



FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA

**FRECUENCIA DE LA TRANSLOCACIÓN $t(1;19)(q23;p13.3)$ EN PACIENTES
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B DEL INSTITUTO
NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (INEN) EN EL PERIODO
2001-2013**

Tesis para optar por el Título profesional de Licenciado en Biología

Autor:

Montesinos Millán, Ricardo Rafael

Asesor:

Mg. Salas Asencios, Ramses

Jurado:

Mg. Yupanqui Siccha, Guisela Francisca

Mg. La Torre Acuy, María Isabel

Mg. Robles Roman, Margarita Elena

Mg. Flores Anchorena, Juan

Lima , Perú

2018

DEDICATORIA:

- *A mis padres por su confianza y paciencia*
- *A la memoria de mis abuelos.*
- *A mi hermano por su gran apoyo en todo momento.*

AGRADECIMIENTO

- Al Mg. Ramsés Salas, por sus consejos y colaboración en la redacción de este trabajo.
- A los biólogos del laboratorio de citogenética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásica (INEN) por su ayuda incondicional.
- Al Dr. Abelardo Arias por permitir la realización de este trabajo.
- Al departamento de estadística del INEN por brindarme los datos epidemiológicos de dicho hospital.
- Al departamento de archivos por facilitarme las historias clínicas de cada paciente para la realización de este estudio.
- A mis compañeros de trabajo de FARVET SAC

Índice	Pag.
Resumen.....	01
Abstract.....	02
I. Introducción.....	03
II. Marco Teórico.....	05
2.1 Antecedentes.....	08
2.2 Generalidades	10
Citogenética Humana.....	10
Cromosomas.....	11
Anomalías Cromosómicas Numéricas.....	13
Mosaico y Quimera.....	14
Anomalías Cromosómicas Estructurales.....	14
Estables.....	15
Duplicación.....	15
Delección.....	15
Inserción.....	15
Translocación.....	16
Inestables.....	16
Anillo.....	16
Dicéntricos.....	17
2.3 Leucemia Linfoblástica Aguda de células B.....	17
Concepto.....	17

Epidemiología.....	18
Etiología y Patogenia.....	18
Genética Molecular de la Leucemia Linfoblastica Aguda de células B.....	19
ETV6-RUNX1 (TEL - AML1).....	20
BCR-ABL1 LLA.....	20
Rearreglo MLL.....	21
Hipodiploidia en LLA.....	22
Alteración intracromosomica del cromosoma 21.....	22
TCF3-PBX1 (E2A-PBX1).....	23
III. Materiales y Métodos.....	24
3.1 Lugar de estudio.....	24
3.2 Tamaño de la muestra	24
3.3 Metodología.....	24
Datos de los pacientes.....	24
Datos Citogenéticos.....	25
Análisis de datos.....	26
IV. Resultados.....	27
4.1 Frecuencia de sexo de los pacientes	27
4.2 Frecuencia de edades de los pacientes.....	28
4.3 Frecuencia de edad y sexo de los pacientes.....	29
4.4 Frecuencia del subtipo inmunológico.....	29
4.5 Frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.....	31
4.6 Frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) según las edades.....	31
4.7 Frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) por subtipo inmunológico.....	32

4.8 Frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) en pacientes con subtipo inmunológico Común.....	33
4.9 Frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) en pacientes con subtipo inmunológico Pre-B.....	34
4.10 Frecuencia de Agentes mieloides en pacientes con Leucemia Linfoblastica Aguda.....	34
V. Discusión.....	36
VI. Conclusiones.....	39
VII. Recomendaciones.....	40
VIII. Bibliografía.....	41
IX. Anexos.....	59

RESUMEN

Introducción: La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una neoplasia hematológica caracterizada por la transformación maligna de la célula progenitora linfoide inmadura y afecta principalmente a personas menores de 20 años. El uso de microarrays y la secuenciación de segunda generación han proporcionado una serie de claves en la base genética de la LLA, permitiendo identificar nuevos subtipos de LLA y descubriendo alteraciones genéticas submicroscópicas recurrentes en los subtipos conocidos de LLA. Entre estos subtipos se encuentra la translocación t(1;19)(q23;p13), presente hasta un 6% de pacientes pediátricos con LLA. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de células B. **Materiales y Métodos:** Fueron seleccionadas 1055 historias clínicas pertenecientes a pacientes con diagnóstico de LLA de células B. Se utilizaron fichas de recolección de datos para coleccionar la información de cada paciente a partir de sus historias clínicas, y se realizó un análisis estadístico descriptivo. **Resultados:** Del total de pacientes: 569 (53.93%) fueron varones, mientras que 486 (46.07%) fueron mujeres. El rango de edad estuvo comprendido entre los 0 (menos de 1 año de edad) a 83 años, siendo la edad promedio de 2,57 años, viéndose una mayor incidencia en el intervalo de 0 a 10 años. Del total de pacientes, 895 (84.8%) presentaron un subtipo inmunológico Común, mientras que 67 pacientes (6.4%) fueron del subtipo Pre-B y 93 pacientes (8.8%) presentan el subtipo Pre-B. **Conclusión:** La frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) del total de pacientes con LLA de células B es del 1.8%. estando el 52% de pacientes con esta translocación dentro del rango de edad de 0 a 10 años. Del total de pacientes que presentan la translocación, el 57.89% es del sub tipo inmunológico Común, mientras que el 42.11% es del sub tipo inmunológico Pre-B.

Palabras clave: Leucemia Linfoblástica Aguda de células B, translocación t(1;19)(q23;p13.3)

ABSTRACT:

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is an haematological malignancy characterized by malignant transformation of immature lymphoid progenitor cells, mainly affecting people under 20 years of age. The use of microarrays and second generation sequencing have allowed to get key ideas about the genetic basis of ALL. These studies have identified new subtypes of ALL, discovering recurrent submicroscopic genetic alterations. Among these subtypes is the t (1; 19) (q23; p13) translocation, present up to 6% of paediatric ALL patients. **Aim:** To determine the t (1; 19) (q23; p13) translocation frequency in patients with B-cell ALL. **Materials and Methods:** A total of 1055 clinical histories were selected from patients diagnosed with B-cell ALL. Data collection sheets were used in order to collect information of each patient from their clinical histories, and a descriptive statistical analysis was carried out. **Results:** From the total of patients, 569 (53.93%) were males, while 486 (46.07%) were females. The age was ranged from 0 (less than 1 year of age) to 83 years, with an average of 2.57 years, with a higher incidence into the range of 0 to 10 years. From the total of patients, 895 (84.8%) had a common immunological subtype, while 67 patients (6.4%) were of the ProB subtype and 93 patients (8.8%) presenting the Pre-B subtype. **Conclusion:** The frequency of t (1; 19) (q23; p13.3) translocation amongst the B-cell LLA patients was 1.8%. In addition, 52% of these patients were in the age range of 0 to 10 years. From the total number of patients presenting the t (1; 19) (q23; p13.3) translocation 57.89% is the immunological Common subtype, while 42.11% is of the immunological subtype Pre-B.

Key words: B-Cell acute lymphoblastic leukemia, t (1; 19) (q23; p13.3) translocation

1. INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una neoplasia hematológica caracterizada por la transformación maligna de células progenitoras linfoides inmaduras que tienen la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación, que afecta principalmente a personas menores de 20 años y llegando a tener una incidencia de 1 caso por cada 100,000 personas al año en adultos mayores (Kaushansky & Williams, 2010).

Casi el 75% de los casos de LLA de células B exhibe una aneuploidía o un rearrreglo cromosómico recurrente. Las hiperploidías, con ganancia de al menos 5 cromosomas, es una de las alteraciones más frecuentes en la LLA infantil, asociándose a un pronóstico favorable (Harrison & Foroni, 2002). Por el contrario, la hipoploidías, con menos de 44 cromosomas, se asocia casi siempre a un mal pronóstico (Nachman et al., 2007).

En los últimos años, el uso de microarrays y la secuenciación de segunda generación han podido proporcionar una serie de ideas claves en la base genética de la LLA. Estos estudios han identificado nuevos subtipos de LLA y han descubierto alteraciones genéticas submicroscópicas recurrentes en los subtipos conocidos. Estas alteraciones incluyen mutaciones de pérdida de función que implican genes que regulan el desarrollo linfóide que contribuyen a la detención en la maduración característica de LLA de células B, mutaciones que inactivan proteínas reguladoras

del supresor de tumores y del ciclo celular y mutaciones que dirigen la señalización del receptor de citoquinas y/o quinasas (Mullighan, 2012).

Entre estos subtipos se encuentra la translocación t (1; 19) (q23; p13), presente hasta un 6% de los pacientes pediátricos con LLA. Esta translocación fusiona los dominios de transactivación de TCF3 (E2A) con la región C-terminal del gen PBX1. TCF3 codifica los factores de transcripción E12 y E47, que son necesarios para el desarrollo linfoide temprano T (Bain et al., 1997; Zhuang et al., 1994). PBX1, es necesaria para el desarrollo de precursores linfoide (Sanyal et al., 2007).

El objetivo de este trabajo fue determinar la frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de células B en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) entre los años 2001 y 2013.

2. MARCO TEÓRICO

Las primeras anomalías cromosómicas presentes en tumores fueron reportadas a finales del siglo pasado, en 1879 se advirtió que tejidos malignos presentaban frecuentes irregularidades en la fase de mitosis, tomándose en un primer momento, estas irregularidades como posibles factores etiológicos de la enfermedad neoplásica y relacionándolas con las alteraciones características de la proliferación celular de la enfermedad. Dentro de esto, en 1890 se realizaron estudios sobre biopsias de carcinomas observándose una distribución desigual de la cromatina en las células resultantes de la división celular (San Roman, 1992).

Theodor Boveri desarrolla la hipótesis de que una distribución desigual de la cromatina, ocasionada por una mitosis asimétrica, pudiese ser la causa del crecimiento desordenado de las células cancerosas. En 1914 publica sus teorías sobre el cáncer, partiendo de la idea de que los cambios experimentados por las células son el producto de una mutación y que la causa de las transformaciones malignas que convierten una célula normal en una maligna se encuentran en los cromosomas. Estas teorías se pueden resumir en tres aspectos fundamentales: (i) los cambios del genoma son causados por la acción de agentes exógenos, aunque en tumores hereditarios existe una predisposición previa, (ii) los tumores tienen un origen monoclonal y sus características citológicas son expresados en correlativos cambios cromosómicos, y (iii) los cambios en la funcionalidad cromosómica pueden determinar una alteración en la diferenciación celular, dando como resultado un tejido distinto al original (Boveri, 1914).

A pesar de los avances de esta doctrina, los intentos dirigidos a conocer la auténtica constitución cromosómica del individuo fracasaron sucesivamente a lo largo de los

años, hasta 1956 en donde se describe el número cromosómico de nuestra especie en 46 cromosomas, a partir del cultivo de tejido pulmonar fetal (Tjio & Levan, 1956)

Los siguientes avances tienen un valor metodológico, que son fundamentales para el desarrollo de la citogenética y su aplicación clínica. Entre ellos desatacan los métodos que favorecieron a la obtención de cromosomas de fácil análisis, como la adición de colchicina a los cultivos celulares puede paralizar la división celular en metafase, que los tratamientos de estos cultivos celulares con soluciones hipotónicas libera los cromosomas a la matriz citoplasmática y que la fitohemaglutinina, descubierta en 1960, puede estimular la división de los linfocitos en cultivos de sangre periférica (Hungerford, 1965).

La descripción de la primera anomalía constante en una neoplasia, el cromosoma Philadelphia en el año 1960, fue uno de los descubrimientos citogenéticos más relevantes. Descrito en ese momento como un cromosoma del grupo G de menor tamaño, desconociéndose en su momento si su aparición era causada por una delección o una translocación (Nowell & Hungerford, 1960).

La aparición de este cromosoma Philadelphia constituía un primer testimonio de que las teorías de Boveri eran una realidad, inaugurándose una primera etapa de estudios cromosómicos en el cáncer, orientados al reconocimiento y ordenamiento de cada cromosoma (San Román, 1992).

A partir de los años 70, se produce una rápida evolución en todos los campos de la citogenética, coincidiendo con el descubrimiento de nuevas técnicas que permitían no solo identificar cada cromosoma e igualarlo con su pareja, sino ponía en manifiesto la existencia de pequeñas alteraciones que no eran posibles identificar anteriormente. Una de las primeras técnicas de identificación cromosómica fue descrita en 1970, basándose en la tinción diferencial de los brazos de los cromosomas con sustancias fluorescentes (Caspersson et al., 1970). También se empezó a advertir que existían leucemias y linfomas relacionados con anomalías concretas, planteándose la hipótesis que tanto las anomalías cromosómicas que

afectan al número, como las anomalías que afectan a la estructura no ocurren al azar (Rowley & Testa, 1982)

En 1976 se da el inicio de las técnicas de alta resolución, basadas en la sincronización de la división celular para obtener el mayor número de células en prometáfase, permitiendo así observar mínimas anomalías que con métodos convencionales era difíciles de observar (Yunis, 1976).

En 1977 se describe una nueva técnica para detectar híbridos RNA-DNA en preparaciones citológicas para la detección de moléculas híbridas en los cromosomas, luego en 1985 , esta técnica fue modificada a lo que se conoce actualmente como FISH (Flourescent in situ Hybridation), que consiste en la utilización de sondas moleculares específicas marcadas con colorantes fluorescentes, de esta forma se empiezan a introducir técnicas moleculares, que permiten descubrir la presencia, localización y activación de genes relacionados al cáncer o también llamados oncogenes, desprendiéndose así una amplia información, tanto a nivel teórico como practico en el terreno del cáncer (Landegent, 1985; Rudkin & Stollar, 1977)

Los avances conseguidos por la tecnología molecular han permitido conocer cómo se regula el crecimiento y la diferenciación de las células normales, así como la multiplicación descontrolada de las células anormales. A raíz de estos avances es que surgen los conceptos de protooncogen, gen celular normal que controla el crecimiento, desarrollo y diferenciación celular y el de oncogén, mutación de los protooncogenes, que conducirían al desarrollo de una célula cancerosa (Burck et al., 1988).

