

---

---

# Leucemia mieloide crónica. Evolución en el cariotipo.

Alicia Rojas-Atencio<sup>1</sup>, Lennie Pineda-Del Villar<sup>1</sup>, Estela Avila-León<sup>2</sup>,  
Sandra González-Ferrer<sup>1</sup>, Minolfa Prieto-Carrasquero<sup>1</sup>, Marisol Soto<sup>1</sup> y  
Richard González<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del  
Zulia, Apartado 15234, <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital  
Universitario, Maracaibo, Venezuela.

**Palabras claves:** Leucemia mieloide crónica, cariotipo.

**Resumen.** La Leucemia Mieloide Crónica (LMC), es una enfermedad clonal de la médula ósea, que se caracteriza por la presencia del cromosoma Filadelfia (Ph). Anomalías adicionales al cromosoma Ph han sido señaladas durante la evolución de la LMC. En este trabajo se trata de evidenciar las anomalías citogenéticas durante la evolución de la LMC en nuestra región y la relación con su evolución clínica. Se recibieron 55 muestras de médula ósea, 81,8% (45/55) en fase crónica (FC), 12,7% (7/55) en fase acelerada (FA) y 5,4% (4/55) en crisis blástica (CB). A 12/45 pacientes en fase crónica se les repitió el cariotipo por lo menos una vez al año durante la evolución de su enfermedad, 9 de los 12 pacientes evolucionados presentaron el cromosoma Ph como única anomalía al momento del diagnóstico, los 3 restantes presentaron anomalías diferentes al cromosoma Ph. 4/9 presentaron anomalías adicionales durante la evolución de la enfermedad, pasando a la FA ó CB entre los 4 a 8 meses posteriores al hallazgo. 7 de los 10 pacientes referidos en FA ó CB presentaron anomalías adicionales al cromosoma Ph. Se hace evidente una vez mas la necesidad del estudio cromosómico en todo paciente con LMC, por lo menos una vez al año, para poder detectar las anomalías cromosómicas adicionales al cromosoma Ph durante la evolución de la misma, para lograr un mejor control terapéutico de la enfermedad.

**Chronic myeloid leukemia. Karyotype evolution.**

*Invest Clín 37(3): 167-175, 1996.*

**Key words:** Chronic myeloid leukemia, karyotype.

---

**Abstract.** Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a clonal disease of bone marrow, cytogenetically characterized by the presence of the Philadelphia chromosome (Ph). Additional anomalies in the Ph chromosome have been found during the evolution of CML. This paper will show evidence of cytogenetic abnormalities during the evolution of CML in this region, and its correlation with clinical evolution. 55 samples of bone marrow, 81.3% (45/55) in chronic phase (CP), 12.7% (7/55) in an accelerated phase (AP), and 5.4% (3/55) in blastic phase (BP) were received. In 12/45 patients in CP the karyotype was repeated at least once a year during the evolution of their illness. 9/12 presented the Ph chromosome as a single anomaly at the moment of diagnosis; the other 3 presented a distinct anomaly. 4/9 presented additional abnormalities moving to the stages AP or BP between 4-8 months after initial discovery. 7/10 patients referred in AP or BP presented additional abnormalities in the Ph chromosome. It is evident that the chromosome study of each patient with CML must be carried out at least once a year in order to detect chromosomal abnormalities in addition to the Ph chromosome. Thus, a greater therapeutic control of the disease is possible.

*Recibido: 4-9-95. Aceptado: 12-3-96.*

## INTRODUCCION

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una enfermedad clonal de la célula madre hematopoyética, que se caracteriza por una sobreproducción de granulocitos en todas sus fases de maduración y clínicamente por una primera fase conocida como fase crónica (FC), con respuesta favorable al tratamiento y una segunda fase conocida como crisis blástica (CB) comparable a la leucemia aguda, con menos chance de control terapéutico. La transformación a la crisis blástica, puede estar precedida por una fase intermedia llamada fase acelerada (FA), la cual tiene parámetros clínicos y hematológicos característicos (5). Citogenéticamente la LM se caracteriza por la presencia del llamado cromosoma Fila-

