



Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba
15 al 19 de mayo de 2023

Leucemia monoblástica aguda familiar con mielodisplasia previa. Presentación de un caso.

Marisandra Valdez Pérez ¹
Gloritza Rodríguez Matos ²
Gelsy Lismey Sandoval Cosme ³
Yesenia Izquierdo Torres ⁴
Ana Guadalupe Gámez Escoto ⁵
Rose Mary Favier Rodríguez ⁶

¹Hospital General Provincial “Camilo Cienfuegos”, Sancti Spíritus, Cuba. marisandra611@gmail.com

²Hospital General Provincial “Camilo Cienfuegos”, Sancti Spíritus, Cuba. gloritzarodriguez1974@gmail.com

³Hospital General Provincial “Camilo Cienfuegos”, Sancti Spíritus, Cuba. gsandovalcosme@gmail.com

⁴Hospital General Provincial “Camilo Cienfuegos”, Sancti Spíritus, Cuba. yeseniaizquierdo56@gmail.com

⁵Hospital General Provincial “Camilo Cienfuegos”, Sancti Spíritus, Cuba. escotoana2492@gmail.com

⁶Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus, Facultad de Ciencias Médicas “Faustino Pérez”, Cuba. rosemaryfavier2002@gmail.com

Resumen: Introducción Entre los factores predisponentes a padecer de una leucemia aguda se describe el hecho de tener familiares con el mismo diagnóstico (Leucemia familiar ó hereditaria), pero su frecuencia es rara. Entre las leucemias agudas, la monoblástica ó M5 representa el 5%. Existe un grupo de leucemias, reconocidas por la OMS, que pueden estar en relación con mielodisplasia. **Objetivo** Con este trabajo se tiene como objetivo presentar un caso interesante de un paciente con una leucemia monoblástica aguda secundaria a mielodisplasia y con posible componente genético. **Presentación del caso** Se presenta el caso de un paciente de 51 años, masculino, de la raza negra, con historia de haber estado en contacto muy estrecho con plaguicidas hace 15 años y de haber perdido a dos familiares de primera línea (madre y hermana) con diagnóstico de Leucemia aguda monoblástica. Acude por infecciones a repetición y decaimiento, al ser estudiado por hematología, se le diagnostica una Leucemia mieloide aguda M5 (Monoblástica), con cambios mielodisplásticos en las tres líneas hematopoyéticas. A pesar de no tener importantes síntomas respiratorios los estudios imagenológicos de pulmón muestran patrones muy sugestivos de infiltración leucémica pulmonar. La evolución fue desfavorable, con profundas citopenias y el paciente fallece por una hemorragia cerebral. **Conclusiones** Podemos afirmar que este paciente tenía una Leucemia mieloide aguda con factores pronósticos muy desfavorables, al ser secundaria a un síndro-

me mielodisplástico, haber debutado con infiltración extramedular y altas probabilidades de haber sido una leucemia hereditaria.

Palabras clave: infiltración pulmonar leucémica; leucemia familiar; leucemia monoblástica aguda; leucemia secundaria a síndrome mielodisplástico.

INTRODUCCIÓN

Estudios epidemiológicos han aportado evidencias de que el riesgo de padecer una enfermedad maligna de la sangre es mayor si algún familiar ha sido diagnosticado de similar condición, esta predisposición se caracteriza por que el cáncer aparece a una edad más temprana y la severidad es mayor que en los casos esporádicos. ⁽¹⁾

El conocimiento clínico y la vigilancia sustentan el reconocimiento de la leucemia familiar y a menudo, se ven favorecidos por la presentación coincidente de los miembros de la familia, así como por la evaluación integral de los antecedentes familiares. ⁽²⁾

Las neoplasias mieloides con predisposición genética de la línea germinal, representan una nueva categoría en la clasificación revisada de la Organización mundial de la Salud (OMS) desde el 2016. ^(3 y 4)

Su determinación se realiza por Secuenciación de última generación (NGS), la cual permite la investigación de pacientes con neoplasias hematológicas y ha revelado varias mutaciones germinales con penetrancia variable. ^(1 y 5)

