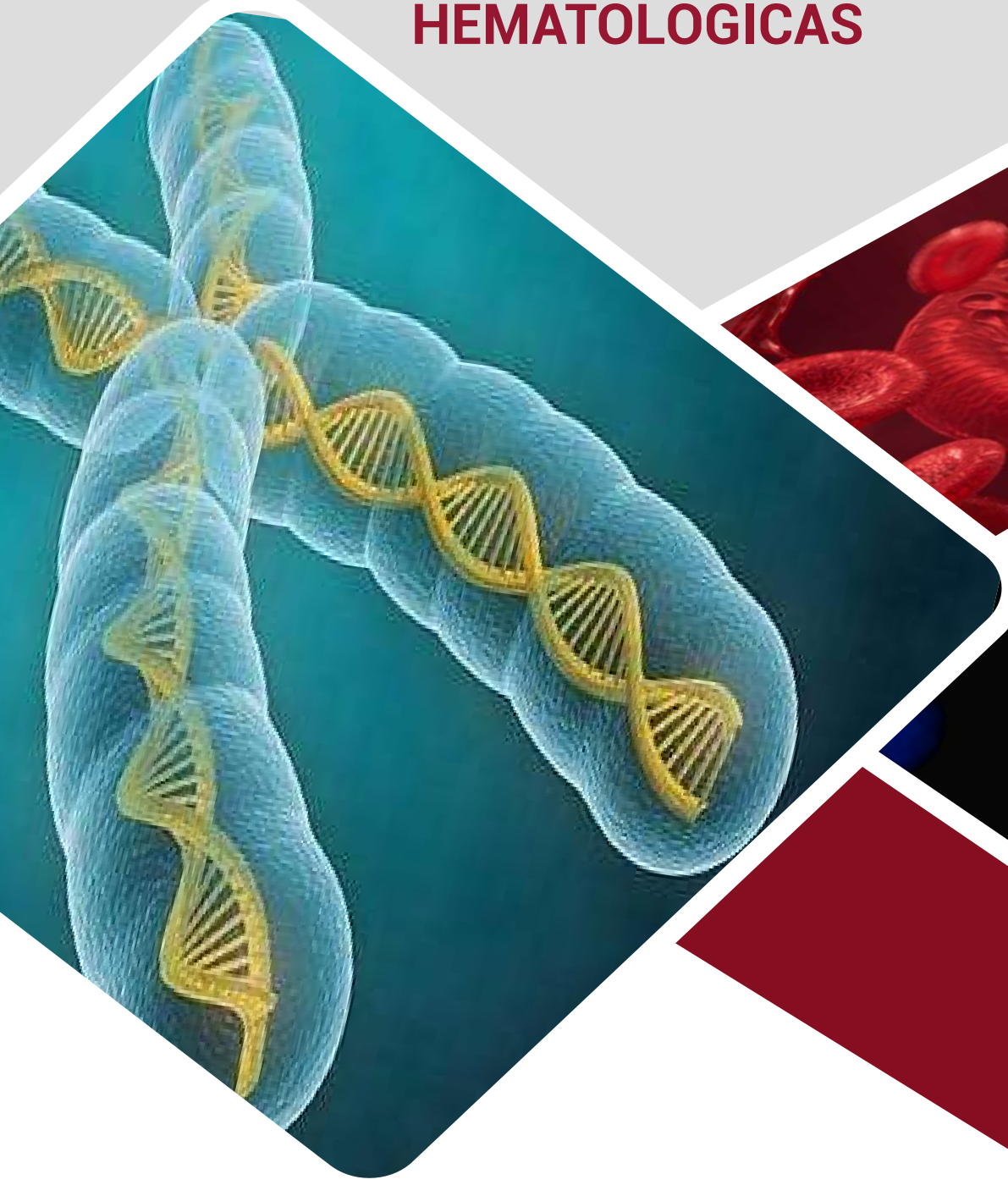
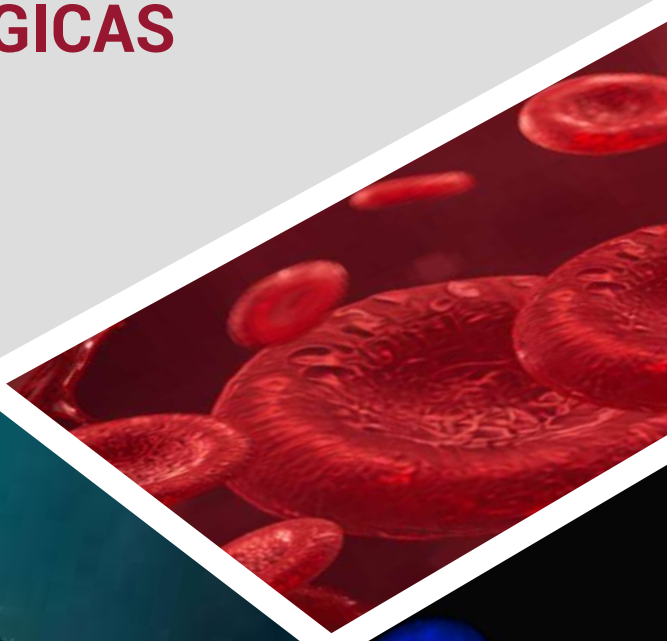
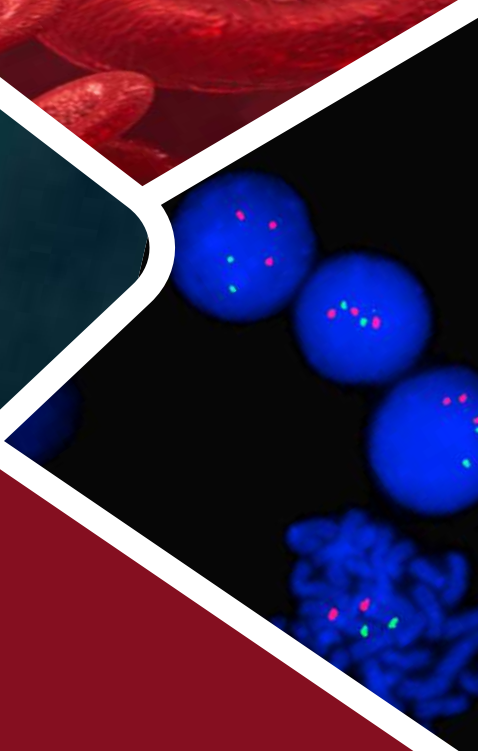
HEMATOLOGIA

NÚMERO EXTRAORDINARIO

# RECOMENDACIONES PARA ESTUDIOS CITOGENÓMICOS EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS







GENÉTICA EN RED

Sociedad Argentina de Hematología

Volumen 30
Número Extraordinario
Septiembre 2026

# HEMATOLOGÍA

**ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA**

**Esta revista se encuentra indizada en:** SCIELO, NÚCLEO BÁSICO, LATINDEX, DIALNET, LILACS, SIIC Data Bases, BIREME BRASIL, REDIB, DOAJ.

**ISSN:** 2250-8309 (versión en línea)

## Comisión Directiva

**Presidenta:** Dra. María Marta Rivas – Hospital Austral, Pilar, Provincia de Bs As, Argentina. **Vice-Presidenta:** Dra. Silvana Cugliari – Instituto A. Roffo, CABA, Argentina. **Secretaria General:** Dra. Silvina Palmer – Hospital Británico, CABA, Argentina. **Secretario de Actas:** Dr. Alberto Maneyro - Complejo Médico Churruca-Visca. CABA, Argentina. **Tesorera:** Dra. Beatríz Moiraghi – Hospital Ramos Mejía, CABA, Argentina. **Protesorera:** Dra. Carolina Mahuad - Hospital Alemán, CABA, Argentina. **Vocales Titulares:** Dr. Ruben Burgos - CMIC Salud de Neuquén, Argentina / Dr. Gastón Caeiro – Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina / Dr. Ariel Corzo - Hospital de Clínicas José de San Martín. CABA, Argentina. **Vocales Suplentes:** Dra. Francisca Rojas - Hospital de Clínicas José de San Martín. CABA, Argentina / Dra. Marisa Márquez - Hospital Municipal de Oncología María Curie. CABA, Argentina / Dr. Miguel A. Pavlovsky – Fundaleu. CABA, Argentina.

**Director:** Dr. José Ceresetto, Hospital Británico, CABA

**Secretario de Redacción:** Dr. Fernando Chuliber, Hospital Italiano, CABA

## Comité Editor

Carricondo, Emiliano - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina
Deana, Alejandra - Hospital Posadas, El Palomar, Bs. As., Argentina
Fantl, Dorotea - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina
Martinuzzo, Marta - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina
Rosa, Claudio - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina
Verón, David - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina

**Producción y Comercialización:** Mariela Escalante **Diseño Gráfico:** Glicela Díaz **Corrector Gramatical:** Dr. Gustavo Chiappe

## Consejo Científico Asesor

Altuna, Diana
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Arbelbide, Jorge
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Ávalos Gómez, Vanesa
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Aversa, Luis
Hospital de Niños "R Gutiérrez", CABA, Argentina

Baques, Alejandra
Hospital Cesar Milstein. CABA, Argentina

Basquiera, Ana Lisa
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Belli, Carolina
Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Bendeck, Georgina
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Bertolaccini, María Laura
King's College London, UK

Bezares, Raimundo
Hospital Álvarez. CABA, Argentina

Casais, Patricia
Centro de Hematologia Pavlovsky; Instituto de Investigaciones Epidemiologicas, Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Castro Rios, Miguel
Centro de Hematología Clinica de San Isidro. Bs. As., Argentina

Claudio, Rosa
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina

Corzo, Ariel
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Cugliari, M. Silvana
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - UBA. CABA, Argentina

Custidiano, Rosario
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

De Goycoechea, Diego
CHUV (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois). Lausanne - Suiza

Donato, Hugo
Hospital de Niños, San Justo. Bs. As., Argentina

Duarte, Patricio
CEMIC. CABA, Argentina

Dupont, Juan
CEMIC. CABA, Argentina

Enrico, Alicia
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Erramouspe, Beatríz
Hospital César Milstein. CABA, Argentina

Feliu, Aurora
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Fernández, Isolda
Fundaleu. CABA, Argentina

Fondevila, Carlos
Sanatorio Bazterrica. CABA, Argentina

Forastiero, Ricardo
Fund. Favaloro. CABA, Argentina

Gamberale, Romina
Instituto de Medicina Experimental (IMEX). CONICET, Academia Nacional de Medicina (ANM). CABA, Argentina

Goedelman, Carolina
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Gonzalez, Jaqueline
Hospital C. G. Durand. CABA, Argentina

Gutierrez, Marina
Laboratorio de Análisis Clínicos - Centro Rossi. CABA, Argentina

Heller, Paula
IDIM E Lanari. CABA, Argentina

Iastrebner, Marcelo
Sanatorio Sagrado Corazón. CABA, Argentina

Korin, Jorge
Sanatorio Los Arcos. CABA, Argentina

Kuperman, Silvina
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Kusminsky, Gustavo
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina

Lazarowski, Alberto
Fac. Farmacia y Bioquímica UBA. CABA, Argentina

Maneyro, Alberto
Complejo Médico Churruca-Visca. CABA, Argentina

Martínez Rolón Juliana
Fundaleu. CABA, Argentina

Mateos, María Victoria
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca/IBSAL. España

Milone, Jorge
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Milovic, Vera
Hospital Alemán. CABA, Argentina

Moiraghi, Beatríz
Hospital Ramos Mejia. CABA, Argentina

Neme, Daniela
Fundación de la Hemofilia. CABA, Argentina

Oleastro, Matías
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. CABA, Argentina

Palmer, Silvina
Hospital Británico. CABA, Argentina

Pavlovsky, Astrid
Centro de Hematología Pavlovsky. CABA, Argentina

Pavlovsky, Miguel
Fundaleu. CABA, Argentina

Ponzinibbio, Carlos
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Prates, Virginia
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Quarchioni, Micaela
Hospital Británico. CABA, Argentina

