

**CARACTERIZACION DEL COMPORTAMIENTO HISTOPATOLOGICO Y
BIOGENETICO DE LAS NEOPLASIAS HEMATO - LINFOIDES EN UN CENTRO
DE HEMATO - ONCOLOGIA PEDIATRICA DE LA CIUDAD DE CARTAGENA
DURANTE EL PERIODO 2013 - 2015**

RINA PAOLA BARRIOS BARRETO

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE DIAGNÓSTICO
ESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.**

2015

**CARACTERIZACION DEL COMPORTAMIENTO HISTOPATOLOGICO Y
BIOGENETICO DE LAS NEOPLASIAS HEMATO - LINFOIDES EN UN CENTRO
DE HEMATO - ONCOLOGIA PEDIATRICA DE LA CIUDAD DE CARTAGENA
DURANTE EL PERIODO 2013 - 2015**

RINA PAOLA BARRIOS BARRETO

Patología

TUTORES

KATHERINE REDONDO DE ORO

Médico. Especialista en Patología. Docente Departamento de Diagnostico.
Sección de Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

CESAR REDONDO BERMUDEZ

Médico. Especialista en Patología. Docente Departamento de Diagnostico.
Sección de Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

ANGEL CASTRO

Médico. Especialista en Hematooncologia pediátrica.
Director Unidad de hematooncologia pediátrica Clínica Blas de Lezo. Cartagena.
Colombia.

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE DIAGNÓSTICO
ESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.**

2015

Nota de Aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

KATHERINE REDONDO DE ORO

Docente Departamento Diagnostico. Sección de Patología
Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena

Cartagena de Indias, 17 de Mayo del 2016

Doctor

ZENEN CARNOMA MESA

Jefe Departamento de Posgrado y Educación Continua

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L.C.

Cordial saludo.

La presente tiene como fin el dar a conocer la nota cuantitativa y cualitativa del proyecto de investigación a cargo de la estudiante de postgrado RINA PAOLA BARRIOS BARRETO, bajo mi asesoría; el trabajo se titula: **CARACTERIZACION DEL COMPORTAMIENTO HISTOPATOLOGICO Y BIOGENETICO DE LAS NEOPLASIAS HEMATO - LINFOIDES EN UN CENTRO DE HEMATO - ONCOLOGIA PEDIATRICA DE LA CIUDAD DE CARTAGENA DURANTE EL PERIODO 2013 - 2015**

Calificación cuantitativa: _____

Calificación cualitativa: _____

Atentamente,

KATHERINE REDONDO DE ORO

Docente Departamento Diagnostico. Sección de Patología

Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena

Cartagena de Indias, , 17 de Mayo del 2016

Doctor

ZENEN CARNOMA MESA

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L.C.

Cordial saludo.

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual del trabajo de investigación de nuestra autoría, el cual se titula: **CARACTERIZACION DEL COMPORTAMIENTO HISTOPATOLOGICO Y BIOGENETICO DE LAS NEOPLASIAS HEMATO - LINFOIDES EN UN CENTRO DE HEMATO - ONCOLOGIA PEDIATRICA DE LA CIUDAD DE CARTAGENA DURANTE EL PERIODO 2013 - 2015**, a la Universidad de Cartagena para la consulta y préstamo a la biblioteca únicamente con fines académicos y/o investigativos descartándose cualquier fin comercial, permitiendo de esta manera su acceso al público.

Hago énfasis en que conservaremos los derechos como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

RINA PAOLA BARRIOS BARRETO

Residente de patología III año

Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena

KATHERINE REDONDO DE ORO

Docente Departamento Diagnostico. Sección de Patología

Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena

CESAR REDONDO BERMUDEZ

Médico. Especialista en Patología. Docente Departamento de Diagnostico. Sección de Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena de Indias, 17 de Mayo del 2016

Doctor

ZENEN CARNOMA MESA

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L.C.

Cordial saludo,

Con el fin de optar por el título de Especialista en Patología, he presentado a la Universidad de Cartagena el trabajo de investigación titulado: **CARACTERIZACION DEL COMPORTAMIENTO HISTOPATOLOGICO Y BIOGENETICO DE LAS NEOPLASIAS HEMATO - LINFOIDES EN UN CENTRO DE HEMATO - ONCOLOGIA PEDIATRICA DE LA CIUDAD DE CARTAGENA DURANTE EL PERIODO 2013 - 2015**. Por medio de este escrito autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a la Universidad de Cartagena para situar en la biblioteca un ejemplar del trabajo de investigación, con el fin de que sea consultado por el público.

Igualmente autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a publicar en forma electrónica o divulgar por medio electrónico el texto del trabajo en formato PDF con el fin de que sea consultado por el público. Toda persona que consulte ya sea desde

la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuente, es decir título y autor del trabajo. Esta autorización no implica renuncia a facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La Universidad de Cartagena no será responsable de ninguna reclamación que pudiera surgir de terceros que reclamen autoría del trabajo que presento. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la Vicerrectoría Académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto de 2012.

Atentamente,

RINA PAOLA BARRIOS BARRETO

Residente de patología III año

Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena

KATHERINE REDONDO DE ORO

Docente Departamento Diagnostico. Sección de Patología

Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena

CESAR REDONDO BERMUDEZ

Médico. Especialista en Patología. Docente Departamento de Diagnostico.

Sección de Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena de Indias, 17 de Mayo del 2016

Doctor

ZENEN CARNOMA MESA

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L.C.

Cordial saludo,

Por medio de la presente, autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado:

**CARACTERIZACION DEL COMPORTAMIENTO HISTOPATOLOGICO Y
BIOGENETICO DE LAS NEOPLASIAS HEMATO - LINFOIDES EN UN CENTRO
DE HEMATO - ONCOLOGIA PEDIATRICA DE LA CIUDAD DE CARTAGENA
DURANTE EL PERIODO 2013 - 2015,** realizado por RINA PAOLA BARRIOS

BARRETO bajo la asesoría de la docente KATHERINE TATIANA REDONDO DE ORO, sea digitalizado y colocado en la web en formato PDF, para consulta de toda la comunidad científica. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la Vicerrectoría Académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto de 2012.