Este tipo de neoplasias hematológicas aún son raras entidades pero con la llegada de la NGS se han determinado numerosos genes involucrados en este fenómeno. ⁽⁶⁾ Entre estos genes descritos se encuentran CEBPA, GATA2, RUNX1, TERC, TERT, entre otros. ⁽⁷⁾

La predisposición genética a las neoplasias hematológicas se conoce desde hace tiempo. Los primeros casos de LMA familiar con mutación CEBPA fueron descritos en 2004. ⁽³⁾

El CEBPA es un factor de transcripción mieloides mediador de la maduración granulocítica. La mayoría de las familias reportadas en la literatura con LMA con esta mutación muestran un patrón de herencia dominante, con mutación de un solo gen; tiene generalmente buen pronóstico y una tasa de supervivencia global entre 50-65 %. ^(2 y 8)

Otra de las alteraciones somáticas, el RUNX1 se encuentra entre las mutaciones más comunes encontradas en adultos y niños con LLA, LMA y SMD. ⁽⁹⁾

Las mutaciones de GATA2 predisponen a un elevado riesgo de padecer SMD/LMA y pueden verse asociadas a neutropenia crónica e infecciones. Es el responsable de la mayor predisposición a SMD en edades pediátricas y tiene alta prevalencia en adolescentes. ⁽¹⁰⁾

En general los tipos más comunes de enfermedades hematológicas malignas con predisposición hereditaria son atribuibles a una alteración subyacente de los mecanismos de reparación del ADN, a mutaciones de los factores de transcripción hematológicos y también puede haber mutaciones somáticas adquiridas en LMA familiar. ^(2 y 11)

El fenotipo puede ser silencioso o atenuado en algunos miembros de la familia, pero el riesgo de desarrollar cáncer sigue siendo alto en caso de un evento de mutación secundaria, como mutaciones somáticas, alteraciones epigenéticas o exposición a factores ambientales. ⁽¹⁾

El síndrome mielodisplástico es una alteración heterogénea del sistema de células madre hematopoyéticas, caracterizado por hematopoyesis ineficaz y citopenias en sangre periférica. Con la

progresión de la enfermedad, aumenta el riesgo de transformación a Leucemia Mieloide Aguda en aproximadamente un tercio de los casos.⁽¹²⁾

Entre los factores de riesgo más conocidos para LMA y SMD se incluyen la edad, el sexo masculino, la quimioterapia previa, el tabaquismo, la obesidad, la exposición al benceno y otras sustancias químicas como los plaguicidas, lo cual incrementa el riesgo de cáncer al promover el estrés oxidativo, las aberraciones cromosómicas, las alteraciones de la señalización celular o las mutaciones genéticas.^(13 y 14)

Las leucemias mieloides agudas tienen la característica particular de que pueden infiltrar tejidos extramedulares como la piel, el sistema nervioso central, los pulmones, entre otros. Dicha infiltración es más frecuente en las leucemias que afectan la línea monocítica. Específicamente la infiltración pulmonar leucémica es bastante rara a pesar de que la demostración mediante anatomía patológica se ha podido constatar.

Nos proponemos presentar un caso interesante de un paciente adulto con factores predisponentes genéticos y ambientales para desarrollar LMA, a los 52 años de edad, se le diagnostica esta entidad considerándose por los estudios de médula ósea que es secundaria a un síndrome mielodisplástico. Precisamente la coexistencia de estos factores en un mismo paciente torna interesante este caso, además de un pronóstico sombrío con posible infiltración pulmonar y corta sobrevida.

PRESENTACIÓN DELCASO

Se presenta el caso de un paciente masculino de 51 años de edad, con antecedentes personales de hipertensión arterial controlada, además de ser bebedor y fumador. Con antecedentes familiares de primera línea, madre y hermana, que fallecieron con el diagnóstico de leucemia monocítica, según refiere el paciente y su familiar.

Dentro de la historia clínica ambiental se recoge el dato de que el paciente estuvo estrechamente relacionado con el uso de sustancias tóxicas de tipo pesticidas durante años, para cuya utilización confirma que no empleaba medios de protección alguno.

En esta ocasión acude al cuerpo de guardia por presentar decaimiento marcado, pérdida del apetito, pérdida de peso e infecciones frecuentes. Un mes atrás había presentado un cuadro febril que fue interpretado como dengue.

