

162
2 ef

**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Ciencias**

**Alteraciones Cromosómicas en Pacientes
Pediátricos con Leucemia**

Tesis que para obtener el título de Biólogo presenta:

Silvia Patricia Pérez Vera

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D.F. Agosto de 1998.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
1. El Cancer.....	2
2. Estados Hematológicos Malignos: Leucemias y Síndromes Mielodisplásicos.....	2
3. Características Clínicas de las Leucemias.....	6
4. Citogenética de las Leucemias.....	8
5. Oncogenes y Alteraciones Cromosómicas en Cancer.....	11
6. Parámetros para la evaluación de riesgo en pacientes con Leucemia.....	12
OBJETIVOS.....	14
HIPOTESIS.....	14
MATERIAL Y METODO.....	14
RESULTADOS.....	16
DISCUSION.....	20
CUADROS.....	27
FIGURAS.....	43
GRAFICAS.....	48
LITERATURA CITADA.....	49

RESUMEN.

La leucemia y el grupo de síndromes que predisponen a ella, se caracterizan por la proliferación y el crecimiento desordenado de sus células. Recientemente se han identificado en estas enfermedades varias categorías de alteraciones cromosómicas, que al parecer son de importancia porque proporcionan datos con valor pronóstico, de asesoramiento terapéutico y en algunos casos diagnóstico preciso.

En el laboratorio de Genética del Instituto Nacional de Pediatría se procesaron 113 muestras de médula ósea de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de leucemia o síndromes relacionados con ésta. Para la obtención del cariotipo se utilizaron dos técnicas directas alternativas y/o cultivo de 24hrs.

En 45 casos se obtuvieron metafases para análisis cromosómico: de este total 22 fueron normales y 23 anormales. Entre estos últimos se presentaron alteraciones numéricas en 15 casos, estructurales en 7 y de ambos tipos en 1.

Los resultados obtenidos sugieren que el estudio citogenético puede ser un indicador del diagnóstico y evolución de la leucemia.

INTRODUCCION .

1. EL CANCER.

El cancer se caracteriza por la proliferación y el crecimiento desordenado de las células de cualquier tipo de tejido. Al parecer, estas células se encuentran detenidas en algún momento de su proceso de maduración, por lo que presentan fenotipos desordenados y asincrónicos (1,2).

En la infancia los tipos de cancer que se presentan con mayor frecuencia son: las leucemias, tumores del sistema nervioso central, linfomas, tumores del sistema simpático, sarcomas de tejidos blandos, tumores en riñón y en hueso, y retinoblastoma.

Por el tejido comprometido en la enfermedad, se han distinguido dos tipos de entidades: los tumores sólidos que comprenden todos los anteriormente mencionados y los tumores líquidos que son las leucemias y linfomas los cuales corresponden a las Hemopatías Malignas (3).

Dentro de estos estados Hematológicos Malignos, las leucemias y estados preleucémicos en pacientes pediátricos son los que se considerarán en este trabajo y se describen a continuación:

2. ESTADOS HEMATOLOGICOS MALIGNOS : LEUCEMIAS Y SINDROMES MIELODISPLASICOS.

2.1. LEUCEMIAS.

Se conoce con este nombre a los padecimientos malignos que se caracterizan por la acumulación en sangre y médula ósea de células neoplásicas precursoras de las células sanguíneas. Estas células neoplásicas presentan trastornos en la diferenciación y maduración celular.

Los individuos con leucemia muestran cuadros clínicos heterogéneos, ya que las células malignas expresan diferentes fenotipos aún dentro de una misma entidad leucémica (4).

2.1.1. CLASIFICACION.

Las leucemias se han clasificado en dos grupos principales basados en el grado de maduración de las células neoplásicas:

a) Leucemias Agudas (LA).- se caracterizan por tener un defecto grave en la maduración celular, lo que lleva a la acumulación de células inmaduras o blastos.

b) Leucemias Crónicas (LC).- presentan un aumento en la proliferación de elementos celulares de maduración intermedia o terminal (5,6,7).

Para las leucemias agudas existe desde 1976 una clasificación citomorfológica que es la más utilizada y fue propuesta por el Grupo Cooperativo Francés-Americano-Británico (FAB). Atiende a los criterios de tamaño celular, variación citomorfológica, grado de maduración y tipo de diferenciación (4).

Con base en ésto y la estirpe celular de la que provienen, se dividen en Leucemias Agudas Linfoblásticas (LAL) y Leucemias Agudas No Linfoblásticas (LANL). Dentro de cada una de ellas se distinguen varios tipos como se muestra en el cuadro 1.

Como se puede observar para las LAL la FAB ha dividido a los linfoblastos en tres categorías que reflejan la heterogeneidad y diferencias morfológicas existentes entre ellas. Por otra parte, para las LANL, se puede ver que los tres primeros tipos presentan en forma predominante diferenciación mielóide con diversos grados de maduración, la M4 muestra además de las características mieloides un componente monocítico, la M5 en sus dos subtipos corresponde al tejido monocítico con diferente maduración, las M6 y M7 a componentes eritroides y megacariocíticos respectivamente.

Cada entidad dentro de esta clasificación tiene valor pronóstico y epidemiológico definido. Por ejemplo, la L1 es la leucemia más común en pediatría y de más favorable pronóstico, la L2 se presenta con menor frecuencia y es de pronóstico moderado, la L3 es poco común y de muy mal pronóstico. Para la LANL estos criterios aún no se han definido debido a que presenta mayor heterogeneidad que la LAL (4,5,8,9).

Para las LC la FAB no ha establecido una nomenclatura oficial, aunque existen varios tipos que son la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), la Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC), la Leucemia Monocítica Crónica (LMOc) y la Leucemia Granulocítica Crónica (LGC). Esta última se presenta en un bajo porcentaje en la infancia y las tres primeras prácticamente no se presentan.

Dentro de la entidad que conforma la LGC se encuentran dos variedades, la adulta y la juvenil (LGCJ). La LGC en general, se caracteriza por la expansión de la línea granulocítica medular y extramedular, además presenta un marcador cromosómico específico conocido como cromosoma Philadelphia (Ph¹) del cual se hablará

más adelante. En la clínica la LGJ es muy similar a la LGC, pero se distinguen porque la forma juvenil se presenta en la infancia además de poseer marcadores cromosómicos diferentes (6).

2.2. SINDROMES MIELODISPLASICOS.

Son padecimientos que predisponen o progresan a leucemia, sus características clínicas son la anemia y una médula ósea hiperclonal que muestra un proceso de diferenciación anormal. Por todas estas características se les conoce como síndromes preleucémicos (10).

2.2.1. CLASIFICACION.

La clasificación para los Síndromes Mielodisplásicos fue propuesta por la FAB en 1982 y se muestra en el cuadro 2 (10,11).

2.3 EPIDEMIOLOGIA.

Las estadísticas de varios países muestran intervalos amplios en la frecuencia con que se presenta la leucemia, la incidencia es de 8 a 10 casos por cada 100.000 habitantes en la población general. En la infancia, las leucemias representan las neoplasias más comunes. Un dato concreto para la población de nuestro interés es el que ha proporcionado recientemente el Registro Nacional de Cáncer. En lo que se refiere al Distrito Federal, se señala que de 819 casos de neoplasia en niños 311 (38%) correspondieron a leucemias y linfomas.

De todos los casos que se presentaron, el 80% correspondió a LAL, el 17% a LANL y el 3% a LGC. Como puede observarse, en edad pediátrica la neoplasia más común es la leucemia y de ésta la LAL es la predominante, mientras que la LANL es más frecuente en la población adulta.

Además de la edad existen otros factores como el sexo y las características raciales que se han asociado a la presencia de un determinado tipo de leucemia: por ejemplo, la LAL se presenta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres y en la raza blanca que en cualquier otra raza (9,12).

2.4. ETIOLOGIA.

La teoría más aceptada es la que apoya que no existe una causa única como responsable del origen de estas enfermedades. Sin

embargo, se han encontrado algunos posibles agentes causales que se relacionan con el desarrollo de la LA en niños y se mencionan a continuación:

i) Factores Demográficos: La edad materna avanzada así como el peso al nacer, se han asociado con el desarrollo de LAL. Los neonatos con más de 4kgs. presentan mayor predisposición al padecimiento (12).

ii) Exposición Prenatal: Aunque no está del todo documentado, se sabe que la exposición a pesticidas, solventes, a los rayos X, así como el consumo de alcohol, cigarro, anticonceptivos y drogas durante el embarazo, predispone a que el producto desarrolle leucemia (12).

iii) Exposición Ambiental: Diversos estudios han revelado que existe un mayor riesgo a desarrollar neoplasias, cuando se presentan antecedentes de exposición a diversos agentes ambientales:

a) Agentes Físicos: Exposición a campos electromagnéticos, a radiación ionizante (rayos X, alfa, beta y gama) y no ionizante (radiación ultravioleta) (12).

b) Agentes Químicos y Biológicos: Existe evidencia que sugiere que los niños que pertenecen a familias de campesinos que utilizan herbicidas, pesticidas o fertilizantes, o las que están en contacto por su ocupación con virus oncógenos que atacan animales (como la leucemia de bovinos) también presentan un riesgo elevado a leucemias. Se incluye también a los niños cuyos padres manejan hidrocarburos o solventes en su lugar de trabajo. Por otra parte, existe una gran variedad de medicamentos asociados a la producción de leucemias entre los que destacan el cloranfenicol y la fenilbutazona que producen aplasia medular, lo cual sugiere que ejercen daño sobre las células totipotenciales (12).

iv) Predisposición Genética: Aunque el patrón de herencia en muchos tipos de cáncer no está bien establecido, se sabe que existe predisposición familiar. Un ejemplo claro de esto se encuentra en los reportes que apoyan el aumento en la incidencia de cáncer entre los miembros de las familias de niños que han presentado tumores cerebrales (8,9,12).

En lo que se refiere a estudios realizados en gemelos, se ha demostrado que existe un alto grado de concordancia. En gemelos monocigotos se ha visto que este efecto es edad dependiente, si la leucemia se presenta en un gemelo durante el primer año de

vida. la posibilidad de desarrollar leucemia del otro gemelo es del 100%. Si esto sucede entre 1 y 4 años de edad el riesgo disminuye al 15% hasta llegar a la misma probabilidad que tienen los hermanos no gemelos, la cual es cuatro veces mayor que para la población general (12).

Otros grupos identificados como de alto riesgo incluyen:

a) Individuos con trisomía 21, su riesgo es 10 a 15 veces mayor que el de los niños normales y representan el 2% del total de pacientes con leucemia. Durante la infancia los individuos con Síndrome de Down están predispuestos a sufrir hematopoyesis anormal, lo que da como resultado un aumento en la proliferación de sus mieloblastos lo que con frecuencia desencadena una leucemia (12).

b) Individuos con Síndromes de Inestabilidad Cromosómica como Anemia de Fanconi, Síndrome de Bloom, Ataxia Telangiectasia y Xeroderma Pigmentoso entre otros, presentan una alta predisposición a desarrollar leucemia (13,14).

3. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LAS LEUCEMIAS.

