



Hallazgos citogenéticos de pacientes con leucemia mieloide aguda de novo

Mónica Sierra-Martínez,* Sonia Chávez-Ocaña,* Elvia García-Jiménez*

RESUMEN

Material y métodos. Se realizó un estudio citogenético a 35 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) *de novo* atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Juárez de México entre 2007 y 2010. **Resultados.** El 29% tenía cariotipo normal y 71%, clones anormales; de éstos, 80% era de tipo estructural y 20%, numérico. El 48% de los casos presentó alteraciones adicionales, tanto numéricas como estructurales; la correlación del estudio citogenético con los datos hematológicos reveló que la cuenta de leucocitos se incrementó significativamente en aquellos pacientes con cariotipo anormal, pero no en la hb y Pt. No se pudo establecer el pronóstico según los hallazgos citogenéticos, debido a que los pacientes llegan en etapas terminales de la enfermedad y además abandonan el tratamiento en la fase de inducción a la remisión.

Palabras clave: Leucemia mieloide aguda, estudio citogenético, cariotipo, pronóstico.

ABSTRACT

Material and methods. Cytogenetic study was performed in 35 patients diagnosed with acute myeloid leukemia (AML) *de novo* treated at the Hematology Service of Hospital Juárez de México between 2007 and 2010. **Results.** 29% had normal karyotype and 71%, abnormal clones; and of these, 80% were structural and 20%, numerical. The 48% of the patients had additional abnormalities, both numerical and structural cytogenetic study correlation with haematological data revealed that the leukocyte count increased significantly in patients with abnormal karyotype, but not in the hb and Pt. Could not establish the prognosis according to cytogenetic findings, because patients arrive in terminal stages of the disease and also stop treatment in the phase of remission induction.

Key words: Acute myeloid leukemia, cytogenetics, karyotype, prognosis.

INTRODUCCIÓN

En México, la leucemia aguda es un problema de salud pública, se considera dentro de las primeras cinco causas de mortalidad; se presentan seis casos por 100,000 habitantes al año en el país.¹ La leucemia mieloide aguda (LMA) se caracteriza por una proliferación excesiva de células precursoras inmaduras de tipo mieloide; éstas se acumulan en la médula ósea, sangre periférica y otros órganos.

Es una enfermedad principalmente de adultos, cuyo riesgo se incrementa después de los 50 años.² Los pacientes con LMA presentan alteraciones cromosómicas (AC) en 70% de los casos, lo que permite identificar y clasificar a los ocho subtipos (M_0-M_7) de LMA, además de ser un factor pronóstico porque evalúa la duración de la remisión, respuesta al tratamiento y supervivencia.³ Dentro de las alteraciones de pronóstico favorable se incluyen: t(8;21), t(15;17) e inv (16) de los subtipos M_2 ,

M_3 y M_4 , respectivamente. El cariotipo normal confiere un pronóstico intermedio, mientras que a las alteraciones del cromosoma 11q23 y cariotipos complejos se les asigna un pronóstico desfavorable.^{4,5} Este tipo de AC se relaciona con el evento principal o causal de la enfermedad (alteraciones de tipo primario; se presenta en etapas tempranas de la enfermedad), pero cerca de 40% de los casos con cariotipo anormal presentan cambios adicionales (de tipo secundario; éstas son responsables de las características fenotípicas de la población leucémica y se asocia con la progresión de la clona maligna, lo cual permite conocer la evolución de la enfermedad y el pronóstico). En este trabajo se analizaron las muestras de médula ósea o sangre periférica de 35 pacientes con LMA, con el propósito de conocer la frecuencia y tipo de AC, además de los cambios adicionales que presenta la población mexicana y la correlación con la evolución clínica.

* Laboratorio de Genética y Diagnóstico Molecular, Unidad de Investigación, Hospital Juárez de México.



MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se incluyó un grupo de 35 pacientes con padecimiento de LMA de novo y vírgenes de tratamiento, los cuales fueron referidos al Servicio de Genética del Hospital Juárez de México, durante el periodo 2007-2010. Los casos fueron diagnosticados en el Servicio de Hematología de acuerdo con los criterios de clasificación del grupo Franco-American-Británico (FAB) de LMA.

