

Triple translocación t(3;12;21)(q26.2;q24.1;q22) en una niña con leucemia aguda megacarioblástica *de novo*

Patricia Pérez-Vera,* Oreth Montero-Ruiz,* Rogelio Paredes-Aguilera,** Lina Romero-Guzmán**

* Laboratorio de Cultivo de Tejidos del Departamento de Investigación en Genética Humana.

** Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Pediatría.

La translocación t(3;21)(q26;q22) produce la fusión del gen *RUNX1* con los genes *EAP*, *MDS1*, o *EVII*.¹ Esta alteración se observa en la fase blástica de la leucemia granulocítica crónica (LGC) y también se presenta en adultos con leucemia aguda mieloide (LAM) o con síndrome mielodisplásico secundarios al tratamiento previo para otros tumores.^{1,2} La t(3;21) también se observa ocasionalmente (1% de los casos) en niños y adultos con diferentes subtipos de LAM *de novo*,¹ la cual confiere mal pronóstico y baja supervivencia.^{1,2} Existe variabilidad del fenotipo en los casos reportados, la cual se ha relacionado con la presencia de las diversas fusiones génicas que se pueden formar y con los cambios cromosómicos adicionales presentes en las células leucémicas,¹ por lo que es importante describir pacientes con nuevas variantes. Hasta donde tenemos conocimiento sólo se ha descrito un paciente adulto con una variante de la translocación t(3;21), por lo que aquí se describe el primer paciente pediátrico con una translocación compleja t(3;12;21). Se trató de una paciente de 12 años de edad diagnosticada con LAM-M7 *de novo*, sin historia previa de (LGC) ni exposición a agentes mutagénicos. La paciente presentó astenia, adinamia, pérdida de peso y anemia. La exploración física mostró palidez, disnea, petequias y esplenomegalia. La biometría hemática determinó los siguientes valores: cuenta leucocitaria $25 \times 10^9/L^{-1}$, hemoglobina 6 g/dL, hematocrito 18%, $7 \times 10^9/L$ plaquetas y 38% de blastos. El aspirado de médula ósea mostró 39% de blastos. El inmunofenotipo reveló los siguientes resultados: CD10 65%, CD22 80%, CD41 76%, CD61 69%, Tdt 46% y MPOc 60%. La paciente recibió como tratamiento de inducción un

régimen de 7+3 y 5+2 de citarabina y daunorrubicina. Alcanzó la remisión completa seis meses después del diagnóstico. Recibió tratamiento de postinducción con dosis intermedias de ARA-C y terapia de mantenimiento con una combinación de cuatro agentes en rotación secuencial (TAAP, COAP, POMP). La paciente presentó recaída en médula ósea cuatro meses después de alcanzar la remisión continua completa, y siete meses después abandonó el tratamiento. Los estudios de citogenética convencional y de FISH en médula ósea revelaron un cariotipo: 46,XX,t(3;12;21)(q26.2;q24.1;q22). ish der(3)t(3;12;21)(q26.2;q24.1;q22.2)(wcp3+, wcp21+, 3'RUNX1+, D21S259/D21S341/D21S342+); der(12)t(3;12;21)(q26.2;q24.1;q22.2)(wcp12+, wcp3+); der(21)t(3;12;21)(q26.2;q24.1;q22.2)(D21Z1+, wcp21+, 5'RUNX1+, D21S259/D21S341/D21S342-, wcp12+) (Figura 1A).

El análisis de FISH con las sondas de tinción completa (WCP) para los cromosomas 3, 12 y 21, confirmó su participación en la alteración (Figura 1B, WCP3 verde y LSI-21 rojo). El ensayo con las sondas *ETO*(rojo)/*RUNX1*(verde) y LSI-21 (rojo) (Figura 1C), mostró:

1. En el der(3) una porción de la señal de *RUNX1* (verde) centromérica respecto a la señal LSI-21 (roja pequeña);
2. El der(21) mostró el resto de la señal de *RUNX1* y
3. El cromosoma 21 presentó una señal completa de *RUNX1* y una señal de LSI-21. Adicionalmente se observan dos señales rojas grandes que corresponden al gen *ETO* ubicado en los cromosomas 8 normales.

