



MedUNAB
ISSN: 0123-7047
ISSN: 2382-4603
medunab@unab.edu.co
Universidad Autónoma de Bucaramanga
Colombia

Arenas-Camacho, Laura Daniela; Peña-Jiménez, Juan Camilo; Delgado-Beltrán, Angélica María; Obregón-Martínez, María del Pilar; Estupiñán-Perico, Diego Iván
Debut de leucemia linfoblástica aguda infantil con
hipercalcemia maligna, presentación inusual: reporte de caso
MedUNAB, vol. 27, núm. 1, 2024, -Julio, pp. 62-68
Universidad Autónoma de Bucaramanga
Santander, Colombia

DOI: <https://doi.org/10.29375/01237047.4815>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=71979998008>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de revistas científicas de Acceso Abierto diamante
Infraestructura abierta no comercial propiedad de la academia



REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Vol. 27(1):62-68, abril - julio 2024
i-ISSN 0123-7047 e-ISSN 2382-4603



Reporte de caso

Debut de leucemia linfoblástica aguda infantil con hipercalcemia maligna, presentación inusual: reporte de caso

Debut of childhood acute lymphoblastic leukemia with malignant hypercalcemia, unusual presentation: a case report

Início de leucemia linfoblástica aguda infantil com hipercalcemia maligna, apresentação incomum: relato de caso

Laura Daniela Arenas-Camacho  

ladaarca123@gmail.com 

Universidad de Santander. Bucaramanga, Santander, Colombia.

Juan Camilo Peña-Jiménez  

jpenajimenez835@gmail.com

Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Santander, Colombia.

Angélica María Delgado-Beltrán 

angy624@hotmail.com

Departamento de Hemato-Oncología, Clínica San Luis. Bucaramanga, Santander, Colombia.

María del Pilar Obregón-Martínez 

pilarobregon71@gmail.com

Departamento de Hemato-Oncología, Clínica San Luis. Bucaramanga, Santander, Colombia.

Diego Iván Estupiñán-Perico 

diegoestupinan@gmail.com

Departamento de Hemato-Oncología, Clínica San Luis. Bucaramanga, Santander, Colombia.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO:

Artículo recibido: 08 de noviembre de 2023

Artículo aceptado: 31 de julio de 2024

DOI: <https://doi.org/10.29375/01237047.4815>



Cómo citar. Arenas-Camacho LD, Peña-Jiménez JC, Delgado-Beltrán AM, Obregón-Martínez MP, Estupiñán-Perico DI. Debut de leucemia linfoblástica aguda infantil con hipercalcemia maligna, presentación inusual: reporte de caso. MedUNAB [Internet]. 2024;27(1):62-68. doi: <https://doi.org/10.29375/01237047.4815>

Contribución de los Autores

LDAC, JCPJ, AMDB, MPOM y DIEP. Concepción o diseño del estudio. Adquisición, análisis o interpretación de los resultados. Escritura del manuscrito o la revisión crítica de su contenido intelectual.

RESUMEN

Introducción. La leucemia es el principal tipo de cáncer infantil, con una tasa de incidencia para 2022 de 5.5 por cada 100,000 menores. La hipercalcemia maligna es una de sus manifestaciones paraneoplásica grave y poco frecuente (incidencia global del 0.4 – 1.3%) en la población pediátrica. **Objetivo.** Presentar un caso de leucemia linfoblástica aguda que debutó con hipercalcemia severa. **Descripción del caso.** Se trata de una preescolar femenina de 3 años que inició con cuadro clínico caracterizado por dolores óseos y limitación funcional, los hemogramas iniciales no mostraron alteración de líneas celulares, las radiografías evidenciaron osteopenia generalizada, acompañado de hipercalcemia severa, paratohormona inhibida e hipercalcemia secundaria, que fueron manejados con hidratación endovenosa, diurético, esteroide y ácido zolendrónico. Así mismo, presentó desequilibrios electrolíticos que requirieron reposición de potasio y fósforo con adecuada respuesta. Se realizaron estudios de médula ósea, confirmando el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, recibió quimioterapia protocolo ALLIC 2009 con enfermedad refractaria al final de la fase de inducción, y finalmente trasplante haploidéntico de médula que fue exitoso. **Discusión.** La hipercalcemia maligna es una de las urgencias oncológicas endocrinológica con una incidencia baja, que es más frecuente en la población adulta, por lo que no es la primera impresión diagnóstica para considerar en pediatría, lo que lleva a retrasos en el diagnóstico etiológico y en pronóstico. **Conclusión.** La hipercalcemia acompañada de lesiones osteolíticas difusas puede ser la primera y única manifestación en la población infantil con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, reconocerla permitirá llevar al inicio oportuno de tratamiento, impactando en sobrevida.

