

Artículo original

Características clínicas e inmunofenotípicas en un grupo de niños con leucemia aguda linfoblástica

Armando Quero-Hernández,* Reyna Estrada Correa,* Irais Pacheco Pérez,* Ulises Reyes Gómez,† Rubén M Álvarez Solís,§ Marcela Vargas Vallejo§

* Área de Oncología Pediátrica, Hospital General «Dr. Aurelio Valdivieso».

† Clínica de Especialidades Diana, Oaxaca.

§ Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital del Niño «Dr. Rodolfo Nieto Padrón», Tabasco.

Resumen

Introducción: La leucemia aguda linfoblástica es la principal neoplasia maligna en niños y es un trastorno heterogéneo, por su variada presentación clínica, morfológica, inmunofenotípica y citogenética. Los objetivos de este trabajo fueron evaluar la distribución y frecuencia de características inmunofenotípicas y clínicas en un grupo de pacientes pediátricos. **Material y métodos:** Se analizaron 110 pacientes de ambos géneros y menores de 15 años con diagnóstico inmunofenotípico de leucemia aguda linfoblástica. **Resultados:** La media de edad fue de 7.7 años, la media leucocitaria 56,100/mm³, el dolor óseo se presentó en el 75% de los casos y el grado de mayor infiltración se observó en células T. La frecuencia de LAL Pre-B común o CD10+ (II) fue del 92%, Pre-B CD10- (1.8%), células B (1.8%), células T (6.4%) y bifenotípica (2.7%) y aberrancias mieloides ocurrieron en mayor proporción en el grupo pre-B común. **Conclusión:** La manifestación clínica inicial en este grupo de estudio fue el dolor óseo; la edad media al diagnóstico fue mayor al promedio nacional, así como la presencia de hiperleucocitosis. De las diversas características inmunofenotípicas predominó el Pre-B común, que difiere a reportes previos.

Palabras clave: Leucemia aguda linfoblástica, inmunofenotipo.

Abstract

Introduction: The Acute Lymphoblastic Leukemia is the principle malignant neoplasia in children and it is a heterogeneous disorder, because of its clinical, morphological, immunophenotypic and cytogenetic characteristics. The objectives were to assess the distribution and frequency of immunophenotypic and clinical features in a group of pediatric patients. **Material and methods:** 110 patients were analyzed, both genders, and children under 15 years old with immunophenotypic diagnosis of Lymphoblastic Acute Leukemia. **Results:** The average age was of 7.7 years old, the average leukocyte count was of 56,100/mm³, bone pain was present in 75% of the cases and the highest degree of infiltration was observed in the T cells. The frequency of ALL Pre-B common or CD10+ was of 92%, Pre-B CD10- (1.8%), B cells (1.8%), T cells (6.4%) and biphenotypic (2.7%) and myeloid aberrancy occurred in greater proportion in group pre-B common. **Conclusion:** The initial clinical manifestation in this study group was bone pain; the mean age at diagnosis was higher than the national average, well as the presence of hyperleukocytosis. Immunophenotypic characteristics of the diverse pre-B predominated common, which differs from previous reports.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia, immunophenotype.

INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la principal neoplasia maligna en niños, con una frecuencia en nuestro país del 35 al 45% de todas las neoplasias malignas en pediatría y representa el 80% de todas las neoplasias hematológicas.^{1,2} La LAL es un trastorno heterogéneo, por su variada presentación clínica, características morfológicas, inmunofenotípicas y citogenéticas.

Durante mucho tiempo, los criterios morfológicos y citotímicos fueron la base para establecer el diagnóstico de LAL y la clasificación Franco-Americana-Británica (FAB) fue ampliamente aceptada. Hoy en día, la citometría de flujo es el método de elección para la identificación y

caracterización inmunofenotípica de las células leucémicas. Este método de estudio se basa fundamentalmente en el análisis del patrón de expresión antigénica intracelular y de la superficie linfocitaria, mediante el empleo de anticuerpos monoclonales, que reconocen moléculas de membrana asociada a linaje y permiten la subtipificación de leucemias que derivan de precursores de células B o de células T, y señala también la etapa de diferenciación y maduración en que ocurrió la transformación maligna, además de que permite, hasta en el 98% de los casos, la diferenciación entre los blastos linfoides y mieloides indiferenciados (M0 y M1).³⁻⁵

