

Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

“Caracterización epidemiológica y clínica de los pacientes menores de 13 años con diagnóstico de leucemias raras: Leucemia promielocítica aguda, Leucemia mieloide crónica y Leucemia mielomonocítica juvenil tratados en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del 01 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2020”

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Hematología Pediátrica para optar al grado y título de Maestría Académica en Hematología
Pediátrica

Sustentante: Tania Protti Meléndez

2021

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

Dedicatoria

Primero que todo, doy gracias a Dios, por darme las fuerzas y las capacidades para poder lograr mis metas.

Este trabajo, que es la culminación de un proceso que ha sido largo y de muchísimo crecimiento profesional y personal, no lo habría podido lograr sin el apoyo incondicional de mi familia; mi esposo y mis papás.

A Daniel, la fuente de mi inspiración, mi motivación y mi mayor orgullo, la luz de mi vida.

Se los dedico con todo el corazón, con el alma en la mano. Son mi vida y mi motor.

Agradecimientos

Primero que todo quiero agradecer a mis profesoras del posgrado. Me dieron enseñanzas más allá de lo que muestra un libro. Me enseñaron el amor por lo que se hace, y las ganas de siempre saber más.

A mis tutoras en particular, agradecerles todo el esfuerzo y paciencia para que este trabajo fuera una realidad.

A Marlon Solano y Sebastián Flores por el apoyo técnico para el análisis de datos.

Al Dr. Roy Wong por la asesoría en análisis estadístico.

Y finalmente, a nuestros pacientes, quienes son la razón del porqué hacemos lo que hacemos. Los grandes guerreros y sus valientes familias, que todos los días nos enseñan algo. Son por quienes debemos tratar cada día de ser mejores.

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Hematología Pediátrica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Académica en Hematología Pediátrica.

Dra. Gabriela Soto Herrera

Médico especialista en Pediatría

Subespecialista en Hematología Pediátrica

Directora del posgrado Hematología
Pediátrica

Tutora Académica

Dra. Kathia Valverde Muñoz

Médico especialista en Pediatría

Subespecialista en Hematología Pediátrica

Lector

Dra. Tania Protti Meléndez

Sustentante



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Tania Protti Meléndez, con cédula de identidad 112320290, en mi condición de autor del TFG titulado Caracterización epidemiológica y clínica de los pacientes menores de 13 años con diagnóstico de leucemias raras: Leucemia promielocítica aguda, Leucemia mieloide crónica y Leucemia mielomonocítica juvenil tratados en el servicio

de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2020

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Tania Protti Meléndez

Número de Carné: B48891 Número de cédula: 112320290

Correo Electrónico: taprotti@gmail.com

Fecha: 28 julio 2021 Número de teléfono: 88354733

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dra. Paola Granados Alfaro

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Tabla de Contenidos

| | |
|--|------------|
| Abreviaturas | VI |
| Lista de Tablas, Gráficas y Figuras | VII |
| Resumen | XI |
| Introducción | 1 |
| Justificación | 16 |
| Objetivos | 17 |
| Pacientes y Métodos | 18 |
| Análisis de los datos | 20 |
| Aspectos Éticos | 21 |
| Fuentes de Financiamiento | 22 |
| Resultados | 23 |
| Discusión | 30 |
| Conclusiones | 38 |
| Limitaciones y Sesgos | 39 |
| Recomendaciones | 40 |
| Anexos | 41 |
| Bibliografía | 57 |

Abreviaturas

| | |
|--------|--|
| AHOPCA | Asociación Hemato-Oncológica Pediátrica de Centroamérica |
| ATRA | Ácido todo trans retinoico |
| ATO | Trióxido de arsénico |
| CCSS | Caja Costarricense del Seguro Social |
| CEC | Comité Ético Científico |
| CID | Coagulación intravascular diseminada |
| EDUS | Expediente digital único en salud |
| EMR | Enfermedad mínima residual |
| GVHD | Enfermedad injerto contra huésped |
| LLA | Leucemia linfoblástica aguda |
| LMA | Leucemia mieloide aguda |
| LMC | Leucemia mieloide crónica |
| LMMJ | Leucemia mielomonocítica juvenil |
| LPA | Leucemia promielocítica aguda |
| PCR | Reacción en cadena de polimerasa |
| PCR-RT | Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real |
| TKI | Inhibidor de tirosin kinasa |
| WBC | Conteo de leucocitos totales |
| TMO | Trasplante de médula ósea |

Lista de Tablas, Gráficas y Figuras

Gráficos:

Gráfico # 1. Distribución por sexo de los pacientes con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020pg 41

Gráfico # 2. Distribución por provincia de los pacientes con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020.....pg 41

Gráfico # 3. Distribución de los síntomas al diagnóstico de los pacientes con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020.....pg 42

Gráfico # 4. Distribución de hallazgo de visceromegalias de los pacientes con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020.....pg 42

Gráfico # 5. Estratificación de riesgo de los pacientes con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020.....pg 43

Gráfico # 6. Distribución de pacientes que desarrollan síndrome de diferenciación con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020.....pg 43

Gráfico # 7. Síntomas asociados al síndrome de diferenciación en los pacientes con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020.....pg 44

Gráfico # 8. Pacientes que requieren tratamiento de rescate con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020.....pg 45

Gráfico # 9. Estado actual de los pacientes con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020.....pg 45

Gráfico # 10. Distribución por sexo de los pacientes con diagnóstico LMC en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020.....pg 46

Gráfico # 11. Distribución por provincia de los pacientes con diagnóstico de LMC en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020.....pg 46

Gráfico # 12. Síntomas al diagnóstico de los pacientes con LMC en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020.....pg 47

Gráfico # 13. Hallazgo de visceromegalias al diagnóstico LMC en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020.....pg 47

Gráfico # 14. Distribución por sexo de los pacientes con diagnóstico de LMMJ en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a

31 de diciembre 2020.....pg
48

Gráfico # 15. Distribución por provincia de los pacientes con diagnóstico de LMMJ en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020.....pg
48

Gráfico # 16. Hallazgo de esplenomegalia de los pacientes con diagnóstico de LMMJ en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020.....pg
49

Figuras:

Figura #1: Distribución de casos de leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia mielomonocítica juvenil en Costa Rica de los años 2007 al 2020.....pg
50

Figura # 2: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes menores de 13 años con diagnóstico de LPA en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, años 2017 – 2020.....pg
51

Figura # 3: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes menores de 13 años con LMC en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, años 2017 - 2020.....pg
51

Figura # 4: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes menores de 13 años con LMMJ en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, años 2017 - 2020.....pg
52

Tablas:

Tabla #1. Incidencia de casos a nivel nacional y por provincia de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre

2020.....pg 52

Tabla #2. Hemograma al diagnóstico de los pacientes con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre

2020.....pg 53

Tabla #3. Tiempos de coagulación al diagnóstico de los pacientes con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020.....pg 53

Tabla #4. Incidencia de casos a nivel nacional y por provincia de LMC en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre

2020.....pg 54

Tabla # 5. Hemograma al diagnóstico de los pacientes con diagnóstico de LMC en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020.....pg

54

Tabla #6. Incidencia de casos a nivel nacional y por provincia de LMMJ en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre

2020.....pg 55

Tabla # 7. Hemograma al diagnóstico de los pacientes con diagnóstico de LMMJ en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020.....pg

55

Resumen

Introducción:

El cáncer en niños, como enfermedad, se considera una enfermedad rara por su incidencia(1). Las leucemias son la malignidad más frecuente en niños, como grupo representan cerca del 31% de los casos de cáncer en niños menores de 15 años(1,2). La leucemia linfoblástica aguda (LLA) corresponde a la leucemia más común en niños, con el 77% de los casos, seguida de la leucemia mieloide aguda (LMA), con el 11% de los casos(1,2). Siendo estos dos subgrupos de leucemias las formas más comunes, esta el subgrupo de las leucemias que se consideran raras(1). Estas en conjunto representan menos del 5% de los casos de leucemias en niños(1).

En el grupo de las leucemias raras se contemplan las leucemias crónicas, y la variante de la LMA que corresponde a la leucemia promielocítica aguda (LPA). Las leucemias crónicas contemplan la leucemia mieloide crónica (LMC) y la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)(1,3,6,9).

Las leucemias raras, en general, son grupos poco estudiados, por su misma condición de enfermedad rara, a nivel de Costa Rica no se cuenta con un estudio previo que analice los pacientes que sufren de estas enfermedades ni que se analice su evolución y sobrevida.

En el presente estudio se busca analizar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con leucemias raras, así como analizar su evolución y sobrevida. Es de suma importancia conocer estos para mejorar el tratamiento y sobrevida de estos pacientes.

Pacientes y métodos:

Es un estudio retrospectivo descriptivo, basado en registros médicos, en el periodo del 01 de enero 2007 al 31 de diciembre 2020, con la población menor de 13 años con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda, leucemia mieloide crónica y leucemia mielomonocítica juvenil tratados en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Se diseñó una hoja de recolección de datos que incluyó variables cualitativas y cuantitativas.

El estudio fue debidamente aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital Nacional de Niños con el número de protocolo CEC-HNN-011-2021.

El análisis estadístico se realizó con una base de datos de Excel que fue depurada, se trabajaron con medidas de posición (promedio) y de dispersión (rangos), además de visualización descriptiva con gráficos de pastel, barras verticales y horizontales, tanto simples como compuestas.

Resultados:

Leucemia Promielocítica Aguda (n:19)

El promedio de edad de los pacientes que se diagnosticaron con LPA es de 5 años 6 meses, con moda de 1 año 7 meses y un rango de 1 años a 11 años de edad. Por porcentaje con predominancia del sexo masculino, pero no fue estadísticamente significativo.

La tasa de incidencia a nivel nacional es de 1.7 casos por 100000 habitantes menores de 14 años. Las provincias con más incidencia son Limón, con 5.06 casos; Guanacaste 4.75 casos; Puntarenas 3.27 casos; y Cartago con 1.77 casos; todas con tasa de casos mayor al promedio nacional.

Los síntomas al momento del diagnóstico: fiebre, equimosis, sangrados y dolor óseo son los más frecuentes (77,8%, 72.2%, 44,4% y 33.3% respectivamente).

La presentación de visceromegalias al diagnóstico hepatomegalia y esplenomegalia es de 27,8% y 33.3% respectivamente.

El hemograma al momento del diagnóstico en promedio es con anemia, leucocitosis con presencia de blastos en sangre periférica y trombocitopenia.

Los tiempos de coagulación al diagnóstico, tomando en cuenta la edad promedio de 5 años 6 meses de presentación, se muestra con prolongación del TP, un TTPa normal, fibrinógeno disminuido y dímero D elevado.

El 61.1% de los pacientes se catalogaron como riesgo alto, según el protocolo del tratamiento. 27.8% desarrollaron síndrome de diferenciación. Los síntomas de presentación más frecuentes fueron fiebre y síndrome de insuficiencia respiratoria, presentes en el 50% de los pacientes. Todos tratados con dexametasona.

Al final de la inducción, 84% lograron remisión por morfología y por citometría de flujo (médula ósea en M1 por morfología y enfermedad mínima residual menor a 0.1%). 1 paciente (7.7%) logró remisión completa. Para el final de la consolidación un tercio de los pacientes negativizó la EMR por biología molecular, y cerca de un cuarto de los pacientes requirió tratamiento de rescate.

De los pacientes que fallecieron (27.8%), 80% fue a causa de sangrado al momento del diagnóstico (4/5 pacientes). Ningún paciente ha tenido recidiva de la enfermedad. Con una sobrevida máxima alcanzada de 150 meses de seguimiento desde el diagnóstico.

Leucemia Mieloide Crónica (n:6)

La edad promedio de presentación al diagnóstico es de 10 años 6 meses, con un rango de edad de 8 años a 13 años y 3 meses. No se observa predominancia de género.

La tasa de incidencia nacional es de 0.53 casos por 100000 habitantes menores de 14 años. Las provincias con las tasas de incidencia más alta son Limón, con 2.53 casos; Heredia con 0.89 casos y Puntarenas con 0.82 casos.

Hasta un tercio de los pacientes (33.3%) se presenta siendo asintomáticos como un hallazgo incidental. De los que si presentan síntomas los más frecuentes son: pérdida de peso, dolor óseo y fiebre (33.3% cada uno). Como hallazgo al examen físico el 50% de los pacientes presenta esplenomegalia y el 33.3% hepatomegalia.

Con respecto al hemograma al momento del diagnóstico en promedio se presenta con anemia leucocitosis blastos en sangre periférica, basofilia y eosinofilia, desviación izquierda en el diferencial del leucograma y trombocitosis.

Todos los pacientes iniciaron tratamiento con imatinib. Dos pacientes requirieron aumentar dosis de imatinib por no lograr respuesta molecular adecuada y un paciente requirió cambio de tratamiento a dasatinib por pérdida de respuesta molecular. El uso de hidroxiurea como leucorreductor fue poco frecuente.

En cuanto a la biología molecular, un paciente (16.7%) tiene la variante p190 de t(9;22), y el resto (83.3%) tiene la variante p210 t(9;22).

Con el monitoreo de la respuesta molecular, a los 3 meses el 50% logra una respuesta adecuada (menos de 10% IS). A los 6 meses, el 66% logra una respuesta adecuada (menos de 1%IS). A los 12 meses, el 66% tenía una respuesta molecular adecuada (menos de 0.1%IS). A ningún paciente se le documentó mutaciones del gen ABL.

Se alcanzó una sobrevida máxima de 101.1 meses

Leucemia Mielomonocítica Juvenil (n:6)

La edad promedio de presentación es de 22 meses. No hay predominancia de sexo.

La tasa de incidencia nacional es de 0.53 casos por 100000 habitantes menores de 14 años. La provincia de Guanacaste presenta una incidencia de 4.75 casos, muy por encima a la incidencia nacional.

La mitad de los pacientes se presentaron con fiebre y síntomas respiratorios. Dos tercios de los pacientes se les describe esplenomegalia.

El hemograma al diagnóstico promedio presenta anemia, leucocitosis con monocitosis, puede haber blastos en sangre periférica y trombocitopenia.

Criterios diagnósticos de la OMS (versión revisada de 2016)

1. Hemoglobina fetal aumentada para la edad: promedio al diagnóstico de 21%, Un tercio de los pacientes no cumple este criterio.
2. Monocitos mayores a 1000 células/mm³ en el hemograma: presente en el 100% de los pacientes.
3. Porcentaje de blastos en sangre periférica en menos del 20%: presente en el 100% de los pacientes.
4. Esplenomegalia al diagnóstico: Dos tercios de los pacientes cumple este criterio.
5. Biología molecular, ausencia de cromosoma filadelfia: 100% de los pacientes cumple este criterio.
6. Monosomía del cromosoma 7: Presente en un tercio de los pacientes.

Todos los pacientes fueron tratados con ciclos de 22 días, de citarabina a dosis bajas y 6 mercaptopurina.

Se documenta una mediana para la supervivencia global de 9.2 meses.

Ningún paciente se llevó a trasplante de células madre hematopoyéticas.

Conclusiones:

Como grupo, estas leucemias son poco frecuentes, en comparación con sus contrapartes más comunes. Los pacientes, en los tres grupos, se presentan con evidencia de alta carga tumoral al diagnóstico.