Atentamente,

RINA PAOLA BARRIOS BARRETO

Residente de patología III año

Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena

KATHERINE REDONDO DE ORO

Docente Departamento Diagnostico. Sección de Patología

Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena

CESAR REDONDO BERMUDEZ

Médico. Especialista en Patología. Docente Departamento de Diagnostico.

Sección de Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena de Indias, 17 de Mayo del 2016

Señores

REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS

Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

Estimados señores.

Es mi deseo que el informe final del trabajo de investigación titulado:
**CARACTERIZACION DEL COMPORTAMIENTO HISTOPATOLOGICO Y
BIOGENETICO DE LAS NEOPLASIAS HEMATO - LINFOIDES EN UN CENTRO
DE HEMATO - ONCOLOGIA PEDIATRICA DE LA CIUDAD DE CARTAGENA
DURANTE EL PERIODO 2013 - 2015** , que fue realizado en conjunto con mis
asesores y del cual los abajo firmantes somos autores:

Si _____ sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado
en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la
Facultad de Medicina de Universidad de Cartagena.

No _____ sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de Medicina de Universidad de Cartagena.

Atentamente,

RINA PAOLA BARRIOS BARRETO

Residente de patología III año

Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena

KATHERINE REDONDO DE ORO

Docente Departamento Diagnostico. Sección de Patología

Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena

CESAR REDONDO BERMUDEZ

Docente Departamento Diagnostico. Sección de Patología

Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena

ANGEL CASTRO

Médico. Especialista en Hematooncología pediátrica.

Director Unidad de hematooncología pediátrica Clínica Blas de Lezo. Cartagena. Colombia.

CONFLICTOS DE INTERES: Ninguno que declarar.

FINANCIACION: Recursos propios de los autores.

**CARACTERIZACION DEL COMPORTAMIENTO HISTOPATOLOGICO Y
BIOGENETICO DE LAS NEOPLASIAS HEMATO - LINFOIDES EN UN CENTRO
DE HEMATO - ONCOLOGIA PEDIATRICA DE LA CIUDAD DE CARTAGENA
DURANTE EL PERIODO 2013 - 2015**

**Characterization of the histopathological and biogenetic behavior of the
hemato -lymphoid neoplasms in a pediatric - oncology center in Cartagena
Colombia**

Barrios Barreto Rina Paola (1)

Redondo de Oro Katherine Tatiana (2)

Redondo Bermúdez Cesar (2)

Castro Angel (3)

(1) Médico. Estudiante de Postgrado. Patología. Facultad de Medicina.

Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

(2) Médico. Especialista en Patología. Docente Departamento de Diagnostico.

Sección de Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.
Colombia.

(3) Médico. Especialista en Oncohematología pediátrica. Director Unidad de

Atención Integral de Oncohematología pediátrica Clínica Blas de Lezo.
Cartagena. Colombia.

RESUMEN

Introducción: Las neoplasias hemato - linfoides se constituyen en la actualidad como la principal causa de muerte por cancer en la población pediátrica. La determinación del perfil biológico de este conjunto de neoplasia es un pilar fundamental en el manejo eficaz de este grupo de pacientes.

Objetivo: Determinar **el comportamiento histopatológico y biogenético de las neoplasias hemato - linfoides en un centro de hemato - oncología pediátrica de la ciudad de Cartagena durante el periodo 2013 – 2015.**

Métodos: Se llevó a cabo un estudio descriptivo de linealidad retrospectiva. Se llevó a cabo la revisión de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de neoplasia hemato - linfoide. Se recolectaron las siguientes variables: género, edad, perfil inmunofenotípico, perfil citogenético y perfil biológico, remisión, recidiva o muerte del paciente.

Resultados: La población de estudio estuvo conformada por 66 pacientes, 37 hombres (56,1%) y 29 mujeres (43,9%), con una edad media de $8,5 \pm 4,7$ años. La distribución del comportamiento biológico de las neoplasias hemato - linfoides fue la siguiente: Leucemia linfoblástica B sin otra especificación, 30 (45,5%); Leucemia linfoblástica B con hiperploidia, 2 (3,0%); Leucemia linfoblástica B con gen de fusión MLL / AFF1, 2 (3,0%); Leucemia linfoblástica B con gen de fusión TEL / AML, 2 (3,0%); Leucemia linfoblástica B con gen de fusión BCR / ABL, 1 (1,5%); Linfoma linfoblástico B sin otra especificación, 2 (3,0%); Leucemia linfoblástica T sin otra especificación, 4 (6,1%); Linfoma linfoblástico T sin otra especificación, 1 (1,5%); Linfoma linfoblástico T con hiperploidia, 1 (1,5%); Leucemia mieloide aguda sin otra

especificación, 8 (12,1%); Leucemia mieloide aguda con gen de fusión AML / ETO, 3 (4,5%); Leucemia mieloide aguda con hiperploidia, 1 (1,5%); Leucemia mieloide crónica con gen de fusión BCR / ABL, 3 (4,5%); Leucemia mieloide crónica con gen de fusión AML / ETO, 1 (1,5%); Linfoma de Burkitt, 3 (4,5%); Linfoma Hodgkin, 1 (1,5%) y Leucemia de células dendríticas, 1 (1,5%).

Discusión: Las neoplasias hematolinfoides son el tipo de cáncer más común en la población pediátrica, constituyendo el 25% de los nuevos diagnósticos. El 80% de los casos a nivel mundial corresponde a la Leucemia/Linfoma Linfoblástica B seguido de Leucemia Mieloide aguda con Maduración, lo cual fue evidenciado en el grupo de estudio.

Conclusiones: El comportamiento fenotípico de las neoplásicas hematolinfoides en la población pediátrica estudiada es concordante con los diversos reportes de la literatura científica; Se encontró variabilidad en relación al comportamiento biológico y clínico.

