

## Leucemia aguda congénita

### Congenital Acute Leukemia

Giannina Amparo Álvarez Yupanqui<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1204-0811>

Elizabeth Milagros Salcedo Torres<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7791-7958>

Maritza Ramos Medina<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7211-5841>

Grethel Xiomara Quispe Choquehuanca<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7012-543X>

Flor de Maria Valencia Yucra<sup>2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3010-6581>

Brenda Massiel Oporto Arenas<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9206-9221>

<sup>1</sup>Hospital Nacional “Carlos Seguí Escobedo”, Servicio de Neonatología. Arequipa, Perú.

<sup>2</sup>Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Facultad de Medicina. Arequipa, Perú.

\*Autor para la correspondencia: [fvalenciayu@unsa.edu.pe](mailto:fvalenciayu@unsa.edu.pe)

## RESUMEN

**Introducción:** La leucemia congénita constituye una entidad rara que se diagnostica entre el momento del nacimiento y hasta las 4 o 6 semanas de vida, es de evolución rápida y mal pronóstico. Se caracteriza por la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia y lesiones hemorrágicas o infiltrativas en la piel de un recién nacido. El diagnóstico definitivo se realiza a través del estudio de aspirado de médula ósea, para poder determinar el fenotipo de la leucemia. El trastorno mieloproliferativo transitorio y las infecciones congénitas constituyen los principales diagnósticos diferenciales. El tratamiento se basa en regímenes de quimioterapia de agentes múltiples que pueden lograr la remisión del cuadro, pero los índices de recaídas continúan siendo altos.

**Objetivo:** Describir dos presentaciones de casos poco frecuentes de leucemia aguda congénita.

**Caso clínico:** Se presentan dos casos clínicos de recién nacidos a término con leucemia aguda congénita, el primero con fenotipo mixto y el segundo con fenotipo mieloide, se comenta el diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

**Conclusiones:** Se presentan dos casos de leucemia aguda congénita, esta enfermedad rara y de mal pronóstico, es poco publicada en la literatura. El presente reporte resalta la importancia de un examen físico exhaustivo que oriente la sospecha diagnóstica. Actualmente no se han definido claramente los factores pronósticos de esta enfermedad, por lo que se recomienda investigar factores asociados y establecer lineamientos para un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

**Palabras clave:** leucemia; leucemia bifenotípica aguda; leucemia mieloide aguda; leucemia linfoide.

## ABSTRACT

**Introduction:** Congenital leukemia is a rare entity diagnosed between the time of birth and up to 4 to 6 weeks of life; it is of rapid evolution and poor prognosis. It is characterized by the presence of hepatomegaly, splenomegaly and hemorrhagic or infiltrative lesions on a newborn's skin. The definitive diagnosis is made by a bone marrow aspirate study, in order to determine the phenotype of the leukemia. Transient myeloproliferative disorder and congenital infections are the main differential diagnoses. Treatment is based on multi-agent chemotherapy regimens that may achieve remission, but relapse rates remain high.

**Objective:** To describe two rare case presentations of acute congenital leukemia.

**Case report:** Two clinical cases of term newborns with congenital acute leukemia are presented: the first with mixed phenotype and the second with myeloid phenotype. Diagnosis, treatment and prognosis are discussed.

**Conclusions:** Two cases of acute congenital leukemia are presented, a rare disease with poor prognosis and about which little has been published in the literature. The present report highlights the importance of a thorough physical examination to guide the diagnostic suspicion. Currently, the prognostic factors of this disease have not been clearly defined, a reason why investigating associated factors is recommended, as well as establishing guidelines for early diagnosis and timely treatment.

**Keywords:** leukemia; acute biphenotypic leukemia; acute myeloid leukemia; lymphoid leukemia.

Recibido: 17/05/2022

Aceptado: 17/11/2023

## Introducción

Las leucemias agudas (LA) representan un grupo de enfermedades hematológicas malignas que se originan por la transformación y expansión de un clon de células muy inmaduras que dan lugar a una progenie incapaz de diferenciarse, pero que continúa proliferando incontroladamente.<sup>(1)</sup> Se acumulan en la médula ósea, lo que provoca una disminución en la producción de hematíes, leucocitos y plaquetas.<sup>(2)</sup>

La leucemia congénita es aquella que se diagnostica desde el nacimiento hasta las 4 o 6 semanas de vida,<sup>(3)</sup> con una incidencia de menos de cinco por millón de nacidos vivos, se reporta que menos del 1 % de las leucemias de la infancia se diagnostican en el neonato.<sup>(4)</sup>

En esta predominan las variedades mieloides, frecuentemente de diferenciación monocítica, con alta incidencia de enfermedad extramedular que afecta fundamentalmente la piel y el sistema nervioso central.<sup>(5)</sup>

El objetivo del presente trabajo fue describir dos presentaciones de casos poco frecuentes de leucemia aguda congénita.