Los signos y síntomas de presentación son similares a los reportados, pero debe tomarse en cuenta que hasta un tercio de los pacientes con diagnóstico de LMC se presentaron asintomáticos. El

hemograma es pilar en el diagnóstico de estas enfermedades y debe evaluarse detalladamente siempre.

La LPA es una enfermedad con comportamiento favorable, con buena respuesta al tratamiento a pesar de que la mayoría de los pacientes se presentan con alta carga tumoral. Un cuarto de los pacientes con diagnóstico reciente de LPA desarrolla síndrome de diferenciación, se debe mantener alto índice de sospecha para su manejo oportuno. La principal causa de mortalidad en los pacientes con LPA es el sangrado en sistema nervioso central al diagnóstico.

Los pacientes con LMC tienden a tener respuestas moleculares adecuadas y sostenidas con el uso de imatinib u otros inhibidores de tirosín kinasa. No se ha documentado mutaciones del gen ABL en pacientes con respuesta molecular inadecuada, pero se debe de sospechar su presencia en estos casos.

Los pacientes con LMMJ tienen una evolución agresiva y sin buena respuesta al tratamiento. Se presentan desde diagnóstico con características poco favorables que comprometen su pronóstico. El tratamiento actualmente utilizado en pacientes con LMMJ no modifica su evolución ni mejora la supervivencia de estos pacientes

Introducción

El cáncer en niños, como enfermedad, se considera una enfermedad poco frecuente por su incidencia(1). Las leucemias son la malignidad más frecuente en niños, como grupo representan cerca del 31% de los casos de cáncer en niños menores de 15 años(1,2). La leucemia linfoblástica aguda (LLA) corresponde a la leucemia más común en niños, con el 77% de los casos, seguida de la leucemia mieloide aguda (LMA), con el 11% de los casos(1,2). Siendo estos dos subgrupos de leucemias las formas más comunes, esta el subgrupo de las leucemias que se consideran raras(1). Estas en conjunto representan menos del 5% de los casos de leucemias en niños(1).

En el grupo de las leucemias raras se contemplan las leucemias crónicas, y la variante de la LMA que corresponde a la leucemia promielocítica aguda (LPA). Las leucemias crónicas contemplan la leucemia mieloide crónica (LMC) y la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)(1,3,6,9).

Las leucemias raras, en general, son grupos poco estudiados, por su misma condición de enfermedad inusual, a nivel de Costa Rica no se cuenta con un estudio previo que analice los pacientes que sufren de este tipo de leucemias ni que se analice su evolución y sobrevida.

En el presente estudio se busca analizar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con leucemias raras, así como analizar su evolución y sobrevida. Es de suma importancia conocer estos datos para mejorar el tratamiento y sobrevida de estos pacientes.

1. Leucemia Promielocítica Aguda

La leucemia promielocítica aguda corresponde al 5-10% de los casos de LMA, y se considera como una identidad independiente por sí sola(3).

Se caracteriza por la translocación $t(15;17)(q24.1;q21.2)$ que resulta en la producción del gen de fusión PML-RARA(3,4). El producto proteico de este gen de fusión se ha identificado como el principal promotor en casi todos los casos de LPA(3,4). El conocimiento de este proceso ha cambiado drásticamente el tratamiento y la evolución de los pacientes con LPA, teniendo sobrevidas generales del 95% y sobrevida libre de eventos del 90%, las más altas en el grupo de las LMA(3,4).

La prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad, siendo menos del 2% en infantes, y aumentando de forma estable durante la infancia y adolescencia, con pico de incidencia en la cuarta década de la vida(3,4). Afecta hombres y mujeres por igual(4). A la fecha, no se han identificado factores de riesgo para la presentación de LPA en pediatría(3).

Como un todo la LPA se considera con citogenética favorable, pero se han podido determinar subtipos de riesgo que permiten terapia dirigida al riesgo específico(3,4). El conteo de leucocitos (WBC) al diagnóstico ha demostrado ser el factor predictivo independiente más importante(3). Se considera menos de 10000 células/uL como riesgo estándar para recaída, y en contraparte, más de 10000 células/uL como alto riesgo para recaída(3,4). Los pacientes con alto riesgo reciben terapia más intensiva, pero también sufren más complicaciones asociadas al tratamiento(3).

Una característica única de la LPA al diagnóstico es la coagulopatía con coagulación intravascular diseminada (CID)(3). Además de trombocitopenia, presentan hipofibrinogenemia, tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada prolongados, y dímero D elevado(3,4). La coagulopatía se debe primariamente por la expresión alterada de varios factores de la coagulación en los propios blastos patológicos, dando como resultado un riesgo aumentado de sangrado (hasta un 15% presenta un episodio de sangrado, de los cuales un 10% resultan ser fatales)(3,4). Hemorragia pulmonar o de sistema nervioso central se mantienen como la principal causa de muerte temprana en pacientes pediátricos con LPA(3,4).

El diagnóstico se basa en la identificación de la translocación balanceada t(15;17) y de la proteína de fusión PML-RARA en los blastos(3). Esta información no se puede tener temprano en la evolución, en ocasiones se deben basar en la sospecha clínica para iniciar tratamiento(3).

La coagulopatía profunda debe de levantar las sospechas de este diagnóstico(3,4). Además de la presencia de cuerpos de Auer en los blastos, son gránulos azurófilos lineales en el citoplasma del blasto(3,4). Aunque se pueden ver en otros tipos de LMA, son característicos de los blastos de la LPA, al presentarse en empalizada, refiriéndose a la presencia de 3 o más en la misma célula(3).

Al diagnóstico es inusual que se encuentre infiltración fuera de la médula ósea(3,4). El LCR no se evalúa al diagnóstico de rutina por el alto riesgo de sangrado(3,4). Actualmente, sólo pacientes con

hemorragias intracraneanas se les recomienda recibir terapia dirigida al SNC(3). La presencia de cloromas o sarcomas mieloides también es rara(3).

Fisiopatología:

La translocación balanceada $t(15;17)(q24.1;q21.2)$ es el hallazgo citogenético característico y la mutación más común que lleva al desarrollo de la LPA (cerca del 95%)(3).

La translocación lleva al gen de fusión PML-RARA y la proteína de fusión PML-RARA alfa(3,4). El efecto producido es la falla en la diferenciación mieloide con una proliferación descontrolada(3,4).

Tratamiento:

Antes de la caracterización la LPA como una entidad única, con la $t(15;17)$ y la proteína PML-RARA, los pacientes eran tratados con esquemas de quimioterapia convencional similar a los otros tipos de LMA(3). Las tasas de curación eran bajas con tasas de remisión menores al 60%(3). Con el descubrimiento de PML-RARA se vino el advenimiento de la terapia dirigida a la diferenciación del promieloblasto con el ATRA (ácido trans retinóico)(3,4). El mismo se une a la proteína PML-RARA alfa, induce un cambio conformacional que le permite a la proteína retomar su función normal, induciendo la diferenciación del blasto a una célula mieloide madura(3,4). El ATO (tríóxido de arsénico), este induce apoptosis de los blastos de la LPA y además induce maduración de los promielocitos(3,4). Funciona de forma sinérgica con el ATRA(3,4).

Actualmente, la combinación de ATRA con ATO sin quimioterapia, son el tratamiento de elección para la LPA de riesgo estándar(3,4). Para los pacientes de alto riesgo se mantiene el esquema con antraciclinas en la inducción(3,4). Reciben además ciclos de mantenimiento largos(3). Aun está en estudio si realmente es necesaria la terapia de mantenimiento en estos pacientes(3,4).

El estudio más reciente del COG, AAML 0631, incluye mantenimiento con 6 mercaptopurina, metotrexate semanal y ATRA por al menos dos años.

Protocolo de tratamiento empleado actualmente en Costa Rica (LPA CR 2018): (14)

Fase de inducción, tiene un tiempo de duración mínimo de 30 días y máximo de 60 días. Se aplica de acuerdo a estratificación de riesgo (criterios de alto riesgo: edad mayor a 10 años, conteo de leucocitos mayor a 10000 células/mm³).

Bajo riesgo: ATRA y ATO

Alto Riesgo: ATRA, ATO, Daunorrubicina. Se aplica además profilaxis contra el síndrome de diferenciación, con prednisona.

Fase de consolidación, tiene una duración de 28 semanas. Consiste de 2 semanas de tratamiento cada 2 semanas de ATRA; y 4 semanas cada 4 semanas de ATO hasta completar el periodo de tiempo.

Fase de mantenimiento, con un tiempo de duración de 2 años calendario desde el inicio del mantenimiento. Consiste de 3 meses de tratamiento, con 15 días de descanso por 7 ciclos de 6MP; MTX semanal por 3 meses de tratamiento, con 15 días de descanso por 7 ciclos; y ATRA por 15 días cada 3 meses, por 7 ciclos.

Monitoreo de respuesta:

En la fase de inducción se hace control de MO cada 15 después de cumplidos los primeros 30 días hasta tener remisión morfológica. Si en 60 días no alcanza remisión morfológica considerar otros tratamientos. Para la fase de consolidación se hace control de MO al final, si no tiene PCR negativa requiere de tratamiento de rescate, sin con tratamiento de rescate no tiene remisión, considerar otros tratamientos

Síndrome de diferenciación:

Ocurre en pacientes con LPA que reciben tratamiento con ATRA y ATO, con incidencias reportadas de 5 a 20% (13,14). La patogénesis es compleja. Con el uso del ATRA se produce una liberación de citoquinas inflamatorias de los blastos en diferenciación, hay un cambio en las características de adhesión de las células, y finalmente, hay liberación de citoquinas pro inflamatorias (13). Esto en conjunto produce un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (13). Los signos y síntomas clásicos son la fiebre, taquicardia, taquipnea, que pueden progresar a shock (13,14). También se da un fenómeno de aumento en la permeabilidad vascular, que resulta en estado de shock y de hipoperfusión orgánica, que puede llevar a fallo multiorgánico(13).

Diagnóstico: fiebre mayor o igual a 38C, aumento de peso mayor a 5kg, hipotensión, disnea, derrame pleural o pericárdico, insuficiencia renal aguda. En estudios de imagen, se puede observar en la radiografía de tórax opacidades en los campos pulmonares (13,14).

Tratamiento: la base del tratamiento es con el uso de esteroide, dexametasona. Se puede iniciar cada 12 horas y en casos severos se puede escalar a cada 6 horas. Con el tratamiento de base del ATRA y el ATO, en casos severos que requieren de unidad de cuidados intensivos o que no responden únicamente al uso del esteroide, se suspende y se reinicia una vez que se haya resuelto el cuadro del síndrome de diferenciación (13,14)

Profilaxis: considerar profilaxis en pacientes con conteos de leucocitos superiores a 10000 células/mm³. Se recomienda el uso de esteroides como profilaxis (13).

Mortalidad: Con el uso de esteroides y un diagnóstico temprano la mortalidad ronda el 1%. (13)

2. Leucemia Mieloide Crónica

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una entidad relativamente rara en pediatría, correspondiendo a 2-3% de las leucemias en niños y adolescentes(5,6,7). La incidencia aumenta con la edad, con incidencias reportadas de 0.6 a 2.2 casos por millón de niños menores de 15 años por año(6,7). Regímenes de tratamiento en niños no están tan bien establecidos como si lo están para adultos; la mayoría de hemato-oncólogos siguen guías de tratamiento diseñadas para adultos(5,8).

La LMC en niños presenta ciertas características que la diferencian de la entidad en la edad adulta(5,8). Los niños tienden a presentarse con características más agresivas al momento del diagnóstico(5).

El gen de fusión BCR-ABL, la base funcional de la patogénesis de la LMC, tiene puntos de ruptura para la fusión similar a la observada en los casos de LLA con t(9;22) de novo (5-8). Estas diferencias genómicas pueden ser la base para que la entidad en niños se presente con características más agresivas(5,8).

Generalidades:

La LMC es un tipo de leucemia en la que se da un crecimiento anormal de células mieloides inmaduras a nivel de médula ósea(5-8).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define tres fases bien definidas de la enfermedad.

Fase crónica:

La mayoría de los pacientes se diagnostican en esta fase.

Esta fase se define con los siguientes criterios:

1. Presencia de leucocitosis (media de conteo de leucocitos en sangre periférica en niños es de 250000 células/uL).
2. Menos de 2% de blastos en sangre periférica.
3. Menos de 5% de blastos en médula ósea.
4. Documentación por citogenética o estudio molecular la presencia del gen de fusión BCR-ABL.
5. No cumple criterios para las otras fases de la enfermedad.

Fase acelerada:

1. 10-19% de blastos en médula ósea.
2. Leucocitosis persistente o progresiva mayor a 100000 células/uL que no responde al tratamiento.
3. Conteo de plaquetas menor a 100000 células/uL a pesar del tratamiento.
4. Conteo de basófilos en sangre periférica mayor o igual al 20%.
5. Esplenomegalia persistente o progresiva que no mejora con el tratamiento.
6. Anormalidades cromosómicas clonales adicionales del gen BCR-ABL.

Fase blástica:

1. Blastos en médula ósea mayor o igual al 20% o presencia de blastos extramedulares.

En esta fase, 70% hacen proliferación de blastos mieloides y un 30% tienen proliferación de blastos linfoides.

Presentación clínica:

Los niños se tienden a presentar con síntomas inespecíficos similares a una leucemia aguda(5-8). Los síntomas son producto de la infiltración leucémica y de su compromiso con los componentes celulares circulantes.

Los síntomas más comunes son cansancio, pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, dolor óseo(5,6,7). Al examen físico es característica la esplenomegalia, que puede ser masiva(5,6,7).

Los niños tienden a presentarse con fases más avanzadas de la enfermedad; se presentan con esplenomegalia proporcionalmente más grande con respecto al tamaño corporal del niño, con una media de tamaño de 8cm bajo reborde costal izquierdo(5-8). Adicionalmente, se tienden a presentar con conteos leucocitarios más altos, con media de 250000 células/uL(6).

En el leucograma es característico observar células inmaduras, con desviación izquierda(6,7). La basofilia y eosinofilia son características, siendo a mayor conteo de basófilos absolutos de peor pronóstico(6,7).

Abordaje inicial:

Una vez que se tiene la sospecha diagnóstica se sugiere hacer un abordaje inicial completo. Contemplando un hemograma completo, con análisis metabólico completo (tomando en cuenta marcadores de síndrome de lisis tumoral)(5,6).

Al examen físico detallar de forma concisa el tamaño hepático y esplénico, o en su defecto por medio de un ultrasonido de abdomen(5,6). Se debe de realizar un aspirado de médula ósea inicial, o si es requerido también una biopsia de médula ósea(5,6). En el estudio inicial se debe documentar un estudio molecular basal por medio de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) con tipificación del transcrito(5-8). En sangre periférica se monitoriza de forma mensual por los primeros tres meses, y luego cada 3-6 meses(5-8). Con la información recolectada se debe de estadiar la enfermedad de acuerdo con la fase en la que se encuentre.

Estadaje pronóstico:

A diferencia de los adultos, en niños no hay scores pronósticos validados(8).

La respuesta molecular y citogenética temprana han demostrado correlacionar con sobrevida a largo plazo(5,8).

