

Alteraciones cromosómicas en la leucemia linfoblástica aguda

M.L. Martín Ramos, F.J. Fernández Martínez y E. Barreiro Miranda

Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

(An Esp Pediatr 2001; 55: 45-52)

El análisis citogenético de las células blásticas en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) ha permitido el reconocimiento de alteraciones cromosómicas específicas de gran importancia pronóstica. La mayoría de los casos de LLA tienen cariotipos alterados, bien en el número de cromosomas (ploidía) bien como cambios estructurales: translocaciones, deleciones o inversiones. Una gran parte de estas alteraciones se asocian con determinados tipos citomorfológicos e inmunológicos; sin embargo, el mayor impacto en el tratamiento de pacientes con LLA ha sido la demostración de que la citogenética es un indicador pronóstico independiente de otras variables clínicas. Determinados cariotipos se asocian con un buen pronóstico, mientras que otros indican un peor resultado, lo cual ha llevado a la administración de terapias alternativas en función del riesgo. La hiperdiploidía con número modal mayor de 50 cromosomas representa el 25-30% de los casos y se relaciona con los mejores resultados, mientras que translocaciones como la t(9;22) y la t(4;11) se asocian a los peores resultados.

Este trabajo reúne las anomalías cromosómicas más importantes en LLA, su valor pronóstico y sus implicaciones terapéuticas.

Palabras clave:

Citogenética. Leucemia linfoblástica aguda. Pronóstico.

CYTOGENETIC ABNORMALITIES IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Cytogenetic analysis of blast cells in childhood acute lymphoblastic leukemia has led to the recognition of specific non-random chromosomal abnormalities with prognostic value. Most patients with ALL show karyotype abnormalities, either in chromosome number (ploidy) or as structural changes such as translocations, inversions, or deletions. Many of these chromosomal alterations are associated with specific cytomorphological and immunological types. The greatest impact on patient management

has been the finding that the cytogenetic result is an independent prognostic indicator. Certain karyotypes are associated with a favorable prognosis while others indicate a poor outcome. This has led to the administration of alternative therapies according to risk. For instance, hyperdiploidy with a modal chromosome number of 51 or greater, which represents 25-30% of all cases of ALL, has proved to have the most favorable prognosis among established ploidy groups, whilst translocations such as the Philadelphia translocation t(9;22) and t(4;11) are associated with a poor prognosis. This study focuses on the most important chromosomal abnormalities found in childhood ALL and their prognostic and therapeutic implications.

Key words:

Cytogenetics. Acute lymphoblastic leukemia. Prognosis.

INTRODUCCIÓN

En esta era de avances tecnológicos, la investigación citogenética resulta imprescindible en el tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA). El análisis de los cromosomas en metafase permite el cribado de todo el genoma, detectando cambios cromosómicos que implican genes responsables de la transformación neoplásica de las células linfoides. El mayor impacto en el tratamiento de niños con LLA ha sido la demostración de que las anomalías cromosómicas son un indicador pronóstico independiente de otras variables (edad, recuento de leucocitos y fenotipo). Ciertos cariotipos están asociados a buen pronóstico, mientras que otros indican malos resultados, lo que ha llevado a la administración de terapias alternativas. El 80% de los niños con LLA muestran cariotipos alterados, bien en el número de cromosomas (ploidía) bien como cambios estructurales: translocaciones, inversiones o deleciones que tienen una gran importancia pronóstica. En la actualidad se des-

Correspondencia: Dra. M.L. Martín Ramos.
Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre (Edificio Materno-Infantil).
Ctra. Andalucía, km 5,7. 28041 Madrid.
Correo electrónico: mlmartin@tdi.es

Recibido en julio de 2000.

Aceptado para su publicación en marzo de 2001.

criben alteraciones en el 60-85% de los casos¹; la mayoría de estos cambios cromosómicos ocurren en precursores de LLA-B y sólo con el 30% de incidencia en LLA-T.

Este trabajo reúne las alteraciones cromosómicas más importantes encontradas en niños con LLA, su pronóstico y características clínicas.

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS

La LLA puede clasificarse en cuatro subgrupos basándose en el número modal de cromosomas en las células leucémicas: hiperdiploidía (cariotipos con más de 46 cromosomas);seudodiploidía (46 cromosomas con alteraciones estructurales); diploidía normal (46 cromosomas normales) e hipodiploidía (menos de 46 cromosomas).

Hiperdiploidía

El 25-30% de los niños con LLA presentan hiperdiploidía de más de 50 cromosomas. Aunque la mayoría de los cromosomas están implicados, ciertos cariotipos parecen ser prevalentes, desconociendo el significado de los mecanismos para la ganancia preferencial de ciertos cromosomas. El cromosoma 21 es el más frecuente involucrado seguido de los cromosomas 6, 4, 8, 10 y 14². Los pacientes con hiperdiploidía de más de 50 cromosomas presentan factores de buen pronóstico: edad entre 2 y 10 años, recuento leucocitario menor $10 \times 10^9/l$, morfología L1 y un fenotipo inmaduro pre-B (CD10+). Más de la mitad de los casos presentan además alteraciones estructurales. El porcentaje de curación para estos pacientes oscila entre el 75 y el 80%, aunque el pronóstico es menos favorable para los que presentan alteraciones estructurales. Harris et al³ describieron un mejor pronóstico en aquellos pacientes con trisomías 4 y 10 con una supervivencia libre de enfermedad a los 4 años del 96 frente al 80% del resto de los pacientes.