3.1. CUADRO CLINICO.

Todas las leucemias presentan manifestaciones clínicas generales similares entre sí. Los síntomas principales presentes en estas enfermedades se muestran en el cuadro número 3 y se describen a continuación:

a) Hipermetabolismo: Los síntomas secundarios asociados a hipermetabolismo son la astenia, anorexia y sudación. Se presentan al inicio de la enfermedad y representan el primer dato de sospecha de leucemia.

b) Invasión Medular: La invasión medular es responsable de algunas manifestaciones como anemia, que se produce por la incapacidad de la médula osea para formar precursores eritroides y se manifiesta por la presencia de palidez, cansancio y taquicardia. La disminución de la granulopoyesis ocasiona infecciones locales o generalizadas acompañadas de fiebre y ulceraciones de la mucosa oral. El fracaso en la megacariopoyesis produce manifestaciones púrpurohemorrágicas como hemorragia intracraneal, que se presenta con relativa frecuencia en LANL y es excepcional en LAL.

c) Invasión Extramedular: Son los síntomas secundarios a la invasión a órganos y tejidos, cualquier órgano o tejido puede presentar infiltración. Con frecuencia se pueden encontrar adenomegalias cervicales, axilares o inguinales (en las LANL son

menos frecuentes que en las LAL), masa mediastinal y hepatoesplenomegalia. Con baja frecuencia se presentan invasiones a Sistema Nervioso Central (SNC), testiculares, oculares y pulmonares (4,9).

3.2. DIAGNOSTICO.

Se puede sospechar de una leucemia por la presencia de un cuadro de anemia, procesos hemorrágicos y fiebre. En la exploración física se deben buscar datos de palidez, dolor óseo, visceromegalias y observar las posibilidades de lesiones infiltrativas en amígdalas, encías y piel. El diagnóstico se establece en forma definitiva con una biometría hemática completa y con el aspirado de médula ósea, en la que se observa la sustitución de células con hematopoyesis normal por blastos leucémicos.

El diagnóstico diferencial se hace entre los diferentes tipos de leucemias agudas y crónicas, y con los Síndromes Mielodisplásicos. El tipo de padecimiento se ubica de acuerdo con la clasificación de la FAB y se apoya con otras pruebas como las reacciones citoquímicas y varios exámenes de gabinete como se muestra en la figura 1 (4,9,15).

3.3. TRATAMIENTO.

La finalidad del tratamiento es eliminar las células leucémicas, pero preservar una cantidad suficiente de células normales que permita repoblar la médula ósea. La estrategia quimioterapéutica utilizada en el tratamiento antineoplásico se basa en la existencia de un estado de proliferación continuo en la mayoría de las células leucémicas, cuando se aplica quimioterapia con agentes que afectan específicamente la fase S del ciclo celular no sólo se daña a las células neoplásicas, sino también a otras poblaciones proliferantes como células hematopoyéticas normales, epiteliales y foliculares. Se deben aplicar varios ciclos de quimioterapia para eliminar a las células leucémicas que se encuentran en otras fases del ciclo diferentes a S. Las etapas que incluye el tratamiento de las leucemias son la Inducción a la Remisión, Consolidación, Mantenimiento y Neuroprofilaxis. A continuación se describe cada etapa y se plantea un protocolo a seguir para leucemias agudas en específico:

a) Inducción a la Remisión: Se induce la recuperación de la hematopoyesis normal con la mejoría del estado general del paciente, se utilizan drogas que no son hematosupresoras como

vincristina, asparaginasa, así como Prednisona, que participa en la linfólisis (figura 2) (1,16).

b) Consolidación: En esta fase se reduce la población leucémica que sea potencialmente resistente al tratamiento. Se utilizan antimetabolitos como metotrexate, mercaptopurina y agentes alquilantes como ciclofosfamida (1).

c) Neuroprofilaxis: Se considera que las meninges representan un reservorio para las células blásticas desde el inicio de la enfermedad, por esta razón se administra terapia intracraneal con radiación y metotrexate con el fin de prevenir una recaída a SNC (1).

d) Mantenimiento: Se continúa la quimioterapia por 2 ó 3 años para eliminar células leucémicas residuales y se espera conseguir erradicación completa. Las drogas que se utilizan son metotrexate y mercaptopurina, que son agentes hematosupresores que intervienen con la síntesis del ácido desoxiribonucleico (ADN) (1).

4. CITOGENETICA DE LAS LEUCEMIAS.

En el año de 1960 se encontró la primera alteración cromosómica relacionada con una entidad neoplásica, el cromosoma Philadelphia (Ph'), el cual se presenta con constancia en pacientes con LGC. Con este descubrimiento se abrió la posibilidad de conocer desde otro punto de vista la biología de la célula cancerosa y fue así como un buen número de investigadores se dedicaron a trabajar este campo. El avance en la obtención de células leucémicas en metafase y el advenimiento de las técnicas de bandedo cromosómico permitieron caracterizar al cromosoma Philadelphia como una translocación entre los cromosomas 9 y 22; también se encontraron una serie de alteraciones cromosómicas en diferentes neoplasias que al parecer estaban relacionadas con estas enfermedades (17,18).

Las alteraciones cromosómicas presentes en leucemia y en otros tipos de cancer se adquieren a través de mutaciones somáticas. El cambio cromosómico se presenta en una sola célula que adquiere la capacidad de transmitirlo a sus descendientes, lo cual implica que puede ser de gran importancia en el inicio de la enfermedad. Esto no significa que todas las alteraciones cromosómicas contribuyan en el inicio de un proceso maligno, incluso la gran variedad de alteraciones cromosómicas encontradas en las células leucémicas, se ha interpretado como un fenómeno secundario al proceso de transformación y no necesariamente como un evento de aparición temprana, sin embargo la alta frecuencia y en ocasiones

la especificidad de las alteraciones cromosómicas, sugiere que pueden tener un papel importante en el inicio y en la evolución de la leucemia (18, 19).

En 1986 Mitelman (18) en un estudio cooperativo recopiló 5345 casos de pacientes con leucemia, con sus respectivos estudios citogenéticos y por primera vez se pudo establecer especificidad entre las alteraciones cromosómicas y algunas neoplasias. De los 5345 casos reportados, se encontraron 77 alteraciones diferentes, cada una de ellas se presentó como único cambio en el cariotipo y por lo menos en dos casos con el mismo tipo de neoplasia o bien, en neoplasias muy cercanamente relacionadas. En las 77 alteraciones se describieron 161 puntos de ruptura distribuidos en todos los cromosomas excepto en cromosomas sexuales. Los puntos de ruptura se restringieron a 83 bandas, este número corresponde a la cuarta parte del estándar conocido para cromosomas en metafase que es de 329 bandas. Los puntos de ruptura que se presentaron con mayor frecuencia en neoplasias de la serie mielóide fueron 3q21-26, 5q12-35, 6p21-23, 7p11-q22, 9q12-34, 11q23-25, 13q12-22, 15q21-22, 17q11-23, 21q11 y 21q21-22. En el caso de neoplasias de células linfoides, los puntos de ruptura fueron 4q13-21, 6q15-25, 8q24, 11p11-15, 14q11-32 y 22q11-12. Se presume que estas bandas pueden contener genes esenciales en el proceso de carcinogénesis (18,19).

De este estudio se concluyó que las alteraciones cromosómicas de las células cancerosas no son un hallazgo fortuito y que es posible asociarlas con las diferentes entidades leucémicas (18).

La caracterización de las leucemias basada en el estudio cromosómico junto con la identificación de sus inmunofenotipos, representa uno de los avances más importantes en el conocimiento de estos padecimientos, e incluso ha llegado a tener fuerte repercusión en el diagnóstico, pronóstico, selección de esquemas terapéuticos aplicados a los pacientes, así como en la evolución de estas enfermedades (11,19).

A continuación se describirán las alteraciones citogenéticas que se han encontrado en las diversas entidades leucémicas.

4.1. ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA (LAL).

Para LAL se han identificado 11 categorías cromosómicas con importancia en el pronóstico (cuadro 4), incluyen cromosomas normales, alteraciones numéricas como hiperdiploidías, cuentas cromosómicas cercanas al número haploide, así como alteraciones estructurales del tipo de translocaciones y deleciones.

Aproximadamente el 20% de todos los pacientes con LAL presentan hiperdiploidías, en lo que se refiere a

translocaciones, las más frecuentes son aquellas que involucran al cromosoma 12p y se presentan en el 6% del total de casos, la t(1;19) con una frecuencia del 5% y la t(9;22) en el 4% (11,21).

4.2. ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLASTICA (LANL).

Este tipo de leucemia como ya se mencionó, se presenta con baja frecuencia en niños y por lo tanto el mayor número de estudios citogenéticos se ha realizado en adultos. Las alteraciones cromosómicas son tanto del tipo numérico como estructural y se muestran en el cuadro 5.

El estudio citogenético en niños ha demostrado algunas semejanzas con respecto a lo encontrado en adultos. Entre los hallazgos citogenéticos descritos en ambas edades está la t(15;17) característica de la M3 presente en el 70% de los casos con LANL. La t(8;21) también afecta a niños y adultos, y se presenta en M2 con una frecuencia del 20%.

La alteración numérica más frecuente es la trisomía 8 que se presenta en el 10% de los casos aunque también se puede encontrar la monosomía del cromosoma 7. Estas alteraciones se encuentran con más frecuencia en LANL secundaria (producida por tratamiento antineoplásico o por exposición a un agente carcinógeno) que en las de novo, en donde dominan los cariotipos diploides, hiperdiploides y con rearrreglos recíprocos (11,21).

4.3. ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN LEUCEMIA GRANULOCITICA CRONICA (LGC).

El 90% de los pacientes con LGC de tipo adulto presentan la t(9;22) (q34;q11) o cromosoma Philadelphia positivo (Ph⁺). 3% involucran la banda 22q11 y un sitio diferente a 9q34 y 3% presentan un rearrreglo complejo de 3 ó más cromosomas entre los que se involucra por lo regular la banda 9q34. El cromosoma Philadelphia negativo (Ph⁻) se considera un enmascaramiento producido por la translocación de material genético adicional a nivel de 22q11 (5,17).

Se pueden presentar cambios adicionales al Ph⁺ positivo como son un Ph⁺ extra, trisomía 8, trisomía 18 ó i(17q). Se trata de alteraciones de tipo secundario y se relacionan con el progreso de la enfermedad, es decir, con el paso de una fase crónica a una blástica (6,19).

En lo que se refiere a la LGCJ, existen pocos casos descritos en la literatura sin embargo, se citan la t(2;8) (q21;24) así

como alteraciones en los cromosomas 7 y 8 como hallazgos que se presentan con cierta frecuencia (6).

4.4. ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN SINDROMES MIELODISPLASICOS (SMD).

Aproximadamente entre el 50% y el 60% de los pacientes con diagnóstico de SMD presentan alteraciones cromosómicas. Las deleciones de los cromosomas 5 y 7 son las más frecuentes y se presentan principalmente en pacientes con historia de exposición a algún mutágeno, como tratamiento antineoplásico previo. La monosomía del cromosoma 7 es particularmente común en niños, aunque la trisomía 8 también se presenta (11,19,22).

5. ONCOGENES Y ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN CANCER.

5.1. ONCOGENES.

Los genes que desencadenan el proceso de carcinogénesis se conocen como oncogenes, su contraparte normal son los proto-oncogenes cuya función celular está relacionada con los procesos de proliferación celular y su regulación (19,23). La activación de los oncogenes se presenta cuando la función de un proto-oncogen se altera mediante los siguientes mecanismos:

a) Alteración de la regulación génica: la pérdida o adquisición de secuencias reguladoras da como resultado aumento o disminución en la expresión del oncogen como es el caso de la t(8;14) presente en linfoma y leucemia de Burkitt en donde el oncogen c-myc se encuentra vuxtapuesto a un sitio cercano al promotor del gen que codifica para las cadenas pesadas de inmunoglobulinas (19,24).

b) Mutaciones puntuales: la sustitución de una base en un proto-oncogen puede dar lugar a un cambio de codón y con ésto a una proteína modificada capaz de desencadenar el proceso de transformación, como es el caso de la familia de oncogenes ras en donde experimentalmente se ha inducido la formación de tumores mediante cambios de bases, los tumores obtenidos de esta manera y los tumores no inducidos son del mismo tipo (19,24).

c) Amplificación génica: Este evento produce aumento en la expresión del gen sin alteración cualitativa de su producto. Las regiones homogéneamente teñidas y los minicromosomas dobles (double minute) son evidencia de genes amplificados (19,24).

d) Alteraciones en secuencias de mayor tamaño: Son ocasionadas por translocaciones recíprocas que con frecuencia dan como resultado un gen truncado susceptible a fusionarse y originar

un gen con nuevas características, como es el caso del gen híbrido bcr-abl de la LGC (19,24).

