

Alteraciones citogenéticas en niños con leucemia aguda linfoblástica en Tabasco

Marcela del P. Vargas-Vallejo,⁽¹⁾ Daniela Covarrubias-Zapata,⁽²⁾ Luis Gómez-Valencia,⁽³⁾ Manuel E. Borbolla-Sala,⁽⁴⁾ Leova Pacheco-Gil⁽⁵⁾

RESUMEN

Objetivo. Conocer las alteraciones citogenéticas de la población pediátrica con Leucemia Aguda que ingresó al Hospital de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón". **Material y métodos.** Se realizó un estudio transversal, prospectivo, descriptivo que incluyó 34 muestras de médula ósea o sangre periférica de pacientes menores de 15 años con leucemia aguda de novo, ingresados entre el 1o octubre de 2008 y el 30 de junio de 2009 en el Hospital del Niño, se procesaron de manera directa o cultivos de 72 horas. Se analizaron las metafases por técnica de bandas GTG. **Resultados.** Se incluyeron 15 niños (44.1%) y 19 niñas (55.9%) con promedio de edad de 6.9 años. La leucemia linfoblástica fue la más frecuente con 88.2% de los pacientes y de éstas el subtipo L1 con 44.1%. Considerando los inmunofenotipos, la de precursores B predominó en 79.41%. Según el cariotipo, se obtuvieron 24 (70.6%) de los 34 cultivos, encontrándose en 12.5% alteraciones cromosómicas del tipo de deleciones y una translocación. **Conclusión.** Las alteraciones cromosómicas halladas se encontraron en pacientes con leucemia aguda linfoblástica de precursores B. La frecuencia de presentación fue por igual en los subtipos L1, L2 y L3, y más común el género masculino y el lugar de procedencia fue el municipio de Cárdenas, Tabasco.

Palabras claves: *Leucemia aguda, citogenética, alteración cromosómica.*

SUMMARY

Objective. To identify cytogenetic abnormalities in the pediatric population with acute leukemia at the Children Hospital "Dr. Rodolfo Nieto Padrón." **Material and methods.**

This was a cross-sectional study, prospective and descriptive, that included 34 bone marrow samples or peripheral blood samples of under 15 years old with acute leukemia patients of novo, admitted between 1st October 2008 and 30th June 2009 at children Hospital, the samples were processed directly or cultivated during 72 hours. The metaphases were analyzed by GTG bands technique.

Results. It was included 15 children (44.1%) and 19 girls (55.9 %) with average age of 6.9 years. The lymphoblastic leukemia was most frequent with 88.2 % of patients and the subtype L1 with 44.1 %. According to the immunophenotypes the precursor B cells predominated in 79.41 %. There were obtained 24 karyotypes (70.6 %) from 34 cultivations. There were found 12.5 % chromosomal alterations like deletions type and a translocation. **Conclusion.** The chromosomal alterations were found in atients with acute lymphoblastic leukemia of the precursor B cells. The subtype's frequency of reporting was equally in the L1, L2 and L3. The most common gender was male and the origin place was the municipality of Cárdenas Tabasco.

Keywords: *Acute leukemia, cytogenetic, chromosomal alteration.*

INTRODUCCIÓN

Los estudios cromosómicos de las leucemias humanas durante las últimas tres décadas, han dado un gran aporte al conocimiento de los cambios genéticos que ocurren en estas enfermedades. El análisis citogenético de las células tumorales ha revelado la presencia de alteraciones cromosómicas clonales en más de 30,000 neoplasias humanas. Muchas de ellas, se han caracterizado molecularmente, permitiendo la identificación de nuevos

⁽¹⁾ Oncóloga Pediátrica, del Hospital de Alta Especialidad del niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón," Tabasco. México.

⁽²⁾ Pediatra del Hospital de Alta Especialidad del niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón," Tabasco, México.

⁽³⁾ Genetista Pediatra del Hospital de Alta Especialidad del niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón". Profesor investigador de la cátedra de Genética de La Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, México.

⁽⁴⁾ M A. adscrito al Departamento de Investigación del del Hospital de Alta Especialidad del niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón." Profesor investigador asociado Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. México.