Es así que el término oncogén fue usado para definir al gen capaz de producir cáncer y este puede definirse como la aparición progresiva de sucesos genéticos que ocurren en un clon celular, motivados por las alteraciones de unos genes específicos: los oncogenes. La asociación de alteraciones cromosómicas permanentes con particulares tipos de cáncer ha conducido a la identificación de alguno de estos genes y a la descripción de sus mecanismos de acción. Un

protooncogen puede convertirse en oncogén por una variedad de diferentes procesos, como mutaciones puntuales, inserciones o mínimas deleciones y reajustes a las regiones cromosómicas que pueden observarse con el uso de la citogenética (Franks & Teich, 1997; Solomon et al., 1991)

2.1 ANTECEDENTES

En 1976 Bennett desarrolló una de las primeras clasificaciones de las leucemias agudas para el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB), donde las divide en mieloides y linfoblásticas debido a su morfología. Siguiendo estos criterios morfológicos, este autor clasificó la LLA en tres subtipos morfológicos: L1, L2 y L3, siendo la más frecuente la morfología L1, con aproximadamente 85% de casos en niños, y la L2 más frecuente en adultos (60-70%) (Bennett et al., 1976).

En 1978, Vogler describe por primera vez lo que se considera una Leucemia de células pre-B, un nuevo fenotipo de la Leucemia Linfoblástica en niños, definida por la presencia de IgM citoplasmático (cIgM) y ausencia de Inmunoglobulina de superficie (sIg) en las células precursoras de linfocitos B (Vogler et al., 1978)

En 1986, el Primer Grupo Cooperativo Morfológico Inmunológico y Citogenético (MIC) publica unas directrices clasificando la Leucemia aguda en 2 grupos: de células B o de células T, considerando la citogenética, los marcadores inmunológicos y la morfología FAB, complementando de esta forma la tipificación inmunológica y el análisis citogenético (First MIC Cooperative Study Group, 1986).

En estudios realizados en 1984 por Crist, se informó por primera vez que el subtipo Pre-B es una característica de alto riesgo y actúa como factor pronóstico independiente en la LLA. Este estudio se corroboró en 1989 por el mismo Crist en una población más amplia de pacientes (Crist et al., 1984, 1989).

La correlación del cariotipo con las características clínicas en pacientes con LLA se dio por primera vez en 1982 en un estudio realizado por Kaneko et al. en 50 pacientes del The Franklin McLean Memorial Institute en Estados Unidos y Saitama

Cancer Center en Japón (Kaneko et al., 1982). En este estudio también se muestra el primer reporte de la $t(1;19)(q23;p13.3)$ en pacientes con LLA.

Williams y col en 1982, observaron que anomalías citogenéticas, incluidas hipodiploidías y pseudodiploidias, presentes en las células leucémicas de los pacientes con LLA predecía un pronóstico pobre en el tratamiento de la enfermedad, mientras que en un estudio de 1984 señalaron que las translocaciones cromosomales están correlacionadas a inmunofenotipos específicos de LLA en niños (Williams et al., 1984, 1982)

La $t(1;19)(q23;p13.3)$ desde que fue reportada en 1982, ha sido asociado con un fenotipo inmunológico de células Pre-B en un estudio realizado por Carroll en 1984 (Carroll et al., 1984). Trabajos de Vagner-Capodano, Lai y Michael asocian la translocación a un mal pronóstico en pacientes con LLA (Lai et al., 1989; Michael et al., 1984; Vagner-Capodano et al., 1988)

Shikano en 1986 informa que la $t(1;19)(q23;p13.3)$ se puede presentar en dos formas: una translocación balanceada y una desbalanceada, la que origina una trisomía del brazo largo del cromosoma 1 y la monosomía de la región terminal del cromosoma 19 (Shikano et al., 1986)

El gen E2A es localizado en el cromosoma 19 por Yang-Feng en 1985 y mapeado en el punto de corte 19p13.3 por Mellentin en 1989 (Mellentin et al., 1989; Yang-Feng et al., 1985). Mientras que Nourse en 1990 identifica el gen inicialmente llamado Prl y lo localiza en 1q23 (Nourse et al., 1990)

Kee et al. en 1998 demostraron la importancia del gen E2A como un regulador maestro de la linfopoyesis B, por su capacidad para regular genes transcripcionales específicos de células B en células no linfoides (Kee & Murre, 1998).

Sobol et al. en 1987 relaciono un peor pronóstico de pacientes con LLA a marcadores mieloides y fue respaldado por estudios que se realizaron en 1989 y 1990 (Childs et al., 1989; Guyotat et al., 1990; Sobol et al., 1987)

2.2 GENERALIDADES

Citogenética Humana

A comienzos del siglo XX la Citogenética surge como una combinación de conocimientos entre la Histología y la Genética, teniendo por objeto la observación del material genético de un organismo que se encuentra organizado en los cromosomas a través del microscopio en diferentes tejidos, analizando la estructura, el número de los cromosomas y las implicaciones que tienen las diferentes alteraciones en el fenotipo del organismo estudiado. En los comienzos de la Citogenética Humana, se asumía que el número cromosómico humano era de $2n = 48$, y que el mecanismo de determinación sexual era similar al de la *Drosophila melanogaster*, postulados que fueron descartados más adelante por considerarse erróneos. En 1979, se divide a la Citogenética Humana en cuatro eras: “era de los años oscuros” (1952), “era hipotónica” (1952 – 1958), “era trisómico” (1959 – 1969) y “era de las bandas cromosómicas” que inició en los comienzos de 1979 y alcanzó su máximo apogeo en 1976 con las técnicas de alta resolución propuestas por Yunis (Yunis, 1976).

Hasta el año 1970 los cromosomas se teñían de forma uniforme, por lo que las parejas de los diferentes cromosomas se ordenaban por su tamaño y parecido morfológico. Más adelante, en 1971, se desarrollaron técnicas que teñían los cromosomas en bandas claras y oscuras (o fluorescentes o no fluorescentes) (Arrighi & Hsu, 1971; Dutrillaux & Lejeune, 1971). Estas bandas seguían distintos patrones que eran solo en cada pareja de cromosoma paterno y materno. En conjunto se establecieron cinco tipos de análisis de los patrones de bandas citogenéticas:

- Bandas Q, aparecen como bandas fluorescentes y brillantes en contraste con otras no fluorescentes. Estas bandas, aunque fácil de obtener, presentan problemas de metodológicos y de análisis (Caspersson et al., 1969; 1970)
- Bandas C, tiñen específicamente la heterocromatina de las regiones centroméricas (Dutrillaux & Lejeune, 1971).

- Bandas G, llamadas así porque se tiñen con giemsa en forma de bandas transversales claras y oscuras (Matsui & Sasaki, 1973).
- Bandas R, constituyen la representación del patrón reverso de las bandas G. Así las G oscuras, son claras en la tinción R y viceversa (Dutrillaux & Lejeune, 1971)
- Bandas Ag-NOR, muestran las regiones organizadoras nucleolares de los cromosomas acrocéntricos (pares 13,14,15,21,22) (Yunis, 1976)

Un gran avance en Citogenética fue el desarrollo de técnicas que permitieron observar secuencias específicas de ADN contenidas en regiones puntuales de los cromosomas. De allí nacieron tres metodologías: hibridación somática; cartometría de flujo; y la hibridación *in situ*. A partir de esta última técnica se han desarrollado nuevas tecnologías como el cariotipo espectral (SKY) caracterizando a los cromosomas de manera independiente mediante el uso de sondas marcadas con fluorocromos (Carrano, 1973; Harris & Watkins, 1965; Landegent, 1985).

Hoy en día, las herramientas en Citogenética Molecular permiten detectar alteraciones cromosómicas de un tamaño menor a 3 Mb o rearrreglos muy complejos, imposibles de detectar con Citogenética convencional, esto ha permitido la detección e identificación de muchas anomalías cromosómicas imperceptibles al ojo humano. La hibridación genómica comparativa (CGH) permite detectar cambios numéricos de secuencias de ADN en una muestra con índice proliferativo bajo, ya que para la realización de esta técnica no es necesaria la obtención de metafases. Y más recientemente, la CGH array ha aportado innumerables ventajas en la identificación exacta y detallada de muchas alteraciones cromosómicas (Paz y Miño & López Cortés, 2014).

Cromosomas

Los cromosomas son estructuras filamentosas situadas en el núcleo celular, de forma muy sencilla los cromosomas pueden considerarse constituidos por genes. Su comportamiento durante la división de las células somáticas en la mitosis asegura que cada célula hija mantenga su propia dotación genética completa. De

modo similar, el comportamiento de los cromosomas durante la meiosis para la formación de gametos proporciona a cada uno de ellos *óvulo* y *espermatozoide* la dotación haploide. Los cromosomas son los vehículos que facilitan la reproducción y perpetración de la especie (Mueller et al., 2001)

Los cromosomas están formados por dos cromátides unidas en el centrómero (constricción primaria), regiones terminales o telómeros y en ocasiones algunos pueden presentar satélites, separados del cromosoma por una constricción secundaria. El centrómero divide al cromosoma en dos brazos: uno corto (p) y uno largo (q). El complemento cromosómico de cada célula organizado sistemáticamente se denomina cariotipo. Este término se utiliza para describir la constitución cromosómica de una especie. La identificación morfológica de los cromosomas está basada en los tamaños relativos de los mismos y de sus brazos. Un idiograma es la representación esquemática de la morfología cromosómica que se usa como diagnóstico genético en humanos, y también para la comparación de los cariotipos de diferentes especies y variedades. El idiograma está basado en las medidas de los cromosomas en varias células. Los cromosomas de acuerdo a la posición del centrómero son

- Metacéntrico: Cuando sus brazos son equidistantes con respecto al centrómero y por lo tanto sus cromátides son de la misma longitud.
- Acrocéntricos: Cuando el centrómero se localiza en la región subterminal formando brazos muy pequeños, generalmente con satélites.
- Submetacéntrico: Cuando la localización del centrómero tiende hacia uno de los extremos, por lo que los brazos de las cromátides son desiguales.
- Telocéntrico: Cuando el centrómero se ubica en la región terminal del cromosoma, no existen brazos p, este tipo de cromosoma no está presente en el humano (Paz y Miño & López Cortés, 2014).

En 1960, en la convención de Denver, se unificó la nomenclatura de los cromosomas reconociéndose dos grupos: autosomas (cromosomas somáticos) y gonosomas (cromosomas sexuales). Los autosomas se numeran del 1 al 22

ordenados por tamaños decrecientes y, dentro del mismo tamaño, por la posición del centrómero (Denver Conference, 1960).

Los cromosomas de tamaño semejante se reúnen en grupos que se designan por letras (A-G). A los cromosomas sexuales X e Y se les incluye en los grupos C y G respectivamente. Los cromosomas 1, 3, 16, 19 y 20 son típicamente metacéntricos; el cromosoma 2 está en el límite entre metacéntrico y Submetacéntrico; los cromosomas B representan el tipo Submetacéntrico grande. Los cromosomas de los grupos C y E (a excepción del 16) son típicamente Submetacéntrico medianos y pequeños respectivamente. Los cromosomas D y G son acrocéntricos grandes y pequeños, y usualmente presentan satélites en los brazos cortos (Paz y Miño & López Cortés, 2014).

Anomalías Cromosómicas Numéricas

Generalmente se ha asociado anomalías numéricas a fallos en las etapas de metafase y anafase, sin embargo, también este tipo de alteraciones pueden deberse a fallas en los puntos de control (checkpoints) G1-S y G2-M generando aneuploidías. Se denominan aneuploidías, a ganancias o pérdidas de todo el juego de cromosomas ($36 + 23$ ó $46 + 46$) o poliploidías mucho más grandes, sobre todo observables en cáncer. En recién nacidos se observa esporádicamente este tipo de alteraciones, que no son viables y se traducen en malformaciones.

Existen varios tipos de proteínas asociadas con la regulación del ciclo celular en células de mamíferos que han sido relacionadas con problemas en la segregación de cromátides provocando alteraciones numéricas de los cromosomas. En la actualidad se realiza la identificación de genes que promuevan la formación de estas proteínas, que regulen la etapa G1-S y la unión de los microtúbulos con los cinetocoros de los cromosomas en la mitosis. Los complejos SCF (Skp1-Cullin-F-box) y APC/C (complejo promotor de anafase) son dos clases de ligasas de ubiquitina que regulan la transición de G1-S y metafase-anafase, respectivamente (Carballo & Mudry, 2006)

En investigaciones del punto de control G2-M se ha identificado el gen CHFR (Checkpoint with forkhead and ring finger domains), el cual se encarga de regular los estadios de la mitosis, deteniendo la condensación cromosómica en respuesta a un estrés mitótico e interactuando con PLK (Polo-like kinase) (Erson & Petty, 2004). Investigaciones recientes han descubierto otras proteínas ligadas con este punto de control, las AU-K (*Aurora kinase*) corresponden a una nueva familia de quinasas, la desregularización de estas proteínas induce fallos en el ensamblaje del huso, en la función del punto de control G2-M y en la división celular provocando poliploidías (Meraldi et al., 2004).

