

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

LEUCEMIA DE CELULAS PELUDAS O
TRICOLEUCEMIA

Autor

JORGE LUIS BENAVIDES MELO

Curso & Paralelo

CUARTO B"

Asignatura

FISIOLOGIA PATOLOGICA

Fecha

01-JULIO-2017

Manta- Manabí - Ecuador



INTRODUCCION

La leucemia de células peludas (LCP) o tricoleucemia la cual se estableció con este nombre en los años 70 con base a las características peculiares que tenían el aspecto de vellos, en 1980 se unió otra clasificación la LCP- VARIANTE (Montserrat, 1990)

La leucemia de células peludas es una entidad bien reconocida entre los trastornos linfoproliferativos. Con una apreciación en la gran variabilidad de sus manifestaciones clínicas y hematológicas, con varios subtipos leucopenicos, no leucopenicos y subtipos con y sin esplenomegalia masiva, pero con una patología muy característica de esta enfermedad es en el bazo y la medula ósea. (Am., 1988)

La tricoleucemia es una neoplasia maligna crónica progresiva linfoproliferativo de células B de bajo grado (inmaduros) o lentos al crecer por lo general se da en varones mayores de edad (entre los 50 a 55 años) clínicamente los pacientes presentan esplenomegalia y citopenia, linfadenopatía ausente, pancitopenia, células B circulantes con proyecciones citoplasmáticas (forma de pelos) y monocitopenia (Hammond WA , Swaika A, Menke D, Tun HW, 2017)

La importancia de este ensayo está fundamentado en dar a conocer como adenopatías que no se conocen o se tiene poca información pueden llegar hacer fulminantes, las cuales influyen en enfermedades relacionadas a la triada sanguínea (leucocitos, eritrocitos, plaquetas). Por lo tanto, en el transcurso de este ensayo se estará tratando desde diferentes autores y puntos de vista la leucemia de células peludas y como poco a poco se evidencia en la sociedad

ABSTRACT

Hairy cell leukemia (LCP) or tricholeukemia, which was established With this name is the base 70s with a characteristic features that had the appearance of hairs, in 1980 joined another classification LCP VARIANT (Montserrat, 1990)

Leukemia cells that hairy A GOOD ENTITY Among lymphoproliferative disorders recognized. With an appreciation in the great variability of its clinical and hematological manifestations, with several subtypes leucopenic, non-leucopenic and subtypes with and without massive splenomegaly, but with a very characteristic pathology of this disease is the spleen and the bone marrow. (Am., 1988)

Tricho-leukemia A chronic malignant progressive lymphoproliferative B-cell lymphoproliferative neoplasm of low-grade (immature) or slow-growing CRECER usually occurs in Older Men (aged 50 to 55 years) clinically Patients present with splenomegaly and cytopenia, lymphadenopathy Absent, pancytopenia, circulating B cells with cytoplasmic projections (hair form) and monocytopenia (Hammond WA, Swaika A, D Menke, Tun HW, 2017)

The importance of this assay is based on a knowledge of As lymphadenopathies that do not know yes or yes has little information can come to make brilliant, which influences diseases related to the blood triad (leukocytes, erythrocytes, platelets). Therefore, in the course of this essay we will be dealing with different views and authors Leukemia of Hairy Cells and How Little to Little Evidence in Society

ANEMIA DE CELULAS PELUDAS

La Leucemia de células peludas (LCP) al inicio fue descrita por Bournocle y Cols en 1958 con un nombre diferente al actual llamada reticuloendoteliosis leucémica. Esta enfermedad luego de unos años fue investigada nuevamente en los años 70 donde recibió el nombre de células peludas, por el aspecto en forma de bellos de las células. Se la categoriza como un síndrome linfoproliferativo ¹ infrecuente, en donde una población con igualdad en características fenotípicas y morfológicas se escabullen en la medula ósea y el bazo. (Dr. Montserrat, Dr. Emili, Dr. Josep Gumà Padró, 2003)