Tratamiento:

En la era previa al advenimiento de los inhibidores de tirosin kinasa (TKI) específicos para la proteína de fusión BCR-ABL, la única opción curativa para los pacientes con LMC era el trasplante de médula ósea(5-8).

Para adultos, en la actualidad hay disponibles 4 TKI; imatinib, dasatinib, nilotinib y bosotunib. Para uso en pediatría están aprobados imatinib, dasatinib y nilotinib(5-8).

Imatinib, siendo el de primera generación es con el que se cuenta con más experiencia de eficacia, toxicidad y comorbilidades, que con los de segunda generación (dasatinib y nilotinib)(5,6). En estudios en adultos se ha observado que con los TKI de segunda generación se obtiene remisión molecular más profunda y más rápida(5).

En la actualidad no hay guías específicas para determinar criterios de cuando es necesario cambiar de TKI durante el tratamiento(5).

Mutaciones en el dominio kinasa del BCR-ABL pueden conferir resistencia a los TKI(6). El estudio mutaciones está recomendado para pacientes con pobre respuesta ó pérdida de respuesta inicial(5). Si un niño presenta incremento súbito de las copias del transcrito debe levantar la sospecha de pobre adherencia al tratamiento, ya que por mutaciones el incremento se da de forma paulatina(6).

En el caso de que el niño reciba imatinib, y presenta fallo al tratamiento, la recomendación de expertos es cambiar a uno de segunda generación y mantener un monitoreo mensual(5,6). Si la respuesta es subóptima o hay resistencia, las guías internacionales sugieren trasplante alogénico de médula ósea(5-8).

Dosis recomendadas(5):

Imatinib 340mg/m², una vez al día vía oral.

Dasatinib 60mg/m², una vez al día vía oral.

Nilotinib 230mg/m²/dosis, cada 12 horas vía oral.

Monitoreo de respuesta molecular:

El monitoreo de respuesta al tratamiento se ha establecido en controles establecidos para comparar con rangos de respuesta molecular esperados(5-8).

A los 3 meses se espera una respuesta molecular de menos de 10% IS del BCR-ABL1, si se encuentra mayor o igual a 10% IS del BCR-ABL1 se considera como una advertencia(6).

A los 6 meses se espera menos de 1% IS del BCR-ABL1. Si se encuentra de mayor a 1 y menor a 10% IS del BCR-ABL1 es una advertencia. Si se encuentra igual o más del 10% IS del BCR-ABL1 se considera falla al tratamiento(6).

A los 12 meses se espera una respuesta de menos de 0.1% IS del BCR-ABL1. Si se encuentra entre 0.1 y 1% IS del BCR-ABL1 se considera una advertencia. Si se encuentra igual o más de 1% IS del BCR-ABL1 se considera una falla al tratamiento(6).

La mala adherencia al tratamiento es un factor muy importante a tomar en cuenta durante el seguimiento de la enfermedad(7-8). Si se omite el 10% de la dosis acumulada mensual, se traduce una disminución significativa en el porcentaje de cumplimiento de las metas de tratamiento establecidas(5-8). En los adolescentes es muy importante investigar proactivamente esta posibilidad ya que es una edad de alta incidencia(5-8).

Efectos adversos al tratamiento:

Los efectos adversos observados en los niños son exclusivos de este grupo etario, ya que se encuentran en periodos críticos del crecimiento(5,6,7). Además de que, por expectativa de vida, se espera que reciban el medicamento por periodos largos de tiempo(5,6,7).

En los niños se busca lograr el objetivo de lograr remisión de la enfermedad, disminuir el riesgo de progresión y de mejorar sobrevida. Pero también se busca lograr estos objetivos sometiendo a la menor toxicidad posible(5,6,7).

Como se encuentran en un periodo de crecimiento activo y desarrollo físico, se puede observar una desaceleración del crecimiento(5,6,7). Tanto el imatinib como el dasatinib han demostrado tener impacto en la remodelación ósea y pueden comprometer la densidad mineral ósea(5,6,7). Posterior a suspender el tratamiento pueden entrar en una fase de crecimiento acelerado y recuperan parte del potencial de crecimiento que se vio afectado(5,6,7). Sin embargo, en promedio se determina que logran tallas inferiores al esperado por la talla parental. En algunos casos puede ser necesario el tratamiento con hormona de crecimiento(5,6,7).

Durante el embarazo tiene bien documentado sus efectos teratogénicos, por lo que mujeres en edad reproductiva deben de evitar el embarazo(5-8). Otros efectos que se han documentado son disfunción tiroidea, y toxicidad cardiovascular; sin embargo, no se han documentado en edad pediátrica(5,6). Puede haber disfunción inmunológica en variable intensidad(5,6). No se recomienda que reciban vacunas vivas durante el periodo de tratamiento(6).

En la población pediátrica, con el fin de evitar la exposición por periodos largos de tiempo a los TKI, se puede plantear el uso del trasplante de médula ósea alogénico(5-8). Actualmente se sabe que los

resultados del trasplante de médula ósea en niños y adultos pueden ser tan altos como el 90%(5-8). Hay que tomar en cuenta el impacto de la enfermedad injerto versus huésped (GVHD). Se han empleado estrategias con alemtuzumab, globulina antitimocítica, y ciclofosfamida pos trasplante para disminuir la incidencia tanto de GVHD agudo como crónico(5-8).

En la actualidad, la única indicación de trasplante de médula ósea en niños y adolescentes con LMC es el fallo al tratamiento con TKI o que hayan presentado progresión de la enfermedad a pesar de tratamiento con TKI(5-8).

3. Leucemia Mielomonocítica Juvenil

La leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) es un desorden hematopoyético único y agresivo de la infancia(9,10). Es una entidad muy rara, con una incidencia de 1.2 casos por millón de niños por año(9). La edad media de diagnóstico es de 20 meses(10).

Se caracteriza por una sobreproducción de células de linaje granulocítico y monocítico, que infiltran distintos órganos (bazo, hígado, pulmón, tracto gastrointestinal)(9,10).

Los síntomas son producto de la infiltración maligna de los distintos órganos.

Las manifestaciones hematológicas se deben a una disrupción de la señal de transducción principalmente de la vía RAS(9,10).

Se observa anemia, leucocitosis y trombocitopenia(9,10). El conteo leucocitario rara vez supera los 100000/células/uL(9,10). La evaluación morfológica de la sangre periférica es esencial en el proceso diagnóstico. Usualmente se observan monocitos inmaduros, mielocitos, metamielocitos y eritroblastos. Prácticamente, en la totalidad de los casos, se observa monocitosis importante, con conteos absolutos que superan los 1000/células/uL de monocitos. Otro hallazgo importante es el aumento de la hemoglobina fetal con respecto a lo esperado según la edad del paciente.

El rango normal esperado de hemoglobina fetal por edad (11,12):

1. Recién nacido a 30 días edad: 50-80%
2. 1 mes a 6 meses edad: 8%
3. 6 meses de edad en adelante: 1-2%

La médula ósea usualmente se reporta como hipercelular, con predominio de la línea granulocítica en todos los estadios de maduración. El porcentaje de blastos puede estar elevado, pero en el rango observado en las leucemias agudas. (9,10)

En el estudio cromosómico, hasta un 25% puede presentar monosomía del cromosoma 7. Pero la mayoría, un 65%, va a tener un cariotipo normal.(9,10)

Aproximadamente un 90% de los casos van a tener, ya sea una mutación somática o germinal, de los genes involucrados en la vía de señalización RAS. (9,10)

Patofisiología:

Hay una hipersensibilidad de las células progenitoras mieloides al factor estimulante de colonias granulocítica-macrofágica (GM-CSF), además de una activación patológica de la vía de señalización RAS-RAF-MAPK. (9,10)

Se ha descrito un espectro de mutaciones en los genes que codifican las proteínas de señalización. En un 90% de los casos se han encontrado mutaciones en NF1, PTPN-11, K-RAS, N-RAS y CBL. De este grupo, 35% tienen mutaciones somáticas de PTPN-11, 20-25% mutaciones en N-RAS o K-RAS, 11% en NF-1, y 15% en CBL(9).

Los pacientes con mutación en CBL exhiben un síndrome mielodisplásico que usualmente resuelve de forma espontánea, aunque tengan un curso clínico agresivo(9).

Diagnóstico:

La OMS ha clasificado la LMMJ como un síndrome mielodisplásico.

A continuación, se enlistan los criterios diagnósticos (versión revisada de 2016):

1. Categoría 1 (Características clínicas y hematológicas): Deben estar presentes todos.
 - a. Ausencia del gen de fusión BCR-ABL
 - b. Conteo en sangre periférica de monocitos > 1000 células/uL.
 - c. Porcentaje de blastos en médula ósea < 20%.
 - d. Esplenomegalia.
2. Categoría 2 (Estudios genéticos): por lo menos uno de los siguientes presente.
 - a. Mutación somática en PTPN-11 o KRAS o NRAS.
 - b. Diagnóstico clínico de NF1 o mutación germinal del gen NF-1.
 - c. Mutación germinal del gen CBL y pérdida de heterocigotidad del gen CBL.
3. Categoría 3 (Otras características): si no cumple criterios de la categoría 2, debe cumplir al menos 1 de esta categoría.
 - a. Monosomía del cromosoma 7
 - b. Hemoglobina fetal mayor a lo esperado para su edad.
 - c. Hiperfosforilación de STAT5.
 - d. Circulación en sangre periférica de precursores mieloides o eritroides.
 - e. Hipersensibilidad al GM-CSF.

El diagnóstico se establece si el paciente cumple todos los criterios de la categoría 1 y uno de la categoría 2, sin necesariamente cumplir los de la categoría 3. Si no se cumplen los de la categoría 2, entonces si debe cumplir los de la categoría 3. (9,10)

Tratamiento:

En la mayoría de los casos, la LMMJ es una enfermedad agresiva y fatal si no se trata, con una media de supervivencia de 10 a 12 meses sin tratamiento. (9,10)

Los rasgos clínicos que se consideran como factores pronósticos son la edad al diagnóstico, conteo plaquetario y porcentaje de hemoglobina fetal. Son predictores de baja supervivencia edad mayor o igual de 2 años al diagnóstico, conteo plaquetario menor a 33000 células/m³ y nivel de hemoglobina fetal mayor o igual al 10%. (9,10)

Trasplante de médula ósea (TMO) alogénico está bien establecido como la opción curativa para la mayoría de los pacientes con LMMJ. Se recomienda el TMO alogénico en los pacientes con NF1, mutación somática de PTPN-11 y mutaciones de KRAS. Pacientes con mutaciones somáticas de NRAS o germinales de CBL exhiben resolución espontánea, por lo que se puede dar manejo expectante. (9,10)

La evolución de estos pacientes ha mejorado con el tiempo. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (DFS) es de 52%. La recaída es la principal causa de falla al tratamiento, ocurriendo en un 35% de los casos. (9,10). A pesar del tratamiento y del TMO, la supervivencia libre de enfermedad es pobre. El TMO en realidad no cambia mucho el pronóstico de la enfermedad.

Trasplante de cordón umbilical es una opción apropiada en esta entidad, cuando no está la opción de un hermano HLA compatible(9).

Los regímenes de acondicionamiento que no incluyen radiación corporal total son particularmente efectivos en los pacientes con LMMJ. Se recomienda régimen mieloablativo con una combinación de busulfán y otra droga citotóxica. (9,10)

El uso de globulina antimocítica reduce el riesgo de complicaciones asociadas a GVHD. (9,10)

En los pacientes con NF1, mutaciones somáticas de PTPN-11, mutación de NRAS, o edad mayor a 4 años reciben profilaxis de GVHD de baja intensidad con el fin de optimizar el efecto injerto versus leucemia. (9,10)

No esta claro si se benefician de tratamiento convencional de quimioterapia previo al TMO. Se ha planteado el uso de 6 mercaptopurina y bajas dosis de citarabina para disminuir conteo leucocitario y la esplenomegalia previa al TMO. (9,10)

Sugieren realizar controles seriados de quimerismo post TMO para monitorizar por recurrencia de la enfermedad. (9,10)

En caso de recurrencia, se puede hacer un segundo injerto, del mismo o de otro donante, con baja intensidad de profilaxis de GVHD. (9,10)

Justificación

En Costa Rica no se cuenta con revisión de estas patologías en niños, y a pesar de ser enfermedades raras en niños, son de gran valor clínico y pronóstico.

El Servicio de Hematología tiene más de 20 años de brindar atención a este grupo de pacientes con enfermedades malignas, sin embargo, no existe a nivel nacional una consolidación y análisis de los resultados obtenidos en el diagnóstico y tratamiento de los mismos lo cual es de sumo interés ya que va a permitir mejorar los conceptos, métodos y tratamientos disponibles. Es de suma importancia conocer la presentación clínica de estas enfermedades, y poder dar herramientas diagnósticas específicas y tempranas que mejoren el abordaje inicial de la enfermedad. Así mismo poder conocer el rendimiento de los tratamientos empleados hasta el momento para poder ofrecer el mejor servicio a los pacientes, así como poder compartir la información a nivel internacional.

Objetivos

Objetivo General:

Caracterizar los pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda, leucemia mieloide crónica y leucemia mielomonocítica juvenil en el Hospital Nacional de Niños en el periodo del 01 de enero del 2007 al 31 de diciembre de 2020.

Objetivos Específicos:

1. Describir la presentación clínica de los pacientes con diagnóstico de leucemias raras en el periodo de tiempo del estudio.
2. Estudiar las variables pronosticas en los pacientes con diagnóstico de leucemias raras en el periodo de tiempo del estudio.
3. Describir las opciones de tratamiento empleadas en los pacientes con diagnóstico de leucemias raras en el periodo del estudio.
4. Describir la evolución clínica que tienen los pacientes con diagnóstico de leucemias raras en el periodo del estudio.
5. Describir sobrevida de los pacientes con diagnóstico de leucemias raras en el periodo del estudio.
6. Describir las causas de muerte en los pacientes con diagnóstico de leucemias raras en el periodo del estudio.

Pacientes y Métodos

Diseño del estudio

El estudio es observacional, descriptivo, retrospectivo.

Población del estudio

Pacientes menores de 13 años con diagnóstico de leucemia promielocítica, leucemia mieloide crónica o leucemia mielomonocítica juvenil tratados en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" en el periodo de 01 de enero 2007 al 31 de diciembre 2020.

Criterios de inclusión

- Rango de edad: Pacientes menores de 13 años de edad
- Género: Masculino y femenino
- Etnia: No hay reserva en cuanto a raza
- Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: menores de 13 años con cáncer
- Otros: Expediente clínico completo

Criterios de exclusión

- Pacientes con expedientes incompletos, esto se define como la ausencia de los datos de más del 50% de las variables.

Tamaño de la muestra

Con base al registro interno del Servicio de Hematología, se toman los pacientes con diagnósticos confirmados de Leucemia promielocítica aguda, Leucemia mieloide crónica y Leucemia mielomonocítica juvenil para un total de 32 pacientes. 1 paciente tiene faltante del más del 50% de las variables por lo que se excluyen. Se corroboran datos con base de datos de laboratorio de investigación de acuerdo con reportes de análisis de médula ósea, y con laboratorio de biología molecular con registro de resultados de pruebas PCR para los transcritos de t(15;17) y t(9;22).