El grupo de 47-50 cromosomas representa el 13% de los casos; la mayoría tienen 47 cromosomas. Este grupo se asocia con mayor frecuencia a alteraciones estructurales (1q, 6q, 12p, 19p). Clínicamente presentan leucocitosis, altos valores de lacticodehidrogenasa (LDH) y edad alta. El pronóstico para este grupo es diferente según las series, lo que refleja una naturaleza heterogénea del grupo⁴.

Hipodiploidía

Los cariotipos con más de 46 cromosomas son poco frecuentes detectándose en el 7-9% de los casos; la mayoría presentan 45 cromosomas con una alta incidencia de alteraciones estructurales. La hipodiploidía puede deberse a la pérdida completa de cromosomas, translocaciones desequilibradas o cromosomas dicéntricos. La pérdida del cromosoma 20 es lo más frecuente. Se asocia a una supervivencia corta pese a tratamientos intensivos. Los raros casos de hipodiploidías de menos de 30 cromosomas tienen una media de supervivencia de 11 meses⁵.

Seudodiploidía

En todas las series es el grupo mayoritario con una incidencia del 30-40%, caracterizado por 46 cromosomas/célula con alteraciones estructurales. Se le define como un subgrupo de alto riesgo con una edad superior a los 10 años, mayor incidencia de subtipos morfológicos L2 y L3, alto recuento de leucocitos y LDH. El peor pronóstico de este grupo es probablemente un reflejo de las alteraciones cromosómicas estructurales⁶.

Diploidía normal

El porcentaje de pacientes con cariotipo normal ha variado desde los primeros estudios en 1978 (40% de los casos) a la actualidad (26%), y es dependiente de las técnicas utilizadas y del número de células analizadas^{7,8}. Los cariotipos normales se detectan más entre pacientes con LLA-T. El pronóstico para este grupo parece ser intermedio entre la hiperdiploidía de más de 50 cromosomas y laseudodiploidía.

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES

Las alteraciones estructurales se detectan en más del 60% de los casos y prácticamente en todos ellos se trata de alteraciones primarias, es decir, alteraciones que no tienen lugar al azar sino que afectan regiones cromosómicas donde, en la mayoría de los casos se localizan oncogenes celulares o genes supresores de tumores. En la tabla 1 se muestran los principales cambios estructurales, muchos de los cuales están asociados a unas características clínicas específicas donde los blastos expresan un inmunofenotipo particular.

Cromosoma Filadelfia

El cromosoma Filadelfia (Ph) es el nombre dado al diminuto cromosoma 22 resultado de la $t(9;22)(q34;q11)$. Lo presentan más del 95% de las leucemias mieloides crónicas, el 1-2% de los casos con leucemias mieloblásticas agudas, entre el 15 y el 30% de las LLA del adulto y en el 5% de las LLA pediátricas (fig. 1). Más del 40% de los niños con cromosoma Ph presentan cambios adicionales, cambios que no parecen tener implicaciones en el pronóstico.

Clínicamente, el cromosoma Ph identifica un importante subgrupo caracterizado por una edad alta (> 10 años), hiperleucocitosis, alta incidencia de morfología L2 y cariotipos preferentementeseudodiploides. La mayoría de los blastos Ph+ presentan un fenotipo pre-B (inmunoglobulinas citoplásmicas negativas) aunque se han descrito casos con fenotipo T y leucemias bifenotípicas⁹. El pronóstico para los pacientes con Ph+ es malo, aun con tratamientos de quimioterapia intensiva, por lo que el trasplante alogénico de médula ósea o el trasplante de células progenitoras de sangre periférica está indicado en todos los casos¹⁰.

La $t(9;22)$ determina la formación del gen híbrido *BCR/ABL*. El punto de rotura del cromosoma 9 se en-

TABLA 1. Alteraciones cromosómicas estructurales de la leucemia aguda linfoblástica