Mosaico y Quimera

Se denomina mosaico a dos o más líneas celulares genéticamente diferentes en un mismo individuo. El mosaicismo puede ser causado por factores de mutación en el ADN, factores epigenéticos o anomalías cromosómicas. Este puede presentarse tanto en la línea somática como en la línea germinal. El mosaicismo surge durante la embriogénesis, es decir, es un evento postcigótico, y tanto el mosaicismo somático como el germinal pueden coexistir en el mismo individuo dependiendo de la célula específica afectada y el momento de desarrollo del evento de inducción del mosaicismo. La frecuencia de mosaicismo podría depender del trastorno en particular, el tejido de origen o de presión selectiva. Por ejemplo, más del 83% de los pacientes con tirosinemia hereditaria tipo I, debido a mutaciones heredadas en el gen FAH (fumarilacetoacetato hidrolasa), parecen tener hígados mosaico que consisten en poblaciones mutantes y reversión de hepatocitos (Kvittingen et al., 1994).

Anomalías Cromosómicas Estructurales

Las anomalías estructurales en los cromosomas son cambios en la estructura de uno o varios de ellos. Estos cambios morfológicos pueden ser espontáneos o inducidos por diversos agentes mutagénicos, y si bien este tipo de rearrreglos tienen un importante rol evolutivo, también pueden repercutir a corto plazo en el fenotipo

del individuo o de su descendencia. Tienen origen en errores en los mecanismos de reparación del ADN, como resultado de una reparación incorrecta de roturas de doble cadena que desencadena en rearrreglos morfológicos de los cromosomas (Paz y Miño & López Cortés, 2014). La expresión de los rearrreglos cromosómicos en la división celular puede ser de dos tipos:

1. Estables

Las alteraciones estructurales tienen que ver con la rotura de los cromosomas y el consiguiente rearrreglo en una combinación anormal. Este tipo de rearrreglo puede ser de estable o inestable. Entre las alteraciones estables tenemos:

- **Duplicación**

Una duplicación interesante es la que ocurre en la región terminal del cromosoma 21, específicamente en la región q21, en esta se encuentra la información genética básica para producir el fenotipo del síndrome de Down. En estos casos, poco frecuente y solo detectables por técnicas de citogenética molecular como FISH, el número cromosómico es 46.

- **Delección**

Existen muchas deleciones que producen fenotipos polimalformativos y los estudios sobre cáncer muestran que son la causa primordial para la instauración de esta enfermedad.

- **Inserción**

Su origen puede ser una translocación no recíproca. Sobre todo en cáncer, muchas de las alteraciones cromosómicas que se encuentran son originadas en este tipo de alteración, y gracias a la técnica de FISH es que se ha podido evaluar el origen del material genético sobrante.

- **Translocación**

Existen dos tipos, las recíprocas y las robertsonianas. En la primera está involucrado cualquier cromosoma, mientras que en la segunda solo se da entre cromosomas acrocéntricos, que se les conoce también como fusión centromérica. En la evolución de las especies, las fusiones centroméricas han sido importantes en la reorganización del material genético.

En la translocación recíproca consiste en la transferencia de segmentos entre dos cromosomas, de tal forma que se producen cambios en la conformación pero no en el número total de los cromosomas.

La mayoría de las translocaciones robertsonianas balanceadas involucran al brazo largo de dos cromosomas acrocéntricos. La más frecuente es la 13q; 14q, que se transmite a través de varias generaciones y da origen a productos cromosómicamente anormales con aneuploidía completa (Gómez-Valencia et al., 2011).

2. Inestables

- **Anillo**

Las alteraciones tipo anillo se forman como resultado de la ruptura de ambos brazos de un mismo cromosoma, siguiendo con la fusión de sus extremos y la pérdida de sus segmentos distales (Hernando Davalillo, 2005).

Una de las principales características que estos cromosomas en forma de anillo presentan es la inestabilidad mitótica, generando así un mosaico formado por células normales, células que han perdido el anillo y células que presentan nuevas estructuras en anillo, denominándose a todo este proceso mosaicismo dinámico (Gardner, Sutherland, & Shaffer, 2011).

- **Dicéntricos**

Se producen por la deleción de los telómeros de un brazo de un cromosoma y de los telómeros de otro cromosoma; los extremos libres se juntan formándose un cromosoma con dos centrómeros funcionales (Paz y Miño & López Cortés, 2014).

2.4. Leucemia Linfoblástica Aguda de células B

Concepto

La leucemia Linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación y acumulación de células linfoides inmaduras progenitoras, que es más común en el linaje de células B.

Basados en los criterios morfológicos de la French-American-British morphological classification (FAB), se clasifican las LLA en tres grupos: L1, L2 y L3. Siendo la más frecuente la L1 y el tipo menos frecuente la L3. La L1 es el tipo que se da en mayor porcentaje en niños mientras que la L2 es la que se da frecuentemente en adultos. La LLA de tipo L3 presenta unas células iguales al linfoma de Burkitt, siendo característico en ella el citoplasma vacuolado basofílico. Es de presentación rara (aproximadamente el 2% de las leucemias agudas) e inmunológicamente, presenta marcadores de células B en la mayoría de los casos (Bennett et al., 1976).

Aparece una nueva clasificación: la clasificación MIC, que se basa en los conocimientos morfológicos, inmunológicos y citogenéticos (First MIC Cooperative Study Group, 1986).

Epidemiología

La leucemia Linfoblástica aguda (LLA) de células B representa 12% de todas las leucemias diagnosticadas en Estados Unidos, y 60% de todos los casos ocurre en personas menores de 20 años. Tiene dos picos de frecuencia por edad, el primero de dos a cinco años y el segundo en la sexta década de la vida. La LLA es la neoplasia más común diagnosticada en pacientes menores de 15 años, constituye la cuarta parte de las neoplasias diagnosticadas en este grupo de edad y 76% de todas las leucemias (Kaushansky & Williams, 2010).

La incidencia de Leucemia Linfoblástica aguda en adultos mayores es de 1/100,000 habitantes al año, es más frecuente en varones que en mujeres, así como en personas de raza caucásica que en personas de raza negra. Respecto de las zonas geográficas, hay prueba de mayor incidencia de LLA en la población del norte y occidente de Europa, norte de África y Oceanía (Kasper & Harrison, 2005).

Etiología y Patogenia

Como ya se comentó la leucemia es una enfermedad clonal originada a partir de un precursor celular, en donde alteraciones de alguno de los compartimentos celulares encargados de la hematopoyesis; en el caso de la LLA es la linfopoyesis quien se ve afectada por una mutación en alguno de los protooncogenes o genes supresores de tumor, los cuales son los encargados de la regulación de la proliferación, supervivencia y diferenciación de las células sanguíneas. Estas mutaciones dan como resultado la transformación maligna de las células, con la consiguiente pérdida de los mecanismos de control de la replicación celular, obteniendo un bloqueo en la maduración celular y una expansión clonal (Pui et al., 2004).

Existen diversos factores de riesgos asociados a la LLA algunos ya bien conocidos y aceptados: sexo masculino, edad de 2-5 años, haber estado expuesto a radiaciones in útero o en etapa postnatal, síndrome Down, Neurofibromatosis tipo I, síndrome Bloom, síndrome Shwachman, ataxia-telangiectasia, entre otros. Algunas condiciones son sugestivas como: macrosomía al nacer, historia de pérdidas fetales, tabaquismo materno, exposición ocupacional, infecciones

postnatales, dieta, uso de cloramfenicol, déficit de vitamina K en el recién nacido, etc (Castañeda-Huerta, 2009).

Genética Molecular de la Leucemia Linfoblástica Aguda de las células B

Aproximadamente el 75% de los casos de LLA de células B exhibe aneuploidía o un rearrreglo cromosómico recurrente (Harrison, 2009; Kasper & Harrison, 2005; Pui et al., 2008). Las hiperploidias, con ganancia de al menos 5 cromosomas, es una de las alteraciones más frecuentes en la LLA infantil y se asocia con un pronóstico favorable (Harrison & Foroni, 2002). Sin embargo, la base biológica de la adquisición de múltiples ganancias cromosómicas completas es poco conocida. Por el contrario la hipodiploidia, con menos de 44 cromosomas, se asocia con un mal pronóstico (Nachman et al., 2007). Una serie de reordenamientos cromosómicos son comunes en la LLA de células B y son eventos críticos de la leucomogénesis. Estos reordenamientos comúnmente perturban los genes que codifican los reguladores de la hematopoyesis, los supresores de tumores, los oncogenes o las tirosinas quinasa, pero normalmente requieren golpes genéticos adicionales para establecer el fenotipo completo.

En los últimos años, el uso de microarrays en el perfil del gen candidato y la segunda generación de secuenciación han podido proporcionar una serie de ideas claves en la base genética de LLA. Estos estudios han identificado nuevos subtipos de LLA y han descubierto alteraciones genéticas submicroscópicas recurrentes en los subtipos conocidos de LLA. Estas alteraciones incluyen mutaciones de pérdida de función que implican genes que regulan el desarrollo linfóide que contribuyen a la detención en la maduración característica de LLA de células B, mutaciones que inactivan proteínas reguladoras del supresor de tumores y del ciclo celular y mutaciones que dirigen la señalización del receptor de citoquinas y/o quinasa (Mullighan, 2012).

Entre los subtipos específicos de LLA de células B definidos por alteraciones cromosómicas recurrentes tenemos:

1. ETV6-RUNX1 (TEL - AML1)

El rearrreglo más común en LLA de células B es el t (12; 21) (p13; q22), rearrreglo que codifica ETV6-RUNX1 (Shurtleff et al., 1995). Este rearrreglo es usualmente críptico en un análisis citogenético pero es fácilmente detectado por FISH y técnicas moleculares. ETV6 es un miembro de la familia ETS de los factores de transcripción que son frecuentemente objetivos de rearrreglos y mutaciones en leucemias y otros tumores malignos (Bohlander, 2005). Con CBFβ, RUNX1 forma el complejo de transcripción de unión de núcleo y se reorganiza comúnmente en leucemia mieloide aguda (Okuda et al., 1996), y alberga mutaciones de secuencia en trastornos mieloides y linfoides (Roumier et al., 2003; Song et al., 1999; Zhang et al., 2012). Ambos ETV6 y RUNX1 son requeridos para una hematopoyesis definitiva normal (Okuda et al., 1996; Wang et al., 1997), y la proteína ETV6-RUNX1 puede perturbar la expresión de genes regulados por RUNX1, convirtiendo RUNX1 en un represor transcripcional (Hiebert et al., 1996). ETV6-RUNX1 también causa sobreexpresión del receptor de eritropoyetina (EPOR) y activación de la señalización JAK-STAT en sentido descendente (Torrano et al., 2011).

2. BCR-ABL1 LLA

La región de agrupamiento del punto de ruptura ABL1 (BCR-ABL1) es generada por la der (22) de la translocación t(9;22) (q34;q11) o cromosoma Philadelphia (Ph), que está presente en más del 95% de casos de Leucemia Mieloide Crónica (LMC), 25% de casos de LLA en adultos y de 3% a 5% de casos de LLA pediátricos (Ribeiro et al., 1987). La t(9;22) fusiona las secuencias 5' de la región de agrupamiento del punto de ruptura (BCR) con las secuencias 3' de ABL1, codificando una tirosina quinasa. Los puntos de ruptura en el cromosoma 9 se dispersan en una región de casi 200kb en el primer intron ABL, mientras que los puntos de ruptura BCR en el cromosoma 22 se agrupan en dos áreas: una BCR mayor de 5.8 kb (M-bcr) en LMC y un BCR menor (m-bcr) en la mayoría de casos de LLA pediátricos con Ph positivos (Melo, 1996).

Los genes de fusión creados por rupturas en M-bcr (ruptura de tipo LMC) codifican una proteína de fusión de 210 kDa (p210), mientras que las fusiones que se producen en m-bcr (ruptura de tipo LLA) codifican una proteína de fusión de 190 kDa.

Ambas formas de BCR-ABL1 pueden transformar células hematopoyéticas *in vitro* e inducir un síndrome similar a LMC en ratones (Van Etten, 2002). BCR-ABL1 activa múltiples vías de señalización, aumenta la proliferación celular y desregula la diferenciación y la adhesión. El tratamiento de las células leucémicas positivas a BCR-ABL1 con inhibidores de la tirosina quinasa da como resultado la activación del factor de transcripción BCL6, que puede influir directamente en la capacidad de respuesta al tratamiento con estos agentes (Duy et al., 2011).

3. Rearreglo MLL

El reordenamiento del gen MLL en 11q23 se produce en al menos dos tercios de los infantes con LLA, 5% de LMA y 85% de leucemias secundarias que ocurren en pacientes tratados con inhibidores de la topoisomerasa II (Pui et al., 1989; Pui et al., 1995), pero es menos frecuente en individuos ancianos (Chessells et al., 1997; Moorman et al., 2007).

Los reordenamientos MLL más comunes son t(4;11)(q21;q23)/ MLL-AFF1(AF4), hallados aproximadamente en el 50% de los casos, seguidos de la t(9;11)(p22;q23) / MLL-MLLT3(AF9), MLL-ENL, y t(10;11)(p13-15;q14-21)/ MLL-MLLT10(AF10) (Chessells et al., 2002; Moorman et al., 2005). Los puntos de ruptura de la translocación se encuentran en un grupo de 8,5 kb entre los exones 5 y 11 y yuxtaponen el gancho A-T y los dominios metiltransferasa a las proteínas asociadas. MLL regula la hematopoyesis a través del mantenimiento de la expresión génica homeótica normal (van der Poel et al., 1991). En contraste con otros subtipos de LLA de células B, las alteraciones genéticas adicionales son poco comunes en las leucemias con rearrreglos MLL (Andersson et al., 2011; Bardini et al., 2010).