⁽⁵⁾ Doctor en ciencias médicas adscrita al Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón," Tabasco, México.

oncogenes y genes supresores de tumores implicados en la génesis tumoral.¹

En el caso de las leucemias agudas, se estima que hasta en el 60% existe una alteración cromosómica, principalmente translocaciones, inversiones, deleciones, monosomías y trisomías.² Estas alteraciones, se ha reportado, influyen directamente en el pronóstico del paciente, ya que, se relacionan con la respuesta al tratamiento.

En el año 2000, Schneider estudio 153 pacientes, encontrando 36% de la población cariotipo normal y en 47% anormal;³ en el 2001, Forestier reportó una población 29% con cariotipo normal y 39% anormal. Las alteraciones encontradas, no difieren de los otros estudios siendo las más comunes las translocaciones.⁴

Las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de padecimientos que suponen la proliferación desordenada de una clona de células hematopoyéticas. Desde un punto de vista morfológico se han dividido en Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) y Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM).⁵ Constituyen la entidad neoplásica maligna más frecuente de la edad pediátrica. La LAL representa cerca del 75% de las leucemias agudas pediátricas. La incidencia de LAL en Estados Unidos es de aproximadamente 3.4 casos por 100,000 individuos menores de 15 años. El pico de incidencia ocurre entre las edades de 3 y 4 años, con un ligero predominio de los niños sobre las niñas.⁶

Se ha demostrado un incremento del riesgo de LAM, particularmente entre niños pequeños, asociado al consumo de alcohol por parte de la madre durante el embarazo.

El riesgo de LAL es significativamente más alto entre niños cuyos padres tienen mayor edad (madres mayores de 35 años, padres mayores de 40 años). El rol de un factor infeccioso también se ha estudiado dando origen a hipótesis como la "infección retrasada" que sugiere que la LAL es causada por una falta de exposición a infecciones y una falla de la modulación del sistema inmunológico. Más tarde, una respuesta inmunológica anormal ocurre hacia una o más infecciones virales o bacterianas comunes la cual desencadena los eventos que conducen al desarrollo de LAL.⁷

En México, las Leucemias agudas representan alrededor de 40% de todas las neoplasias, mientras que en otros países constituyen entre 30 y 34%. La LAL es la más común en los niños entre 2 y 15 años y representa cerca de 85% de los casos. La LAM constituye poco más de 14% y la leucemia no diferenciada ocupa 0.8%.⁸

En nuestro país, se ha observado un aumento importante en la incidencia de la LAL en las últimas décadas de 7.75 por millón de niños menores de 15 años en 1982 a 63.7 durante el periodo de 1996 a 2000.⁹

Las manifestaciones clínicas se relacionan con la infiltración de los blastos en la médula ósea, el sistema linfático y/o sitios extramedulares, como el sistema nervioso central. Estas manifestaciones dependen no solo de la naturaleza del clon leucémico sino del crecimiento que ha tenido hasta el momento en que los síntomas son reconocidos, se hace el diagnóstico correcto y se inicia el tratamiento.⁵

El diagnóstico definitivo de leucemia se basa en la demostración de una blastosis medular que iguale o supere el 25% de la totalidad celular; el estudio morfológico óptico, citoquímico, inmunológico y citogenética detallada que es fundamental para etiquetar el tipo de Leucemia aguda.⁶

La clasificación Franco-Americana-Británica (FAB) propuesta en 1976, es una clasificación citomorfológica de los blastos en médula ósea que se correlaciona en términos generales con ciertos parámetros clínicos. El empleo de técnicas histoquímicas permite asignar los casos con 3% o más de células blásticas peroxidasa positivo a la categoría mieloblástica y los peroxidasa negativo a la categoría linfoblástica. El análisis morfológico encierra las características citadas en cuadro 1. Describiéndose 3 subtipos: L1, L2 y L3 para la LAL. Mientras que para la LAM los subtipos son: M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6 y M7.¹⁰

La clasificación inmunológica se basa en la tipificación mediante la identificación del linaje celular específico, a través de anticuerpos monoclonales, así como el estadio de diferenciación. De acuerdo a la clasificación según los inmunofenotipos se consideran los siguientes tipo: pre B temprana, la más frecuente (60.4%), pre B transicional y pre B (estas 3 variedades se describen como "común"), B, T y cuando es nulo.¹¹

Para facilitar la comprensión de la nomenclatura citogenética es necesario recordar que la mayoría de los cromosomas humanos tienen dos brazos, uno largo (q) y otro corto (p). Las alteraciones que pueden encontrarse son de dos clases: primarias, cuando están ligadas específicamente a cada tipo de tumor, y secundarias, cuando se añaden a las anteriores. Dos son también los tipos de alteraciones: numéricas y estructurales. La valoración de una clona anormal exige analizar e interpretar un número suficiente de metafases. Los cromosomas y sus alteraciones se identifican de acuerdo con las recomendaciones del Sistema Internacional para la Nomenclatura de la Citogenética Humana (ISNC, 1995).¹²

Dentro de éstas, las más importantes sobre todo desde el punto de vista de tratamiento lo constituyen las de estirpe B (19) como t(8;22), t(8;14) y t(2;8). O bien translocaciones que se han documentado en leucemias pre B como la t(1;19) y t(9;22) y las de la estirpe T (19) como t(11;14), t(10;14), t(7;14), t(8;14), t(7;9) o la t(1;7). La translocación t(12;21) al parecer ofrece buen pronóstico en las leucemias de estirpe B temprana (Cuadro 2).

El análisis citogenético convencional consiste en el estudio de las alteraciones cromosómicas en las metafases de las células de médula ósea, sangre periférica, ganglios, biopsias, etc, obtenidas tras el cultivo in vitro y la adición de un mitógeno específico para los linfocitos T, la fitohemaglutinina. En las células obtenidas se pueden estudiar la morfología de los cromosomas pudiendo detectar tanto las alteraciones numéricas como las estructurales presentes en todo el genoma después de teñir con tripsina-giemsas (bandas G).¹⁴

A los estudios citogenéticos convencionales desarrollados en la década de los sesenta se han añadido en los últimos años otras metodologías que han permitido mejorar la sensibilidad y la especificidad de los hallazgos citogenéticos. Estas técnicas son derivadas de la hibridación in situ fluorescente (FISH). Las más usadas han sido la hibridación genómica comparada (CGH), la FISH multicolor o SKY y la FISH de bandeado multicolor (Rx FISH).¹⁵

En el Hospital del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" existe el servicio de Oncología, donde se realiza diagnóstico y tratamiento de pacientes con leucemia, contando hasta la actualidad solamente con la realización de la clasificación citomorfológica y por inmunofenotipos.

El objetivo del presente estudio fue determinar las alteraciones citogenéticas en niños con diagnóstico de leucemia aguda que ingresan al servicio de Oncología del Hospital de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" durante el período comprendido del 1o octubre de 2008 hasta el 30 de junio de 2009.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de un estudio prospectivo, transversal y descriptivo. La muestra consistió de 34 pacientes menores de 15 años con diagnóstico reciente de leucemias agudas atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón"

A cada uno de los pacientes se les tomó una muestra de biometría hemática en búsqueda de blastos en el diferencial citológico y posteriormente, aspirado de médula ósea para

toma de frotis, como método diagnóstico definitivo. Durante este procedimiento, se tomaron dos especímenes, uno para inmunofenotipos y otro, en jeringa heparinizada, para determinación de cariotipo por método convencional (cariotipo por bandas GTG). Se pudo obtener la muestra de sangre periférica para la determinación del cariotipo mediante punción venosa, cuando el paciente no había sido trasfundido.

El análisis citogenético de cada muestra se realizó en 25 células de dos cultivos primarios con la técnica de bandas GTG con resolución de 1360 x 1024 pixeles y cariotipificado con el Sistema de Análisis Imagen para Cariotipo Automatizado (Microscopio Axio Imager. A1 F2 y Software Ikaros Isis Karl Zeiss MetaSystems V 5.3).

El análisis estadístico de las variables se realizó mediante el procesamiento de los datos recolectados y la obtención de porcentajes, proporciones y promedios los cuales se representaron en gráficas y tablas mediante la utilización de los programas EXCEL y SPSS.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 34 pacientes ingresados en el servicio de Oncología con diagnóstico de leucemia aguda de novo y sin tratamiento previo, durante el período comprendido entre el 1o octubre de 2008 y el 30 de junio de 2009, se formaron dos grupos, el primero lo constituyeron 15 niños (44.1%) y 19 niñas (55.9%) con edades entre 9 meses y 14 años de edad. El promedio de edad fue de 3 años.

Veinticuatro pacientes (70.5%) fueron procedentes del Estado de Tabasco; los 10 restantes (29.4%), de los Estados de Veracruz y Chiapas, México.

A todos estos pacientes se les hizo diagnóstico clínico de leucemia aguda y se confirmó mediante el análisis citomorfológico. De acuerdo al tipo de leucemia y tomando los criterios de diagnóstico citomorfológico de la FAB, se clasificaron de la siguiente manera: 30 pacientes (88.2%) fueron linfoblásticas y 4 de ellos (11.8%) como mieloblásticas, dentro de las leucemias agudas linfoblásticas, los subtipos morfológicos presentaron los siguientes: 17 pacientes fueron subtipo L1 (50% del total de la muestra), 11 pacientes L2 (32.4%) y sólo 2 de tipo L3 (5.9%). Por su parte, de las leucemias agudas mieloblásticas 2 pacientes resultaron ser subtipo M1 (5.9%), uno M3 (2.9%) y uno M4 (2.9%). Cuadro 1.

Considerando la clasificación por inmunofenotipos, la distribución de la muestra estudiada fue la siguiente en orden decreciente: Precursores B (79.41%), bifenotípica (11.76%),

precursores T (5.88%) y mieloide 2.94%. De los 34 cultivos de cariotipos solo se obtuvieron resultados en 24 (70.6%) y el 29.4% se reportó sin crecimiento.

En 3 pacientes de los 24 (12.6%), de esos 24, se encontraron alteraciones cromosómicas mediante citogenética convencional, lo que corresponde a 8.8% del total de pacientes. Éstas fueron: cuatro deleciones y una translocación. En el Cuadro 2, se detallan las alteraciones de los esos 3 pacientes, y en el Cuadro 3, se muestra el subtipo de Leucemia de acuerdo a la clasificación citomorfológica de la FAB, al inmunofenotipo y su dotación cromosómica.

Cuadro 1. Subtipo de leucemia linfoblástica y mieloblástica.

Subtipo	Frecuencia	Porcentaje
L1	17	50.0
L2	11	32.4
L3	2	5.9
M1	2	5.9
M3	1	2.9
M4	1	2.9
Total	34	100.0

Cuadro 2. Distribución de resultados de los cariotipos de los pacientes con cultivos exitosos.

Cariotipo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino, 46 XX, Normal	12	50.0
Masculino, 46 XY, Normal	9	37.5
Masculino, 46 XY, del (18) (21q; 23q)	1	4.2
Masculino, 46 XY, +del (12)(q23;q24.3), del (19)(q13)	1	4.2
Masculino, 46 XY, t (9;15)(q11.2; p24), +del 12)(q13)22	1	4.2
Total	24	100.0

CUADRO 3. Clasificación FAB e inmunofenotipo en niños con alteraciones cromosómicas.

Tipo	Subtipo	Inmunofenotipo	Alteración citogenética
Linfoblástica	L1	Precursores B	t (9;15)(q 11.2; p24) , +del (12)(q13)
Linfoblástica	L2	Precursores B	del (18) (21 q; 23q)
Linfoblástica	L3	Precursores B	+del(12)(q23;q24.3), del (19)(q13)

CUADRO 4. Comparación de alteraciones cromosómicas encontradas en varios estudios de niños con leucemia.

Total	Cariotipo normal	Cariotipo anormal	Cariotipo negativo	Hipodiploidía	Pseudodiploidía	Hiperdiploidía	Translocación	Otras (deleciones,etc)	Autor
34	21 (87.5%)	3 (12.5%)	10 (29.4%)	0	0	0	1 (2.4%)	17 (41.4%)	Vargas
44	17 (41.4%)	24 (58.5%)	3 (6.8%)	1 (2.4%)		5 (12.1%)	1 (2.4%)	17 (41.4%)	Vásquez ¹⁷
191	54 (43.2%)	71 (56.8%)	66 (34.5%)			22 (17.6%)	15 (12%)	34 (27.2%)	Guevara ²⁰
15	5 (33.3%)	10 (66.6%)	0				10 (66.6%)		Rowley ²¹
424	153 (43.2%)	201 (56.7%)	70 (16.5%)	16 (4.5%)	124 (35%)	61 (17.2%)	180/201* (50.8%)		Schneider ³
1965	571 (42.6%)	768 (57.3%)	626 (31.8%)	230 (17.1%)		470 (35.1%)	90/768* (6.7%)	58 (4.3%)	Forestier ⁴
177	43 (29.2%)	104 (70.7%)	30 (16.9%)			57 (38.7%)	16 (10.8%)	21 (14.2%)	Venegas ¹⁸

* Las translocaciones están incluidas en las diploidías.

Fuente: Artículos de investigación.

Todos los pacientes con alguna alteración citogenética (figuras 1-3b) eran portadores de Leucemia Linfoblástica, pero variaron en los subtipos, correspondiendo un paciente al subtipo L1, uno al L2 y el último al L3. El 100% de los pacientes tenían precursores B, de acuerdo al inmunofenotipo (Cuadro 3). Es de resaltar el hecho de que en 2 de estos pacientes se presentaba más de una alteración, compartiendo 2 deleciones uno de ellos, y el otro, una deleción con una translocación.

Por otra parte, todos los pacientes que presentaron alteraciones citogenéticas pertenecían al género masculino. El promedio de edad fue de 9.3 años para los pacientes con dichas alteraciones.

Cabe mencionar que dentro del análisis estadístico, se

observó que la mediana de la edad de los pacientes fue de 4 años para el género femenino y de 9 años para el masculino.

En relación a la distribución de leucocitos de acuerdo al género, los varones presentaron rangos de cuenta leucocitaria más amplia que la de las niñas, con una mediana de 9000 leucocitos x mm³ en contraste con los 3000 leucocitos x mm³ para el género femenino.

Cuando se analizó la presencia de blastos en sangre periférica de los pacientes con sospecha clínica de Leucemia Aguda, 15 de ellos (44.1%) presentaba dichas células, mientras que en 16 (47%) no se encontraron y otros 3 pacientes (8.8%) no tenía reporte de diferencial debido a la leucopenia tan marcada que cursaban.

FIGURA 1. Paciente con cariotipo masculino, 46 XY, del (18) (q21; q23).

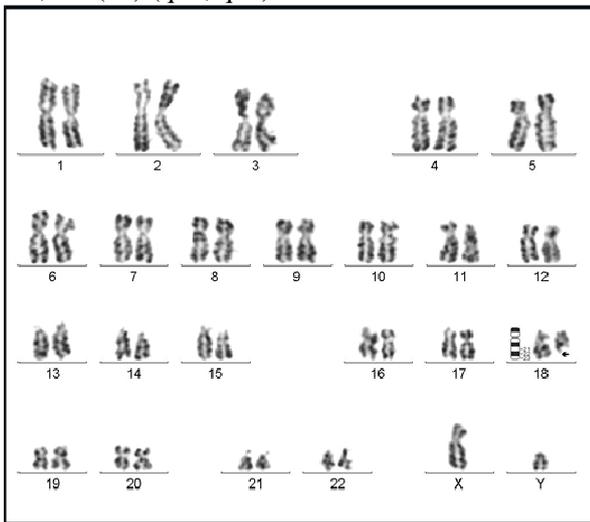


FIGURA 2. Paciente con cariotipo masculino, 46 XY, t(9; 15) (q11.2; p24), +del (12)(q13).

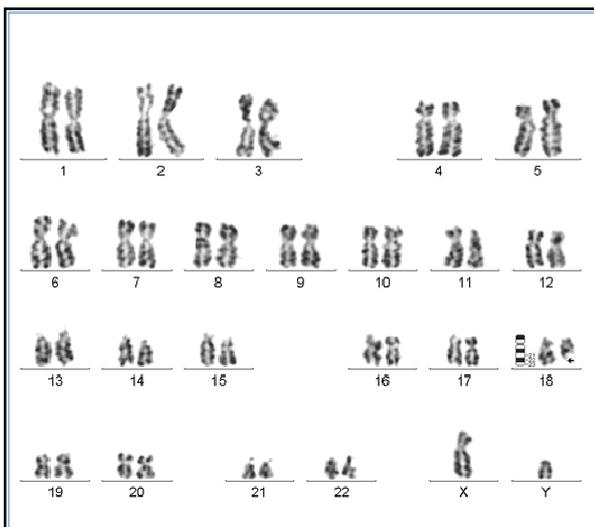


FIGURA 3a. Paciente con cariotipo masculino, 46 XY, a) +del (12) (q23; q24.3) del (19) (q13) en dos metafases distintas.

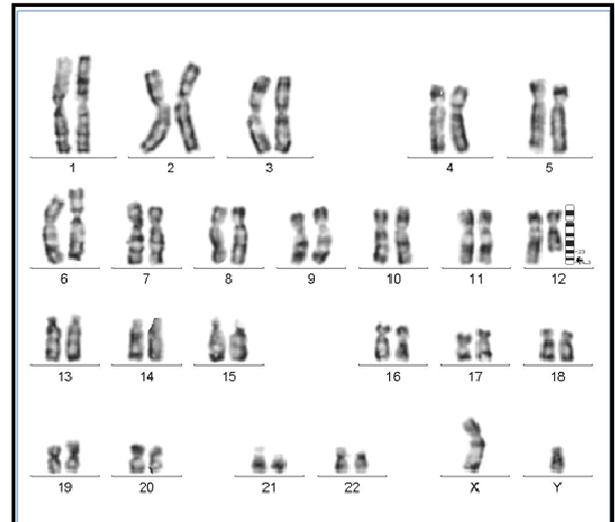
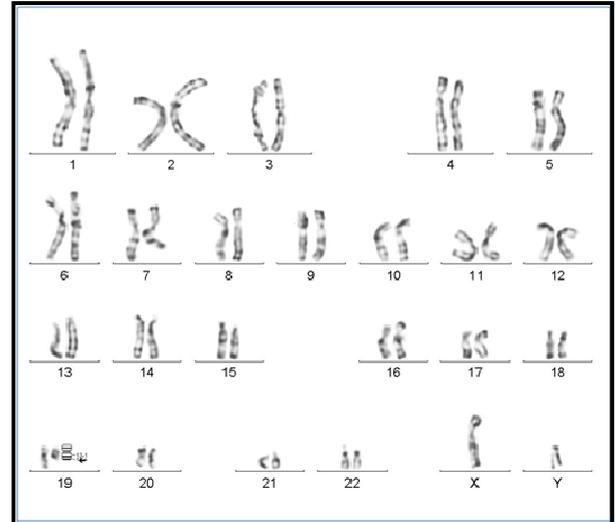


FIGURA 3b. Paciente con cariotipo masculino, 46 XY, a) +del (12) (q23; q24.3) y b) del (19) (q13) en dos metafases distintas.



DISCUSIÓN

En el Cuadro 4, hacemos una comparación de los resultados obtenidos en el presente trabajo con estudios previos.

En el grupo de estudio predominó el género femenino sobre el masculino, aunque en la literatura se comenta lo contrario.⁶ No obstante, todos los pacientes en quienes se detectaron las anomalías correspondieron al género masculino (100%) y de estos, 66.6% procedía de Cárdenas, siendo la edad promedio 9.3 años.

Resaltando el hecho de que los pacientes del género femenino de esta muestra tienen una tendencia a ser más jóvenes al momento del diagnóstico si se les compara con los del género masculino. Hay que comentar también que éste se ha identificado como un factor pronóstico desfavorable y que su predominancia se da después del primer año de vida, ya que, antes de esta edad el predominio es del género femenino.¹⁶

Se incluyeron únicamente pacientes en edad pediátrica donde el porcentaje de Leucemia Linfoblástica aguda (LAL) es mayor con 88.2%, lo cual coincide con los reportes mundiales de la predominancia de la LAL a esta edad.⁶ Por otra parte, la mayor parte de los estudios analizados incluían a niños con reporte de LAL^{4,17,18} mientras que en el presente también se introdujo a aquellos niños con diagnóstico citomorfológico e inmunológico de Leucemia Mieloblástica Aguda.

El análisis de las 34 muestras analizadas, mostró cultivos exitosos en el 70.6%, mientras que el 29.4% se reportaron sin crecimiento. Éste porcentaje se encuentra dentro del rango de cultivos no exitosos reportados por otros autores^{3,4,17,18,19,20} los cuales oscilan entre 6.8% y 34.5%.²⁰ Un estudio no reportó cariotipos negativos,²¹ sin embargo, no se utilizó la citogenética convencional sino un análisis espectral.

El porcentaje de cariotipos normales fue de 87.5%, lo cual resulta mayor a lo publicado en otras literaturas.^{3,4,17-22} Los estudios revisados mencionan porcentajes menores que van desde 29% hasta 43.2%.^{3,20} En contraparte, el porcentaje de cariotipos anormales es menor en nuestro estudio comparado con otras series que reportaron hasta 71%.¹⁸ En dicha muestra sólo se incluyó a pacientes con LAL de precursores B.

Ahora bien, el número de pacientes incluidos en el presente trabajo fue menor a lo que otros autores reportaron,^{3,4,17,18,20} no obstante, el tiempo de estudio de esos grupos también fue mayor, llegándose a incluir hasta 1965 pacientes en el realizado en países nórdicos durante el transcurso de 11 años.⁴

Se identificó la presencia de deleciones como alteración más frecuente, lo que no coincide con otros estudios similares donde las alteraciones más comunes correspondieron a translocaciones^{3,21} e hiperdiploidías.^{17,18,20}

De hecho, en nuestra muestra sólo se observó una translocación la cual involucraba a los cromosomas 9 y 15; no se encontró en la literatura analizada reporte previo de dicha translocación. Asimismo, ninguna de las deleciones había sido reportada en otras series, aunque sí se han encontrado anomalías en otras regiones de los cromosomas involucrados.^{12, 18 y 19}

Lo descrito en párrafos previos nos permite notar una gran diferencia respecto a la frecuencia y tipo de alteraciones cromosómicas entre pacientes originarios de Tabasco y Estados circunvecinos y poblaciones de otros Estados y países, y considerar que la participación de estas alteraciones como factor predisponente en el desarrollo de Leucemia no sería tan evidente en nuestra población como en aquellas, lo que pondría en la mira el análisis de los factores de índole ambiental, o bien, considerar la existencia de alteraciones más sutiles a nivel de genes, que requeriría la realización de estudios con técnicas más vanguardistas y a las que no tenemos accesibilidad por el momento. Lo cual, en ambos casos, queda fuera de los objetivos de este estudio.

Cabe mencionar que nuestro grupo incluyó a un paciente clínicamente con Síndrome de Down y portador de Leucemia catalogada inmunofenotípicamente como bifenotípica, cuyo cultivo de muestra para cariotipo no creció imposibilitándose su repetición debido a su fallecimiento.

Todos los pacientes que presentaron alteraciones citogenéticas correspondían a Leucemias Linfoblásticas de precursores B (clasificación inmunológica), el cual es el grupo más numeroso de pacientes (79.41%) en este estudio, coincidiendo con lo reportado mundialmente donde la LAL de precursores B predomina y, por tanto, es más común encontrar alteraciones cromosómicas en ellos.¹⁸

Sin embargo, no hubo asociación con el subtipo morfológico de Leucemia de acuerdo a la clasificación FAB, ya que, la distribución fue equitativa para los subtipos L1, L2 y L3 con un paciente en cada caso. Lo anterior a pesar de que el subtipo L1 predomina abarcando un 44.1% de los pacientes con Leucemia Aguda. Lo mismo se había reportado previamente en otra serie,¹⁷ donde 79.5% de los pacientes correspondían al subtipo L1.

Otro hallazgo encontrado fue la asociación entre el número de leucocitos al momento del ingreso y la presencia de blastos; en general fue más común hallarlos en pacientes

con cifras leucocitarias más altas y del sexo masculino. En este punto hay que argumentar que la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico es un factor pronóstico ya reconocido,²³ al igual que el sexo, y la presencia de los blastos estaría en relación a la mayor carga leucémica del paciente.

CONCLUSIÓN

La Leucemia Aguda Linfoblástica subtipo L1, para la clasificación citomorfológica de la FAB, y de precursores B, para la clasificación inmunológica, fue la más común tanto en el grupo de estudio como en el resto de la bibliografía consultada.

Las alteraciones citogenéticas detectadas se asociaron a pacientes con Leucemia Linfoblástica de precursores B.

No existió relación entre el subtipo de Leucemia más común, L1, y las alteraciones cromosómicas reportadas en nuestro grupo estudiado.

Se observó una relación entre el género masculino y el desarrollo de alguna anomalía cromosómica en los pacientes con Leucemia, de manera que el 100% eran del género masculino.

El lugar de procedencia más frecuente de los pacientes con alteración citogenética fue el municipio de Cárdenas Tabasco.

La frecuencia de alteraciones cromosómicas en las Leucemias Agudas difiere entre los laboratorios de citogenética, entre países y regiones geográficas, siendo amplia la variabilidad encontrada en los diferentes estudios consultados.

En este estudio, las alteraciones citogenéticas encontradas no coincidieron con las reportadas en la literatura mundial y se observaron con menor frecuencia que en otros estudios.

1. Mitelman F. Catalog of Chromosome Aberrations in Cancer. New York, NY: Wiley-Liss Inc 1998.
2. Glassman AB. Chromosomal abnormalities in acute leukemias.- Clinics in Laboratory Medicina 2000; 20 (1): 39-39.
3. Schneider NR, carroll AJ, Shuster JJ, Pullen DJ, Link MP, Borowitz BM, et al. New recurring cytogenetic abnormalities and association of blast cell karyotypes with prognosis in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group report of 343 cases. Blood 2000; 96 (7): 2543-49.
4. Forestier E, Johansson B, Gustafsson G, Borgström G, Kerndrup G, Jhansson J, et al. Prognostic acute lymphoblastic

leukemia: a Nordic series comparing two treatment periods. Brit J Haematology 2000; 110: 147-153.

5. Greaves MF. Childhood leukaemia. BMJ 2002; 324 (7332): 283-287.
6. Esparza SD, Sakamoto KM. Topics in Pediatric Leukemia: Acute Lymphoblastic Leukemia. Men Gen Med 2005; 7 (1): 23.
7. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for Acute Leukemia in children: a review.- Environ Health Perspect, 2007; 115: 138-145.
8. Mejía-Aranguré JM, Ortega MC, Fajardo A. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Rev Med IMSS, 2005; 43 (4): 323-333.
8. Mejía-Aranguré JM, Bonilla M, Lorenzana R, et. al. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: Population-based data. BMC Cancer 2005; 5: 33-42.
9. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) Cooperative Group. Br J Haematol 1976; 33 (4): 451-458.
11. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 15th ed. 2006:538-90.
12. Mitelman F. ISCN. Guidelines for Cancer Cytogenetics. Supplement to An International System for Human Genetics Nomenclature, ed. Basel: S. Karger, 1995.
13. Raimondi SC. Current status of cytogenetic research in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 1993; 81: 2237-2250.
14. Rowley JD. The role of chromosome translocations in leukemogenesis. Semin Hematol 1999; 36 Suppl. 7:59-72.
15. Hernández JM, Taberero MD, García JL. Aplicaciones de la hibridación in situ fluorescente al estudio de las neoplasias hematológicas. Blood 1996; 41: 305-310.
16. Pui CHm, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia.- Hematology, 2004; 118-145.
17. Vásquez- Palacio G, Ramírez-Castro JL, et. al.- Leucemia linfocítica aguda: estudio citogenético en niños atendidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl Medellín en el período 1998-2001. IATREIA 2002; 15 (4):217-225.
18. Venegas P, Rivera J. Estudios citogenéticos en niños con Leucemia Linfocítica Aguda B en Costa Rica. Rev biol Trop 2004; 52 (3): 551-558.
19. Solís MV, de los Angeles M, Ruiz E, et al. Citogenética y citotóxica de pacientes con leucemia en dos hospitales neotropicales. Rev. Biol. Trop 2000; 48 (2-3): 707-718.
20. Guevara GP, Medina VV, Flores AL, Martín NN, Fraile HS. Valor diagnóstico y pronóstico de las alteraciones cromosómicas: análisis de 479 casos. Revista Colombiana de Cancerología 1998; 1:22-38
21. Rowley JD, Reshmi S, Carlson K, Roulston D. Spectral

karyotype analysis of T-cell acute leukemia. *Blood* 1999; 93: 2038-2042.

22. Sierra Martínez M, Aguilar M, Cruz RJ, et. al. Frecuencia de los hallazgos citogenéticos en pacientes con enfermedades hematológicas que acuden al Hospital Juárez

de México. *Rev Sal Pub y Nut* 2000.

23. Rivera, R. La importancia de los factores pronósticos en leucemia aguda linfoblástica de la población pediátrica en un país en vías de desarrollo. *Rev Inst Nal Cancerol Mex* 2000; 46 (4): 260-266.