Alteración cromosómica	Genes implicados	Frecuencia (%)	Fenotipo	Morfología (FAB)
del (6q)	?	5	B/T	L1, L2
i(6p)	?	< 5		
i(7q)	?	< 5		
7q32-35	<i>TCR-beta</i>	< 5	T	L1 > L2
t(1;7)(p32;q35)	<i>TAL1/TCR-beta</i>			
t(1;7)(p34;q34)	<i>LCK/TCR-beta</i>			
t(7;9)(q34;q32)	<i>TAL2/TCR-beta</i>			
t(7;9)(q34;q34)	<i>TANI/TCR-beta</i>			
t(7;10)(q35;q24)	<i>RHOM2/RCR-beta</i>			
t(7;11)(q35;p13)	<i>RHOM2/TCR-beta</i>			
8q24	<i>c-myc</i>	5	B	L3
t(2;8)(p12;q24)	<i>1GK/c-myc</i>			
t(8;14)(q24;q32)	<i>c-myc/IgH</i>			
t(8;22)(q24;q11)	<i>c-myc/IgG</i>			
i(9q)	?	< 5	Pre-B	L2
t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR/ABL</i>	5	Pre-B	"L1, L2"
del (9q)(p21-22)	<i>MTS1/MTS2</i>	7	B/T	L1, L2
t/dic(9;12)(p11;p13)	?	< 5	Inmaduro pre-B/pre-B	L1, L2
11q23	<i>MLL</i>	3-10	Inmaduro pre-B/B	
t(4;11)(q21;q23)	<i>AF1P/MLL</i>		Inmaduro pre-B/bifenotípico	L1,L2
t(11;19)(q23;p13)	<i>MLL/ENL</i>			
12p	<i>TEL</i>	27	Pre-B/T	L1, L2
t(9;12)(q34;p13)	<i>ABL/TEL</i>			
t(12;21)(p13;q22)	<i>TEL/AML1</i>			
14q11	<i>TCR-alfa/delta</i>	20	T	L1 > L2
t(1;14)(p32-34;q11)	<i>TAL1/TCR-delta</i>			
t(5;14)(p15;q11)	?			L1 > L2
t(8;14)(q24;q11)	<i>c-myc/TCR-alfa</i>	< 1		
t(10;14)(q24;q11)	<i>HOX11/TCR-delta</i>	3		
t(11;14)(p13;q11)	<i>RHOM2/TCR-delta</i>	< 5		
t(11;14)(p15;q11)	<i>RHOM1/TCR-delta</i>			
inv(14)(q11;q32,1)	<i>TCL1/TCR-alfa</i>	< 1		
i(17q)	?	7-9	Pre-B	
19p13	<i>E2A</i>	< 5		
t(1;19)(q23;p13)	<i>PBX/E2A</i>	25	Pre-B	L1
t(17;19)(q22;p13)	<i>HLF/E2A</i>		Pre-B	L1
i(21q)	?	< 3	B	

del: Deleción; i: isocromosoma; t: translocación; dic: dicéntrico; inv: inversión; TCR: receptores de células T; Ig: inmunoglobulinas.

cuentra en el extremo 5' del exón 2 del gen *ABL*, el punto de rotura del gen *BCR* en 22q11 es variable. En la mayoría de los pacientes pediátricos se halla en el exón e2 (e1a2). Esto origina la formación de una proteína de 190 kDa (p190) con actividad tirosincinasa superior a la p145 del gen *ABL* normal. Se ha descrito que el gen híbrido p190^{BCR-ABL} actúa básicamente durante la diferenciación linfoide y monocitoide.

La aplicación de técnicas citomoleculares (hibridación *in situ* fluorescente, FISH) para la detección de clones con Ph+ ha sido de gran ayuda preferentemente en casos

con Ph variantes que implican translocaciones complejas con tres o más cromosomas. La FISH demuestra una alta sensibilidad en la detección del gen de fusión *BCR/ABL* con una especificidad entre el 95 y el 100%, permitiendo visualizar la fusión del gen tanto en metafase como en interfase, cuantificar el clon Ph+ y, por lo tanto, conocer la respuesta al tratamiento (fig. 2). Las técnicas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa-transcripción inversa, RT-PCR) son más sensibles en la detección de enfermedad mínima residual (EMR), pudiendo detectar la fusión del gen con una sensibilidad de 10⁻⁶. La persisten-