delfia (Ph), lo cual corresponde a una translocación entre los cromosomas 9 y 22 (15) y molecularmente corresponde a la formación de un complejo proteico formado por la inserción del oncogen *abl*, localizado en la región q34.1 del cromosoma 9, en una región de 5.8 kb localizada en la región q11.2 del cromosoma 22 conocida como *bcr*, formando un gen quimérico conocido como *abl-bcr* (7). Algunos autores han señalado que entre el 70% al 80% de estos pacientes desarrollan anomalías cromosómicas clonales adicionales al cromosoma Ph durante la evolución de la LMC (13, 17, 19, 20), lo cual pudiera ser utilizado como indicador de cambio de la fase crónica a la fase aguda (14). Se ha demostrado que estos cambios secundarios, preceden en varios meses a la

aparición de las manifestaciones clínicas y hematológicas de la enfermedad (20).

El objetivo de este trabajo es evidenciar las anomalías cromosómicas adicionales al cromosoma Ph, durante la FC, FA y CB en pacientes con LMC y su relación con la progresión del cuadro clínico.

### MATERIALES Y METODOS

Se analizaron en la Unidad de Genética Médica de La Universidad del Zulia, 60 pacientes referidos con diagnóstico de LMC durante el período 1990-1994. En 55 de ellos se obtuvo material adecuado para ser analizado, 45/55 (81,8%) estaban en FC, 7/55 (12,7%) en FA, 3/55 (5,4%) en CB. En 12 de los pacientes referidos en FC se les repitió el cariotipo, por lo menos una vez cada

año, durante la evolución de su enfermedad, con un promedio de 2,75 veces por paciente. 9 de los 12 pacientes analizados presentaron el cromosoma Ph como única anomalía y 3/12 presentaron una anomalía diferente. El análisis citogenético fue realizado en células de la médula ósea, cultivadas por 48 horas sin estimulación (22). Se estudiaron 15 metafases como mínimo por paciente, utilizando técnicas de bandejo G (18), los cariotipos fueron reportados de acuerdo al ISCN 85 (8).

### RESULTADOS

De las 22 muestras analizadas 11 correspondieron al sexo masculino y 11 al sexo femenino. De los 12 pacientes que se encontraban en FC, el 75% presentó el cromosoma Ph como única anomalía al momen-

**TABLA I**  
CARIOTIPOS AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO  
UNIDAD DE GENETICA MEDICA, UNIVERSIDAD DEL ZULIA.  
MARACAIBO - VENEZUELA. AÑOS 1990-1992

No. Casos	Anomalía cromosómica	Estadio Clínico
90-5	46,XX, t(9;22)	FC
90-7	46,XX, t(9;22)	FC
90-15	46,XX, t(9;22)	FC
91-20	46,XX, t(8;22)	FC
91-24	46,XX, HIPODIPLOIDIA	FC
91-28	46,XX, t(9;22)	FC
92-15	46,XY, t(9;22)	FC
92-18	46,XX, t(9;22)	FC
92-20	46,XY, t(9;22)	FC
92-24	46,XY, t(9;22)	FC
92-28	46,XX, del(21q)(q21-qter)	FC
92-33	46,XY, t(9;22)	FC

**TABLA II**  
**EVOLUCION EN EL CARIOTIPO**  
**UNIDAD DE GENETICA MEDICA, UNIVERSIDAD DEL ZULIA**  
**MARACAIBO - VENEZUELA. AÑOS 1991-1994**

No. Caso	Edad/Sexo	Cariotipos controles	Estadio clínico
90-5	46/F	Abril 91	FC
		46,XX, t(9;22)	
		Marzo 92	FC
		46,XX, t(9;22)	
		Julio 93	FC
		46,XX, t(9;22)	
90-7	45/F	Abril 94	FC
		46,XX, t(9;22)	
		Febrero 91	FC
		46,XX, t(9;22)	
		Marzo 92	FC
		46,XX, t(9;22)	
90-15	38/F	Julio 93	FC
		46,XX, t(9;22)	
		Febrero, 92	FC
90-15	38/F	46,XX, t(9;22)	
		Septiembre 94	FC
		46,XX, t(9;22)	
91-20	40/F	Septiembre 92	FC
		46,XX, t(8;22)	
		Octubre, 93	FC
		46,XX, t(8;22)	
		Julio, 94	FC
91-24	42/F	46,XX, t(8;22)	
		Febrero, 93	FC
		46,XX/HIPODIPLOIDIA	
91-24	42/F	Marzo, 94	FC
		46,XX/HIPODIPLOIDIA	
91-28	48/F	Febrero, 93	FC
		46,XX, t(9;22)	
		Mayo, 94	FC
		46,XX, t(9;22)\47,XX,+8, t(9;22)	
		Octubre, 94	FA
		46,XX, t(9;22)\47,XX,+8 t(9;22)	

