Grossmann V, Schnittger S, Kohlmann A, Eder C, Roller A, Dicker F, et al. A novel hierarchical prognostic model of AML solely based on molecular mutations. *Blood.* 2012 Oct 11;120(15):2963-72.

18. Sazawal S, Kumar B, Hasan SK, Dutta P, Kumar R, Chaubey R, et al. Haematological & molecular profile of acute myelogenous leukaemia in India. *Indian J Med Res.* 2009 Mar;129(3):256-61.

19. Duployez N, Willekens C, Marceau-Renaut A, Boudry-Labis E, Preudhomme C. Prognosis and monitoring of core-binding factor acute myeloid leukemia: current and emerging factors. *Expert Rev Hematol.* 2014 Oct 28:1-14.

20. Metzeler KH. ASXL genes and RUNX1: an intimate connection? *Blood*. 2014 Aug 28;124(9):1382-3.

21. Micol JB, Duployez N, Boissel N, Petit A, Geffroy S, Nibourel O, et al. Frequent ASXL2 mutations in acute myeloid leukemia patients with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1 chromosomal translocations. *Blood*. 2014 Aug 28;124(9):1445-9.

22. Garrote H, Amor AM, Díaz C, Suárez Y, Gómez M. Gen de fusión AML1-ETO: particularidades en la leucemia mieloide aguda. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2014 Jun;30(2):98-107.

23. Amor AM, Hernández A, Marsán V, Garrote H, Espinosa E. Gen de fusión AML-1/ETO y mutación NPM-1A en leucemia mieloide crónica en crisis blástica mieloide. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2015;31(1):71-8.

Recibido: enero 09, 2015.

Aceptado: junio 08, 2015.

*Dra. Heidys Garrote Santana*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA.  
Email: rchematologia@infomed.sld.cu