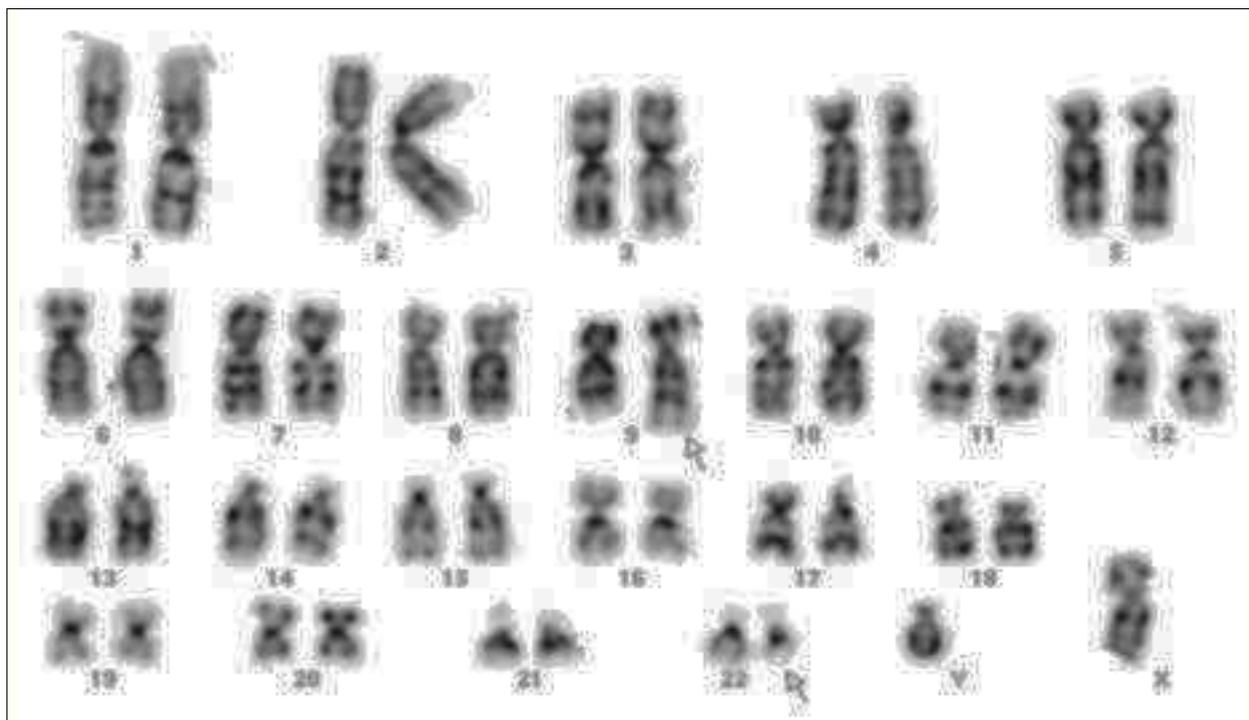


Figura 1. Cariotipo 46,XY,t(9;22)(q34;q11) obtenido mediante técnica de bandas G.

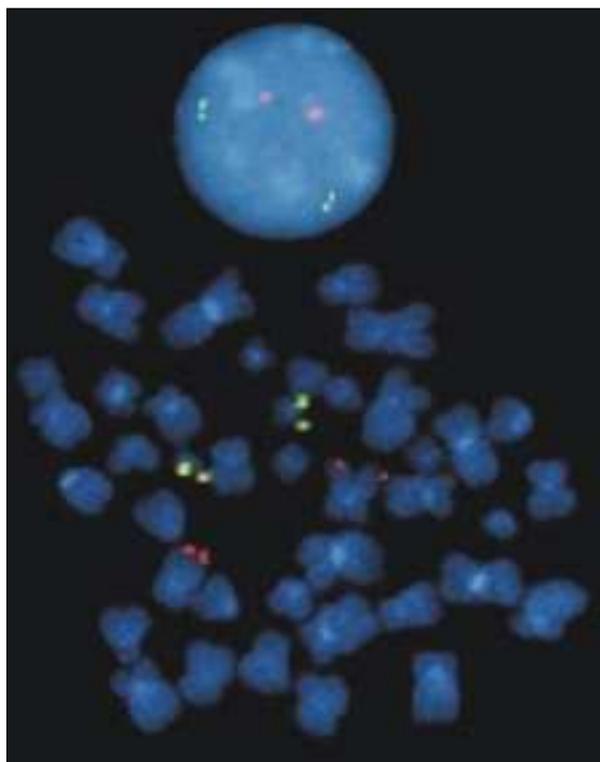


Figura 2. Identificación mediante FISH en metafase e interfase de la t(9;22)(q34;q11). Las señales de fluorescencia resultan de hibridar el gen ABL (en rojo) y el gen BCR (en verde). La fusión BCR/ABL aparece sobre el cromosoma 22 (en amarillo).

cia del clon Ph+ durante más de 6 meses después del trasplante es indicativo de un mal pronóstico¹¹.

Alteraciones en 11q23/LLA inmadura pre-B

Los reordenamientos del brazo largo del cromosoma 11 son mayoritariamente translocaciones recíprocas y se identifican mediante citogenética convencional (bandas G o R) en el 8-10% de los niños con LLA¹². La alteración más frecuente es la t(4;11)(q21;q23) seguida de la t(11;19)(q23;p13). Se han descrito translocaciones con otros muchos cromosomas (1p, 7p, 19p, etc.) confirmadas como variantes recurrentes. El denominador común en todas las translocaciones es la interrupción o pérdida de función del gen localizado en 11q23 identificado en 1991 como *MLL* (gen de leucemia linfoide-mieloide)¹³.

t(4;11)(q21;q23). Asociada a un alto recuento de células blancas > 100 × 10⁹/l, organomegalias e implicación del sistema nervioso central (SNC). Es más frecuente en niños con menos de 2 años y sexo femenino. Las células leucémicas tienen morfología L2 y fenotipo inmaduro pre-B (CD10-) con expresión frecuente de marcadores mieloides, lo cual sugiere que la translocación podría ocurrir en una célula pluripotencial con capacidad de diferenciación en ambos linajes, linfoide y mieloide¹⁴. El pronóstico de los pacientes es malo y únicamente el 75% consiguen la remisión completa. Las recaídas son precoces y la supervivencia es menor de 2 años por lo que el trasplante alogénico es el tratamiento de elección¹⁵.

t(11;19)(q23;p13) y variantes. Tienen semejanzas clínicas y pronósticas con la *t(4;11)*. Van asociadas a una edad joven, hiperleucocitosis y células blancas que coexpresan antígenos mieloides y linfoides.