5.2. FUNCION DE LOS ONCOGENES.

Aunque no se conoce el papel exacto de los oncogenes en la carcinogénesis, se infiere que su función está relacionada con el balance de la estimulación e inhibición del crecimiento el cual se integra en cuatro niveles: el primero es el de los Factores de Crecimiento que se encuentran fuera de las células e interactúan con la superficie celular a través del segundo nivel que corresponde a los receptores que seleccionan la señal, en el tercer nivel ésta se envía al núcleo mediante mensajeros a través del citoplasma, el cuarto nivel representa la recepción de la información en el núcleo. Actualmente ha sido posible conocer la función de algunos oncogenes y se ha observado que corresponde a la de los diversos niveles descritos aunque su mecanismo de acción no ha sido del todo elucidado (19,24).

5.3. ONCOGENES Y PUNTOS DE RUPTURA RELACIONADOS CON CANCER.

Se ha demostrado que algunos puntos de ruptura relacionados con cancer coinciden en localización con oncogenes mapeados. En la actualidad se han identificado 30 oncogenes y 83 puntos de ruptura en cancer. 22 de los 30 oncogenes coinciden con los puntos de ruptura y se muestran en el cuadro 6 y en la figura 3 (19,25).

Sin embargo, en la búsqueda de concordancia es necesario considerar los siguientes puntos:

a) El número de puntos de ruptura reportados se ha elevado al incluirse algunos que no necesariamente son de primera importancia en el proceso neoplásico.

b) Las translocaciones descritas en cancer involucran la presencia de un oncogen, pero éste en la mayoría de los casos se encuentra en sólo uno de los puntos de ruptura de la translocación lo cual disminuye al 50% la posibilidad de encontrar concordancia en este tipo de alteración.

c) En varios casos se han encontrado oncogenes activos en ausencia de alteraciones cromosómicas visibles (19,26).

6. PARAMETROS PARA LA EVALUACION DE RIESGO EN PACIENTES CON LEUCEMIA.

Los parametros para evaluar riesgo en pacientes con Leucemia aún no han sido definidos debido a que se desconoce cuáles son

realmente informativos. El grupo de las LAL, que es el menos heterogéneo, es el único en el que se han identificado indicadores de riesgo entre los que se encuentran: la edad, el diagnóstico citomorfológico de la FAB, la cuenta leucocitaria, la ausencia o presencia de enfermedad extramedular y el inmunofenotipo entre otros (5).

El estudio citogenético de las leucemias representa uno más de los avances en la identificación de indicadores de riesgo en estos pacientes y se describirá a continuación.

6.1. GRUPOS DE PRONOSTICO BASADOS EN ALTERACIONES CITOGENETICAS.

Aunque el estudio cromosómico de los pacientes con leucemia no es el único parámetro que debe tomarse en cuenta para decidir su manejo, se ha demostrado la existencia de alteraciones específicas para las diversas entidades, y su presencia tiene cada vez mayor importancia en cuanto a pronóstico y sobrevida. Prueba de esto es la existencia de categorías con valor pronóstico de acuerdo a las alteraciones cromosómicas encontradas en LANL, SMD y LAL propuesta por Yunis en 1986 que se muestra en el cuadro 7 (11).

Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL): Los cariotipos hiperdiploides con más de 51 cromosomas se asocian con buen pronóstico y larga sobrevida, los pacientes con hiperdiploidía entre 47 y 50 cromosomas así como con cromosomas normales presentan pronóstico intermedio. En contraste, aquéllos que presentan cualquiera de las 5 translocaciones descritas cursan con mal pronóstico ya que por lo regular no responden al tratamiento. La t(9;22) se presenta a nivel cromosómico de igual forma en LAL y LGC, a nivel molecular se ha detectado que en el 50% de los casos se forma en LAL una proteína híbrida de 210kD similar a la conocida en LGC que es producto de la fusión entre bcr-abl. En el otro 50% la fusión se lleva a cabo a otro nivel del gen bcr y da como resultado una proteína de 190kD. Sin embargo aún no se ha podido establecer una diferencia concreta que permita explicar la razón por la cual el cromosoma Philadelphia es de buen pronóstico para LGC y para LAL es un dato de alto riesgo (5,6,11,21).

Leucemia Aguda No Linfoblástica (LANL): La inversión pericéntrica del cromosoma 16 se relaciona con remisiones prolongadas en pacientes adultos, en lo que se refiere a niños, se requieren más estudios para conocer su significado. La trisomía del cromosoma 8 y las translocaciones son de pronóstico intermedio sin embargo, la monosomía del cromosoma 7 así como su delección son de mal pronóstico. En esta entidad aún queda por definir el significado de varias alteraciones cromosómicas (11,21).

Síndromes Mielodisplásicos (SMD): La presencia de la del(5q) y de cromosomas normales se ha observado en pacientes que no

desarrollan leucemia secundaria, las translocaciones y la trisomía 8 se encuentran en pacientes que en ocasiones la presentan y las alteraciones complejas así como el cromosoma 7 alterado es típico de pacientes que evolucionan hacia este tipo de leucemia con mayor frecuencia. También en este grupo se encuentran alteraciones no definidas con respecto a las posibilidades de desarrollo de leucemia (11,19,22).

Debido a la importancia que ha demostrado tener el estudio citogenético por proporcionar datos con valor pronóstico, de asesoramiento terapéutico y en algunos casos diagnóstico preciso y a que actualmente las leucemias no se encuentran totalmente caracterizadas desde el punto de vista citogenético es necesario llevar a cabo estudios cromosómicos en pacientes leucémicos de la población pediátrica mexicana, por lo que se realizó el presente trabajo con los siguientes objetivos:

O B J E T I V O S .

- i) Describir las alteraciones cromosómicas de las células de médula ósea de pacientes leucémicos en edad pediátrica.
- ii) Comparar las alteraciones cromosómicas encontradas con las descritas en la literatura.
- iii) Relacionar dichas alteraciones cromosómicas con la clasificación citomorfológica de la FAB y con la evolución del paciente.

H I P O T E S I S .

Las células de médula ósea de los pacientes con leucemia presentan alteraciones cromosómicas específicas, las cuales se relacionan con cada entidad leucémica y con su evolución.

M A T E R I A L Y M E T O D O .

Se estudiaron 113 pacientes en edad pediátrica que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

- i) Pacientes con diagnóstico de leucemia o síndrome mielodisplásico basado en la clasificación citomorfológica de la FAB en los casos que sea permisible.

ii) Pacientes vírgenes de tratamiento antileucémico.

Para la obtención de los cromosomas en metafase a partir de células de médula ósea se utilizaron las siguientes técnicas:

a) Técnica Directa con Tripsina Hipotónica y Colchicina (THC): En 1ml. de Buffer de Fosfatos sin Calcio y Magnesio se disolvieron 3µg de tripsina (1:250), 2µg de EDTA y 1µg de colchicina, esta solución se llevó a un volumen de 10ml. con solución hipotónica (KCl 0.075M); se agregaron 0.5ml. de médula ósea heparinizada obtenida por punción, se incubó a 37°C durante hora y media y se centrifugó a 2000 RPM durante 10min., se retiró el sobrenadante y el paquete de leucocitos se resuspendió; se fijó con solución de Carnoy (metanol-ácido acético, 3:1), se dejó reposar 10min. y se centrifugó para obtener el paquete de leucocitos. Se hicieron lavados con fijador hasta que éste quedó transparente (27).

b) Técnica Directa con RPMI 1640 y Cultivo de 24hrs.: En ambos casos se agregaron 0.5ml. de médula ósea heparinizada a 5ml. de medio RPMI 1640 suplementado con suero fetal de ternera al 20%. En el caso de la Técnica Directa se agregó colchicina (1µg/ml), se incubó a 37°C durante 20min. y se cosechó como se mencionó anteriormente (20,28).

El cultivo se incubó durante 24hrs. y después se siguió el mismo procedimiento.

Se hicieron preparaciones por goteo sobre un portaobjetos y se fijaron con calor. Se tiñeron las laminillas con Giemsa-Wright y en los casos en que la calidad de los cromosomas lo permitió se hicieron bandas G con tripsina.

Se leveron de 10 a 25 metafases por paciente, se consideró como clona anormal de células hiperdiploides o pseudodiploides cuando por lo menos dos células presentaron la misma alteración. Se consideraron hipodiploides cuando por lo menos en tres células se presentó la ausencia del (los) mismo(s) cromosoma(s) (29).

Por otra parte, se evaluó el riesgo de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda con base en parámetros clínicos y paraclínicos propuestos por el grupo de Hematólogos del Instituto, los cuales son semejantes a los factores de riesgo que toman en cuenta la mayoría de los grupos de trabajo en leucemia infantil (5, 30, comunicación personal, R. Paredes). La valoración se muestra en el cuadro 8.

RESULTADOS.

1. FRECUENCIA DE EXITO EN LA OBTENCION DE CROMOSOMAS.

De las 113 muestras procesadas, en 45 casos (40%) se obtuvieron metafases analizables (cuadro 9). Clasificadas por enfermedad, 67 correspondieron a LAL y en 18 casos se obtuvieron cromosomas para estudio citogenético (27%); 30 pacientes presentaron LANL, de los cuales 18 presentaron cromosomas analizables (60%). Se diagnosticaron 6 casos como LGC y se estudiaron 5; finalmente de 10 pacientes con SMD se analizaron 4. Como se puede observar, el éxito en la obtención de cromosomas se correlacionó con el tipo de enfermedad.

2. HALLAZGOS CITOGENETICOS.

De los 18 pacientes con LAL en los que se obtuvieron cromosomas, 8 presentaron cromosomas normales y 10 anormales, 6 con alteraciones numéricas, 3 con estructurales y uno con alteraciones de ambos tipos (cuadro 10 y figuras 4 y 5).

Con respecto a la LANL, de los 18 pacientes 8 presentaron cromosomas normales y 10 anormales, 8 con alteraciones numéricas y 2 con estructurales.

En el grupo de las LGC tres presentaron cromosomas normales y dos alteraciones estructurales.

En los SMD se presentaron tres pacientes con cromosomas normales y uno con alteraciones numéricas.

Las alteraciones específicas que se presentaron en cada caso se describirán a continuación:

2.1. ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN LAL.

Se analizaron 18 muestras, 13 de los pacientes presentaron L1 y 5 L2 (cuadro 11).

Pacientes con L1: Cinco pacientes fueron cromosómicamente normales, uno presentó hiperdiploidia con cuentas entre 49 y 51 cromosomas, otro de los pacientes presentó hipotetraploidia con número modal entre 75 y 82 cromosomas. Dos presentaron una clona normal con 46 cromosomas, una con 47 y otra más con 48 cromosomas. Un tercer tipo de alteración numérica se presentó en un paciente con trisomía de un cromosoma del grupo G. Entre las alteraciones estructurales que se presentaron en este grupo se encontró en un paciente la t(1;19); en otro una t(12p;13q); y un cariotipo complejo con dos clones con alteraciones diferentes en las que siempre se observó la presencia de la del(6q) y un

cromosoma marcador, además de estas alteraciones se encontró la inv(5q::5q) y la dup(1p). En todos los pacientes con alteraciones estructurales también se presentó una clona normal.