Remaggi, Guillermina
Fundaleu. CABA, Argentina

Rey, Irene
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Rivas, María Marta
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

Rojas, Francisca
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Rossetti, Estefanía
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Rossi, Andrea
Fundación Favaloro. CABA, Argentina

Rosso, Diego
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Sackman, Federico
Fundaleu. CABA, Argentina

Schattner, Mirta
CONICET / Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina

Sciuccati, Gabriela
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Shanley, Claudia
Hospital Británico. CABA, Argentina

Shultz, Natalia
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Slavutsky, Irma
Instituto de Medicina Experimental. (CONICET Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires). CABA, Argentina

Stemmelin, Germán
Hospital Británico. CABA, Argentina

Torres, Oscar
Maternidad Sardá. CABA, Argentina

Varela, Ana
Hospital Ramos Mejía CABA, Argentina

VijnovichBaron, Anahí
Centro de Patología y Citología CEPACIT. CABA, Argentina

Wannesson, Bruno
Fundaleu. CABA, Argentina

Zerga, Marta
Hospital Roffo. CABA, Argentina

**VOLUMEN 30 Nº EXTRAORDINARIO • Septiembre 2026 • Publicada en Septiembre de 2026 • Buenos Aires, Argentina**

Edición: **Sociedad Argentina de Hematología**: Julián Alvarez 146 - C1414 DRD - TEL/FAX: (54-11) 4855-2452 / 2485

**www.sah.org.ar** / e-mail: **revista@sah.org.ar** / contacto: **Mariela Escalante**

Hematología se distribuye cuatrimestralmente en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología

Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año

Registro de la Propiedad Intelectual Nº 155751

El contenido de los artículos y de los avisos publicitarios no reflejan necesariamente la opinión del Editor

OPEN ACCESS

VOLUMEN 30 • Nº EXTRAORDINARIO

# Recomendaciones para estudios citogenómicos en neoplasias hematológicas

# CONTENIDO

## Índice

Contenido del documento ..... 5
Autores ..... 9
**1. Marco conceptual** ..... 10
1.1. Introducción ..... 10
1.2. Recomendaciones generales ..... 10
1.3. Etapa preanalítica ..... 10
1.3.1. Datos del paciente ..... 10
1.3.2. Condiciones de toma y conservación de muestras ..... 10
1.3.3. Tipo de muestra ..... 11
1.4. Etapa analítica ..... 11
1.4.1. Técnica para la obtención de metafases ..... 11
1.4.2. Cultivo celular ..... 12
1.4.2.1. Siembra ..... 12
1.4.2.2. Incubación ..... 12
1.4.3. Cosecha ..... 12
1.4.3.1. Bloqueo del cultivo celular ..... 12
1.4.3.2. Shock hipotónico ..... 13
1.4.3.3. Fijación con solución de carnoy ..... 13
1.4.3.4. Preparación de los extendidos y envejecimiento ..... 13
1.5. Técnicas de tinción ..... 13
1.5.1. Tinción estándar ..... 13
1.5.2. Técnica de bandeo G ..... 14
1.6. Recomendaciones para el análisis citogenético ..... 14
1.6.1. Evaluación al diagnóstico ..... 14
1.6.2. Evaluación del seguimiento ..... 14
1.7. Hibridación in situ con sondas fluorescentes (FISH) ..... 15
1.7.1. Descripción de la técnica ..... 15
1.7.2. Tipos de sondas ..... 15
1.7.2.1. Sondas locus específicas ..... 15
1.7.2.2. Sondas de secuencias repetitivas ..... 16
1.7.2.3. Sondas de pintado cromosómico ..... 16
1.8. Información y bases de datos citogenéticos y citogenómicos en neoplasias hematológicas. ..... 16
1.9. Informes ..... 18
1.10. Archivo de portaobjetos/imágenes/suspensiones de células fijadas ..... 19
Bibliografía ..... 20
**2. Neoplasias mieloproliferativas crónicas** ..... 21
2.1. Introducción ..... 21
2.2. Leucemia mieloide crónica (LMC) ..... 21
2.2.1. Perfil genético de la LMC ..... 21
2.2.2. La citogenética en el diagnóstico ..... 21
2.2.3. Criterios de respuesta ..... 22
2.3. Neoplasias mieloproliferativas crónicas Philadelfia negativas (Ph-) ..... 22
2.3.1. Policitemia vera (PV) ..... 23
2.3.1.1. Perfil genético ..... 23

2.3.1.2. Alteraciones citogenéticas y su impacto ... 23
2.3.2. Trombocitemia esencial (TE) ... 23
2.3.2.1. Perfil genético ... 23
2.3.2.2. Alteraciones citogenéticas y su impacto ... 23
2.3.3. Mielofibrosis primaria (MF) ... 24
2.3.3.1. Perfil genético ... 24
2.3.3.2. Alteraciones citogenéticas y su impacto ... 24
2.3.4. Leucemia eosinofílica crónica (LEC) ... 24
2.3.5. Leucemia neutrofílica crónica (LNC) ... 24
2.4. Procesamiento ... 24
2.4.1. Estudio citogenético con bandeo G ... 24
2.4.1.1. Cultivo de MO para estudio citogenético con bandeo G ... 24
2.4.1.2. Análisis e interpretación de resultados ... 25
2.4.2. Hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (FISH) ... 25
2.4.2.1. Análisis e interpretación de resultados ... 25
Bibliografía ... 25
**3. Síndromes/neoplasias mielodisplásicas** ... 27
3.1. Introducción ... 27
3.2. Hibridación in situ con sondas fluorescentes (FISH) ... 30
Bibliografía ... 31
**4. Leucemia mieloide aguda** ... 32
4.1. Introducción ... 32
4.2. Anomalías cromosómicas balanceadas ... 33
4.2.1. Leucemia promielocítica aguda (LPA) M3-M3v/ t(15;17)(q24;q21), LPA con *PML::RARA* ... 33
4.2.2. Leucemia mieloide aguda por factor de unión al núcleo (CBF) ... 36
4.2.3. Rearreglos 11q23*/KMT2A* ... 37
4.2.4. Reordenamientos de 3q21/*MECOM* ... 38
4.2.5. Translocación t(6;9)(p22;q34)*/DEK::NUP214* ... 38
4.2.6. Reordenamientos 11p15*/NUP98* ... 38
4.2.7. Leucemia megacarioblástica aguda subtipo FAB (M7) ... 39
4.2.7.1. Translocación t(1;22)/RBM15::MLK1 ... 39
4.2.7.2. Inversión críptica, inv(16)(p13.3q24.3)/CBFA2T3::GLIS2 ... 39
4.3. Anomalías cromosómicas desbalanceadas ... 39
4.4. Reordenamientos 17p13/*TP53* ... 39
4.5. Cariotipo normal ... 40
4.6. Citogenética convencional ... 40
4.7. Análisis por FISH ... 40
4.8. Interpretación de resultados ... 40
Bibliografía ... 41
**5. Leucemia linfoblástica aguda** ... 44
5.1. Introducción ... 44
5.2. Alteraciones recurrentes en LLA-B ... 44
5.2.1. Hiperdiploidía ... 44
5.2.2. Hipodiploidía ... 45
5.2.3. t(12;21)(p13;q22) *ETV6::RUNX1* ... 45
5.2.4. t(1;19)(q23;p13) *TCF3::PBX1* ... 45
5.2.5. t(17;19)(q22;p13) *TCF3::HLF* ... 45
5.2.6. t(9;22)(q34;q11) *BCR::ABL1* ... 45
5.2.7. *KMT2A* (11q23) ... 45
5.2.8. iAMP21 ... 46
5.2.9. LLA Ph-like ... 46
5.2.10. Nuevos Subtipos Moleculares (ICC 2022) ... 46
5.3. LLA-T ... 48
5.4. Clasificación ... 49

5.5. Estudios de FISH en LLA ..... 50
5.6. Citogenética convencional ..... 50
Bibliografía ..... 50
**6. Leucemia linfocítica crónica** ..... 52
6.1. Introducción ..... 52
6.2. Transformación ..... 54
6.3. Procesamiento ..... 54
6.3.1. Cultivo para estudio citogenético con bandas G ..... 54
6.3.2. Análisis por FISH ..... 54
Bibliografía ..... 55
**7. Mieloma múltiple** ..... 57
7.1. Introducción ..... 57
7.2. Características citogenéticas ..... 57
7.2.1. Anomalías primarias ..... 57
7.2.2. Anomalías secundarias ..... 57
7.2.3. Mieloma múltiple doble hit ..... 58
7.2.4. Otras alteraciones ..... 59
7.3. Clasificación de riesgo citogenético ..... 59
7.4. Procesamiento ..... 60
7.4.1. Cultivo de MO ..... 60
7.4.2. Separación de células plasmáticas ..... 60
7.4.3. FISH ..... 60
Bibliografía ..... 61
**8. Linfomas no-Hodgkin** ..... 63
8.1. Introducción ..... 63
8.2. Anomalías recurrentes ..... 63
8.3. Procesamiento ..... 64
8.3.1. Cultivo de MO o ganglio linfático para estudio citogenético con bandeo G ..... 64
8.3.2. FISH ..... 65
Bibliografía ..... 65
**9. Anemia de Fanconi (AF)** ..... 67
9.1. Introducción ..... 67
9.2. Anomalías del desarrollo ..... 67
9.3. Anomalías hematológicas ..... 68
9.4. Predisposición a cáncer ..... 68
9.5. Metodología citogenética para el diagnóstico de AF ..... 69
9.6. Tipos de muestra ..... 69
9.7. Ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos de SP ..... 69
9.8. Procedimiento ..... 70
9.8.1. Con Diepoxibutano (DEB) ..... 70
9.8.2. Con Mitomicina C (MMC) ..... 70
9.8.3. Consideraciones especiales ..... 70
9.9. Análisis de aberraciones cromosómicas ..... 70
9.10. Confección del informe ..... 72
9.11. Diagnostico de AF encubierta en un paciente con LMA o SMD ..... 72
9.12. Seguimiento ..... 72
9.12.1. Análisis cromosómico de MO ..... 72
9.13. Alteraciones clonales ..... 73
9.14. FISH ..... 73
Bibliografía ..... 73

**Marco de trabajo**

La Comisión de Oncohematología de la **Red Colaborativa de Profesionales Especializados en Diagnóstico Genético - Argentina,** grupo *Ad hoc* de la Red de Investigación Traslacional para la Salud (RITS, CONICET) (https://rits.conicet.gov.ar/red-colaborativa-de-profesionales-especializados-en-diagnostico-genetico-argentina/), redactó estas recomendaciones como un marco de calidad para los laboratorios que realizan diagnóstico citogenómico en neoplasias hematológicas. La Red se constituyó en el marco del Estudio Multicéntrico "Relevamiento de recursos y articulación de profesionales para impulsar la planificación de una Red Nacional en Citogenética y Citogenómica Clínica" de la Convocatoria Salud Investiga 2021-2022 de la Dirección de Investigación en Salud del Ministerio de Salud de la Nación (https://rits.conicet.gov.ar/download/informe_tecnico/ROZENTAL-Informe-Tecnico-Final-ITF-EM-2021-2022.pdf). Este estudio brindó información sobre los recursos humanos en instituciones relacionadas al diagnóstico de anomalías cromosómicas en Argentina y generó condiciones de articulación entre especialistas para gestionar acciones sistemáticas y formales en torno a las problemáticas del área.

# Recomendaciones para estudios citogenómicos en neoplasias hematológicas

María Fernanda Alú[1], Edgardo Baialardo[1], Carolina Belli[2], Laura Cabaleiro[3], Carolina Cruz[1], Pamela Fortunato[1], Cecilia Lang[4], Brenda Miller[5], Mariana Quatrin[3], Irma Slavutsky[6], Flavia Stella[7,8].