Tamaño final de la de la muestra a analizar es de 31 pacientes, 19 pacientes en el grupo de leucemia promielocítica aguda, 6 pacientes en el grupo de leucemia mieloide crónica y 6 pacientes en el grupo de leucemia mielomonocítica juvenil.

Análisis de los datos

Los datos fueron recolectados mediante una hoja creada especialmente para el protocolo, en donde se revisó cada uno de los expedientes electrónicos y los registros de hallazgos de laboratorio, y con estos dos últimos se hizo un proceso cruzado para poder corroborar cada uno de los datos y tener la información veraz, evitar duplicidad de casos o contradicciones. Estos datos fueron digitados directamente en Excel, asociado a una versión de Microsoft Office 365.

El análisis de los datos se realizó también en Excel, en donde primeramente se hizo una depuración de los datos para facilitar su análisis, principalmente en variables categóricas y posteriormente se hizo un repaso para determinar la manera correcta de analizar cada variable, por ejemplo, identificar los síntomas y hacerlos categorías. También para homogenizar el análisis de las variables entre los distintos tipos de leucemia.

Con respecto al análisis que se presenta dentro del presente documento, se trabajaron con medidas de posición (promedio) y de dispersión (rangos), además de visualización descriptiva con gráficos de pastel, barras verticales y horizontales, tanto simples como compuestas, esto según la naturaleza de las variables y el interés de mostrar cada una. Por último en este apartado, también se realizaron tablas agrupando variables que contribuyen a entender mejor determinadas situaciones

Aspectos Éticos

El presente estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del HNN con el código CEC-HNN-011-2021. El mismo se realizó de acuerdo a las guías nacionales, internacionales e institucionales correspondientes a la investigación observacional y de las buenas prácticas clínicas, así como cumpliendo los principios de autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia.

Principio de autonomía y respeto a las personas se cumplirá, ya que no se va a trabajar con individuos físicos, sólo se realizará revisión de expedientes.

El derecho de la confidencialidad se respeta mediante la implementación de medidas de seguridad y precaución en el manejo y almacenamiento de la información, mediante archivos con cerradura.

Principio de beneficencia: el estudio tiene un riesgo menor al mínimo y por lo tanto no se requiere de consentimiento informado escrito. Por lo tanto, este no fue alterado.

El principio de justicia no tiene aplicación en este estudio, ya que no se va a trabajar con pacientes, únicamente con información de expedientes clínicos.

Discriminación de participantes: el presente estudio se va a realizar con el total de la población a quienes se les ha confirmado los diagnósticos que son objetivo del estudio, por lo que no se va a hacer discriminación de población.

Coacción de participantes: el presente estudio es uno observacional retrospectivo que se basa en la recolección de datos de expediente clínico, por lo que no se requiere de la herramienta del consentimiento informado, y por lo tanto se va a ejercer coacción a los participantes.

Poblaciones vulnerables: en el presente estudio se va a analizar población en edad pediátrica, sin embargo, se va a realizar por medio de obtención de datos del expediente clínico, por lo que no involucra la participación directa del individuo.

Fuentes de Financiamiento

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos extra para la institución de la Caja Costarricense del Seguro Social, puesto que consiste únicamente en una revisión de expedientes clínicos.

Los gastos de papelería e impresión fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

Resultados

Leucemia Promielocítica Aguda (n:19)

El promedio de edad de los pacientes que se diagnosticaron con LPA es de 5 años 6 meses, con moda de 1 año 7 meses y un rango de 1 años a 11 años de edad.

La distribución por sexo (gráfico # 1) es de 55.6% para hombres y 44.4% para mujeres, con valor de p de 0.25.

La distribución de casos por provincia (gráfico #2, Figura #1), con 33.3% de los casos en Limón, 22.2% en Puntarenas, 16.7% en San José, 11.1% en Cartago y Guanacaste cada uno y 5.6% en Heredia. En la provincia de Alajuela no se reportan casos.

La tasa de incidencia (Tabla #1) a nivel nacional es de 1.7 casos por 100000 habitantes menores de 14 años. Las provincias con más incidencia son Limón, con 5.06 casos; Guanacaste 4.75 casos; Puntarenas 3.27 casos; y Cartago con 1.77 casos; todas con tasa de casos mayor al promedio nacional.

Los síntomas al momento del diagnóstico (gráfico #3), fiebre, equimosis, sangrados y dolor óseo son los más frecuentes (77,8%, 72.2%, 44,4% y 33.3% respectivamente). En menor frecuencia se presentan petequias, astenia y adinamia con 22.2% cada uno; y sudoración nocturna, pérdida de peso, dolor abdominal y palidez en 16.7% cada uno.

La presentación de visceromegalias al diagnóstico (gráfico # 4), hepatomegalia y esplenomegalia es de 27,8% y 33.3% respectivamente.

El hemograma al momento del diagnóstico (tabla #2) se muestra en promedio presentación con anemia (Hemoglobina promedio 8.3gr/dL), conteo de leucocitos de 42773 células/mm³, sin neutropenia (3475 células/mm³ de neutrófilos absolutos), blastos en promedio de 32.4% y trombocitopenia (44888 plaquetas/mm³ de promedio de conteo plaquetario). En resumen, el

promedio de presentación del hemograma es con anemia, leucocitosis con presencia de blastos en sangre periférica y trombocitopenia.

Los tiempos de coagulación al diagnóstico (tabla #3), tomando en cuenta la edad promedio de 5 años 6 meses de presentación, se muestra con prolongación del TP (16.5 segundos), un TTPa normal (27.4 segundos), fibrinógeno disminuido (149.7mg/dL) y dímero D elevado (441.24).

El estudio de morfología de médula ósea se reporta en 84.3% de las muestras de forma contundente morfología de LMA subtipo M3, en el 15.7% restante se describe morfología mieloides sin especificar subtipo; con un promedio de 78.6% de blastos, con rango de 0 a 96% de blastos.

De los 19 pacientes, 17 pacientes (89.4%) recibieron el protocolo de LPA AHOPCA 2007, y 2 pacientes (10.5%) recibieron el protocolo LPA CR 2018.

El 61.1% de los pacientes se catalogaron como riesgo alto (gráfico #5) según el protocolo de tratamiento, concordante con el promedio de leucocitos al diagnóstico, siendo el corte para determinar alto riesgo un conteo superior a 10000 leucocitos/mm³.

De los pacientes analizados (gráfico #6), 27.8% desarrollaron síndrome de diferenciación. Los síntomas de presentación más frecuentes (gráfico #7) fueron fiebre y síndrome de insuficiencia respiratoria, presentes en el 50% de los pacientes.

Los 4 pacientes que desarrollaron síndrome de diferenciación recibieron tratamiento con dexametasona; y 3 de ellos (75%) requirieron estancia en unidad de cuidados intensivos (rango de 3 a 11 días, con promedio de 6.3 días). El tiempo de suspensión del ATRA y el ATO fue de un promedio de 3.7 días (rango de 2 a 7 días).

Para el fin de inducción, se va a analizar de acuerdo con el protocolo utilizado.

Protocolo AHOPCA 2007 (n:17): 70% lograron remisión por morfología y por citometría de flujo (médula ósea en M1 por morfología y enfermedad mínima residual menor a 0.1%). 11.7% pacientes terminaron inducción con médula ósea aún con enfermedad (89% y 88% de blastos por morfología). 17% no terminaron inducción (fallecieron por sangrado en SNC al diagnóstico). Con respecto a la EMR por PCR PML-RARA, 58.8% terminaron con PCR para PML-RARA positiva con un promedio

de 3096 NCN como resultado del análisis (rango de 140 a 9087 NCN). 5% terminó con PCR negativa, 17.6% no se le realizó por fallecer antes, 17.6% no se encontró información. 11.7% requirieron prolongación de inducción.

Protocolo LPA CR 2018 (n:2): 100% termina con remisión morfológica, 100% por EMR por PCR PML-RARA positiva (promedio de 5538 NCN, rango 220 a 10856 NCN). Un paciente (50%) requirió prolongación de inducción.

En el final de la consolidación:

Protoccolo AHOPCA 2007 (n:17) 64.5% terminan con remisión morfológica, 23.5% no se les realiza estudio por haber fallecido antes, 11.7% no se tiene la información. De la EMR PCR PML-RARA: 35% termina con EMR negativa (<1NCN) 23.5% termina con EMR positiva, con promedio de 139 NCN (rango 23 a 477 NCN) y 23.5% no se les realizó porque fallecieron antes. 23.5% requirieron tratamiento de rescate.

Fin de tratamiento: 76.4% terminó con remisión morfológica, 23.5% no se le realizó el estudio por haber fallecido antes.

Protocolo LPA CR 2018 (n:2) 100% termina con remisión morfológica, y 1 paciente (50%) termina con EMR por PCR PML-RARA positiva (5 NCN). Ningún paciente requirió tratamiento de rescate

Fin de tratamiento: aun no han finalizado el curso de tratamiento.

47% de los pacientes tuvieron complicaciones durante el tratamiento, siendo el 100% episodios de neutropenia febril.

Ningún paciente ha presentado recaída de su enfermedad.

Actualmente (gráfico #9) 72.2% de los pacientes están vivos. De los pacientes que fallecieron (27.8%), 80% fue a causa de sangrado al momento del diagnóstico (4/5 pacientes).

De los 19 pacientes con LPA con diagnóstico durante el periodo se evidenció una mediana de sobrevida global de 119.8 meses y con una sobrevida máxima alcanzada de 150 meses de seguimiento desde el diagnóstico (Figura # 2)

Sólo 1 paciente fue a trasplante de células madre autólogo, por positividad del marcador de biología molecular (1/19, para 5%).

Leucemia Mieloide Crónica (n:6)

La edad promedio de presentación al diagnóstico es de 10 años 6 meses, con un rango de edad de 8 años a 13 años y 3 meses.

La distribución por sexo (gráfico #10) es de 50% hombres y 50% mujeres.

La distribución de casos por provincia (gráfico # 11 y Figura #1), es de 50% de los casos en Guanacaste; San José, Puntarenas y Limón con 16.7% cada una. Alajuela, Cartago y Guanacaste no presentaron casos.

La tasa de incidencia (Tabla # 4) nacional es de 0.53 casos por 100000 habitantes menores de 14 años. Las provincias con las tasas de incidencia más alta son Limón, con 2.53 casos; Heredia con 0.89 casos y Puntarenas con 0.82 casos.

Los síntomas al diagnóstico (gráfico # 12), hasta un tercio de los pacientes (33.3%) se presenta siendo asintomáticos como un hallazgo incidental. De los que si presentan síntomas los más frecuentes son: pérdida de peso, dolor óseo y fiebre (33.3% cada uno).

Los hallazgos al examen físico al diagnóstico (gráfico # 13), el 50% de los pacientes presenta esplenomegalia y el 33.3% hepatomegalia.

Con respecto al hemograma al momento del diagnóstico (tabla#5), la hemoglobina promedio fue de 9.3gr/dL con rango de 7.1 a 12.7gr/dL, que de acuerdo con la edad promedio corresponde a anemia, leucocitosis (conteo promedio 280750 células/mm³), blastos en sangre periférica (promedio 11.7%), basofilia y eosinofilia (7626 células/mm³ y 7276 células/mm³ respectivamente). En el 100% de los casos se evidencia desviación izquierda en el diferencial del leucograma (reacción en escalera).

Finalmente, trombocitosis (promedio de 618000 plaquetas/mm³, con rango de 186000 a 1376000 plaquetas/mm³).

El estudio de médula ósea al diagnóstico con análisis morfológico, tiene un promedio de 3,75% de blastos y un rango de 0 a 8% de blastos.

De tratamiento, el 100% de los pacientes inició tratamiento con imatinib, con dosis de 325 a 350mg/m².

Dos pacientes (33.3%) requirieron aumentar dosis de imatinib por no lograr respuesta molecular adecuada. Un paciente (16.7%) requirió cambio de tratamiento a dasatinib por pérdida de respuesta molecular.

Al diagnóstico, dos pacientes (33.3%) requirieron tratamiento coadyuvante con hidroxiurea como leucoreductor.

En cuanto a la biología molecular, un paciente (16.7%) tiene la variante p190 de t(9;22), y el resto (83.3%) tiene la variante p210 t(9;22).

De los pacientes con variante p210, el promedio al diagnóstico es de 48.5% IS. El paciente que se presenta con variante p190, se presenta al diagnóstico con 4271 NCN.

Con el monitoreo de la respuesta molecular, a los 3 meses el 50% logra una respuesta adecuada (menos de 10% IS). A los 6 meses, el 66% logra una respuesta adecuada (menos de 1% IS). A los 12 meses, el 66% tenía una respuesta molecular adecuada (menos de 0.1% IS).

Dos pacientes (33.3%) se estudiaron por mutaciones del gen ABL por respuesta molecular inadecuada, ambos con resultado negativo.

Un paciente (16.7%) presenta progresión a fase blástica, a los 7 meses del diagnóstico. Llama la atención que se trata del paciente con variante p190 del BCR-ABL, además de que nunca logra una respuesta molecular adecuada. Este es el único paciente fallecido, para 16.7%.

De los 6 pacientes con diagnóstico de LMC la mediana de supervivencia global no fue alcanzada durante el periodo de seguimiento y se alcanzó una supervivencia máxima de 101.1 meses (Figura # 3)

Ningún paciente fue llevado a trasplante de células madre hematopoyéticas.

Leucemia Mielomonocítica Juvenil (n:6)

La edad promedio de presentación es de 22 meses que corresponde para 1 año 10 meses, con rango de 5 a 44 meses. No hay predominancia de sexo, con distribución 50% hombres y 50% mujeres (gráfico #14).

La distribución de casos por provincia (gráfico #15 y Figura # 1) es de 50% de los casos en Guanacaste; San José, Puntarenas y Limón 16,7% cada uno.

La tasa de incidencia (Tabla # 6) nacional es de 0.53 casos por 100000 habitantes menores de 14 años. La provincia de Guanacaste presenta una incidencia de 4.75 casos, muy por encima a la incidencia nacional, seguido de Limón con 0.84 casos y Puntarenas 0.82 casos.

En los síntomas de presentación el 50% se presentó con fiebre y síntomas respiratorios. 1 paciente (16.7%) asintomático y un paciente (16.7%) con fiebre y distensión abdominal.

En los hallazgos al examen físico (gráfico #16) el 66.7% presenta esplenomegalia al diagnóstico.

Los hallazgos del hemograma al diagnóstico (tabla #7), se observa un promedio de hemoglobina de 8.3gr/dL. Leucocitos con promedio de 84276 células/mm³ y monocitos de 14580 células/mm³. Blastos en sangre periférica de 2.17%. Plaquetas 96333 plaquetas/mm³. En resumen, hemograma con anemia, leucocitosis con monocitosis, puede haber blastos en sangre periférica y trombocitopenia.

Criterios diagnósticos:

7. Hemoglobina fetal aumentada para la edad: promedio al diagnóstico de 21%, rango 2.5% a 60.5%. 33% de los pacientes no cumplió este criterio.
8. Monocitos mayores a 1000 células/mm³ en el hemograma: presente en el 100% de los pacientes.