Citogenética

El estudio citogenético se realizó en muestras de médula ósea o en sangre periférica; en algunos casos fue necesario realizar cultivos sin estimulación de 24, 48 y 72 h. La identificación cromosómica fue observada por bandas GTG. De cada paciente se analizaron un mínimo de diez y hasta 40 metafases, según lo permitiera el caso. Los cariotipos fueron reportados según los criterios del Sistema Internacional de Nomenclatura Cromosómica (ISCN, 2005).⁶

Se consideró una clona anormal cuando se observaron cambios estructurales idénticos en dos células; para el caso de alteraciones numéricas se tomaron en cuenta tres células con la pérdida o ganancia del mismo cromosoma.

Tratamiento

El tratamiento de inducción a la remisión se lleva a cabo en esquemas de 7 + 3 con daunorrubicina y arabinósido de citosina. En los casos de M3 se utilizó ácido holo-trans-retinoico (ATRA, por sus siglas en inglés) para la inducción se continuó con arabinósido de citosina.

RESULTADOS

De los 35 pacientes estudiados con LMA de novo, seis fueron pediátricos (rango de edad de 16 días-16 años) y 29 adultos (rango de edad de 22-85 años), de los cuales 63% fueron femeninos y 37% masculinos.

La clasificación morfológica (FAB) mostró que el subtipo más frecuente fue el M₃ (34%), seguido por el subtipo M₂ con 17%. El rango de leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$), hemoglobina (hb U/L) y plaquetas (Pt $\times 10^3 \mu\text{L}$) fueron de: 0.5-96.77 ($\bar{X} = 12.06$), 3.0-11.2 ($\bar{X} = 7.3$) y 7-145 ($\bar{X} = 43.5$), respectivamente (Cuadro 1).

El análisis citogenético mostró que 10/35 (29%) tenía cariotipo normal (CN) y 25/35 (71%) tenía cariotipo anormal (CA), de los cuales 80% era de tipo estructural y 20% de tipo numérico.

Cuadro 1. Características clínicas y de laboratorio de pacientes con leucemia mieloide aguda de novo.

Parámetro	N	Clasificación (FAB)
Número total de pacientes	35	
Sexo F/M	22/13	
Niños	6	M ₁ (3%)
Adultos	29	M ₂ (17%)
Edad (años)		M ₃ (34%)
Rango	16 días-85	M ₄ (11.5%)
Media	40.5	M ₅ (11.5%)
		M ₆ (14%)
		M ₇ (9%)
Leucocitos $\times 10^3/\mu\text{L}$		Respuesta al tratamiento
Rango	0.5-96.77	12% RC
Media	12	14% RP
Pt $\times 10^3 \mu\text{L}$		34% defunción*
Rango	7-145	40% se desconocen datos
Media	43.5	
Hb U/L		
Rango	3.0-11.2	
Media	7.3	

Pt: plaquetas. hb: hemoglobina. RC: remisión completa. RP: remisión parcial. *Durante el tratamiento.

Cuadro 2. Hallazgos citogenéticos de los pacientes con leucemia mieloide aguda *de novo* que presentaron cariotipo anormal.

