

Sesión anatomoclínica

Dra. Sandra Nieto Martínez,* Dra. Beatriz de León Bojorge**

Historia clínica

Niña de 11 años. Inició su padecimiento con dolor e inflamación en rodilla izquierda y eritema facial intermitente. Un médico diagnosticó infección de vías respiratorias altas. Dos días después tenía insomnio y parestesias del miembro pélvico izquierdo con incoordinación de movimientos de esa extremidad, causante de marcha claudicante. Dos semanas más tarde tuvo fiebre de 39°C, alteraciones en la conducta, irritabilidad, alteración del estado de conciencia con períodos alternos de lucidez, alucinaciones y agitación psicomotriz.

Examen físico a su ingreso al Instituto Nacional de Pediatría: se observaron petequias en la región anterior de tórax y en las extremidades, así como lesiones vasculares en las plantas de los pies donde había coloración eritematosa violácea. La niña presentaba agitación psicomotriz alternando con períodos de somnolencia. Pupilas isocóricas, con reflejos normales; fondo de ojo normal. Abdomen normal. Fuerza muscular en extremidades superiores 4/5 (no vence gravedad), (reflejos de estiramiento miotático) REM+++.

Extremidades inferiores con fuerza muscular de 3/5 REM+++.

Babinski positivo bilateral. No había afectación de esfínteres. Pares craneales normales.

Laboratorio y gabinete. Biometría hemática: Hb 15 g/dL; Hto. 43%, leucocitos 82,300mm³; eosinófilos 86%; linfocitos 7%; mielocitos 2%; metamielocitos 2%; bandas 3%; plaquetas 110,000 mm³. Una punción lumbar mostró el líquido cefalorraquídeo (LCR) de aspecto sanguinolento; al centrifugar tenía aspecto de agua de roca; células 5, eritrocitos 10/campo; crenocitos 100%; glucosa 91; proteínas 23.3. Citoquímico: eosinófilos, 73%; linfocitos 8%, segmentados 19%. Glucosa sérica de 161, sodio 139 mEq, potasio 4 mEq, cloro 108 mEq, calcio 9.2.

* Médico Adscrito al Servicio de Hematología
 ** Médico Adscrito al Servicio de Patología
 Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dra. Sandra Nieto Martínez. Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C, Insurgentes Cuicuilco, CP 04530, México, D.F.
 Recibido: febrero, 2003. Aceptado: abril, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Tomografía axial computarizada de cráneo. Datos que sugieren edema cerebral incipiente.

Electroencefalograma obtenido durante la vigilia. Se observa actividad de base lenta tipo delta-theta en forma generalizada, asimétrica y asincrónica; trenes de ondas lentas agrupadas en brotes que predominan en las regiones frontales. No se observaron fenómenos irritativos. Se interpretó como encefalopatía generalizada de predominio frontal.

Se realizó biopsia de músculo cuádriceps y aspirado de médula ósea.

Histología

La biopsia de músculo estriado de la región del cuádriceps no mostró alteraciones histológicas con microscopía de luz, ni con las técnicas de histoquímica y de microscopía electrónica (Fig.1).

El aspirado de médula ósea fue hiper celular con eosinofilia elevada (87%) en todos los estadios de maduración y con asincronía en la maduración núcleo/citoplasma. Se observaron blastos en un 7%.

CARIOTIPO de médula ósea: bandas G teñidas con Giemsa (bandeo GTG); se observaron 20 metafases que presentaron un complemento cromosómico femenino 46 XX normal.

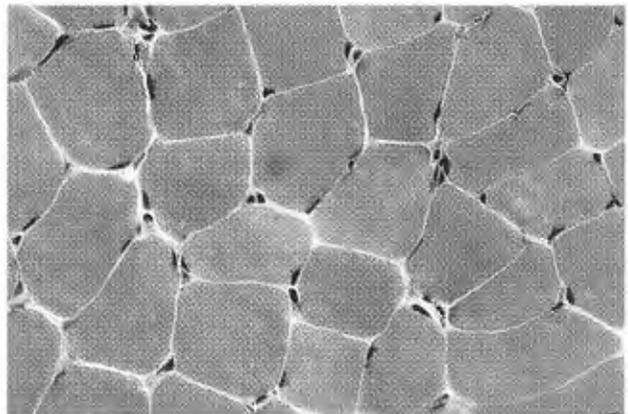


Figura 1. Fotografía microscópica de músculo estriado de la región del cuádriceps histológicamente normal. No se observa proceso inflamatorio, ni eosinofilia. (Hematoxilina y eosina)