## Caso clínico de fenotipo mixto

Se trata de un neonato de 2 días de vida, tercer hijo de madre de 27 y padre de 28 años, aparentemente sanos, sin antecedentes de tabaquismo, alcoholismo ni consumo de drogas. La madre, multigesta, sin antecedente de enfermedad materna, malignidad, exposición a rayos X u otros teratógenos conocidos.

Nacido de parto eutócico de 39 semanas de edad gestacional, con peso de 3 200 gramos, APGAR 9 al primer minuto y 9 a los cinco minutos, desde el nacimiento presenta máculas violáceas en la cara anterior y posterior del tórax y el abdomen, de tamaño variable. A las 48 horas presentó lesiones nodulares circunscritas en región anterior y posterior del tórax, en miembros superiores y en región posterior de miembro inferior derecho (figs. 1 y 2) y presencia de petequias en zona inguinal. Asimismo, se evidenció una lesión vascular de bordes irregulares en la región distal de miembro inferior derecho, cardiopulmonar normal, abdomen globuloso con hepatomegalia de 3 - 3 - 2 cm por debajo del reborde costal, en las líneas convencionales, esplenomegalia. Se solicitaron exámenes laboratoriales de biometría hemática los que reportaron 23 700 leucocitos/mm<sup>3</sup>, con 79 % de linfocitos, 3 % de

neutrófilos, hemoglobina (Hb) 11.1 mg/dL y plaquetas en 50 000/mm<sup>3</sup>, perfil de coagulación normal.



**Fig. 1** - Lesiones nodulares circunscritas, en región anterior y posterior de tórax.



**Fig. 2** - Lesiones nodulares circunscritas en miembros superiores.

Al tercer día de vida aparece ictericia y continúa con trombocitopenia marcada, a los cinco días de vida se presenta biometría hemática con 59 500 leucocitos por mm<sup>3</sup> con 22 % de blastos, 51 % de linfocitos y 1 % de neutrófilos, plaquetas en 41 000/mm<sup>3</sup>, se realiza biopsia de lesiones circunscritas en piel por el servicio de Dermatología, quienes reportan infiltración cutánea leucémica mieloide difusa con mieloperoxidasa (MPO): positivo, CD68: positivo y CD117: negativo.

Se realizó aspirado de médula ósea por servicio de Hematología con citometría de flujo compatible con hallazgos fenotípicos de Leucemia Aguda con Linaje Ambiguo, Bilinaje (B/Mieloide) con diferenciación monocítica, con inmunofenotipo; 62 % componente monocítico, estadio inmaduro a maduro que expresa CD64, CD33, CD11b, antígeno-leucocito humano DR (HLADR), CD15, CD13, CD4, CD36, CD11c, cMPO, CD14 (80 %), CD117 parcial, CD56, negativo a CD34, y el 21 % de estirpe linfoide B precursora con expresión de CD34, CD19, cCD79a, desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT), HLADR,

expresión aberrante de CD117, CD33 y negativa para CD10, CD20, cMPO y otros antígenos mieloides, el paciente es diagnosticado con leucemia aguda congénita de fenotipo mixto.

Un ultrasonido de abdomen reportó hepatomegalia sin infiltración leucémica, la ecografía transfontanelar fue normal, exámenes laboratoriales con aumento de leucocitosis 177 000/mm<sup>3</sup>, con 62 % blastos con neutropenia muy grave, plaquetas en 54 000/mm<sup>3</sup>, lactato deshidrogenasa (DHL): 3 313 U/L, creatinina: 0,6 mg %, fósforo: 10,1 mg %, transaminasa glutámico pirúvica (TGP): 37 u/l, transaminasa glutamato oxalacética (TGO): 179 u/l, bilirrubina total (BT): 7,5, bilirrubina directa (BD): 4,8, proteína C reactiva (PCR): 0,27, los títulos de anticuerpos séricos frente a las infecciones de toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple y virus de inmunodeficiencia humana (TORCH) fueron negativos, se obtuvo hemocultivo positivo para *Pantoea agglomerans* grupo, sensible a la medicación que recibe.