Las translocaciones que afectan a 11q23 son difíciles de detectar con bandeado cromosómico, pero su frecuencia puede incrementarse con la utilización de la FISH gracias a una sonda de ADN que reconoce esta región. Mediante RT-PCR puede también detectarse la fusión de los genes *MLL/AF-4* y *MLL/ENL* correspondientes a los transcritos de fusión originados como consecuencia de las *t(4;11)* y *t(11;19)*, respectivamente, técnica que se usa para monitorizar la enfermedad residual.

Alteraciones en 19p13/LLA pre-B

Las dos translocaciones conocidas que implican la banda p13 del cromosoma 19 son la *t(1;19)(q23;p13)* y la *t(17;19)(q21;p13)*. La *t(1;19)* se halla en el 25% de los niños con LLA pre-B y expresión de inmunoglobulinas citoplásmicas¹⁶. Existen dos formas de la translocación: la balanceada *t(1;19)(q23;p13)* y la desbalanceada, *der(19)t(1;19)*, que resulta en una trisomía del brazo largo del cromosoma 1 y monosomía de la región distal del cromosoma 19p. La consecuencia molecular en ambas es la fusión del gen *E2A* localizado en 19p13 con el gen *PBX1* en 1q23, originando un gen quimérico cuyo producto es una proteína aberrante que actúa como un potente activador de la transcripción¹⁷. Las características clínicas de LLA pre-B con *t(1;19)* incluyen una edad media de 5 años, un recuento de células blancas de $21-28 \times 10^9/l$, altos valores de LDH y un índice de ADN $< 1,6$. Se asocia preferentemente con cariotipos pseudodiploides y una mala respuesta a tratamientos estándares¹⁸.

Las técnicas moleculares pueden detectar el producto de fusión *PBX1/E2A* y pueden ser utilizados en la detección y monitorización de la *t(1;19)*¹⁹.

La *t(17;19)* supone la fusión del gen *E2A* en 19p13 con el gen *HLF* en 17q22. Se han descrito muy pocos casos, con una edad media alta (14 años) y una supervivencia baja.

t(8;14) y variantes/LLA-B madura

La *t(8;14)(q24;q32)* y variantes están asociadas específicamente con LLA-B madura²⁰. Representan algo menos del 5% de todos los casos de LLA infantil. La mayoría de los pacientes presentan enfermedad extramedular, con frecuente implicación del SNC y un curso clínico progresivo. Las células malignas se caracterizan por la expresión de inmunoglobulinas de superficie (IgS) y morfología L3. Alrededor del 65% de los pacientes presentan la *t(8;14)(q24;q32)*. Son menos frecuentes las variantes *t(8;22)(q24;q11)* con una prevalencia del 12% y la *t(2;8)(p12;q24)* con un 8% de incidencia. Las tres translocaciones tienen en común el punto de rotura 8q24 lugar de localización del oncogén *c-myc* y un segundo punto de rotura en un gen de inmu-

noglobulinas, cadenas pesadas en 14q32 o cadenas ligeras lambda (22q11) o kappa (2p12). Como consecuencia de las translocaciones el oncogén *c-myc* queda bajo la influencia de secuencias transcripcionalmente muy activas en los genes de las Ig, por lo que se transcribe de forma constitucional a valores elevados. Como el oncogén *c-myc* interviene en los controles de la proliferación celular, su elevada expresión condiciona una mayor proliferación de las células portadoras de la translocación, originando finalmente el crecimiento neoplásico²¹.

Los reordenamientos del oncogén *c-myc* pueden ser identificados por FISH con una sonda de ADN de secuencia única que hibrida con la región cromosómica 8q24. El análisis molecular también es posible y muy útil para monitorización de la enfermedad. El pronóstico de esta leucemia fue malo mientras se trató como otras formas de LLA, pero la introducción de regímenes de quimioterapia intensiva usados en pacientes con linfomas B ha mejorado de manera espectacular la supervivencia de los niños²².

LLA de linaje T

La mayoría de las anomalías cromosómicas vistas en LLA-T implican regiones cromosómicas donde están ubicados genes de los receptores de linfocitos T (TCR), 14q11-q13 (cadenas alfa y delta), 7q32-36 y 7p15 (cadenas beta y gamma). De modo paralelo a lo que ocurre en la sobreexpresión de *c-myc* (LLA-B madura), en LLA-T una variedad de diferentes oncogenes, situados en los puntos de rotura recíprocos en cada translocación, quedarían bajo la influencia de secuencias transcripcionalmente muy activas, originándose la sobreexpresión oncogénica. Las anomalías más comunes en linaje T son las *t(1;14)(p32;q11)*, *t(10;14)(q24;q11)*, *t(11;14)(p13;q11)* y *t(7;9)(q34;q32)* que originan la sobreexpresión de los oncogenes *TAL1*, *HOX11*, *RHOM2*, y *TAL2*, respectivamente²³. Sin embargo, sólo el 30% de los pacientes con LLA-T tienen alteraciones en genes del TCR, incidencia menor que la encontrada en pacientes con LLA-B madura e implicación de inmunoglobulinas, calculada en un 85%.