Pacientes con L2: De estos pacientes tres presentaron cromosomas normales; uno presentó una monosomía de un cromosoma del grupo C además de una clona con cromosomas normales; en un paciente se observó un cariotipo complejo con alteraciones numéricas y estructurales así como una clona normal en baja frecuencia. Las alteraciones numéricas fueron del tipo de hipodiploidía e hiperdiploidía e involucraron con frecuencia los cromosomas 6, 15, 18, 21 y 22; las alteraciones estructurales que más se observaron fueron las translocaciones que involucraron a los cromosomas 2, 6 y 9.

2.2. ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN LANL.

Se estudiaron 18 casos con LANL de los tipos M2 a M6 (cuadro 12):

Pacientes con M2: Se estudiaron 4 individuos, de éstos uno presentó cromosomas normales y tres alteraciones numéricas, uno con una clona con 46 cromosomas y dos con 47 y 48 cromosomas; otro con 44 y 45 cromosomas; y uno con una clona normal y otra monosómica.

Pacientes con M3: Se estudiaron dos casos y ambos presentaron cromosomas normales.

Pacientes con M4: Se estudiaron cinco casos de los cuales tres presentaron cromosomas normales y dos alteraciones numéricas, uno con trisomía 8 y una clona normal y el otro con pérdidas de 1 y 2 cromosomas en dos clones además de la normal.

Pacientes con M5: De éstos dos presentaron alteraciones numéricas, uno de ellos con una clona normal y una trisómica, y otro con hiperdiploidía de 54 a 57 cromosomas. También se estudió un caso con alteración estructural que fue la del(1p).

Pacientes con M6: Se presentaron tres individuos, dos con cromosomas normales; otro con alteraciones numéricas el cual presentó una clona normal y la otra con trisomía 19.

También se estudió un paciente que al momento de realizar el estudio citogenético no tenía diagnóstico. El estudio postmortem reveló la presencia de una LANL, y en el análisis cromosómico se observó una clona con alteraciones estructurales como t(1;9), inv(7q::7q), i(17q), además de una clona normal.

2.3. ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN LGC.

De los cinco pacientes en los que se obtuvieron cromosomas analizables en tres se encontraron cromosomas normales; dos de éstos presentaron LGC variedad juvenil. Los otros dos pacientes presentaron como alteración estructural el cromosoma Philadelphia.

2.4. ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN SMD.

Entre los cuatro pacientes con SMD en los que se obtuvieron cromosomas, se encontraron tres con cromosomas normales y uno con hipotetraploidia con cuentas entre 85 y 90 cromosomas.

3. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES.

De los datos obtenidos de los expedientes de los pacientes con LAL, trece presentaron diagnóstico de L1 y cinco L2; su edad fluctuó entre los 2 años 8 meses y los 16 años. Del total de pacientes, once correspondieron al sexo masculino y siete al femenino. En las cuentas leucocitarias hubo una amplia variación que fue de 1000 a 200000 leucocitos/ml.; siete de los pacientes presentaron enfermedad extramedular ósea, en cara, testículo o SNC, nueve de ellos presentaron durante la inducción a la remisión respuesta aparentemente buena, dos regular, seis mala y un paciente desertó del tratamiento en esta etapa.

Hasta el momento en el que se hizo la recopilación de datos de los expedientes (dos años después del inicio del protocolo), cinco pacientes habían recaído, ocho fallecieron y cuatro desertaron. La sobrevida (se consideró el periodo comprendido desde el momento del diagnóstico hasta la revisión de los datos) de los pacientes restantes fue de 4 meses a 2 años (cuadro 13).

En lo que se refiere a los pacientes con LANL, se estudiaron cuatro con diagnóstico de M2, dos con M3, cinco con M4, tres con M5, tres con M6 y uno en el que se hizo el diagnóstico postmortem de LANL pero no se especificó el subtipo. Las edades en las que se presentó la enfermedad fluctuaron entre los 6 meses y los 17 años, once de los pacientes correspondieron al sexo masculino y siete al femenino. Las cuentas leucocitarias variaron entre 700 y 62200 leucocitos/ml, 7 de los 18 pacientes presentaron enfermedad extramedular en diferentes sitios como infiltración periorbitaria, a pleura, hígado, o SNC.

Durante la fase de inducción a la remisión un paciente desertó; de los 16 restantes 8 presentaron buena respuesta al

tratamiento. 2 regular, 6 mala y uno falleció antes de recibir tratamiento. Hasta el momento en que se llevó a cabo la recopilación de datos de los expedientes, 5 pacientes habían desertado, 4 recayeron y 7 fallecieron al poco tiempo de ser diagnosticados. La sobrevida de los pacientes restantes fue de menos de un mes y como máximo de un año (cuadro 14).

De los nueve pacientes restantes, tres presentaron LGC, dos LGC variedad juvenil y cuatro SMD. Las edades de los pacientes con LGC fluctuaron entre los 11 meses y los 9 años 6 meses, para los pacientes con SMD varió entre 12 meses y 15 años. Los pacientes fueron de sexo masculino excepto 2 con SMD y uno con LGC. Las cuentas leucocitarias en los pacientes con LGC variaron entre 15900 y 200000 leucocitos/ml., para los pacientes con SMD se encontraron entre 3100 y 24150 leucocitos/ml. En uno de los pacientes con LGC se presentó infiltración renal ósea y en ninguno de los restantes se presentó enfermedad extramedular.

Un total de cuatro pacientes desertaron y dos fallecieron. De los que presentaron LGC, dos tuvieron buena respuesta al tratamiento y no recayeron y un tercero presentó recaída. La sobrevida hasta el momento de la revisión de los expedientes fue de 1 a 6 meses (cuadro 15).

4. EVALUACION DE PARAMETROS DE RIESGO EN LOS PACIENTES CON LAL.

Como se mencionó anteriormente, se evaluó el riesgo de los pacientes con LAL de acuerdo a sus datos clínicos y paraclínicos. Los parámetros de riesgo y los valores que se les asignaron aparecen en el cuadro 8.

Con base en esto, el puntaje total acumulado por los pacientes fue de cero a ocho puntos, el número de pacientes con menos de tres puntos fue de siete, y con tres puntos o más fue de once.

Por otra parte se evaluó el riesgo de los cariotipos que presentaron los pacientes de acuerdo a la clasificación de grupos de pronóstico propuestos por Yunis en 1986 que se muestra en el cuadro 7, la cual los clasifica en riesgo bajo, mediano y alto.

Con los resultados obtenidos se construyó la gráfica 1 en la que se muestra la distribución de los cariotipos con LAL en relación a su riesgo clínico. En el eje de las abscisas se graficó el riesgo clínico con sus dos tipos: riesgo habitual (≤ 3 puntos de riesgo) y alto riesgo (> 3 puntos); en el eje de las ordenadas se graficó el número de pacientes. En los dos tipos de riesgo clínico se especificó el pronóstico citogenético (bajo, mediano, alto) que correspondía a los pacientes según su cariotipo (11.30).

DISCUSION .

1. ANALISIS DE LAS FALLAS EN LA OBTENCION DE CROMOSOMAS.

La dificultad en la obtención de metafases y de cromosomas de buena calidad para el análisis citogenético en las células de médula ósea de pacientes leucémicos es un problema conocido, por lo que se han implementado diversas metodologías para tratar de superarlo (20,27,28,31).

En este trabajo se utilizaron como metodologías alternativas la Técnica Directa THC y la Técnica Directa y cultivo de 24 hrs. con medio RPMI 1640. En general, con la técnica de THC se obtuvo éxito en pocos casos sin embargo, éste aumentó con la implementación de las dos técnicas con medio RPMI, posiblemente se debió a que es un tratamiento menos agresivo ya que no requiere tripsinización de las células y las mantiene en un medio más adecuado que permite mayor viabilidad celular.

En este estudio los casos de LAL presentaron metafases de mala calidad, esto coincide con lo descrito en otros trabajos en los que esta característica se atribuye a que la mayoría de los casos con LAL presentan alteraciones numéricas y las células de este tipo de alteración tienen cromosomas con morfología de menor calidad que aquéllos con alteraciones estructurales. Por la misma razón, en éstos últimos se pueden implementar técnicas de sincronización para obtención de cromosomas prometafásicos así como bandas G con menor dificultad (32). Por otro lado, se ha llegado a considerar que la mala calidad de los cromosomas en LAL puede ser una característica patognomónica de la enfermedad (28).

2. CITOGENETICA Y RIESGO DE LAS HEMOPATIAS MALIGNAS.

2.1. PACIENTES CON LAL.

Con la utilización de técnicas convencionales para obtención de cromosomas en metafase, se ha encontrado que el 50% de los casos de LAL presentan alteraciones cromosómicas y este porcentaje puede aumentar hasta el 98% con técnicas más refinadas (11). En este estudio se encontraron alteraciones en 10 de 18 pacientes (55%), de las cuales seis fueron numéricas, lo que coincide con la literatura al referirlas como las más frecuentes en esta leucemia (11,32,33).

Las alteraciones numéricas observadas fueron en su mayoría hiperdiploidias con cuentas cromosómicas discretas (pacientes 9,16,18). Se presentó un paciente con cuentas entre 49 y 51 cromosomas y uno más con hipotetraploidia con número modal entre 75 y 82 cromosomas (paciente 17). Aunque éste es un hallazgo poco frecuente existen datos que sugieren que este tipo de alteración podría constituir un nuevo grupo de buen pronóstico lo cual

coincide con la buena respuesta al tratamiento que presentó el paciente (32,34). Se estudió también un caso con monosomía de un cromosoma del grupo C (paciente 14), el cual fue el único dentro de las LAL que presentó pérdida cromosómica.

Una de las alteraciones estructurales encontradas fue la t(1q;19p) (paciente 11) que es de las más comunes en LAL. En el análisis citogenético sólo se encontró el cromosoma 19 derivativo el cual se ha observado que se conserva con mayor frecuencia que el cromosoma 1 derivativo. Aparentemente este rearrreglo es un componente crítico en el proceso de carcinogénesis (21).

Se presentó también una t(12p;13q) balanceada, se han descrito deleciones y translocaciones que involucran la banda 12p11-p13, aunque es más común que la translocación se forme con los cromosomas 1-3, 7-10 y 17 en rearrreglos no necesariamente balanceados. Todo esto sugiere que el punto crítico se encuentra en 12p en donde también se ha localizado el oncogen K-ras que aunque todavía no se ha podido correlacionar con la translocación, con seguridad juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad (21,35).

En el paciente 13 se encontró la del(6q) acompañada dentro de la misma clona de alteraciones secundarias adquiridas durante el desarrollo de la neoplasia. Se ha reportado esta alteración como cambio único pero no se ha precisado aún el punto de ruptura, ya que éste puede ir de 6q15 a 6q21. Cerca de esta región se encuentra mapeado el oncogen c-myc que posiblemente tiene un papel importante en el origen de esta leucemia (19).