9. Porcentaje de blastos en sangre periférica en menos del 20%: presente en el 100% de los pacientes.
10. Esplenomegalia al diagnóstico: 66.7% de los pacientes cumplió este criterio.
11. Biología molecular, ausencia de cromosoma filadelfia: 100% de los pacientes cumple este criterio.
12. Monosomía del cromosoma 7: 33% de los pacientes presentan esta alteración.

El 100% de los pacientes recibe de tratamiento ciclos de citarabina a dosis bajas y 6 mercaptopurina de 22 días cada ciclo. 33.3% de los pacientes (2/6) progresan a leucemia mieloide aguda, en un promedio de 8 meses desde el diagnóstico.

El 83% de los pacientes falleció a causa de la evolución natural de la enfermedad, en un promedio de 11.7 meses (rango de 6 a 20 meses).

De un total de 6 pacientes con LMMJ se alcanzó una mediana para la sobrevida global de de 9.2 meses con periodo máximo de sobrevida global de 94.9 meses. Figura 4

Ningún paciente se llevó a trasplante de células madre hematopoyéticas.

Discusión

1. Leucemia Promielocítica Aguda:

La leucemia promielocítica aguda como variante del grupo de las leucemias mieloides agudas es poco frecuente. (3,4)

Según se describe en la literatura hay un aumento progresivo de incidencia con la edad, que se observa por el rango de edades obtenido en el estudio. Además, de ser rara en infantes, como se observa con el límite inferior obtenido en el rango de edades de 1 año y 7 meses. (3,4)

En la literatura se anota que no hay predominancia de acuerdo con el sexo, sin embargo, en el estudio se evidencia discreta predominancia al sexo masculino (55.6% y 44.4% respectivamente), con una p que no es estadísticamente significativa, tomando en cuenta el tamaño de la muestra no se puede concluir que la diferencia observada sea por motivos reales y no aleatorios, no hay confianza para confirmar que haya influencia de género. (3,4)

Si bien es cierto no hay factores de riesgo bien establecidos, se ha descrito la obesidad y tratamiento previo con etopósido como factores de riesgo asociados a esta leucemia, se observa una predominancia de casos a nivel de las zonas agrícolas y costeras del país. Tema que se debería estudiar más a fondo en otro estudio.

Connely et al describe como característico de la presentación de la LPA la coagulopatía (3). En el estudio se evidencia con la alta frecuencia de sangrados como síntoma de presentación, además de la evidencia de prolongación de tiempos de coagulación y consumo del fibrinógeno.

En cuanto al compromiso extramedular, Czogala et al y Connely et al describen que es poco frecuente (3,4). Desde el punto de vista diagnóstico no se realiza punción lumbar al momento del diagnóstico que no permite definir compromiso de sistema nervioso central, pero se evidencia también por la baja incidencia de visceromegalias al examen físico inicial (3,4,14).

El hemograma inicial característico que se documenta en el estudio consta de anemia, leucocitosis con presencia de blastos en sangre periférica y plaquetopenia. De la parte del conteo leucocitario, se tiene bien definido la cohorte de 10000 leucocitos/mm³ para definir pacientes de mayor riesgo, y que

por lo tanto deben recibir regímenes de quimioterapia más intensos. El promedio de conteo de leucocitos al diagnóstico documentado en el estudio es de 42773 leucocitos/mm³. (3,4)

De acuerdo con los protocolos de tratamiento empleados (AHOPCA 2007 y LPA modificado Costa Rica 2018) en ambos contemplan el mismo cohorte de leucocitos para definir estratificación de riesgo con 10000 células/mm³, por lo que concuerda con los hallazgos del estudio que el 61% de los pacientes se catalogó como de alto riesgo.

La distribución de los pacientes de acuerdo al uso del protocolo terapéutico se debe a una distribución temporal, ya que el protocolo LPA CR 2018 se empezó a usar en agosto de 2018.

Con el análisis morfológico de la médula ósea en la mayoría de los casos se pudo definir desde ese momento la sospecha de un diagnóstico de LPA, con 84% de los estudios reportando morfología típica de LMA subtipo M3 (3,4)

Los pacientes, ya sea al diagnóstico o al iniciar tratamiento, en la literatura se describe una incidencia de 20% de desarrollo de síndrome de diferenciación. En el estudio se documenta una incidencia discretamente mayor, de 27.8%. Los pacientes en el estudio se presentan con conteos leucocitarios altos, con alto contenido de promielocitos patológicos, que pueden favorecer el desarrollo del síndrome de diferenciación (13, 14)

Connely et al describe que los síntomas más comúnmente asociados al síndrome de diferenciación son aumento de peso, fiebre, dificultad respiratoria, hipotensión e insuficiencia renal aguda. En el estudio se documenta que los síntomas que con más frecuencia se presentaron fueron fiebre y dificultad respiratoria. El 100% recibió de tratamiento dexametasona, siendo tratamiento de primera línea recomendado en la literatura (3,13,14)

Para el fin de inducción, se va a analizar de acuerdo con el protocolo utilizado.

Protocolo AHOPCA 2007 (n:17): 70% lograron remisión por morfología y por citometría de flujo (médula ósea en M1 por morfología y enfermedad mínima residual menor a 0.1%). 11.7% pacientes terminaron inducción con médula ósea aún con enfermedad (89% y 88% de blastos por morfología). 17% no terminaron inducción (fallecieron por sangrado en SNC al diagnóstico). Con respecto a la EMR por PCR PML-RARA, 58.8% terminaron con PCR para PML-RARA positiva con un promedio

de 3096 NCN como resultado del análisis (rango de 140 a 9087 NCN). 5% terminó con PCR negativa, 17.6% no se le realizó por fallecer antes, 17.6% no se encontró información. 11.7% requirieron prolongación de inducción.

Protocolo LPA CR 2018 (n:2): 100% termina con remisión morfológica, 100% por EMR por PCR PML-RARA positiva (promedio de 5538 NCN, rango 220 a 10856 NCN). Un paciente (50%) requirió prolongación de inducción.

En el final de la consolidación:

Protocolo AHOPCA 2007 (n:17) 64.5% terminan con remisión morfológica, 23.5% no se les realiza estudio por haber fallecido antes, 11.7% no se tiene la información. De la EMR PCR PML-RARA: 35% termina con EMR negativa (<1NCN) 23.5% termina con EMR positiva, con promedio de 139 NCN (rango 23 a 477 NCN) y 23.5% no se les realizó porque fallecieron antes. 23.5% requirieron tratamiento de rescate.

Fin de tratamiento: 76.4% terminó con remisión morfológica, 23.5% no se le realizó el estudio por haber fallecido antes.

Protocolo LPA CR 2018 (n:2) 100% termina con remisión morfológica, y 1 paciente (50%) termina con EMR por PCR PML-RARA positiva (5 NCN). Ningún paciente requirió tratamiento de rescate

Fin de tratamiento: aun no han finalizado el curso de tratamiento.

La literatura reporta que, con los regímenes actuales de tratamiento, menos del 2% de los pacientes presenta recaídas, en el estudio ningún paciente presenta recidivas de enfermedad (4).

La principal complicación durante el tratamiento fueron los episodios de neutropenia con fiebre.

Actualmente el 72% de los pacientes están vivos. De los pacientes que fallecieron la causa fue sangrado a nivel de sistema nervioso central al momento de diagnóstico, la literatura describe esto como una de las principales causas de mortalidad en estos pacientes (3,4).

Sólo un paciente recibió trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas por evidencia de positividad de la EMR de biología molecular. Cabe destacar la importancia de considerar esta opción en pacientes de alto riesgo o con evidencia de enfermedad refractaria.

La sobrevida global a 10 años es de 75%, inferior a lo comparado con los reportes internacionales, que hablan de un 85-90% (3,4). En este punto es importante tomar en cuenta la presentación de los pacientes, que la mayoría se diagnostica con elementos desfavorables al momento del diagnóstico. La mortalidad se da principalmente al momento del diagnóstico (80% en el estudio), en reportes de sobrevida libre de eventos, no toman en cuenta estas muertes tempranas, por lo que podría tratarse de porcentajes de sobrevida más bajos (3).

2. Leucemia Mieloide Crónica

La edad promedio de presentación que se documenta en el estudio es de 10 años 6 meses, con un rango de edad de 8 años a 13 años y 3 meses. Estudio de Yassin et al describe como la edad promedio de diagnóstico de la LMC de 64 años(16). Según la American Cancer Society en niños y adolescentes se tiende a presentar más comúnmente en la adolescencia.

La incidencia anual documentada en el estudio es de 0.4 casos por millón de habitantes menores de 14 años. Estudio de Hijjiya et al (15) reporta incidencia anual de 1 caso por millón de habitantes menores de 15 años por año y 2.2 casos por millón de habitantes de 15 a 19 años. En un centro terciario en India (Bansal et al), tuvieron 49 casos en un periodo de 14 años para un 1.4% de los casos nuevos de leucemia en menores de 12 años (7). En Costa Rica se podría estar teniendo una incidencia más baja tomando en cuenta el grupo etario con el que se trabaja, que es de menor edad que con el que reporta la literatura, y está bien establecido el aumento de la incidencia con la edad.

La incidencia aumenta con la edad, correspondiente a la edad promedio documentada de 10 años 6 meses.

Un tercio de los pacientes se presentaron siendo asintomáticos, con un hemograma rutinario. Berger et al e Hijjiya et al (15,17) reportan, entre otros autores, que en niños y adolescentes la LMC se tiende a presentar con características más agresivas, por lo tanto la proporción de pacientes

sintomáticos en edad pediátrica es mayor a la vista en adultos. Los otros síntomas reportados en el estudio son concordantes con los hallazgos habituales de la LMC, producto de la leucocitosis e infiltración leucémica, que vienen siendo similares a los vistos en la leucemia aguda.

La visceromegalia, usualmente masiva es un hallazgo que se describe con frecuencia, y se logra evidenciar que la mitad de los pacientes presenta esplenomegalia y un tercio hepatomegalia. La esplenomegalia usualmente es masiva, con promedio de 8 cm bajo reborde costal izquierdo, sin embargo, en el estudio no se encontró la descripción de dicha medida (15).

El hemograma, estudio fundamental en el diagnóstico de la enfermedad, se describe habitualmente en la literatura, así como también se documenta en el presente estudio, con anemia, leucocitosis (Nobuko et al describe que en el grupo etario de niños y adolescentes se tienden a presentar con promedios de 250000 leucocitos/mm³, y se logra documentar en el estudio promedio similar de 280750 leucocitos/mm³), con basofilia y eosinofilia y desviación izquierda. Además de trombocitosis (Nobuko et al documenta que en niños y adolescentes se observan conteos plaquetarios altos, que pueden superar el millón de plaquetas/mm³, sin embargo, en el estudio se evidencia un conteo plaquetario promedio inferior) (6)

En los estudios de diagnóstico, la biología molecular para documentar la presencia de la t(9;22) como parte fundamental del diagnóstico, llama la atención un paciente con variante p190, sabiendo que el hallazgo patognomónico es la variante p210. Menos del 5% de los pacientes con leucemia mieloide crónica pueden presentar al diagnóstico la variante p190 (18).

El imatinib está bien identificado como la primera línea de tratamiento en niños, y el 100% de nuestros pacientes inició tratamiento con este medicamento. Cabe destacar en este punto que a nivel institucional de la CCSS es el que está disponible y autorizado para menores de 12 años por lo que sesga su escogencia. Sólo dos pacientes requirieron aumentar dosis por respuesta molecular inadecuada y uno cambió a dasatinib por pérdida de la respuesta molecular (5,6).

En el monitoreo de la respuesta molecular, a los 3 meses el 50% tenía una respuesta adecuada; a los 6 meses el 66% tenía una respuesta molecular adecuada y a los 12 meses se mantuvo esta incidencia de respuesta (5,6,15)

No se documentaron presencia de mutaciones del gen ABL, que si se ha descrito en la literatura como causa de respuesta inadecuada o de pérdida de respuesta molecular. Marcé et al, en estudio de mutaciones del gen ABL de 45 pacientes, documenta incidencia del 31% (19). Se podría plantear para futuro estudio determinar si esto se debe a factores genéticos de la población, técnicas de laboratorio, etc.

En el estudio se documenta un paciente con progresión a fase blástica (1/6), Hehlman et al (19) describe en estudio incidencia de 1 a 1.5% de los pacientes por año. Siendo este el único paciente con este comportamiento en 13 años analizados, se tiene una incidencia significativamente menor.

El paciente que progresa a fase blástica se trata del paciente con la variante p190, que se tiende a asociar con mayor riesgo de transformación a fase blástica, predominantemente linfóide y con pobre respuesta a tratamiento (20). Los pacientes con LMC con la variante p190 tienden a presentarse con mayor monocitosis y asocian mayores alteraciones cromosómicas (20,21).

Ningún paciente fue llevado a trasplante de células madre hematopoyéticas, siendo esto una opción a considerar por la toxicidad en este grupo etario a los TKI.

La sobrevida global de los pacientes con LMC en el estudio, a los 10 años, es cercana al 75%. Karalexi et al (22), en un estudio de comparación de sobrevida en pacientes en edad pediátrica con LMC, en la era post TKI, indica que la sobrevida global en este tipo específico de leucemia es similar a la observada en la LLA. La Sociedad Americana de Cáncer (22) reporta sobrevida general en rango de 60-80%. Siendo lo reportado en el estudio en el rango esperado.

3. Leucemia mielomonocítica juvenil

La LMMJ es una enfermedad que tradicionalmente afecta a niños de corta edad (Locateli et al (9,10) describe edad promedio de 2 años), documentándose en el estudio una edad promedio de 1 año 10 meses.

En el estudio no se documenta predominancia de sexo; Locateli et al (9) documenta discreta predominancia del sexo masculino. Se debe tomar en cuenta que el tamaño de la muestra es una limitante importante.

Al igual que en las entidades clínicas anteriormente descritas también se documenta mayor incidencia de la enfermedad en las zonas costeras.

Múltiples fuentes bibliográficas describen los síntomas iniciales producto de la infiltración leucémica en los órganos blanco (siendo el pulmón y bazo sitios comúnmente afectados), al igual en el estudio se documenta la presentación más frecuente con fiebre y síntomas respiratorios (producto de esta infiltración) (9,10,23). Al examen físico también se describe la esplenomegalia, usualmente masiva, como un hallazgo pivote, que se documenta en el estudio en un 66.7% de los casos.

La presentación más común en el hemograma que se documenta en el estudio es de anemia, leucocitosis con monocitosis y plaquetopenia, igual a lo descrito en la literatura (9,10).

De los criterios diagnóstico revisados de la OMS (versión revisada de 2016) se encuentra que los más comúnmente documentados son:

1. Hemoglobina fetal aumentada para la edad (valor promedio de 21%, según la literatura en rango que confiere pronóstico menos favorable).
2. Monocitosis en más de 1000 células/mm³ en el 100% de los casos
3. Esplenomegalia en el 66.7% de los casos.
4. Ausencia de cromosoma filadelfia en el 100% de los casos

La monosmía del cromosoma 7, factor de mal pronóstico bien establecido reportado en la literatura (Locateli et al) con incidencia de 24 a 33%, se encuentra presente en el estudio en 33%.