[1] *Servicio de Genética, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", CABA. Buenos Aires, Argentina.*
[2] *Laboratorio Genética Hematológica, Instituto de Medicina Experimental, CONICET-Academia Nacional de Medicina, CABA. Buenos Aires, Argentina.*
[3] *Servicio de Genética, Hospital de Niños "Sor María Ludovica", La Plata, Buenos Aires, Argentina.*
[4] *Laboratorio de Especialidades Bioquímicas (LEB), Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.*
[5] *Servicio de Genética, Hospital de Alta Complejidad El Cruce "Dr. Nestor Carlos Kirchner", Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina.*
[6] *Laboratorio Genética de Neoplasias Linfoides, Instituto de Medicina Experimental, CONICET-Academia Nacional de Medicina, CABA, Buenos Aires, Argentina.*
[7] *Servicio de Genética, Hospital Nacional "Prof. Alejandro Posadas", El Palomar, Buenos Aires, Argentina.*
[8] *Escuela Superior de Ciencias. Exactas y Naturales, Universidad de Morón, Buenos Aires, Argentina.*

**Correspondencia:**
Irma Slavutsky, MD, PhD
Laboratorio Genética de Neoplasias Linfoides
Instituto de Medicina Experimental
CONICET-Academia Nacional de Medicina
Pacheco de Melo 3081
1245 – CABA

**e-mail:** islavutsky@hotmail.com

**HEMATOLOGÍA**
Volumen 30 Número Extraordinario:
Recomendaciones para estudios citogenómicos en neoplasias hematológicas
Septiembre 2026

## 1. Marco conceptual

### 1.1. Introducción y objetivo

Las neoplasias hematológicas son patologías clonales que se caracterizan por presentar gran heterogeneidad clínica y genética. Similar a lo que ocurre en los tumores sólidos, la transformación de los precursores hematopoyéticos normales se rige por un proceso oncogénico que determina la iniciación y la expansión clonal. Estos cambios se producen por distintos mecanismos genéticos, entre ellos, las alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales (deleciones, inversiones, duplicaciones o amplificaciones y translocaciones), que involucran genes clave en el desarrollo y la diferenciación celular, control del ciclo celular, supresión tumoral, vías de señalización, entre otras.

Numerosos estudios mostraron que las alteraciones cromosómicas se observaban en forma recurrente y presentaban relevancia diagnóstica y pronóstica. A partir del año 1997, la Organización Mundial de la Salud (OMS) junto con la Sociedad de Hematopatología y la Asociación Europea de Hematopatología, comenzaron a incorporar estas anomalías genéticas como criterio en el diagnóstico y clasificación de las enfermedades hematológicas. Surge así, en el año 2001 la nueva Clasificación de Tumores de Tejidos Hematopoyéticos y Linfoides, OMS; que ha incorporado información genética para establecer entidades patológicas específicas y predecir el pronóstico con mayor precisión[1]. Muchas de estas alteraciones cromosómicas se utilizan en la práctica clínica diaria como biomarcadores de valor diagnóstico, pronóstico o predictivo de respuesta al tratamiento.

El manejo clínico de un paciente con enfermedad hematológica depende en gran medida de la identificación de estas anomalías cromosómicas observadas mediante citogenética convencional (Bandeo G) y pruebas de hibridación *in situ* con sondas fluorescentes *(FISH, Fluorescence in situ Hybridization)*. En las últimas décadas, se han mejorado los algoritmos complementarios para respaldar una terapia óptima orientada al riesgo, lo que lleva a una gran mejora en la supervivencia de los pacientes.

El análisis citogenético es mandatorio en el proceso de diagnóstico y estratificación de riesgo de neoplasias hematológicas y es considerado en la actualidad la técnica *"Gold Standard"* para el estudio de estos pacientes. Junto con el FISH, guían las decisiones terapéuticas estableciendo la base para opciones de tratamiento individuales dirigidas específicamente a anomalías genéticas o sus productos, así como también ayudan a evaluar la eficacia terapéutica mediante el seguimiento de la remisión o progresión genética. Este estudio provee información del genoma completo con un nivel de resolución de entre 5 y 10 megabases, detectando tanto alteraciones numéricas como estructurales, permitiendo evidenciar evolución clonal y la presencia de múltiples clones.

El objetivo de este documento es describir las principales recomendaciones preanalíticas, analíticas, criterios de análisis y alteraciones cromosómicas frecuentes en los estudios citogenéticos y citogenómicos aplicados a enfermedades hematológicas.

### 1.2. Recomendaciones generales

Para el abordaje de un paciente con sospecha de una enfermedad oncohematológica, se recomienda evaluar el análisis en conjunto con las áreas de hematología, citometría de flujo, citogenética, biología molecular y anatomía patológica. Además, es importante destacar que la interpretación de los resultados citogenéticos se debe realizar teniendo en cuenta tanto la historia clínica del paciente, como también otros hallazgos de laboratorio. Es por ello que es necesario una estrecha colaboración entre los citogenetistas y los hematólogos, lo cual permitirá interpretar el significado y el valor de la anomalía cromosómica detectada en un paciente determinado. Los laboratorios de citogenética deben estar familiarizados con las alteraciones cromosómicas asociadas a las diferentes patologías y sus implicancias en la entidad en estudio.

### 1.3. Etapa preanalítica

#### 1.3.1. Datos del paciente

Es esencial que se facilite al laboratorio de citogenética los datos del paciente en forma completa (nombre, DNI, fecha de nacimiento, sexo, datos clínicos y de laboratorio), como así también tipo de muestra, sospecha diagnóstica, estudio solicitado y fecha de extracción.

#### 1.3.2. Condiciones de toma y conservación de muestras

Los centros o médicos derivantes deberán conocer las condiciones de toma y envío de las muestras mediante documentos o planillas determinadas por el laboratorio de citogenética, donde deben estar detallados los requerimientos para este fin.

Para los cultivos celulares y la técnica de FISH el anticoagulante de elección es la heparina sódica. Si solo se realiza FISH puede utilizarse heparina sódica o EDTA. La muestra debe ser enviada al laboratorio el mismo día de la extracción. En caso de que esto no sea posible debe mantenerse a 4°C hasta el momento de ser remitida al laboratorio, utilizando recipientes que la protejan de los cambios extremos de temperatura.

### 1.3.3. Tipo de muestra

El tipo de muestra para estudios citogenéticos depende de la sospecha diagnóstica. Una muestra adecuada es un requisito fundamental para un análisis citogenético exitoso. La misma debe contener en forma representativa las células patológicas que van a ser estudiadas para poder arribar a un correcto análisis de la misma.

Para la mayoría de las neoplasias hematológicas, el análisis de la médula ósea (MO) es esencial, aunque también puede realizarse en sangre periférica (SP) en caso que la expresión del clon patológico supere el 20%. En cambio, frente a un diagnóstico de leucemia linfocítica crónica (LLC), la muestra recomendada es SP. Podría considerarse utilizar MO en caso de infiltración y/o ausencia de población clonal en SP, como ocurre en el linfoma de linfocitos pequeños, contraparte nodal de la LLC. Para los linfomas, en cambio, la biopsia ganglionar, la MO si está infiltrada o el tejido afectado (ej: biopsia de estómago en el MALT gástrico) son de utilidad para el estudio. Para el estudio de inestabilidad cromosómica en la anemia de Fanconi (AF), la muestra es SP. En el caso de la MO, efectuar la extracción de por lo menos 2 ml, preferentemente la primera porción del aspirado para evitar hemodilución o SP, preservando siempre la esterilidad. El tipo de muestra de elección para cada patología se resume en la Tabla I.

### 1.4. Etapa analítica

El propósito del estudio citogenético es obtener células en división en la etapa de metafase de la mitosis, fase de mayor condensación cromosómica, tendiente a detectar alteraciones numéricas y/o estructurales en las células neoplásicas. Por esto es necesario, ante todo, tener éxito en el cultivo celular, no solo para obtener buenas metafases en cantidad y calidad para su análisis, sino las adecuadas y representativas de la patología en estudio.

Es frecuente que las patologías oncohematológicas presenten un índice mitótico relativamente bajo o morfología no adecuada, esto explica los estudios citogenéticos sin resultados. Existen diferentes variables, tanto de la muestra de partida como de cultivo, y cada laboratorio debe ajustar los protocolos y puesta a punto según cada patología. En aquellos casos donde no se obtuvieron metafases, pero hay presencia de núcleos interfásicos, se puede realizar la técnica de FISH para descartar alteraciones de genes de interés y brindar una información valiosa.

### 1.4.1. Técnica para la obtención de metafases

Los estudios cromosómicos de las neoplasias malignas, incluso hasta el presente, siguen planteando un desafío técnico en un laboratorio de citogenética clínica. Ninguna técnica por sí sola garantiza un resultado o que funcione de manera sostenida. La citogenética sigue siendo una práctica con muchas variables, y cada laboratorio puede optar por ligeras modificaciones del protocolo operativo estándar. En general, el análisis cromosómico requiere los siguientes pasos principales: cultivo de células, obtención de metafases, técnicas de bandeo y análisis al microscopio.

**Tabla 1.** Tipo y volumen de la muestra para citogenética convencional según sospecha diagnóstica.

| Sospecha diagnóstica | LA | LMC/otras NMP | SMD | MM | LLC | Linfomas | AF |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Muestra** | **MO/SP** | **MO** | **MO** | **MO** | **SP** | **Ganglio linfático/Tejido infiltrado** | **SP** |
| Medio de recolección | Tubo o jeringa con heparina sódica o Tubo con medio de transporte (medio, suero fetal bovino y antibióticos) | | | | Tubo o jeringa con heparina sódica | Ganglio en recipiente estéril seco o en medio de cultivo y suero fetal bovino | Tubo con heparina sódica |
| Volumen de muestra | 2-4 ml | | | | 3-5 ml | | 3-5 ml |

*AF: anemia de Fanconi; LA: leucemia aguda; LLC: leucemia linfocítica crónica; LMC: leucemia mieloide crónica; MM: mieloma múltiple; MO: médula ósea; NMP: neoplasia mieloproliferativa; SMD: síndrome mielodisplásico; SP: sangre periférica*

**1.4.2. Cultivo celular**

La duración del ciclo celular en las células malignas varía mucho entre pacientes y entre los distintos tipos celulares. Para favorecer al máximo las divisiones celulares en el clon neoplásico es importante realizar el cultivo dentro de las 24 horas posteriores a la toma de la muestra, en lo posible efectuar más de un cultivo y variar en las condiciones como volumen de muestra sembrada y tiempos de incubación.

**1.4.2.1. Siembra**

Es necesario trabajar en condiciones de esterilidad preferentemente utilizando las cabinas de seguridad biológica clase II (flujo laminar vertical), en especial al efectuar la siembra de la muestra. Previamente se debe realizar un recuento celular. Este es un punto clave para garantizar que la cantidad de nutrientes que se agregan al cultivo celular sean los suficientes para las células presentes. Se puede realizar de distintas maneras. Si se utiliza una cámara de Neubauer se debe contar la cantidad de glóbulos blancos que hay en dos cuadrantes opuestos de la cámara. (Figura 1). Como orientación práctica, considerando recuentos de 10000 a 50000 blancos/mm$^3$, se sugiere sembrar en promedio entre 1 y 0,5 ml de médula ósea cada 10 ml de medio.

Si no se dispone de una cámara de Neubauer se puede realizar frotis de la muestra y observar microscópicamente la densidad celular. Sembrar 1 ml si se cuentan 50 células nucleadas por campo o 0,5 ml si el recuento es de 100 elementos por campo. Es recomendable adecuar estos valores estimados en cada laboratorio.

Una vez que se dispone de este dato realizar la siembra de la muestra agregando en cada tubo Falcon (15 ml) antibiótico (ATB) estéril (opcional), Suero fetal bovino (SFB) al 20%, RPMI con HEPES y L-glutamina, muestra (dependiendo del recuento), y estimulantes del crecimiento en caso de ser necesario de acuerdo a la patología en estudio.

Existen en el mercado otros medios de cultivo específicos, como el F12 u otros ya suplementados con SFB y células del estroma de médula que favorecen el crecimiento celular y mejoran la morfología de los cromosomas.

**1.4.2.2. Incubación**

La incubación del cultivo se realiza en estufa a 37°C en posición inclinada. Esta posición brinda una mayor área de superficie entre la fase líquida y gaseosa permitiendo a las células mayor contacto con el medio de cultivo, proporcionándoles óptimas condiciones para su desarrollo y proliferación.