En el caso número 10 se presentó un cariotipo complejo con una clona en la cual siempre se involucraron los cromosomas 2 y 9 en rearrreglos estructurales. Aunque no se determinó con certeza, es posible que se tratara de una t(2;9), en esta clona el número modal fue de 46 cromosomas y con frecuencia se observó la presencia de más de un rearrreglo cromosómico. En este mismo caso también se presentó una clona con baja frecuencia con número modal de 53 cromosomas, con cromosomas supernumerarios y diversos rearrreglos. Es difícil explicar la presencia de estas clones con diferente tipo de alteración como un evento secundario a la evolución de la enfermedad, sin embargo existe la posibilidad de que se trate de clones coexistentes citogenéticamente no relacionadas entre sí, lo cual implicaría que la neoplasia fuera de origen multicelular. Este tipo de evento ya ha sido descrito por Heim y Mitelman en varios casos de leucemias agudas (36).

Aunque en uno de los objetivos se planteó el seguimiento de los pacientes estudiados esto no fue posible debido a su alto índice de deserción por el costo elevado del tratamiento antineoplásico. Sin embargo, a pesar de no conocer todos los datos de recaídas y sobrevida de los pacientes, se construyó la gráfica de evaluación de riesgo en LAL para conocer la ubicación de los pacientes evaluados con riesgo citogenético con respecto a

las valoraciones de riesgo clínico y paraclínico. Los puntos de riesgo analizados coincidieron con los estudiados en otras series, aunque en éstas también se incluyen como factores importantes la masa mediastinal (la cual no fue evaluada de la misma forma en todos nuestros pacientes) y los marcadores de superficie inmunológicos. Estos últimos han demostrado tener una correlación alta con el estudio citogenético, sin embargo, en el momento en que se inició este trabajo aún no se contaba con este estudio para todos los pacientes con leucemia (11,34,37).

Entre los casos que se ubicaron con riesgo intermedio por presentar cariotipo normal o con cuentas entre 47 y 50 cromosomas, se encontraron algunos que acumularon puntaje de alto riesgo con la evaluación de los factores mencionados en el cuadro B, aunque también hubo pacientes con riesgo habitual. De los 8 pacientes con cariotipo normal 6 recayeron y/o murieron. Los pacientes 1 y 7 a pesar de tener riesgo alto y habitual respectivamente, han presentado buena respuesta al tratamiento y no han recaído. En estudios citogenéticos realizados en LAL se ha referido que en algunos de los pacientes que no presentan alteraciones cromosómicas y tienen buena respuesta al tratamiento, puede coexistir con la clona diploide normal una clona hiperdiploide que se encuentre en una fase de reposo; esta hipótesis se ha corroborado por medio de estudios de citometría de flujo (32). Se han propuesto otras hipótesis aunque menos apoyadas con respecto a esto como son la posibilidad de que exista un agente etiológico menos grave que produzca daños mínimos en el material genético, o que el daño causado sea tan sutil que no produzca alteraciones cromosómicas visibles y por lo mismo el curso de la enfermedad sea más benigno. Por último también se ha propuesto que estas pequeñas alteraciones se encuentren en los estados más tempranos de la enfermedad y que evolucionen a cambios mayores durante el curso de ésta (34). Sin embargo, el significado del cariotipo normal en LAL aún es tema de controversia.

Entre los cuatro casos con hiperdiploidia con menos de 50 cromosomas, se incluyó un paciente con cuentas entre 49 y 51 debido a que las clonas representativas fueron las de 49 y 50 cromosomas. Dos de los cuatro pacientes recayeron y fallecieron, los otros dos continúan en remisión.

Sólo se presentó un caso con riesgo habitual con cariotipo hipotetraploide de buen pronóstico, en este caso los parámetros de riesgo coincidieron y se corroboró con la buena respuesta al tratamiento del paciente.

Cinco pacientes presentaron cariotipos de mal pronóstico (hipodiploides o con alteraciones estructurales), dos tenían riesgo habitual y tres riesgo clínico y paraclínico alto. En general, la respuesta que presentaron a la terapia fue mala y algunos fallecieron al poco tiempo de ser diagnosticados. De todos ellos vale la pena mencionar el caso del paciente 13, cuyo

riesgo clínico y paraclínico fue cero y con base en esto tenía buen pronóstico. sin embargo el presentar un cariotipo complejo con la del(6q) como cambio constante fue un indicador de mal pronóstico independiente de los otros factores que proporcionó un dato más real con respecto al verdadero pronóstico del paciente ya que recayó y falleció (11).

2.2. PACIENTES CON LANL.

Con respecto a la LANL se ha descrito que se pueden encontrar alteraciones cromosómicas entre un 50 a 80% de los casos (19). En este estudio la proporción fue de 10 en 18 casos (55%). Las alteraciones numéricas fueron las más frecuentes y consistieron en ganancias o pérdidas de uno o dos cromosomas, lo cual coincide con lo descrito en la literatura (21). Debido a la mala calidad cromosómica, en pocos casos se pudo determinar cuáles fueron los cromosomas involucrados en la aneuploidia, aunque cabe mencionar la presencia de la trisomía 8 ya que se trata de una alteración cromosómica de las más comunes en esta enfermedad que se ha relacionado con buena respuesta al tratamiento, pero su significado en la sobrevida es controvertido (21).

En un paciente se observó hiperdiploidia, hallazgo poco frecuente. En los datos publicados del Cuarto Taller Internacional sobre Cromosomas en Leucemia (1984) (19), se estudió una serie de 660 pacientes hiperdiploides con sobrevida baja de 4 meses. En dicho paciente, se presentó una buena respuesta a la inducción a la remisión y permaneció en ésta durante 7 meses después de los cuales recayó y falleció.

Las alteraciones estructurales que se encontraron en esta entidad fueron una del(1p) en un paciente con Anemia de Fanconi que desarrolló una M5 y que falleció en poco tiempo; esta alteración no se ha reportado en LANL pero es frecuente en otros tipos de cancer como el neuroblastoma (19).

Como ya se mencionó se realizó estudio citogenético en un paciente que no tenía diagnóstico preciso en el momento de la toma del cariotipo. En este caso las alteraciones citogenéticas ayudaron a esclarecer y apoyaron el diagnóstico postmortem ya que presentó alteraciones en los cromosomas 1 y 9 los cuales se encuentran afectados con frecuencia en LANL, también presentó el i(17q) que se observa en fase blástica o terminal de algunos padecimientos hematológicos y es un marcador de mal pronóstico lo cual coincidió con este paciente ya que falleció en pocas semanas (19,38).

Es necesario tomar en cuenta que las alteraciones típicas de LANL que son las monosomías de los cromosomas 5 y 7 así como las deleciones en brazos largos de los mismos, son más comunes en LANL secundaria que en la de novo, por eso existe menor probabilidad de encontrarlas en niños, mientras que los

cariotipos diploides, hiperdiploides y con rearrreglos recíprocos dominan en la LANL de novo (19). Aún en los tipos de LANL en los que se presenta mayor complejidad cromosómica como es el caso de la M6 o Eritroleucemia se reportan diferencias entre niños y adultos, por otro lado, en este subtipo en específico se requieren más estudios para determinar que posibilidades existen para que la M6 evolucione a otro tipo de LANL con base en la presencia de alteraciones cromosómicas (39).

2.3. PACIENTES CON LGC.

En el grupo de pacientes con LGC se encontraron dos casos con la alteración estructural esperada que es el cromosoma Philadelphia, no obstante tres de los pacientes presentaron cariotipo normal. Como ya se mencionó, en pediatría se pueden presentar la LGC tipo adulto y tipo juvenil (LGCJ) y en esta última no se han encontrado alteraciones cromosómicas específicas. Aunque hay pocos casos en la literatura, Kaneko, Maseki, Sakurai y cols. (40) publicaron recientemente una revisión en donde incluyen pacientes con neurofibromatosis que desarrollaron LGCJ en la que muestra que las alteraciones cromosómicas no necesariamente aparecen durante la fase crónica ya que algunos pacientes presentan cariotipos normales y es hasta la fase aguda que se observan dichas alteraciones (40). Este hallazgo sugiere que es necesario seguir a los pacientes hasta la fase blástica ya que posiblemente en ese momento se presente la alteración cromosómica.

Al tercer paciente que presentó cariotipo normal se le diagnosticó una LGC adulta, como ya se mencionó existe un pequeño porcentaje de pacientes con Philadelphia negativo debido a que la alteración del bcr no es observable a nivel cromosómico ya sea porque es muy pequeña y se requieren técnicas de biología molecular para detectarla o bien, porque se trata de una translocación compleja que enmascara la presencia del cromosoma Philadelphia positivo (6.41).

2.4. PACIENTES CON SMD.

Se ha informado que de un 30 a 70% de los casos con SMD presentan alteraciones cromosómicas clonales, en este estudio de cuatro casos sólo uno presentó alteración. La mayoría de los trabajos están realizados en adultos ya que como se mencionó, en niños esta enfermedad es poco frecuente. Al igual que en la LANL y por la misma razón las alteraciones de los cromosomas 5 y 7 no son frecuentes en la infancia (19).

Algunas series describen que los pacientes con SMD y cariotipo normal tienen pronóstico semejante al que presentan aquéllos con una o dos alteraciones, en contraste con los que presentan más de dos que tienen muy mal pronóstico (22). En este estudio sólo se

pudo obtener el seguimiento de un paciente sin alteraciones cromosómicas, el cual falleció a los 2 meses de iniciar el tratamiento.

En el paciente con alteración en el cariotipo se observó una hipotetraploidía, en la literatura sólo se encontró un caso descrito con una alteración semejante, el cual presentó además alteraciones estructurales múltiples con una sobrevida de 3 meses. En el caso que se estudió, no se pudo hacer análisis con bandas G por lo que no se detectaron alteraciones estructurales, sin embargo, la hipotetraploidía y la sobrevida menor de un mes de este paciente coincide con lo descrito en la literatura (22).

Finalmente, los resultados obtenidos sugieren que:

a) El estudio citogenético puede tener valor diagnóstico, ya que existen alteraciones cromosómicas no al azar como son la $t(1q;19p)$, $t(12p;13q)$, $del(6q)$, así como las hiperdiploidías en LAL, el cromosoma Ph' de la LGC, la trisomía 8 en LANL o el $i(17q)$ que junto con las alteraciones en los cromosomas 1, 7 y 9 son característicos de esta entidad, como se corroboró en el caso número 35 en el que el cariotipo apoyó el diagnóstico postmortem de LANL, ya que los datos en vida, sin tomar en cuenta este estudio, no fueron suficientes para esclarecerlo.

b) El estudio cromosómico puede tener valor pronóstico independiente al de otros parámetros de riesgo como se observó en el paciente 13, el cual no presentó datos clínicos o paraclínicos de riesgo a excepción del cariotipo que era de mal pronóstico y su evolución fue hacia la muerte en poco tiempo.

c) Se ha descrito un sólo caso con hipotetraploidía en SMD (22). En este estudio se observó en la misma entidad preleucémica una alteración numérica similar lo cual sugiere que podría existir una asociación entre esta alteración y los SMD.

d) De los 45 pacientes analizados citogenéticamente cuatro presentaron alteraciones estructurales en el cromosoma 1, entre éstas se encontraron la $t(1;17)$ en LAL, la $del(1p)$ en un paciente con Anemia de Fanconi que desarrolló una M5, la $t(1p;9p)$ y la $dup(1p)$ como cambios secundarios presentes en LANL y LAL respectivamente. Varios autores han encontrado que el cromosoma 1 alterado es un indicador de mal pronóstico ya que su aparición se correlaciona con el progreso de la enfermedad. Las alteraciones secundarias en las que se involucra este cromosoma son diversas,

sin embargo se ha encontrado que la duplicación en diferentes niveles del cromosoma es frecuente en estadios terminales (38). En este trabajo se confirmó esta asociación ya que los pacientes con alteraciones en el cromosoma 1 presentaron falla terapéutica y/o fallecieron al poco tiempo de ser diagnosticados.