Yoshimi et al habla de sobrevida menor al 10% sin trasplante de médula ósea. Aunque tienen alta tasa de recidiva es la opción que se puede ofrecer con fines curativos (9,10). Se ha planteado el uso de 6 mercaptopurina y bajas dosis de citarabina como terapia previa, pero no modifica la evolución de la enfermedad, que fue el tratamiento ofrecido en nuestro medio en el 100% de los pacientes.

No se ha logrado ofrecer trasplante de células madre hematopoyéticas, teniendo en la actualidad sólo un paciente vivo (16.7%), con promedio de 11 meses entre el diagnóstico y el fallecimiento del paciente.

33% de los pacientes tuvo progresión a leucemia mieloide aguda, Osumi et al (2) reporta incidencia superior a 10%, y estos pacientes tiene pronóstico muy desfavorable con EFS cercanos al 0%. Con única opción curativa de TMO teóricamente.

De un total de 6 pacientes con LMMJ se alcanzó una mediana para la sobrevida global de de 9.2 meses con periodo máximo de sobrevida global de 94.9 meses (Figura # 4).

Locateli et al y Sakashita et al (9,10) describen una media de sobrevida de 12 meses, superior a lo obtenido en los pacientes en estudio. Esto se puede deber a distintos factores: características desfavorables al momento del diagnóstico, genética propia de los pacientes (tema para futuros estudios). En cuanto al TMO, que a pesar de que no modifica la sobrevida como se describe en la literatura, no se realizó en los pacientes porque estos no llegaron a tener una respuesta adecuada al tratamiento suficiente para poder ser llevados al proceso del TMO. En uno de los casos, además, con conversión a leucemia aguda se presentó recidiva de la enfermedad antes de poder iniciar el proceso para TMO.

Conclusiones

1. Como grupo, estas leucemias son poco frecuentes, en comparación con sus contrapartes más comunes.
2. Los signos y síntomas de presentación son similares a los reportados, pero debe tomarse en cuenta que hasta un tercio de los pacientes con diagnóstico de LMC se presentaron asintomáticos.
3. El hemograma es pilar en el diagnóstico de estas enfermedades y debe evaluarse detalladamente siempre.
4. La LPA es una enfermedad con comportamiento favorable, con buena respuesta al tratamiento a pesar de que la mayoría de los pacientes se presentan con alta carga tumoral.
5. Un cuarto de los pacientes con diagnóstico reciente de LPA desarrolla síndrome de diferenciación, se debe mantener alto índice de sospecha para su manejo oportuno.
6. La principal causa de mortalidad en los pacientes con LPA es el sangrado en sistema nervioso central al diagnóstico.
7. Los pacientes con LMC tienden a tener respuestas moleculares adecuadas y sostenidas con el uso de imatinib u otros inhibidores de tirosin kinasa.
8. No se ha documentado mutaciones del gen ABL en pacientes con respuesta molecular inadecuada, pero se debe de sospechar su presencia en estos casos.
9. Los pacientes con LMMJ tienen una evolución agresiva y sin buena respuesta al tratamiento.
10. Los pacientes con LMMJ se presentan desde diagnóstico con características poco favorables que comprometen su pronóstico.

Limitaciones y Sesgos

Limitaciones:

1. Propios de un estudio retrospectivo.
2. La recopilación de la información en los expedientes no se realiza de forma homogénea.
3. Desde el punto de vista de técnicas de laboratorio, en cuanto a la medición de la PCR PML-RARA t(15;17) hasta abril del año 2012 se realizaba de forma cualitativa. A partir de esta fecha se hace de forma cuantitativa, lo que limita la comparación entre los pacientes.
4. Por la infrecuencia de las enfermedades se cuenta con una muestra de población pequeña que limita la potencia estadística de los resultados.
5. Algunos estudios de mutaciones no se realizan en el país (mutación somática PTPN-11, mutación germinal del gen NF-1, mutación somática de KRAS o NRAS).
6. En nuestro medio se da seguimiento a los pacientes hasta cumplir los 13 años, y se transfieren a hospitales de adultos. Esto implica la pérdida del seguimiento y de la información del mismo.

Sesgos:

1. Muestra de pequeño tamaño con poca potencia estadística.
2. No ha disponibilidad de todos los tratamientos descritos en la literatura que sesgan la selección de los tratamientos a usar.

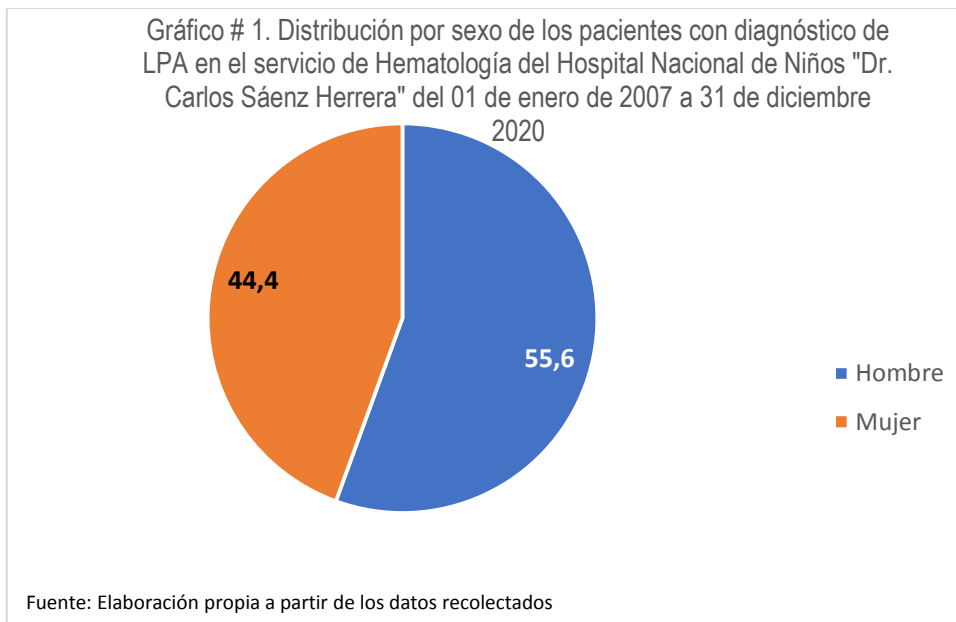
Recomendaciones

1. Estandarizar la recolección de la información clínica de los pacientes para facilitar futuros estudios.
2. Plantear estudios en relación con la alta incidencia de casos en zonas costeras del país (fuentes de agua, contaminación con pesticidas, contenidos minerales del suelo, etc).
3. Revisión de protocolos de tratamiento internacionales para optimizar las opciones terapéuticas.
4. Contemplar el trasplante de células madre hematopoyéticas en los pacientes con enfermedades refractarias o de alto riesgo para mejorar sobrevida.

Anexos

1. Gráficos:

1.1 Leucemia Promielocítica Aguda



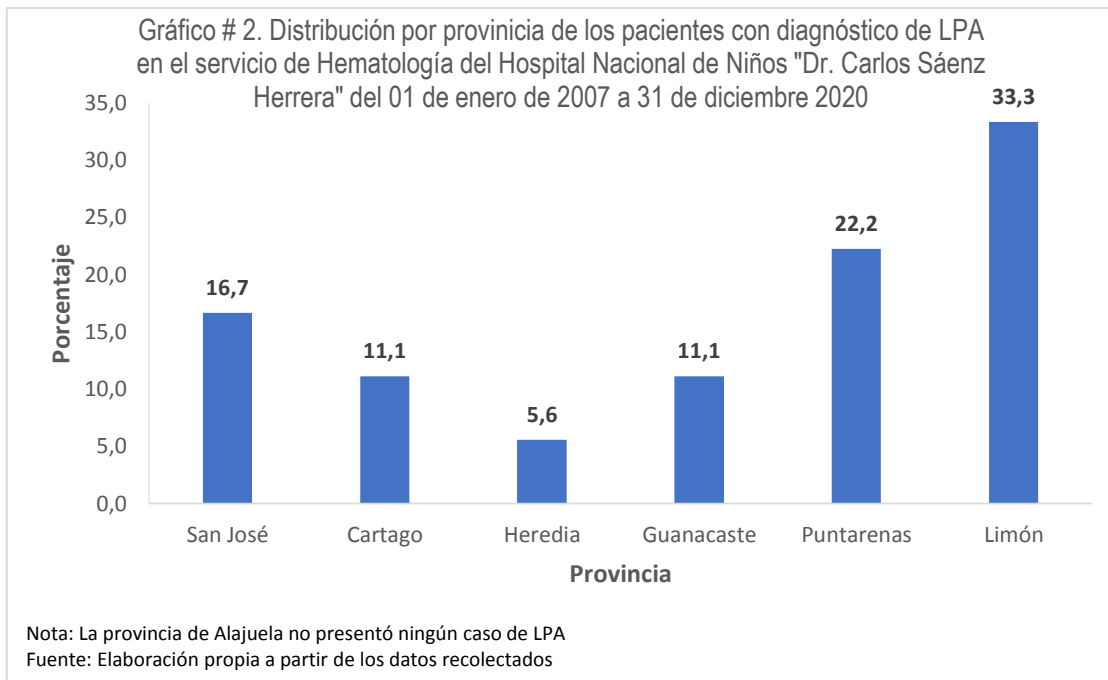
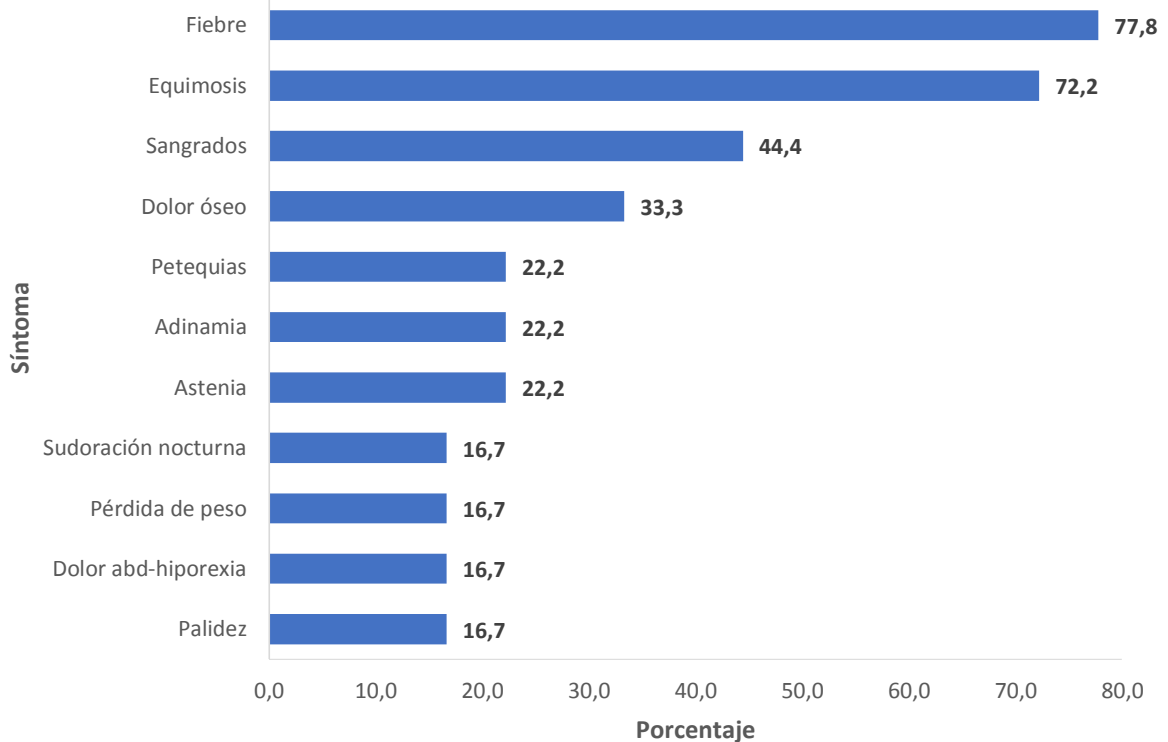
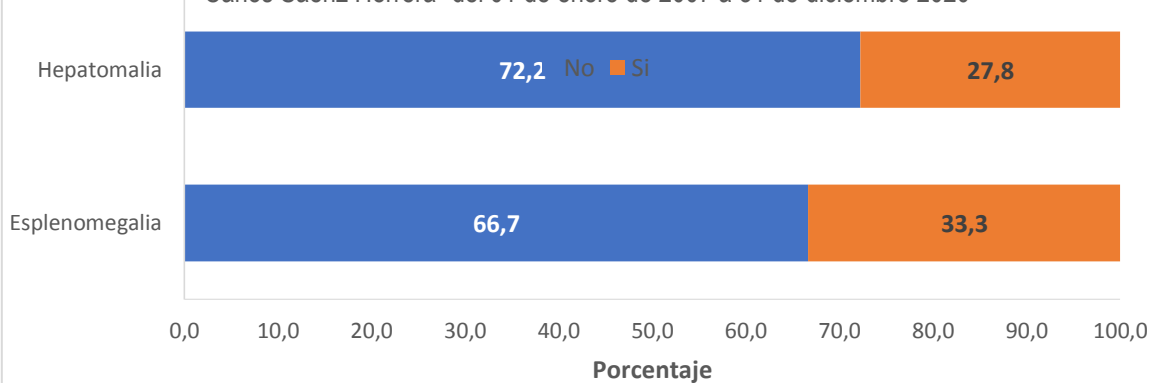


Gráfico # 3. Distribución de los síntomas al diagnóstico de los pacientes con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020



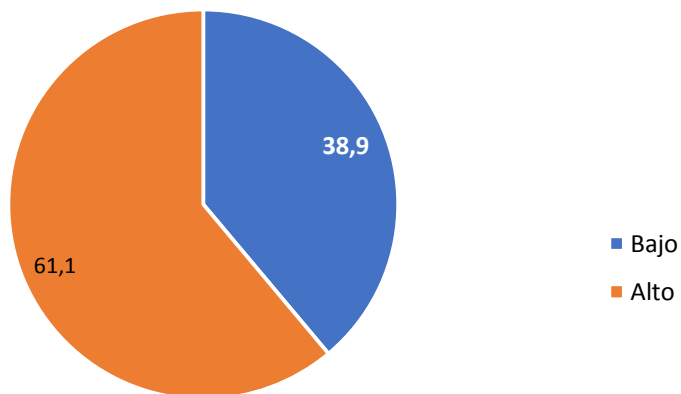
Nota: Los síntomas "Diarrea", Cefaleas" y "Náuseas", solo se presentaron en una persona cada uno
Fuente: Elaboración propia a partir de los datos recolectados

Gráfico # 4. Distribución de hallazgo de visceromegalias de los pacientes con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020



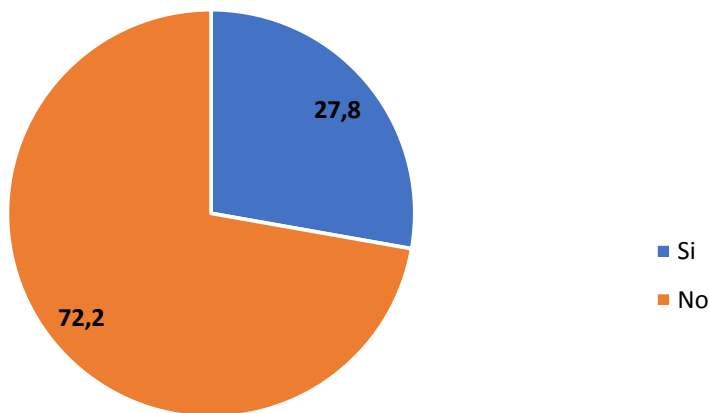
Fuente: Elaboración propia a partir de los datos recolectados