Palabras clave:

Hipercalcemia; Informes de Casos; Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras; Médula Ósea; Neoplasias Hematológicas.

ABSTRACT

Introduction. Leukaemia is the leading childhood cancer, with a 2022 incidence rate of 5.5 per 100,000 children. In the pediatric population, Hypercalcaemia maligna is one of its rare and severe paraneoplastic manifestations (overall incidence 0.4 - 1.3%). **Objective.** To present a case of acute lymphoblastic leukemia that debuted with severe hypercalcemia. **Case description.** It is about a 3-year-old female preschooler who started with a clinical picture characterized by bone pain and functional limitation; initial haemograms showed no alteration of cell lines, radiographs showed generalized osteopenia, accompanied by severe hypercalcemia, inhibited parathyroid hormone and secondary hypercalciuria, which were managed with intravenous hydration, diuretic, steroid and zoledronic acid. She also presented electrolyte imbalances that required potassium and phosphorus replacement with adequate response. Bone marrow studies were performed, confirming the diagnosis of acute lymphoblastic leukemia; she received ALLIC 2009 protocol chemotherapy with refractory disease at the end of the induction phase, and finally, a haploidentical bone marrow transplant, which was successful. **Discussion.** Hypercalcemia of malignancy is one of the endocrinological oncological emergencies with a low incidence, which is more frequent in the adult population. So, it is not the first diagnostic impression to be considered in pediatrics, leading to delays in aetiological diagnosis and prognosis. **Conclusion.** Hypercalcaemia accompanied by diffuse osteolytic lesions may be the first and only manifestation in the pediatric population with a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia. Recognizing it will lead to the timely initiation of treatment, with an impact on survival.

Keywords:

Hipercalcemia; Case Reports; Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Bone Marrow; Hematologic Neoplasms.

RESUMO

Introdução. A leucemia é o principal tipo de câncer infantil, com uma taxa de incidência de 5.5 por 100,000 crianças em 2022. A hipercalcemia maligna é uma das suas manifestações paraneoplásicas graves e raras (incidência global de 0.4 – 1.3%) na população pediátrica. **Objetivo.** Apresentar um caso de leucemia linfoblástica aguda que teve início com hipercalcemia severa. **Descrição do caso.** Trata-se de uma criança pré-escolar do sexo feminino, de 3 anos, que apresentou um quadro clínico caracterizado por dores ósseas e limitação funcional. Os hemogramas iniciais não mostraram alterações nas linhas celulares, e as radiografias evidenciaram osteopenia generalizada, acompanhada de hipercalcemia severa, com paratormônio

inibido e hipercalcúria secundaria. O manejo incluiu hidratação endovenosa, diurético, esteroide e ácido zoledrónico. Da mesma forma, a paciente apresentou desequilíbrios eletrolíticos que exigiram reposição de potássio e fósforo, com resposta adequada. Foram realizados estudos de medula óssea, confirmando o diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Ela recebeu quimioterapia seguindo o protocolo ALLIC 2009, mas apresentou doença refratária ao final da fase de indução, e, por fim, foi submetida a um transplante haploidêntico de medula, que foi bem-sucedido. **Discussão.** A hipercalcemia maligna é uma das urgências oncológicas endocrinológicas com baixa incidência, sendo mais comum na população adulta. Por isso, não é a primeira impressão diagnóstica a ser considerada em pediatria, o que pode resultar em atrasos no diagnóstico etiológico e no prognóstico da condição. **Conclusão.** A hipercalcemia acompanhada de lesões osteolíticas difusas pode ser a primeira e única manifestação na população infantil com diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. O reconhecimento precoce permitirá o início oportuno do tratamento, impactando positivamente na sobrevida.

Palavras-chave:

Hipercalcemia; Relatos de Casos; Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras; Medula Óssea; Neoplasias Hematológicas.