Sin embargo, aún no se cuenta con un sistema uniforme de clasificación inmunofenotípica de la leucemia aguda linfoblástica, pero sí hay lineamientos generales para definir

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/pediatricademexico>

los subtipos inmunológicos, y se sustenta en base a la expresión de los antígenos asociados al linaje y a las etapas de diferenciación. Y por este método, actualmente se clasifican a la LAL en precursores de células T y precursores de células B; este último grupo se subdivide en: ProB (BI), Pre-B o común (BII), B-transicional (BIII) y células B (BIV).^{6,7}

La frecuencia de distribución reportada por varios grupos de trabajo internacionales de los diferentes subtipos inmunológicos de LAL son: pre-B temprano 3%, Pre-B o común 60-65%, B-transicional 9%, células B 3% y células T 10%.^{5,7-9} La frecuencia encontrada en nuestro país, por Paredes y cols.¹⁰ en un estudio prospectivo de niños con LAL fue semejante a lo descrito en otras partes del mundo.

Los objetivos de este estudio fueron: evaluar las características inmunofenotípicas mediante citometría de flujo de la leucemia aguda linfoblástica en un grupo de pacientes pediátricos, y describir la frecuencia de distribución acorde a su linaje y analizar sus características clínicas al momento del diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo. Se estudiaron 110 pacientes no seleccionados, menores de 15 años de edad al momento del diagnóstico, de ambos sexos, con criterios clínicos y citomorfológicos de leucemia aguda linfoblástica, que ingresaron durante el periodo del 1 de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2009, al Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General «Dr. Aurelio Valdivieso», Oaxaca, Méx.

Diagnóstico. El análisis inmunofenotípico se realizó mediante el método de citometría de flujo, empleando cinco flourocromos, y el espécimen anticoagulado con EDTA. Se incluyeron muestras de sangre periférica y del aspirado de médula ósea de pacientes con diagnóstico reciente de leucemia aguda linfoblástica. Todos fueron clasificados de acuerdo a los criterios de la FAB, en LAL de tipo L1, L2 o L3. Se marcaron los anticuerpos monoclonales contra los siguientes antígenos: CD2, CD3, CD3c, CD5, CD7, CD10, CD13, CD14, CD15, CD19, CD20, CD33, CD34, CD41, CD45, Cd79a, CD117, CD235a, HLA-DR, MPO, IgS y cadenas Mu citoplásmicas.

Clasificación. La clasificación por subtipo inmunológico se realizó bajo los siguientes criterios:

BI/Pro-B: CD79a+, CD19+, HLA-DR+, CD10-, CD20-, IgG-, IgS-; **BII/Pre-B Común:** CD79a+, CD19+, HLA-DR+, CD10+, CD20+, IgG-, IgS-; **BIII/Transicional:** CD79a+, CD19+, HLA-DR+, CD10+, CD20+, IgG+, IgS-; **BIV/B madura:** CD79a+, CD19+, HLA-DR+, CD10+/-, CD20+, IgG-, IgS+ (kappa o lambda).^{11,12}

Análisis estadístico. Los datos fueron concentrados y analizados mediante el programa Epi-Info, versión 2004.

Se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión para la descripción de las variables del estudio. Para la comparación de medias se utilizó la prueba *T* de Student; se consideró un valor de $p < 0.05$ con significancia estadística.

RESULTADOS

Como se señala en el *cuadro 1*, fueron evaluados 110 pacientes menores de 15 años de edad (60 varones y 50 mujeres) con diagnóstico citomorfológico e inmunofenotípico de leucemia aguda linfoblástica. La media de edad para todos ellos fue de 7.7 años (DE 4.5), con un predominio del género masculino, presentando una relación de 1.2:1. Esta relación se mantiene en los grupos de 5 a 9 y de 10 a 15 años de edad, mientras en los menores de cinco años la relación fue de 1:1. La cifra media en la cuenta leucocitaria fue de 56,100/mm³ en ambos sexos (rango 1,000 a 546,000/mm³); diferenciando la media por género, se observó en hombres 81.04 leucocitos/mm³ (DE 135.6) y en mujeres 26.6 (DE 31.6) ($p = 0.006$), encontrándose una diferencia estadísticamente significativa. Las diversas características infiltrativas (hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatía) ocurrieron en la mitad de los casos, mientras que el dolor óseo se presentó en el 75% de los mismos. Las adenopatías fueron generalizadas y regionales en el 40% de los casos, siendo más frecuente su presentación en mujeres (50 vs 35%). El aumento del mediastino se observó en el 67% de los casos de LAL de células T y en 33% en los de subtipo precursor B común.