También llamada Leucemia de células pilosas (HCL) reconociéndola como una enfermedad maligna la cual tiene su patología en los linfocitos tipo B, con una sintomatología asintomática, su nombre es característico en una vista microscópica de las células enfermas con unas proyecciones citoplasmáticas finas (Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann, 2012)

Esta neoplasia ² poco frecuente pero única hematolinfoide presenta citomorfología³ características moleculares e inmunofenotipos bien definidas. Que se expone como el 2% de todas las leucemias linfoides, lo cual trae consigo patologías como pancitopenia, esplenomegalia, monocitopenia junto con un inmunofenotipo característico. (Dis, 2017)

EPIDEMIOLOGIA

La leucemia de células pilosas (HCL) viene representando el 2 a 3% de los casos de leucemia y se ha evidenciado una incidencia anual de 1 por cada 500.000. Donde afecta más a la población de sexo masculino que alas de sexo femenino (5 hombres por cada 1 mujer) con una prevalencia de edad adulta media o mayores (edad media de aparición 55 años) (VIVES-CORRONS, 2007)

¹ Acompañado de multiplicación anormal en los órganos linfoides (ganglios, bazo, timo, nódulos del tubo digestivo), de linfocitos, de plasmocitos y de linfoblastos (portales médicos.com)

² Neoplasia: Masa o bulto producido por crecimiento excesivo de células. Puede ser benigno (no canceroso) o maligno (canceroso). También se denomina tumor.(terminología medica)

³ Citomorfología: morfología de las células

Esta enfermedad rara, tiene una incidencia un poco infrecuente con aproximadamente 0.3 sobre 100.000 personas. Con el promedio de edad media que corresponde a 50 y 55 años, al tener mayor prevalencia en adultos, los niños no se ven afectados con esta enfermedad, y con respecto al sexo cinco veces más recae sobre los hombres que sobre las mujeres (Anthony D. Ho , Mathias J. Rummel , 2012)

MORFOLOGIA

Las células peludas tienen características significativas con un tamaño alrededor de 10 a 19 micras, con un citoplasma con una coloración oscura o ligeramente basófilico, en sus localizaciones externas están proyecciones linfoides en donde pueden aparecer pequeñas vacuolas. Con un núcleo excéntrico, con cromatina fina agrupada con predisposición a dividirse.

Las anomalías que presentan estas células enfermas son más claras en el citoplasma. También se observan estructuras lamelares ⁴ de forma cilíndrica. Junto con casos muy raros de leucemia de células peludas de tipo T (3, 4,5) variantes prolinfocíticas ⁶. Y enfermedades de presentación familiar (7, 8, 9) (Jorge Elizondo, Marietta Ramón, 1993)

FISIOPATOLOGIA

La leucemia de células pilosas con respecto a su fisiopatología cuando estas invaden la médula ósea produce una pancitopenia⁵ en forma moderada, al igual consigo se presenta una esplenomegalia⁶ igualmente moderada, con todo esto la enfermedad es sigilosa ya que al principio no se evidencia dolencias con predominancia en varones, se atribuye la debilidad sistémica por los niveles variados en la producción hematopoyética por anemia, se conoce también, el

⁴ Según la clínica universitaria de Navarra: Estructura unitaria rodeada de membrana, que se encuentran en el citoplasma de los neumocitos tipo 2 del parénquima pulmonar.