Curso clínico

A los 23 días de su ingreso al INP, presentó varicela que evolucionó favorablemente. Apareció incontinencia de esfínteres. No podía caminar. ROT (reflejos osteotendino-

sos) aumentados. Babinski positivo bilateral. Persistía la eosinofilia en sangre periférica. Los aspirados de médula ósea mostraron eosinofilia elevada, con alteraciones morfológicas: eosinófilos grandes, hipogranulares, anomalías en la maduración nuclear tales como hipolobulación o hiperlobulación, algunos con anomalía de Pelger, citoplasma vacuolado. Se observó en el citoplasma una mezcla de gránulos eosinofílicos y basofílicos, éstos últimos grandes e irregulares. En el frotis de sangre periférica se observaron las mismas alteraciones en los eosinófilos, (Figs. 2 y 3). Presencia de blastos de hasta un 18%, pequeños, escaso citoplasma; relación núcleo/citoplasma 7:1; núcleo redondo con bordes bien definidos y presencia de 1-2 nucléolos pequeños; cromatina fina.

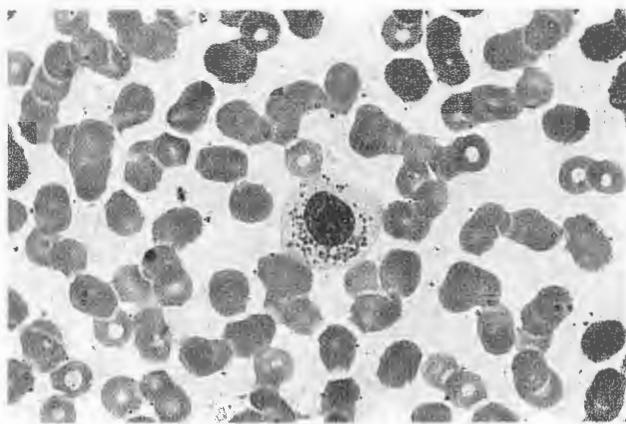


Figura 2. Frotis de sangre periférica que muestra un eosinófilo hipolobulado, hipogranular. (Wright, 1000 X)

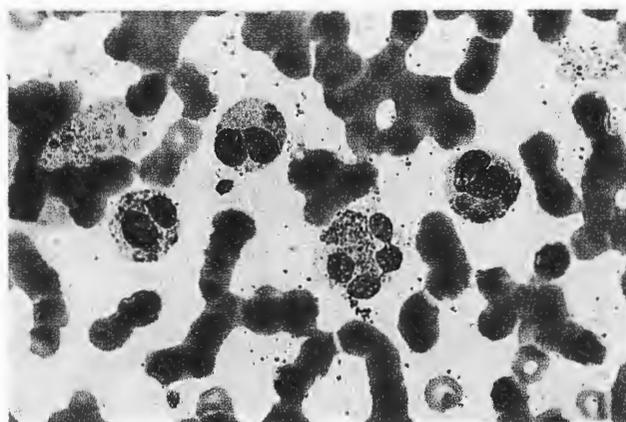


Figura 3. Frotis de sangre periférica. Se aprecia un eosinófilo hiperlobulado, hipogranular y con citoplasma vacuolado. El resto son eosinófilos con anomalía de Pelger y en su citoplasma se observa una mezcla de gránulos eosinofílicos y basofílicos. (Wright 1000 X)

Unos tres meses después de iniciar sus manifestaciones clínicas, tuvo neumonía intersticial, insuficiencia cardiaca, edema agudo pulmonar mixto; clonus inagotable, hepatomegalia 2-1-1 cm bajo el borde costal, esplenomegalia acentuada. Biometría hemática: Hb 8.7 g/dL; leucocitos 32,000mm³; neutrófilos totales de 2632; eosinófilos 63%; blastos 5%; plaquetas 48,000 mm³. Frotis de sangre periférica. Serie roja: hipocromia ++, poiquilocitosis +, microcitosis +. Serie blanca: eosinófilos 19%, linfocitos 50% de los cuales 28% son atípicos; neutrófilos polisegmentados 20%, vacuolados y con granulaciones tóxicas ++++; blastos 11%. Plaquetas disminuídas ++. Aspirado de médula ósea: blastos tipo L1 (FAB) 90% (Fig. 4).