Introducción

La hipercalcemia maligna (HM) se define como una elevación marcada de los niveles séricos de calcio, que es secundaria a una liberación de péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) o 1.25 vitamina D, así como también por una invasión metastásica de células tumorales en el tejido óseo (1). Este péptido presenta una similitud en los primeros 13 aminoácidos con la paratohormona (PTH), razón por la cual puede actuar sobre los receptores de esta hormona, estimulando la resorción ósea, la excreción de fosfato y la reabsorción ósea en los túbulos renales, promoviendo así la hipercalcemia (2). Esta manifestación es común en la población adulta, en la cual se presenta en alrededor del 20 al 30% de los pacientes oncológicos, siendo el mieloma múltiple el tipo de cáncer con la incidencia más alta, cercana al 7.5 - 10.2% (1).

La sintomatología asociada a la hipercalcemia se ha descrito como inespecífica. Puede manifestarse como un cuadro clínico leve acompañado de vómito, náuseas, dolor óseo y fiebre; hasta un espectro de mayor gravedad con acidosis, coma, deshidratación severa, insuficiencia renal, hipertensión arterial grave y arritmias cardíacas, requiriendo un monitoreo continuo idealmente en unidad de cuidados intermedios o intensivos (3).

En la población pediátrica, la HM se asocia principalmente a tumores sólidos como el sarcoma de Ewing, neuroblastoma, rabdomiosarcoma y linfoma no Hodgkin. Es importante tener presente que la leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa el cáncer infantil más común en aproximadamente el 28 - 30%, con un pico de incidencia mayor entre los 3 y 5 años, escenario donde la HM es considerada como una manifestación de tipo paraneoplásico poco frecuente, reportada principalmente en grupos de mayor edad y sin blastos circulantes en sangre periférica, con una incidencia alrededor del 0.4 y 1.3% (4).

Hay estudios reportados sobre la asociación de la manifestación clínica de hipercalcemia en pacientes pediátricos vinculada con unas alteraciones genéticas como la translocación t (17;19) (q22;p13) (5), así como una asociación a fenotipo B y recuento inicial de glóbulos blancos < 20,000 (6). Sin embargo, no hay evidencia que demuestre que se correlaciona con un peor pronóstico o sobrevida, como si lo hace el diagnóstico e inicio tardío de quimioterapia, inmunoterapia o trasplante (7).

Descripción del caso

Paciente preescolar femenina de 3 años, sin antecedentes patológicos de importancia, con cuadro clínico de 2 meses de evolución que la madre asoció desencadenado por trauma leve, caracterizado por dolor en extremidades inferiores, progresivo y limitante, el cual requirió consultas en múltiples ocasiones a puestos de atención en salud donde no evidenciaron anormalidad e indicaron manejo de forma ambulatoria con analgésicos y antiinflamatorios. Fue valorada ambulatoriamente por el servicio de ortopedia, el cual solicitó radiografía de cadera. Sin embargo, ante la marcada limitación y cojera, con imposibilidad para la marcha, acudió al servicio de urgencias de una clínica pediátrica de tercer nivel en Bucaramanga, Colombia. Al examen físico de ingreso se describió ausencia de adenopatías y visceromegalias, arcos de movimiento de las articulaciones principales conservados, a la palpación profunda de extremidades sin manifestación de dolor ni deformidades, no se documentó cambios inflamatorios, lograba bipedestación con irritabilidad, pero con resistencia a la marcha.

En el servicio de urgencias de pediatría se tomaron laboratorios iniciales, en donde se obtuvo un hemograma sin alteración de las líneas celulares, y radiografías de cadera, fémur y rodillas con hallazgos de osteopenia difusa y heterogénea con múltiples imágenes radiolúcidas mal definidas, imagen sugestiva de fractura patológica en la metáfisis distal del fémur izquierdo, así, se concluye

el hallazgo de cambios radiológicos relacionados a mielopatía versus cambios de histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) las cuales pueden visualizar en las Figuras 1, 2 y 3, (pertenecientes al paciente). En el manejo multidisciplinario, junto con ortopedia infantil, se consideró que se trataba de compromiso por enfermedad metabólica ósea, más que traumática, por lo que se tomaron laboratorios complementarios documentándose hipercalcemia severa (16.8 mg/dL) y elevación de ácido úrico (6.85 mg/dL), datos que fueron confirmados por laboratorio; así mismo, con el acompañamiento de oncohematología pediátrica, quienes ante hipercalcemia severa deciden iniciar manejo con hiperhidratación calculada a 3,000 cc/m²/día, esteroide IV (hidrocortisona) a dosis altas de 10 mg/kg/día y diurético de asa (furosemida) calculado a 1 mg/kg/dosis. Fue trasladada a Unidad de Cuidado Intermedio Pediátrico para vigilancia metabólica, donde requirió administración de ácido zoledrónico a dosis de 0.025 mg/kg, con la que progresivamente, logró disminución de niveles de calcio hasta rangos de normalidad.