92-15	45/M	Enero 93	FC
		46,XY, t(9;22)	
92-18	52/F	Marzo 94	FC
		45,XY, -18,+ t(9;22)	
		Noviembre, 94	FA
		45,XY, -18, + t(9;22)	
92-20	49/M	Marzo 93	FC
		46,XX, t(9;22)	
		Abril, 94	FC
		45,X, -X,+ t(9;22)	
92-24	61/M	Septiembre, 94	CB
		45,X, -X,+ t(9;22)	
		Marzo 93	FC
		46,XY, t(9;22)	
92-28	48/F	Julio, 94	FC
		46,XY, t(9;22)	
		Febrero, 93	FC
		46,XY, t(9;22)	
92-33	37/M	Mayo 94	FC
		45,X,- Y,+ t(9;22)	
		Diciembre, 94	FA
		45,X,- Y,+ t (9;22)	
92-33	37/M	Julio, 93	FC
		46,XX, del (21q)	
		Septiembre, 94	FC
		46,XX, t (8;21)	
92-33	37/M	Julio, 93	FC
		46,XY, t (9;22)	
		Octubre, 94	FC
92-33	37/M	46,XY, t(9;22)	FC

to del diagnóstico y 3/12 (25%) presentaron una anomalía diferente al cromosoma Ph, uno de los cuales correspondió a una t(8q;22p) la cual no puede considerarse como una variante del cromosoma Ph+, ya que no es la región implicada en dicha translocación (Tabla I). En 4 de los 9 pacientes con cromosoma Ph+ al momento del diagnóstico se encontró una anomalía adicional durante la evolución de su enfermedad apareciendo la FA ó CB entre los 4 a 8 meses posteriores al hallazgo citogenético, el resto de los pacientes per-

manece en FC; en los 3 pacientes que presentaban anomalías diferentes al cromosoma Ph no se ha evidenciado modificaciones en su patrón cromosómico (Tabla II). De los pacientes referidos en FA ó CB 7/10 (70%) presentaron anomalías adicionales al cromosoma Ph (Tabla III).

## DISCUSION

La tendencia de muchos tumores en el tiempo es adquirir características más agresivas y malignas por lo que se ha reconocido el térmi-

**TABLA III**  
**CARIOTIPOS EN FASE ACELERADA O CRISIS BLASTICA**  
 UNIDAD DE GENETICA MEDICA, UNIVERSIDAD DEL ZULIA  
 MARACAIBO - VENEZUELA. AÑOS 1990-1994

No. Casos	Edad/Sexo	Anomalia cromosómica	Estadio clínico
90-13	47/M	46,XY, t(9;22),del(21q)	FA
91-21	39/M	46,XY, t(9;22)\47,XY,+12 t(9;22)	FA
91-22	52/M	46,XY, t(9;22)\47,XY,+8 t(9;22)	CB
91-57	56/M	46,XY, t(9;22)\47,XY,+12 (9;22)	FA
91-58	45/F	46,XX, t(9;22)	FA
91-67	54/M	46,XY, t(9;22)	FA
92-5	56/F	46,XX, t(9;22)/POLIPLOIDIA	CB
93-1	27/F	46,XX, t(9;22)/46,XX, t(8;21)	CB
93-42	49/M	46,XY, t(9;22)/PSEUDODIPLO.	FA
94-7	39/M	46,XY, t(9;22)	FA

no progresión tumoral. Durante las décadas pasadas, los estudios cromosómicos así como otros enfoques han sugerido que la progresión clínico-biológica resulta al menos en parte de una aparición secuencial dentro de la neoplasia de subpoblaciones celulares, cuyas nuevas características reflejan cambios genéticos y somáticos específicos (11, 13). En la LMC cuando esta progresa a la FA o CB, existe un sobrecrecimiento de las poblaciones neoplásicas por uno o más subclones, lo cual se traduce en cambios cariotípicos adicionales (23); por otro lado estos cambios han sido sugeridos como probables indicadores para reconocer la transformación hacia la CB mieloide o linfóide (4). Las anomalías cromosómicas mas frecuentemente descritas corresponden a la presencia de un cromosoma Ph ex-