Durante los primeros exámenes complementarios se constatan valores muy bajos de hemoglobina por lo que se comenzó a investigar la causa de la anemia a través de estudios hematológicos de sangre periférica y médula ósea.

Al examen físico se observaron las mucosas hipocoloreadas y una lesión herpética en el labio superior.

No se encontraron adenopatías periféricas ni visceromegalia.

Los signos vitales todos normales al comienzo de la enfermedad.

En el aparato respiratorio llamó la atención el murmullo vesicular disminuido en bases pulmonares y la presencia de estertores crepitantes en bases, aunque mantenía una frecuencia respiratoria de 18 minutos y una saturación de oxígeno de 99%.

A continuación se describen los resultados de los complementarios:

Hemograma inicial:	Leucocitos: $19.8 \times 10^9/l$
Hb: 69 gramos/l	Seg: 0.17 %
Hto: 0.22 l/l	Linf: 0.24%
Conteo de plaquetas: $515 \times 10^9/l$	Eo: 0.01%

Mo: 0.08%

Juv: 0.02%

Química sanguínea: Pruebas de función hepática y renal normales.

Grupo sanguíneo: AB+

Serología: No reactiva

Antígeno virus B negativo

Bl: 0.47%

Eritrosedimentación: 115 mm/h

Medulograma:

Periferia: Macrocitosis, policromatofilia ligera, leucocitosis ligera, presencia de células de aspecto blástico, predominio de linfocitos, ligera monocitosis, plaquetas normales en número.

Médula

Hipercelular XX. Se observa 40 % de blastos grandes con núcleo arriñonado, sin granulaciones, de aspecto monocitoide.

Sistema megacariopoyético: Integro. Dismorfia nuclear y diferentes tamaños.

Sistema eritropoyético: Conservada con ligera hiperplasia y dismorfia (presencia de proeritroblastos grandes, células en mitosis, distribución anómala de la basofilia citoplasmática)

Serie granulopoyética: Conservada con dismorfia (Hipogranularidad, stabs gigantes y células en mitosis)

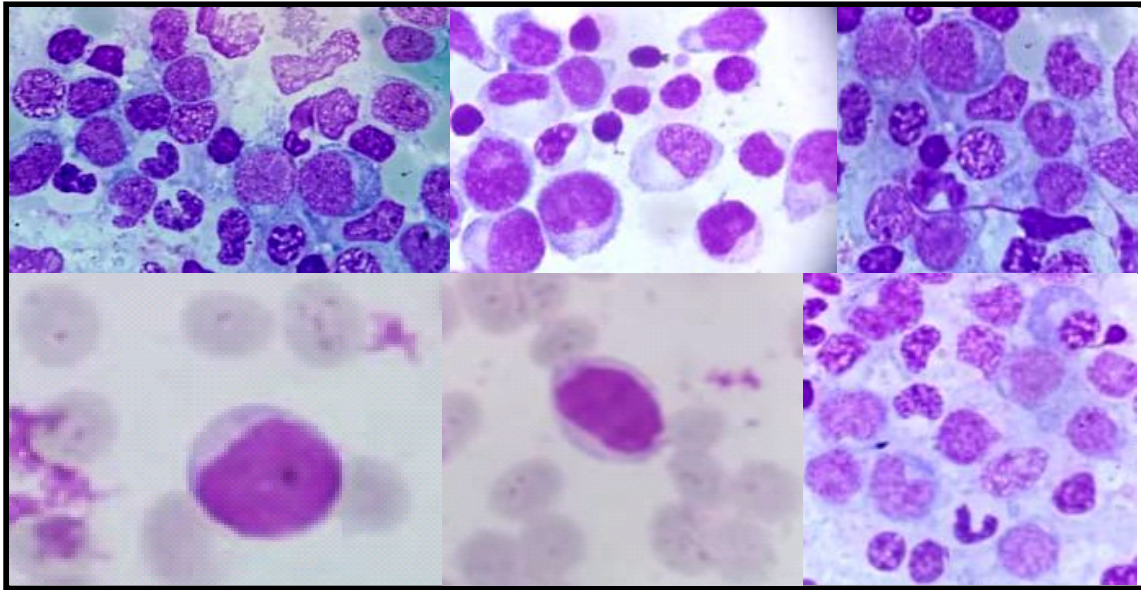


Figura 1. Imágenes de sangre periférica y médula ósea que muestran la infiltración por monoblastos.