Figura 1. Radiografía de cadera, proyección AP con hallazgos de osteopenia difusa con múltiples imágenes radiolúcidas mal definidas distribuidas difusamente en las estructuras óseas visualizadas.

Fuente: elaborado por los autores.

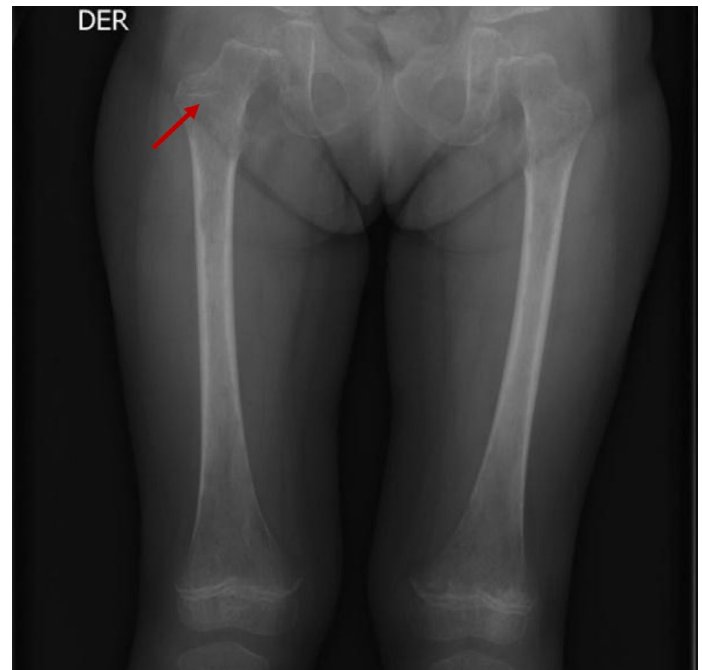


Figura 2. Radiografía de huesos largos (fémur), con hallazgos de alteración difusa y heterogénea de las estructuras óseas visualizadas con áreas radiolúcidas de apariencia parcheada que predominan en las metáfisis de los fémures.

Fuente: elaborado por los autores.



Figura 3. Radiografía de rodilla izquierda, proyección lateral con irregularidad cortical en la metáfisis distal del fémur izquierdo.

Fuente: elaborado por los autores.

Dentro del grupo de manejo, se consideró fundamental el concepto por endocrinología pediátrica, quien, ante el contexto clínico y paraclínico de la paciente, consideró que la hipercalcemia era explicada por una PTH inhibida, llamándoles la atención el descenso severo de calcio y fósforo con la respectiva corrección, comportamiento que sugirió el de un hueso hambriento, por lo que indicaron suplencia de calcio y calcitriol, así como continuar la búsqueda de una enfermedad paraneoplásica o granulomatosa. Por lo anterior fue sometida a toma de biopsia ósea y aspirado de médula ósea, con lo cual se confirmó mediante resultados de patología el diagnóstico de LLA de precursores B, lo que ameritó el inicio de quimioterapia con el protocolo ALLIC 2009, siendo refractaria al final de la fase de inducción, se clasificó como enfermedad de alto riesgo, lo que requirió trasplante haploidentico de médula ósea exitoso, logrando remisión de enfermedad oncológica padecida, actualmente con más de 20 meses libre de recaída.

Discusión

La LLA es una proliferación maligna de células linfoides, las cuales se quedan en una etapa temprana de diferenciación e invaden la médula ósea, la sangre y sitios extramedulares. Es considerada la enfermedad maligna más común en la infancia, con un pico de incidencia entre los 2 a 5 años, siendo más común en niños que en niñas (5). El Observatorio Global de Cáncer (GLOBOCAN) estimó en 2022 para Colombia una tasa de incidencia (TI) ajustada de cáncer infantil de 14.0 casos nuevos por 100,000 menores, donde la leucemia fue el tipo de cáncer más frecuente (TI ajustada de 5.5 por 100,000 menores) (8); según el *International Incidence of Childhood Cancer* (IICC) para Colombia la TI estandarizada por edad (x106 año/persona) del 2019 al 2020 fue de 40.2 y 8.2 para la leucemia linfocítica y mielocítica aguda, respectivamente (9). Se sospecha por la presencia de síntomas y signos clínicos característicos, donde destacan la hepatomegalia, linfadenopatía, dolor muscular, fiebre, pérdida de peso y alteración de las líneas celulares roja, blanca y plaquetaria.