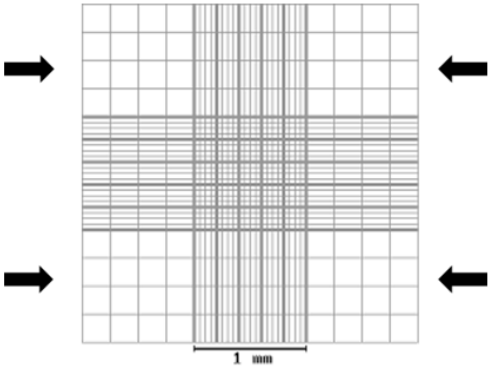
El tiempo de incubación varía de acuerdo a cada patología y depende en gran medida del estado madurativo de las células tumorales: en las muestras constituidas por células inmaduras con índice proliferativo alto el cultivo es de 24-48 horas y no es necesario el uso de mitógeno (principalmente serie mieloide y leucemias agudas). No obstante, en aquellas muestras constituidas por células maduras (serie linfoide) el cultivo debe ser de 72 - 96 horas y requiere añadir un mitógeno para estimular la división celular en el caso de la LLC, el linfoma de células del manto y los linfomas de células T. Se detallan a continuación en la Tabla II.

**1.4.3. Cosecha**

**1.4.3.1. Bloqueo del cultivo celular**

Una vez pasado el tiempo de cultivo, se añade 0,1% de Colcemid® o colchicina, con tiempos variables de acuerdo a cada laboratorio. El Colcemid® (demecolcina o N-desacetil-N-metilocolchicina) es un análogo de la colchicina que resulta menos tóxico y es el más utilizado en la actualidad. Ambos son agentes anti-

**Figura 1.** Cámara de Neubauer ampliada, se muestran con flechas los cuadrantes que se deben considerar para el recuento celular.



mitóticos que actúan durante un tiempo establecido despolimerizando los microtúbulos del huso mitótico, responsables de separar las cromátides de un cromosoma. De esta manera se logra bloquear la división celular en el estadio de metafase de la mitosis. Los cromosomas se liberan de la placa metafásica y, sin las fibras del huso, se dispersan libremente dentro del citoplasma. Cuanto más tiempo actúe el antimitótico, más metafases se obtendrán, pero más cortos serán los cromosomas; con menos tiempo, se obtendrán menos metafases, pero con cromosomas más largos. El tiempo de incubación a 37°C para ambos antimitóticos debe ser ajustado en cada laboratorio teniendo en consideración tanto el tipo de muestra, tipo de cultivo como la concentración final del producto utilizado.

**1.4.3.2. Shock Hipotónico**

Pasado el lapso de incubación con Colcemid®, centrifugar, descartar el sobrenadante con pipeta, y agregar una solución hipotónica con cloruro de potasio (KCl 0,075 M) a 37°C. Los tiempos de incubación serán variables según cada laboratorio y el tipo de muestra. El shock hipotónico por un mecanismo de ósmosis hace que la membrana citoplasmática se tensione y que los cromosomas que están en metafase comiencen a separarse entre ellos. Además, provoca la lisis de los glóbulos rojos.

El tiempo correcto del shock hipotónico es crucial ya que si actúa demasiado tiempo se obtienen metafases incompletas o dispersas. Si el tiempo es insuficiente se obtienen metafases cerradas o con membrana. Ambas situaciones son perjudiciales para un correcto análisis.

**1.4.3.3. Fijación con solución de Carnoy**

A continuación, se debe realizar primero una pre-fijación y luego la fijación con solución de Carnoy (metanol y ácido acético en una relación 3:1), preferentemente fría y debe ser preparada en el momento evitando el contacto con el aire y manteniendo los tubos abiertos el menor tiempo posible. Realizar sucesivos lavados con fijador (2 a 3) hasta conseguir un pellet blanquecino.

La función de la solución de Carnoy es fijar los cromosomas y finalmente eliminar membranas, citoplasma y diferentes organelas para obtener un pellet con núcleos en interfase y metafases. Las muestras pueden guardarse en Carnoy a -20 °C durante un tiempo prolongado.

**1.4.3.4. Preparación de los extendidos y envejecimiento**

Se realizan los extendidos por goteo sobre portaobjetos limpios y desengrasados. Se chequea al microscopio el índice mitótico y la calidad de las metafases utilizando coloración estándar. En función de estas características se determinará el número de vidrios a extender o por el contrario se dará por fracasado el cultivo. El envejecimiento (paso necesario para optimizar el bandeo cromosómico) varía entre laboratorios. Es recomendable estandarizar estos tiempos, ya que variaciones en las condiciones ambientales, como el uso de aire acondicionado o calefacción, puede afectar el envejecimiento de los preparados.

**1.5. Técnicas de tinción**

**1.5.1. Tinción Estándar**

Permite evaluar la densidad celular, índice mitótico, morfología cromosómica y realizar el recuento de los cromosomas, coloreando de manera homogénea los extendidos.

**Tabla II:** Tiempos de cultivo, necesidad de mitógeno, cantidad y tiempo de Colcemid® orientativos según el tipo de neoplasia hematológica.

| Características del cultivo | Sospecha diagnóstica | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | LA | SMD/ NMP | MM | SLPC-B | LLC | SLPC-T |
| Tiempo de cultivo | Directo/ 24h/48 h* | 24h/48h | Directo y de 72h | 72 h | 72 h | 72 h |
| Mitógeno | No | No | No | TPA/PWM | PWM + Oligo DSP30 | PHA |

*48 h solo en leucemia promielocítica aguda; LA: leucemia aguda; SMD: síndrome mielodisplásico; NMP: Neoplasia mieloproliferativa; MM: mieloma múltiple; SLPC-B: Síndrome linfoproliferativo crónico a células B; LLC: leucemia linfocítica crónica; SLPC-T: Síndrome linfoproliferativo crónico a células T. TPA: 12-O-acetato o forbol-12-miristato-13-acetato; PWM: Pokeweed; PHA: fitohemaglutinina.

### 1.5.2. Técnicas de bandeo G

Por acción de la tripsina, una enzima proteolítica que hidroliza los componentes proteicos de la cromatina y permite que el colorante (Giemsa o Wright) reaccione con el ADN expuesto. Este proceso comienza ya en el momento de la fijación, donde se extraen parcialmente las histonas, especialmente la H1, y un grupo de proteínas no histónicas de 50 a 70 KDa. El objetivo es obtener un patrón de bandas claras y oscuras, que permite identificar de manera específica cada par cromosómico. La Figura 2 muestra un resumen de los pasos de la siembra, cosecha y bandeo de las muestras para el estudio citogenético (Figura 2).

### 1.6. Recomendaciones para el análisis citogenético.

Se detallan a continuación las recomendaciones para el análisis citogenético establecidas en las guías europeas[2].

El análisis citogenético provee información del genoma, detectando tanto alteraciones numéricas como estructurales, y permitiendo evidenciar evolución clonal y la presencia de múltiples clones. Para que se defina un clon, debe tener, al menos, dos células con la misma anomalía si es una ganancia cromosómica o una anomalía estructural. Si la anomalía es una pérdida, debe estar presente en tres células para ser considerada clonal.

### 1.6.1. Evaluación al diagnóstico

Cuando se estudia una muestra al diagnóstico deben analizarse al menos 20 metafases sin alteraciones cromosómicas para considerar que presenta cariotipo normal. Si sólo se logran contar diez metafases (o menos) y no hay posibilidad de solicitar nueva muestra, el informe debe dejar claro que no puede descartarse la presencia de un clon anormal escasamente representado. Cuando se encuentra una anomalía clonal al diagnóstico, se pueden analizar un mínimo de 10 metafases, aunque es recomendable intentar estudiar al menos 20 a fin de descartar la existencia de subclones. Cuando se sospecha que una alteración cromosómica puede ser de origen constitucional, se debe realizar el estudio citogenético en otro tejido, habitualmente SP estimulada con PHA.

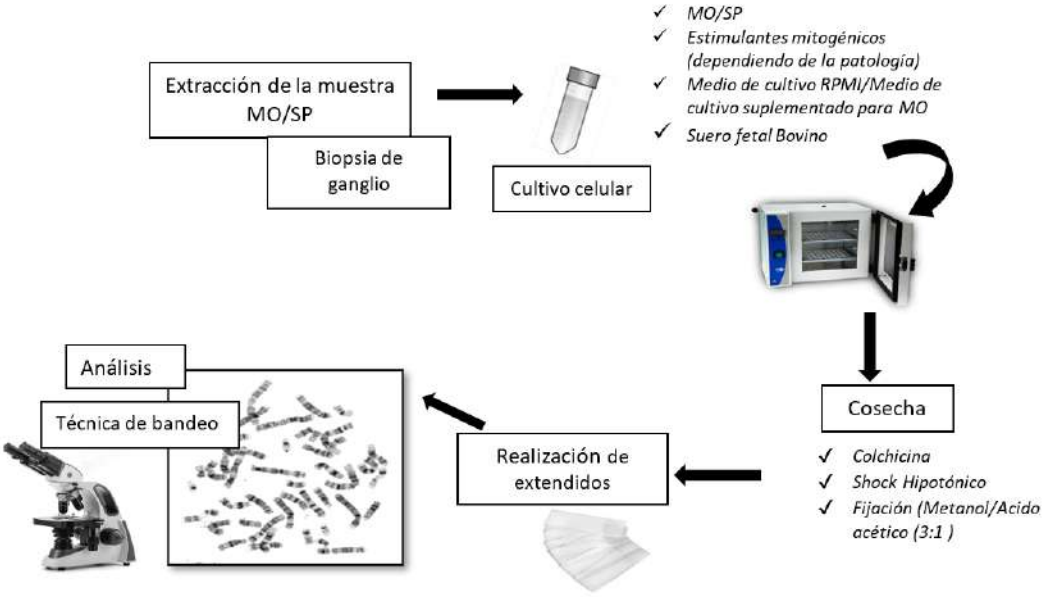
### 1.6.2. Evaluación del seguimiento

A fin de evaluar la respuesta al tratamiento, se recomienda analizar un mínimo de 20 metafases buscando la alteración detectada originalmente y la posible aparición de alteraciones citogenéticas adicionales.

El FISH puede ser una alternativa útil (más sensible que el estudio citogenético) para el seguimiento de una alteración determinada, pero no detecta la aparición de anomalías adicionales.

En el caso de la evaluación de la enfermedad residual medible (ERM) la técnica citogenética es poco sensible, por lo tanto se recomienda su evaluación por técnicas moleculares en el caso de que estuvieran disponibles (por ejemplo: *BCR::ABL1,*

**Figura 2.** Pasos de la siembra, cosecha y bandeo de muestras de médula ósea (MO), sangre periférica (SP) o biopsias del tejido infiltrado



*RUNX1::RUNX1T1,* etc) o por citometría de flujo.
En ciertas patologías, se recomienda el seguimiento anual a fin de evaluar la evolución clonal o la adquisición de nuevas alteraciones generalmente acompañadas de cambios clínicos, como la profundización de citopenias. También es recomendable realizar una reevaluación citogenética en el caso de recaídas ya que pueden detectarse anomalías citogenéticas diferentes a las del clon original.