⁵ Según universidad de Quindío: La pancitopenia es una falla que se presenta en la médula ósea por lo cual esta deja de producir el número necesario de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas

⁶ Según medlineplus: Es un bazo más grande de lo normal. El bazo es un órgano ubicado en la parte superior izquierda del abdomen

sangrado por trombocitopenia ⁷, acompañada con una disminución de las defensas del cuerpo como infecciones repetidas (Briceño, 2012)

ANATOMIA PATOLOGICA

En la tricoleucemia o (LCV) en donde la medula ósea presenta infiltración por parte de las células peludas y fibrosis dependiendo de la intensidad es variable. Donde se evidencia esta presencia de células infectadas es en el hueso y la medula, también el bazo presenta infiltración difusamente por las células peludas, también encontramos un crecimiento ganglionar e infiltración de los ganglios por las mismas células dañadas (Briceño, 2012)

ETIOPATOGENIA Y DETECCIÓN PRIMARIA

Para referirnos al agente causal o el ¿Por qué? Se origina la enfermedad, es incierto ya que aparte de ser una enfermedad poco frecuente existen pocos estudios de esta, pero entre los factores de riesgo exógeno se pretende que influyen las exposiciones a los insecticidas o herbicidas, también se menciona la influencia de los virus, en particular los retrovirus, son factores y microorganismos importantes en la génesis de esta enfermedad (Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M, 2012)

Como posibles factores de riesgo se consideran antecedentes familiares de leucemias, la etnia asquenazi, junto con antecedentes personales de cáncer y también se le atribuye a la exposición a radiación, productos químicos y serrín⁸ (VIVES-CORRONS, www.orpha.net, 2007)

Para una detección primaria para la leucemia de células pilosas es muy difícil por la misma sintomatología infrecuente por lo cual no existen medidas eficaces de detección primaria

⁷ Según Medlineplus: Es cualquier trastorno en el cual hay una cantidad anormalmente baja de plaquetas, que son partes de la sangre que ayudan a coagularla

⁸ Polvo o conjunto de partículas que se desprenden de la madera al serrarla

CLASIFICACIÓN

La leucemia de células peludas tiene una clasificación bastante corta ya que consta de dos tipos:

- ❖ LEUCEMIAS DE CELULAS PELUDAS: que corresponde a la denominación normal de la enfermedad como una neoplasia maligna crónica progresiva linfoproliferativo indolente de células B de bajo grado.
- ❖ LEUCEMIAS DE CELULAS PELUDAS CON UNA FORMA VARIANTE: (HCL-V) Características que la acompañan como una leucocitosis, con recuentos de células que van desde 15.000 a 400.000/l. la morfología de estas células muestra que su núcleo tiene una cromatina densa y un nucléolo prominente, con lo cual las células tiene un aspecto diferente como una mezcla entre las células peludas y un prolinfocito. Cuando nos referimos a su inmunofenotipo de las células decimos que las células HCL-V son CD25-negativas, en diferenciación a las células HCL clásicas. La expresión de CD103 puede variar.

Puede diferenciarse con respecto a su:

- Citología
- Inmunología
- Citoquímica

Un conocimiento importante sobre la mutación BRAF-V600E con una evidencia de 80-90% influye mucho en los pacientes con leucemia de células pilosas clásica pero lo que caracteriza a la (HCL-VARIANTE) que en esta no se ve evidenciada esta mutación (Matutes E, Wotherspoon A, Catovsky D, 2012)

- Un aporte importante “El BRAF-V600E es una es una proteína serina/ treonina quinasa con una activación de la vía de la MAP quinasa/ERK-señalización. Alrededor del 50% de los melanomas puertos activación de mutaciones de BRAF (V600E más del 90%)” (J Med Trans, Paolo A Ascierto, 2012)

- Al hablar de la mutación de BRAF-V600E se sabe que influye mucho en la identificación de esta enfermedad caracterizada de una lesión genética en las células pilosas (Tiacchi E, Schiavoni G, Forconi F, 2012)

Cuando nos referimos a la otra forma llamada VARIANTE es menos infrecuente con un (10% de todos los casos) con las características con un núcleo oval o redondo prominente similar a los prolinfocitos, los cuales pueden presentarse con leucocitosis⁹ (mayor 50.000/micrL). En donde estas células tienen fenotipo B pero suelen ser CD25 y CD103 con una negatividad para la fosfatasa acida tartrato ¹⁰resistente (Capote, 2014)

MANIFESTACIONES CLINICAS

Cuando hablamos de todos el cuadro clínico que tiene esta enfermedad, tenemos signos y síntomas los cuales se asemejan con otras enfermedades hematopoyéticas relacionadas, pero son puntos de inicio para la singularidad de la enfermedad.