El tratamiento se basa en protocolos establecidos a nivel mundial que constan de fases descritas, desde la inducción hasta el mantenimiento, junto a terapia profiláctica o terapéutica para infiltración leucémica a sistema nervioso central (SNC), lo cual ha mostrado una mejora constante en la supervivencia de los niños y adolescentes que padecen esta enfermedad (10,11).

Durante los últimos años, se ha logrado un descenso en la tasa de mortalidad con alto porcentaje de supervivencia mayor al 65% en países en vía de desarrollo, y mayor al 80% en países desarrollados en LLA infantil, esto basado en los avances que se han hecho en regímenes de quimioterapia e inmunoterapia, donde también muchos otros indicadores

(moleculares y ambientales) han marcado la pauta en la respuesta favorable o no al tratamiento (12).

Dentro de su amplio espectro de manifestaciones clínicas como debut, la hipercalcemia maligna (HM) representa la urgencia oncológica endocrinológica más frecuente, pero con una incidencia global muy baja del 0.4 – 1.3% en la población pediátrica (6). Los pocos casos reportados en la literatura se describen en asociación con tumores sólidos y, en raras ocasiones, a LLA o leucemia mielocítica crónica (LMC).

El hemograma de la mayoría de estos pacientes es normal, con una presentación atípica o de características inespecíficas, similar a lo ocurrido en el caso de nuestra paciente, donde primaron más los síntomas de osteomiasias y limitación para la marcha. La hipercalcemia en este escenario es explicada por la infiltración y destrucción de la médula ósea por células leucémicas, involucrando la secreción de factores humorales como la PTHrP, el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y beta, el factor de crecimiento transformante beta, las interleucinas 1 y 6, así como vitamina D (3), que se acompañó de una paratohormona inhibida e hipercalcemia secundaria.

Lo primordial al hacer el reconocimiento de la HM inducida por neoplasias malignas, es dirigir el manejo para lograr la reducción de los niveles séricos de calcio y tratar la enfermedad primaria. Dentro de los principios para lograr la reducción del calcio, se incluyen la hiperhidratación, forzar diuresis mediante diuréticos, la combinación de calcitonina y bifosfonatos con su potencial de reducir niveles más rápido, buscando evitar la hipocalcemia de rebote, el uso de ácido zoledrónico ha cobrado cada vez más protagonismo. Solo en casos en los cuales no se logre una respuesta a la terapia farmacológica y la condición clínica de la paciente se haga crítica, se podría optar por diálisis transitorias (3). En este caso, la paciente respondió positivamente al tratamiento instaurado, incluido el esteroide IV, sin uso de calcitonina y bifosfonatos, logrando un descenso del calcio semiautomatizado de 16.8 mg/dL a 9.4 mg/dL al quinto día de manejo.

El último estudio publicado sobre la hipercalcemia maligna en Colombia fue en el 2022, pero dirigido a población adulta, en este se concluye que aún faltan estudios que permitan tener más conocimiento sobre los factores relacionados a su presentación, y especialmente casos reportados en población pediátrica que son mucho más inusuales (13).

La invitación es a prestar más atención a la persistencia de síntomas y a su tiempo de evolución, especialmente aquellos casos en los cuales no se evidencia mejoría y se encuentre aparentemente todos los estudios dentro de normalidad, probablemente el haber hecho una búsqueda

más exhaustiva de forma más temprana y oportuna hubiera llevado a un estudio de enfermedad linfoproliferativa más pronto que permitiera confirmar el correcto diagnóstico, y lograr evitar, incluso, la aparición de fracturas patológicas y sus complicaciones derivadas.

En el abordaje del paciente oncológico es fundamental resaltar la importancia del trabajo en equipo, sobre todo cuando el grupo tratante se expone a contextos clínicos complejos, donde la visión desde las distintas disciplinas ayuda a orientar y establecer un mejor diagnóstico. Para el caso en mención, el equipo interdisciplinario conformado por especialistas en el área de pediatría, oncohematología pediátrica, endocrinología pediátrica y ortopedia infantil, fueron fundamentales. Sin dejar de lado el acompañamiento que realizan tanto al paciente como a su familia el grupo de terapias integrales, trabajo social y psicología, que comprendiendo la forma en que el cáncer afecta todas las dimensiones de un individuo y su núcleo, acompañan y ayudan a tener una mejor comprensión del diagnóstico y la enfermedad, así como en su proceso de tratamiento y recuperación, ayudando a fortalecer redes de apoyo, dado que en este caso se trataba de una familia reconstituida y de padres separados.