Se inicia tratamiento al día 14 de vida con líquidos totales a razón de 200 mL/kg/día (100 mL por vía intravenosa (IV) y 100 mL por vía oral), dexametasona 0,3 mg/kg/día, alopurinol 10 mg/kg/día e hidroxiúrea 20 mg/kg/día, por neutropenia febril empieza con vancomicina 15 mg/kg/dosis c/8 horas e imipenem 25 mg/kg/dosis c/12 horas. El día 18 de vida inicia quimioterapia con citarabina 10 mg/día en infusión continua por dos días, luego 10 mg c/12 horas, daunorrubicina 3 mg c/12 horas por tres días, etopósido por dos días, al segundo día de tratamiento se evidencia mejoría de lesiones dérmicas y disminución de visceromegalias, luego de 7 días de tratamiento con quimioterapia se evidencia leucopenia que llega hasta 300 leucocitos/mm<sup>3</sup>, no presencia de blastos, plaquetas en 21 000/mm<sup>3</sup>, se indica filgrastim a 10 ugr/kg.

Paciente continúa con dos ciclos de quimioterapia en pediatría, con evolución tórpida complicándose a neutropenia febril y neumonía intrahospitalaria y fallece a los 10 meses de edad.

## Caso clínico de fenotipo mieloide

Paciente de sexo masculino, derivado a un hospital de III nivel de resolución, al noveno día de vida, producto de segunda gestación normoevolutiva de madre de 32 años sana y padre de 34 años sano, niegan antecedentes de importancia. Nacido de parto distócico de 39 semanas de edad gestacional, por variabilidad fetal disminuida, con peso de 3795 gramos, APGAR 5 al primer minuto, 8 a los cinco minutos, líquido amniótico meconial fluido. Al examen físico presentó petequias en la cara anterior y posterior del tórax, abdomen y en

miembros superiores e inferiores (figs. 3 y 4), cardiopulmonar normal, abdomen globuloso con hepatomegalia de 4 - 3 - 3 cm por debajo del reborde costal. Se solicitaron exámenes laboratoriales de biometría hemática que reportaron 41 710 leucocitos/mm<sup>3</sup>, con 39 % de linfocitos, 29 % de neutrófilos, se observó presencia de linfocitos atípicos y normoblastos, 30 % de juveniles, Hb 11,8 mg/dL y plaquetas en 71 000/mm<sup>3</sup>, PCR negativa, perfil de coagulación normal.



**Fig. 3** - Petequias en la cara anterior del tórax, abdomen y miembros superiores.



**Fig. 4** - Petequias en rostro y cara anterior de tórax.

A las 72 horas de vida se realizó control de biometría hemática con 38 200 mm<sup>3</sup> leucocitos, 10 % de blastos, 12,1 g/dl de Hb, 70 000 plaquetas. A los seis días de vida se recibió hemocultivo negativo para gérmenes comunes, se realizó ecografía transfontanelar normal y ecografía abdominal completa conservada. A los siete días de vida Hematología pediátrica sugirió iniciar corticoterapia con dexametasona y se realizó frotis de sangre periférica con resultado serie blanca: presencia de blastos en un 47 %, marcada plaquetopenia 40 000/mm<sup>3</sup>, sin alteración en la serie roja, DHL 1412 U/L. En la citometría de flujo se evidenció proliferación anormal de células de estirpe mieloide inmadura que corresponde al 59 % del total celular, expresa CD34, CD117, CD7, HLADR parcial, con expresión débil de CD13, CD33, CD4, mínima de cMPO, fue negativa a cCD79a, CD19, cCD3, y otros antígenos

mieloides y de células T y B. Hallazgos compatibles con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) con Diferenciación Mínima.

Fue evaluado por Oftalmología pediátrica con fondo de ojo normal, con ecocardiografía y electrocardiograma normal. Se solicitó títulos de anticuerpos séricos frente a las infecciones de TORCH los cuales fueron negativos.