El dato clínico de palidez estuvo presente en el 99% de los casos y la fiebre en el 78%.

La frecuencia de LAL tuvo una distribución bimodal, un primer pico en el grupo de 3 a 5 años y un segundo pico entre los 12 a 14 años; igual comportamiento ocurrió para ambos géneros (*Figura 1*).

Cuadro 1. Características clínicas de 110 casos de leucemia aguda linfoblástica en pacientes pediátricos del Hospital General «Dr. Aurelio Valdivieso», Oaxaca.

Características clínicas	Número
Total de casos	110 (100%)
Edad en años (media)	7.7
Femenino	6.7
Masculino	8.2
Sexo (M/F)	60/50
Leucocitos/mm ³ (media)	56,100 (Rango 1,000 a 546,000)
Plaquetas/mm ³	69,275 (Rango 4,000 a 497,000)
Hb g/dL (media)	7.2 (Rango 0.5 a 15)
Adenopatía	65 (65%)
Masa mediastinal	9 (8.3%)
Hepatomegalia	58 (52.7%)
Esplenomegalia	51 (46.6%)
Dolor óseo	83 (75.5%)
Fiebre	85 (78%)
Palidez	109 (99%)
Hemorragia	60 (54.5%)

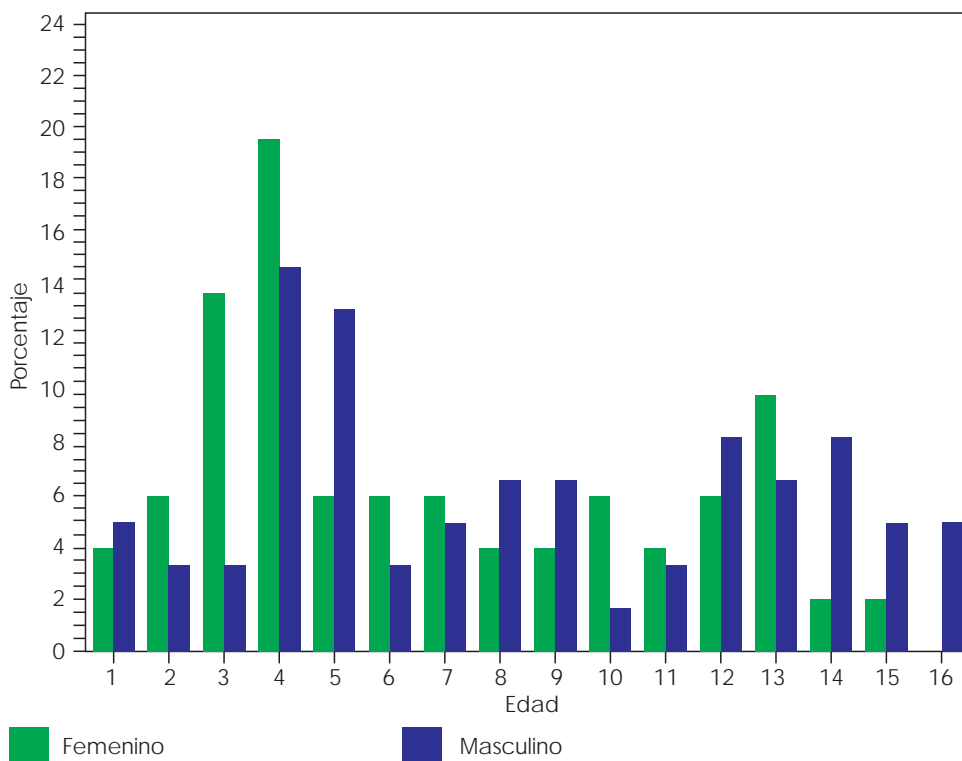


Figura 1. Distribución de casos pediátricos con leucemia aguda linfoblástica por edad y género.