Cuando hablamos de síntomas característicos de la leucemia de células pilosas nos referimos a citopenia¹¹ y esplenomegalia¹². Donde podemos relacionar a la citopenia como un mal funcionamiento de la medula ósea progresiva, determinada por infiltración leucémica, citoquinas hematopoyesis supresora tal como TNF alfa junto con una fibrosis de reticulina ¹³ y consecuencias por esplenomegalia relacionado con un signo de presión en el abdomen superior izquierdo. Con respecto a los síntomas nos referimos a fatigas, debilidad y palidez debido a la

⁹ Según tuotromedico.com: Leucocitosis es un aumento del número de glóbulos blancos de la sangre

¹⁰ Según free dictionary: Sal formada por la combinación del ácido tartárico con una base

¹¹ Según el diccionario de medicina VOX: Disminución del número de células, especialmente las sanguíneas.

¹² Según la página doctissimo: Incremento anormal del volumen del bazo

¹³ Según la Dra. Amparo Arismendy: fibras de reticulina se asemejan mucho a las fibras colágenas

anemia, debilitamiento en las respuestas inmunitarias como infecciones debido a la neutropenia y una posibilidad de desarrollar una hemorragia debido a la trombocitopenia. Una generalidad de los pacientes con esta enfermedad crónica es la pancitopenia.

Los síntomas adicionales poco comunes decimos con respecto a su porcentaje son: hepatomegalia (20%), linfadenopatias (menor10%), también nos referimos a fenómenos autoinmunes como la vasculitis y poriartritis, evidencias óseas llamadas osteolisis y síntomas B(complicaciones infecciosas y agentes patógenos). La capacidad de dispersión de estas células pilosas es lenta. (EM, 2012)

Los síntomas podemos relacionarlos con una disminución de la producción normal de las células de la sangre. Consecuente a la baja producción de glóbulos rojos provoca anemia y al referirnos a la baja producción de glóbulos blancos lo llamamos leucopenia con lo que aumentan las infecciones, también hablamos de una disminución de plaquetas lo que lleva a una hemorragia por la falta de acción plaquetaria lo que aumenta la posibilidades de tener hematomas. Cundo nos referimos a hepatoesplenomegalia como molestias abdominales. Un síntoma que casi siempre está presente (80%) de los casos de (LCP) es la esplenomegalia, también encontramos hepatomegalias con disfunción hepática leve en un (20%) y linfadenopatias en un (10%). (VIVES-CORRONS, <http://www.orpha.net>, 2007)

Podemos incluir posibles síntomas adicionales a la leucemia de células peludas como:

- Sensación de presión del abdomen con especificidad superior izquierdo (flanco izquierdo) con la ampliación del bazo, lo mismo ocurre con la parte superior derecha del abdomen (flanco derecho) con agrandamiento del hígado
- Aumento y dolor linfático no nodoso ¹⁴

¹⁴ Según medlineplus: Es un trastorno inflamatorio que consiste en protuberancias (nódulos) rojos y sensibles bajo la piel

- Enfermedades autoinmunes
- Disminución del peso con un índice del 10% en periodos de 6 meses
- Cuadros febriles de mayor de 38.3 grados centígrados
- Sudoración nocturna sin causa aparente entre las 2 am y las 5 am (Wörmann, 2010)

DIAGNOSTICO

Para realizar un buen diagnóstico debemos basarnos en resultados de exámenes físicos, análisis de sangre, biopsia¹⁵ de médula ósea y tomografía computarizada.