Muchas de las proteínas de fusión MLL se encuentran en complejos de proteínas que regulan la elongación transcripcional, que puede ser en parte responsable de

la desregulación transcripcional y la leucemogénesis. Estos incluyen el complejo de factor asociado a polimerasa, que se asocia con el extremo N de MLL y regula la ARN polimerasa II (Pol II), el complejo pTEFb (CDK9 / ciclina T), que se asocia con los grupos de fusión MLLT1 (ENL), ELL y AFF1 (AF4) para liberar el Pol II estancado y estimular el alargamiento transcripcional, y la H3K79 histona metiltransferasa DOT1L, que se une a los grupos de fusión MLL incluyendo AFF1, AF9, AF10 y ENL (Yan et al., 2012). La metilación de H3K79 es una marca de genes transcritos activamente y la supresión o inactivación de DOT1L en células de leucemia humana o murina conduce a la supresión del programa de expresión génica inducido por proteína de fusión MLL (Krivtsov et al., 2008) , diferenciación y / o apoptosis de líneas celulares leucémicas, y supresión de la leucemogénesis (Jo et al., 2011) . La inhibición de DOT1L se persigue como propósito para un enfoque terapéutico en LLA con rearrreglos MLL (Daigle et al., 2011).

4. Hipodiploidia en LLA

La hipodiploidia, con menos de 44 cromosomas, está presente en hasta un 3 % de casos de LLA infantil y está asociada con un alto riesgo de fracaso en el tratamiento (Harrison et al., 2004) . La LLA hipodiploide puede ser subclasificada por severidad de la aneuploidía en casos: casi-haploides (NH; 24-31 cromosomas) e hipodiploides bajos (LH; 32-44 cromosomas). LLA NH tiene una frecuencia muy alta de deleciones y mutaciones secuenciales que activan la señalización RAS, tanto LLA NH y LH tienen una alta frecuencia de alteraciones inactivadoras de los genes IKAROS, IKZF2 (HELIOS) e IKZF3(AIOLOS) que son raros en las LLA (Holmfeldt et al., 2010).

5. Alteración intracromosómica del cromosoma 21

La amplificación intracromosómica del cromosoma 21(iAMP21) ocurre en hasta el 2% de los caso de LLA de células B (Harewood et al., 2003). La región de amplificación es típicamente grande pero variable, incluye ganancias de al menos tres copias de RUNX1, comúnmente con deleción de las regiones subteloméricas del cromosoma 21. iAMP21 se caracteriza por patrones comúnmente complejos de

reordenamiento cromosómico sugestivo de un ciclo de fusión-puente-rotura (Robinson et al., 2007). El iAMP21 ocurre con frecuencia en niños mayores o adolescentes y se ha informado que está asociado con un pobre pronóstico (Inukai et al., 2012), aunque esta asociación puede no ser independiente de otras variables pronosticas establecidas, como niveles de enfermedad residual mínima (Attarbaschi et al., 2008).

6. TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)

La translocación t(1;19)(q23;p13) está presente hasta un 6% de los pacientes pediátricos con LLA. El reordenamiento es comúnmente desequilibrado, con la duplicación de 1q distal a PBX1.

Esta translocación fusiona los dominios de transactivación de TCF3 con la región C-terminal del gen del homeobox PBX1. TCF3 codifica los factores de transcripción E12 y E47, que son necesarios para el desarrollo linfoide temprano, y la pérdida de E12/E47 promueve el desarrollo de linfoma de células T (Bain et al., 1997; Zhuang et al., 1994). PBX1, que codifica un miembro de la familia de extensión de bucle de tres aminoácidos de las proteínas homeodominio, es necesaria para el desarrollo de precursores linfoides (Sanyal et al., 2007). TCF3-PBX1 se une a las proteínas HOX y probablemente interfiere con la diferenciación hematopoyética alterando la expresión génica regulada por HOX (Lu & Kamps, 1997).

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar de estudio

El presente estudio se realizó en el Laboratorio de la Unidad de Genética y Biología Molecular del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

3.2. Tamaño de la muestra

Los datos obtenidos fueron pertenecientes a 1055 pacientes de ambos sexos y de diferentes edades, entre los años 2001 y 2013 con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de células B.

3.3. Metodología

Datos de los pacientes

Se elaboró una base de datos recolectando la información de cada paciente. Esta información estaba conformada por datos generales (edad, sexo, año de ingreso, deceso) y datos específicos para nuestro estudio (subtipo Inmunológico, subtipo morfológico, presencia de agentes mieloides y presencia de translocaciones). Para los pacientes que presentaron una translocación $t(1;19)(q23;p13.3)$ se elaboró una ficha técnica conformada de datos generales (nombres y apellidos, número de historia clínica, edad, sexo, fecha de admisión, fecha de deceso, lugar de origen, departamento) y datos específicos para nuestro estudio, como el análisis de los

cariotipos de médula ósea por cada paciente, resultado del diagnóstico clínico de cada cita médica, y otros resultados de laboratorio de ayuda al diagnóstico y el tratamiento, como resultados de la citometría de flujo (inmunofenotipo) y hematología especial (morfología).

Datos Citogenéticos

Los cariotipos encontrados en cada historia clínica de los pacientes seleccionados fueron obtenidos utilizando la técnica estandarizada en el Laboratorio, con el siguiente procedimiento:

Se obtuvo la muestra de medula ósea mediante aspirado medular a nivel del hueso iliaco, a la altura de la cadera. El cultivo se realizó agregando gotas de la muestra (de acuerdo al conteo de leucocitos) en un medio MarrowMAX (Gibco) Bone Marrow, dejando incubar a 37° a 5% de CO₂ por 24 horas, agregándose luego Colcemid (Gibco) (50 µL) por 30 minutos, para detener la mitosis en metafase (debido a su acción antimicrotubular), luego de los cuales se añadió una solución hipotónica (KCl 0,56%) para finalmente realizar lavados con solución Carnoy (metanol-ácido acético, 3:1) (Solari, 2004).

El análisis se llevó a cabo a través de un microscopio compuesto (Leica DMLS), a un aumento total de 1000X. Se utilizaron láminas que contienen la muestra procesada y coloreada mediante la técnica denominada Bandas GTG, en el cual los cromosomas se tratan con tripsina que desnaturaliza su contenido proteínico, y se tiñen después con un colorante que se fija al ADN, conocido como Giemsa, lo que da a cada cromosoma un patrón característico y reproducible de bandas claras y oscuras (Matsui & Sasaki, 1973).

Posterior a esto, se analizaron 20 metafases teniendo como referencia los siguientes criterios básicos establecidos por el Sistema Internacional para la Nomenclatura de Citogenética Humana (ISCN, 2013) (Shaffer et al., 2013):

- El cromosoma y sus divisiones se van a nombrar a partir de números, y solo los brazos se nombrarán por p (brazo corto) y por q (brazo largo).
- Las regiones de cada brazo de centrómero a telómero en orden ascendente y el centrómero nunca es una región o parte de ella.
- Las bandas, sub-bandas y sub-sub-bandas se numeran de igual forma que las regiones.
- Una banda que es cortada por la división de dos regiones formará parte de la región distal con respecto al centrómero, esto es, una banda que es cortada por dicha división será nombrada como la primera banda de la región más alejada del telómero y no contará para la región anterior.

Análisis de datos

Para analizar todos los datos obtenidos, se usaron tablas de contingencia y se realizó un análisis estadístico descriptivo, para lo cual se utilizó el programa IBM SPSS Statistics 21. Los gráficos y Tablas mostrados fueron realizados con el programa Excel 2010 (Microsoft).

4. RESULTADOS

4.1. Frecuencia de sexo de los pacientes

Se incluyeron en el estudio un total de 1055 pacientes que presentaron un diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de células B, en el diagnóstico se tuvo en cuenta, valor de la hemoglobina, conteo de leucocitos, plaquetas, células blásticas en Sangre periférica y médula ósea, valores de TGP (transaminasa glutámico pirúvico), valores LDH (Deshidrogenasa láctica), además de criterios de inmunofenotipo, realizados por citometria de flujo. Estos pacientes ingresaron a partir del 2001 al 2013. Del total de pacientes, 569 (53.93%) fueron varones, mientras que 486 (46,07%) fueron mujeres (Figura1).

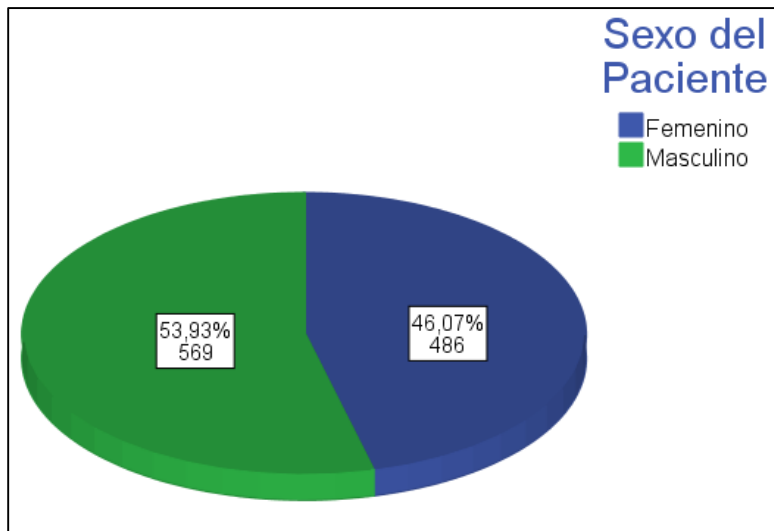


Figura 1: Frecuencia de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de acuerdo al sexo

4.2. Frecuencia de edades de los pacientes

El rango de edad estuvo comprendido entre los 0 (menos de 1 año de edad) a 83 años (Figura 2), siendo la edad promedio de 2,57 años, viéndose una mayor incidencia en el intervalo de 0 a 10 años (Tabla 1).

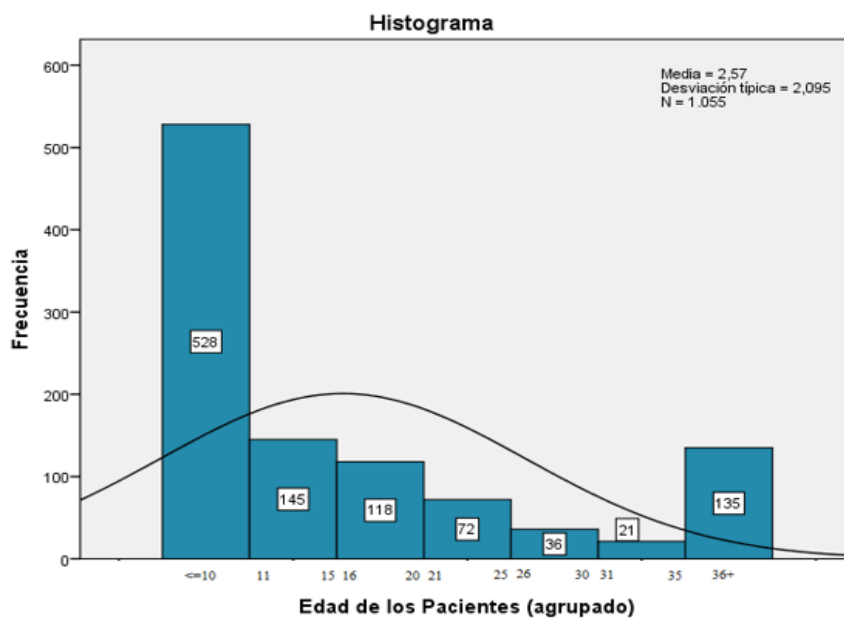


Figura 2. Distribución de los pacientes de acuerdo a sus edades

Tabla 1. Tabla de contingencia de la distribución de edades

Edad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<= 10	528	50,0	50,0	50,0
11 - 15	145	13,7	13,7	63,8
16 - 20	118	11,2	11,2	75,0
21 - 25	72	6,8	6,8	81,8
26 - 30	36	3,4	3,4	85,2
31 - 35	21	2,0	2,0	87,2
36+	135	12,8	12,8	100,0
Total	1055	100,0	100,0	

4.3. Frecuencia de edad y sexo de los pacientes

La Figura 3 muestra que, al combinar los datos de distribución por sexo y por edad, la mayor incidencia de casos tanto en hombres como mujeres fue entre 0 y 10 años.

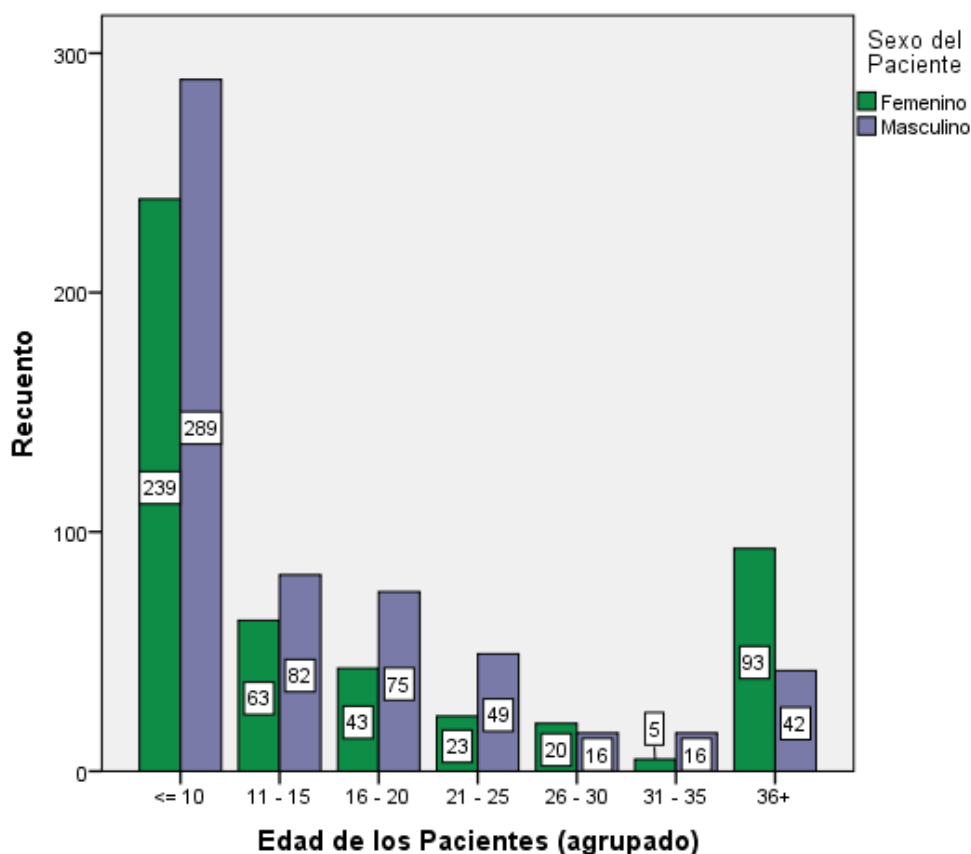


Figura 3. Comparación de frecuencias de edades entre varones y mujeres

4.4. Frecuencia del Subtipo Inmunológico

La Tabla 2 y la Figura 4 muestran que, del total de pacientes, 895 (84.8%) presentaron un subtipo inmunológico Común, mientras que 67 pacientes (6.4%) fueron del subtipo Pro-B y 93 pacientes (8.8%) presentan el subtipo Pre-B.