PALABRAS CLAVE

Neoplasia hemato - linfoide, Comportamiento biogenetico, Comportamiento histopatologico.

SUMMARY

Introduction: hematological – lymphoid malignancies constitute today as the leading cause of death from cancer in the pediatric population. The determination of the biological profile of this set of neoplasia is a fundamental pillar in the effective management of this patient group.

Objective: To determine the histopathological and biogenetic behavior of hematological malignancies - lymphoid a center of hemato - pediatric oncology city of Cartagena during the period 2013-2015.

Methods: A retrospective descriptive study was conducted linearly. He conducted the review of medical records of patients diagnosed with neoplasia hemato - lymphoid. gender, age, profile immunophenotypic, cytogenetic profile and biological profile, remission, relapse or death of the patient: The following variables were collected.

Results: The study population consisted of 66 patients, 37 men (56.1%) and 29 women (43.9%) with a mean age of 8.5 ± 4.7 years. The distribution of biological behavior of neoplasias hemato - lymphoid was: B lymphoblastic leukemia unspecified, 30 (45.5%); B lymphoblastic leukemia with hyperdiploidy, 2 (3.0%); B lymphoblastic leukemia gene MLL fusion / AFF1, 2 (3.0%); B lymphoblastic leukemia fusion gene TEL / AML, 2 (3.0%); B lymphoblastic leukemia fusion gene BCR / ABL, 1 (1.5%); B lymphoblastic lymphoma unspecified, 2 (3.0%); lymphoblastic leukemia T unspecified, 4 (6.1%); T lymphoblastic lymphoma unspecified, 1 (1.5%); T lymphoblastic lymphoma with hyperdiploidy, 1 (1.5%); Acute myeloid leukemia unspecified, 8 (12.1%); Acute myeloid leukemia fusion gene AML / ETO, 3 (4.5%);

Acute myeloid leukemia with hyperdiploidy, 1 (1.5%); Chronic myeloid leukemia fusion gene BCR / ABL, 3 (4.5%); Chronic myeloid leukemia fusion gene AML / ETO, 1 (1.5%); Burkitt, 3 (4.5%); Hodgkin lymphoma, 1 (1.5%) and dendritic cells Leukemia, 1 (1.5%).

Discussion: hematolymphoid tumors are the most common type of cancer in the pediatric population, constituting 25% of new diagnoses. 80% of cases worldwide corresponds to the leukemia / lymphoma lymphoblastic B followed by acute myeloid leukemia with maturation, which was evidenced in the study group.

Conclusions: The phenotypic behavior of neoplastic hematolymphoid in the pediatric population studied is consistent with the various reports of the scientific literature; variability was found in relation to biological and clinical behavior.

Keywords

Neoplasia hematolymphoid, histopathologic behavior, Biogenetic behavior.

INTRODUCCIÓN

El cáncer en la población pediátrica es un diagnóstico que impacta al paciente, a su familia e incluso a su entorno, aseveración justificada en las tasas de incidencia anual a nivel mundial, las cuales oscilan entre 106 a 203 casos por millón de personas (1). En el continente americano el 65% de los casos de cáncer infantil son reportados en América Latina y el Caribe, con un promedio de 17000 casos nuevos anualmente, registrándose cerca de 8000 muertes a causa de esta enfermedad (2). Según las cifras del Instituto Nacional de Salud Colombiano, hasta el año 2011 se registró un promedio anual de 1200 casos de cáncer infantil. Entre todas las neoplasias, las hemato - linfoides fueron las más frecuentemente diagnosticadas y, sin lugar a dudas, las responsables de un tercio de los fallecimientos en el año posterior a la realización del diagnóstico (3,4).

Se define neoplasia hemato - linfoide como aquella lesión tumoral derivada de la médula ósea, ganglio linfático y los elementos formes de la sangre, siendo las más frecuentes las leucemias. Los cuatro tipos principales de leucemia son: la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, la leucemia linfocítica crónica y la leucemia linfoblástica aguda (5). Estas constituyen un conjunto de neoplasias que resultan de la proliferación clonal de precursores mieloides o linfoides, y se caracterizan clínicamente por la infiltración aguda de la médula ósea que conlleva a un grado variable de pancitopenia, la cual es responsable de la muerte del paciente.

En Cartagena, hasta la semana epidemiológica 24 del año 2015, el Sistema de Vigilancia Epidemiológica reportó un ligero aumento en la incidencia de neoplasias

hemato – linfoides, alcanzado cifras de 48% de los casos registrados (6). Las anteriores cifras evidencian que la tasa de mortalidad infantil por cáncer pediátrico en la ciudad de Cartagena, y en específico por neoplasias hemato - linfoides es elevada. El desconocer del comportamiento biológico de este grupo de neoplasias puede responder al inicio tardío de un tratamiento médico eficaz en manos de profesionales especializados, condiciones que sin duda impactan negativamente en el pronóstico de los pacientes (7-9). El objetivo del presente estudio consiste en determinar, en forma retrospectiva, cual fue el comportamiento biológico y clínico de las neoplasias hemato - linfoides en un centro de atención de cáncer infantil de la ciudad de Cartagena durante el periodo 2013 - 2015.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio contó con el aval del comité de ética de la Clínica Blas De Lezo. Se ejecutó un estudio descriptivo de linealidad retrospectiva en el cual se llevó a cabo la revisión de las historias clínicas de aquellos pacientes en los cuales se realizó el diagnóstico de una neoplasia hemato - linfoide durante el periodo comprendido entre enero de 2013 y junio de 2015. Se incluyeron las historias clínicas de aquellos pacientes que contaban con un estudio anatomopatológico, a partir de una biopsia de médula ósea o un biopsia de un espécimen quirúrgico sólido, sugestivo de una neoplasia hemato - linfoide, y confirmado mediante estudios de inmunohistoquímica o citometría de flujo.