BMO: Cilindro de médula ósea útil, más de 6 espacios medulares, celularidad mas del 60%, incrementada para la edad del pte, las 3 series presentes en cantidad y proporción, hiperplasia del sistema eritropoyético con dismorfia del mega e incremento del pigmento férrico, compatible con un síndrome mielodisplástico.

Inmunofenotipo: Se encontraron 2 poblaciones de células:

La primera: 27% CD13+, el resto de los antígenos fueron negativos.

La segunda: 66%: CD 14+, CD13+, CD4+, DR+, CD34+, CD38+, CD45+ y CD71+ Los antígenos CD 41 y CD 235a fueron negativos

Impresión diagnóstica: Leucemia Mieloide Aguda posible M5

Fue iniciado el tratamiento con esquema de LMA denominado 3+7, más las medidas generales y el aislamiento invertido.

Con el tratamiento el conteo de monoblastos se logró disminuir a 0.06%, al entrar en aplasia post quimioterapia desarrolló una trombocitopenia severa que fue difícil de enfrentar debido a su grupo sanguíneo y la disponibilidad de componentes compatibles.

Por las manifestaciones respiratorias le fueron realizados estudios de imágenes con los siguientes resultados:

Rayo x de tórax postero-anterior: Engrosamiento Hiliar bilateral, imagen nodular en cuerno superior del hilio derecho que mide 17 x 25 mm en el arco costal anterior de la tercera costilla.

Radiopacidad de aspecto nodular en proyección del 5to y 6to arco costal posterior.

Vista lateral: imagen nodular de 2x2 cms en el lóbulo superior del pulmón izquierdo segmento apico posterior.

TAC contrastado de pulmón y mediastino: Patrón reticulo- nodular generalizado en ambos campos pulmonares a predominio del izquierdo, impresiona de etiología metastásica. Pequeña banda líquida pericárdica (derrame pericardico de pequeña cuantía), cardiomegalia global, no adenopatías mediastinales.

Se solicita una valoración por neumología, quienes consideraron que presentaba en los estudios una gran variedad de patrones con afectación alveolar parchada y toma del intersticio predominando en hemitórax derecho y que no descartaban la infiltración pulmonar leucémica.

A los 15 días del tratamiento, estando en aplasia medular, comienza de forma súbita con cefalea intensa en horas de la madrugada, acompañada de cifras elevadas de tensión arterial, toma neurológica progresiva, distrés respiratorio y muerte.

DISCUSIÓN

La predisposición hereditaria a enfermedades hematológicas malignas a menudo pasa desapercibida cuando los síntomas comienzan en la adultez. A pesar de que es más frecuente en niños que en adultos, el tradicional pensamiento de que las formas hereditarias de SMD y LMA son desordenes solo pediátricos ya no es apropiado. ^(7 y 11)

El desarrollo de malignidades hematológicas en pacientes con predisposición de la línea germinal puede ocurrir entre la 6ta y 7ma década de la vida, no solo en la niñez. Son más susceptibles a transformación. ⁽⁹⁾ Ambas condiciones se presentaron en nuestro paciente, su debut fue a los 52 años y se transformó de un SMD a una LMA.

Entre un 5-10 % de estas enfermedades de carácter familiar son LMA y SMD. En las familias afectadas con este síndrome la transformación a SMD/AL aparece rápidamente, junto a otras anormalidades citogenéticas como la monosomía del 7, el pronóstico luego es pobre y mejora solo con la posibilidad de trasplante. ^(7 y 11) Nuestro caso mostró un pronóstico muy desfavorable con evolución rápida e infiltración de órganos no hematopoyéticos.