Gráfico # 5. Estratificación de riesgo de los pacientes con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020



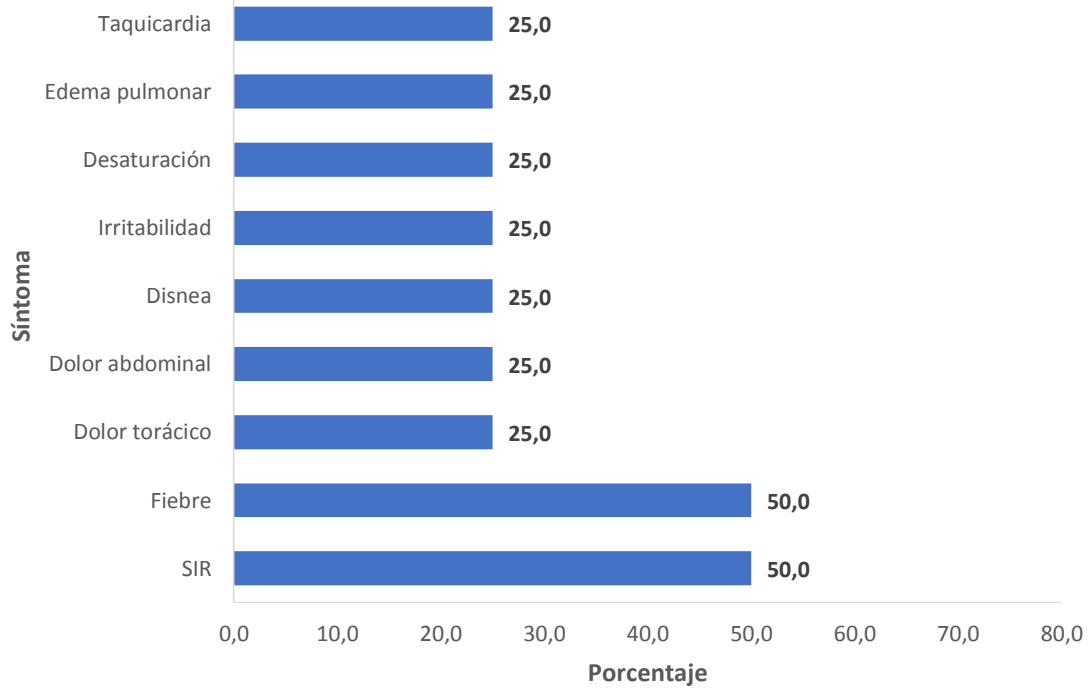
Fuente: Elaboración propia a partir de los datos recolectados

Gráfico # 6. Distribución de pacientes que desarrollan síndrome de diferenciación con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos recolectados

Gráfico # 7. Síntomas asociados al síndrome de diferenciación en los pacientes con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020

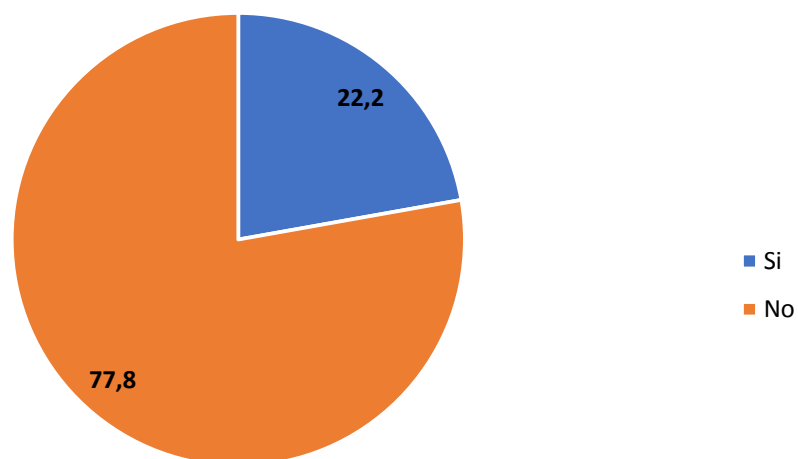


Nota 1: Una persona reportó "Dolor" sin especificidad alguna

Nota 2: Calculado con base en las 4 personas que presentaron Síndrome de diferenciación

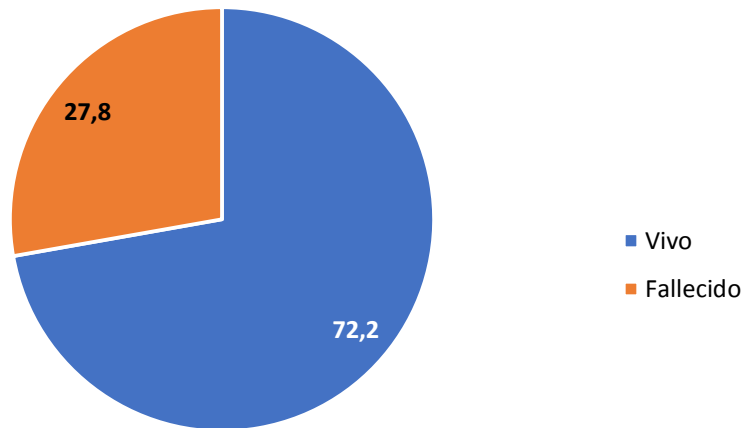
Fuente: Elaboración propia a partir de los datos recolectados

Gráfico # 8. Pacientes que requieren tratamiento de rescate con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos recolectados

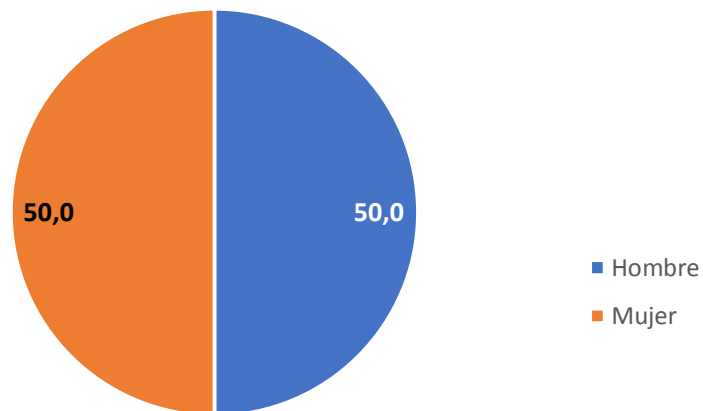
Gráfico # 9. Estado actual de los pacientes con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos recolectados

1.2 Leucemia Mieloide Crónica

Gráfico # 10. Distribución por sexo de los pacientes con diagnóstico LMC en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020

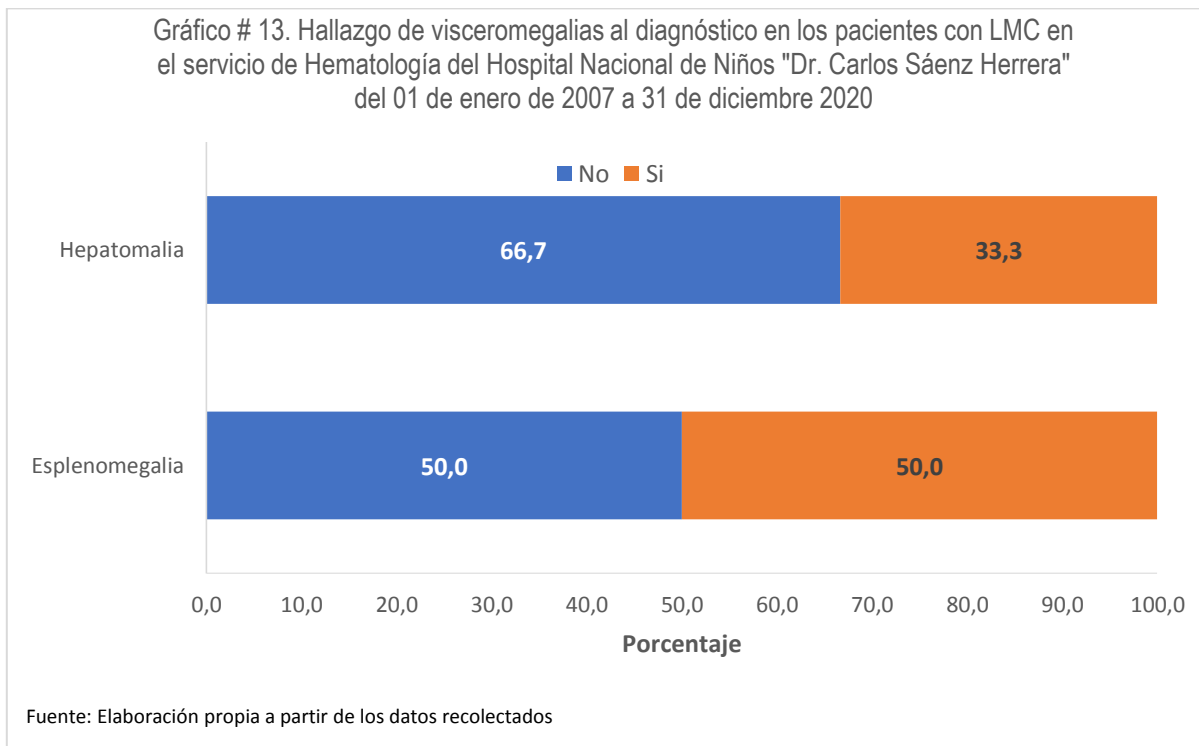
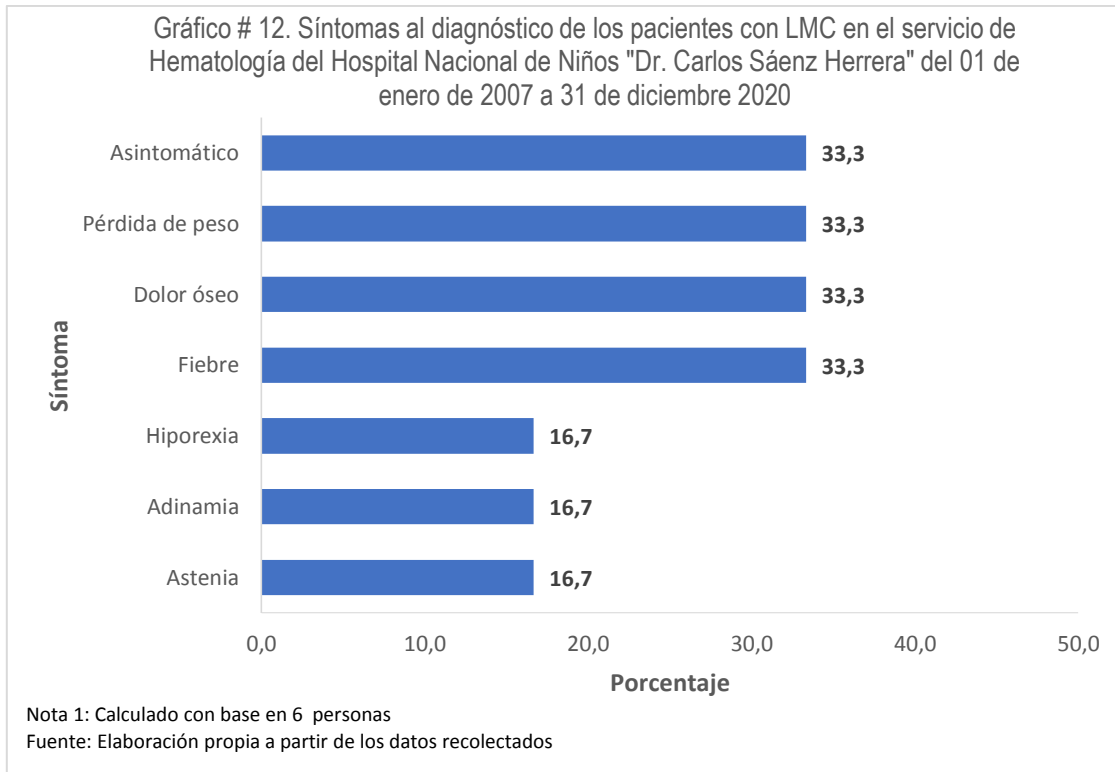


Fuente: Elaboración propia a partir de los datos recolectados

Gráfico # 11. Distribución por provincia de los pacientes con diagnóstico de LMC en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020

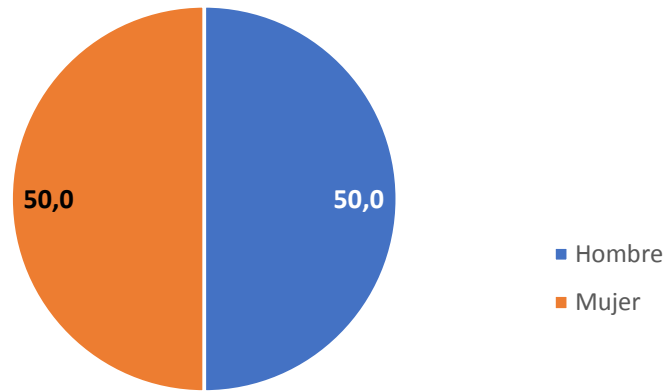


Nota: La provincia de Alajuela, Cartago y Guanacaste no presentaron ningún caso de LMC
Fuente: Elaboración propia a partir de los datos recolectados



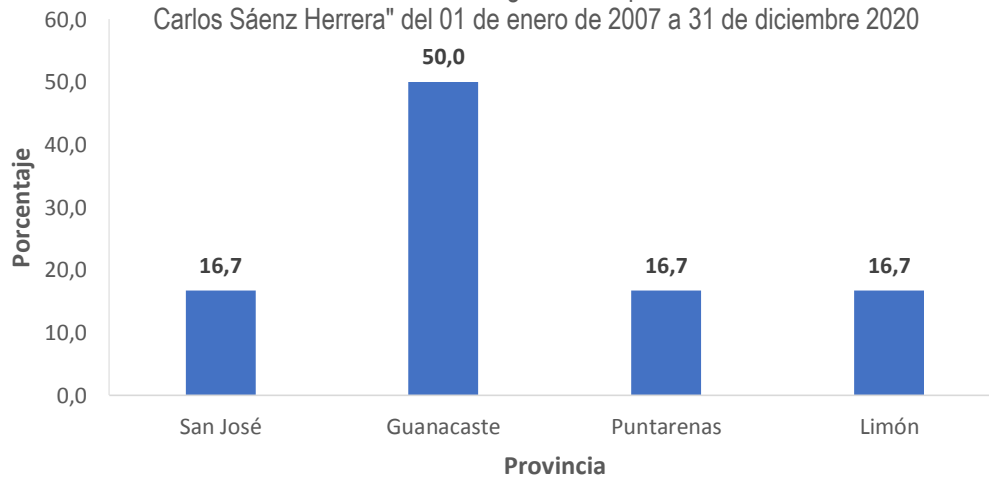
1.3 Leucemia Mielomonocítica Juvenil

Gráfico # 14. Distribución por sexo de los pacientes con diagnóstico de LMMJ en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos recolectados