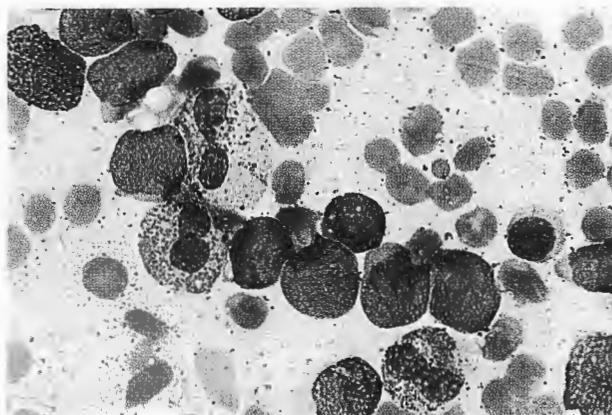


Figura 4. Aspirado de médula ósea. Se observan eosinófilos hipogranulares, con asincronía en la maduración núcleo/citoplasma, así como la presencia de blastos. (Wright 1000 X).

Inmunofenotipo

Se realizó citometría de flujo en muestra de médula ósea; que mostró: CD10-, CD2-, CD5+, CD7+, CD19-, CD22+, CD41-

Diagnóstico

Leucemia aguda linfoblástica L1 de células "T"

Evolución

Cuando se estabilizó clínicamente, se inició quimioterapia de inducción a la remisión ocho días después con: vincristina, adriamicina, ciclofosfamida, L-asparaginasa, prednisona; quimioterapia intratecal con metotrexate e hidrocortisona. La búsqueda de blastos en LCR fue negativa. Citoquímico: agua de roca, sin película, cero células. Dos meses después había remisión completa; hasta ese momento la dosis acumulada de adriamicina era de 150mg/

m²SC/dosis total. Un ecocardiograma mostró una fracción de eyección (FE) ventricular de 75% y la fracción de acortamiento (FA) de 37%. Recibió tratamiento de consolidación con ciclos de metotrexate, ciclofosfamida y arabinósido de citosina, VM26-ARA-C, CAP, TAAP, BCA, TAAP, BCV; pseudoreinducción con VCR, ADR, PDN, L-asparaginasa. Quimioterapia intratecal con triple droga (metotrexate, hidrocortisona, Ara-C).

Permaneció en remisión completa (RCC) por 18 meses. Durante este lapso, la paciente presentó dos complicaciones: 1) Neumonía basal derecha a los 11 meses de RCC. 2) Derrame pericárdico a los 11 meses de RCC; un ecocardiograma mostró el corazón estructuralmente sano; tenía dilatación auricular derecha. Derrame pericárdico de 300 cc; cardiomegalia G I/V con trabajo pulmonar normal. Electrocardiograma. Ritmo sinusal; ÅQRS, +90°. 3) Nuevo episodio de derrame pericárdico a los 16 meses de RCC.

Clínicamente se observó el precordio quieto, sin frémito. Los ruidos cardiacos eran rítmicos, de buena intensidad; soplo holosistólico grado II/VI. FC 112'. Sin plétora yugular. Otro ecocardiograma mostró dilatación de aurícula derecha, ligera insuficiencia tricuspídea; ligera a moderada insuficiencia mitral. La presión sistólica arterial calculada por intervalos sistólicos era de 30mmHg; FE de 79%; FA 41%. Había separación de las hojas pericárdicas de 9 mm, por derrame de 190cc. No se observó movimiento septal paradójico. 4) Pancreatitis secundaria a L-asparaginasa a los 17 meses de RCC. 5) A los 18 meses de RCC presentó un nuevo episodio de pancreatitis, con evolución desfavorable. La paciente falleció. Se realizó estudio de necropsia.

Hallazgos y comentario anatomopatológicos

El cadáver mostró, alopecia y palidez generalizada. El estudio histopatológico de los diferentes órganos, no mostró datos de leucemia linfoblástica residual, ni de eosinofilia tisular. La médula ósea presentaba hipocelularidad moderada, sin infiltración leucémica.