Una de las alteraciones genéticas más frecuente es la del CEBPA, en el 2004 fueron descritos los primeros casos de LMA familiar con esta mutación y ha sido descrita en el 10-15% de las LMA. Hasta 2020, 26 familias habían sido reportadas con dicha mutación, tienen generalmente buen pronóstico y una tasa de supervivencia global entre 50-65 %. ^(3, 4 y 8)

Según lo anterior, pensamos que a pesar de que no fue posible realizar el estudio genético a nuestro paciente, según la evolución clínica que tuvo, no se encontraron similitudes con las particularidades descritas para este tipo de mutación.

En el 2021, Boada y colaboradores describieron el caso de un paciente de 46 años, expuesto a pesticidas, con diagnóstico de una LMA con maduración y CEBPA monomutada, 2 de sus hermanos también tenían la misma enfermedad. ⁽⁴⁾

Se describe en la literatura una familia siria en la que se encontraron 4 personas con diagnóstico de LMA y todas tenían mutaciones del CEBPA, el padre tenía una LMA M2 y de sus tres hijos, dos varones y una hembra poseían una LMA M5 y el otro varón una LMA M4. en nuestro caso el paciente estudiado tenía una LMA M5 y su madre y su hermana también tenían LMA de estirpes monocíticas. ⁽⁸⁾

Kiraly describió 3 familias húngaras con aparente agrupación de neoplasias mieloides malignas y 9 pacientes afectados en el pedigrí, todos negativos para CEBPA y otros genes. ⁽³⁾

Otro gen involucrado es el DDX41 que interviene en el empalme del ADN, se ha visto relacionado con LMA y SMD. Maciejewski en el 2017 describe una familia con afectaciones de este gen y características similares a nuestro paciente. ⁽⁵⁾

Se dice que en los adultos las LMA asociadas con desordenes de lo telómeros son más frecuentes. Se asocian algunos a sensibilidad a la quimioterapia y la radioterapia y pueden asociarse a predisposición a tumores sólidos. ⁽¹¹⁾

Aitken y colaboradores describieron 2 casos de Leucemia Mieloide Crónica en una misma familia, en la cuál también existía antecedentes de otros tipos de cáncer como de hígado, mama, pulmón y estómago, así como historia de exposición a tóxicos por lo que tenían predisposición genética y ambiental. En nuestro caso se complementaron estos dos factores de riesgo para la producción de la enfermedad. ⁽¹⁵⁾

Un estudio realizado en Minnesota, que incluyó 685 pacientes no encontró asociación entre la exposición a los pesticidas y LMA ó SMD, posiblemente debido a diferencias entre los niveles de exposición en el estudio comparado con otros anteriores. ⁽¹³⁾

Un análisis realizado en Europa, en 153 115 pacientes con neoplasias hematológicas, determinó que la mayoría de las hemopatías tenían incremento del riesgo relativo familiar para el mismo tipo de tumor, siendo los más altos en el Linfoma de Hodgkin, tipo celularidad mixta, el linfoma linfoplasmocítico y el linfoma del manto. Y resultó mas baja para tumores sólidos. ⁽¹⁶⁾

Existen otros estudios en los que no se encontraron evidencias de agregación familiar para LMA y SMD, tal es el caso del realizado por Goldin en Suecia con un total de 6962 pacientes, sin embargo el riesgo de neoplasias mieoproliferativas estuvo moderadamente incrementado sugiriendo un posible papel de la herencia. ⁽¹⁷⁾

Constan evidencias para afirmar la predisposición hereditaria en muchas de las enfermedades hematológicas malignas. La investigación clínica y la historia familiar proporcionan pistas importantes para comprender la base de esa tendencia genética. ⁽¹⁾

Actualmente no existen terapéuticas recomendadas para minimizar el riesgo de desarrollar la enfermedad en familiares no afectados, pero siempre que sea posible deben ser ofrecidos estudios genéticos predictivos a familiares asintomáticos en riesgo. ^(2 y 11)

El reconocimiento temprano de la mutación de la línea germinal y la predisposición a la malignidad mieloides permite un adecuado entendimiento del proceso de leucemogénesis, el tratamiento más conveniente, el control apropiado de la progresión de la enfermedad, una mejor selección del donante para el trasplante de células hematopoyéticas, también sería útil para ofrecer consejo y

asesoramiento genético a la familia afectada y podría ayudar a determinar posibles dianas terapéuticas. ^(6 y 10)

En nuestro caso también encontramos que le fue diagnosticado un SMD, tanto por el medulograma como por la BMO, por lo que se considera que la leucemia era secundaria. Nuestro paciente estuvo trabajando con pesticidas durante 15 años y aunque actualmente ejercía esa función, consideramos que es un tiempo más que suficiente para predisponerlo a padecer un síndrome mielodisplástico y luego transformarse.