Determinadas las historias clínicas que contaban con el anterior criterio de inclusión se llevó a cabo la revisión con el objetivo de diligenciar las siguientes variables: año

de diagnóstico, edad del paciente, género del paciente, método de obtención del perfil inmunofenotípico (citometría de flujo o inmunohistoquímica), perfil inmunofenotípico (leucemia linfoblástica aguda de precursores B, leucemia linfoblástica aguda de precursores T, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica o linfomas), cariotipo de médula ósea con el fin de consignar alteraciones genéticas numéricas o estructurales, mutaciones genéticas puntuales obtenidas mediante hibridación fluorescente in situ FISH (gen de fusión TEL/AML1 t (12;21), gen de fusión BCR/ABL1 t (9;22), gen de fusión MLL/AFF1 t (4;11), gen de fusión AML/ETO t (8;21), PML/RARA t (15;17), inversión cromosómica 16 (inv16), hiperploidias mayores 50 cromosomas o hipoploidias menores a 44 cromosomas), morfología de la neoplasia y variables clínicas como remisión de la enfermedad, recidiva de la enfermedad o muerte.

Se hallaron las medidas de tendencia central con sus respectivas medidas de dispersión para resumir las variables de naturaleza cuantitativa, de acuerdo al cumplimiento o no de los criterios de normalidad. Se estructuraron tablas de frecuencia para resumir las variables de naturaleza cualitativa. Se realizaron pruebas de significación estadística para verificar la diferencia de proporciones en el contraste de variables cualitativas aplicando el modelo chi - cuadrado. Se consideraron estadísticamente significativos aquellos valores de p menores a 0.05. Para la realización del análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS 22.0.

RESULTADOS

La población de estudio estuvo conformada por 66 pacientes, 37 hombres (56,1%) y 29 mujeres (43,9%), con una edad media de $8,5 \pm 4,7$ años. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el género ($p=0,485$) y el grupo etario ($p=0,269$) de los pacientes y la frecuencia de los subtipos de neoplasias hemato - linfoides. La distribución de las neoplasias hemato - linfoides en relación al año de diagnóstico se muestra en la tabla 1.

El perfil inmunofenotípico se determinó mediante citometría de flujo en 59 pacientes (89,4%) y mediante inmunohistoquímica en 7 pacientes (10,6%). La distribución del inmunofenotipo de las neoplasias hematolinfoides fue la siguiente: leucemia linfocítica aguda de precursores B, 35 (53,1%) (Fenotipo pre B común, 31 (47,0%) y fenotipo pro B, 4 (6,1%)), leucemia mieloide aguda, 12 (18,1%) (Fenotipo con maduración, 7 (10,6%), fenotipo con diferenciación monocítica, 2 (3,0%), fenotipo con diferenciación promielocítica, 2 (3,0%) y fenotipo con diferenciación mielomonocítica, 1 (1,5%)), leucemia linfocítica aguda de precursores T, 4 (6,0%) (fenotipo pro T, 3 (4,5%) y fenotipo T común, 1 (1,5%)), leucemia mieloide crónica, 5 (7,6%), linfoma de Burkitt, 3 (4,5%), linfoma de precursores linfocíticos B, 3 (4,5%), linfoma de precursores linfocíticos T, 2 (3,0%), linfoma de Hodgkin, 1 (1,5%) y leucemia de células dendríticas plasmocitoides, 1 (1,5%). La distribución de los perfiles inmunofenotípicos se muestra en la tabla 2.

No se registró la realización de un cariotipo de médula ósea en 18 historias clínicas (27,2%), mientras que no se obtuvo crecimiento celular en el cultivo de 10 muestras tisulares (15,2%), por tal razón únicamente fue posible determinar puntualmente el

perfil citogenético en 38 pacientes (57,6%). La secuencia de inclusión de las historias clínicas en el estudio de acuerdo a la disponibilidad de las variables se muestra en la figura 1.

La distribución del resultado de los cariotipos de medula ósea fue la siguiente: población celular sin alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales, 22 (57,9%), población celular con alteraciones estructurales, 12 (31,6%) y población celular con alteraciones numéricas, 4 (10,5%). La distribución de las alteraciones cromosómicas de carácter numérico fue la siguiente: hiperploidia mayor a 50 cromosomas, 4 (100,0%). La distribución de las alteraciones cromosómicas de carácter estructural fue la siguiente: gen de fusión AML/ETO con rearrreglo t (8;21), 4 pacientes (33,3%), gen de fusión BCR/ABL1 con rearrreglo t (9;22), 4 pacientes (33,3%), gen de fusión MLL/AFF1 con rearrreglo t (4;11), 2 pacientes (16,6%) y gen de fusión TEL/AML1 con rearrreglo t (12;21), 2 pacientes (16,6%). El comportamiento biológico de las neoplasias hematolinfoides, basado en los perfiles inmunofenotípico y citogenético, incluyendo aquellos pacientes en cuya historia clínica no se registró la realización de un cariotipo de medula ósea o no fue determinado por la ausencia de crecimiento celular en cultivo se muestra en la tabla 3.

Se registró el desenlace clínico en 37 pacientes (56,1%), la distribución de los desenlaces clínicos fue la siguiente: remisión de la enfermedad, 19 pacientes (51,4%); muerte por causa de la enfermedad, 16 pacientes (43,2%) y recidiva de la enfermedad, 2 pacientes (5,4%).

DISCUSIÓN

El cáncer en niños y adolescente es infrecuente, representan entre el 0,5% al 4,6% de todos los cánceres. Las tasas globales de incidencia de cáncer infantil varían entre 50 y 200 por cada millón de niños en todo el mundo y más de 80% de estos son en países en vías de desarrollo (10,11). En América Latina y en Colombia, las leucemias son la primera causa de muerte en menores de 15 años, con predominio de la variante linfoide en la población masculina (12).