Tabla 2. Porcentajes de los subtipos inmunológicos en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.

		Subtipo inmunológico			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Común	895	84,8	84,8	84,8
	Pro-B	67	6,4	6,4	91,2
	Pre-B	93	8,8	8,8	100,0
	Total	1055	100,0	100,0	

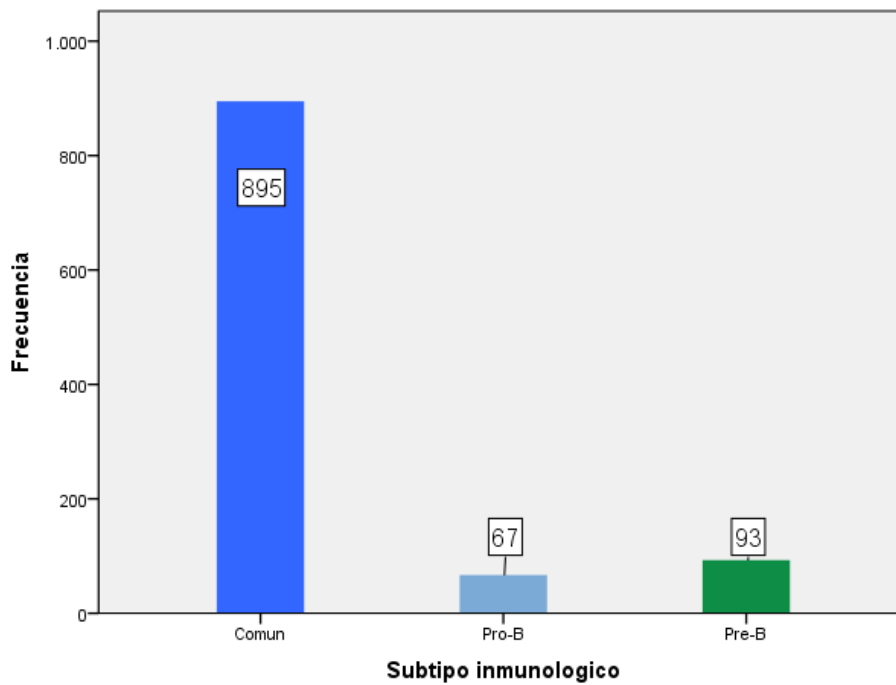


Figura 4: Frecuencia de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de acuerdo a su subtipo Inmunológico

4.5. Frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda

En la Figura 5 se puede observar que, del total de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, el 1.8% presentan la translocación t(1;19)(q23;p13.3).

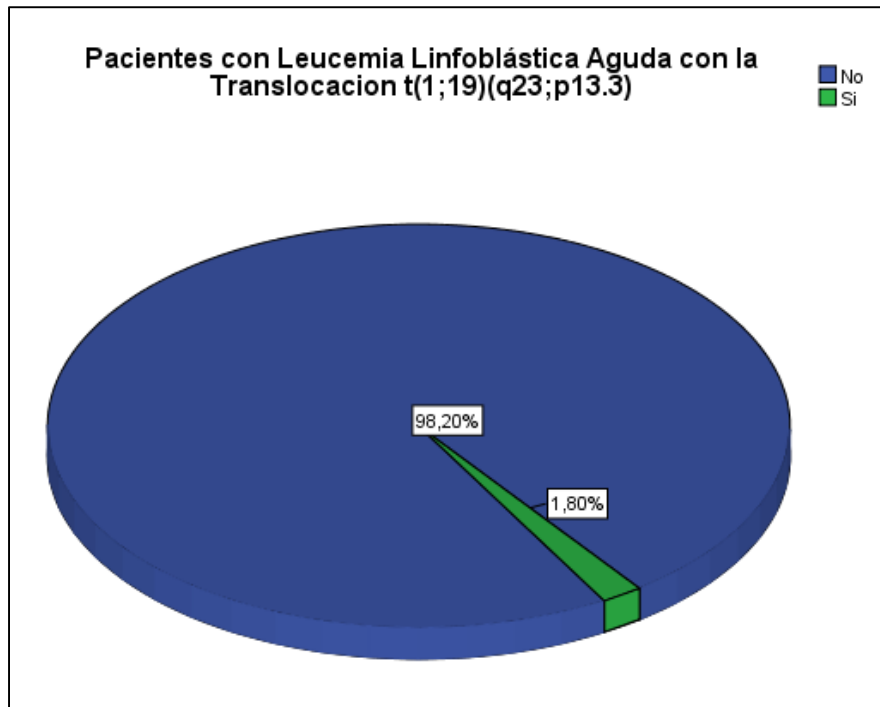


Figura 5. Frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda

4.6. Frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) según las edades

Del total de pacientes que presentan la translocación t(1;19)(q23;p13.3), un 52% estuvo en la edad comprendida de 0 a 10 años, mientras que la edad entre 31 y 35 años tuvo una incidencia de 0 casos (Figura 6).

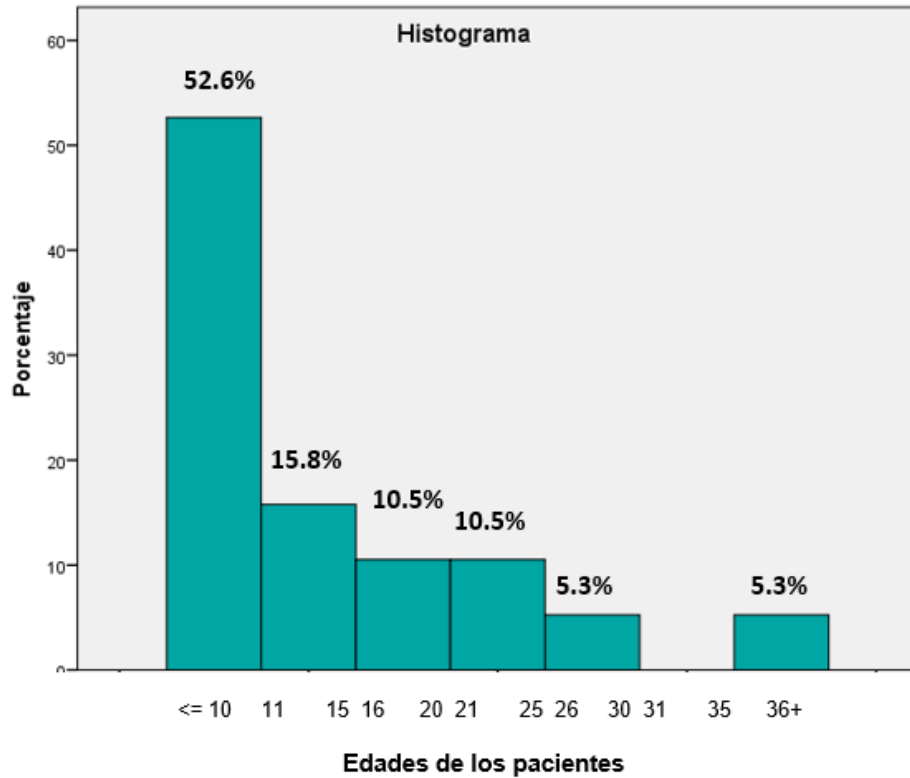


Figura 6. Incidencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) de acuerdo a la edad de los pacientes.

4.7. Frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) por subtipo inmunológico

La Figura 7 muestra que, del total de pacientes que presentan la translocación t(1;19)(q23;p13.3), un 57.89% presenta el subtipo inmunológico de Pre-B, mientras que el resto presenta el subtipo Común. Los pacientes con subtipo inmunológico Pro-B no presentaron la translocación t(1;19)(q23;p13.3).

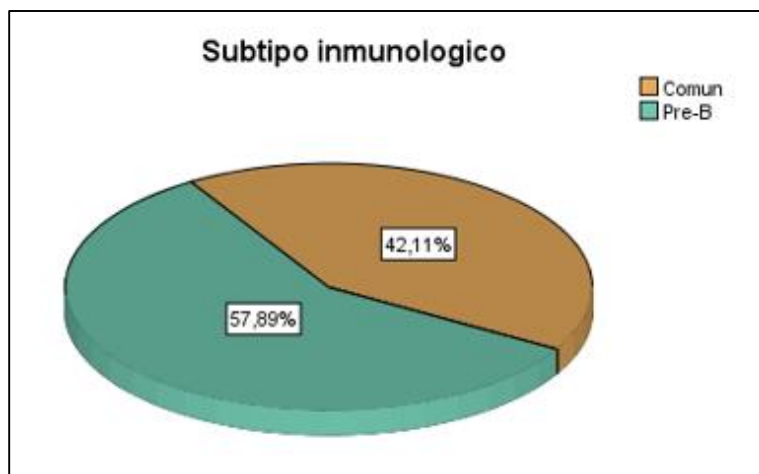


Figura 7. Frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) en diferentes subtipos inmunológicos.

4.8. Frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) en pacientes con subtipo inmunológico Común

En la Figura 8 se puede observar que, si se considera el total de pacientes que presentaron el subtipo inmunológico Común, el 0.89% de ellos presentaron a su vez la translocación t(1;19)(q23;p13.3).

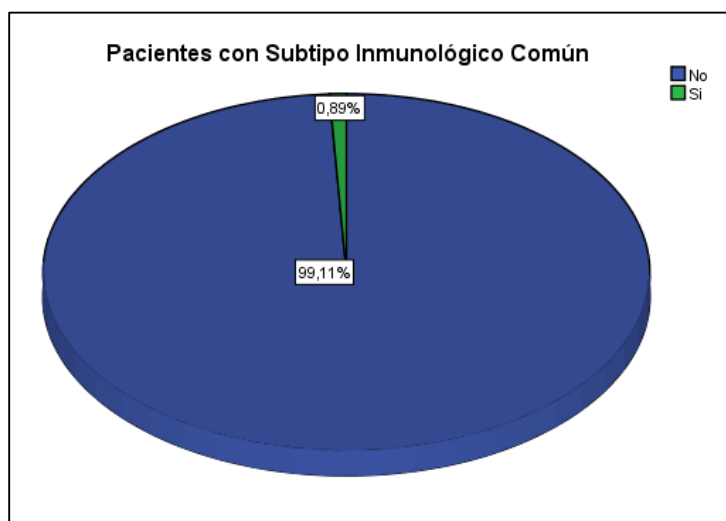


Figura 8. Frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) en pacientes con subtipo inmunológico Común

4.9. Frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) en pacientes con subtipo inmunológico Pre-B.

En la Figura 9 se muestra que, considerando el total de pacientes que presentaron el subtipo inmunológico Pre-B, el 11.83% presentaron la translocación t(1;19)(q23;p13.3).

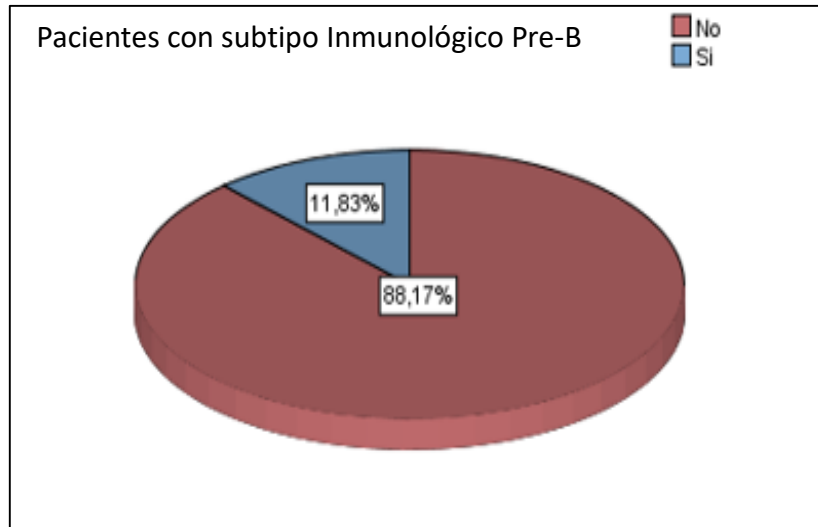


Figura 9. Frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) en pacientes con subtipo inmunológico de Pre-B

4.10. Frecuencia de Agentes mieloides en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda

En la Figura 10 se muestra la frecuencia de los principales agentes mieloides en la población estudiada, observándose mayor presencia de sólo cd13, cd15, así como cd13 y cd33 a la vez.