En los cuadros II y III se resumen las características inmunológicas de la LAL en nuestro grupo de estudio, siendo el subtipo de precursores de células B el más común, con una frecuencia del 90%; el linaje de células T se observó en un 6.4% y sólo hubo tres casos de leucemia aguda bifenotípica (2.7%).

Los tres casos de LAL bifenotípica fueron femeninos: dos dieron positivos al CD2, CD7 además de expresión antigénica de precursores B y un caso de linaje T con CD13+ y CD33+. Asimismo, observamos tres casos de LAL precursores B con CD33+ aberrante.

En el linaje B, la frecuencia de LAL Pre-B común o CD10+ (II) fue del 92%, mientras que sólo dos casos de LAL Pre-B CD10- (1.8%) fueron observados y dos casos de células B (1.8%).

La distribución de la LAL Pre-B común o CD 10+ se observó en todas las edades de este grupo pediátrico y en ambos géneros. Mientras que la leucemia bifenotípica fue exclusiva de las mujeres y en la adolescencia temprana, mientras que el linaje T fue más frecuente en el masculino e igualmente en la adolescencia temprana (Figura 2).

DISCUSIÓN

La leucemia aguda linfoblástica se caracteriza por la proliferación de linfoblastos en médula ósea, sangre periférica y citopenias, además de infiltrar sitios extramedulares y otros líquidos corporales, proceso evolutivo que determina las características clínicas de esta neoplasia maligna.

Cuadro II. Frecuencia de subtipos inmunológicos de leucemia aguda linfoblástica en pacientes pediátricos del Hospital General «Dr. Aurelio Valdivieso», Oaxaca.

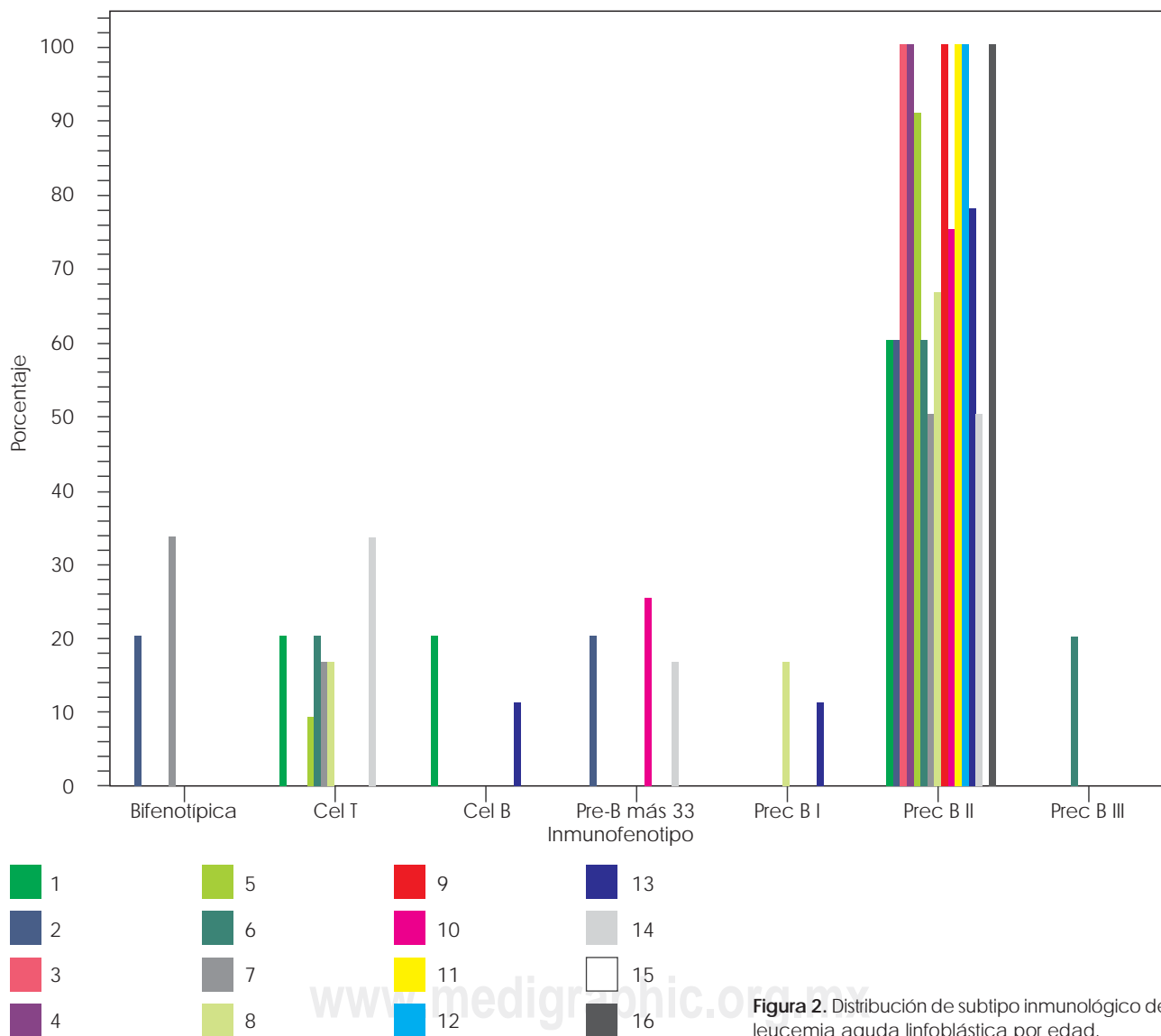
Linaje	Número (%)
Linaje B	100 (90.1)
Pre-B temprano	2 (1.8)
Pre-B común	92 (83.5) 2 casos con CD2+, CD7+, CD13+, CD33+
Transicional	1 (0.9)
Células B	2 (1.8)
Células T	7 (6.4)
Bifenotípica	3 (2.7)