Las neoplasias hematolinfoides son el tipo de cáncer más común en la población pediátrica, constituyendo el 25% de los nuevos diagnósticos (13,14). El 80% de los casos corresponde a leucemia linfoblástica aguda con un estimado de 6.000 casos nuevos por año predominantemente en niños y una prevalencia con respecto al género Hombre: Mujer 1 : 3: 1 en pacientes en Estados Unidos, con una supervivencia global de aproximadamente el 90% (14,15, 16). El desarrollo de técnicas de biología molecular y citogenética, ha permitido identificar las alteraciones genéticas y la inmunotipificación de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), observando que el fenotipo más común es de precursores B(75-85%) con expresión de CD79a+, CD19+, HLA-DR+, CD10+, CD20+, Igcy-, IgS- (pre B común) (1). Se han caracterizado los reordenamientos cromosómicos que impactan en el pronóstico de los pacientes con LLA- B (Tabla 4) y que la subdividen en dos grandes grupos: LLA sin otra especificación y LLA con anomalías genéticas recurrente, de las cuales la más frecuente es la translocación (12;21) (p13;q22)TEL-AML1(25%) seguida de la hiperploidía y cuyo comportamiento biológico es de bajo riesgo. En nuestro grupo de estudio la Leucemia/Linfoma

linfoblástico de precursores B fue la más común (62.1%), con fenotipo pre B común (40,9 %) y solo el 12% de este grupo presentó anomalías genéticas recurrentes, siendo las alteraciones predominantes la hiperploidía (20%) y gen de fusión MLL / AFF1 con dos casos respectivamente (3%), seguida de la translocación (12;21) (p13;q22) TEL-AML (11, 17, 18, 19, 20) . De estas alteraciones detectadas el gen de fusión MLL/ AFF1 se encuentra en el 2% de los casos reportados en la literatura científica y cuyo pronóstico es de alto riesgo (11, 14), y en nuestro grupo de investigación se ubica en el primer lugar compartiendo con alteración genética de hiperploidía; lo cual indica que la frecuencia de presentación y comportamiento biológico difiere a lo evidenciado a nivel mundial, con tendencia a mayor agresividad.

Analizando la población estudiada la segunda patología en orden de frecuencia es la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) con el 12 % de los casos con edades comprendidas entre 3 y 13 años. Esta se diagnostica en niños muy pequeños y comprende casi el 25% de las leucemias en pediatría a nivel mundial (1,21), evidenciando en nuestro grupo de estudio valores por debajo de la prevalencia global (Figura 2).

Esta entidad en la población pediátrica tiene un perfil genómico y epigenética diferente a la LMA de adultos. LMA se pueden dividir en 2 categorías, LMA de novo la cual evoluciona sin exposición previa a citotóxico, mientras que LMA secundaria se desarrolla posterior al uso de terapia citotóxica o antecedentes de insuficiencia hematopoyética (Por ejemplo, síndrome mielodisplásico [MDS], insuficiencia de la médula), que conduce a la evolución la entidad (21). De igual forma se han

clasificado la LMA según las características morfológicas y determinación de alteraciones genéticas lo cual contribuye en el tratamiento, pronóstico y seguimiento de la enfermedad. La más ampliamente utilizada ha sido la del Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) y posteriormente en el año 2008 la Organización Mundial De La Salud modificó esta clasificación ampliando el espectro de categorías e incluyendo la clasificación FAB Tabla No 5 (1,22). Epidemiológicamente en reportes de casos se ha observado que la presentación fenotípica más frecuente en pediatría es la LMA con maduración (M2) constituyendo alrededor del 27% de todos los casos de LMA, seguido de LMA con diferenciación promielocítica (M3) y LMA Mielomonocítica (M4), guardando similitud con lo evidenciado en el presente estudio donde en primer lugar se ubicó LMA con maduración 7 casos (10,6%), Leucemia Promielocítica 2 casos (3,0%), LMA monocítica 2 casos (3,0%), LMA Mielomonocítica 1 caso (1,5 %). En la actualidad debido el uso de Ácido Transretinoico para el manejo de la Leucemia Promielocítica Aguda su pronóstico es mejor en comparación las demás subgrupos fenotípicos. Con respecto a las alteraciones citogenéticas difieren en proporción a los pacientes adultos (Figura 3) (21). Solo el 20% de los casos no presenta alteraciones cromosómicas. El gen de fusión AML1 / ETO [translocación (8; 21)] se encuentra en 15% de pacientes con LMA, lo cual es un factor pronóstico favorable de supervivencia a largo plazo, siendo esta la principal alteración genética caracterizada en nuestro estudio con 3 casos (4,5 %). En contraste, el cromosoma 9; 11 translocación asociada con los subtipos monocíticas indica un mal pronóstico (1,21,23, 24).

En orden de frecuencia la tercera entidad caracterizada es la Leucemia/Linfoma Linfoblástica T (LLA-T), el cual representó el 6% de todos los casos en un rango de edad variable entre 7-16 años con expresión fenotípica más predominantemente pro T y T común. Comparando estas cifras con las estadísticas globales se encuentra por debajo de las estimaciones mundiales, pues LLA- T constituye aproximadamente entre el 12 al 15% de todas las LLA, predominantemente en adolescentes (1,25,26).

Evaluando los resultados se encontraron 5 casos de Leucemia mieloide crónica (7,6 %), 3 casos de Linfoma de Burkitt (4,5 %), 1 caso de Linfoma de Hodgkin (1,5%) y 1 caso de Leucemia de células dendríticas (1,5 %), lo cual se correlaciona con los datos estadísticos a nivel mundial (1).

Con relación a desenlace clínico los niveles de mortalidad de los 37 pacientes a quienes se registraron esta variable es elevada (43,2% de muertes por causa de la enfermedad) en comparación a lo evidenciado en países desarrollados como Estados Unidos donde la razón incidencia/mortalidad es de 5,1 lo que indica una alta mortalidad en nuestro país. Esto puede ser explicado por la presentación tardía y la falta de diagnóstico, las altas tasas de abandono a tratamiento, elevada prevalencia de desnutrición y otras comorbilidades, y el acceso limitado a las terapias curativas (12,27,28).