Lo anteriormente expresado permite afirmar que el estudio citogenético puede ser un indicador muy importante en el manejo de las leucemias en pacientes pediátricos, que ha representado un avance significativo en su diagnóstico, pronóstico y evaluación de sobrevida.

CUADRO 1. CLASIFICACION DE LA FAB PARA LAS LEUCEMIAS AGUDAS.

LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLASTICAS CLASIFICACION FAB	TIPO CELULAR PREDOMINANTE
L1	población linfoide homogénea de células pequeñas, citoplasma y núcleo regular, a veces lobulado
L2	población linfoide heterogénea de células grandes, citoplasma en ocasiones abundante y núcleo irregular
L3	población linfoide homogénea de células grandes, citoplasma moderadamente abundante, núcleo regular con vacuolización citoplásmica prominente; esta leucemia corresponde a linfoblastos B y es conocida como tipo Burkitt
LEUCEMIAS AGUDAS NO LINFOBLASTICAS CLASIFICACION FAB	TIPO CELULAR PREDOMINANTE
M1 Leucemia Aguda Mielógena Indiferenciada	mieloblastos y evidencia mínima de diferenciación mieloide
M2 Leucemia Aguda Mielógena Diferenciada	mieloblastos con gránulos azurófilos, promielocitos y mielocitos
M3 Leucemia Aguda Promielocítica	promielocitos hipergranulares
M4 Leucemia Aguda Mielomonocítica	promielocitos, mielocitos, promonocitos, monocitos
M5a Leucemia Aguda Monoblástica	monoblastos
M5b Leucemia Aguda Monocítica Diferenciada	monoblastos, promonocitos, monocitos
M6 Eritroleucemia Aguda	50% de eritroblastos y 30% de blastos eritroides
M7 Leucemia Megacarioblástica	megacarioblastos

Tomado de: 4,7 y 8.

CUADRO 2. TIPOS DE SINDROMES MIELODISPLASICOS.

CLASIFICACION FAB	DESCRIPCION
AR	Anemia Refractaria
ARES	Anemia Refractaria con Exceso de Sideroblastos
AREB	Anemia Refractaria con Exceso de Blastos
AREB-T	Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en Transformación

Tomado de: 11 y 22.

CUADRO 3. MANIFESTACIONES CLINICAS GENERALES DE LAS LEUCEMIAS.

a) HIPERMETABOLISMO

Astenia, sudación, pérdida de peso.

b) INVASION MEDULAR

Fracaso en la eritropoyesis.

Anemia, palidez, astenia, disnea, taquicardia, soplos cardiacos.

Fracaso en la granulopoyesis.

Fiebre, mucositis, infección localizada o generalizada (sepsis).

Fracaso en la megacariopoyesis.

Manifestaciones purpurohemorrágicas, hemorragia digestiva,
hemorragia cerebral.

c) INVASION EXTRAMEDULAR

Dolores óseos, artralgia, meningismo.

Hepatoesplenomegalia, adenomegalias (cervicales, axilares, inguinales)
nasa mediastinal.

Tomado de 4.

CUADRO 4. ALTERACIONES CROMOSOMICAS ENCONTRADAS CON M
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA (LAL).

CLASIFICACION FAB	ALTERACION	CROMOSOMICA
L1,L2	t(4;11)	(q21;q23)
L1,L2	t(9;22)	(q34;q11)
L3	t(8;14)	(q24;q32)
L1,L2	t(11;14)	(p13;q11)
L1,L2	t(1;19)	(q23;p13)
L1,L2	del(12p)/t(12p)	(p12)
L1,L2	pérdidas cromosómicas cerca del número haploide	
L2	del(6q)	
L1,L2	hiperdiploide con 47 a 50 cromosomas	
L1,L2	hiperdiploide con 51 a 60 cromosomas	
L1,L2	cariotipo normal	

Tomado de: 11.

CUADRO 5. ALTERACIONES CROMOSOMICAS ENCONTRADAS CON MAYOR FRECUENCIA EN LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLASTICA (LAML).

CLASIFICACION FAB	ALTERACION CROMOSOMICA
M1, M2, M4, M6	inv(3)/t(3;3) (q21;q26)
M2	del(5q)
M1, M2, M4, M6, M7	monosomía 7 o del(7q)
M1, M2, M4	t(6;9) (p22;q34)
M2	t(8;21) (q22;q22)
M1, M2, M4, M5, M6	trisomía 8
M1, M2	t(9;22) (q34;q11)
M2, M4, M5a	t(11q) (q22-24)
M3	t(15;17) (q22;q12/21)
M2, M4, M5b	inv(16) (p33;q22)
M1, M2, M4, M5a, M6	rearreglos complejos

Tomado de: 11.

CUADRO 6. LOCALIZACION DE LOS ONCOGENES EN LOS CROMOSOMAS HUMANOS.

ONCOGEN	LOCALIZACION
fgf	1p36
src-2	1p36
L-myc	1p32
H-ras	1p11-13
ski	1q22-24
arg	1q24-25
H-myc	2p23-24
raf1	3p25
fos	5q34
pin	6p21-22
K-ras1	6p11-12
ros	6q16-22
eyb	6q22-24
erbB	7p11-12
met	7q22
mos	8q11 u 8q22
myc	8q24
abl	9q34
H-ras1	11p15
int2	11q13
ets1	11q23
K-ras2	12p12
fos	15q25-26
erbA	17q11-21
neu	17q11-12
erbB2	17q21
yes1	18q21
src1	20q13
ets	21q22
sis	22q13

Tomado de: 19.

CUADRO 7. GRUPOS PROMOSTICO DE AFECCIONES HEMATOLOGICAS MALIGNAS BASADOS EN ESTUDIOS CROMOSOMICOS.

PROMOSTICO	LAML	SNB	LAL
bueno	inv 16 rearrreglo sencillo misceláneo	cromosomas normales del(5q)	hiperdiploidía de 51-60 cromosomas
mediano	trisomía 8 translocaciones t(6;9), t(8;21), t(9;11), t(9;22), t(15;17)	trisomía 8	hiperdiploidía de 47-50 cromosomas cromosomas normales
malo	monosomía 7 o del(7q) rearrreglos complejos	monosomía 7 o del(7q) rearrreglos complejos	del(6q),hiperdiploidía cercana a la haploidía translocaciones t(1;19), t(4;11), t(8;14), t(9;22), t(11;14),t(12p), o del(12p)
indeterminado	cromosomas normales inv 3, del(5q) dos o tres rearrreglos misceláneos	del(9q), del(20q) t(1;3), t(2;11)	

Tomado de: 11.

CUADRO 8. EVALUACION DE RIESGO EN PACIENTES CON LAL

EDAD (años)	PUNTAJE DE RIESGO	CUENTA DE LEUCOCITOS (10 ³)	PUNTAJE DE RIESGO
<2	3	<10	0
2-3 y 7-10	1	10-25	1
>3-6	0	26-50	2
>10-15	2	>51	3

INFILTRACION INICIAL	PUNTAJE DE RIESGO	DIAGNOSTICO FAB	PUNTAJE DE RIESGO
SMC	3	L1	0
mediastino	3	L2	1
testiculo	3	L3	3

RIESGO HABITUAL < / = 3 PUNTOS
 ALTO RIESGO > 3 PUNTOS

SMC= sistema nervioso central

Tomado de: Comunicación personal, R. Paredes)

CUADRO 9. FRECUENCIA DE ÉXITO EN LA OBTENCIÓN DE CROMOSOMAS.

TIPO	ÉXITO		FALLAS		TOTAL
	No.	Z	No.	Z	
LAL	18	27	49	73	67
LAML	18	60	12	40	30
LGC	5	83	1	17	6
SMD	4	40	6	60	10
TOTAL	45	40	68	60	113

LAL= leucemia linfoblástica

LAML= leucemia no linfoblástica aguda

LGC= leucemia granulocítica crónica

SMD= síndrome mielodisplásico

**CUADRO 10. RESULTADOS DEL ESTUDIO CITOGENETICO EN 45
PACIENTES CON HEMOPATIAS MALIGNAS**

TIPO DE HEMOPATIA	TOTAL DE CARIOTIPOS	CARIOTIPOS NORMALES	CARIOTIPOS ANORMALES	ALTERACIONES CROMOSOMICAS		
				N	E	N/E
LAL	18	8	10	6	3	1
LAML	18	8	10	8	2	0
LGC	5	3	2	0	2	0
SND	4	3	1	1	0	0

N= numérica E= estructural LAL= leucemia aguda linfoblástica
 LAML= leucemia aguda no linfoblástica
 LGC= leucemia granulocítica crónica
 SND= síndrome mielodisplásico

CUADRO 11. ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN LAL.

DIAGNOSTICO CITOMORFOLOGICO	NORMAL	NUMERICO	ESTRUCTURAL
L1	46,xx	46,xy/47,xy,+C/48,xy,+C,+6	46,xx/46,xx,t(1q;19p)
	46,xy	49-51	46,xy/46,xy,t(12p;13q)
	46,xy	46,xx/47,xx,+6	46,xx/46,xx,del(6q),+mar1/ 46,xx,del(6q),inv(5q::5q),dup(1p),+mar1
	46,xy	75-82	
	46,xy	46/47/48	
L2	46,xy	46,xy/45,xy,-C	
	46,xy	CARIOTIPO CON ALTERACIONES NUMERICAS Y ESTRUCTURALES	
	46,xy		

LAL= leucemia aguda linfoblástica

CUADRO 12. ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN LAML.

DIAGNOSTICO CITOMORFOLÓGICO	NORMAL	NUMÉRICO	ESTRUCTURAL
M2	46,xy	46/47/48 44/45 45/46	
M3	46,xx 46,xx		
M4	46,xy 46,xy 46,xy	46,xx/47,xx,+8 44,xy,-6,-6/45,xy,-6/46,xy	
M5		46/47 54,xy-57,xy	46,xy,del(1p)
M6	46,xx 46,xx	46,xx/47,xx,+19	
LAML			46,xy/46,xy,t(1p;9p), inv(7p::7q),i(17q)

LAML= leucemia aguda no linfoblástica

CUADRO 13. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON LAL.

NUMERO	DIAGNOSTICO	EDAD	SEXO	CARIOTIPO	CUENTA DE LEUCOCITOS	ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR	INDUCCION A LA REMISION	RECAIDA	SOBREVIDA
1	L2	12a	M	46,xy	18100	NO	BUENA	SI	>6a
2	L1	5a	M	46,xy	3100	TESTICULAR	BUENA	NO	>16a
3	L2	6a5m	M	46,xy	3000	NO	BUENA	?	?
4	L1	16a	M	46,xy	5300	NO	REGULAR	SI	3a +
5	L1	8a	F	46,xy	22900	NO	MALA	NO	10m +
6	L2	13a	M	46,xy	1000	NO	BUENA	NO	9a +
7	L1	9a	M	46,xy	6400	NO	BUENA	NO	>2a
8	L1	10a	M	46,xy	84600	OSEA	MALA	+	17d +
9	L1	10a4m	M	46/47/48	200000	SNC	BUENA	SI	6a +
10	L2	2a8m	F	hiper/estr	27550	CARA	REGULAR	?	?
11	L1	11a	F	t(1;19)	10000	SNC	MALA	?	?
12	L1	3a9m	M	t(12;13)	170000	NO	DESERTO	?	?
13	L1	6a	F	6q-	2000	NO	MALA	SI	6a +
14	L2	13a	M	45/46	13400	SI	MALA	NO	20d +
15	L1	13a	F	49-51	10000	SNC	MALA	SI	<1a +
16	L1	14a	F	46/47/49	150000	NO	BUENA	NO	>4a
17	L1	5a6m	F	75-82	16600	NO	BUENA	NO	>5a
18	L1	3a	M	46/47/48	70000	NO	BUENA	NO	>4a

SNC= sistema nervioso central

LAL= leucemia aguda linfoblástica

CUADRO 14. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON LAML.