### 1.7. Hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (FISH)

Las técnicas citomoleculares, como el FISH, cariotipo multicolor (M-FISH, SKY) e hibridación genómica comparativa (CGH), se han vuelto cada vez más importantes en la detección de alteraciones en neoplasias hematológicas, habiendo profundizado el conocimiento de las anomalías cromosómicas en estas patologías. Es por ello que se la considera una herramienta importante en los laboratorios de genética. Estas técnicas han contribuido significativamente al descubrimiento de reordenamientos crípticos, así como a la detección de dichas alteraciones en células con bajo índice mitótico o directamente sobre células en interfase o muestras fijadas en parafina. En la actualidad la técnica de FISH es considerada como complementaria para un abordaje adecuado de las patologías. Si bien tiene mayor sensibilidad, está orientada a la detección de anomalías específicas y por ende, no evidenciaría la presencia de alteraciones adquiridas durante la evolución clonal.
El FISH es una técnica que utiliza sondas de ADN marcado para detectar o confirmar anomalías genéticas o cromosómicas. Se fundamenta en la capacidad del ADN monocatenario para hibridarse con secuencias de ADN previamente marcadas con distintos fluorocromos sobre regiones complementarias específicas del ADN. La detección se logra mediante la excitación de la luz ultravioleta (UV) de un fluorocromo, que luego es visualizada mediante un microscopio de fluorescencia con filtros apropiados. Es útil para mapear *loci* de genes en cromosomas específicos, detectar alteraciones cromosómicas tanto numéricas como estructurales (translocaciones, inversiones, inserciones y microdeleciones), amplificaciones y deleciones génicas. Presenta un límite de resolución de 200–500 kb. También se utiliza para identificar cromosomas marcadores y facilita la caracterización de reordenamientos cromosómicos complejos identificados mediante análisis cromosómico de rutina.
Esta metodología permite la detección rápida de genes de fusión susceptibles de terapia dirigida *(PML::RARA, BCR::ABL1)* y alteraciones en el número de copias recurrentes de importancia diagnóstica y/o pronóstica que pueden estar presentes en las células quiescentes.

#### 1.7.1. Descripción de la técnica

El ADN de la sonda y el preparado que contiene la muestra son desnaturalizados mediante incubación a altas temperatura en una solución de formamida y buffer, provistas por el fabricante. La sonda se aplica en gran exceso, lo que asegura que se hibride con el ADN diana. Este paso puede realizarse desnaturalizando la sonda y la muestra por separado o juntas (co-desnaturalización) utilizando un hibridizador. Como se mencionó previamente, la detección se realiza mediante un microscopio de fluorescencia con filtros apropiados. Es importante aclarar que se deben respetar las indicaciones provistas por el fabricante.

#### 1.7.2. Tipos de sondas

En términos generales, existen tres categorías de sondas de FISH, cada una de las cuales tiene una gama diferente de aplicaciones: sondas de secuencia repetitiva, sondas *locus* específicas y de pintado cromosómico completo.
Cada laboratorio deberá determinar un punto de corte o *cut-off* para cada diseño de sonda para considerar un caso como positivo.

##### 1.7.2.1. Sondas *locus* específicas

Las sondas *locus* específicas se dirigen a regiones de interés en oncología, donde generalmente se ubican genes calientes. Las mismas son ideales para la identificación rápida de aberraciones cromosómicas en todo el genoma. Presentan distintos diseños y su elección se basa en la alteración que se desea investigar. Pueden ser para un gen en particular, y, de acuerdo a su diseño, pueden ser sondas de fusiones simples, con un remanente en uno de los cromosomas derivados (señal extra), de doble color-doble fusión y sondas *break apart.* Cada uno de los diseños se encuentra asociado a un punto de corte diferente en la detección de determinadas alteraciones, y su elección depende de las características del gen a estudiar.

Dentro de las aplicaciones, estas sondas pueden ser utilizadas para determinar si un gen está amplificado o delecionado (Figura 3). Es recomendable que en su diseño se incluya una señal adicional que actúa como control (centromérica o subtelomérica que mapea en el mismo cromosoma) para poder identificar la correcta ubicación de la sonda *locus* específica y poder discriminar según el patrón de señales obtenido una deleción de una monosomía.

Para detectar reordenamientos estructurales, como translocaciones cromosómicas específicas se recomiendan las sondas de doble color-doble fusión (Figura 4). Las mismas son adecuadas para detectar reordenamientos génicos específicos conocidos. Dos sondas marcadas con fluorocromos diferentes en los puntos de ruptura del reordenamiento permiten la visualización de una señal de fusión (yuxtaposición de colores) en ambos cromosomas derivados. Esto produce un patrón de dos fusiones, reduciendo significativamente el impacto de los resultados falsos negativos que pueden ocurrir con sondas de fusión única. Las sondas *"Break Apart"* van dirigidas contra regiones que flanquean el punto de ruptura de un mismo gen; por tanto, en núcleos normales las señales se yuxtaponen, mientras que aparecen señales separadas en núcleos que portan alguna translocación o inversión que afecte dicho gen (Figura 5). Estas sondas son muy útiles para el estudio de translocaciones en las que los genes diana presentan múltiples posibilidades de reordenamiento, como es el caso del gen *KMT2A, IGH, MYC, BCL6,* entre otros. Posteriormente, hay que realizar varios FISH con sondas de fusión específicas para cada uno de los posibles *"partners"*. Sin embargo, en el caso de disponer de un software adecuado se puede hacer un bandeo reverso ya que la contracoloración con DAPI permite un bandeo G y, por ende, reconocer el cromosoma derivado. Además, las sondas *"Break Apart"* se utilizan para el estudio de inversiones peri o paracéntricas.

**1.7.2.2. Sondas de secuencias repetitivas**

Las sondas de secuencia repetitiva se hibridan con regiones o estructuras que contienen secuencias cortas y están presentes en miles de copias en el genoma. Dentro de este tipo de diseño las más usadas en oncohematología son las sondas centroméricas que apuntan a secuencias alfa (α) y beta (β) satélites, que flanquean los centrómeros de los cromosomas humanos. En la mayoría de los casos, estas secuencias son distintas, de modo que una sonda alfa satélite derivada de un cromosoma no se hibridará con la de otro cromosoma. Las sondas de ADN satélite se hibridan con múltiples copias de la unidad repetida presentes en los centrómeros, resultando en dos señales de fluorescencia muy brillantes en metafases y células en interfase. Estas sondas son útiles como método de enumeración cromosómica para determinar si un individuo tiene el número correcto de cromosomas, por lo que son particularmente valiosas para la detección de monosomías, trisomías y otras aneuploidías (Figura 6).

**1.7.2.3. Sondas de pintado cromosómico**

Las sondas de pintado cromosómico completo son colecciones de sondas pequeñas marcadas con fluorocromos específicos de cada cromosoma, las cuales se unen a una secuencia diferente a lo largo del cromosoma. Este diseño permite la visualización de cromosomas individuales en células en metafase y la identificación de aberraciones cromosómicas tanto numéricas como estructurales en muestras patológicas humanas con alta sensibilidad y especificidad. Son útiles para la confirmación y/o caracterización de translocaciones, reordenamientos crípticos e identificación de cromosomas marcadores (Figura 7).

**1.8. Información y bases de datos citogenéticos/ citogenómicos de neoplasias hematológicas.**

Las bases de datos citogenéticos disponibles en Internet son bastante variadas y complementarias. Actualmente, las dos bases de datos de citogenética del cáncer más utilizadas son:

1) Mitelman, que incluye información completa de todos los cariotipos asociados a neoplasias publicados y los genes involucrados[3].

2) Atlas de genética y citogenética en oncología y hematología, que reúne información sobre genes, anomalías cromosómicas, leucemias, tumores sólidos y enfermedades propensas al cáncer[4].

La nomenclatura citogenética se basa en los informes de un comité internacional establecido en 1960, conocido como el Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética Humana (ISCN) que establece una nomenclatura estándar que se utiliza para describir cualquier reordenamiento genómico identificado mediante técnicas que van desde cariotipo hasta FISH, microarrays, diversos ensayos de regiones específicas y secuenciación de ADN[5].

**Figura 3.** Patrón esperado de a) una deleción de un gen de interés y b) una amplificación en metafase y en núcleo interfásico.

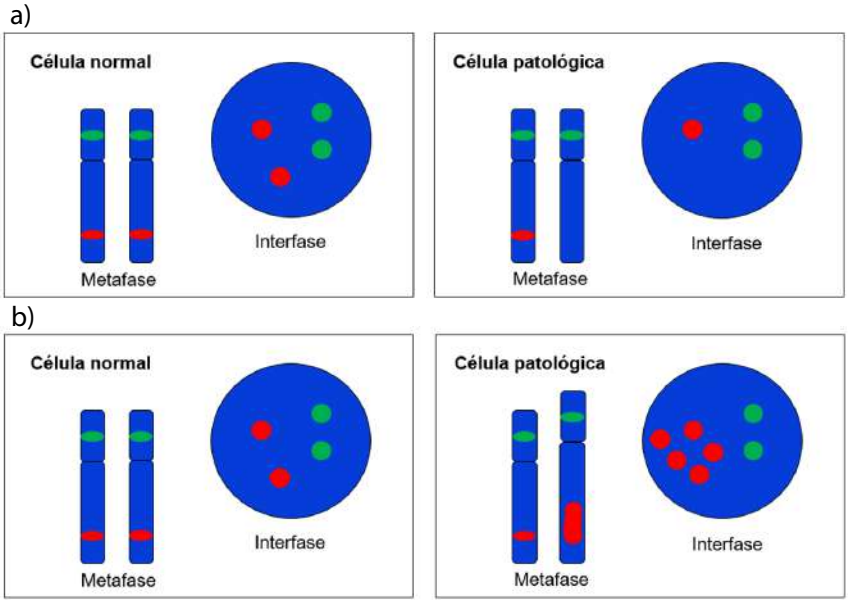



**Figura 4.** Patrón esperado de una translocación recíproca entre dos cromosomas en metafase y en núcleo interfásico con sonda de doble color y doble fusión.

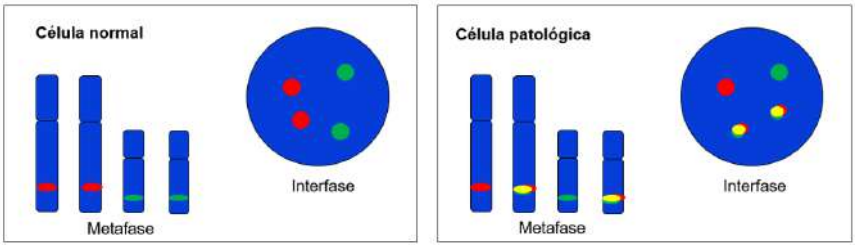



**Figura 5.** Patrón esperado de a) una translocación recíproca entre dos cromosomas y b) una inversión cromosómica tanto en metafase y en núcleo interfásico con sonda de BreakApart (split).

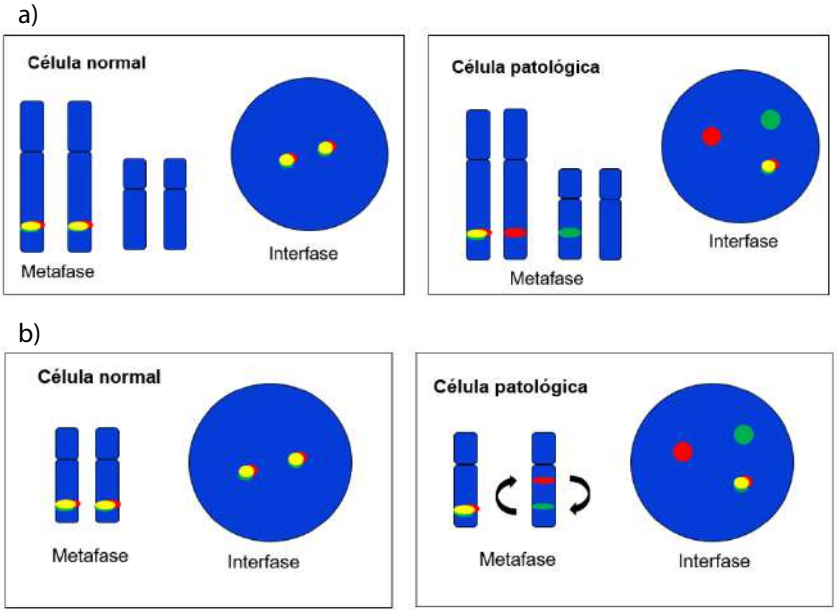


**Figura 6.** Patrón esperado de una trisomía de un cromosoma determinado tanto en metafase y en núcleo interfásico.

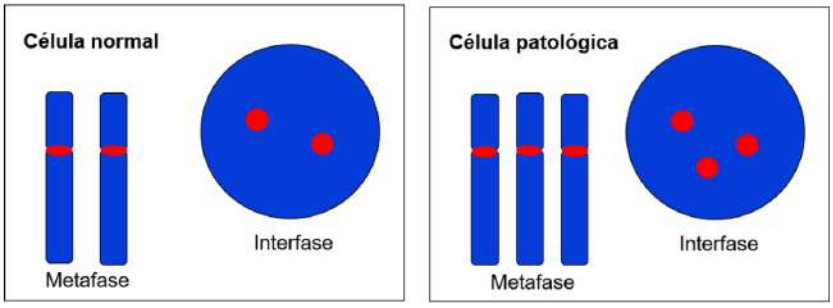
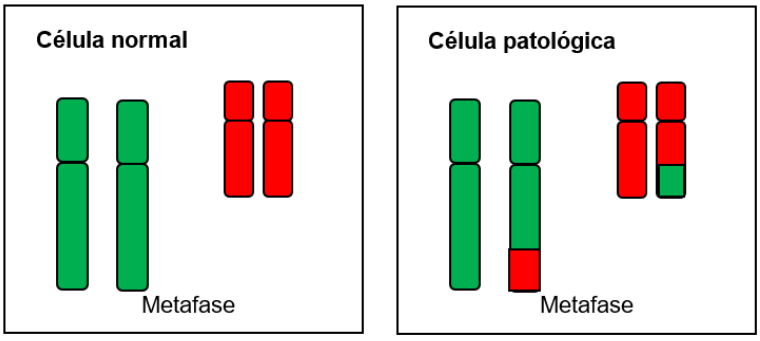