Un estudio realizado en Brazil provee evidencias de la relación entre el uso de pesticidas y parámetros hematológicos en población de campesinos y sus familias. Detectando sobre todo cambios en el número de linfocitos y neutropenia. ⁽¹⁸⁾

Jie Jin y colaboradores realizaron un metanálisis que incluyó 11 estudios de casos controles, buscando relación entre la exposición a plaguicidas y el riesgo de padecer SMD, se confirmó una correlación entre ambas variables de forma significativa. ⁽¹⁴⁾

A nuestro paciente se le diagnosticó una Leucemia Mieloide Aguda monoblástica, secundaria a un síndrome mielodisplástico, posiblemente relacionado con la exposición prolongada a plaguicidas durante su vida laboral, desde el ingreso presentaba escasos síntomas respiratorios que se fueron agravando con niveles de saturación de oxígeno que fueron cayendo progresivamente, falta de aire y dolor torácico, en los estudios de imágenes se constataron diversos patrones que los radiólogos y neumólogos consideraron la posibilidad de infiltración leucémica, la que desafortunadamente no pudo ser demostrada por patología.

Las lesiones sugestivas de infiltración pulmonar leucémica incluyen el engrosamiento de los paquetes broncovasculares, prominencia de las arterias pulmonares periféricas y opacidades en vidrio esmerilado no lobulillares, esta última definida como la opacificación parenquimatosa que no oculta los vasos pulmonares subyacentes, también se describen imágenes nodulares de diferentes características y localizaciones. ⁽¹⁹⁾

Al decir del equipo de neumología en este caso se observaban variedad de patrones con afectación alveolar parchada y toma del intersticio predominando en hemitórax derecho. A pesar de que no se pudo constatar histológicamente la infiltración pulmonar, pudiéramos sospecharla desde el punto de vista clínico y radiológico.

Durante el estudio de este caso nos resultaron interesantes sobre todo la confluencia del componente genético (antecedentes de Leucemia mieloide aguda de estirpe monocitoide en 2 familiares de primera línea) y luego la influencia del factor ambiental (el uso prolongado de plaguicidas), que la leucemia fuera secundaria al SMD y por último la posible infiltración pulmonar que puede haber desarrollado el paciente.

REFERENCIAS

1. Hamadou WS, Soua Z. An overview of genetic predisposition to familial hematological malignancies. *Bulletin du Cancer*. 108(7-8): 2021, 718- 724. doi: 10.1016/j.bulcan.2021.03.013
2. Tawana K, Fitzgibbon J. Familial CEBPA-mutated acute myeloid leucemia. *Semin Hematol*. 2017 Apr; 54(2): 87-93. doi: 10.1053/j.seminhematol.2017.04.001.
3. Kiraly AP, Kállay K, Gángo A, Kellner A, Egyed M, Szoke A, Kiss R, Valí-Nagy I, Csomor J, Matolcsy A, Bodor C. Leucemia mieloide aguda familiar y mielodisplasia en Hungría. *Pathol Oncol Res*. 2018 jan;24(1):83-88. doi: 10.1007/s12253-017-0216-4.