A los trece días se inició quimioterapia con líquidos totales a razón de 200 ml/kg/d, citarabina 100 mg/m<sup>2</sup>/d. por 3 días. A los dieciséis días de vida se agrega daunorrubicina 30 mg/m<sup>2</sup>/d. por 3 días. A los diecinueve días, se indica Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup>/d. por 3 días y continuar con citarabina por 9 días.

A los veinticuatro días se reportó pico febril de 38,5 °C, presentó irritabilidad, con biometría hemática control 720 leucocitos/mm<sup>3</sup>, 12 % de neutrófilos, 8,6 g/dl Hb, 12 000 plaquetas, PCR 3.37 mg/dl, se decide iniciar antibioticoterapia con piperacilina/ tazobactam 100 mg/kg/d y amikacina 15 mg/kg/d. Hemocultivo positivo para *Staphylococcus epidermidis* se ajusta antibioticoterapia de acuerdo con antibiograma, con biometría hemática 740 leucocitos/mm<sup>3</sup>, 10 % neutrófilos, Hb 8,6 g/dl y 39 000 plaquetas.

Es dado de alta por el servicio de Neonatología a los treinta y seis días de vida con mejoría del recuento celular, de la biometría hemática y seguimiento por Hematología. Durante su seguimiento por Hematología, a los dos meses de edad continúa con su segunda fase de inducción. A los tres meses de edad ingresa para completar ciclo de quimioterapia, esquema arabinósido de citocina y mitoxantrona (HAM), con LCR (líquido cefalorraquídeo) con aumento de celularidad, Pandy (+), leucocitos: 1 leuc/mm<sup>3</sup>, glucosa: 42 mg/dl, proteínas: 36,3 mg/dl, DHL: 23 U/L, durante su estadía a los dieciséis días posquimioterapia cursa con neutropenia febril, recibe tratamiento antibiótico, con marcadores de infección negativos y es dado de alta. A los seis meses de edad es ingresado nuevamente para aspirado de médula ósea (AMO), punción lumbar, quimioterapia triple intratecal y continúa con esquema HAM, durante su estadía, cursa con colitis neutropénica, shock refractario a catecolaminas y fallece a los 6 días de hospitalización.

## Discusión

En el análisis de los casos presentados, uno se reportó con citometría de flujo compatible con hallazgos fenotípicos de LA con Linaje Ambiguo, Bilinaje (B/Mieloide) en el año 2017, y el otro caso se reportó por citometría de flujo como LMA en el año 2021. No se

identificaron factores de riesgo ambientales o genéticos en ninguno de los casos presentados.

Según las diferentes revisiones de series existen aproximadamente entre 120 y 145 casos de leucemias congénitas bien documentadas, de las cuales más del 50 % son mieloides (LMA), alrededor del 35 % linfoides (LLA),<sup>(4)</sup> y muy pocos son casos de leucemia bifenotípica o mixta, alrededor del 5 %.<sup>(6,7,8)</sup>

La leucemia congénita se define como aquella que inicia en el período neonatal y representa menos del 1 % de las leucemias infantiles.<sup>(7)</sup> La leucemia congénita y neonatal, como en los casos presentados, son extremadamente raras (menos de 1 % de las leucemias agudas), con una incidencia de 4,7 nacidos vivos por 1 millón de habitantes.<sup>(8,9)</sup>

En el Perú, se estima que unos 1200 menores de 18 años son diagnosticados anualmente de cáncer, de ellos, aproximadamente, el 56 % son niños y 44 % niñas. En menores de 15 años, la leucemia es el cáncer más común.<sup>(10)</sup> Actualmente no existe un consenso en el tratamiento o Guía de Práctica Clínica a nivel Nacional que oriente el manejo de este tipo de casos.

En Arequipa, según el Boletín Informativo del Instituto de Enfermedades Neoplásicas del Sur en el año 2015, se observó que entre los 0 a 4 años se presentaron casos de leucemia en un 14,3 %.<sup>(11)</sup>

De acuerdo con la cinética del crecimiento celular, en la leucemia es razonable suponer que cuando esta enfermedad se diagnostica en las seis primeras semanas de vida es porque esta se originó en el útero, por lo que debe considerarse congénita.<sup>(12)</sup>

Según su origen, se clasifica en congénita cuando se diagnostica en los primeros 28 días del nacimiento y neonatal cuando se manifiesta entre la cuarta y sexta semana de la vida.<sup>(13)</sup>