CONCLUSIÓN

En conclusión la presentación fenotípica de las neoplásicas hematolinfoides en la población pediátrica estudiada son concordantes con los diversos reportes de la literatura científica evidenciando el predominio de Leucemia Linfoblástica Aguda de fenotipo B, seguido de Leucemia Mieloide Aguda con Maduración. Con respecto al comportamiento biológico las alteraciones genéticas observadas mostraron variabilidad en comparación con las estadísticas globales con tendencia a la presencia de mutaciones genéticas que le confieren peor pronóstico.

Finalmente con la información obtenida en relación al comportamiento clínico el cual reflejó tasas de supervivencia bajas, contribuya al análisis de las políticas de salud pública con el fin de implementar estrategias en el mejoramiento de cobertura y diagnóstico oportuno de población pediátrica que padezcan patologías hematolinfoides.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics. CA: Cancer J Clin. 2014;64(2):83-103.
2. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, St Louis J, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. Lancet Oncol. 2013;14(5):391-436.
3. González M. Protocolo de vigilancia en salud pública: Cáncer infantil. Instituto Nacional De Salud.2014:2-8.
4. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? Blood. 2012;120(6):1165-74.
5. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood. 2011;117(19):5019-52.
6. Morales L. Comportamiento de cancer infantil (ci) a semana 24 año 2015, siviigila cartagena, Siviigila Cartagena 2015.
7. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, et al. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(5):551-65.
8. Redaelli A, Laskin BL, Stephens J, Botteman M, Pashos C. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia. European Journal of Cancer Care. 2005;14:53-62.

9. Coustan-Smith E, Sancho J, Behm FG, Hancock ML, Razzouk BL, Ribiero RC, et al. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2002;100(1):52-8.
10. Kupfer G. Childhood Cancer Epidemiology: Overview, Tools of Study, Cancer Incidence. MedScape REFERENCE. [Base De datos en Internet]. [Actualizado: Sep 24, 2015; Citado Mayo 2016]. Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/989841overview#>.
11. Kumara D, Panigrahi M. K., Saikia K. K , Kapoora G, and Mehta A. Molecular Analysis of Childhood B Acute Lymphoblastic Leukemia: Identification and Prognosis of Rare Breakpoints. *Molecular Biology*. 2015; 49(6): 843–847.
12. Vera A, Pardo C, Duarte M, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomedica*. 2012; 32 (3).
13. Braoudaki M, Tzortzidou-Stathopoulou F. Clinical Cytogenetics in Pediatric Acute Leukemia: An Update. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2012; 12 (4): 230-7.
14. Ching-Hon P. Recent Research Advances in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Formos Med Assoc* 2010;109(11):777–787.
15. Inaba H, Greaves M, Mullighan C. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013; 381: 1943–55.

16. S. Cortelazzo et al. Lymphoblastic lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2011; 79: 330–343.
17. *Lustosa D, Valdeci F, Cavalcante F, De Oliveira M.* Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015;37(4):223–229.
18. Ibagya A, Silvab D, Seibenc J, Winneshofferd A, Costad T, Dacoregiod J, Costad I, Et al. Acute lymphoblastic leukemia in infants: 20 years of experience. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89(1):64–69.
19. Dorantes E, Zapata M, Miranda L, Medina A, Reyes A, Peña H, et al. Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(3):190-196.
20. Ghazavi F, Lammens T, Van Roy N, Poppe B, Speleman F, Benoit Y et al. Molecular basis and clinical significance of genetic aberrations in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Experimental Hematology* 2015;43:640–653.
21. Tarlock, K, Meshinchi S. Pediatric Acute Myeloid Leukemia Biology and Therapeutic Implications of Genomic Variants. *Pediatr Clin N Am.* 2015; 62: 75–93.
22. Seiter K. Acute Myeloid Leukemia Staging. *MedScape New and Perspective.* [Base De datos en Internet]. [Actualizado: Julio 24, 2013; Citado Mayo 2016].
23. Rooij J, Zwaan C, Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. *J Clin Med.* 2015; 4(1): 127–149.

- 24.** Hossain J, Xie L, Caywood E .Prognostic factors of childhood and adolescent acute myeloid leukemia (AML) survival: Evidence from four decades of US population data. *Cancer Epidemiology*. 2015; 39: 720–726.
- 25.** Czuchlewski D, Foucar K. Early T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Surgical Pathology* .2013; 6: 661–676.
- 26.** Bhaker P, et al. Precursor T-lymphoblastic lymphoma: Speedy diagnosis in FNA and effusion cytology by morphology, immunochemistry, and flow cytometry. *Cancer Cytopathology*. 2015; 123(9) : 557–565.
- 27.** Magrath I, Epelman S. Cancer in Adolescents and Young Adults in Countries with Limited Resources. *Curr Oncol Rep*.2013. 15:332–346.
- 28.** Santana S, Manoella L, Do Nascimento J, Ferreira C, Dantas A, Cristiano A, Alves O, et al. Secular trends and predictors of mortality in acute lymphoblastic leukemia for children of low socioeconomic level in Northeast Brazi. *Leukemia Research* .2015; 39: 1060–1065.

Figura 1. Secuencia de inclusión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de neoplasia hemato - linfoide de acuerdo a la disponibilidad de las variables en estudio.