tra, cromosoma 8 extra, isocromosoma de brazos largos del 17 (2, 5, 9), así mismo se han señalado variaciones geográficas en cuanto a la presencia de anomalías citogenéticas (3, 12). Al igual que lo reportado por Chan en 1992, en nuestro estudio existen diferencias con lo reportado por otros autores; no observamos la presencia de doble cromosoma Ph, en contraste con lo reportado por Johanson en 1991 de 45,5% (9); sin embargo, encontramos otras anomalías reportadas como el isocromosoma de brazos largos del 17, la trisomía 8, así como otras anomalías numéricas de autosomas o de cromosomas sexuales. Encontramos, por otro lado, la presencia de del(21q)(q21-qter), en un paciente en CB y en otro paciente como anomalía adicional al cromosoma Ph durante la evolución de la enferme-

dad, la cual no ha sido reportada por otros autores (3, 5, 9).

Una consideración aparte merece el hallazgo de la ausencia de cromosomas sexuales en 2 pacientes durante la evolución de la LMC (Tabla II), aunque la pérdida de cromosomas sexuales sigue siendo controversial; Kirk en 1994 (10) señaló la pérdida del cromosoma Y tanto en células normales como anormales, sin embargo reporta que aunque este hallazgo ha sido señalado como probable evento relacionado con la edad avanzada (1), considera que la pérdida del Y en etapa temprana de la vida pudiera ser considerado como marcador tumoral. En este trabajo la pérdida de cromosomas sexuales se presentó como hallazgo adicional al cromosoma Ph durante la evolución de la enfermedad, y los mismos precipitaron su avance a la FA, por lo cual sugerimos que la pérdida de cromosomas sexuales debe ser considerada como un indicador de progresión tumoral. En aquellos pacientes que presentaron anomalías diferentes al cromosoma Ph, Rowley en 1990 señaló que en aquellos pacientes donde no se detecte el cromosoma Ph+, debe ser diagnosticada la presencia del complejo abl-bcr para poder ser consideradas como verdaderas LMC, ya que pudieran corresponder a un tipo de mielodisplasia o más comunmente una leucemia mielomonocítica crónica ó tratarse de anemias refractarias con exceso de blastos (16, 17).

Concluimos que al igual que lo reportado por Mintelman en 1986,

Johanson en 1991 y Chan en 1992 (3, 9, 12) existe heterogeneidad geográfica en cuanto a la presencia de las anomalías citogenéticas por lo que se hace necesario continuar los estudios epidemiológicos en las diferentes poblaciones. Por otro lado, se ratifica una vez mas que la presencia de anomalías cromosómicas adicionales al cromosoma Ph, señala la evolución clínica hacia la FA o CB, así mismo se evidencia que en algunos casos es posible detectar estas anomalías adicionales en algún momento durante la evolución de la enfermedad, lo cual permitió conocer mejor la evolución de la LMC y de esta manera decidir en forma mas acertada la realización del transplante de médula ósea en estos pacientes; por lo cual recomendamos la realización del análisis cromosómico por lo menos una vez al año durante la evolución de la LMC.

#### AGRADECIMIENTO

Al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CONDES-LUZ), de La Universidad del Zulia por el financiamiento parcial de este trabajo.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- ABIELOVICH D., ORLY Y., SUSANA B.N., REUVEN O.: Loss of Y chromosome. An Age-related event or a cytogenetic marker of a malignant clone. *Cancer Genet Cytogenet* 76:70-71, 1994.