Los signos clínicos de leucemia congénita y neonatal varían entre los pacientes; sin embargo, predominan la hepatomegalia, que puede presentarse en un 80 % de los casos, la esplenomegalia en el 74 % y leucemia cutis, que se ha relacionado con la mitad de los casos congénitos, principalmente los de leucemia mieloblástica aguda.<sup>(14)</sup> Las lesiones cutáneas suelen consistir en nódulos dérmicos azulados o púrpuras, con distribución generalizada.<sup>(15)</sup>

Su confirmación en un neonato requiere de una minuciosa investigación y cuidados esmerados. Las manifestaciones cutáneas son comunes, además de las petequias y equimosis, como se presentó en ambos casos. Cerca del 50 % puede presentar infiltración cutánea nodular («leucemia cutis»)<sup>(8,9)</sup> Los nódulos de la piel son de tamaño variable, pueden medir entre 2 mm y 3 cm de diámetro; son de color gris pizarra o azulado y se palpan como tumores fibromatosos del tejido subcutáneo profundo,<sup>(8,9,10)</sup> como fue la presentación del primer paciente, estas manifestaciones preceden varios días o semanas a las otras

manifestaciones de la enfermedad. La hepatoesplenomegalia y las linfadenopatías son poco comunes, otros signos y síntomas comúnmente encontrados son palidez, sangrado umbilical, gastrointestinal o genitourinario.<sup>(11,12)</sup>

Como es natural, esta enfermedad se caracteriza por un número elevado de leucocitos,<sup>(16)</sup> que se evidenció en ambos pacientes, junto con la presencia de neutropenia grave y presencia de blastos; la anemia en los primeros días es moderada y la trombocitopenia es un dato constante y ocasiona sangrados profusos.<sup>(17)</sup> Para establecer el diagnóstico se deben cumplir 3 criterios esenciales: 1) que haya proliferación de células de las series mieloide y linfoide; 2) que exista infiltración de estas células en los tejidos hematopoyéticos y 3) que el paciente no haya padecido infecciones congénitas o padezca hipoxia o enfermedades hemolíticas.<sup>(18,19)</sup> Ambos pacientes cumplieron con estos criterios. El diagnóstico definitivo es a través del estudio de AMO.<sup>(12)</sup>

La leucemia congénita se puede clasificar en a) Leucemia linfocítica aguda; b) Leucemia mieloide aguda; c) Leucemia de fenotipo mixto,<sup>(20)</sup> casi en su totalidad las leucemias congénitas son mieloides indiferenciadas, como resultó el segundo caso. Y en aproximadamente el 5 % de los casos, una sola población blástica coexpresa antígenos mieloides y linfoides, esto debido a la inestabilidad cromosómica característica de la leucemia congénita,<sup>(20)</sup> como pasó en el primer caso.

Hay que tener en cuenta el diagnóstico diferencial para infecciones por el complejo TORCH, incompatibilidad de grupo (ABO o Rh), otros tipos de cáncer como neuroblastoma e histiocitosis de células de Langerhans.<sup>(7)</sup>

En el primer caso, las lesiones cutáneas orientaban a una leucemia congénita. Se vio también que en ambos casos los resultados de TORCH salieron negativos. El síndrome de lisis tumoral es más frecuente en este tipo de leucemias, lo cual fue tratado en ambos casos.

En el Perú, se ha establecido la Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Seguro Social del Perú (EsSalud); sin embargo, el manejo de la leucemia de tipo mieloide y sus variantes se sustenta en las directrices de protocolo Berlin-Frankfurt-Münster 95 (BFM-95). No existe una guía de práctica clínica para el manejo de leucemia congénita; dicho tratamiento está basado en un régimen de quimioterapia intensiva que incluye múltiples fármacos y que debe demorar en comenzar solo el tiempo necesario para establecer el diagnóstico correctamente.<sup>(16)</sup> En ambos pacientes se utilizó el esquema de quimioterapia con citarabina y daunorrubicina junto con corticoides, al igual que tratamiento antibiótico de amplio espectro.