La inmunofenotipificación de la leucemia aguda linfoblástica, cuyos objetivos son asignar linaje, evaluar la maduración celular y detectar aberraciones fenotípicas ha proporcionado suficiente información acerca de la heterogeneidad de estas neoplasias y permitido también un sistema de clasificación reproducible, con aplicación en la clínica, asignando grupos de riesgo y con ello ajustando el esquema de manejo de acuerdo al riesgo. Hoy en día, es un instrumento indispensable para el diagnóstico, clasificación, estadificación y el monitoreo de enfermedades hematológicas.^{7,13,14}

El panel de anticuerpos empleados para la clasificación de la LAL en nuestro grupo de estudio se basó en las recomendaciones del Segundo Consenso Latinoamericano para la Inmunofenotipificación de las Hemopatías Malignas,¹⁵ que surge en respuesta a la necesidad de armonizar las indica-

Cuadro III. Inmunofenotipo y características clínicas de pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica.

Inmunofenotipo	Edad (media)	Adenopatía (%)	Hepatomegalia (%)	Esplenomegalia (%)	Dolor óseo (%)	Fiebre (%)
Bifenotípica	5.2	100	33	0	100	100
Células T	7.8	83	71	71	83	100
Células B	7.0	50	50	50	50	0
Pre-B CD33+	8.6	66	33	66	66	100
Pre-B temprano	10.5	50	50	0	50	100
Pre-B común	7.5	57	52	47	74	75
Transicional	6.0	100	100	100	50	100



ciones, interpretación y comparación de los resultados, con el número suficiente de anticuerpos monoclonales y factible de aplicarse en el contexto económico de América Latina.¹⁶

La comparación entre los diferentes subtipos de LAL precursora de células B en este estudio demostró la alta frecuencia del subtipo pre-B común (83.5%), que es mayor a la

frecuencia reportada en nuestro país, y la baja frecuencia del pre-B temprano, transicional y células B, similar a reportes previos (1.8, 0.9 y 1.8% respectivamente).^{10,17-19}

La frecuencia de antígenos aberrantes en la LAL de linaje B fue del 6%, siendo el más común el CD 33+, frecuencia que es muy baja si se compara con la reportada hasta de

86% en otras series,²⁰⁻²² y en donde observaron al menos la participación de los siguientes antígenos mieloides identificados con: CD11b, CD13, CD14, CD15 y CD33. De los seis casos de LAL con antígeno mieloide asociado, cinco fueron del subtipo pre-B común y un caso con LAL de células T, a diferencia de lo señalado por Pui y cols., que es más frecuente en lactantes, que expresen CD15, CD65 y presenten la t(4:11).²³