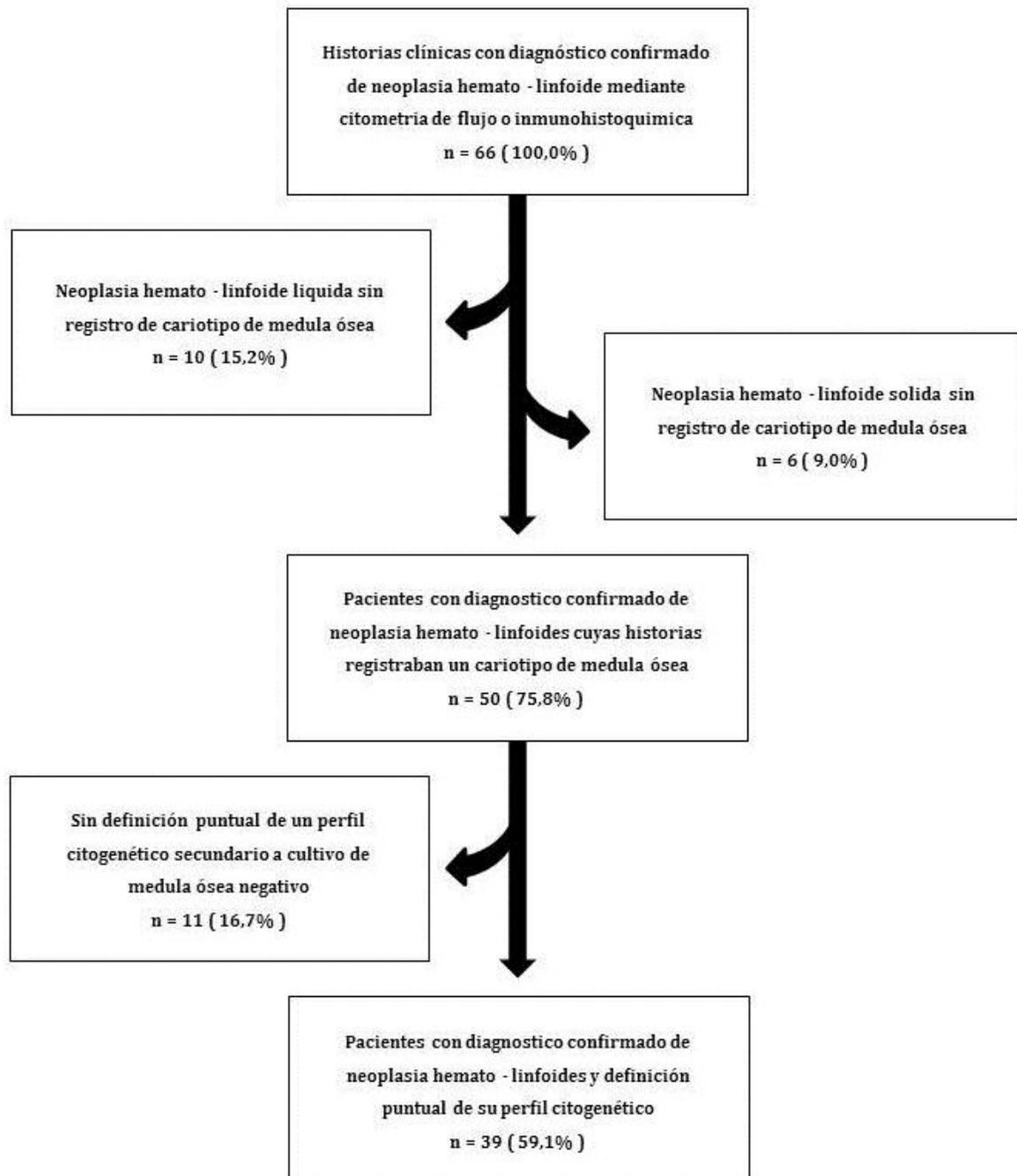


Tabla 1. Distribución de nuevos casos confirmados de neoplasia hemato - linfoide en relación al año de diagnóstico.

Año de diagnostico	Frecuencia	Porcentaje (%)
Enero 2013 - Diciembre 2013	8	12,1
Enero 2014 - Diciembre 2014	43	65,2
Enero 2015 - Junio 2015	15	22,7
Total	66	100,0

Tabla 2. Distribución del perfil inmunofenotípico de las neoplasias hemato - linfoides obtenidos a partir de Citometría de flujo o Inmunohistoquímica durante el periodo de estudio.

Perfil inmunofenotípico	n (%)
Leucemia linfocítica aguda de precursores B	35 (53,1)
Fenotipo pre B común	31 (47,0)
Fenotipo pro B	4 (6,1)
Leucemia mieloide aguda	12 (18,1)
Fenotipo con maduración	7 (10,6)
Fenotipo con diferenciación monocítica	2 (3,0)
Fenotipo con diferenciación promielocítica	2 (3,0)
Fenotipo con diferenciación mielomonocítica	1 (1,5)
Leucemia linfocítica aguda de precursores T	4 (6,0)
Fenotipo T común	1 (1,5)
Fenotipo pro T	3 (4,5)
Leucemia mieloide crónica	5 (7,6)
Linfoma de precursores B	3 (4,5)
Linfoma de Burkitt	3 (4,5)
Linfoma de precursores T	2 (3,0)
Linfoma de Hodgkin	1 (1,5)
Leucemia de células dendríticas	1 (1,5)
Total	66 (100,0)

Tabla 3. Distribución del comportamiento biológico de las neoplasias hemato -
linfoides en la población de estudio.

Comportamiento biológico	n (%)
Leucemia linfoide aguda de precursores B	35 (53,1)
Fenotipo pre B común sin otra especificación	27 (40,9)
Fenotipo pre B común con hiperploidia	2 (3,0)
Fenotipo pre B común con gen de fusión BCR / ABL	1 (1,5)
Fenotipo pre B común con gen de fusión TEL / AML	1 (1,5)
Fenotipo pro B sin otra especificación	2 (3,0)
Fenotipo pro B con gen de fusión MLL / AFF1	2 (3,0)
Linfoma linfoblastico B sin otra especificación	3 (4,5)
Leucemia linfoide aguda de precursores T	4 (6,0)
Fenotipo T común sin otra especificación	1 (1,5)
Fenotipo pro T sin otra especificación	3 (4,5)
Linfoma linfoblastico T sin otra especificación	1 (1,5)
Linfoma linfoblastico T con hiperploidia	1 (1,5)
Leucemia mieloide aguda sin otra especificación	8 (12,1)
Leucemia mieloide aguda con gen de fusión AML 1 / ETO	3 (4,5)
Leucemia mieloide aguda con hiperploidia	1 (1,5)
Leucemia mieloide crónica	5 (7,6)
Linfoma de Burkitt	3 (4,5)
Linfoma Hodgkin	1 (1,5)
Leucemia de células dendríticas plasmocitoides	1 (1,5)
Total	66 (100,0)

Tabla 4. Subtipos moleculares / citogenéticos de la Leucemia Linfoblástica B.
 Tomada de: Hematopathology, Volumen in Foundations in Diagnostic Pathology
 Series, Second Edition.