Podemos dividir un diagnóstico en dos tipos de pruebas: básicas y especiales

	Materiales / Método	Prueba
BASIC	Sangre periférica	hemograma completo incluyendo el recuento de leucocitos con diferencial microscópico, reticulocitos
		AST (GOT), ALT (GPT), AP, PCR, ferritina, LDH, vitamina B12, ácido fólico
	La ecografía	Abdomen
Especial	Sangre periférica	Análisis de inmunofenotipo
	aspirado de médula ósea	tinción panóptica, Citometría de flujo multiparamétrica
	Biopsia de médula ósea	Histología, La inmunohistoquímica, tinción de reticulina

Diagnostico en caso de sospecha de leucemia autores: Bernhard wormann (septiembre de 2012)

¹⁵ Según medlineplus: Es la extracción o extirpación de una pequeña porción de tejido para examinarla luego en el laboratorio

Cuando existe la presencia de células pilosas no solo están en un solo lugar, sino que recorren el cuerpo por los vasos con lo cual se encuentran en la sangre periférica de la mayoría de los pacientes. La sangre periférica puede haber leucocitosis o monocitopenia. Donde muestran positividad para la fosfatasa acida tartrato resistente (TRAP) pero este hallazgo no es específico

Para las pruebas de diagnóstico contamos con los antígenos de las células B (CD19, CD20 y CD22) las células coexpresan CD11c, CD25, CD103 y la evidencia de la BRAG-V600E es importante para detectar esta enfermedad y también para diferenciarla con respecto a la LCP-VARIABLE (Naik RR, 2012)

También para el diagnóstico hablamos de una aspirado de la medula ósea el cual puede caracterizarse seco por fibrosis, donde se presenta una separación entre los pequeños núcleos ovals con una forma de un “huevo frito”

También en el bazo para una infiltración encontramos los cordones de la pulpa roja con una pulpa blanca disminuida. El hígado el infiltrado puede ser portal y sinusal, también se habla de infiltrado en los ganglios linfáticos (Capote p. F., 2014)

Cuando hablamos de la leucemia de células pilosas variante (LCP-V) cuando hablamos de las similitudes o diferencias entre las células peludas clásicas y variante encontramos características morfológicas intermedias entre las células peludas y prolinfocitos, caracterizada con un citoplasma abundante y basófilo, un núcleo central con nucléolo prominente. Y en un diagnóstico las células son positivas para fosfatasa acida lo que la determina en diferencia con la LCP-CLASICA, además presenta cifras características como leucocitos es alta pero la monocitopenia y neutropenia están presentes. Y siguen siendo normales las cifras de fosfatasa alcalina leucocitaria y el volumen corpuscular medio (Padró., 1999)

TERAPIA

La enfermedad de la leucemia de células peludas tiene un número considerable de tratamientos los cuales se determinan si el paciente es sintomático o asintomático, moderada o grave, en donde se fundamenta el recuento de células sanguíneas para la normalización sostenida de las diferentes células sanguíneas

- NEUTROFILOS: menor a 1000/ |y / o
 - PLAQUETAS : menor a 100.000 unidades/ | / o
 - HEMOGLOBINA: menor que 11 g/dl
- LA QUIMIOTERAPIA: una terapia muy aceptada y con buenos resultados. tanto 2-chlorodeoyadenosin (cladribina, 2-CdA) y deoxycoformicin (pentostatina, DCF)
- LA CLADRIBINA: con una respuesta de 95-98% con un modo de aplicación distinto
 1. Aplicación subcutánea: diariamente durante cinco días
 2. Aplicación intravenosa: diario más de 5-7 días
 3. Aplicación intravenosa: semanal mas de 6 semanas
 - PENTOSTATINA: inhibe la adenosina desanimasa (ADA) importante para el desarrollo. Y toxico para los linfocitos. Por vía intravenosa con periodos de tiempo de al menos de tres meses
 - MEDIDAS DE APOYO EN CASO DE LA QUIMIOTERAPIA,: al eliminarse la cladribina y la pentostatina por la orina se debe manejar muy bien la normativa renal
- INMUNOTERAPIA
- EL INTERFERON ALFA (IFN alfa) : es un tratamiento antiguo, uno de los primeros, con una aplicación, con una aplicación por inyección