Dos datos llamaron la atención desde la disección macroscópica, que se corroboraron con microscopía de luz. Uno era la gran cardiomegalia global (230g vs 122g) con extensa fibrosis miocárdica ventricular bilateral, de predominio izquierdo, acompañada de fibrosis endocárdica (Fig. 5 y 6). Estas alteraciones corresponden a una cardiomiopatía grave, sin trombos en los vasos coronarios; se relaciona con la sintomatología cardíaca de la paciente en quien se

sospechó, como probable etiología, una intoxicación por antracíclicos¹⁰⁻¹³. Estos datos son congruentes con alteraciones que se han descrito en la intoxicación por antraciclina; también corresponden con el tiempo de aplicación de la quimioterapia, y su suspensión posterior, ya que solamente hay fibrosis, sin necrosis ni proceso inflamatorio inicial. No parece estar relacionada con la eosinofilia que había al principio de su sintomatología, ya que la alteración cardíaca se inició un año después y no se hallaron eosinófilos ni otro proceso inflamatorio en el corazón.

El otro hallazgo estaba en el páncreas, que mostraba necrosis extensa del parénquima y del tejido adiposo circundante (esteatonecrosis), extensa inflamación aguda (Fig.

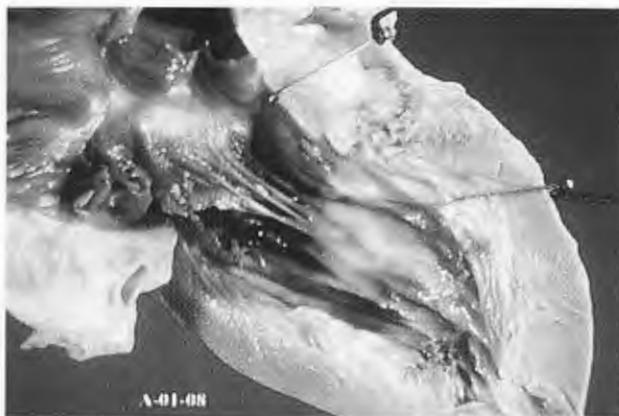


Figura 5. Fotografía macroscópica del corazón abierto por las cavidades izquierdas, que muestra la pared libre del ventrículo con extensa fibrosis del miocardio, correspondiente a las áreas blanquecinas y engrosamiento difuso por fibrosis del endocardio. La válvula mitral y la válvula aórtica no muestran alteraciones.

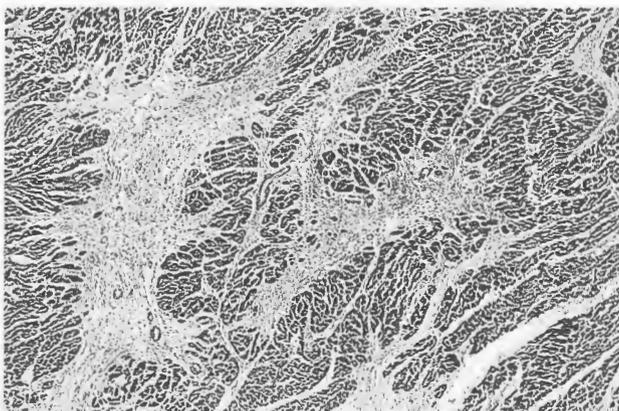


Figura 6. Fotografía microscópica con la tinción de Masson que muestra miocardio de color rojo y fibrosis irregular, de color azul, sin inflamación.

7), peripancreatitis y ascitis de 200 mL. Esta lesión se sospechó clínicamente al final de su evolución y también puede relacionarse con la quimioterapia, con L-asparaginasa y corticoesteroides¹⁴.



Figura 7. Fotografía macroscópica del páncreas por la superficie de corte que muestra extensa necrosis y hemorragia.

Se encontraron otras dos alteraciones microscópicas posiblemente relacionadas también con la quimioterapia. Una de ellas corresponde a desmielinización focal de sustancia blanca con leve gliosis (Fig. 8). Otra es una fibrosis portal (Fig. 9) y de las venas centrales en el hígado, relacionada posiblemente con la administración de metotrexate^{15,16}, además de la esteatosis hepática.

Otra complicación que también influyó en el deceso, fue una extensa hemorragia pulmonar multifocal, con predominio en el lóbulo superior izquierdo; además, edema pulmonar agudo, secundario a la cardiomiopatía. También llamó la aten-



Figura 8. Fotografía microscópica de sustancia blanca cortical con zonas desmielinizadas, en donde además se observa gliosis reactiva (tinción de Masson).

ción la presencia de macrófagos con hemosiderina en los alvéolos, lo que se correlaciona con los cuadros de insuficiencia cardíaca que presentó la paciente durante su evolución, debidos a la cardiomiopatía.