Anormalidad cromosómica	Gen de fusión	Frecuencia	Riesgo
Hiperploidia > 50 (Rango 51-68 cromosomas)	No conocida	25 - 30%	Bajo riesgo
t (12;21) (p13;q22)	TEL-AML1	20%	Bajo riesgo
t (1;19) (p23;q13)	E2A-PBX1	5%	No determinado
t (9;22) (q34;q11.2)	BCR-ABL1	4%	Alto riesgo
t (v;11q23)	MLL gene	2%	Alto riesgo
Hipoploidia < 46	No conocida	4%	Alto riesgo
t (5;14) (q31;q32)	IL3-IGH	1%	No determinado

Tabla 5. Clasificación de Leucemias Mieloides Agudas.

Clasificación de Organización Mundial de la Salud (WHO 2008)	La clasificación FAB (French-American-British: franco-anglo-estadounidense)
<p>LAM con anomalías genéticas recurrentes:</p> <p>LMA con t(8;21)(q22;q22); (RUNX1-RUNX1T1)</p> <p>LMA con inv(16)(p13.1q22) o t((16;16)(p13.1;q22); (CBFB-MYH11)</p> <p>APL con t(15;17)(q24;q21); (PML-RARA)</p> <p>LMA con t(9;11)(p22;q23); (MLLT3-MLL)</p> <p>LMA con t(6;9)(p23;q34); (DEK-NUP214)</p> <p>LMA con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); (RPN1-EVI1)</p> <p>AML (Megacarioblastica) con t(1;22)(p13;q13); (RBM15-MKL1)</p> <p>Provisional: AML con mutación NPM1</p> <p>Provisional: AML con mutación CEBPA</p>	<p>LAM0 (mínimamente diferenciada).</p>
<p>LAM con cambios Mielodisplasicos.</p>	<p>LAM1 (mieloblástica sin maduración).</p>
<p>LAM relacionadas con tratamientos previos (agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II).</p>	<p>LAM2 (mieloblástica con maduración).</p>
<p>LMA, sin otra especificación</p> <ul style="list-style-type: none"> -LMA con mínima diferenciación. -LMA sin maduración -LMA con maduración. -Leucemia mielomonocítica aguda. -Leucemia Monocítica/Monoblastica aguda -Leucemia eritroides aguda. *Leucemia eritroide pura. *Eritroleucemia. * Mielo/Eritroide. 	<p>LAM3 (Leucemia promielocítica aguda)</p>

<p>-Leucemia Megacarioblastica aguda.</p> <p>-Leucemia basofilica aguda.</p> <p>-Panmielosis aguda y mielofibrosis.</p>	
<p>Sarcoma mieloide.</p>	<p>LAM4 (mielomonocítica).</p>
<p>Proliferaciones mieloides en relación con el síndrome de Down.</p>	<p>LAM5 (monocítica).</p>
<p>Neoplasias de células blásticas dendríticas plasmocitoides.</p>	<p>LAM6 (eritroide).</p>
	<p>LAM7 (megacarioblástica).</p>

Figura 2. Incidência de Leucemia Mieloide Aguda por grupo etário.
Tomado de: Pediatric Acute Myeloid Leukemia Biology and Therapeutic Implications of Genomic Variants. *Pediatr Clin N Am.* 2015.

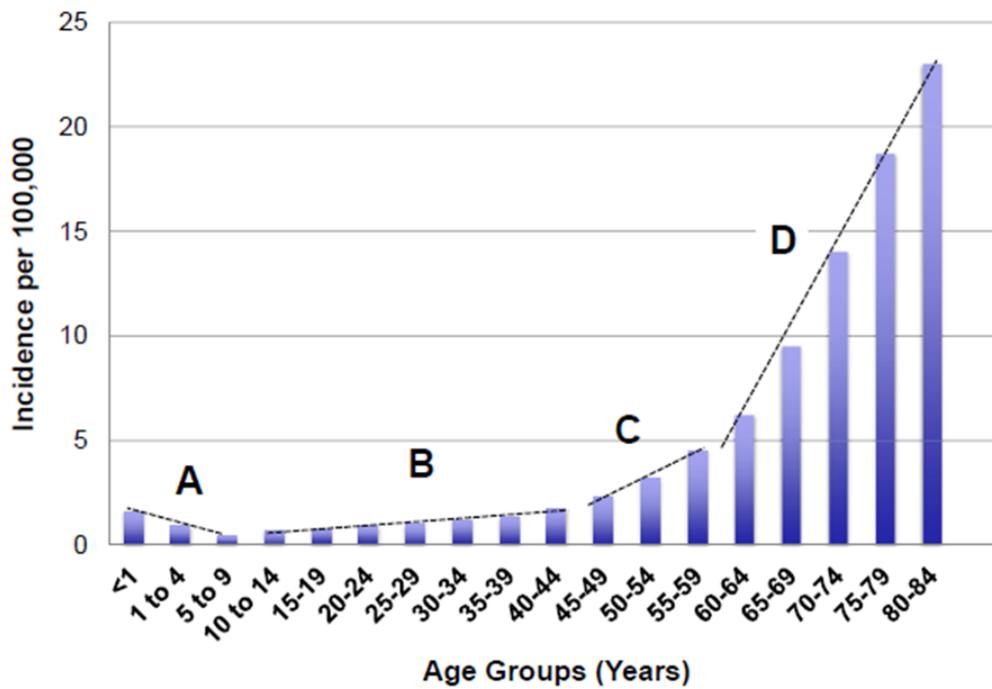


Figura 3. Diferencias en cariotipo en Leucemia Mieloide Aguda en niños vs Adultos. Tomado de: Pediatric Acute Myeloid Leukemia Biology and Therapeutic Implications of Genomic Variants. *Pediatr Clin N Am.* 2015.