**Figura 7.** Patrón esperado de una translocación recíproca entre dos cromosomas utilizando sondas de pintado cromosómico




**1.9. <u>Informes:</u> Modelo de informe que puede ser adaptado a cada institución**

**<u>Cariotipo</u>**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| DATOS DE LA INSTITUCIÓN | | | | |
| INFORME DE RESULTADOS DEL CARIOTIPO | | | | |
| Nombre y apellidos<br>Fecha nacimiento | DNI, HC o protocolo | Sexo (F/M) | Diagnóstico Ej: debut, recaída, etc | Fecha de recolección y tipo de muestra |
| DATOS DEL SOLICITANTE<br>Nombre y apellidos del profesional solicitante<br>Nombre del centro de derivación | | | | |
| METODOLOGÍA EMPLEADA CARIOTIPO<br>Tipo de cultivo (cultivo directo, 24 h sin estimulación, 48 h sin estimulación, cultivo estimulado si/no)<br>Tipo de estimulación<br>Bandeo cromosómico (bandeo G o R) | | | | |
| RESULTADOS<br>Cariotipo (*International System for Human Cytogenetic Nomenclature* –ISCN–)<br>Descripción de los resultados/Comentarios:<br>• Describir células analizadas y los clones observados<br>• Consecuencias clínicas, pruebas complementarias<br>• Causas de no valoración | | | | |
| OBSERVACIONES<br>Limitación de la técnica: la especificidad y la sensibilidad depende del diseño de la sonda<br>La interpretación final de los resultados requiere del contexto clínico del paciente | | | | |
| Firma del responsable 1<br>Nombre y apellidos Matricula profesional<br>Fecha de Informe (dd/mm/aaaa) | | | Firma del responsable 2<br>Nombre y apellidos Matricula profesional | |

**FISH**

<table>
<tr><td colspan="5">DATOS DE LA INSTITUCIÓN</td></tr>
<tr><td colspan="5">INFORME DE RESULTADOS DE FISH</td></tr>
<tr><td>Nombre y apellidos<br>Fecha nacimiento</td><td>DNI, HC o protocolo</td><td>Sexo (F/M)</td><td>Diagnóstico Ej:<br>debut, recaída, etc</td><td>Fecha de recolección<br>y tipo de muestra</td></tr>
<tr><td colspan="5">DATOS DEL SOLICITANTE<br>Nombre y apellidos del profesional solicitante<br>Nombre del centro de derivación</td></tr>
<tr><td colspan="5">METODOLOGÍA EMPLEADA FISH</td></tr>
<tr><td colspan="5">RESULTADOS<br>Fórmula FISH (International System for Human Cytogenetic Nomenclature –ISCN–)<br>Descripción de los resultados/Comentarios:<br>• Describir células analizadas y los clones observados<br>• Cut-off y nombre del fabricante de la sonda<br>• Consecuencias clínicas, pruebas complementarias<br>• Causas de no valoración</td></tr>
<tr><td colspan="5">OBSERVACIONES<br>Limitación de la técnica: la especificidad y la sensibilidad depende del diseño de la sonda<br>La interpretación final de los resultados requiere del contexto clínico del paciente</td></tr>
<tr><td colspan="5">Firma del responsable 1<br>Nombre y apellidos Matricula profesional<br>Fecha de Informe (dd/mm/aaaa)<br><br>Firma del responsable 2<br>Nombre y apellidos Matricula profesional</td></tr>
</table>

**1.10. Archivo de portaobjetos/imágenes/suspensiones de células fijadas**[6]

En ausencia de legislación específica en la jurisdicción sobre almacenamiento de muestras biológicas o los productos de su procesamiento, el laboratorio debe definir y especificar en el manual de procedimientos los períodos más adecuados para su retención.

- Los portaobjetos/imágenes deben almacenarse de manera que incluyan suficientes metafases con bandas para la reevaluación, si es necesario. Cada laboratorio debe establecer una política para su conservación y archivo.
- Se sugiere conservar:
  - Muestras: hasta que se verifique que hay suficiente material para analizar.
  - Suspensiones de las células fijadas: al menos hasta que se redacte el informe final y, si es posible, al menos 5 años.
  - Extendidos teñidos: 1-2 portaobjetos montados por caso analizado, por 5 años si no hay archivo de imágenes digitalizadas, por 2 años si lo hay, y por 1 año si no están montados.
  - Extendidos con fluorocromos: según política del laboratorio.
  - Imágenes digitalizadas: 20 años.
  - Resultado normal: guardar una imagen de una metafase/interfase donde se observe el patrón de bandas/señal normal.
  - Resultado anormal: guardar imágenes de dos interfases o metafases que ilustran cada patrón anormal observado.
  - Informes finales digitalizados y/o en papel: por lo menos durante 20 años.
- Si se detecta una anomalía cromosómica que no ha sido completamente caracterizada, se sugiere archivar portaobjetos/imágenes y solicitar una muestra de ADN para estudios citogenómicos.
- Todas las imágenes deben conservarse con acceso informático protegido.

## Bibliografía


1. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999; 17(12):3835-3849. doi: 10.1200/JCO.1999.17.12.3835.
2. Rack KA, van den Berg E, Haferlach C, Beverloo HB, Costa D, Espinet B, et al. European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. Leukemia 2019; 33(8), 1851-1867. doi: 10.1038/s41375-019-0378-z.
3. Mitelman Dabase of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer. Mitelman F, Johansson B and Mertens F (Eds.) https://mitelmandatabase.isb-cgc.org/. 2026.
4. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. http://atlasgeneticsoncology.org/. 2026.
5. ISCN. An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2024), Hastings RJ, Moore S, Chia N. (eds). Cytogenet Genom Res 2024; 164 (Suppl 1): 1-224. doi: 10.1159/000538512
6. Rozental S, Bugatto V, Casali B, Chaves A, del Pilar Corral M, Fortunato P, et al. Buenas prácticas en citogenómica clínica mediante técnicas de microscopía. Diagnóstico posnatal de anomalías constitucionales Rev. ByPC 2024; 88(Suppl 1): 13-38. https://www.revistabypc.org.ar/index.php/bypc/article/view/299


**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

# 2. Neoplasias mieloproliferativas crónicas

## 2.1. Introducción

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMP) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética, caracterizadas por aumento de la proliferación eritroide, mieloide y megacariocítica que provoca un aumento de células maduras en sangre periférica (SP). En esta guía las vamos a dividir en la leucemia mieloide crónica (LMC), con el rearreglo *BCR::ABL1* o Ph+, y las neoplasias mieloproliferativas crónicas Ph-.

## 2.2. Leucemia mieloide crónica (LMC)

### 2.2.1. Perfil genético de las LMC

La LMC se desarrolla a partir del crecimiento descontrolado de células mieloides en diferentes estadios de maduración. Se caracteriza por la presencia del cromosoma Philadelphia (Ph), cromosoma 22 derivado de la translocación recíproca y balanceada entre los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)(q34;q11)], que genera la yuxtaposición de los genes *BCR* (22q11, del inglés, breakpoint cluster región, *BCR Activator of RhoGEF and GTPase)* y ABL1 (9q34, del inglés, *Abelson Proto-Oncogene 1, Non-Receptor Tyrosine Kinase*). La consecuencia molecular de la translocación en el 98% de los casos con LMC implica la fusión del intrón 13 o 14 del *BCR* con una región del *ABL1* de 140kb entre los exones 1b y 2, originando principalmente dos transcriptos diferentes: e13a2 (exón 13 de *BCR* y exón 2 de *ABL1*) o e14a2. Ambos transcriptos resultan en la expresión de la proteína quimérica BCR::ABL1 de 210KDa con actividad de tirosina quinasa (TK) constitutiva, alterando las vías de proliferación y supervivencia[1-7].

La enfermedad, clásicamente, presenta tres estadios: fase crónica (FC), fase acelerada (FA) y fase blástica o crisis blástica (CB). La mayoría de los pacientes (90-95%) son diagnosticados durante el transcurso de la FC, casi el 50% de los casos son asintomáticos y se diagnostican como parte de un examen médico de rutina, debido al hallazgo de un recuento elevado de glóbulos blancos, acompañado de desviación a la izquierda y, a menudo, basofilia. Es frecuente, además, la presencia de esplenomegalia como el signo clínico más común. La LMC en FC sin tratamiento progresa a CB en un período de 3 a 5 años, pasando generalmente por una FA previa, donde la anemia, la esplenomegalia y la infiltración empeoran. Por otro lado, un 20% de los pacientes evoluciona a CB sin señales de alerta, presentándose como una leucemia aguda (mieloide en el 60% de los casos, linfoide en el 30% y megacariocítica o indiferenciada en el 10% restante), donde empeoran los síntomas generales, el sangrado, la fiebre y las infecciones[1-6].

En el contexto actual del éxito en el tratamiento con ITK (inhibidores de TK), y aunque en discusión[1] la OMS (2022)[7] sugiere excluir la definición clásica de FA y focalizarse en los mecanismos de resistencia, que incluyen la adquisición de alteraciones citogenéticas adicionales, mutaciones en el dominio kinasa del ABL1 y progresión a CB[7].

### 2.2.2. La citogenética en el diagnóstico

La t(9;22)(q34;q11) se detecta en el 90-95% de los casos al diagnóstico, el 5-10% restante puede presentar alguna variante que involucre a uno o más cromosomas adicionales [t(v;9;22)], o un reordenamiento críptico de *BCR::ABL1* (indetectable por citogenética convencional). Es importante establecer la presencia de alteraciones citogenéticas adicionales (ACAs) a la t(9;22)(q34;q11) ya que esto puede considerarse como una posible "advertencia" de evolución de la enfermedad, afectando al pronóstico y la respuesta al tratamiento[1-7].

Las ACAs están presentes en 7% de los pacientes en FC y su frecuencia se incrementa durante la progresión. En el momento de la transformación leucémica el 80% de los casos muestran alteraciones citogenéticas adicionales al cromosoma Ph, dentro de las cuales las más frecuentes son las denominadas de la ruta mayor e incluyen: un cromosoma Ph adicional,

isocromosoma 17q y +8 o +19 (Tabla III). La presencia de cualquiera de estas anomalías le confiere un pronóstico adverso, evidenciando una posible evolución clonal. Recientemente, a esta lista de hallazgos de alto riesgo, se han sumado +21, +17, -7/del(7q), rearreglos de 3q26.2, rearreglos de 11q23 y los cariotipos complejos; mientras que la pérdida del cromosoma Y no afecta el pronóstico. La mayoría de estas últimas se categorizan como eventos de la ruta menor[1-7]. Algunas ACAs suelen observarse en combinación como +19 o -7/7q-, mientras que otras como 3q26.2 emergen durante el transcurso de la enfermedad[1].