Al analizar las características clínicas y biológicas de los 110 pacientes, observamos que la hiperleucocitosis (cifra de leucocitos totales mayores de 50,000/mm³) ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de leucemias de células T (86%), y en los subtipos B y pre-B común fue de 50 y 33% respectivamente. La frecuencia de casos con LAL pre-B común que se asociaron con cifras de leucocitos menores a 10,000/mm³ fue de 41%, pero sobre todo aquéllos pre-B comunes asociados al antígeno mieloide CD33+ (83% de los casos), que es similar a lo reportado por Hann y cols.¹⁹

Los pacientes con LAL de células T fueron también los que presentaron con mayor frecuencia datos de enfermedad extramedular (hepatoesplenomegalia, adenopatías), y el grupo de neoplasias con menor afectación extramedular la constituyeron los de pre-B temprano y de células B (50% de los casos), aunque el número de casos con dichas características inmunofenotípicas fue pequeño.

El dolor óseo es una manifestación que se considera ocurre por expansión intramedular de los linfoblastos, los que tienden a infiltrar el periostio y con mayor probabilidad a determinar cambios radiológicos del tipo bandas metafisarias, lesiones osteolíticas, osteopenia y osteoesclerosis. Esta

manifestación clínica puede estar presente antes de que se altere la citometría hemática.

El dolor óseo, al momento del diagnóstico, ocurrió en todos los subtipos inmunológicos de LAL en nuestro grupo de estudio; se presentó una variabilidad desde 50% en los casos de células B y Pre-B temprano hasta de 75% en Pre-B común y 83% en la de LAL de células T. Las estimaciones de manifestaciones musculoesqueléticas asociadas a LAL son comunes, y su prevalencia se ha estimado entre 10 y 50%.²⁴ Otras manifestaciones musculoesqueléticas, además del dolor óseo, son: mialgias, artritis y limitación pasiva y activa de la extremidad afectada. La implicación pronóstica de la expresión musculoesquelética en la LAL es incierta. Algunos autores sugieren que los pacientes con manifestaciones severas a nivel musculoesquelético tienen mejor pronóstico,²⁵ mientras otros lo señalan con un pronóstico adverso.²⁶

La palidez y la fiebre fueron manifestaciones clínicas que estuvieron presentes en todos los grupos de LAL y la frecuencia encontrada fue similar a reportes previos.^{27,28}

CONCLUSIÓN

Estos resultados muestran una frecuencia y una distribución inmunofenotípica por edad y género diferentes a lo reportado en la literatura. La manifestación clínica inicial en este grupo de estudio fue el dolor óseo. La edad media al diagnóstico fue mayor al promedio nacional, así como la presencia de hiperleucocitosis. De las diversas características inmunofenotípicas predominó el Pre-B común y las aberrancias de linaje fueron inusuales.

BIBLIOGRAFÍA

- Rivera-Luna R, Leal-Leal C, Cárdenas-Cardós R. A survey of 4,706 children with cancer. Certain aspects epidemiological from a single institution. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53: 598-604.
- Quero-Hernández A, Coronado-Díaz R, Pérez-Bautista A, Gómez-Reyes U. Neoplasias malignas en niños en dos hospitales de Oaxaca, México (1996-2002). *Acta Pediatr Mex* 2006; 27: 183-189.
- Zahid C, Crawford E, Pathan H, Jasper L, Covinsky MA, Johnson LR, White G. Flow cytometric analysis of acute leukemias. Diagnostic utility and critical analysis of data. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 42-48.
- Uckun FM, Sensel M, Sun L, Steinherz P, Trigg M, Heerema N, Sather H et al. Biology and treatment of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998; 91 (3): 735-746.
- Craig FE, Foon K. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood* 2008; 111: 3941-3967.
- Niemeyer MC, Sallan ES. Acute lymphoblastic leukemia. In: Nathan GD, Orkin HS. Editors. *Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: Saunders 1998; (2): 1245-1285.
- Ching-Hon Pui, Frederick GB, Crist WM. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993; 82 (15): 343-362.
- Hann IM, Richards SM, Eden OB, Hill FG. Analysis of the immunophenotype of children treated on the Medical Research Council United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia trial XI (MRC UKALLXI) Medical Research Council Childhood Leukemia Working Party. *Leukemia* 1998; 12 (8): 1249-1255.
- Ludwing WD, Teichmann JV, Sperling C, Komischke B, Ritter J, Reiter A, Odenwald E, Sauter S, Riehm H. Incidence, clinical markers and prognostic significance of immunologic subtypes of acute lymphoblastic leukemia (LAL) in children: experiences of the ALL-BFM83 and 86 studies. *Klin Padiatr* 1990; 202 (4): 243-252.
- Paredes-Aguilera R, Romero-Guzmán, López-Santiago N, Bravo-Lindoro A, Correa-González C, Joly-Linero R, Nieto-Martínez S, del Campo-Martínez A. Inmunofenotipificación de la leucemia aguda linfoblástica en niños mexicanos. *Sangre* 1999; 44 (3): 188-194.
- Wehermann TM, Kaiserling E, Horny HP. Immunophenotyping of acute lymphoblastic leukaemia in routinely processed bone marrow biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1999; 52: 688-692.
- Basso G, Buldini B, De Zen L, Orfao A. New methodology approaches for immunophenotyping acute leukemias. *Haematologica* 2001; 86: 675-692.