NUMERO	DIAGNOSTICO	EDAD	SEXO	CARIOTIPO	CUENTA DE LEUCOCITOS	ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR	INDUCCION A LA REMISION	RECAIDA	SOBREVIDA
19	M6	11a	F	46,xx	11000	NO			
20	M6	6a	F	46,xx	?	NO	BUENA	SI	6m +
21	M4	5a	M	46,xy	3400	SMC	BUENA	NO	>1a
22	M3	14a	F	46,xx	700	NO	REGULAR	?	?
23	M4	17a	M	46,xy	40200	PLEURA	BUENA	NO	>1a
24	M2	5a	M	46,xy	6050	PERIORBITARIA	MALA	NO	1m +
25	M3	4a	F	46,xx	6300	NO	BUENA	NO	>1a
26	M4	4a	M	46,xy	11560	NO	MALA	?	?
27	M4	14a	F	46/47	62200	NO	MALA	SI	<1m +
28	M2	5a2m	F	46/47/48	18000	SMC	BUENA	SI	>8a
29	M5-B	1a9a	M	54-57	33000	HIGADO	BUENA	SI	7m +
30	M4	3a	M	44/45/46	49000	NO	REGULAR	?	?
31	M5-B	13a	M	46/47	47500	SMC	?	?	?
32	M2	7a	M	44/45	17200	NO	BUENA	NO	?
33	M6	3a	F	46/47	18600	NO	MALA	+	2m +
34	M2	11a	M	45/46	7600	NO	MALA	+	<1m +
35	LAML	15a	M	t(1;9)	5200	SMC	SIN Tx.	+	<1m +
36	M5	11a	M	1p-	48200	NO	MALA	NO	<1a

Tx= tratamiento

SMC= sistema nervioso central

LAML= leucemia aguda no linfoblástica

CUADRO 15. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON LGC Y SMD.

NUMERO	DIAGNOSTICO	EDAD	SEXO	CARIOTIPO	CUENTA DE LEUCOCITOS	ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR	INDUCCION A LA REMISION	RECAIDA	SOBREVIDA
37	LGCJ	11m	M	46,xy	28000	NO	BUENA	?	>4.5a
38	LGCJ	5a	M	46,xy	29000	NO	BUENA	NO	>1a
39	LGC	1a9m	M	46,xy	15900	NO	?	?	>6a
40	LGC	4a	M	Ph ⁺	144000	RENAL-OSEA	MALA	SI	>6a
41	LGC	9a6m	F	Ph ⁺	200000	NO	BUENA	NO	>3a
42	SMD	1a11a	F	46,xx	24150	NO	MALA	SI	2a+
43	SMD	1a	M	46,xy	6300	NO	?	?	?
44	AREB	1a	F	46,xx	12500	NO	SIN Tx.	?	>1a
45	SMD	15a	M	hipotetraploide	3100	NO	SIN Tx.	?	<1a +

Tx= tratamiento LGCJ=leuceemia granulocítica crónica juvenil LGC=leuceemia granulocítica crónica
 SMD= síndrome mielodisplásico AREB= anemia refractaria con exceso de blastos

CUADRO 16. EVALUACION DE RIESGO DE LOS PACIENTES COM LAL.

NUMERO	DIAGNOSTICO	RIESGO	EDAD	RIESGO	CUENTA DE LEUCOCITOS	RIESGO	ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR	RIESGO	TOTAL	CARIOTIPO	RIESGO
1	L2	1	12a	2	18100	1	NO	0	4	46,xy	MEDIANO
2	L1	0	5a	0	3100	0	TESTICULAR	3	3	46,xy	MEDIANO
3	L2	1	6a5m	1	3000	0	NO	0	2	46,xy	MEDIANO
4	L1	0	16a	2	5300	0	NO	0	2	46,xy	MEDIANO
5	L1	0	8a	1	22900	1	NO	0	2	46,xy	MEDIANO
6	L2	1	13a	2	1000	0	NO	0	3	46,xy	MEDIANO
7	L1	0	9a	1	6400	0	NO	0	1	46,xy	MEDIANO
8	L1	0	10a	2	84600	3	OSEA	3	8	46,xy	MEDIANO
9	L1	0	10a4m	2	200000	3	SNC	3	8	46/47/48	MEDIANO
10	L2	1	2a8m	0	27550	2	CARA	3	6	hiper/estr	ALTO
11	L1	0	11a	2	10000	1	SNC	3	6	t(1;19)	ALTO
12	L1	0	3a9m	0	170000	3	NO	0	3	t(12;13)	ALTO
13	L1	0	6a	0	2000	0	NO	0	0	6q-	ALTO
14	L2	1	13a	2	13400	1	SI	3	7	45/46	ALTO
15	L1	0	13a	2	10000	1	SNC	3	6	49-51	MEDIANO
16	L1	0	14a	2	150000	3	NO	0	5	46/47/49	MEDIANO
17	L1	0	5a6m	0	16600	1	NO	0	1	75-82	BAJO
18	L1	0	3a	0	70000	3	NO	0	3	46/47/48	MEDIANO

LAL= leucemia linfoblástica aguda

SNC= sistema nervioso central

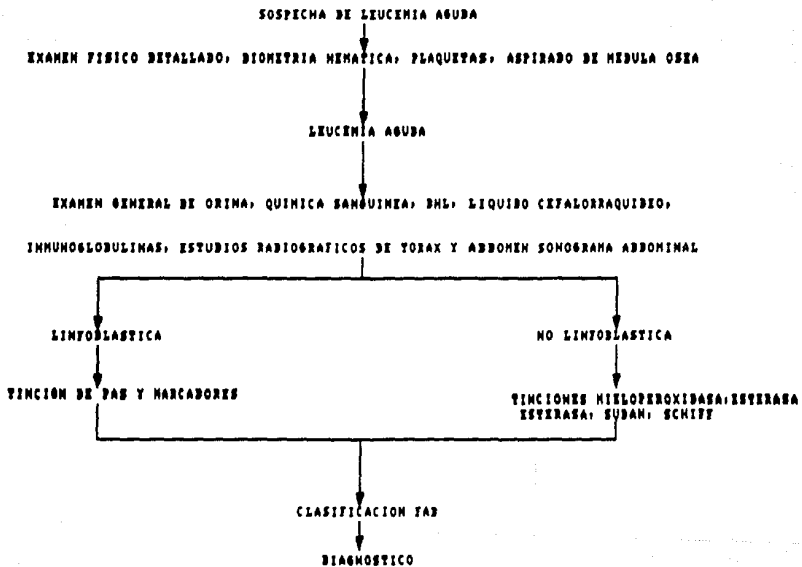
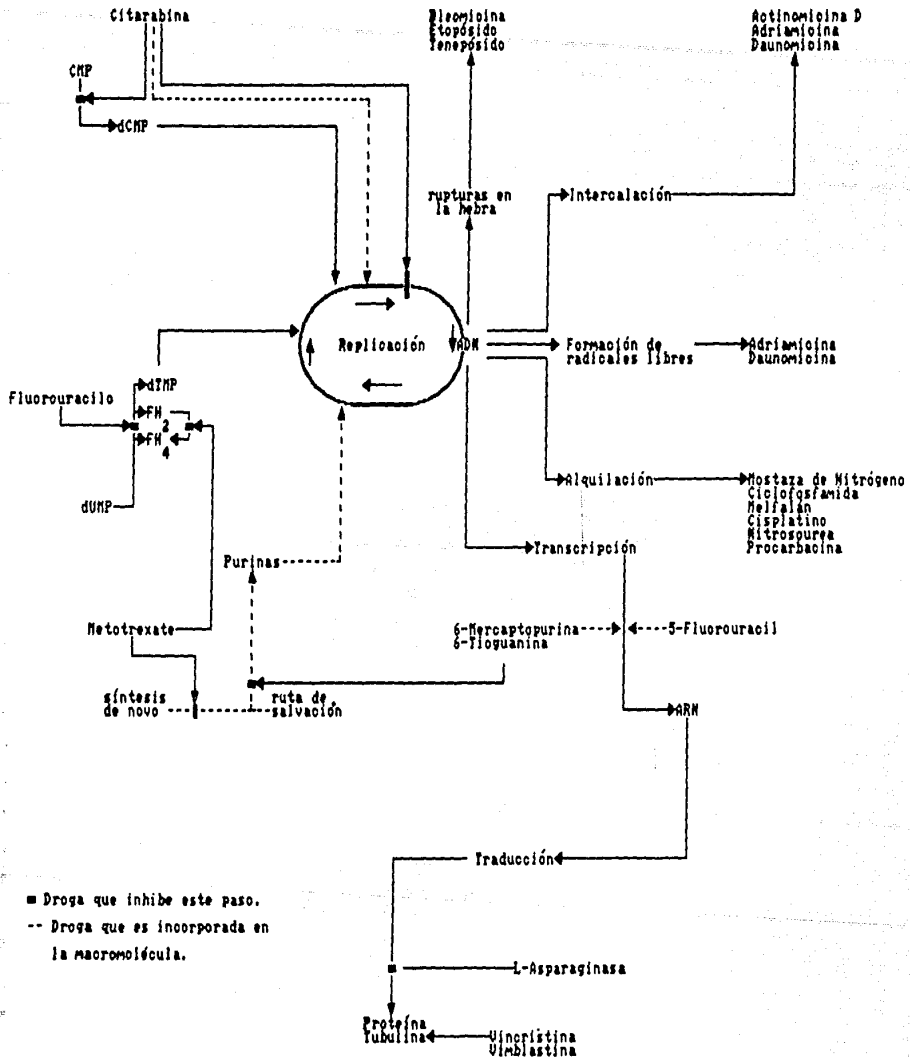


FIGURA 1.

EXAMENES DE GABINETE UTILIZADOS EN EL DIAGNOSTICO
DE LEUCEMIA AGUDA.
(Tomado de 15)



■ Droga que inhibe este paso.
 -- Droga que es incorporada en la macromolécula.