subcutánea. Con una tasa de recaída a 50% dentro de diez años iniciales

- RITUXIMAB: la LCP son susceptibles a esta terapia, con un periodo de cuatro semanas, por vía intravenosa
- QUIMIOINMUNOTERAPIA: la combinación de purina con rituximab es más eficaz que la quimioterapia sola, donde dos conceptos se están probando:
 1. La quimioterapia, seguida de rituximab, con el objeto de la erradicación de la enfermedad residual
 2. La quimioterapia, en combinación con rituximab, en pacientes con recaída

➤ TERAPIA SISTEMICA ADICIONAL: medicamentos comunes en casos de linfomas tiene poco efecto en la leucemia de células pilosas. Se habla de anticuerpos monoclonales toxina acoplados son atribuibles a la inmunoterapia.

En una terapia para el BRAF mutación V600E se presenta la terapia molecular, pero con prevención por los efectos adversos

➤ ESPLENECTOMIA: considerada la primera terapia capaz de normalizar las remisiones hematológicas, con un contra que se basa en un alto porcentaje en la recaída, con lo que este tratamiento ya no hace parte de la terapias para la LCP

➤ TERAPIA DE LA LEUCEMIA DE CELULAS PILOSAS- VARIANTE: cuando se presenta la variable la afección es más agresiva por lo cual menos supervivencia con una disminución en las respuestas a los diferentes clases de terapia para la enfermedad, el IFN alfa o Citostaticos no tiene efecto. Se dice que la esplenectomía es una terapia alternativa a pacientes que no

reciben a los análogos de purina o sufren na recaída (Matutes E, Wotherspoon A, Catovsky D, 2012)

PRONOSTICO

Todas la personas que presentan la enfermedad de la leucemia de células peludas tiene posibilidades de vida más del 50%, gracias a la respuesta de las terapias por fármacos, que junto con estudios eh investigaciones se aumento el rango de vida de las personas que padecen esta enfermedad, donde una constaten participación en programas de cáncer y la detección es muy importante para que los pacientes estén al tanto de su enfermedad.

CONCLUSIONES

En conclusión, cuando hablamos de una leucemia de células pilosas nos referimos a enfermedades linfoproliferativas de nuestro sistema hematopoyético las cuales tienden a ser asintomáticas por lo que la vida del paciente dependiendo del tiempo que tarde en atenderse podría llegar a casos graves y en casos extremos la muerte.

Las variantes con respecto a los pacientes que sufren esta enfermedad por el simple hecho de ser poco estudiada quieren decir que es poco frecuente con una epidemiología bastante reducida de 1 personas por cada 500.000 con lo cual nos lleva a el rango de edad que es 55 años en personas de sexo masculino, (niños y embarazadas es muy infrecuente). Su origen hasta la fecha no se ha establecido completamente por la misma rareza de la enfermedad junto con sus diagnósticos tempranos.

la leucemia de células peludas dependiendo a su clasificación encontramos que puede haber una etapa aún más inusual y con respecto a la gravedad más dañina. podríamos diferenciarlas tales como LCP-clásica y la LCP-variante las cuales difieren con respecto a su morfología, tratamiento, terapias y grado de la enfermedad ya que la LCP-variante tiene una incidencia mucho mejor que la clásica (10%)

aun que es una enfermedad poco estudiada tiene una sintomatología que la caracteriza las cuales es muy importante al momento de tratar la enfermedad tales como esplenomegalia, linfadenopatía ausente, pancitopenia, las cuales se caracterizan con la medula ósea y el bazo. Lo cual va estrechamente de la mano con el diagnóstico y las terapias ya que al tener información clara de lo que presenta el paciente, se puede llegar a la raíz del problema y junto con un buen diagnóstico y las terapias necesarias la mejora del paciente

BIBLIOGRAFIA

Am., H. O. (02 de diciembre de 1988). *www.ncbi.nlm.nih.gov*. Obtenido de *www.ncbi.nlm.nih.gov*.