Las características clínicas de los pacientes con LLA-T son semejantes a las del linfoma linfoblástico; el 50% de los casos presentan masa mediastínica, alto recuento de leucocitos (valor medio de $50 \times 10^9/l$), frecuente afectación del SNC y mayor incidencia en varones menores de 9 años²⁴. La respuesta a la terapia y la supervivencia es menor que en pacientes con LLA-B atribuible en parte a la hiperleucocitosis y la falta de clones hiperdiploides. No obstante, la aplicación de las nuevas terapias ha mejorado el pronóstico de este grupo.

La incidencia de cariotipos normales en LLA-T oscila entre el 30 y el 40% mucho más que en LLA-B. Las células citogenéticamente normales se describen en blastos leucémicos de timocitos inmaduros con mejor pronóstico que los que presentan alteraciones clonales.

Linaje inespecífico del(6q)

En 1977, Oshimura et al²⁵ describieron las deleciones del brazo largo del cromosoma 6 como una anomalía recurrente en leucemias. Las deleciones 6q se detectan en el 4-6% de los niños con LLA, y se acompañan con frecuencia de otras alteraciones cariotípicas. No se asocian a un inmunofenotipo específico, aunque revisiones de grandes series indican que estas alteraciones se presentan con mayor incidencia en LLA-T²⁶. Las deleciones pueden ser intersticiales (6q13-q21) o terminales (6q21-q23) pero siempre implican a la región 6q21. En la región 6q21 está localizado el oncogén *c-myb*; sin embargo, no está deleciónado ni reordenado en neoplasias linfoides²⁷. Esto suscita la posibilidad de que en esta área se encuentre un gen supresor de tumores. El receptor de estrógenos (RE) localizado en 6q25 tiene actividad supresora en el crecimiento y metástasis en distintas líneas celulares²⁸, receptor que está metilado en la mayoría de las neoplasias linfoides y que se asocia con una baja o ausencia expresión del gen RE contribuyendo a la leucemogénesis. El significado pronóstico de esta alteración parece ser relativamente bueno o no tener impacto en el pronóstico²⁶.

Las deleciones en 6q pueden ser detectadas por citogenética convencional, al menos que la región delecionada sea muy pequeña. La técnica FISH con sondas apropiadas se usa tanto para el diagnóstico como en el seguimiento de enfermedad. El estudio molecular no es posible por la variabilidad de los puntos de rotura implicados.

Alteraciones en 9p

Las alteraciones del brazo corto del cromosoma 9 se identifican en el 7-12% de los casos infantiles con LLA. Los niños afectados por esta anomalía presentan mayoritariamente blastos de estirpe T, linfadenopatías, esplenomegalia, hiperleucocitosis, edad de más de 10 años e implicación del sistema nervioso²⁹. Las alteraciones en 9p incluyen deleciones, translocaciones desbalanceadas o pérdida de todo un cromosoma. La región cromosómicamente implicada es 9p21-p22 donde están ubicados los genes de interferón (*IFNA* e *IFNBT*)³⁰ y los genes *p16^{INK4A}* y *p15^{INK4B}* que codifican proteínas que inhiben el ciclo de las cinasas desempeñando un papel crucial en la progresión del ciclo celular, siendo candidatos ideales como genes supresores de tumor³¹.

Se han descrito casos con t/dic(9;20)(p11-12)(p11-13) e i(9p) en pacientes con inmunofenotipo de LLA inmadura pre-B, pero con un tiempo de seguimiento corto para determinar el significado pronóstico de estas alteraciones citogenéticas.

Alteraciones del brazo corto del cromosoma 12

Las alteraciones cromosómicas del brazo corto del cromosoma 12 incluyen deleciones y translocaciones con distintos cromosomas donadores 1, 3, 9, 10, 17³². La mayoría

de los casos son pre-B con morfología L1 y un recuento medio de leucocitos de $3 \times 10^9/l$. El denominador común de estos reordenamientos es el punto de rotura 12p13, región cromosómica donde se encuentra ubicado el gen *TEL*. Se han identificado distintos transcritos quiméricos de *TEL* tanto en LMA como en LLA; por ejemplo *TEL/MEN1* en t(12;22)(p13;q11), y *TEL/ABL* en t(9;12)(q34;p13)^{33,34}. Recientemente se ha identificado el reordenamiento *TEL/AML1* originado por la t(12;21)³⁵. En un principio, la t(12;21) se consideró como una alteración rara con una incidencia menor del 0,05% en todos los pacientes; sin embargo, la utilización de la FISH ha permitido detectar esta anomalía en un porcentaje de enfermos que puede oscilar entre el 23 y el 27% siendo la alteración cariotípica más común en pacientes pediátricos. Esta discrepancia se debe a que el estudio cromosómico con bandas G define esta región como una región pálida difícil para su detección. Es posible además que muchos casos descritos como del(12p) sean realmente translocaciones. El significado clínico de estas alteraciones es todavía confuso por la baja incidencia de casos descritos y por el corto período de seguimiento. Si bien los resultados, en su conjunto, apoyan la idea de que las alteraciones en 12p determinan un mejor pronóstico que el resto de las anomalías.