La supervivencia global de leucemia congénita es de aproximadamente 25 % a los dos años, en general, tiene un mal pronóstico.<sup>(21)</sup> En los pacientes con LLA se describe una supervivencia de sobrevivida global de menos del 10 % y el índice de recaída en los casos que logran la remisión de la enfermedad es alto.<sup>(22)</sup> En los casos de LMA, la sobrevivida se sitúa en alrededor del 25 % al 35 %. Independientemente de la biología de la enfermedad, el pronóstico está influenciado por la corta edad de este grupo de pacientes. Los niños menores de 1 año tienen peor resultado que los pacientes mayores.<sup>(23)</sup> El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) constituye una opción en este grupo de pacientes, aunque los resultados son contradictorios.<sup>(24)</sup> El criterio más fuerte es la respuesta de la enfermedad a la terapia de inducción. Además, se emplean criterios adicionales como el flujo inspiratorio máximo (PIF), la hipodiploidia (< 44 cromosomas), la translocación t(17;19)(q22;p13), que resulta en el gen de fusión TCF3-HLF (E2A-HLF), los reordenamientos de KMT2A (gen MLL), aunque para niños con estas anomalías la indicación de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) se determina en combinación con la edad menor de 6 meses y mala respuesta a los esteroides o leucocitos  $\geq 300 \times 10^9/L$ .<sup>(25)</sup>

### Conclusiones

Se presentan dos casos de leucemia aguda congénita, esta enfermedad rara y de mal pronóstico, es poco publicada en la literatura. El presente reporte resalta la importancia de un examen físico exhaustivo que oriente la sospecha diagnóstica. Actualmente no se han definido claramente los factores pronósticos de esta enfermedad, por lo que se recomienda investigar factores asociados y establecer lineamientos para un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

Se cuenta con el consentimiento informado de los responsables legales de los pacientes para la presentación del presente caso clínico, así como el permiso de las autoridades del hospital para su publicación.

### Referencias bibliográficas

1. Roberts I, Fordham NJ, Rao A, Bain BJ. Neonatal leukemia. *British Journal of Hematology*. 2018 [acceso 20/03/2022];182:170-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29806701/>

2. Rafei H, DiNardo CD. Hereditary myeloid malignancies. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2019 [acceso 20/03/2022];32:163-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31203998/>
3. Elghetany MT, Punia JN, Marcogliese AN. Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Biology and Diagnostic Clues. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2021 [acceso 17/03/2022];41: 417–431. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34304773/>
4. García WR, Obregon NM, Acosta MR, Diaz AG. Leucemia Congénita. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2013 [acceso 15/03/2022];29. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/78/85>
5. Rego YH, Noda G, Pita AMS. Características citomorfológicas de las alteraciones plaquetarias cuantitativas y su relación con otras alteraciones celulares. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2020 [acceso 15/03/2022];36. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/992/1020>
6. Gouache E, Greze V, Strullu M, Saultier P, Fennetau O, Gandemer V, *et al*. Leukemia Cutis in Childhood Acute Myeloid Leukemia: Epidemiological, Clinical, Biological, and Prognostic Characteristics of Patients Included in the ELAM02 Study. *Hemasphere*. 2018 [acceso 15/03/2022];2(5):e141. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30887005/>
7. Cabrero Hernández M, Andi6n Catalán M, Molina Angulo B, Castillo Robleda A, Madero López L. Skin infiltration as a presenting sign of congenital leukaemia: Presentation of two cases. *Anales de Pediatría*. 2020 [acceso 15/03/2022];92:106-08. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/en-skin-infiltration-as-presenting-sign-articulo-S2341287920300041>
8. López-Hernández G, Olivas-Román LR, Salazar-Rosales H del P, Corcuera-Delgado CT. Lactante menor con leucemia congénita y enfermedad de injerto contra huésped postrasplante. *Acta Pediatr Mex*. 2019 [acceso 20/03/2022];40:223-33. Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1854>
9. Martínez F. Factores de riesgo de Leucemia en el Recién Nacido - Relaped. 2020 [acceso 24/03/2022];2020:1(2). Disponible en: <https://relaped.com/factores-de-riesgo-de-leucemia-en-el-recien-nacido/>
10. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Neoplásicas recibe alrededor de 700 nuevos casos de cáncer infantil. INEN. 2018 [acceso 24/03/2022]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/neoplasicas-recibe-alrededor-de-700-nuevos-casos-de-cancer-infantil/>

11. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur. Registro de cáncer hospitalario IREN - SUR, 2015. IREN - SUR. 2015 [acceso 24/03/2022]. Disponible en: <http://www.irensur.gob.pe/index.php/control-del-cancer/epidemiologia>.
12. Adawiyah R, Hangara DS. Congenital Leukemia With AML-M4 And Leukemia Cutis: A Case Report. NVEO-Natural Volatiles & Essential Oils Journal | NVEO. 2022 [acceso 20/03/2022];496-507. Disponible en: <https://www.nveo.org/index.php/journal/article/view/4532>
13. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, *et al*. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. The New England Journal of Medicine. 2016 [acceso 13/03/2022];374(23):2209221. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27276561/>
14. Andriescu EC, Coughlin CC, Cheng CE, Prajapati VH, Huang JT, Schmidt BA, *et al*. Leucemia cutánea en pediatría: serie de casos. Pediatra Dermatol. 2019 [acceso 20/03/2022];36:658-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31273836/>
15. Welch JS, Ley TJ, Link DC, Miller CA, Larson DE, Koboldt DC, *et al*. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. Cell. 2012 [acceso 18/03/2022];150(2):264-78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22817890/>
16. Tewari V, Mehta R, Tewari K. Congenital Acute Leukemia: A Rare Hematological Malignancy. Journal of Neonatal Biology. 2017 [acceso 20/03/2022];6. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Vishal-Tewari/publication/322739978\\_Congenital\\_Acute\\_Leukemia\\_A\\_Rare\\_Hematological\\_Malignancy/links/5aa940f4aca272d39cd50900/Congenital-Acute-Leukemia-A-Rare-Hematological-Malignancy.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Vishal-Tewari/publication/322739978_Congenital_Acute_Leukemia_A_Rare_Hematological_Malignancy/links/5aa940f4aca272d39cd50900/Congenital-Acute-Leukemia-A-Rare-Hematological-Malignancy.pdf)
17. Martínez-Leboráns L, Victoria-Martínez AM, Torregrosa-Calatayud JL, Alegre de Miquel V. Leukemia cutis:a report of 17 cases and a review of the literature. Actas Dermosifiliogr. 2016 [acceso 18/03/2022];107(9):e65-e69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27210518/>
18. Wong TN, Miller CA, Jotte MRM, Bagegni N, Baty JD, Schmidt AP, *et al*. Cellular stressors contribute to the expansion of hematopoietic clones of varying leukemic potential. Nat Commun. 2018 [acceso 18/03/2022];9(1):455. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-02858-0#:~:text=In%20summary%2C%20our%20data%20show,such%20as%20TP53%20and%20PPM1D>

19. Yarbrough C, Bandt S, Hurth K, Wambach J, Rao R, Kulkarni S, *et al.* Congenital Acute Myeloid Leukemia with Unique Translocation t(11;19)(q23;p13.3). *Cureus*. 2015 [acceso 14/03/2022];7(7):e289. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26244121/>
20. Cernan M, Szotkowski T, Pikalova Z. Mixed-phenotype acute leukemia: state-of-the-art of the diagnosis, classification and treatment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2017 [acceso 20/03/2022];161(3):234-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28422191/>
21. Green K, Tandon S, Ahmed M, Toscano W, O'connor D, Ancliff P, *et al.* Congenital acute myeloid leukemia: challenges and lessons. A 15-year experience from the UK. *Leuk Lymphoma.* 2021 [acceso 14/03/2022];62(3):688-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33225799/>
22. Ibarra-Ríos D, Zapata-Tarres M, Villanueva-García D, Peña-del Castillo H, Dorantes-Acosta EM, Juárez Villegas LE. Leucemias neonatales: experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). *Acta Pediatr Mex.* 2017 [acceso 15/03/2022];38(6):394. Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1507>
23. Peruzzo L, Deu MA, Pennella C, Sanchez la Rosa C, Alfaro E, Baialardo E, *et al.* Leucemias agudas pediátricas con alteraciones en el gen KMT2A: experiencia en los últimos 20 años en una institución. *Revista Hematología* 2021 [acceso 20/03/2022];25(3):11-7. Disponible en: <http://www.revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/396>
24. Zapata-Tarrés M, Baladrán JC, Rivera-Luna R, Pelayo R. Childhood Acute Leukemias in Developing Nations: Successes and Challenges. *Curr Oncol Rep.* 2021 [acceso 20/03/2022];23:56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33755790/>
25. Algeri M, Merli P, Locatelli F, Pagliara D. The Role of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Leukemia. *Journal of Clinical Medicine.* 2021. [acceso 15/03/2022];10(17):3790. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/17/3790/htm>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses