

# Hallazgos moleculares y citogenéticos en pacientes pediátricos, diagnosticados de leucemia linfoide aguda: Un estudio de centro único.

\*Correspondencia:

[andres\\_gonzalezc@hotmail.com](mailto:andres_gonzalezc@hotmail.com)

Avda. Pedro Menéndez Gilbert y Avda. Atahualpa Chávez. Servicio de Oncología del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" Solca -Guayaquil- Ecuador, Código postal 090505. Teléfono: (593) 098 590 1559

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

**Recibido:** 12 de Junio 2021

**Aceptado:** 21 de Julio, 2021

**Publicado:** 31 de Agosto, 2021

**Editor:** Dr. Felipe Campoverde

## Membrete bibliográfico:

González A, Alvarado D, Cisneros M, Ramírez J, Poveda M, Espín L. r J, Venegas C. Hallazgos moleculares y citogenéticos en pacientes pediátricos, diagnosticados de leucemia linfoide aguda: Un estudio de centro único. Rev. Oncol. Ecu 2021;31(2):141-154.

ISSN: 2661-6653

DOI: <https://doi.org/10.33821/561>

 Copyright González A, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

## Molecular and cytogenetic findings in pediatric patients diagnosed with acute lymphoid leukemia: A single center study.

**Andrés González Cabrera\*<sup>1</sup>** , **Diana Alvarado Soto<sup>1</sup>**, **Migleth Cisneros López<sup>1</sup>**, **Juan Ramírez Pico<sup>1</sup>**, **María Poveda Ayora<sup>1</sup>**, **Luis Espín Custodio<sup>1</sup>**

1. Servicio de Oncología Pediátrica, Solca-Guayaquil.

## Resumen

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna de mayor frecuencia en la infancia; advertir sus alteraciones moleculares y citogenéticas permite establecer el riesgo, el pronóstico asociado y además plantear esquemas terapéuticos apropiados; el objetivo de este estudio es conocer la prevalencia de estas alteraciones en nuestra población.

**Metodología:** Estudio de tipo retrospectivo y transversal, basado en los registros de las alteraciones moleculares y citogenéticas de los pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda durante el periodo comprendido entre enero 2014 a diciembre de 2018, en el Hospital del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo".

**Resultados:** Se incluyeron 338 pacientes, de los cuales el principal grupo etario lo constituyó el de 0 a 4 años; el inmunofenotipo más observado fue el B-común. En el 24.56% de los casos se detectó alteraciones estructurales, principalmente por estudios de biología molecular; siendo la más común la translocación t(12;21). Se obtuvieron resultados por citogenética en 167 pacientes, en cuales la principal alteración numérica correspondió a la hiperdiploidía de entre 47 a 51 cromosomas.

**Conclusión:** Los avances en la caracterización molecular y citogenética de la LLA, permiten mejorar la estratificación de su riesgo; y establecer estrategias terapéuticas que permitan una mejoría en la supervivencia.

**Palabras claves:**

**DeCS:** Leucemia Bifenotípica Aguda, Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células T Precursoras, Citogenética, Translocación Genética, niño.

DOI: 10.33821/561

---

## Abstract

**Introduction:** Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequent malignant neoplasm in childhood; Noting its molecular and cytogenetic alterations allows to establish the risk, the associated prognosis and also to propose appropriate therapeutic schemes; The objective of this study is to know the prevalence of these alterations in our population.

**Methods:** Retrospective and cross-sectional study, based on the records of molecular and cytogenetic alterations of pediatric patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia during the period from January 2014 to December 2018, at the National Oncological Institute Hospital "Dr. Juan Tanca Marengo".

**Results:** 338 patients were included, of which the main age group was made up of 0 to 4 years; the most observed immunophenotype was B-common. In 24.56% of the cases, structural alterations were detected, mainly by molecular biology studies; the most common being the t (12; 21) translocation. Cytogenetics results were obtained in 167 patients, in which the main numerical alteration corresponded to hyperdiploidy of between 47 and 51 chromosomes.

**Conclusions:** Advances in the molecular and cytogenetic characterization of ALL make it possible to improve the stratification of its risk; and establish therapeutic strategies that achieve an improvement in survival.

### Keywords:

**MESH:** Leukemia, Biphenotypic, Acute; Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Cytogenetics; Translocation, Genetic; Child.

DOI: 10.33821/561

---

## Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia hematológica más frecuente en la infancia, con una mayor incidencia entre los 2 y 5 años, ha sido objeto de múltiples avances en su diagnóstico, estratificación y tratamiento [1, 2] lo que ha permitido un aumento en sus tasas de supervivencia [3].

Durante mucho tiempo su clasificación estuvo basada en las características morfológicas de los linfoblastos, resultado del estudio del medulograma; posteriormente siendo este superado por el inmunofenotipo celular que permitió analizar la expresión de diversas inmunoglobulinas citoplasmáticas y marcadores de la superficie, que dividen a la LLA de acuerdo a su estirpe celular y sus diferentes estados de maduración [4-6]. En la actualidad sin embargo se ha vuelto cada vez más importante el componente genético de la enfermedad, debido a que la mayoría de los pacientes presentan algún grado de alteración a este nivel, ya sea esta de carácter numérico o estructural [7-9].

Los estudios citogenéticos tienen su base en el cariotipo que permite el análisis del conjunto de cromosomas y sus diferentes alteraciones en especial las ploidías; mostrando su importancia como marcadores pronósticos independientes de la enfermedad, como por

ejemplo en el caso de las hiperdiploidías altas presentes en cerca del 23–30% de los pacientes y consideradas de buen pronóstico, con tasas de supervivencia cercanas al 90% a los 5 años [10-12]; destacando también situaciones independientes como el cariotipo Down (trisomía del cromosoma 21) y su relación con el desarrollo de neoplasias hematológicas como la LLA en la infancia (representan 3% de las mismas), con resultados desfavorables asociados principalmente al tratamiento [13, 14].

El posterior desarrollo de técnicas moleculares como la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) o la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), ha presentado ventajas en relación a la citogenética convencional, como la detección de translocaciones que la anterior puede pasar por alto; además de continuar revelando nuevos reordenamientos de gran importancia por su valor pronóstico y como predictores de respuesta al tratamiento [11, 15, 16].

Dentro de estas alteraciones cromosómicas aquellas que se han identificado con mayor frecuencia asociadas a la LLA en la edad pediátrica se corresponden a las translocaciones t(12;21)(p13;q22) asociada a genes de fusión TEL/AML1 (ETV6-RUNX1), un rearrreglo cromosómico críptico no apreciable por citogenética convencional, y que constituye una mutación iniciadora necesaria pero a su vez insuficiente por sí misma para el desarrollo de leucemia; se considera la alteración cromosómica de mayor frecuencia (se presenta en 25% de los casos de las LLA pre-B), asociándose a su vez a un pronóstico favorable. La translocación t1;19 (q23;p13) que involucra al gen de fusión E2A-PBX1 (TCF3-PBX1), se presenta en aproximadamente el 1-6% de los pacientes y se considera de gran importancia pronostica como predictor de recaídas aisladas del sistema nervioso central, siendo necesario en estos pacientes un tratamiento más intensivo para la obtención de una sobrevida similar al riesgo estándar [17, 18].

Las translocaciones t(4;11)(q21;q23) y t(9;22)(q34;q11), se asocian a reordenamientos en los genes de fusión MLL-AFF1 (AF4) y BCR-ABL1 respectivamente; se observan la primera en un 1-2% de los casos (aunque su incidencia aumenta en los infantes llegando hasta el 55%), y la segunda hasta en un 1-3% de los pacientes; ambas son consideradas de mal pronóstico y los pacientes que las presentan son considerados candidatos a un trasplante hematopoyético alogénico de células madre tras su primera remisión, en el caso de la t(4;11) esta se considera un predictor desfavorable especialmente en pacientes lactantes menores de un año, o en aquellos con una mala respuesta inicial a la prednisona; a su vez la t(9;22) asociada en la mayoría de los casos a la LLA B común confiere un mal pronóstico en especial en pacientes con un recuento inicial elevados de leucocitos o con una lenta respuesta a la inducción, si bien es cierto el uso de inhibidores de la tirosina quinasa como el imatinib, permitió mejorar las tasas de remisión completa junto con la sobrevida de estos pacientes, incluidos aquellos sometidos a trasplante, no está exenta de desarrollar resistencia y recaídas posteriores [11, 19, 20].

Todo este conjunto de técnicas morfológicas, de inmunofenotipo, genéticas y moleculares han permitido comprender de mejor forma los múltiples mecanismos implicados en el desarrollo y la evolución de la enfermedad, es por ello que en la actualidad son utilizados para definir entidades individuales de la LLA, como sucede en la Clasificación de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS), su pronóstico y estrategias de tratamiento [21-24].

Nuestro país cuenta con pocos centros especializados en los cuales se puedan estudiar estas alteraciones, el objetivo de este estudio es conocer la prevalencia de las mismas en nuestra población.

---

## Materiales y métodos

### Diseño del estudio

El presente estudio es observacional, transversal descriptivo. La fuente es retrospectiva.

### Área de estudio

El estudio se realizó en el servicio de estadística del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer-SOLCA, Guayaquil Ecuador, la cual es un centro de referencia de entidades oncológicas de la zona 8 de distribución territorial del Ecuador que incluye los cantones de Guayaquil, Sanborondón y Durán. De la zona 5: Provincias de Santa Elena, Guayas, Los Ríos y Galápagos. Con un área de influencia de más de 5 millones de habitantes. El período de estudio fue del 1ro de enero del 2014 hasta el 31 de diciembre del 2018.

### Universo y muestra

El universo fue conformado por todos los pacientes registrados en la institución. El cálculo del tamaño muestral fue no probabilístico, tipo censo, en donde se incluyeron todos los casos incidentes en el período de estudio.

### Participantes

Se incluyeron casos de pacientes menores a 18 años con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. La TEV profunda se tomó como positivo cuando fue confirmado por ecografía de doppler y dímeros D, con casos confirmados con Tromboembolismo pulmonar. Se excluyeron registros de pacientes con neoplasias útero-ováricas con trombosis venosa profunda secundaria a dispositivos intravasculares.

### Variables

Las variables fueron edad, sexo, carga leucocitaria, estudio morfológico de la leucemia, inmunofenotipo, alteraciones cromosómicas.

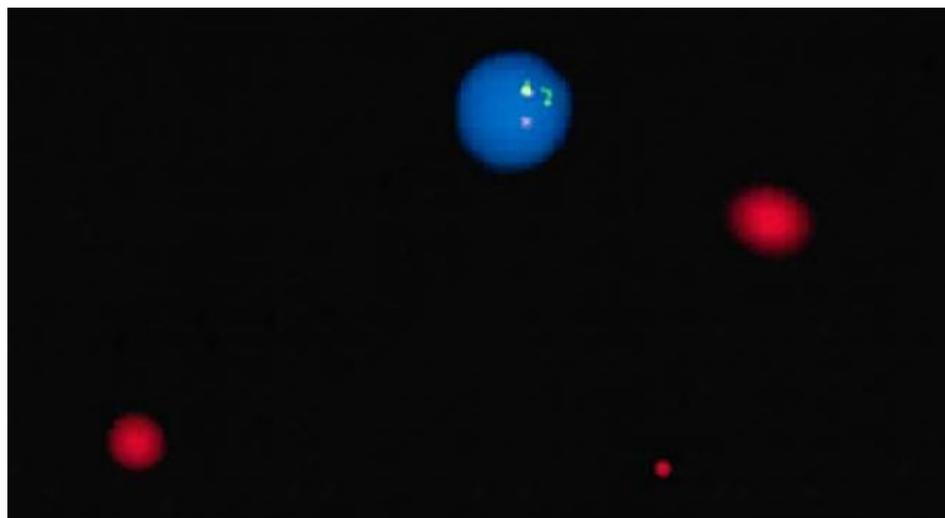
### Procedimientos, técnicas e instrumentos.

Los datos fueron recogidos de la historia clínica en un formulario diseñado exclusivamente para tal propósito. Se analizaron los resultados de los estudios medulares realizados, previo consentimiento informado para el diagnóstico y antes del inicio de tratamiento; en aquellos pacientes en donde por sus condiciones clínicas no fue posible el realizar aspirado medular se optó por toma de muestra en sangre periférica.

Se realizó por medio de frotis estudio de las características morfológicas; asignándose un subtipo de acuerdo a la clasificación FAB. Así mismo se realizó el estudio de inmunofenotipo por citometría de flujo para la caracterización de los distintos subtipos inmunológicos de

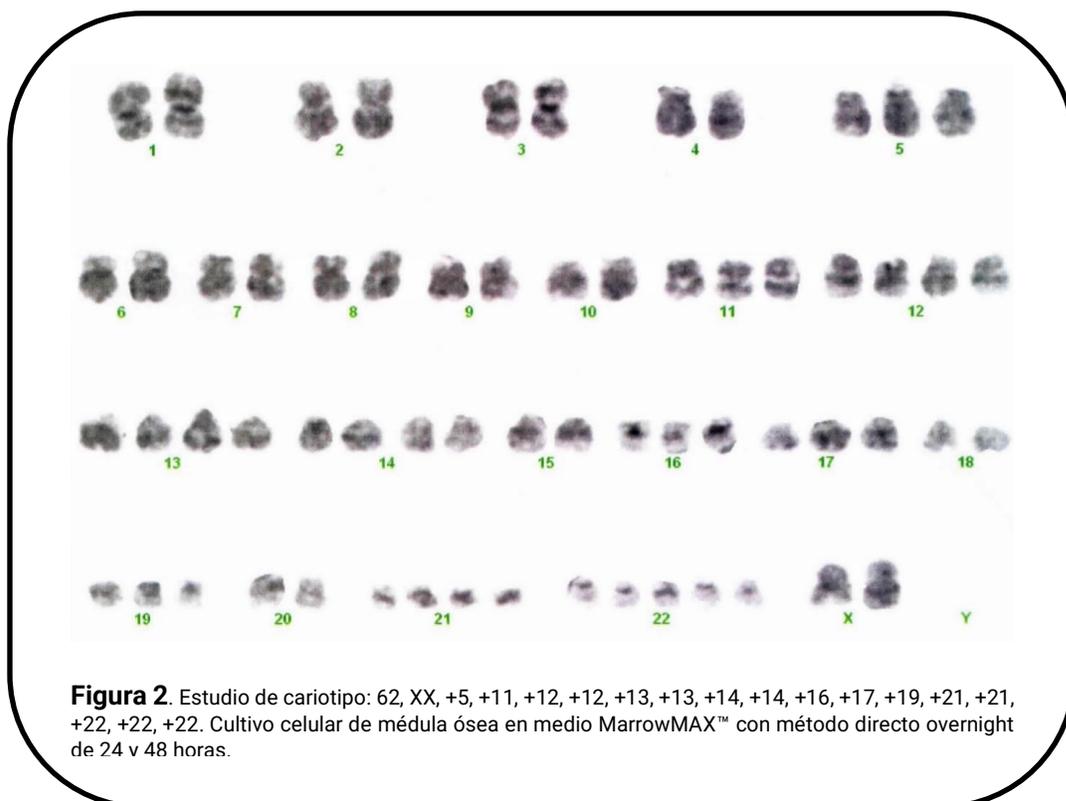
acuerdo a los según los criterios del Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGIL).

El estudio molecular de las diferentes translocaciones características de la leucemia linfoblástica aguda se realizó con las técnicas de hibridación in situ con fluorescencia (FISH), para la misma se utilizaron sondas Kreatech™ FISH en tejidos fijados con formalina e incluidos en parafina, interpretándose los resultados mediante microscopía de fluorescencia utilizando los filtros recomendados con las longitudes de onda adecuadas; y de retro-transcripción con posterior reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), en base a las recomendaciones del grupo europeo de estandarización del diagnóstico molecular de leucemias agudas (BIOMED-1); para la detección de los siguientes oncogenes de fusión: t(9;22) (q34;q11) BCR-ABL1, variantes Mbc p210 (b2a2-b3a2) y Mbc p190 (e1a2), t(12;21) (p13;q22) TEL-AML1, t(1;19) (q23;p13) E2A-PBX1 y t(4;11) (q21;q23) MLL-AF4. (Figura 1).



**Figura 1** Estudio de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) para la t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1. La fusión se manifiesta con una señal amarilla (gen BCR/ABL), una señal roja (gen ABL) y una señal verde (gen BCR).

Para la caracterización citogenética se utilizó la técnica de cultivo celular de médula ósea en medio MarrowMAX™ compuesto por un medio basal suplementado con suero fetal bovino, gentamicina, L-glutamina y un medio acondicionado elaborado utilizando una línea de células estromales de médula ósea humana; sin requerir suplementación adicional; realizándose cultivo overnight a las 24 y 48 horas, analizándose 20 metafases; las alteraciones cromosómicas fueron descritas siguiendo los criterios del sistema Internacional de Nomenclatura para la Citogenética Humana (ISCN). La información recolectada se digito en una base de datos en Microsoft Excel para ser analizada posteriormente. (Figura 2).



**Figura 2.** Estudio de cariotipo: 62, XX, +5, +11, +12, +12, +13, +13, +14, +14, +16, +17, +19, +21, +21, +22, +22, +22. Cultivo celular de médula ósea en medio MarrowMAX™ con método directo overnight de 24 v 48 horas.

### Evitación de sesgos

Para garantizar la confiabilidad de la información los investigadores fueron entrenados sobre la recolección de los datos. Se usó una lista de doble chequeo para incluir los casos, el registro interno del servicio de hospitalización del área de oncología pediátrica y su revisión en el expediente clínico electrónico institucional. Los datos fueron validados y curados por el tutor de la investigación.

### Análisis estadístico

Recopilada la información se ingresó en una matriz de datos del software SPSS™ 22.0 (IBM, Chicago, USA). Se utilizó estadística descriptiva en base a frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y para las cuantitativas medidas de tendencia central. Los porcentajes se presentan con intervalo de confianza para una proporción.

## Resultados

El estudio incluyó 351 pacientes.

### Caracterización demográfica

Fueron 184 hombres (54.4%) y 154 mujeres (45.56%). Con una relación Hombre:Mujere de 1.19:1. El promedio de edad fue de 7 años y 1 mes, siendo el grupo de mayor presentación el comprendido entre los 0 a 4 años (n=133, 39.35%), y así mismo el menor el de 15 a 18 años (5,33%). La carga leucocitaria al diagnóstico muestra en su mayoría un conteaje leucocitario

menor a  $10.0 \times 10^9/L$ , observado en el 52.96% de los casos ( $n=179$ ), solo un porcentaje menor de pacientes ( $n=24$ , 7.10%) presentó hiperleucocitosis al diagnóstico.

El estudio morfológico de las leucemias fue posible en la gran parte de los pacientes ( $n=282$ , 83.43%), el motivo en los que no se consiguió fue una muestra insuficiente o no apta para diagnóstico; de aquellos reportados la mayoría, un 74.26% ( $n=251$ ) se correspondió al subtipo FAB L1, un 8.28% al subtipo FAB L2, y tan solo el restante 0.89% al subtipo L3.

En relación al inmunofenotipo por citometría del flujo este se consiguió en la totalidad de los pacientes, tanto por estudio del aspirado de medula ósea, como por muestra de sangre periférica en quienes no fue posible lo anterior; mostrando una mayoría del subtipo B común ( $n=242$ , 71.60%), seguida del subtipo Pre-B ( $n=73$ , 21.60%), los subtipos Pro-B y B madura tuvieron una menor representación observándose en apenas un 2.37% y 0.59% respectivamente. Así mismo las leucemias linfoblásticas agudas con linaje T se observaron en 13 pacientes (3.85%). (Tabla 1 y 2).

Se reportaron 83 alteraciones cromosómicas estructurales (24.56%), la gran mayoría de ellas por biología molecular (RT-PCR) y solo un pequeño porcentaje por hibridación in situ con fluorescencia (FISH) o por citogenética convencional; correspondiendo las principales alteraciones halladas a la  $t(12;21)$  TEL-AML1 en 33 pacientes (9.76%), seguida de la  $t(1;19)$  E2A-PBX1 en 21 pacientes (6.21%), la  $t(9;22)$  BCR-ABL1 en 18 pacientes (5.33%) y la  $t(4;11)$  MLL-AF4 en solo 3 pacientes (0.96%); un número más reducido ( $n=8$ , 2.4%) correspondió a otras alteraciones estructurales como la translocación  $t(2;16)$  o algunas deleciones como la deleción del brazo largo del cromosoma 17 ( $del(7q)$ ) entre otras.

**Tabla 1** Características morfológicas e inmunofenotípicas de los pacientes con LLA

Sexo	n	%
Masculino	184	54.44
Femenino	154	45.56
Edad	n	%
0 - 4 años	133	39.35
5- 9 años	109	32.25
10- 14 años	78	23.08
15 - 18 años	18	5.33
Carga leucocitaria	n	%
$< 10 \times 10^9/L$	179	52.96
$10-50 \times 10^9/L$	107	31.66
$50-100 \times 10^9/L$	28	8.28
$> 100 \times 10^9/L$	24	7.10
Clasificación FAB	n	%
FAB L1	251	74.6
FAB L2	28	8.28
FAB L3	3	0.89
No reportada	56	16.57
Inmunofenotipo por Citometría de Flujo	n	%
Linaje B	325	96.15
Pro-B	8	2.37
B común	242	71.60
Pre B	73	21.60
B madura	2	0.59
Linaje T	13	3.85
Pro-T	1	0.30
Pre-T	4	1.18
T Cortical	6	1.78
T Madura	2	0.59
<b>TOTAL</b>	<b>338</b>	<b>100.00</b>

En lo relacionado a las alteraciones numéricas (ploidias), se reportaron cariotipos por cultivo celular en 167 pacientes; de estos 103 (60.48%) fueron normales, y en los restantes 64 (38.32%) se hallaron alteraciones numéricas. Las mismas que se estuvieron compuestas de un cariotipo hiperdiploidie alto (mayor a 51 cromosomas) en 11 casos (6.59%), la mayoría de estos presentando entre 54 y 59 cromosomas, pero siendo el cariotipo de 56 cromosomas el más observado (n=3, 2.27%), con los cromosomas 21, 22, 14, 12 y 9 como los cromosomas extra más frecuentes; cabe mencionar que no se presentaron triploidias ni tetraploidias.

A su vez un cariotipo hiperdiploidie (de entre 47 a 50 cromosomas) fue hallado en 20 pacientes (11.98%), la mayoría (n=16, 80%) presentando un número de 47 cromosomas; con las trisomías de los cromosomas 22 y del 21 (cariotipo Down) como las más frecuentes, correspondiendo al 62.5% de todas las trisomías. Se observó un cariotipo hipodiploide (de entre 42 a 45 cromosomas) en 18 pacientes (10.78%), la mayoría de estos con un conteo de 45 cromosomas (66.67%); con las pérdidas de los cromosomas 5, 2, 4, 16 y 18 como las más frecuentes; solo se evidenció un caso con pérdida del cromosoma sexual. No se observaron cariotipos casi haploides.

La pseudodiploidía (pérdida y ganancia de cromosomas, pero con un cariotipo 46) se presentó en los restantes 15 casos (8.98%). En los casos en los que no se reportó cariotipo esto fue debido a la ausencia de metafases en el cultivo celular; realizándose nuevo cariotipo al final de tratamiento de inducción. (Tabla 3).

**Tabla 2** Frecuencia de expresión de marcadores de superficie e intracitoplasmáticos

Marcador	n	%
CD19+	316	93.49
CD10+	313	92.60
TdT+	295	87.28
HLA-DR+	240	71.01
CD34+	219	64.79
CD45+	137	40.53
CD79a+	75	22.19
CyI $\mu$ +	72	21.30
CD20+	68	20.12
CD22+	55	16.27
CD24+	45	13.31
CD7+	13	3.85
CyCD3+	11	3.25
CD2+	9	2.66
CD8+	8	2.37
CD5+	8	2.37
CD4+	4	1.18
CD1a+	3	0.89
sIgM+	3	0.89
CD3+	2	0.59

**Tabla 3** Principales alteraciones moleculares y citogenéticas estructurales de los pacientes con LLA.

Alteración cromosómica	Genes Implicados	n	%	Sexo (M/F)	Mediana edad	Mediana carga leucocitaria (<10 × 10 <sup>9</sup> /L)	Pronóstico
<i>Alteración estructural</i>							
t(12;21)(p13;q22)	ETV6-RUNX1*	33	9.8	16/17	4 a, 10 m	12.02	Favorable
t(1;19)(q23;p13.3)	E2A-PBX1	21	6.2	11/10	8 a, 10 m	35.41	Intermedio
t(9;22)(q34;q11.2)	BCR-ABL1	18	5.3	8/10	8 a, 8 m	34.73	Adverso
t(4;11)(q21;q23)	MLL-AFF1(AF4)	3	0.9	3/0	7 a, 3 m	66.54	Adverso
t(2;16)	-	1	0.3	1/0	2 a, 8 m	7.11	-
del(11)(q22)	-	1	0.3	0/1	15 a, 7 m	122.36	-
del(12)(q24)	-	1	0.3	1/0	8 a, 10 m	5.58	-
del(17q)	-	1	0.3	0/1	2 a, 3 m	4.67	-
del(1q)ter	-	1	0.3	1/0	9 a, 3 m	0.70	-
del(8p)	-	1	0.3	0/1	3 a, 0 m	3.25	-
der(2)	-	1	0.3	0/1	2 a, 6 m	3.87	-
iso(11q16)	-	1	0.3	1/0	10 a, 6 m	6.19	-
<i>Alteración numérica / ploidía (a)</i>							
Normal (46)	-	103	61.68	56/47	7 a, 1 m	36.40	Intermedio
Hiperdiploidía Alta (Mas De 51)	-	11	6.59	8/3	6 a, 4 m	11.62	Favorable
Hiperdiploidía Baja (47-50)	-	20	11.98	10/10	8 a, 7 m	36.15	Favorable
Hipodiploidía (42-45)	-	18	10.78	10/8	7 a, 11 m	19.43	Adverso
Pseudodiploidía	-	15	8.98	8/7	7 a, 1 m	19.24	Intermedio

\* (TEL-AML1) (a) Porcentajes calculados en 167 cariotipos reportados

## Discusión

El estudio de las alteraciones citomorfológicas, moleculares, citogenéticas se han convertido en el pilar fundamental para la clasificación de riesgo de las leucemias; siendo herramientas indispensables en el diagnóstico de las mismas; esta serie se evidenció un predominio en el sexo masculino y además en los grupos etarios menores a 10 años, teniendo al diagnóstico una carga leucocitaria menor a  $10.0 \times 10^9/L$  [1, 3, 24].

La citometría de flujo evidenció al subtipo B común como en el de mayor prevalencia, seguido con una diferencia significativa del subtipo Pre B, teniendo el resto una prevalencia menor; dato similar a lo reportado por otras series internacionales como la de Chessells o nacionales como la de Ramírez; destaca la expresión del marcador CD20+ que se dio en un 20,77% de los casos, similar a lo reportado por Calderón en una serie de pacientes en Argentina; y cuya importancia radica en constituir tanto un factor de riesgo como una diana terapéutica con el uso de anticuerpos monoclonales (rituximab) [2, 5, 6, 23].

La distribución de los diferentes marcadores de superficie e intracitoplasmáticos, se observa similar a lo reportado en la región por el mismo Calderón, a pesar de la dificultad para replicar resultados entre instituciones por la variabilidad en los paneles de anticuerpos usados en cada una; se remarcan algunas situaciones como la prevalencia de los marcadores CD45+ y CD24+, o la ausencia de expresión del CD15+ en las leucemias del subtipo pro B en infantes, lo que difiere de otras series publicadas [4, 5, 11, 12].

En lo que respecta a las alteraciones de tipo estructurales, la principal se constituyó por la t(12;21) en 33 casos, lo que denota la importancia de técnicas moleculares pues este re-arreglo no es observable por técnicas de bandedo; se constituyó así mismo casi exclusivamente por leucemias de fenotipo Pre-B o B Común, que concuerda con otros estudios como los realizados por Chennamaneni en una gran serie de pacientes asiáticos o Cocce en otra serie de pacientes en Argentina [9, 10, 16, 17]. La t(1;19) fue observable en 21 pacientes, aunque esta alteración se encuentra más relacionada con las leucemias de precursores B como cita Alonso, no hubo en esta diferencia significativa en su aparición entre los fenotipos pre B y B común; pero si una prevalencia mayor a la descrita por Ramírez en una serie anterior al 2010 con pacientes de este mismo territorio [8, 18, 23].

En un 4.47% de pacientes se evidencio la t(9;22), similar a lo que reporta Chessells o Mrózek y que adquiere una gran importancia pronostica y terapéutica por el uso de inhibidores específicos de la quinasa; sobresale la aparición de la t(4;11) en pacientes con una media de edad cercana a los 7 años, que difiere de otros estudios, en donde esta translocación se encuentra relacionada con pacientes infantes en donde es más común; poniendo esto foco en la importancia de sospechas diagnosticas oportunas para captar a estos pacientes. Algunas alteraciones cromosómicas como las anomalías citogenéticas del brazo corto del cromosoma 9 (con mala respuesta al tratamiento) o la delación del brazo largo del cromosoma 6, que se describen con frecuencia en la LLA, no se encontraron en esta serie. Es necesario destacar la importancia de estandarizar los protocolos de estudio moleculares utilizados; se emplearon las guías del protocolo BIOMED-1, con el objetivo de disminuir la variabilidad de los resultados [2, 9, 11, 18].

Se reportaron resultados de cariotipo en un 49.41% de los pacientes, similar a lo reportado en series como la de Harrison y colaboradores; pero que puede mejorar a partir de modificaciones en la recolección de muestras y en los métodos de procesamiento; como reporta Cocce a lo largo de su estudio, lo que permitió que tasas en un inicio del 60.5% llegaran a ser del 83.4%; esto no es un dato menor pues además de la importancia diagnostica, se debe tomar en consideración los costos que implican el repetir los estudios [8, 10, 19].

En cuanto a las citogenéticas reportadas, el 61.68% correspondió a un cariotipo normal, lo que difiere de estudios como el de Mrózek o Bravata, en donde la proporción de cariotipos normales es menor y ronda el 40%; con un pronóstico relativamente favorable [11, 21]. Otra diferencia importante se advierte en las hiperdiploidías altas (de más de 51 cromosomas), de buen pronóstico pero que presentan una prevalencia dispar; en algunos estudios como los de Chessells y Chennamaneni con pacientes anglosajones y asiáticos respectivamente se sitúan cercanas al 5% (similar a lo observado) hasta un 25% como reporta Cocce en pacientes también sudamericanos; así mismo cabe resaltar otras particularidades como la alta presencia del cromosoma 22 observada en este subgrupo [2, 9, 12].

Con respecto a los cariotipos hiperdiploidies de hasta 50 cromosomas, lo observado es similar a lo reportado en otras series, con una mayor prevalencia de la trisomía del cromosoma 21; cabe mencionar sin embargo una baja relación de esta alteración con el inmunofenotipo pre B como citan Palomo y colaboradores; o el alto número de trisomías del cromosoma 22; y una baja prevalencia de las trisomías del cromosoma 8, esta última se conoce muy relacionada a los procesos linfoproliferativos [10, 13].

Las hipodiploidías también presentan una prevalencia superior, situándose en el 10.97% (cerca del doble a lo observado en otros estudios), pero que igualmente a estos presenta en la mayoría de los casos un conteo de 45 cromosomas, con la pérdida del cromosoma 5 como la más frecuentemente observada. No se reportaron cariotipos, tetraploidies ni casi haploides, todos estos igualmente de muy baja prevalencia, inferior al 2% en estudios con un mayor número de pacientes, lo que podría explicar su ausencia. Así también es importante mencionar que la distribución de las diferentes alteraciones numéricas citadas no difiere a lo reportado previamente por Ramírez en pacientes del mismo territorio. [2, 9, 10, 15, 23].

---

## Conclusiones

Los estudios moleculares y citogenéticos conforman un papel fundamental en la caracterización del riesgo de las leucemias, la proporción de los diferentes tipos de alteraciones presentadas es similar a la encontrada en otras series, destacando además la importancia de la estandarización de los protocolos de estudio con el fin de disminuir la variabilidad de los resultados; conocer las características de la población permitirá comprender mejor el comportamiento de la enfermedad; y a través de estudios colaborativos con otros centros, extender el conocimiento de las características epidemiológicas de la región.

---

### Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las personas de la Institución que colaboraron en el desarrollo de esta investigación.

---

## Información administrativa

### Abreviaturas

**LLA:** leucemia linfoblástica aguda. **FISH:** hibridación in situ con fluorescencia. **RT-PCR:** reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

---

### Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

---

### Fondos

Los autores no recibieron ningún tipo de reconocimiento económico por este trabajo de investigación.

---

#### Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

---

#### Contribuciones de los autores

Andrés González Cabrera: conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software, redacción - borrador original.

Diana Alvarado Soto conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software, redacción - borrador original.

Migleth Cisneros López: conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software.

Juan Ramírez Pico: conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software.

María Poveda Ayora: conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software.

Luis Espín Custodio: supervisión, validación, visualización, metodología, administración de proyecto, escritura: revisión y edición.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

---

#### Aprobación del comité de ética

NO aplica a estudios de bases de datos o historias clínicas.

#### Consentimiento para publicación

El presente estudio es un análisis de base de datos, no aplica para este tipo de estudio.

---

## Referencias

1. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013 Jun 1;381(9881):1943-55. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62187-4. Epub 2013 Mar 22. PMID: [23523389](#); PMCID: PMC3816716.
2. Chessells JM, Harrison CJ, Kempinski H, Webb DK, Wheatley K, Hann IM, Stevens RF, Harrison G, Gibson BE; MRC Childhood Leukaemia working party. Clinical features, cytogenetics and outcome in acute lymphoblastic and myeloid leukaemia of infancy: report from the MRC Childhood Leukaemia working party. *Leukemia*. 2002 May;16(5):776-84. doi: 10.1038/sj.leu.2402468. PMID: [11986937](#).
3. Zapata M, Sánchez J, Angeles T, Parra I, Klunder M, Vilchis A et al. Identificación de alteraciones moleculares en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda. *Rev Hematol Mex*. 2017;18(2):47-57. SU: [medigraphic/74339](#)

4. Lepe J, Jerónimo F, Hernández J. Características citopatológicas de la leucemia aguda en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, México. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2017;74(2):122-133. **SU:** [scielo.mx/S1665](https://doi.org/10.33821/561)
5. Calderón J, Ramos C, Palmeros G, et al. Expresión de CD19 y CD22 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda: relación con la edad y variantes morfológicas. *Rev Hematol Mex*. 2017;18(2):58-67. **SU:** [medigraphic/re172c](https://doi.org/10.33821/561)
6. Dorantes E, Medina A, Ornelas K, López B. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2013;12(3):136-142. **SU:** [elsevier/305](https://doi.org/10.33821/561)
7. Braoudaki M, Tzortzatzou-Stathopoulou F. Clinical cytogenetics in pediatric acute leukemia: an update. *Clin lymphoma Myeloma Leuk*. 2012 Aug;12(4):230-7. **doi:** 10.1016/j.clml.2012.04.004. Epub 2012 May 19. **PMID:** [22609262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609262/).
8. Harrison CJ. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2009 Jan;144(2):147-56. **doi:** 10.1111/j.1365-2141.2008.07417.x. Epub 2008 Nov 1. **PMID:** [19006567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19006567/).
9. Chennamaneni R, Gundeti S, Konatam ML, Bala S, Kumar A, Srinivas L. Impact of cytogenetics on outcomes in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *South Asian J Cancer*. 2018 Oct-Dec;7(4):263-266. **doi:** 10.4103/sajc.sajc\_13\_18. **PMID:** [30430098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30430098/); **PMCID:** PMC6190389.
10. Coccé MC, Alonso CN, Rossi JG, Bernasconi AR, Rampazzi MA, Felice MS, Et al. Cytogenetic and Molecular Findings in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience of a Single Institution in Argentina. *Mol Syndromol*. 2015 Oct;6(4):193-203. **doi:** 10.1159/000441046. Epub 2015 Oct 7. **PMID:** [26648836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26648836/); **PMCID:** PMC4662297.
11. Mrózek K, Harper DP, Aplan PD. Cytogenetics and molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Oct;23(5):991-1010, v. **doi:** 10.1016/j.hoc.2009.07.001. **PMID:** [19825449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19825449/); **PMCID:** PMC3607311.
12. Chilton L, Buck G, Harrison CJ, Ketterling RP, Rowe JM, Tallman MS, et al. High hyperdiploidy among adolescents and adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): cytogenetic features, clinical characteristics and outcome. *Leukemia*. 2014 Jul;28(7):1511-8. **doi:** 10.1038/leu.2013.379. Epub 2013 Dec 19. **PMID:** [24352198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24352198/).
13. Palomo M, Gaytán J, Villegas L, Meza J. Síndrome de Down y leucemia aguda linfoblástica en niños: características clínicas y resultados de tratamiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2013;12(3):156-161. **SU:** [elsevier/305](https://doi.org/10.33821/561)
14. Pennella C, Rossi J, Baialardo E, Alonso C, Gutter M, Sánchez C et al. Leucemia linfoblástica aguda en niños con síndrome de Down: análisis comparativo con pacientes sin síndrome de Down. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2018;116(4):500-507. **LILACS:** [950042](https://doi.org/10.33821/561)
15. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2017;74(1):13-26. **SCIELO:** [1665](https://doi.org/10.33821/561)
16. Layton-Tovar C. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. *Medicina e Investigación*. 2015;3(1):85-91. **doi:** [10.1016/j.mei.2015.02.008](https://doi.org/10.1016/j.mei.2015.02.008)
17. Tsuzuki S, Karnan S, Horibe K, Matsumoto K, Kato K, Inukai T, Goi K, Sugita K, Nakazawa S, Kasugai Y, Ueda R, Seto M. Genetic abnormalities involved in t(12;21) TEL-AML1 acute lymphoblastic leukemia: analysis by means of array-based comparative genomic hybridization. *Cancer Sci*. 2007 May;98(5):698-706. **doi:** 10.1111/j.1349-7006.2007.00443.x. Epub 2007 Mar 21. **PMID:** [17374122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17374122/).
18. Alonso N, Gallego S, Alfaro M, Rossi G, Felice S. Caracterización molecular en leucemia linfoblástica aguda pediátrica en una institución hospitalaria. *HEMATOLOGIA*. 2006;10(1):8-12. **LILACS:** <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-481581>

19. Harrison CJ. The detection and significance of chromosomal abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Rev.* 2001 Mar;15(1):49-59. doi: 10.1054/blre.2001.0150. PMID: [11333138](#).
20. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016 May 19;127(20):2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569. Epub 2016 Mar 15. PMID: [26980727](#); PMCID: PMC4874220.
21. Bravata J, Chávez S, Sierra M. Citogenómica en leucemia linfoblástica aguda. *Rev Hosp Jua Mex.* 2014;81(3):182-187.
22. Martín M, Fernández F, Barreiro E. Alteraciones cromosómicas en la leucemia linfoblástica aguda. *Anales de Pediatría.* 2001;55(1):45-52. SU: [medes/2082](#)
23. Ramírez J, Espín L, González A, Alvarado D. Hallazgos Inmunofenotípicos, Morfológicos y Citogenéticos de las Leucemias Linfoblásticas Agudas en Pediatría. *Oncología (Ecuador).* 2019;29(2):127-136. SU: [roe-solca/89](#)
24. Guerrero T, Páez J, Terán R. Caracterización de los pacientes con leucemia aguda en un hospital de tercer nivel de Quito - Ecuador. *CAMBios-HECAM.* 2020;18(2):24-31. SU: [revistahcam/535](#)