Núm. de caso	Edad/ sexo	Subtipo (FAB)	Cariotipo	Respuesta al tratamiento	Supervivencia (meses)
1	22/F	M1	46,XX, t(8;21)(q22;q22)[3] / 48,XX,t(8;21)(q22;q22), +8, +mar[6]/ 46,XX, del (17)(p12) [3]/ 46,XX [3]	RC	6
2	17/F	M2	46,XX, del (6)(q22.1) [10] / 46, XX [15]	RC	Desconocido
3	42/M	M2	46,XY, del (9)(q22)[5]/ 92,XY[8] 46, XX [13]	Desconocido	Desconocido
4	61/M	M2	46,XY, del (11)(q23.2)[25]/ 46, XX [6]	Desconocido	Desconocido
*5	42/F	M2	45,XX,del (2)(q24.3), inv(8) (q13p23.2),-21 [6] /46, XX, [10]	Desconocido	Desconocido
6	22/F	M2	45,X, [3]/45,X, inv(X) (q21q28)[2]/46, XX, [10]	-	1 <
7	27/F	M3	46, XX,del (9)(q22)[6]/45, X,del(9)((q22) [4]	Desconocido	Desconocido
8	60/M	M3	46, XY, t(15;17) (q22;q21) [7]/47,XY, +m [3]/ 46,XY [10]	RP	11
*9	16/M	M3	46, XY,r(6)r(p24q26)[2]/ 46,XY, r(6)(p24q26), del 7 (q22) [2]/46,XY [20]	RP	24 **
10	45/F	M3	92, XX [7]/46,XX, [15]	Desconocido	Desconocido
11	68/F	M3	46, XX, t(15;17) (q22;q21) [3]/ 92,,XX, t(15;17) (q22;q21) [7]/46, XX[4]	-	1 <
12	38/M	M3	46,XY, t(11;?)(q13;?), del 20(p12) [8]/46, XY [6]	Desconocido	Desconocido
13	85/F	M4	92,XX[7] 46,XX[21]	-	1 <
14	70/F	M4	47,XX, del (11)(pter→q23), + 8 [2]/, 47,XX , + 8 [13]/ 46, XX, del (12) (p12.1→qter) [5]/46,XX [17]	-	1
15	53/M	M4	47,XY, + 8 [4]/46,XY [6]	RC	Desconocido
16	16/F	M5	46, XX, del (11) (q22.3)	-	1 <
17	77/M	M5	92,XY[39]/46,XY[12]	Desconocido	Desconocido
18	30/F	M5	46,XX (11)/46,XX, del(12) (p11) (4)	RC	Desconocido
19	18/F	M6	43,XX, 2q+, der (3)t(3;?), del (3)(p),4(p),-5,-6, del(7)q, t(8;12)(p22;q12), -12 [10]	Desconocido	Desconocido
20	65/M	M6	92,XY, [4]/46;XY [12]	-	1 <
21	35/M	M6	47,XY, t(9;22)(q34;q11), + 22 [13]/ 45,XY, -7[4]/ 46,XY[8]	RP	Desconocido
22	56/M	M6	45,X t(4;5)(p15.3;q35.3) [15]	-	1 <
23	56/M	M7	46,XY, t(9;22)(q34;q11) [17] / 46XY[12]	Desconocido	Desconocido
24	21/M	M7	36, XY, -1,-2,-3,-4,-6,-7,-8,-9,-21,-22 [10]/46,XY [5]	Desconocido	Desconocido
25	RN/M	M7	46, XY, t(1;22)(p13;q13) [10]	+	+

RN: Recién nacido. RC: Remisión completa. RP: Remisión parcial. * Muestra de sangre periférica. ** Candidato a trasplante. † Defunción.

La correlación de los datos hematológicos reveló que la cuenta de leucocitos $X10^3/\mu\text{L}$ se incrementó significativamente ($\chi^2 p < 0.005$) en aquellos pacientes que tenían CA ($\bar{x} = 13.9$) con respecto a los pacientes ($\bar{x} = 6.3$). Para la hb y Pt no hubo diferencia significativa entre ambos grupos.

Los hallazgos citogenéticos de los pacientes con CA se presentan en el cuadro 2.

El 48% de los casos presentaron cambios adicionales secundarios de tipo numérico (-X, -Y, -7, +8, -21, +22) y estructural (del 2q, 6q, 17p y 20p).

El pronóstico de los hallazgos citogenéticos con respecto a la respuesta al tratamiento no se estableció, debido a que 34% de los pacientes fallecen durante el tratamiento y 40% abandona el tratamiento en la inducción a la remisión; sólo 8% tiene supervivencia de dos años.

DISCUSIÓN

De los 35 pacientes estudiados con diagnóstico de LMA de novo, 10/35 (29%) tuvieron cariotipo normal (CN), mientras que 25/35 (71%) tenían clonas anormales. Esta frecuencia se apoya por lo descrito previamente por varios autores que reportaron que esta frecuencia varió de 60 a 75% de los casos.

La frecuencia de las alteraciones cromosómicas encontradas en este trabajo se comparó con la literatura y, aunque el grupo de pacientes es reducido, se observó cierta semejanza (Cuadro 3).

En este trabajo se establece que la alteración más frecuente fue la de tipo numérico (17%) como alteración pri-

maria y se observó en los subtipos M_3 , M_4 , M_5 y M_6 , lo que contrasta con lo reportado por Arana-Trejo y col. (Cuadro 3), quienes observaron una frecuencia de 8.0%.

La segunda alteración más frecuente fue la delección 11q23 (8.5%). Este dato difiere de lo reportado para la población mexicana (4.6%); sin embargo, Perkins y col. encontraron una frecuencia semejante, y Raimondi y col. observaron una frecuencia mayor (18.4%).

Esta alteración se presentó en los subtipos M_2 , M_4 y M_5 , y tiene pronóstico adverso.

Las translocaciones t(8;21), t(15;17) y t(9;22) fueron las alteraciones menos frecuentes en este estudio.