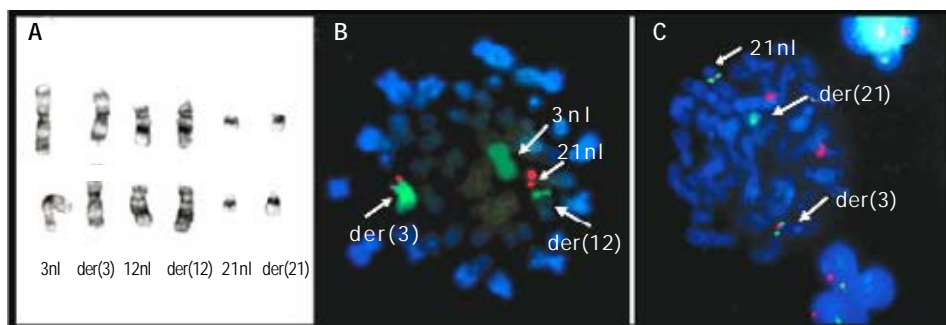


Figura 1. A. Cromosomas 3, 12 y 21 normales y cromosomas derivados de la translocación $t(3;12;21)$ analizados con bandas GTG. B. Análisis de FISH con las sondas WCP para el cromosoma 3 (verde) y LSI-21 (rojo); se presenta el cromosoma 3 normal totalmente teñido, el cromosoma 3 derivativo con una señal positiva que corresponde a la sonda LSI-21 y el cromosoma 12 derivativo con una porción del cromosoma 3 en el extremo del brazo largo. C. Análisis de FISH con las sondas ETO/RUNX1 y LSI-21.

El caso que se presenta es inusual por tres razones:

1. Sólo existe un paciente previo reportado con una variante compleja de la $t(3;21)$. Se trata de una paciente adulta diagnosticada con LAM-M1 y su cariotipo reveló una triple translocación $t(3;14;21)(q26.2;q13;q22)$.³ La translocación $t(3;12;21)$ que se presenta no ha sido descrita previamente.
2. La $t(3;21)$ es poco frecuente en LAM *de novo* y aún más en etapa pediátrica.¹ Raimondi detectó un paciente en 478 niños estudiados con LAM *de novo*,⁴ y Forestier encontró un caso en 318 pacientes menores de 15 años con LAM.¹
3. Es importante identificar nuevas alteraciones asociadas a la $t(3;21)$, para contribuir a la comprensión de la diversidad fenotípica entre los pacientes que las presentan, así como por su utilidad en la estratificación de los pacientes en grupos con valor en el pronóstico.

REFERENCIAS

1. Forestier E, Heim S, Blennow E, Borgstrom G, et al. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO), Swedish Cytogenetic Leukaemia Study Group (SCLSG), NOPHO Leukaemia Cytogenetic Study Group (NLCSG), Cytogenetic abnormalities in childhood acute myeloid leukaemia: a

Nordic series comprising all children enrolled in the NOPHO-93-AML trial between 1993 and 2001. *Br J Haematol* 2003; 121: 566-77.

2. Yin CC, Cortes J, Barkoh B, Hayes K, et al. $t(3;21)$ (q26;q22) in myeloid leukemia an aggressive syndrome of blast transformation associated with hydroxyurea or antimetabolite therapy. *Cancer* 2006; 106: 1730-8.
3. Khalidi HS, Medeiros J, Chang KL, Brynes RK, et al. The immunophenotype of adult acute myeloid. High frequency of lymphoid antigen expression and comparison of immunophenotype, French-American-British classification, and karyotypic abnormalities. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 211-20.
4. Raimondi SC, Chang MN, Ravindranath Y, Behm FG, et al. Chromosomal abnormalities in 478 children with acute myeloid leukaemia: clinical characteristics and treatment outcome a cooperative pediatric oncology group study-POG 8821. *Blood* 1999; 94: 3707-16.

Reimpresos:

Dra. Patricia Pérez-Vera

Laboratorio de Cultivo de Tejidos
Departamento de Investigación en Genética Humana
Instituto Nacional de Pediatría
Insurgentes Sur No. 3700-C
Col. Insurgentes Cuicuilco
04530, México, D.F.
Tel.: (52)(55) 1084-0900 Ext. 1471 o 1484
Fax: (52)(55) 1084-5533
Correo electrónico: pperezvera@yahoo.com,
orethmontero@salud.gob.mx

Recibido el 26 de marzo de 2008.

Aceptado el 23 de mayo de 2008.