- 2- ALIMENA G., DALLAPICOLA B., GASTALDI R., MANDELLI F., BRANDT L., MITELMAN F., NISON P.G.: Chromosomal morphological and clinical correlations in blastic crisis of Chronic Myeloid Leukemia. A study of 69 cases. *Scand J Hematol* 28:103-117, 1982.
- 3- CHAN L.C., KWONG H.W., LIU H.W., CHAN T.K., TODD D., CHING L.M.: Cytogenetic Analysis of Hematologic Malignancies in Hong Kong. A Study of 98 cases. *Cancer Genet Cytogenet* 62:154-159, 1992.
- 4- DIEZ-MARTIN J.L., GORDON-W. D., PIERRE-ROBERT V.: Possible Cytogenetic distinction between Lymphoid and Myeloid Blast crisis in Chronic Granulocytic Leukemia. *Am J Hematol* 27:194-203, 1988.
- 5- FUGAZZA G., BRUZZONE R., DEJANA A.M., PATRONE F., SESSAREGO M.: Trisomy 8 detection in Ph+ CML patients using conventional cytogenetic and interphase fluorescence *in situ* Hybridization techniques. *Cancer Genet Cytogenet* 72:24-27, 1991.
- 6- GOLDMAN J.M., DAO-PEILU.: New approaches in Chronic Granulocytic Leukemia-Origin, Prognosis, and Treatment. *Seminars in Hematology* 19(4):241-254, 1982.
- 7- GROFFEN J., STHEPHENSON J.R., HEIMSTERKAMP., DE KLEIM A.: Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region  
ber on chromosome 22. *Cell* 36:93-99, 1984.
- 8- ISCN (1985) An International System for human cytogenetic nomenclature. Harder DG. Klínger HP (eds): Published in collaboration with Cytogenet cell genet (Kargel. Basel. 1985): also in Birth Defects: Original Article Series. 21:1 (March of Dimes Birth Defects Foundation New York. 1985).
- 9- JOHANSSON B., MERTENS F., MITELMAN F.: Geographic heterogeneity of neoplasia associated chromosome aberrations. *Genes Chrom Cancer* 3:1-7, 1991.
- 10- KIRK J., DONALD R., BIBERMAN J., BRYANT E.: Y Chromosome Loss in Chronic Myeloid Leukemia detected in both normal and malignant cells by interphase fluorescence *in situ* hybridization. *Genes Chrom Cancer* 11:141-145, 1994.
- 11- NOWELL P.: The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 194: 23-28, 1976.
- 12- NOWELL P.C.: Cyogenetics of tumor progression. *Cancer* 65:10:2172-2177, 1990.
- 13- MITELMAN F.: Geographic heterogeneity of chromosome aberration in hematologic disorder. *Cancer Genet Cytogenet* 20:203-208, 1986.
- 14- ROJAS-ATENCIO A., ROLDAN-PARIS L., PINEDA-DEL VILLAR L., HERRERA N., HERRERA A.: Importancia de las alteraciones cromosómicas en Leucemia

- Mielóide Crónica. *Invest Clin* 34(2):75-83, 1993.
- 15- ROWLEY J.D.: A new consistent chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescent and giemsa stain. *Nature* 243:290-293, 1973.
- 16- ROWLEY J.D.: The Philadelphia Chromosome translocation. A paradigm for understanding leukemia. *Cancer* 65(10):2178-2184, 1990.
- 17- ROWLEY D.J.: Recurring chromosome abnormalities in leukemia and lymphoma. *Seminars in Hematology* 27(2):122-136, 1990.
- 18- SEABRIGHT M.: The use of proteolytic enzymes for the mapping of structural rearrangement in the chromosome of a man. *Chromosome* 36:204-210, 1972.
- 19- SESSAREGO M., FRASSONI F., DEFERRARI R., BACIGALUPO A., FUGAZZA G., MARENI C., BRUZZONE R., DEJANA A., FRANCO A.: Karyotype evolution of Ph positive Chronic Myelogenous Leukemia patients relapsed in advanced phases of the disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Cancer Genet Cytogenet* 57:69-78, 1991.
- 20- SVERRE H., MITELMAN F.: *Cancer Cytogenetic*, pp 41-64 Alan Liss Inc. New York, 1991.
- 21- United Kingdom Cancer Cytogenetics group (UKCCG): Loss of the Y chromosome from normal and neoplastic bone marrow. *Genes Chrom Cancer* 5:83-88, 1992.
- 22- YUNIS J.: New Chromosome techniques in the study of human neoplasia. *Human Pathology* 12(6):540-549, 1981.
- 23- YUNIS J.J.: The chromosomal basis of human neoplasia. *Science* 221:227-236, 1983.