La frecuencia de la t(15;17) en la población mexicana es de 18.5%; en este caso, se encontró en 5.7% de los casos, a pesar de que 34% de los pacientes eran del subtipo M_3 . Existen dos alternativas para explicar esta baja frecuencia:

- Que sólo se dividen células normales, y
- Existencia de translocaciones críticas entre los cromosomas 15 y 17 o microdelecciones, las cuales no pueden ser observadas por técnicas de citogenética convencional, por lo que se requieren otras técnicas para su detección, como la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) o RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa reversa).

Todas las alteraciones encontradas en estos pacientes se informaron previamente, así como los cambios secundarios.

Desafortunadamente los pacientes con LMA referidos a esta institución llegan en etapa terminal de la enfermedad;

Cuadro 3. Frecuencia de alteraciones numéricas en pacientes mexicanos con leucemia mieloide aguda comparándolos con reportes de otros países.

	Sierra-Martínez y cols.* (Méjico) (%)	Arana-Trejo y col. (Méjico) ⁷	Raimondi y col. (Estados Unidos) ⁸	Perkins y col. (Canadá) ⁹	TIWCL** (Estados Unidos) ¹⁰
No. de casos	35	303	498	297	660
CN 29	24.2	22.8	43.4	46.5	
CA 71	75.6	77.6	56.4	53.6	
Cambios específicos					
t(8;21)	2.8	6.3	11.7	7	6.6
t(9;22)	5.7	9.2	-	2	0.3
del 11q23	8.5	4.6	18.4	11	3.5
t(15;17)	5.7	18.5	11.5	9	6.5
Inv 16	0	7.3	5.9	2	1.8
Alteraciones numéricas	17.0	8.0	5.5	-	5.5
Miscelánea	34.0	8.2	18.6	-	23.3

*Autores del estudio presentado en este artículo. ** Third International workshop on Chromosomes in Leukemia.



34% de los pacientes muere durante el tratamiento de inducción a la remisión (antes de 30 días), lo que se correlaciona con la alta frecuencia de alteraciones de tipo secundario (48%); 40% abandona el tratamiento, por lo que se espera que fallezca durante el primer año del diagnóstico. Sólo 8% tiene supervivencia de dos años.

CONCLUSIONES

El estudio citogenético en pacientes con LMA es muy útil, no sólo porque se identifica el grupo de riesgo alto, que permite establecer el mejor tratamiento terapéutico, sino porque contribuye al entendimiento de los procesos leucemogénicos día con día a través de la citogenética y biología molecular.

ABREVIATURAS

- **LMA:** Leucemia mieloide aguda.

REFERENCIAS

1. Registro Hematológico de Neoplasias en México. Secretaría de Salud 1996.
2. Ruiz-Argüelles, San-Miguel. Leucemias agudas. Ed. Panamericana; 1996, p. 120.
3. Heim S, Mitelman F. Acute lymphoblastic leukemia. In: Cancer cytogenetic. (2nd. Ed). New York, N.Y.: Wiley-Lis; 1995, p. 141.
4. Clare N, Hanse K. Cytogenetics in the diagnosis of hematologic malignancies. Hematology/Oncology Clinics of North America 1994; 8: 785-807.
5. Schiffer C, Lee E, Tomiyasi T, Wiernik P, Testa J. Pronostic impact of cytogenetics abnormalities in patients with de novo acute nonlymphocytic leukemia. Blood 1989; 56: 73-263.
6. ISCN. An International system for human chromosomal nomenclature. In: Mitelman F, Kargel S, Basel (eds.). 2005.
7. Arana T, Gómez M, Rubio B, et al. Cytogenetics findings in 303 Mexican patients with de novo acute myeloblastic leukemia. Arc Med Res 1997; 28; 209-14.
8. Raimondi S, Chang M, Ravindranath Y. Chromosomal abnormalities in 478 children with acute myeloid leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in cooperative Pediatric Oncology Group Study-POG 8821. Blood 1999; 94: 3707-16.
9. Perkins D, Brennan S, Castairs K, Bailey D, et al. Regional cancer cytogenetics: A report on 1,143 diagnostic cases. Cancer Genet Cytogenet 1997; 96: 64-80.
10. TIWCL (Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia). Chromosomal abnormalities and their clinical significance in acute lymphoblastic leukemia. Cancer Res 1983; 43: 868-79.

Solicitud de sobreiros:

M. en C. Mónica Sierra Martínez
Laboratorio de Genética y
Diagnóstico Molecular
Unidad de Investigación
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160
Col. Magdalena de las Salinas
C.P. 007760, México, D. F.
Correo electrónico: sierrammtz@gmail.com