4. Boada M, Catalán AI, Ottati C, Betancour F, Lens D, Guillermo c, y Grillé S. Mutación de la línea germinal CEBPA en la leucemia mieloide aguda familiar. *Hematol Rep.* 2021 Sep 6; 13(3): 9114. doi: 10.4081/hr.2021.9114
5. Maciejewski JP, Padgett Ra, Brown AL, and Muller- Tidow C. Neoplasia mieloide relacionada con DDX41. *Semin Hematol.* 2017 Apr; 54(2): 94-97. doi: 10.1053/j.seminhematol.2017.04.007
6. Galera P, Dulau florea A, Calvo KR. Trombocitopenia hereditaria y trastornos plaquetarios con predisposición de la línea germinal a neoplasia mieloide. *Rev. Int Hematol Lab.* 2019 May; 41(S1): 131-141. doi: 10.1111/ijlh.12999
7. West AH, Godley LA and Churpek JE. Síndrome mielodisplástico familiar/síndromes de leucemia aguda: revisión y utilidad de investigaciones traslacionales. *Ann NY Acad Sci.* 2014 Mar; 1310(1): 111-118. doi: 10.1111/nyas.12346
8. Wafa A, Ali B, Moassass F, Kheder M, Aljapawe A, Al-Halabi B, Mrasek K, Liehr T and Al-Achkar W. Leucemia mieloide aguda por mutación germinal CEBPA en una familia siria. *Mol Genet Genomic Med.* 2022 Feb; 10(2): e1854. doi: 10. 1002/mgg3. 1854
9. Kcilo JM and Mulligan CG. Advances in germline predisposition to acute leucemias and myeloid neoplasms. *Nat Rev Cancer.* 2021 Feb; 21(2): 122-137. doi: 10.1038/s41568-020-00315-z
10. Roque García W, Sarduy Sáez S y Jaime facundo JC. Síndromes de hemopatías mieloides malignas hereditarias. *Rev Cub de Hematol Inmonol y Hemot .* 2018 Feb; 34(2) Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/731>
11. Bochtler T, Haag GM, Schott S, Kloor M, Kramer A and Muller-Tidow C. Neoplasias hematológicas malignas en adultos con predisposición familiar. *Dtsch Arztebl Int.* 2018 Dec; 115(50): 848-854. doi: 10.3238/arztebl.2018.0848
12. Poynter JN, Richardson M, Roesler M, Blair CK, Hirsh B, Nguyen P, Cioc A, Cerhan JR and Warlick E. Exposiciones químicas y riesgo de leucemia mieloide aguda y síndromes mielodisplásticos en un estudio basado en la población. *Int J Cancer.* 2017 Jan; 140 (1): 23-33. doi: 10.1002/ijc.30420
13. Internacional Agency for Research on cancer. IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks to humans. Volume 100F: A review of Human carcinogens: Chemical Agents and Related Occupations. 2016.
14. Jie Jin, Mengxia Yu, Chao Hu, Li Ye, Lili Xie, Jin Jin, Feifei Chen and Hongyan Tong. Exposición a pesticidas como factor de riesgo de síndromes mielodisplásticos: un metanálisis basado en 1942 casos y 5359 controles. *PLoS One.* 2014 Oct; 9(10): e110850. doi: 10.1371/journal.pone.0110850
15. Aitken M, Benton CB, Issa GC, Sasaki K, Yilmaz M and Short NJ. Dos casos de posible leucemia mieloide crónica familiar en una familia con antecedentes extensos de cáncer. *Acta Haematol.* 2021; 144(5): 585-590. doi: 10.1159/000513925
16. Sud A, Chattopadhyay S, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Houlston RS and Hemminki K. El análisis de 153 115 pacientes con neoplasias hematológicas refina el espectro de riesgo familiar. *Blood.* 2019 Sep 19; 134(12): 960-969. doi: 10.1182/blood.2019001362
17. Goldin LR, Kristinsson SY, Sharon liang X, Derolf AR, Landgren O and Bjorkholm M. Agregación familiar de leucemia mieloide aguda y síndromes mielodisplásticos. *J Clin Oncol.* 2012 Jan 10; 30(2): 179-183. doi: 10.1200/JCO.2011.37.1203
18. Piccoli C, Cremonese C, Koifman R, Koifman Sy Freire C. Exposição ocupacional a agrotóxicos e alterações hematológicas: Estudo transversal em moradores rurais do Sul do

Brasil. Ciência e saúde coletiva. 2019; 24 (6): 2325- 2340. doi: 10.1590/1413-81232018246.13142017

19. Tanaka N. Hallazgos tomográficos de la infiltración pulmonar en la leucemia: actualización. Soc Ibero Inf Cient. Disponible en :
<https://www.siicsalud.com/des/expertoimpreso.php/67714>