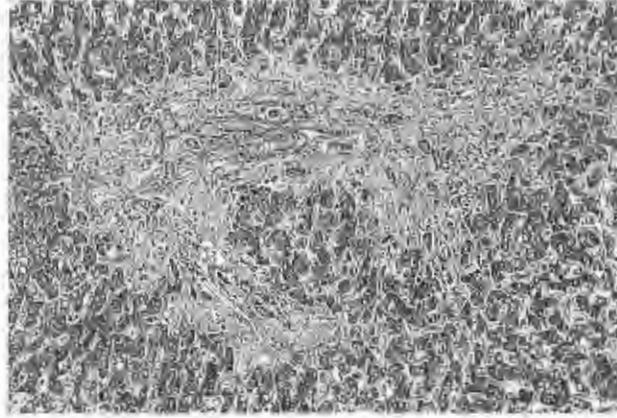


Figura 9. Fotografía microscópica del hígado con tinción de Masson que muestra el espacio porta ensanchado por fibrosis con puentes que lobulan focalmente al parénquima.

Diagnósticos anatomopatológicos

1. Leucemia linfoblástica aguda L1 (Células T) con quimioterapia múltiple (18 meses), en remisión total.

- Médula ósea hipocelular, negativa para neoplasia.

2.-Pancreatitis aguda extensa con esteatonecrosis, hemorragia y peripancreatitis.

- Ascitis (200 ml).

3. Cardiomiopatía grave con fibrosis miocárdica ventricular extensa, de predominio izquierdo; fibrosis endocárdica acentuada y extensa.

- Cardiomegalia global (230 g vs 122 g) con dilatación acentuada de aurícula derecha.

- Edema pulmonar agudo con hemorragia antigua.

- Hepatomegalia congestiva (1380 g vs 122 g).

- Esplenomegalia congestiva (150g vs 87g).

4. Desmielinización focal de sustancia blanca con leve gliosis.

5. Hepatopatía crónica con fibrosis portal y de la íntima de las venas centrales.

6.-Hemorragia pulmonar extensa en lóbulo izquierdo y multifocal en el derecho.

Comentario clínico

La asociación de leucemia aguda, usualmente linfoblástica, con marcada eosinofilia, ha atraído fuertemente la atención, desde los informes de Spitzer y Garson en 1973^{1,2}. Esta

asociación es interesante por dos razones: Primera. La clasificación correcta del tipo de leucemia puede ser difícil o confusa debido a la presencia de eosinofilia, especialmente si los eosinófilos presentan anomalías morfológicas como en esta paciente ^{1-3,6,7,20}. Segunda. Debido a que la eosinofilia frecuentemente se asocia a leucemias linfoides, se ha considerado que las células malignas pueden tener un papel directo en el mecanismo de la eosinopoyesis.¹

La paciente presentó manifestaciones clínicas múltiples en el sistema nervioso central, muscular y cutáneo desde que se inició su sintomatología; tres meses más tarde tuvo afectación cardiovascular y pulmonar, y se hizo evidente un cuadro clínico y morfológico de leucemia aguda linfoblástica L1 con inmunofenotipo de estirpe "T" ^{1,3,19,22}. Sin embargo, este diagnóstico no fue fácil; se pensó inicialmente en un síndrome hipereosinofílico, que se descartó tomando en consideración los criterios de Chusid y cols. a saber: 1) eosinofilia persistente de 1500 eosinófilos/mm³ por más de seis meses o muerte antes de este tiempo, con signos y síntomas de enfermedad hipereosinofílica; 2) ausencia de otras causas de eosinofilia, como alergias, parásitos, etc.; 3) evidencia de afectación de órganos y sistemas ^{3,4}.

La clasificación del síndrome hipereosinofílico idiopático es motivo de controversia, pues algunos investigadores consideran que este síndrome es una forma de leucemia, mientras otros dudan que sea una proliferación neoplásica.