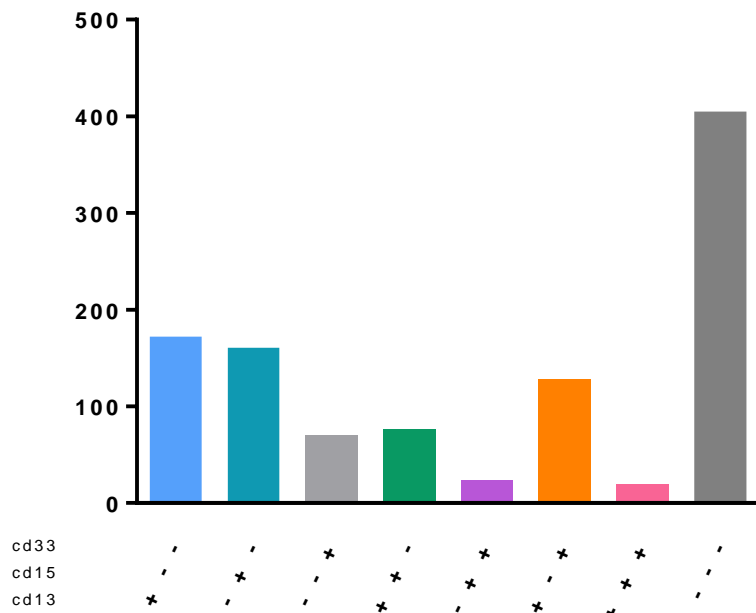


Figura 10. Frecuencia de los principales Agentes mieloides en la población de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda

5. DISCUSIÓN

5.1 Proporción de sexo y edad en los pacientes

En el presente estudio la proporción de hombres versus mujeres afectados con LLA fue de 1.17, una proporción cercana a trabajos reportados en 1982 por Brincker, quien reportó una proporción de 1.29, o por Gauld en 1953 quien calculó una proporción de 1.18 (Brincker, 1982; Gauld, 1953).

Los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran que la frecuencia de edades tiene un comportamiento casi bimodal, con mayor incidencia en edades tempranas y un ligero aumento a mayor edad (Figura 2), similar a lo mencionado por Goldman et al. (2013), siendo el rango de edad de 0 a 10 años el que presentó mayor incidencia de LLA (50%), corroborando así otros trabajos realizados previamente por Pui en 2008 (Pui et al., 2008)

5.2 Frecuencia del Sub tipo Inmunológico

El subtipo inmunológico dominante fue el subtipo *Común*, similar a lo presentado por Suárez (Suárez et al., 2002), con un 81,3% de los casos estudiados, pero que difiere a lo encontrado en 1999 por Campbell (Campbell et al., 1999), quien observó que el 68% de los casos estudiados presentaban el subtipo *Común*.

El subtipo pre-B (8,8%) es ligeramente superior al subtipo pro-B (6,4%), resultados que son respaldados por lo encontrado por Ludwig en 1994, quien comparó la incidencia de subgrupos inmunofenotípicos de niños y adultos con LLA,

encontrando también que el subtipo *pre-B* es superior al subtipo *pro-B* (Ludwig et al., 1994)

5.3 Frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3)

La translocación t(1:19)(q23;p13.3) estuvo presente en el 1.8% de todos los casos (Figura 5), difiriendo con lo encontrado por Raimondi en 1990, Hunger en 1996, Moorman en el 2010 y Uckun en 1998, quienes presentaron a la anomalía cromosómica en un 3-5% de todos los casos de LLA (Hunger, 1996; Moorman et al., 2010; Raimondi et al., 1990; Uckun et al., 1998), pero coincidiendo con lo reportado por Andersen en el 2011, que identificó 47 translocaciones, representando el 1.8% de un total de 2640 casos (Andersen et al., 2011).

Del total de casos que presentaron la translocación t(1:19)(q23;p13.3), el 68.4% fue encontrado en niños de 0 a 15 años (Figura 6), difiriendo con lo encontrado por Sharma en el 2001, quien señaló que el 80% de los casos que presentaron la t(1:19)(q23;p13.3) fueron niños (Sharma et al., 2001). El 1.5% del total de casos de adultos (16 a más años) presentaron la translocación t(1:19)(q23;p13.3), en comparación a lo encontrado por Garg en el 2009, quien señaló que un 2.9% de los adultos presentaban la translocación (Garg et al., 2009).

La translocación t(1:19)(q23;p13.3) fue encontrada tanto en el sub tipo inmunológico *Común* en un 42.11% y en el subtipo *pre-B* con un mayor porcentaje (57.89% del total de casos en los que se encontró la translocación, Figura 7). Esto difiere con lo encontrado por Felice en el 2011 (Felice et al., 2011), quien señaló que el 80% de los casos con la translocación t(1:19)(q23;p13.3) son del subtipo inmunológico *pre-B*, respaldando lo dicho por Carrol en 1984 al asociar la translocación al subtipo inmunológico *pre-B* (Carroll et al., 1984).

5.4 Frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) en pacientes con subtipo inmunológico Pre-B

Se observó que el 11.83% de los pacientes con un subtipo inmunológico pre-B, presentó la translocación t(1:19)(q23;p13.3), muy similar a lo reportado por Crist en 1990, quien observó, en un estudio de 285 pacientes con subtipo pre-B, que el 10% presentó la translocación t(1:19)(q23;p13.3) (Crist et al., 1990). Estos porcentajes difieren de otros estudios similares, donde el porcentaje de pacientes con subtipo pre B con la translocación t(1:19)(q23;p13.3) fue de un 24% y de un 23% (Carroll et al., 1984; Pui et al., 1986).

5.5 Frecuencia de marcadores Mieloides

En el presente estudio se observó que el 61.62% de los pacientes presentaba al menos un marcador mieloides (Figura 10). Esta frecuencia es superior a otros estudios de LLA, donde la frecuencia de marcadores mieloides encontrados fue aproximadamente del 40% de los pacientes estudiados (Ferrara et al., 1990; Preti et al., 1995).

Aunque la presencia de marcadores mieloides ha sido correlacionada con un peor pronóstico en estudios realizados por Sobol en 1987, Childs en 1989 y Guyotat en 1990 (Childs et al., 1989; Guyotat et al., 1990; Sobol et al., 1987), no se han encontrado diferencias significativas de pronóstico en los pacientes que expresan marcadores mieloides y los que no presentan estos marcadores, como lo indica Boldt en 1994, Fink en 1993 y Cantu-Rajnoldi en 1991 (Boldt et al., 1994; Cantu-Rajnoldi et al., 1991; Fink et al., 1993), por lo que no debe considerarse un factor de pronóstico adverso en los pacientes con LLA (Plensa et al., 2005) .

6. CONCLUSIONES

- La mayor cantidad de pacientes afectados por Leucemia Linfoblástica Aguda de células B fueron de género masculino (1.17 hombres: 1 mujeres), siendo el rango de edad predominante de 0 a 10 años de edad.
- La frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) del total de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de células B es del 1.8%.
- El 52% del total de pacientes que presentan la translocación t(1;19)(q23;p13.3) está en la edad comprendida de 0 a 10 años.
- Del total de pacientes que presentan la translocación t(1;19)(q23;p13.3) el 42.11% es el sub tipo inmunológico Común, mientras que el 57.89% es del sub tipo inmunológico Pre B.
- Los pacientes con el subtipo inmunológico Pro-B no presentan la translocación t(1;19)(q23;p13.3).
- El 11.83% de los pacientes con subtipo inmunológico Pre-B presentan la translocación t(1;19)(q23;p13.3).
- La presencia de agentes mieloides no presenta una diferencia significativa en el pronóstico con respecto a los pacientes que no presentan agentes mieloides.

7. RECOMENDACIONES

- A pesar de que la citogenética convencional es considerada como una técnica “gold standard” para el diagnóstico, se recomienda hacer uso de las técnicas moleculares como el RCP (Reacción en cadena de la polimerasa) a fin de lograr un diagnóstico más certero.
- Un diagnóstico oportuno ayudaría a una mayor supervivencia de los pacientes, por lo que la ejecución de campañas de prevención en todo el país es una necesidad imperativa.
- Continuar con este tipo de estudio epidemiológico en el país contribuirá al entendimiento de los factores de riesgo y progresión de la enfermedad

8. BIBLIOGRAFIA

- Andersen, M. K., Autio, K., Barbany, G., Borgström, G., Cavelier, L., Golovleva, I., ... Forestier, E. (2011). Paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with t(1;19)(q23;p13): Clinical and cytogenetic characteristics of 47 cases from the Nordic countries treated according to NOPHO protocols. *British Journal of Haematology*, 155(2), 235–243. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08824.x>
- Andersson, A. K., Ma, J., Wang, J., Chen, X., Rusch, M., Wu, G., ... Downing, J. R. (2011). Whole Genome Sequence Analysis of 22 MLL Rearranged Infant Acute Lymphoblastic Leukemias Reveals Remarkably Few Somatic Mutations: A Report From the St Jude Children's Research Hospital - Washington University Pediatric Cancer Genome Project. *Blood*, 118(21). Retrieved from <http://www.bloodjournal.org/content/118/21/69?sso-checked=true>
- Arrighi, F. E., & Hsu, T. C. (1971). Localization of heterochromatin in human chromosomes. *Cytogenetics*, 10(2), 81–86. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4106483>
- Attarbaschi, A., Mann, G., Panzer-Grümayer, R., Röttgers, S., Steiner, M., König, M., ... Haas, O. A. (2008). Minimal Residual Disease Values Discriminate Between Low and High Relapse Risk in Children With B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia and an Intrachromosomal Amplification of Chromosome 21: The Austrian and German Acute Lymphoblastic Leukemia Berlin-Frankfurt-Münster (ALL-BFM) Trials. *Journal of Clinical Oncology*, 26(18), 3046–3050. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.1117>
- Bain, G., Engel, I., Robanus Maandag, E. C., te Riele, H. P., Volland, J. R., Sharp, L. L., ... Murre, C. (1997). E2A deficiency leads to abnormalities in alphabeta T-cell development and to rapid development of T-cell lymphomas. *Molecular and Cellular Biology*, 17(8), 4782–4791. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9234734>

- Bardini, M., Spinelli, R., Bungaro, S., Mangano, E., Corral, L., Cifola, I., ...
Cazzaniga, G. (2010). DNA copy-number abnormalities do not occur in infant ALL with t(4;11)/MLL-AF4. *Leukemia*, 24(1), 169–176.
<https://doi.org/10.1038/leu.2009.203>
- Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M.-T., Flandrin, G., Galton, D. A. G., Gralnick, H. R., & Sultan, C. (1976). Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Cooperative Group. *British Journal of Haematology*, 33(4), 451–458. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x>
- Bohlander, S. K. (2005). ETV6: A versatile player in leukemogenesis. *Seminars in Cancer Biology*, 15(3), 162–174.
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2005.01.008>
- Boldt, D. H., Kopecky, K. J., Head, D., Gehly, G., Radich, J. P., & Appelbaum, F. R. (1994). Expression of myeloid antigens by blast cells in acute lymphoblastic leukemia of adults. The Southwest Oncology Group experience. *Leukemia*, 8(12), 2118–2126. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7807999>
- Boveri, T. (1914). Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. *Science*, 40(1041), 857–859. Retrieved from <http://science.sciencemag.org/content/40/1041/857>
- Brincker, H. (1982). Population-based age- and sex-specific incidence rates in the 4 main types of leukaemia. *Scandinavian Journal of Haematology*, 29(3), 241–249. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1982.tb00589.x>
- Burck, K. B., Liu, E. T., & Larrick, J. W. (1988). *Oncogenes : an Introduction to the Concept of Cancer Genes*. Springer New York. Retrieved from
https://books.google.com.pe/books?hl=es&lr=&id=sUUkBAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA1&dq=oncogenes+an+introduction+to+the+concept+of+cancer+genes&ots=mg0B1-8h4W&sig=OraQMEYxYQshO3kkkY2ovmH_CkA#v=onepage&q=oncogenes

an introduction to the concept of cancer genes&f=false

Campbell, M., Salgado, C., & Quintana, J. (1999). Mejoría en el pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda en niños de un país en desarrollo: Resultados del protocolo nacional chileno PINDA 87. Retrieved from http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41061999000500007

Cantu-Rajoldi, A., Putti, C., Saitta, M., Granchi, D., Foa, R., Schiro, R., ... et al. (1991). Co-expression of myeloid antigens in childhood acute lymphoblastic leukaemia: relationship with the stage of differentiation and clinical significance. *Br J Haematol*, 79(1), 40–43. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1911387

Carballo, M. A., & Mudry, M. (2006). Principios de Genética Toxicológica. Retrieved from <http://www.ubiobio.cl/miweb/webfile/media/77/POSTITULO EN CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS/Inestabilidad cromosómica.pdf>

Carrano, A. V. (1973). Chromosome aberrations and radiation-induced cell death: I. Transmission and survival parameters of aberrations. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 17(3), 341–353. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(73\)90006-7](https://doi.org/10.1016/0027-5107(73)90006-7)

Carroll, a J., Crist, W. M., Parmley, R. T., Roper, M., Cooper, M. D., & Finley, W. H. (1984). Pre-B cell leukemia associated with chromosome translocation 1;19. *Blood*, 63(3), 721–724. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6607758>

Carroll, A. J., Crist, W. M., Parmley, R. T., Roper, M., Cooper, M. D., & Finley, W. H. (1984). Pre-B cell leukemia associated with chromosome translocation 1;19. *Blood*, 63(3), 721–724. Retrieved from <http://www.bloodjournal.org/content/63/3/721.abstract>

Caspersson, T., Zech, L., & Johansson, C. (1970). Differential binding of alkylating

- fluorochromes in human chromosomes. *Experimental Cell Research*, 60(3), 315–319. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5422961>
- Caspersson, T., Zech, L., Modest, E. J., Foley, G. E., Wagh, U., & Simonsson, E. (1969). Chemical differentiation with fluorescent alkylating agents in *Vicia faba* metaphase chromosomes. *Experimental Cell Research*, 58(1), 128–140. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5404060>
- Castañeda-Huerta, E. (2009). Leucemia linfoblástica aguda. *Revista Médica MD*, 1(4). Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2009/md094c.pdf>
- Chessells, J. M., Harrison, C. J., Kempster, H., Webb, D. K. H., Wheatley, K., Hann, I. M., ... MRC Childhood Leukaemia working party. (2002). Clinical features, cytogenetics and outcome in acute lymphoblastic and myeloid leukaemia of infancy: report from the MRC Childhood Leukaemia working party. *Leukemia*, 16(5), 776–784. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402468>
- Chessells, J. M., Swansbury, G. J., Reeves, B., Bailey, C. C., & Richards, S. M. (1997). Cytogenetics and prognosis in childhood lymphoblastic leukaemia: results of MRC UKALL X. Medical Research Council Working Party in Childhood Leukaemia. *British Journal of Haematology*, 99(1), 93–100. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9359508>
- Childs, C. C., Hirsch-Ginsberg, C., Walters, R. S., Andersson, B. S., Reuben, J., Trujillo, J. M., ... Zipf, T. F. (1989). Myeloid surface antigen-positive acute lymphoblastic leukemia (My+ ALL): immunophenotypic, ultrastructural, cytogenetic, and molecular characteristics. *Leukemia*, 3(11), 777–783. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2811478>
- Crist, W., Boyett, J., Jackson, J., Vietti, T., Borowitz, M., Chauvenet, a, ... Head, D. (1989). Prognostic importance of the pre-B-cell immunophenotype and other presenting features in B-lineage childhood acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood*, 74(4), 1252–1259.

Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2669998>

Crist, W., Boyett, J., Roper, M., Pullen, J., Metzgar, R., Eys, J. Van, ... Cooper, M. (1984). Pre-B cell leukemia responds poorly to treatment: a Pediatric Oncology Group study. *Blood*, 63(2), 407–414.

Crist, W. M., Carroll, a J., Shuster, J. J., Behm, F. G., Whitehead, M., Vietti, T. J., ... Pullen, D. J. (1990). 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*, 76(1), 117–122. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2364165>

Daigle, S. R., Olhava, E. J., Therkelsen, C. A., Majer, C. R., Sneeringer, C. J., Song, J., ... Pollock, R. M. (2011). Selective Killing of Mixed Lineage Leukemia Cells by a Potent Small-Molecule DOT1L Inhibitor. *Cancer Cell*, 20(1), 53–65. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.06.009>

Denver Conference. (1960). A PROPOSED standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes. *Lancet (London, England)*, 1(7133), 1063–1065. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13857542>

Dutrillaux, B., & Lejeune, J. (1971). A new technic of analysis of the human karyotype. *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Seances de l'Academie Des Sciences. Serie D: Sciences Naturelles*, 272(20), 2638–2640. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4104656>

Duy, C., Hurtz, C., Shojaee, S., Cerchietti, L., Geng, H., Swaminathan, S., ... Müschen, M. (2011). BCL6 enables Ph+ acute lymphoblastic leukaemia cells to survive BCR–ABL1 kinase inhibition. *Nature*, 473(7347), 384–388. <https://doi.org/10.1038/nature09883>

Erson, A. E., & Petty, E. M. (2004). CHFR-associated early G2/M checkpoint defects in breast cancer cells. *Molecular Carcinogenesis*, 39(1), 26–33. <https://doi.org/10.1002/mc.10161>

- Felice, M. S., Gallego, M. S., Alonso, C. N., Alfaro, E. M., Gutter, M. R., Bernasconi, A. R., ... Rossi, J. G. (2011). Prognostic impact of t(1;19)/ TCF3-PBX1 in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of Berlin-Frankfurt-Münster-based protocols. *Leukemia & Lymphoma*, 52(7), 1215–1221. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.565436>
- Ferrara, F., De Rosa, C., Fasanaro, A., Mele, G., Finizio, O., Schiavone, E. M., ... Del Vecchio, L. (1990). Myeloid antigen expression in adult acute lymphoblastic leukemia: clinicohematological correlations and prognostic relevance. *Hematologic Pathology*, 4(2), 93–98. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2373674>
- Fink, F. M., Köller, U., Mayer, H., Haas, O. A., Grümayer-Panzer, E. R., Urban, C., ... Gatterer-Menz, I. (1993). Prognostic significance of myeloid-associated antigen expression on blast cells in children with acute lymphoblastic leukemia. The Austrian Pediatric Oncology Group. *Medical and Pediatric Oncology*, 21(5), 340–346. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8492748>
- First MIC Cooperative Study Group. (1986). Morphologic, immunologic, and cytogenetic (MIC) working classification of acute lymphoblastic leukemias. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 23(3), 189–197. [https://doi.org/10.1016/0165-4608\(86\)90178-0](https://doi.org/10.1016/0165-4608(86)90178-0)
- Franks, L. M. (Leonard M., & Teich, N. M. (Natalie M. . (1997). *Introduction to the cellular and molecular biology of cancer*. Oxford University Press. Retrieved from https://books.google.com.pe/books?hl=es&lr=&id=lvbEK52ZTxAC&oi=fnd&pg=PR15&dq=TEICh+NM&ots=BiN_5Y-WkK&sig=mdKYD4yqL1pVyH8krMEXewpUFao#v=onepage&q=TEIChNM&f=false
- Gardner, R. J. ., Sutherland, G. R., & Shaffer, L. G. (2011). *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling* (5th ed.). Oxford University Press.

<https://doi.org/10.1093/med/9780195375336.001.0001>

Garg, R., Kantarjian, H., Thomas, D., Faderl, S., Ravandi, F., Lovshe, D., ... O'Brien, S. (2009). Adults with acute lymphoblastic leukemia and translocation (1;19) abnormality have a favorable outcome with hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with methotrexate and high-dose cytarabine chemotherapy. *Cancer*, 115(10), 2147–2154. <https://doi.org/10.1002/cncr.24266>

Gauld, W. R. I. J. R. H. N. (1953). A SURVEY OF 647 CASES OF. *British Medical Journal*, 1(585–589).

Goldman, J. M., Wiernik, P., & Dutcher, J. (Eds.). (2013). *Neoplastic Diseases of the Blood* (Fifth). Retrieved from <http://www.springer.com/la/book/9781461437635>

Gómez-Valencia, L., Rivera-Angles, M. M., Morales-Hernández, A., & Briceño-González, M. de los R. (2011). *Síndrome de Down por trisomía 21 regular asociado a traslocación robertsoniana 13;14 de origen materno en el producto de un embarazo gemelar biamniótico*. *Boletín médico del Hospital Infantil de México* (Vol. 68). AMERBAC. Retrieved from http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462011000300008

Guyotat, D., Campos, L., Shi, Z. H., Charrin, C., Treille, D., Magaud, J. P., & Fiere, D. (1990). Myeloid surface antigen expression in adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 4(9), 664–666. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1697640>

Harewood, L., Robinson, H., Harris, R., Al-Obaidi, M. J., Jalali, G. R., Martineau, M., ... Harrison, C. J. (2003). Amplification of AML1 on a duplicated chromosome 21 in acute lymphoblastic leukemia: a study of 20 cases. *Leukemia*, 17(3), 547–553. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402849>

Harris, H., & Watkins, J. F. (1965). Hybrid Cells Derived from Mouse and Man :

Artificial Heterokaryons of Mammalian Cells from Different Species. *Nature*, 205(4972), 640–646. <https://doi.org/10.1038/205640a0>

- Harrison, C. J. (2009). Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 144(2), 147–156. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07417.x>
- Harrison, C. J., & Foroni, L. (2002). Cytogenetics and molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Reviews in Clinical and Experimental Hematology*, 6(2), 91-113; discussion 200-2. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196211>
- Harrison, C. J., Moorman, A. V., Broadfield, Z. J., Cheung, K. L., Harris, R. L., Reza Jalali, G., ... Childhood and Adult Leukaemia Working Parties. (2004). Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 125(5), 552–559. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.04948.x>
- Hernando Davalillo, C. (2005). *Caracterización de anomalías cromosómicas en diagnóstico prenatal y postnatal mediante técnicas de citogenética molecular*.
- Hiebert, S. W., Sun, W., Davis, J. N., Golub, T., Shurtleff, S., Buijs, A., ... Meyers, S. (1996). The t(12;21) translocation converts AML-1B from an activator to a repressor of transcription. *Molecular and Cellular Biology*, 16(4), 1349–1355. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8657108>
- Holmfeldt, L., Zhang, J., Ma, J., Devidas, M., Carroll, A. J., Heerema, N. A., ... Mullighan, C. (2010). Genome-Wide Analysis of Genetic Alterations In Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia Identifies a High Frequency of Mutations Targeting the IKAROS Gene Family and Ras Signaling. *Blood*, 116(21). Retrieved from <http://www.bloodjournal.org/content/116/21/411?sso-checked=true>
- Hunger, S. P. (1996). Chromosomal translocations involving the E2A gene in acute lymphoblastic leukemia: clinical features and molecular pathogenesis. *Blood*,

87(4), 1211–1224.

Hungerford, D. A. (1965). Leukocytes cultured from small inocula of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl. *Stain Technology*, 40(6), 333–338. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5866557>

Inukai, T., Kiyokawa, N., Campana, D., Coustan-Smith, E., Kikuchi, A., Kobayashi, M., ... Ohara, A. (2012). Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *British Journal of Haematology*, 156(3), 358–365. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08955.x>

Jo, S. Y., Granowicz, E. M., Maillard, I., Thomas, D., & Hess, J. L. (2011). Requirement for Dot1l in murine postnatal hematopoiesis and leukemogenesis by MLL translocation. *Blood*, 117(18), 4759–4768. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-327668>

Kaneko, Y., Rowley, J., & Variakojis, D. (1982). Correlation of karyotype with clinical features in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Research*, 42(7), 2918–2928. Retrieved from [pm:2606447%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2606447](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2606447)

Kasper, D. L., & Harrison, T. R. (2005). *Harrison principios de medicina interna*. McGraw-Hill Interamericana. Retrieved from <https://books.google.com.pe/books?id=ACLhpwAACAAJ&dq=Principios+de+medicina+interna.&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjbj-K48aTTAhXC1CYKHWOYDIkQ6AEIlzAA>

Kaushansky, K., & Williams, W. J. (William J. (2010). *Williams hematology*. McGraw-Hill Medical.

Kee, B. L., & Murre, C. (1998). Induction of early B cell factor (EBF) and multiple B lineage genes by the basic helix-loop-helix transcription factor E12. *The Journal of Experimental Medicine*, 188(4), 699–713.

<https://doi.org/10.1084/jem.188.4.699>

Krivtsov, A. V., Feng, Z., Lemieux, M. E., Faber, J., Vempati, S., Sinha, A. U., ...
Armstrong, S. A. (2008). H3K79 methylation profiles define murine and human
MLL-AF4 leukemias. *Cancer Cell*, *14*(5), 355–368.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.10.001>

Kvittingen, E. A., Rootwelt, H., Berger, R., & Brandtzaeg, P. (1994). Self-induced
correction of the genetic defect in tyrosinemia type I. *Journal of Clinical
Investigation*, *94*(4), 1657–1661. <https://doi.org/10.1172/JCI117509>

Laï, J. L., Fenaux, P., Estienne, M. H., Huart, J. J., Savary, J. B., Lepelley, P., ...
Deminatti, M. (1989). Translocation t (1; 19)(q23; p13) in acute lymphoblastic
leukemia: A report on six new cases and an unusual t (17; 19)(q11; q13), with
special reference to prognostic factors., *17*, 9–17.

Landegent, J. E. (1985). Chromosomal localization of a unique gene by non-
autoradiographic in situ hybridization | Learn Science at Scitable. *Nature*, *317*,
175–177. Retrieved from
[https://www.nature.com/scitable/content/Chromosomal-localization-of-a-
unique-gene-by-11466](https://www.nature.com/scitable/content/Chromosomal-localization-of-a-unique-gene-by-11466)

Lu, Q., & Kamps, M. P. (1997). Heterodimerization of Hox proteins with Pbx1 and
oncoprotein E2a-Pbx1 generates unique DNA-binding specificities at
nucleotides predicted to contact the N-terminal arm of the Hox
homeodomain – demonstration of Hox-dependent targeting of E2a-Pbx1 in
vivo. *Oncogene*, *14*(1), 75–83. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1200799>

Ludwig, W. D., Raghavachar, a, & Thiel, E. (1994). Immunophenotypic
classification of acute lymphoblastic leukaemia. *Baillière's Clinical
Haematology*, *7*(2), 235–262. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7803900>

Matsui, S., & Sasaki, M. (1973). Differential staining of nucleolus organisers in
mammalian chromosomes. *Nature*, *246*(5429), 148–150. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4128110>

Mellentin, J. D., Murre, C., Donlon, T. A., Mccaw, P. S., Smith, D., Carroll, A. J., ... Mcdonald, M. E. (1989). The Gene for Enhancer Binding Proteins E12 / E47 Lies at the t (1 ; 19) Breakpoint in Acute Leukemias. *American Association for the Advancement of Science*, 246, 379–382.