Anthony D. Ho , Mathias J. Rummel . (septiembre de 2012). *www.onkopedia-guidelines.info*. Obtenido de *www.onkopedia-guidelines.info*.

Briceño, D. R. (noviembre de 2012). *https://fisiopatounibe2012.files.wordpress.com/2012/11/leucemias.ppt*. Obtenido de *https://fisiopatounibe2012.files.wordpress.com/2012/11/leucemias.ppt*.

Capote, F. (7 de septiembre de 2014). *http://www.linfomaymieloma.com*. Obtenido de *http://www.linfomaymieloma.com*.

Capote, p. F. (07 de septiembre de 2014). *www.linfomaymieloma.com*. Obtenido de *www.linfomaymieloma.com*.

Dis, M. J. (1 de septiembre de 2017). *www.ncbi.nlm.nih.gov*. Obtenido de *www.ncbi.nlm.nih.gov*.

Dr. Montserrat, Dr. Emili, Dr. Josep Gumà Padró. (12 de abril de 2003). *http://www.conganat.org*. Obtenido de *http://www.conganat.org*.

EM, H. (septiembre de 2012). *www.onkopedia-guidelines.info*. Obtenido de *www.onkopedia-guidelines.info*.

Hammond WA , Swaika A, Menke D, Tun HW. (28 de marzo de 2017). *www.ncbi.nlm.nih.gov*. Obtenido de *www.ncbi.nlm.nih.gov*.

Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M. (septiembre de 2012). *www.onkopedia-guidelines.info*. Obtenido de *www.onkopedia-guidelines.info*.

J Med Trans, Paolo A Ascierio. (9 de julio de 2012). *www.ncbi.nlm.nih.gov*. Obtenido de *www.ncbi.nlm.nih.gov*.

Jorge Elizondo, Marietta Ramón. (14 de 10 de 1993). *Elizondo, J., Ramón, M., & Vásquez, L. F. (1993). Leucemia de células peludas. Rev. costarric. cienc. méd, 14(3/4), 57-61.* Obtenido de Elizondo, J., Ramón, M., & Vásquez, L. F. (1993). Leucemia de células peludas. Rev. costarric. cienc. méd, 14(3/4), 57-61.

Matutes E, Wotherspoon A, Catovsky D. (septiembre de 2012). *www.onkopedia-guidelines.info*. Obtenido de *www.onkopedia-guidelines.info*.

Matutes E, Wotherspoon A, Catovsky D. (septiembre de 2012). *www.onkopedia-guidelines.info*. Obtenido de *www.onkopedia-guidelines.info*.

Montserrat, D. E. (SEPTIEMBRE de 1990). *http://www.conganat.org*. Obtenido de *http://www.conganat.org*.

Naik RR, S. A. (MAYO de 2012). *www.cancer.gov*. Obtenido de *www.cancer.gov*.

Padró., D. J. (mayo de 1999). *www.conganat.org*. Obtenido de *www.conganat.org*.

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann. (SEPTIEMBRE de 2012). *www.onkopedia-guidelines.info*. Obtenido de *www.onkopedia-guidelines.info*.

Tiacci E, Schiavoni G, Forconi F. (mayo de 2012). *www.cancer.gov*. Obtenido de *www.cancer.gov*.

VIVES-CORRONS, P. J. (mayo de 2007). *http://www.orpha.net*. Obtenido de *http://www.orpha.net*.

LINKGRAFIA

<http://www.conganat.org/linfo.tortosa/conf/cap4/lcellpel.htm>

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003276.htm>

<http://www.binasss.sa.cr/revistas/rccm/v14n3-4/art8.pdf>