Algunos han dividido el síndrome hipereosinofílico en una fase benigna y una acelerada. La fase benigna se ve en pacientes con cuenta de eosinófilos superior a 1500/uL, que son bajos y no requieren terapia específica o responden a la prednisona. El segundo grupo, la fase acelerada, se divide en dos subgrupos. En el primero los pacientes tienden a mostrar anomalías de otras series celulares e hiperplasia generalizada en la médula ósea; no responden a la terapia esteroidea, tienen alteraciones bioquímicas, citogenéticas, etc., sugerentes de corresponder a un desorden mieloproliferativo. Estos pacientes requieren terapia citotóxica para controlar su enfermedad. El segundo subgrupo, es el de pacientes que no responden a la quimioterapia citotóxica; se caracteriza por elevada frecuencia de mielofibrosis, mieloblastos y progranulocitos en la médula ósea y en la sangre periférica, trombocitopenia y disminución de megacariocitos. La fase acelerada parece ser la verdadera continuación de la enfermedad ³. Histopatológicamente se caracteriza por infiltración difusa de eosinófilos; en ocasiones puede formar microabscesos o trombos en los

vasos de pequeño calibre. La afectación cardíaca se caracteriza por lesión endomiocárdica, con una primera fase de necrosis, seguida de trombosis y posteriormente fibrosis. En la fisiopatología intervienen las proteínas granulares de los eosinófilos, como la peroxidasa eosinofílica, proteína básica mayor, proteína catiónica eosinofílica y neurotoxina derivada de los eosinófilos, las cuales, mediante un efecto local, favorecen la trombosis, el daño endotelial y endomiocárdico ²³.

Se han descrito casos de síndrome hipereosinofílico idiopático que evolucionan a leucemia aguda linfoblástica o mieloblástica. La mayoría de las leucemias linfoblásticas diagnosticadas a raíz de cuadros de hipereosinofilia, son de fenotipo "T". En este caso la eosinofilia es de tipo reactivo, debido a la secreción de interleucinas por los linfoblastos leucémicos, ya que las interleucinas (IL) 3 y 5 estimulan la eosinopoyesis ^{1,2,5,7-9}. La hipereosinofilia en la leucemia aguda linfoblástica, puede causar daño tisular, particularmente cardíaco, que puede ser fatal ⁷.

Si a lo anterior, se añade que se trató de una niña de 11 años de edad, que recibió adriamicina (dosis acumulada de 240mg/m²SC), y esteroides, se explican la sintomatología y el daño cardíaco. Las antraciclinas pueden inducir cambios bioquímicos y serios daños celulares. Esos cambios pueden deberse a: 1) conversión de doxorubicina a un metabolito tóxico; 2) interacción con la membrana celular; 3) liberación de sustancias vasoactivas; 4) cambios en la proteína contráctil; 5) generación de radicales de oxígeno reactivos y 6) alteraciones inmunológicas¹⁰.

La fisiopatología exacta de la cardiomiopatía inducida por antraciclinas es incierta, pero la disfunción mitocondrial es un indicador temprano de la apoptosis (muerte celular programada) inducida por doxorubicina ¹⁷. Una teoría de por qué el daño miocárdico puede permanecer asintomático por largo tiempo es que la reserva fisiológica y la respuesta compensadora son capaces de mantener la función cardíaca normal hasta determinado umbral, cuando aparece daño estructural que puede ser reversible o irreversible. Las primeras manifestaciones de disfunción cardíaca aparecen con el ejercicio^{10,11}. El daño miocárdico subclínico debido al uso de antraciclinas ha retomado gran importancia en los últimos años, debido a que empiezan a aparecer pacientes con cardiomiopatía y disritmias cardíacas de comienzo tardío ^{12,25}. El sexo femenino y altas dosis acumulativas de doxorubicina causan depresión de la contractilidad ventricular^{12,13}. No se sabe por qué la doxorubicina afecta

la contractilidad ventricular más en pacientes femeninas. El mecanismo posible es la diferencia en el estrés oxidativo, expresión diferente del gen de resistencia a multidroga y composición corporal. La diferencia en la composición corporal entre niñas y niños influye en la toxicidad de la droga, debido a la alteración en el metabolismo o distribución de volumen de la doxorubicina. La doxorubicina no alcanza altas concentraciones en la grasa, y su eliminación está disminuida cuando hay aumento de la grasa corporal. En consecuencia, si las niñas tienen más grasa corporal que los niños con la misma área de superficie corporal, las dosis equivalentes de doxorubicina tendrán más altas concentraciones en las niñas por más tiempo, en tejido no adiposo (incluyendo el corazón).

La prednisona también incrementa el porcentaje de grasa corporal, con lo cual se incrementa el riesgo de efecto cardiotoxicidad de la doxorubicina¹³.