Gráfico # 15. Distribución por provincia de los pacientes con diagnóstico de LMMJ en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020



Nota: La provincia de Alajuela, Cartago y Heredia no presentaron ningún caso de LMMJ
Fuente: Elaboración propia a partir de los datos recolectados

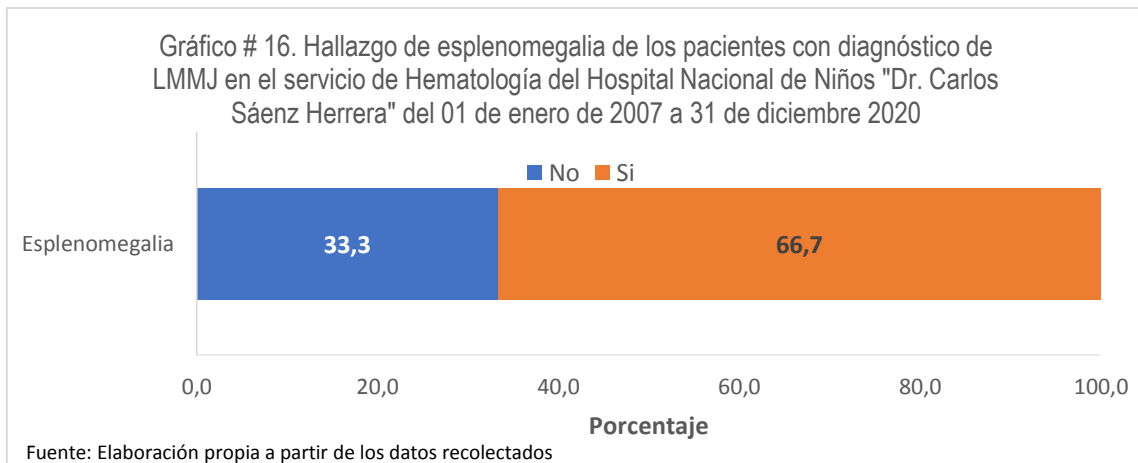


Figura # 2: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes menores de 13 años con diagnóstico de LPA en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, años 2017 – 2020

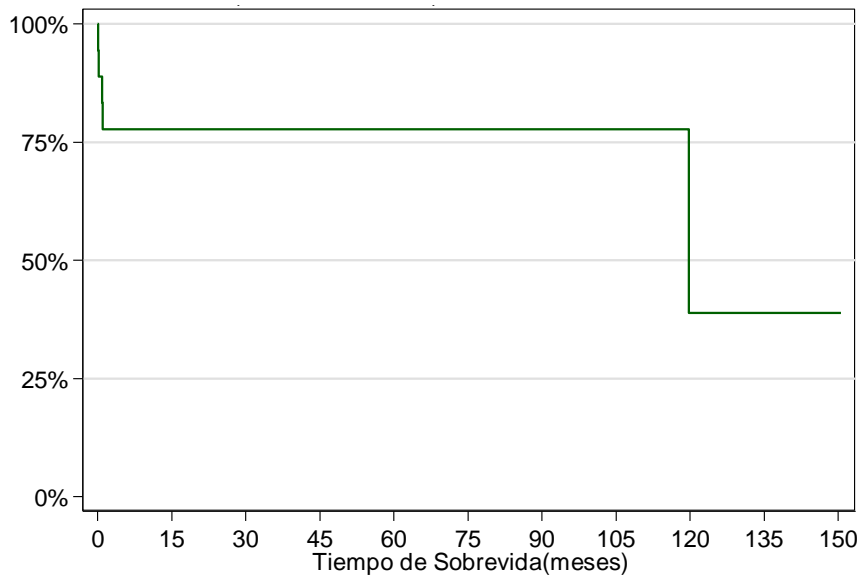


Figura # 3: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes menores de 13 años con LMC en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, años 2017 – 2020

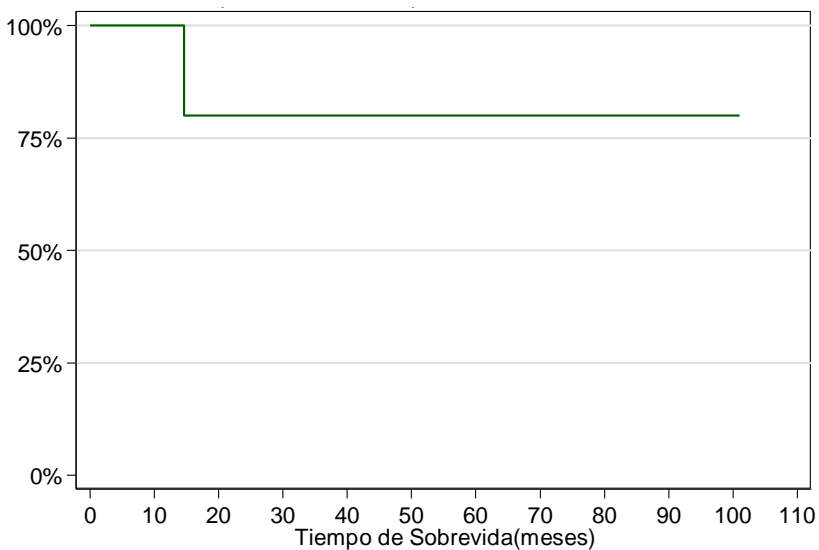
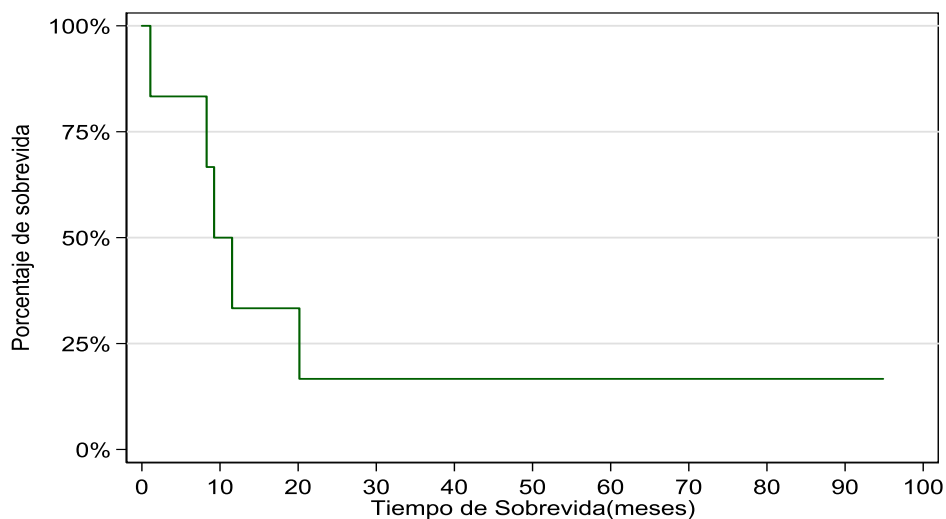


Figura # 4: Determinación de Kaplan-Meier para sobrevida global en pacientes menores de 13 años con LMMJ en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, años 2017 - 2020



3. Tablas

3.1 Leucemia promielocítica aguda

Tabla #1. Incidencia de casos a nivel nacional y por provincia de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020

| Indicadores | Caso por 100000 habitantes menores de 14 años |
|-------------|---|
| Costa Rica | 1.7 |
| San José | 0.9 |
| Heredia | 0.9 |
| Cartago | 1.7 |
| Guanacaste | 4.7 |
| Puntarenas | 3.3 |
| Limón | 5.1 |

Nota 1: En Alajuela no hubo casos
Fuente: INEC

Tabla #2. Hemograma al diagnóstico de los pacientes con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020

| Indicadores | Medida | |
|-------------|----------|-----------|
| | Promedio | Rango |
| Hb | 8,02 | 5,60 |
| Leucocitos | 42773,89 | 143380,00 |
| NA | 3475,69 | 24483,00 |
| Blastos | 32,44 | 96,00 |
| Plaquetas | 44888,89 | 120000,00 |

Nota 1: La moda de Hbi es de 7

Nota 2: Los valores más frecuentes en Leucocitos oscilan alrededor de 70000

Fuente: Elaboración propia a partir de datos recolectados

Tabla #3. Tiempos de coagulación al diagnóstico de los pacientes con diagnóstico de LPA en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020

| Indicadores | Medida | |
|-------------|----------|---------|
| | Promedio | Rango |
| TP | 16,52 | 19,20 |
| TTP | 27,43 | 33,90 |
| INR | 0,12 | 1,20 |
| Fib | 149,78 | 315,00 |
| DimD* | 441,24 | 3880,00 |

* Para el cálculo de promedio y rango se excluyen >20 debido que no se tiene valor numérico exacto

Fuente: Elaboración propia a partir de datos recolectados

3.2 Leucemia Mieloide Crónica

Tabla #4. Incidencia de casos a nivel nacional y por provincia de LMC en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020

| Indicadores | Caso por 100000 habitantes menores de 14 años |
|-------------|---|
| Costa Rica | 0.5 |
| San José | 0.3 |
| Heredia | 0.9 |
| Puntarenas | 0.8 |
| Limón | 2.5 |

Nota 1: En Alajuela, Cartago y Guanacaste no hubo casos
Fuente: INEC

Tabla # 5. Hemograma al diagnóstico de los pacientes con diagnóstico de LMC en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020

| Indicadores | Medida | |
|----------------|----------|-----------|
| | Promedio | Rango |
| Hemoglobina | 9,3 | 5,6 |
| Leucocitos | 280705,0 | 557340,0 |
| NA | 82708,7 | 160845,0 |
| LA | 17164,5 | 28931,0 |
| MA | 7752,5 | 18629,0 |
| Basófilos | 7626,8 | 16290,0 |
| Eosnófilos | 7273,5 | 18192,0 |
| Promielocitos | 12175,5 | 60624,0 |
| Mielocitos | 23112,2 | 121248,0 |
| Metamielocitos | 24636,0 | 105453,0 |
| Bandas | 37273,0 | 91492,0 |
| Blastos | 11,7 | 45,0 |
| Plaquetas | 681000,0 | 1259000,0 |

Fuente: Elaboración propia a partir de datos recolectados

3.3 Leucemia Mielomonocítica Juvenil

Tabla #6. Incidencia de casos a nivel nacional y por provincia de LMMJ en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020

| Indicadores | Caso por 100000 habitantes menores de 14 años | |
|-------------|---|------|
| | | |
| Costa Rica | | 0.53 |
| San José | | 0.3 |
| Guanacaste | | 4.7 |
| Puntarenas | | 0.8 |
| Limón | | 0.8 |

Nota 1: En Alajuela, Cartago y Heredia no hubo casos
Fuente: INEC

Tabla # 7. Hemograma al diagnóstico de los pacientes con diagnóstico de LMMJ en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre 2020

| Indicadores | Medida | |
|-------------|----------|-----------|
| | Promedio | Rango |
| Hb | 8,83 | 2,80 |
| Leucositos | 84276,67 | 75360,00 |
| NA | 31710,83 | 20390,00 |
| MA | 14580,67 | 20878,00 |
| Blastos | 2,17 | 8,00 |
| Plaquetas | 96333,33 | 156000,00 |

Nota: La moda de Hb es de 7

Fuente: Elaboración propia a partir de datos recolectados

Bibliografia

1. Nathan D, Orkin S, Oski F. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood. 8th ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier; 2015.
2. Hunger S, Mullighan C. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(16):1541-1552.
3. Conneely S, Stevens A. Advances in Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia. *Children*. 2020;7(2):11.
4. Czogała M, Pawińska-Wąsikowska K, Książek T, Sikorska-Fic B, Matysiak M, Rodziewicz-Konarska A et al. Treatment Outcome and the Genetic Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia in Children in Poland From 2005 to 2018. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8.
5. Hijjiya N, Schultz K, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016;127(4):392-399.
6. Hijjiya N, Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood*. 2019;133(22):2374-2384.
7. Bansal D. Chronic Myeloid Leukemia in Children: Challenges and Opportunities. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020;87(6):443-450.
8. Hijjiya N, Schultz K, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016;127(4):392-399.
9. Locatelli F, Niemeyer C. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2015;125(7):1083-1090.
10. Sakashita K, Matsuda K, Koike K. Diagnosis and treatment of juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatrics International*. 2016;58(8):681-690.
11. Bunn HF. Approach to the anemias. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016:chap 158.
12. Goljan EF. Red blood cell disorders. In: Goljan EF, ed. *Rapid Review Pathology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014:chap 12.
13. Stahl, Maximilian, and Martin S. Tallman. "Differentiation Syndrome in Acute Promyelocytic Leukaemia." *British Journal of Haematology*, vol. 187, no. 2, 2019, pp. 157–162., doi:10.1111/bjh.16151.

14. Protocolo de tratamiento LPA CR 2018, servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, agosto 2018.
15. Hijjiya, N., Schultz, K. R., Metzler, M., Millot, F., & Suttorp, M. (2016). Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*, 127(4), 392–399.
16. Mohamed A Yassin, Mohammad Abdul-Jaber Abdulla, Prem Chandra, Mahmood B Aldapt, Yasser Hamad, Susanna Jane Akiki, Nancy Kassem, Abdulqadir Jeprel Nashwan, Ula Nur; Chronic Myeloid Leukemia in Adolescents and Young Adults: A Single Institute Experience. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 5915.
17. Berger DA, Gowans LK, Khandhar P. A Case of Asymptomatic Pediatric Chronic Myelogenous Leukemia With Hyperleukocytosis: An Entity Without a Treatment Algorithm. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015 Jun;54(6):589-90
18. Komorowski, L., Fidyk, K., Patkowska, E., & Firczuk, M. (2020). Philadelphia chromosome-positive leukemia in the Lymphoid lineage—similarities and differences with the myeloid lineage and specific vulnerabilities. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5776.
19. Marcé, S., Zamora, L., Cabezón, M., Xicoy, B., Boqué, C., Fernández, C., Grau, J., Navarro, J. T., Fernández de Sevilla, A., Ribera, J. M., Feliu, E., Millá, F., & Grupo ICO de estudio de mutaciones de ABL en pacientes afectados de LMC (2013). Frequency of ABL gene mutations in chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib and results of treatment switch to second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Medicina clinica*, 141(3), 95–99.
20. Hehlmann, R. (2012). How i treat cml blast crisis. *Blood*, 120(4), 737–747.
21. Adnan-Awad, S., Kim, D., Hohtari, H. et al. Characterization of p190-Bcr-Abl chronic myeloid leukemia reveals specific signaling pathways and therapeutic targets. *Leukemia* 35, 1964–1975 (2021).
22. Karalexi, M., Baka, M., Ryzhov, A., Zborovskaya, A., Dimitrova, N., & Zivkovic, S. et al. (2016). Survival trends in childhood chronic myeloid leukaemia in Southern-Eastern Europe and the United States of America. *European Journal Of Cancer*, 67, 183-190.
23. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2018*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2018.

24. Osumi T, Kato M, Ouchi-Uchiyama M, et al. Blastic transformation of juvenile myelomonocytic leukemia caused by the copy number gain of oncogenic KRAS. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;00:e26496.