La presencia de alteraciones citogenéticas en los clones Ph negativos, frecuentemente observadas en pacientes bajo tratamiento, han sido asociadas con toxicidad a los ITK sin impacto en el pronóstico. La excepción son las alteraciones que involucran al cromosoma 7, incluyendo el der(1;7), que han sido asociadas con menor respuesta al tratamiento, o con la presencia de un síndrome mielodisplásico (SMD) y progresión a leucemia mieloide aguda (LMA)[3].

Para las LMC se deben evaluar entre 10 y 20 metafases al diagnóstico, idealmente 25, a fin de asegurarse la detección de ACAs. Mientras que, durante el seguimiento es necesario analizar un mínimo de 20 metafases para definir correctamente la respuesta citogenética a los ITK (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib, entre otros) o a las drogas dirigidas al sitio de miristoilo del ABL (Asciminib).

### 2.2.3. Criterios de respuesta

Respuesta completa (RCC): 0% metafases Ph+
Respuesta parcial (RCP): 1-32% metafases Ph+
La RCC y la RCP se consideran respuestas Mayores
Respuesta menor (RCm): 33-66% metafases Ph+
Respuesta mínima (RCmin): 67- 99% metafases Ph+
Respuesta nula: (RCN): 100% metafases Ph+

Las respuestas deben ser evaluadas a los 3, 6 y 12 meses del inicio del tratamiento, con posterior monitoreo rutinario, a fin de determinar respuestas favorables, señales de alerta o desfavorables que ameriten un cambio de ITK. Es recomendable que el paciente alcance una respuesta molecular menor (<1% de *BCR::ABL1/ABL1*), lo cual equivale a una RCC, a los 6 meses. A fin de evitar punciones de MO rutinarias, confirmar esta RCC mediante citogenética convencional ya no es necesaria si se dispone de pruebas de reacción en cadena de la polimerasa transcripción reversa (RT-PCR) cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR) validadas. Además, dada su baja sensibilidad, no se recomienda como técnica de monitoreo a largo plazo. Sin embargo, puede ser útil en casos con evidencia de resistencia, recaída manifiesta y/o señales de progresión para detectar la aparición de ACAs[1-4].

### 2.3. Neoplasias mieloproliferativas crónicas Philadelphia negativas (Ph-)

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas Philadelphia negativas (NMP Ph-) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética, caracterizadas por aumento de la proliferación eritroide, mieloide y megacariocítica que provoca un aumento de células maduras en SP. Las NPM Ph- comprenden a la policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), mielofibrosis primaria (MFP), leucemia eosinofílica crónica (LEC), leucemia neutrofílica crónica (LNC) y las NMP no clasificables [7,8].

Existen tres genes drivers cuyas mutaciones son las responsables de la fisiopatología de las NMP Ph-, y

**Tabla III.** Alteraciones citogenéticas adicionales a la t(9;22).

| Alteraciones Citogenéticas de la ruta mayor | % de casos | Valor pronóstico |
|---|---|---|
| Trisomía 8 (+8) | 35% | Adverso |
| Duplicación Ph (+der(22)t(9;22)(q34;q11)) | 30% | Adverso |
| Isocromosoma 17 (i(17)(q10)) | 20% | Adverso |
| Trisomía 19 (+19) | 15% | Adverso |
| Isoderivado 22 (ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11)) | 5-10% | Adverso |
| Otros hallazgos citogenéticos | | |
| Deleción del derivado 9 | 10-15% | Sin valor pronóstico |
| Ph variante | 2-10% | Sin valor pronóstico |

son por lo general mutuamente excluyentes: *JAK2* (prevalente en PV), *CALR y MPL*; éstas últimas normalmente no se observan en pacientes con PV, pero son frecuentes en TE y MFP *JAK2-*. Publicaciones recientes han destacado la contribución pronóstica de la información genética en NMP Ph-, que incluye al cariotipo, el estado mutacional de los genes *drivers (JAK2/CALR/MPL)* y la presencia o ausencia de mutaciones de alto riesgo molecular[9,10].

Las alteraciones citogenéticas en NMP Ph- se observan en muy bajo porcentaje al diagnóstico y la mayoría no son específicas de una patología en particular. Sin embargo, los estudios citogenéticos son de relevancia pues permiten confirmar clonalidad, excluir el diagnóstico de LMC, evaluar una progresión cariotípica durante la transformación leucémica, y sobre todo identificar alteraciones de mal pronóstico en MFP (-7/7q-, inv(3)/3q21, i(17q), 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, trisomías autosómicas distintas a +9 y +8 incluidas en los modelos actuales de estratificación de riesgo[11-13].

**2.3.1. Policitemia Vera (PV)**

La PV se caracteriza por eritrocitosis clonal, que puede estar acompañada de leucocitosis, trombocitosis, esplenomegalia, prurito, síntomas constitucionales, alteraciones de la microcirculación, y mayor riesgo de trombosis y progresión a mielofibrosis o leucemia mieloide aguda (LMA)[11]. El curso natural de la PV suele incluir dos fases: la fase policitémica o proliferativa y la fase post policitémica o de MF post PV. Un pequeño subgrupo de pacientes puede transformarse a una fase acelerada (FA), con 10-19% de blastos en SP y/o MO, o una fase blástica (FB) con ≥20% de blastos en SP/MO.

**2.3.1.1. Perfil genético**

A nivel molecular presenta una frecuencia muy elevada de mutaciones en el gen *JAK2:* 97% para JAK-2V617F (exón 14) y 2% para otras, incluyendo variantes en el exón 12. Cabe destacar que los estudios utilizando paneles y secuenciación masiva paralela (NGS) han revelado que más del 50% de los pacientes con PV presentan variantes en la secuencia de otros genes además de *JAK2*, siendo los más frecuentes *TET2* (18%), *ASXL1* (15%), y *SH2B3* (3%).

**2.3.1.2. Alteraciones citogenéticas y su impacto**

Hasta el 20% de los pacientes con PV en fase policitémica presentan alteraciones citogenéticas al momento del diagnóstico, pudiendo llegar al 90% cuando se trata de FA o FB. Aunque no son específicos, estudios recientes han confirmado el impacto adverso (independiente de la edad) del cariotipo anormal sobre la supervivencia[14].

En la fase policitémica las alteraciones más frecuentes son: del(20q), +8 y +9 aisladas, y +1q como doble anomalía. En la fase de MF post PV son más frecuentes los cariotipos complejos (alrededor del 25% de los pacientes), sobre todo en FA y FB (puede alcanzar una frecuencia del 70%), y suelen involucrar a los cromosomas 5, 7 y 17 (-5/del(5q),-7/del(7q),-17/del(17p)/add(17p)).

**2.3.2. Trombocitemia Esencial (TE)**

La TE está caracterizada por trombocitosis persistente, y en la mitad de los casos se descubre como un hallazgo en el hemograma de rutina en pacientes asintomáticos ya que presenta un curso clínico relativamente benigno. Pueden presentar síntomas vasomotores por obstrucción de la microcirculación, prurito, cefalea, esplenomegalia leve y/o hepatomegalia, y síntomas constitucionales. Presenta un riesgo de transformación a MF post TE de 4-8% a 10 años, y en menor frecuencia de evolución a un SMD y LMA.

**2.3.2.1. Perfil genético**

Los pacientes con TE presentan mutaciones de *JAK2* en el 50-60% de los casos, mientras que la frecuencia para las mutaciones en *CALR* y *MPL* se estiman en 20%-25% y 3%-4%, respectivamente. Aproximadamente entre 10% y 15% de los pacientes no expresan ninguno de los tres genes mutados y por ello se los denomina "triples negativos". En el sistema de puntuación de riesgo MIPSS-ET *(mutation-enhanced international prognostic scoring system)*, las mutaciones de *U2AF1* y *SF3B1* presentan mayor riesgo fibrótico, y las mutaciones de *TP53* mayor riesgo de progresión leucémica[15].

**2.3.2.2. Alteraciones citogenéticas y su impacto en TE**

La presencia de cariotipo anormal es infrecuente en TE, con una incidencia <10%, y la relevancia sobre el pronóstico es incierta, aunque parecería que (excepto -Y) podría tener un efecto adverso sobre la sobrevida global[15]. Las AC más frecuentes son: del(20q), +8 y +9, casi siempre como alteraciones aisladas.

**2.3.3. Mielofibrosis primaria (MFP)**

La MFP es la NMP Ph- de peor pronóstico. Se trata de una enfermedad clonal de la célula madre progenitora hematopoyética caracterizada por fibrosis progresiva de la MO y desarrollo de hematopoyesis extramedular. Las manifestaciones clínicas incluyen anemia severa, leucoeritroblastosis, hepato-esplenomegalia, síntomas constitucionales, dolores óseos y prurito, entre otros.

Puede presentarse en la fase prefibrótica o en fibrosis ya establecida, y puede ser resultado de la progresión de PV o TE previas (MF post PV y MF post TE), con pronóstico y tratamiento similares. El hallazgo de 10-19% de blastos en SP o MO define la fase acelerada de la MF. La crisis blástica se define por el hallazgo de ≥20% de blastos.

**2.3.3.1. Perfil genético**

El perfil mutacional incluye a los tres genes *drivers* comunes a las otras NMP Ph- (*JAK2/CALR/MPL*), y a otros genes con impacto clínico. Múltiples estudios han confirmado el efecto favorable de las mutaciones *CALR* tipo 1, y el efecto adverso de mutaciones de alto riesgo molecular (HMR) (*ASXL1, SRSF2*, U2AF1-Q157, *EZH2, IDH1* e *IDH2*, otros) sobre la supervivencia de los pacientes con MFP.

**2.3.3.2. Alteraciones citogenéticas y su impacto**

En la MFP un tercio o más de los pacientes (hasta 45% según las series) presentan cariotipo anormal al momento del diagnóstico, siendo las más frecuentes: +9, del(13q), del(20q), y duplicaciones de 1q (u otras alteraciones del cromosoma 1).

Determinadas anomalías citogenéticas tienen impacto sobre la supervivencia global y la sobrevida libre de leucemia. Las anomalías de muy alto riesgo incluyen -7, inv(3), i(17q), +21, +19, del(12p) y del(11q). Las alteraciones de riesgo favorable incluyen cariotipo normal o +9 aislada, del(13q), del(20q), anomalías de 1q y pérdida del cromosoma Y[12].

**2.3.4. Leucemia eosinofílica crónica (LEC)**

La LEC es una entidad rara, muy poco frecuente, caracterizada por la proliferación clonal de precursores y eosinófilos maduros que dan como resultado una hipereosinofilia persistente en SP y MO. Es importante descartar las causas secundarias de eosinofilia (alergias, parásitos, etc), ya que son mucho más frecuentes que las causas primarias, así como también la existencia de neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia o de fusiones de genes de tirosina quinasa.

Como criterios para el diagnóstico deben cumplir la presencia de hipereosinofilia en SP (recuento de eosinófilos ≥1,5x10⁹/L y eosinófilos ≥10% de GB); blastos <20% en SP y MO; sin fusiones de los genes tirosina-quinasa, como: *BCR::ABL1, ABL1, PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2* o *FLT3*; que no cumplan criterios de diagnóstico para LMA ni para otras NMP.

Las alteraciones citogenéticas más frecuentes son +8, +15, del(5q), del(9), -7, i(17q) y cariotipo complejo. Los genes más frecuentemente mutados son *ASLXL1, TET2, DNMT3A* y *EZH2*.

**2.3.5. Leucemia neutrofílica crónica (LNC)**

La LNC es una NMP poco frecuente caracterizada por neutrofilia persistente y, a menudo, esplenomegalia. Es importante descartar causas identificables de neutrofilia reactiva, así como también la posibilidad de otras NMP Ph-. Los diagnósticos diferenciales incluyen, entre otros, reacciones leucemoides, LMC y LMC atípica, la cual se caracteriza por la presencia de rasgos displásicos.