Todo lo expuesto anteriormente resalta la importancia de poner en conocimiento científico el caso de nuestra paciente, donde se expone una presentación que no es común y que podría confundirse con otras patologías, teniendo presente la diversidad de presentación clínica que puede incluir, siendo un escenario aún con muchas barreras al que debemos continuar incansablemente por superar.

Conclusiones

La hipercalcemia por sí sola o en combinación con lesiones osteolíticas puede ser la principal manifestación clínica en debut de una LLA en la población pediátrica. A pesar de ser poco frecuente, es necesario sensibilizarnos con esta presentación, especialmente en etapas muy tempranas de la enfermedad, donde, incluso, el hemograma podría tener un comportamiento normal llevando a diagnósticos equivocados o retrasados que impactan en el pronóstico y la sobrevida de los pacientes.

Agradecimientos

Al servicio de hemato oncología pediátrica de la Clínica San Luis.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación

Para la realización de este estudio no existió ningún tipo de financiación externa a los autores.

Consideraciones éticas

Se declara que para esta publicación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales. Además, se han seguido los protocolos estipulados para la publicación de datos de pacientes; bajo previa autorización y con el consentimiento informado del cuidador responsable, garantizando así la privacidad y confidencialidad de la identidad, y el tratamiento de datos personales. Contando con el aval del comité de ética de la institución para su realización y publicación.

Referencias

1. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. *N Am J Med Sci* [Internet]. 2015;7(11):483-93. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26713296/>
2. Feldenzer KL, Sarno J. Hypercalcemia of Malignancy. *J Adv Pract Oncol* [Internet]. 2018;9(5):496-504. Recuperado a partir de: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6505545/>
3. Chen M, Ni J, Lu X. Hypercalcemia and Osteolytic Lesions as Presenting Symptoms of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: Case Report and Literature Review. *Front Pediatr* [Internet]. 2022;10:923297. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.923297>
4. Trehan A, Cheetham T, Bailey S. Hypercalcemia in acute lymphoblastic leukemia: an overview. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2009;31(6):424-427. doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181a1c12b>
5. Puckett Y, Chan O. Acute Lymphocytic Leukemia. *StatPearls* [Internet]. 2023. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149/>
6. Bota M, Popa G, Neaga A, Gocan H, Blag CL. Acute Lymphoblastic Leukemia with Malignant Hypercalcemia: A Case Report. *Am J Case Rep* [Internet]. 2019;20:402-405. doi: <https://doi.org/10.12659/AJCR.914303>
7. Khaled SK, Thomas SH, Forman SJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2012;24(2):182-190. doi: <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32834f5c41>
8. Global Cancer Observatory [Internet]. Francia:GCO;2024. Recuperado a partir de: <https://gco.iarc.fr/en>

9. Ramírez O. Repositorio publicaciones VIGICÁNCER. Actualización de Resultados Cohorte 2017-2021. Pohema [Internet]. 2022. Recuperado a partir de: <https://pohema.org/repositorio-publicaciones-vigicancer/#2023>
10. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet [Internet]. 2020;395(10230):1146-1162. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33018-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33018-1)
11. Ministerio de Salud y Protección Social. Actualización de la Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. Versión N°2. Actualización parcial 2022 [Internet]. Bogotá:Minsalud;2022. Recuperado a partir de: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/actualizacion-gpc-deteccion-leucemia-linfoide-aguda-ninos-ninas-adolescentes-v2-2022.pdf>
12. Hein D, Borkhardt A, Fischer U. Insights into the prenatal origin of childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer Metastasis Rev [Internet]. 2020;39(1):161-171. doi: <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09841-1>
13. Rojas-Garzón LA, Olivera-Monroy LR, Barón-Álvarez RA, Sarmiento-Burbano WA, Trejos-Naranjo JA. Hipercalcemia maligna en un centro de referencia nacional: Un análisis retrospectivo. Acta Med Col [Internet]. 2022;47(4). doi: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2555>