Cambios cromosómicos no establecidos

Heim y Mitelman³⁶ encontraron que el 82% de los niños presentan cambios estructurales, de los cuales el 40% son cambios cromosómicos muy heterogéneos que constituyen alteraciones citogenéticas secundarias, no específicas de LLA. Su valor pronóstico no está bien definido. Estos cambios secundarios pueden implicar cualquier autosoma. La mayoría son desequilibrados, conduciendo a pérdidas de material genético, adiciones, isocromosomas y translocaciones complejas que determinan la presencia de cromosomas marcadores. Esta heterogeneidad demuestra que existen distintas configuraciones citogenéticas que confieren ventajas proliferativas secundarias a las células tumorales o son el resultado de un fracaso en la apoptosis. Parece claro, por lo tanto, que genes con potencial oncogénico se encuentran por todo el genoma y la formación de proteínas aberrantes puedan resultar de reordenamientos cromosómicos en muy diversas localizaciones.

CONCLUSIONES Y FUTURO

La citogenética convencional, complementada con estudios FISH, ha sido y es imprescindible para una correcta clasificación de LLA en grupos clinicobiológicos distintos. Estos grupos requerían de una aproximación terapéutica que ha llevado al concepto de terapias adaptadas al riesgo. Las terapias intensivas incluyen el trasplante de médula ósea y se reservan para quienes tienen un perfil citogenético con respuesta pobre a la quimioterapia: pacientes con cromosoma Ph, alteraciones en 11q23

o t(1;19). En el otro lado, se encuentran pacientes con bajo riesgo de mortalidad en quienes dosis altas de quimioterapia no son necesarias: t(12;21), +4, +10.