Figura 2. Esquema de representación del sitio de acción de las drogas anticancerígenas más utilizadas. (tomado de 16)

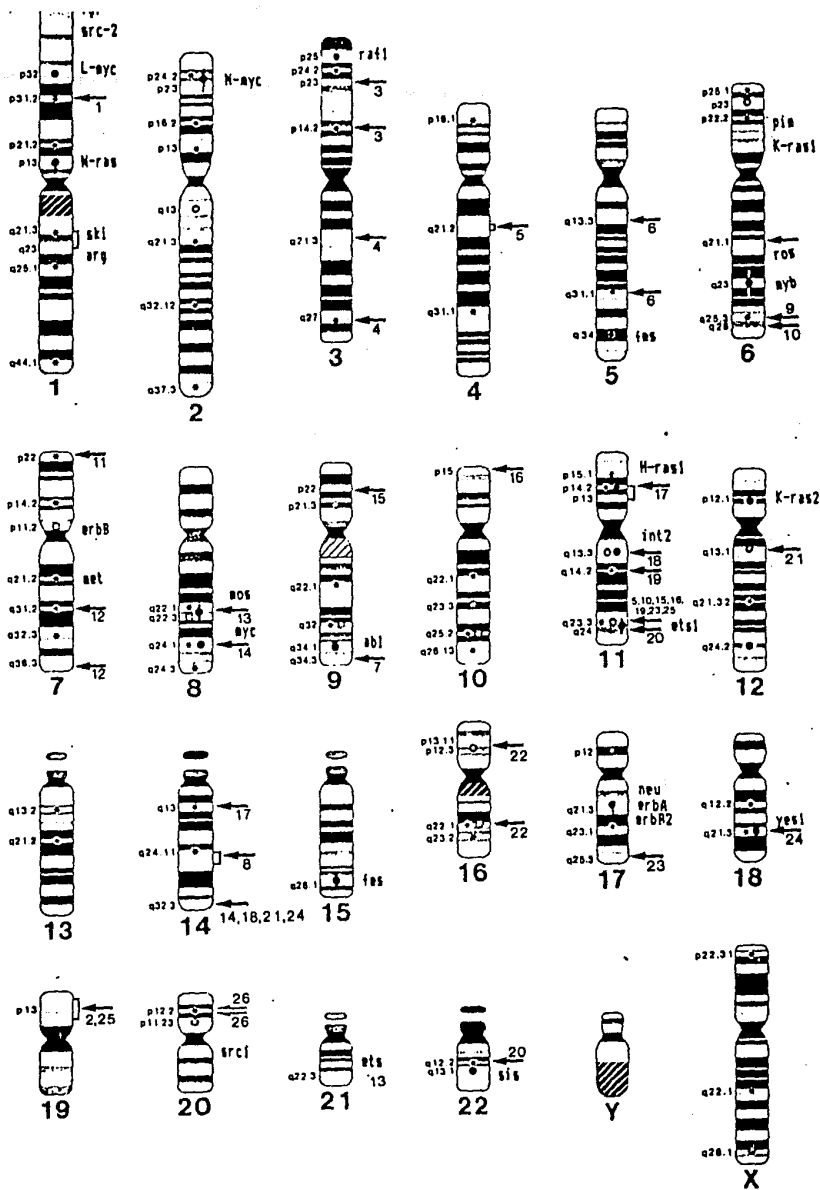


FIGURA 3. LOCALIZACION DE LOS ONCOGENES EN LOS CROMOSOMAS HUMANOS.
(Tomado de 19 y 25)

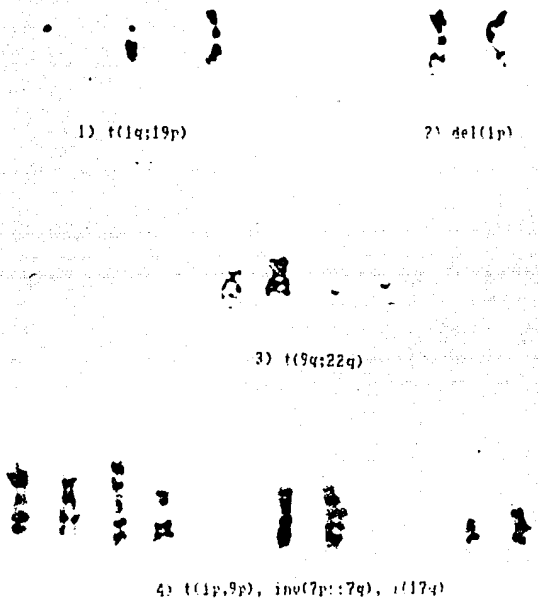
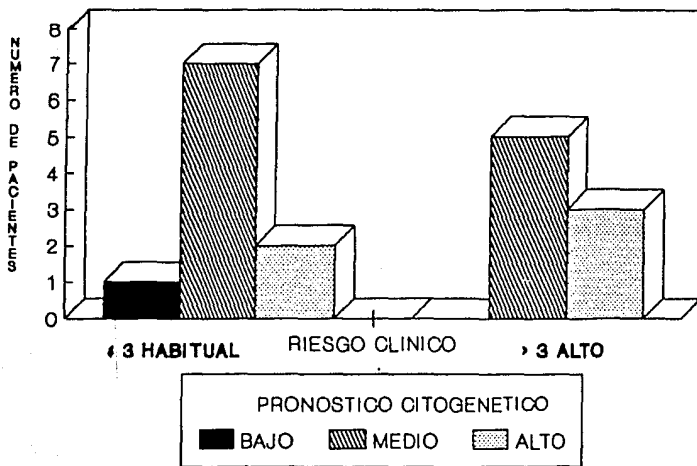


FIGURA 4. ALTERACIONES CROMOSOMICAS ESTRUCTURALES



FIGURA 5. HIPOTETRAPLOIDIA

DISTRIBUCION DE LOS CARIOTIPOS DE LAL EN RELACION AL RIESGO CLINICO



GRAFICA 1.

L I T E R A T U R A C I T A D A .

- 1) Pinkel D.: Curing Children of Leukemia. Cancer 1987; 59: 1683-1.
- 2) Kirsch I.: Molecular Biology of the Leukemias. Pediatr Clin North Am 1988; 35: 693-1.
- 3) Miller R.: Frequency and Environmental Epidemiology of Childhood Cancer. (Pizzo P. y Poplack D. eds.), J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 3-15, 1987.
- 4) Bernácer M., Sánchez J., Vecilla C. y Lillo M.: Leucemias Agudas Linfoblásticas. Medicine 1985; Hematología II: 533-9.
- 5) Champlin R., y Gale R.: Acute Lymphoblastic Leukemia: Recent Advances in Biology and Therapy. Blood 1989; 73: 2051-6.
- 6) Altman A.: Chronic Leukemias of Childhood. Pediatr Clin North Am 1988; 35: 765-7.
- 7) Poplack D. y Reaman G.: Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. Pediatr Clin North Am 1988; 35: 903-1.
- 8) Lampkin B., Lange B., Berstein I. y cols.: Biological Characteristics and Treatment of Acute Nonlymphocytic Leukemia in Children. Pediatr Clin North Am 1988; 35: 743-3.
- 9) Sales V.: Leucemia no Linfoblástica. Medicine 1985; Hematología II: 502-1.
- 10) Schwartz C. y Cohen H.: Preleukemic Syndromes and other Syndromes Predisposing to Leukemia. Pediatr Clin North Am 1988; 35: 853-1.
- 11) Yunis J. J.: Cromosomas en el manejo de las Leucemias Agudas y Síndromes Mielodisplásicos. Revista Latinoamericana de Genética 1987; 1: 10-9.
- 12) Neglia J., y Robison L.: Epidemiology of the Childhood Acute Leukemias. Pediatr Clin North Am 1988; 35: 675-1.
- 13) Chaganti R., y Jhanwar S.: Chromosomal mechanisms of cancer etiology. en Genetics in Clinical Oncology. (Chaganti, R., y German J. ed.), 60-79. Oxford University Press, New York, 1985.
- 14) Botturini A. y Gale R.. Age of Onset and type of Leukemia. The Lancet 1981; 789-791.
- 15) Rivera R. y Martínez G.: Protocolos de Quimioterapia en Hemato-Oncología Pediátrica. 13-15. Ed. Farmitalia Carlo Erba S.A. de C.V. México. 1987.

- 16) Mulvihill J.: Clinical Genetics of Pediatric Cancer. en Principles and Practice of Pediatric Oncology. (Pizzo P. y Poplack D. eds.), J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 19-39, 1989.
- 17) Rowley J.: Chromosome Abnormalities in Leukemia. J Clin Oncol 1988; 6: 194-2.
- 18) Mitelman F.: Clustering of breakpoints to specific chromosomal regions in human neoplasia. A survey of 5345 cases. Hereditas 1986; 104: 113-9.
- 19) Heim S. y Mitelman F.: Cancer Cytogenetics. Alan R. Liss Inc., Nueva York, 1987.
- 20) Yunis J. J.: New Chromosome Techniques in the study of Human Neoplasia. Hum Path 1981; 12: 540-9.
- 21) Look T.: The Cytogenetics of Childhood Leukemia: Clinical and Biological implications. Pediatr Clin North Am 1985; 35: 723-1.
- 22) Billström R., Thiede T., Hansen S., Heim S., Kristofferson U., Mandahl N. y Mitelman F.: Bone Marrow Karyotype and prognosis in primary myelodysplastic syndromes. Eur J Haematol 1988; 41: 341-6.
- 23) Weinberg R.: The Genetic Origins of Human Cancer. Cancer 1988; 61: 1963-8.
- 24) Gordon H.: Oncogenes. Mayo Clin Proc 1985; 60: 697-3.
- 25) Yunis J.J., Soreng A.L.: Constitutive Fragile Sites and Cancer. Science 1984; 226: 1199-4.
- 26) Heim S. y Mitelman F.: Nineteen of 26 cellular oncogenes precisely localized in the human genome map to one of the 83 bands involved in primary cancer-specific rearrangements. Hum Genet 1987; 75: 70-2.
- 27) Hozier J.C. y Lindquist L.: Banded Karyotypes from Bone Marrow: A Clinical Useful Approach. Hum Genet 1980; 53: 205-9.
- 28) Williams D., Harris A., Williams K., Brosius M. y Lemonds W.: A Direct Bone Marrow Chromosome Technique for Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer Genet Cytogenet 1984; 13: 239-7.
- 29) ISCN 1985: An International System of Human Cytogenetic Nomenclature. Report of the Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. Cytogenet. Cell. Genet. 21: 73-74, 1985.

- 30) Hammond D., Harland S., Nesbit M. y cols.: Analysis of Prognostic Factors in Acute Lymphoblastic Leukemia. Medical and Pediatr Oncol 1986; 14: 124-4.
- 31) Sandberg A. y Syviti A.: Cytogenetic Techniques in Hematology. Hematol Clin North Am 1980; 9: 19-8.
- 32) Michael P., et al: Prospective Study of Childhood Lymphocytic Leukemia : Hematologic, Immunologic, and Cytogenetic Correlations. Med Pediatr Oncol 1988; 16: 153-1.
- 33) Williams D., Harber J., Murphy S. y cols.: Chromosomal Translocations Play a Unique Role in Influencing Prognosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood 1986; 68: 205-2.
- 34) Morse H., Odom L.F., Tubergen D., Hays T., Blake M., Robinson A.: Prognosis in Acute Lymphoblastic Leukemia of Childhood as Determined Cytogenetic Studies at Diagnosis. Med Pediatr Oncol 1983 11: 310-8.
- 35) Raimondi S., Williams D., Calliham T., Peiper S., Rivera G., Murphy S.: Nonrandom Involvement of the 12p12 Breakpoint in Chromosome Abnormalities of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood 1986; 68: 69-5.
- 36) Heim S. y Mitelman F.: Cytogenetically Unrelated Clones in Hematological Neoplasms. Leukemia 1989; 3: 6-8.
- 37) Boomfield C.D., Goldman A.I., Alimena G. y cols.: Chromosomal Abnormalities Identify High-Risk and Low-Risk Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood 1986; 67: 415-0.
- 38) Morse H., Hays T., Rose B. y Robison A.: Chromosome 1 Abnormalities in Relapse and Terminal Stages in Childhood Leukemia. Med Pediatr Oncol 1979; 7: 9-16.
- 39) Stamberg J.: Chromosome Abnormalities in Erythroleukemia. Cancer 1987; 60: 2649-3.
- 40) Kaneko Y., Maseki N., Sakurai M. y cols.: Chromosome Pattern in Juvenile Chronic Myelogenous Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, and Acute Leukemia Associated with Neurofibromatosis. Leukemia 1989. 3: 36-1.
- 41) Weinstein M.E., Grossman A., Peerle M.A. y cols.: The Karyotype of Philadelphia Chromosome Negative, bcr Rearrangement-Positive Chronic Myeloid Leukemia. Cancer Genet Cytogenet 1988; 35: 223-9.