Melo, J. V. (1996). The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood*, 88(7), 2375–2384. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8839828>

Meraldi, P., Honda, R., & Nigg, E. A. (2004). Aurora kinases link chromosome segregation and cell division to cancer susceptibility. *Current Opinion in Genetics & Development*, 14(1), 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2003.11.006>

Michael, P. M., Levin, M. D., & Garson, O. M. (1984). Translocation 1;19--a new cytogenetic abnormality in acute lymphocytic leukemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 12(4), 333–341. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6589036>

Moorman, A. V., Ensor, H. M., Richards, S. M., Chilton, L., Schwab, C., Kinsey, S. E., ... Harrison, C. J. (2010). Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *The Lancet Oncology*, 11(5), 429–438. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70066-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70066-8)

Moorman, A. V., Harrison, C. J., Buck, G. A. N., Richards, S. M., Secker-Walker, L. M., Martineau, M., ... Adult Leukaemia Working Party, Medical Research Council/National Cancer Research Institute. (2007). Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*, 109(8), 3189–3197. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-051912>

- Moorman, A. V, Raimondi, S. C., Pui, C.-H., Baruchel, A., Biondi, A., Carroll, A. J., ... Ponte di Legno Working Group. (2005). No prognostic effect of additional chromosomal abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia and 11q23 abnormalities. *Leukemia*, 19(4), 557–563.
<https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403695>
- Mueller, R. F., Young, I. D., & Emery, A. E. H. (2001). *Emery's genética médica*. Marban Libros.
- Mullighan, C. G. (2012). Molecular genetics of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(10), 3407–3415.
<https://doi.org/10.1172/JCI61203.ETV6-RUNX1>
- Nachman, J. B., Heerema, N. A., Sather, H., Camitta, B., Forestier, E., Harrison, C. J., ... Janka-Schaub, G. E. (2007). Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 110(4), 1112–1115.
<https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-038299>
- Nourse, J., Mellentin, J. D., Galili, N., Wilkinson, J., Stanbridge, E., Smith, S. D., & Cleary, M. L. (1990). Chromosomal translocation t(1;19) results in synthesis of a homeobox fusion mRNA that codes for a potential chimeric transcription factor. *Cell*, 60(4), 535–545. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90657-Z](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90657-Z)
- Nowell, P. C., & Hungerford, D. A. (1960). Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *Journal of the National Cancer Institute*, 25, 85–109. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14427847>
- Okuda, T., van Deursen, J., Hiebert, S. W., Grosveld, G., & Downing, J. R. (1996). AML1, the target of multiple chromosomal translocations in human leukemia, is essential for normal fetal liver hematopoiesis. *Cell*, 84(2), 321–330.
Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8565077>
- Paz y Miño, C., & López Cortés, A. (2014). *Genética molecular y citogenética humana : Fundamentos, aplicaciones e investigaciones en el Ecuador*. Yachay. Retrieved from

https://books.google.com.pe/books/about/Genética_molecular_y_citogenética_huma.html?id=Od-fDAEACAAJ&redir_esc=y

- Plensa, E., Maria Ribera, J., Oriol, A., Bethencourt, C., Parody, R., Hernández Ribas, J. M., ... José Ortega, J. (2005). Prevalencia y significado pronóstico de los marcadores mieloides en adultos con leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo. *Medicina Clínica*, 125(7), 241–246.
<https://doi.org/10.1157/13078098>
- Preti, H. A., Huh, Y. O., O'Brien, S. M., Andreeff, M., Pierce, S. T., Keating, M., & Kantarjian, H. M. (1995). Myeloid markers in adult acute lymphocytic leukemia: Correlations with patient and disease characteristics and with prognosis. *Cancer*, 76(9), 1564–1570. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19951101\)76:9<1564::AID-CNCR2820760911>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19951101)76:9<1564::AID-CNCR2820760911>3.0.CO;2-1)
- Pui, C.-H., Behm, F. G., Raimondi, S. C., Dodge, R. K., George, S. L., Rivera, G. K., ... Williams, D. L. (1989). Secondary Acute Myeloid Leukemia in Children Treated for Acute Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 321(3), 136–142. <https://doi.org/10.1056/NEJM198907203210302>
- Pui, C.-H., Relling, M. V., & Downing, J. R. (2004). Acute lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 350(15), 1535–1548.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra023001>
- Pui, C.-H., Robison, L. L. L., & Look, A. T. (2008). Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 371(9617), 1030–1043. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60457-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60457-2)
- Pui, C. H., Kane, J. R., & Crist, W. M. (1995). Biology and treatment of infant leukemias. *Leukemia*, 9(5), 762–769. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7769837>
- Pui, C. H., Williams, D. L., Kalwinsky, D. K., Look, a T., Melvin, S. L., Dodge, R. K., ... Dahl, G. V. (1986). Cytogenetic features and serum lactic dehydrogenase level predict a poor treatment outcome for children with pre-B-

cell leukemia. *Blood*, 67(6), 1688–1692. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2939898>

Raimondi, S. C., Behm, F. G., Roberson, P. K., Williams, D. L., Pui, C., Crist, W. M., ... Rivera, G. K. (1990). Cytogenetics of Pre-B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia With Emphasis on Prognostic Implications of the t(1;19). *Journal of Clinical Oncology*, 8(8), 1380–1388.

Ribeiro, R. C., Abromowitch, M., Raimondi, S. C., Murphy, S. B., Behm, F., & Williams, D. L. (1987). Clinical and biologic hallmarks of the Philadelphia chromosome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 70(4), 948–953. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3307953>

Robinson, H. M., Harrison, C. J., Moorman, A. V., Chudoba, I., & Strefford, J. C. (2007). Intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21) may arise from a breakage–fusion–bridge cycle. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 46(4), 318–326. <https://doi.org/10.1002/gcc.20412>

Roumier, C., Fenaux, P., Lafage, M., Imbert, M., Eclache, V., & Preudhomme, C. (2003). New mechanisms of AML1 gene alteration in hematological malignancies. *Leukemia*, 17(1), 9–16. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402766>

Rowley, J., & Testa, J. (1982). Chromosome abnormalities in malignant hematologic diseases. *Advances in Cancer Research*, 36, 103–148.

Rudkin, G. T., & Stollar, B. D. (1977). High resolution detection of DNA–RNA hybrids in situ by indirect immunofluorescence. *Nature*, 265(5593), 472–473. <https://doi.org/10.1038/265472a0>

San Roman, C. (1992). *Alteraciones Cromosómicas en Leucemias Linfoblásticas Agudas*. Universidad Complutense de Madrid.

San Román, C. (1992). *Alteraciones cromosómicas en Leucemias Linfoblásticas Agudas*.

Sanyal, M., Tung, J. W., Karsunky, H., Zeng, H., Selleri, L., Weissman, I. L., ...

- Cleary, M. L. (2007). B-cell development fails in the absence of the Pbx1 proto-oncogene. *Blood*, *109*(10), 4191–4199. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-054213>
- Shaffer, L. G., McGowan-Jordan, J., & Schmid, M. (Eds.). (2013). *ISCN 2013: an international system for human cytogenetic nomenclature*. Karger. Retrieved from <http://www.karger.com/Book/Home/257302>
- Sharma, P., Watson, N., Sartor, M., McCowage, G., & Smith, A. (2001). Fifteen cases of t(1;19)(q23;p13.3) identified in an Australian series of 122 children and 80 adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, *124*(2), 132–136. [https://doi.org/10.1016/S0165-4608\(00\)00333-2](https://doi.org/10.1016/S0165-4608(00)00333-2)
- Shikano, T., Kaneko, Y., Takazawa, M., & Ueno, N. (1986). Balanced and unbalanced 1; 19 translocation-associated acute lymphoblastic leukemias, *61*, 303–308.
- Shurtleff, S. A., Buijs, A., Behm, F. G., Rubnitz, J. E., Raimondi, S. C., Hancock, M. L., ... Downing, J. R. (1995). TEL/AML1 fusion resulting from a cryptic t(12;21) is the most common genetic lesion in pediatric ALL and defines a subgroup of patients with an excellent prognosis. *Leukemia*, *9*(12), 1985–1989. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8609706>
- Sobol, R., Mick, R., Royston, I., Davey, F., Ellison, R., Newman, R., ... Bloomfield, C. D. (1987). Clinical importance of myeloid antigen expression in adult acute lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine*, *316*(18), 1111–1117. <https://doi.org/10.1056/NEJM198704303161802>
- Solari, A. J. (2004). *Genética humana: fundamentos y aplicaciones en medicina*. Editorial Médica Panamericana.
- Solomon, E., Borrow, J., & Goddard, A. D. (1991). Chromosome aberrations and cancer. *Science (New York, N. Y.)*, *254*(5035), 1153–1160. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1957167>

- Song, W.-J., Gilliland, D. G., Sullivan, M. G., Legare, R. D., Hutchings, S., Tan, X., ... Maris, J. M. (1999). Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. *Nature Genetics*, 23(2), 166–175. <https://doi.org/10.1038/13793>
- Suárez, V. M., Abraham, C. M., Jiménez, R. R., Segura, M. S., Ferrer, B. S., Ortiz, A. G., ... Ramírez, P. H. (2002). Inmunofenotipaje y supervivencia global de pacientes pediátricos con leucemias agudas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 18(1), 34–40.
- Tjio, J. H., & Levan, A. (1956). THE CHROMOSOME NUMBER OF MAN. *Hereditas*, 42(1–2), 1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.1956.tb03010.x>
- Torrano, V., Procter, J., Cardus, P., Greaves, M., & Ford, A. M. (2011). ETV6-RUNX1 promotes survival of early B lineage progenitor cells via a dysregulated erythropoietin receptor. *Blood*, 118(18), 4910–4918. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-354266>
- Uckun, B. F. M., Sensel, M. G., Sather, H. N., Gaynon, P. S., Arthur, D. C., Lange, B. J., ... Heerema, N. A. (1998). Clinical Significance of Translocation t (1 ; 19) in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in the Context of Contemporary Therapies : A Report From the Children ' s Cancer Group, 16(2), 527–535.
- Vagner-Capodano, A. M., Michel, G., Maraninchi, D., Tubiana, N., Gouzien, M., Perrimond, H., & Carcassonne, Y. (1988). Poor prognosis of acute lymphoblastic leukemia with translocation (1;19) in childhood: potential interest of allogeneic bone marrow transplantation. *Annales de Genetique*, 31(1), 53–56. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3281571>
- Van Etten, R. A. (2002). Studying the pathogenesis of BCR–ABL+ leukemia in mice. *Oncogene*, 21(56), 8643–8651. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206091>
- Vogler, L. B., Crist, W. M., Bockman, D. E., Pearl, E. R., Lawton, A. R., & Cooper, M. D. (1978). Pre-B-cell leukemia. A new phenotype of childhood lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 298(16), 872–878.

<https://doi.org/10.1056/NEJM197804202981603>

- Wang, L. C., Kuo, F., Fujiwara, Y., Gilliland, D. G., Golub, T. R., & Orkin, S. H. (1997). Yolk sac angiogenic defect and intra-embryonic apoptosis in mice lacking the Ets-related factor TEL. *The EMBO Journal*, *16*(14), 4374–4383. <https://doi.org/10.1093/emboj/16.14.4374>
- Williams, D. L., Thomas Look, A., Melvin, S. L., Roberson, P. K., Dahl, G., Flake, T., & Stass, S. (1984). New chromosomal translocations correlate with specific immunophenotypes of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cell*, *36*(1), 101–109. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(84\)90078-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(84)90078-3)
- Williams, D. L., Tsiatis, A., Brodeur, G. M., Look, A. T., Melvin, S. L., Bowman, W. P., ... Dahl, G. V. (1982). Prognostic importance of chromosome number in 136 untreated children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, *60*(4), 864–871. Retrieved from <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/60/4/864%5Cnhttp://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/60/4/864.full.pdf%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6956375>
- Yan, L., Ping, N., Zhu, M., Sun, A., Xue, Y., Ruan, C., ... Chen, S. (2012). Clinical, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular genetic features in 117 adult patients with mixed-phenotype acute leukemia defined by WHO-2008 classification. *Haematologica*, *97*(11), 1708–1712. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.064485>
- Yang-Feng, T. L., Francke, U., & Ullrich, A. (1985). Gene for human insulin receptor: localization to site on chromosome 19 involved in pre-B-cell leukemia. *Science (New York, N.Y.)*, *228*(4700), 728–731. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3873110>
- Yunis, J. J. (1976). High resolution of human chromosomes. *Science (New York, N.Y.)*, *191*(4233), 1268–1270. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1257746>

- Zhang, J., Ding, L., Holmfeldt, L., Wu, G., Heatley, S. L., Payne-Turner, D., ... Mullighan, C. G. (2012). The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*, *481*(7380), 157–163.
<https://doi.org/10.1038/nature10725>
- Zhuang, Y., Soriano, P., & Weintraub, H. (1994). The helix-loop-helix gene E2A is required for B cell formation. *Cell*, *79*(5), 875–884. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8001124>
- Ziemin-van der Poel, S., McCabe, N. R., Gill, H. J., Espinosa, R., Patel, Y., Harden, A., ... Rowley, J. D. (1991). Identification of a gene, MLL, that spans the breakpoint in 11q23 translocations associated with human leukemias. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *88*(23), 10735–10739. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1720549>

9. Anexos

Anexo 1: Ficha de recolección de datos

APELLIDOS								H.C	
NOMBRE (S)								DEPARTAMENTO	
SEXO		EDAD		LUGAR DE ORIGEN		DOMICILIO		FECHA ADMISION	
OCUPACION				TIEMPO DE SERVICIO		OTRAS OCUPACIONES		FECHA DECESO	
CITOGENETICA	FECHA DE INGRESO DE LA MUESTRA	CODIGO CITOGENETICO	CARIOTIPO			PCR	FECHA CONSULTA		DATO CLINICO