13. Jennings D, Foon K. Recent advances in flow cytometry: application to the diagnosis of hematology malignancy. *Blood* 1997; (90): 2863-2892.
14. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood* 2008; 111: 3942-3967.
15. Ruiz-Argüelles A, Duque RE, Orfao A. Report on the first Latin American consensus conference for flow cytometric immunophenotyping of leukemia. *Cytometry* 1998; 34: 39-42.
16. Ruiz-Argüelles A, Rivadeneyra-Espinoza L, Duque RE, Orfao A. Report on the second Latin American consensus conference for flow cytometric immunophenotyping of hematological malignancies. *Cytometry* 2005; 708: 39-44.
17. Paredes AR, Romero GL, López SN, Burbano CL, Camacho MO, Nieto MS. Flow cytometric analysis of cell-surface and intracellular antigens in the Diagnosis of Acute Leukemia. *American Journal of Hematology* 2001; 68: 69-74.
18. Ríos RB, Ortega AM, Pérez SM, Medina ANF, Del Campo MM, Rodríguez ZM, Montero PI et al. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30 (3): 199-203.
19. Hann IM, Richards SM, Eden OB, Hill FG. Analysis of the immunophenotype of children treated on the Medical Research Council United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukaemia Trial XI (MRC UKALLXI). *Medical Research Council Childhood Leukaemia Working Party. Leukemia* 1998; 12 (8): 1249-1255.
20. Seegmiller AC, Steven HK, Nitin JK, McKenna RW. Characterization of immunophenotypic aberrancies in 200 cases of B acute lymphoblastic leukemia. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: 940-949.
21. Khalidi HS, Chang KL, Medeiros LJ, Brynes RK, Slovak ML, Murata JL et al. Acute lymphoblastic leukemia. Survey of immunophenotype, French-American-British classification, frequency of myeloid antigen expression, and karyotypic abnormalities in 210 pediatric and adult cases. *Am J Clin Pathol* 1999; 111 (4): 467-476.
22. Suggs JL, Cruse JM, Lewis RE. Aberrant myeloid marker expression in precursor B-cell and T-cell Leukemias. *Exp Mol Pathol* 2007; 83 (3): 471-473.
23. Pui CH, Behem FG, Crist WM. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993; 82 (3): 342-362.
24. Maman E, Steinberg DM, Batia SA, Izraeli A, Wientroub S. Acute lymphoblastic leukemia in children: correlation of musculoskeletal manifestations and immunophenotypes. *J Child Orthop* 2007; 1: 63-68.
25. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1215-1221.
26. Kai T, Ishii E, Matsuzaki A, Okamura J, Ikuno Y, Tasaka et al. Clinical and prognostic implications of bone lesions in childhood leukemia at diagnosis. 1996; 23 (1): 119-123.
27. Ricke AM, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2,169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008; 111: 4477-4489.
28. Margolin J, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. Third Edition. New York: Lippincott-Raven; 409-462.

Correspondencia:
 Dr. Armando Quero Hernández
 Secretaría de Salud del Estado de Oaxaca.
 Calz. Porfirio Díaz Núm. 400,
 Col. Reforma, 68000. Ciudad de Oaxaca de Juárez,
 Oaxaca, México.
 Tel. 0195 15 31 81
 E-mail: hgquero95@yahoo.com.mx