La paciente de este informe es un claro ejemplo de las manifestaciones clínicas de los efectos indeseables de la quimioterapia²¹, ya que presentó además de la cardiomiopatía, pancreatitis debida a la administración de L-asparaginasa^{14,21} y además desmielinización focal de la sustancia blanca, que se ha atribuido al uso de metotrexate, cuyo efecto puede aparecer meses o años después. No se sabe la razón por la que el metotrexate causa neurotoxicidad. Se ha sugerido un efecto directo del metotrexate sobre los axones, con desmielinización secundaria y un efecto tóxico directo de la droga sobre los astrocitos^{15,16,18}.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Catovsky D, Bernasconi C, Verdonck PJ, et al. The association of eosinophilia with lymphoblastic leukaemia or lymphoma: a study of seven patients. *Br J Haematol* 1980;45:523-34.
2. Spitzer G, Garson M. Lymphoblastic leukemia with marked eosinophilia: a report of two cases. *Blood* 1973;42:377-84
3. Flaum MA, Schooley RT, Fauci AS, et al. A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. I. Hematologic manifestations. *Blood* 1981;58:1012-20
4. Schooley RT, Flaum MA, Gralnick HR, et al. A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. II. Clinical manifestations. *Blood* 1981;58:1021-6
5. Urtasún JA, Izquierdo AY, Romera-Barroso B, y cols. Hipereosinofilia mantenida que precede al diagnóstico de una leucemia linfoblástica aguda. *Medic Clin* 2001;116:38-9
6. Le Beau MM, Larson RA, Bitter MA, et al. Association of an inversion of chromosome 16 with abnormal marrow eosinophils in acute myelomonocytic leukemia. *N Engl J Med* 1983;309:630-6
7. Bain BJ. Review. Eosinophilic leukaemias and the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 1996;95:2-9
8. Grimaldi JC, Meeker TC. The t(5;14) chromosomal translocation in a case of acute lymphocytic leukemia joins the interleukin-3 gene to the immunoglobulin heavy chain gene. *Blood* 1989;73:2081-5
9. Meeker TC, Hardy D, Willman Ch, et al. Activation of the interleukin-3 gene by chromosome translocation in acute lymphocytic leukemia with eosinophilia. *Blood* 1990;76:285-9
10. Bricker T, Green DM, D'Angio GJ. Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer. Wiley-Liss 1993. USA
11. Godoy LY, Fukushige J, Igarashi H, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with malignancies. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39:188-93
12. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *NEJM* 1991;324:808-15
13. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *NEJM* 1995;332:1738-44
14. Müller HJ, Boos J. Use of L-asparaginase in childhood ALL. *Critical Rev in Oncol/Hematol* 1998;28:97-113
15. Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate. *Cancer* 1978;41:36-51
16. Seidel H, Nygaard R, Haave I, et al. Magnetic resonance imaging and neurological evaluation after treatment with high-dose methotrexate for acute lymphocytic leukaemia in young children. *Acta Paediatr* 1996;85:450-3
17. Green PS, Leeuwenburgh C. Mitochondrial dysfunction is an early indicator of doxorubicin-induced apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 2002;1588:94-101
18. Winick NJ, Bowman WP, Kamen BA, et al. Unexpected acute neurologic toxicity in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *J National Cancer Institute* 1992;84:252-5.
19. Brito-Babapulle F. Clonal eosinophilic disorders and the hypereosinophilic syndrome. *Blood Rev* 1997;11:129-145.
20. Knuutila S, Alitalo R, Ruutu T. Power of the MAC (morphology-antibody-chromosomes) method in distinguishing reactive and clonal cells: report of a patient with acute lymphatic leukemia, eosinophilia, and t(5;14). *Genes Chromosomes Cancer* 1993;8:19-23.
21. Yasui I, Shimokawa T, Kasai M, et al. A case of ALL complicated with acute pancreatitis and pancreatic pseudocyst caused by L-asparaginase. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1993;20:149-52.
22. Blatt J, Proujansky R, Horn M, et al. Idiopathic hypereosinophilic syndrome terminating in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9:151-5.
23. Takai K, Sanada M. Hypereosinophilic syndrome evolving to acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 1991;54:231-9.
24. Silverman LB, Gelber RD, Kimball V, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001;97:1211-18.
25. Mortensen SA, Olsen HS, Baandrup U. Chronic anthracycline cardiotoxicity: haemodynamic and histopathological manifestations suggesting a restrictive endomyocardial disease. *Br Heart J* 1986;55:274-82.