El cariotipo, además de ser una excelente herramienta pronóstica, ha conducido a estudios moleculares que han permitido una mayor comprensión patogénica de las leucemias. La continua aparición de nuevas y excitantes tecnologías moleculares y citogenéticas y su aplicación conjunta permitirá el seguimiento de la enfermedad mínima residual de una forma más cómoda y exhaustiva y permitirá desarrollar nuevos agentes terapéuticos que sean el blanco específico para interferir los productos de los genes aberrantes expresados en las células leucémicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Raimondi SC. Current status of cytogenetic research in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993; 81: 2237-2250.
- Pui CH. Childhood leukemias. *N Engl J Med* 1995; 332: 1618-1630.
- Harris MB, Shuster JJ, Carroll A, Look AT, Borowitz WM, Crist WM et al. Trisomy of leukemic cell chromosomes 4 and 10 identifies children with B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia with a very low risk of treatment failure. *Blood* 1992; 79: 3316-3320.
- Raimondi SC, Roberson PK, Pui CH, Behm FG, Rivera GK. Hyperdiploid (47-50) acute lymphoblastic leukemia in children. *Blood* 1992; 79: 3245-3247.
- Pui CH, Carroll AJ, Raimondi SC, Land VJ, Crist WM, Shuster JJ et al. Clinical presentation, karyotypic characterization, and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with a near-haploid or hypodiploid < 45 line. *Blood* 1990; 75: 1170-1177.
- Pui CH, Crist WM. Cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia correlates with clinical features and treatment outcome. *Leukemia and Lymphoma* 1992; 7: 259-275.
- Secker-Walker LM, Lawler SD, Hardisty RM. Prognostic implications of chromosomal findings in acute lymphoblastic leukemia at diagnosis. *Br Med J* 1978; 2: 1529-1530.
- Berger R, Busson-Le M. Centric and pericentric chromosome rearrangements in hematopoietic malignancies. *Leukemia* 1999; 13: 671-678.
- Crist WM, Carroll ALJ, Shuster JJ. Philadelphia chromosome positive childhood acute lymphoblastic leukemia: Clinical and cytogenetic characteristics and treatment outcome: A Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1990; 76: 489-494.
- Fletcher JA, Lynch EA, Kimbal VM, Donely M, Tantravahi R, Sallan D. Translocation t(9;22) is associated with extremely poor prognosis in intensively treated children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1991; 77: 435-439.
- Harrison CJ. The management of patients with leukemia: The role of cytogenetics in this molecular era. *Br J Haematol* 2000; 108: 19-30.
- Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. Collaborative study of karyotypes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1993; 7: 10-21.
- Ziemin-Van der Poel S, Mc Cabe NR, Gill HJ, Espinosa R, Patel Y, Handen A et al. Identification of a gene, MLL, that spans the breakpoint in 11q23 translocations associated with human leukemias. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10735-10737.
- Stong RC, Korsmeyer SJ, Parkin JL, Stong RC, Korsmeyer SJ, Parkin JL et al. Human acute leukemia cell line with the t(4;11) chromosomal rearrangement exhibits B lineage and monocytic characteristics. *Blood* 1985; 65: 26-31.
- Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist WM, Gaynon P. Uniform approach to risk classification and treatment assignment to children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 18-24.
- Pui CH, Raimondi SC, Hancock ML, Rivera GK, Ribeiro RC, Mahmoud HH et al. Immunologic, cytogenetic, and clinical characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia with the t(1;9)(q23;p13) or its derivative. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2601-2606.
- Lu Q, Wright DD, Kamps MP. Fusion with EA2 converts the Pbx1 homeodomain protein into a constitutive transcriptional activator in human leukemias carrying the (1;19). *Mol Cell Biol* 1994; 14: 3938-3943.
- Crist WM, Carroll AJ, Shuster JJ, Behm FG, Whitehead M, Vietti TJ et al. Poor prognosis of children with pre-B acute lymphoblastic leukemia is associated with the t(1;19)(q23,p13). A Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1990; 8: 1380-1384.
- Hunger SP. Chromosomal translocations involving the E2A gene in acute lymphoblastic leukemia: clinical features and molecular pathogenesis. *Blood* 1996; 87: 1211-1224.
- Berger R, Bernheim J, Broquet JC, Daniel MT, Flandrin G. t(8;14) translocation in a Burkitt's type of lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 1979; 43: 87-92.
- Croce CM, Nowel PC. Molecular basis of human B cell neoplasia. *Blood* 1985;65:1-9.
- Patte C, Philip T, Rodary C, Zucker JM, Behrendt H, Gentet JC et al. High survival rate in advanced-stage-B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Paediatric Oncology Society of a randomised trial of 216 children. *J Clin Oncol* 1991; 9: 123-132.
- Marco Buades J, Vizcarra Rabadán E, Sánchez Izquierdo D, Martínez Climent J. Aplicaciones de la fluorescencia con hibridación *in situ* (FISH) en la leucemia linfoblástica aguda. *Sangre* 1999; 44: 273-281.
- Pui CH, Behm FG, Singh B, Schell MJ, Williams DL, Rivera GK et al. Heterogeneity of presenting features and their relation to treatment outcome in 120 children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1990; 75: 174-179.
- Oshimura M, Freeman AI, Sandberg AA. Chromosomes and causation of human cancer and leukemia XXVI, Berding studies in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1977; 40: 1161-1172.
- Hayashi Y, Raimondi SC, Look AT, Behm FG, Kitchingman GR, Pui CH et al. Abnormalities of the long arm of chromosome 6 in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1990; 76: 1626-1630.
- Park JG, Reddy EP. Large-scale molecular mapping of human c-myb: c-myb proto-oncogene is not involved in 6q- abnormalities of lymphoid tumors. *Oncogene* 1992; 7: 1603-1610.
- Menasce LP, White GR, Harrison CJ, Boyle JM. Localization the estrogen receptor locus (ESR) to chromosome 6q25.1 by FISH and a simple post-FISH banding technique. *Genomics* 1993; 17: 263-269.
- Murphy SB, Raimondi SC, Rivera GK, Dodge RK, George SL. Nonrandom abnormalities of chromosome 9p in childhood acute lymphoblastic leukemia: association with high-risk clinical features. *Blood* 1989; 74: 409-415.
- Trent JM, Olson S, Lawn RM. Chromosomal localization of human leukocyte, fibroblast, and immune interferon genes by means of *in situ* hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 7807-7813.

31. Hebert J, Cayuela JM, Berkeley J, Sigaux F. Candidate tumor-supresor genes MTS1 (p16^{INK4B}) and MTS2 (p15^{INK4B}) display frequent homozygous deletions in primary cells from T-but not from B-cell lineage acute lymphoblastic leukemias. *Blood* 1994; 84: 4038-4045.
32. Raimondi SC, Williams DL, Callihan T, Peiper S, Rivera GK, Murphy SB. Nonrandom involvement of the 12p12 breakpoint in chromosome abnormalities of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1986; 68: 69-74.
33. Buijs A, Sheir S, Van Baal S, Davis JN, Potter MD, Adams C et al. Translocation (12;22)(p13;q11) in myeloproliferative disorders results in fusion of the ETS-like Tel gene on 12p13 to the MN1 gene on 22q11. *Oncogene* 1995; 10: 1511-1516.
34. Janssen JW, Ridge SA, Papadopoulos P, Cotter F, Ludwig WD, Fonatsch C et al. The fusion of TEL and ABL in human acute lymphoblastic leukemia is a rare event. *Br J Haematol* 1995; 90: 222-228.
35. Romana SP, Le Coniat M, Berger R. t(12;21): a new recurrent translocation in acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosom Cancer* 1994; 9: 186-191.
36. Heim S, Mitelman F. *Cancer Cytogenetics*, 2.^a ed. New York: Wiley-Liss, 1995.