La característica genética diagnóstica es la presencia de variantes en el gen *CSF3R*, aunque su ausencia no excluye la posibilidad de LNC. La mayoría de los casos tienen mutaciones cooperadoras en los genes *SETBP1*, *ASXL1* y *SRSF2*, entre otras.

**2.4. Procesamiento**

**2.4.1. Estudio citogenético con bandeo G**

El estudio citogenético en NMP es una metodología que tiene alta especificidad y baja sensibilidad. En el caso de las LMC se recomienda su realización al momento del diagnóstico, y hasta que alcance la remisión citogenética completa.

**2.4.1.1. Cultivo de MO para estudio citogenético con bandeo G**

- **Toma de la Muestra:** Obtener 1 a 5 ml de médula ósea (MO) asépticamente en una jeringa previamente heparinizada con heparina sódica. Rotular con el nombre y el diagnóstico del paciente. La muestra debe ser enviada al laboratorio el mismo día de la extracción, en el caso de que esto no sea posible debe mantenerse a 4°C hasta el momento de ser remitida al laboratorio. En el caso que la muestra deba ser

transportada, utilizar recipientes que la protejan de los cambios extremos de temperatura.

**2.4.1.2. Análisis e interpretación de resultados:**
Para las NMP en general se requiere el análisis de al menos 20 metafases para definir un cariotipo normal. Para el caso de cariotipos anormales puede analizarse un número menor de metafases siempre que se cumplan los criterios definidos por el ISCN 2024[16] para definir clonalidad para alteraciones numéricas y estructurales.

**2.4.2. Hibridación in situ con sondas fluorescentes (FISH):**
La técnica de FISH resulta de gran utilidad cuando el citogenético no es concluyente por falta de células en división, o en el caso de translocaciones variantes o crípticas que no se observan por citogenética convencional. El mismo se puede realizar de sangre periférica o de médula ósea, utilizando tanto EDTA como heparina como anticoagulante ya que existe muy buena correlación con el estudio citogenético, y también entre ambos tipos de muestra[1,17,18].
Tanto cuando se sospecha una LMC, como en el caso de las NMP Ph-, se requiere realizar la evaluación del rearreglo *BCR::ABL1*. Se sugiere emplear sondas locus específicas de doble dolor y doble fusión ya que son las más sensibles y específicas, y permiten detectar todos los transcriptos.
En pacientes con LMC bajo tratamiento con ITK, el FISH puede ser útil para monitorear la respuesta si no se dispone de qRT-PCR, y en aquellos casos con fusiones *BCR::ABL1* atípicas[1].

**2.4.2.1. Análisis e interpretación de resultados**
Para el análisis por FISH se evalúan al menos 200 núcleos interfásicos, considerando el patrón de señales normal (negativo) y el/los patrones positivos de acuerdo a la sonda utilizada[19,20]. Cabe mencionar que algunos pacientes muestran patrones atípicos que pueden ser compatibles con del(9q) aislada o acompañando una traslocación variante, +Ph, i(Ph), del(22q) o amplificación del *BCR::ABL1*, entre otros[21,22]. Para los casos de eosinofilia en estudio (posible LEC) se sugiere descartar la presencia de rearreglos de los genes *PDGFRA* (o puntualmente *FIP1L1::PDGFRA*), *PDGFRB, FGFR1* y *JAK2*, con sondas de tipo *Break Apart*.

**Bibliografía**


1. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, Hjorth-Hansen H, Hochhaus A, Kantarjian H, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2025;39(8):1797-1813. doi: 10.1038/s41375-025-02664-w.
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. Am J Hematol. 2024;99(11):2191-2212. doi: 10.1002/ajh.27443.
3. Cross NCP, Ernst T, Branford S, Cayuela JM, Deininger M, Fabarius A, et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2023;37(11):2150-2167. doi: 10.1038/s41375-023-02048-y.
4. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet recommendations for treating chronic myeloid leukemia:2020. Leukemia. 2020:34(4):966-984. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka H-M, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200-1228. doi: 10.1182/blood.2022015850.
6. Beligoy L, Bendek G, Bengió R, Enrico A, Franceschi E, Freitas MJ, et al. Leucemia mieloide crónica. Guías de diagnóstico y tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología. Compilación de Juan Dupont. - 1a ed revisada. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: SAH, 2023. https://www.sah.org.ar/docs/guias/2023/LMC-2023.pdf
7. Khoury JD, Solary E, Abla O, Y, Alaggio R, Apperley JF, Bejar R, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 2022;36(7):1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: Integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 2022; 140(11): 1200-1228. doi: 10.1182/

blood.2022015850.

9. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. JAMA Oncol. 2015;1(1):97-105. doi:10.1001/jamaoncol.2015.89.
10. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. Leukemia. 2010;24(6):1128-1138. doi: 10.1038/leu.2010.69.
11. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023;98(9):1465-1487. doi: 10.1002/ajh.27002.
12. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023;98(5):801-821. doi: 10.1002/ajh.26857.
13. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology. https://atlasgeneticsoncology.org/.
14. Tang G, Hidalgo Lopez JE, Wang SA, Hu S, Ma J, Pierce S, et al. Characteristics and clinical significance of cytogenetic abnormalities in polycythemia vera. Haematologica. 2017;102(9):1511-1518. doi: 10.3324/haematol.2017.165795.
15. Gangat N, Jadoon Y, Szuber N, Hanson CA, Wolanskyj-Spinner AP, Ketterling RP, et al. Cytogenetic abnormalities in essential thrombocythemia: Clinical and molecular correlates and prognostic relevance in 809 informative cases. Blood cancer J 2022;12(3):44. doi: 10.1038/s41408-022-00639-z.
16. ISCN. An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2024), Hastings RJ, Moore S, Chia N. (eds). Cytogenet Genom Res 2024; 164 (Suppl 1): 1-224. doi: 10.1159/000538512
17. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European Leukemia-Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Blood 2013;122(6):872-884. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
18. Le Gouill S, Talmant P, Milpied N, Daviet A, Ancelot M, Moreau P, et al. Fluorescence in situ hybridization on peripheral-blood specimens is a reliable method to evaluate cytogenetic response in chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol 2000;18(7):1533-1538. doi: 10.1200/JCO.2000.18.7.1533.
19. Jain, Poonam P.; Parihar, M; Ahmed, R; Vivi M, et al. Fluorescence in situ hybridization patterns of BCR/ABL1 fusion in chronic myelogenous leukemia at diagnosis. Indian J Pathol Microbiol 2012; 55(3):347-351. doi: 10.4103/0377-4929.101742.
20. Švabek ŽT, Josipović M, Horvat I, Zadro R, Davidović-Mrsić S. The incidence of atypical patterns of BCR-ABL1 rearrangement and molecular-cytogenetic response to tyrosine kinase inhibitor therapy in newly diagnosed cases with chronic myeloid leukemia (CML). Blood Res. 2018;53(2):152-159. doi: 10.5045/br.2018.53.2.152.
21. Primo D, Tabernero MD, Rasillo A, Sayagués JM, Espinosa AB, Chillón MC, et al. Patterns of BCR/ABL gene rearrangements by interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) in BCR/ABL+ leukemias: incidence and underlying genetic abnormalities. Leukemia. 2003;17(6):1124-1129. doi: 10.1038/sj.leu.2402963.
22. Belli C, Alú MF, Alfonso G, Bianchini M, Larripa I. Novel variant Ph translocation t(9;22;11)(q34;q11.2;p15) inv(9)(p13q34) in chronic myeloid leukemia involving a one-step mechanism. Cytogenet Genome Res. 2011;132(4):304-308. doi: 10.1159/000322824.

**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

# 3. Síndromes/Neoplasias mielodisplásicas

## 3.1. Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD)[1], actualmente también denominados como neoplasias mielodisplásicas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Tabla IV)[2] constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales (neoplásicas) de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea (MO). Se caracterizan por una hematopoyesis inefectiva con alteraciones funcionales y morfológicas de los progenitores, desarrollo de citopenia(s) periférica(s) y riesgo de falla medular con o sin evolución a leucemia mieloide aguda (LMA).

Los SMD pueden clasificarse como primarios o *"de novo"* (SMDp), o secundarios (SMDs). Los SMDp se desencadenan sin causa aparente, a diferencia de los SMDs que se asocian a una exposición previa a quimioterapia (agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa), terapia radiante, algunos agentes inmunosupresores y/o factores ambientales como el benceno y sus derivados. Cabe mencionar que alrededor del 10% se asocian a variantes de predisposición en línea germinal. Los pacientes con SMD presentan una mediana de edad de entre 65 y 70 años al momento del diagnóstico y una incidencia de 3-5 cada 100.000 habitantes/año, la cual aumenta con la edad, siendo de 20 cada 100.000 en los mayores de 70 años. Menos del 5% de los casos pueden ser diagnosticados en edades pediátricas y presentan características especiales[3].

El diagnóstico de estos pacientes es complejo y requiere de un equipo multidisciplinario. Además de la evaluación clínica y morfológica inicial realizada por el médico hematólogo, el análisis citogenético se considera mandatorio para el establecimiento del diagnóstico, pronóstico y la selección del tratamiento[4,5]. Las alteraciones genéticas (anormalidades cromosómicas, haplo-insuficiencia, disomía uniparental adquirida, variantes patogénicas en ciertos genes), epigenéticas (hipermetilación aberrante, expresión de micro ARNs) y del microambiente medular contribuyen al fenotipo de la enfermedad.

Lejos de quedar obsoleto con los nuevos avances tecnológicos, el establecimiento del cariotipo se mantiene como el "gold standard" ya que colabora en el establecimiento del diagnóstico, pronóstico y la selección terapéutica[4,5]. Alrededor del 40-50% de los pacientes presentan cariotipo alterado con un predominio de pérdidas totales o parciales, cuyo hallazgo se incrementa conforme aumenta el porcentaje de blastos en MO[6].

A lo largo de las diferentes versiones de la OMS se fueron listando una serie de alteraciones citogenéticas que colaboraban en el diagnóstico en ausencia de los hallazgos displásicos característicos (Tabla V)[3]. Este grupo ha quedado reducido en los SMD no clasificables sólo a la presencia de -7/del(7q) o cariotipos complejos según el ICC. Sin embargo, en presencia de un porcentaje de blastos >10% siguen siendo de utilidad para su clasificación añadiendo la trisomía 8, la del(20q), algunas translocaciones variantes o sus derivados, y excluyendo las alteraciones balanceadas que colaboran en el diagnóstico de LMA con hallazgos recurrentes (Tablas IV y V)[1].

La relación cariotipo-fenotipo del Síndrome 5q-, con excelente respuesta al uso de Lenalidomida[7] fue reconocida por la OMS desde el año 2001 y continúa en vigencia en las propuestas del año 2022 por parte de la OMS[2] y del Consenso Internacional del Cáncer (ICC)[1]. Otro subgrupo recientemente reconocido por la OMS, caracterizado por la presencia de más de una variante en TP53, se asocia con cariotipos complejos en alrededor del 90% de los pacientes con predominio de las alteraciones clásicas del(17p), del(5q) y/o -7/del(7q)[8].

**Tabla IV:** Clasificaciones actuales

| Síndromes Mielodisplásicos: ICC 2022 | Neoplasias Mielodisplásicas: OMS 2022 | Hallazgos citogenéticos | Mutaciones |
|---|---|---|---|
| **SMD con del(5q) (SMD-[del(5q)]** | **SMD con bajo recuento de blastos y 5q- aislado (SMD-5q)** | **Ambas:** 5q- aislada o cualquier otra a excepción de -7/7q- | **ICC:** excluye *TP53* multi-hit o *con VAF >10%* |
| **SMD con *SF3B1* mutado (SMD-*SF3B1*)** | **SMD con bajo recuento de blastos y *SF3B1* mutado (SMD-*SF3B1*)** | **Ambas:** Cualquier hallazgo, a excepción de 5q-, -7/7q-, o cariotipo complejo. | **ICC:** *SF3B1 (≥10% VAF)*, excluye multi-hit en *TP53* o *RUNX1* |
| | | **ICC:** también excluye **alt. 3q26** | **OMS:** no especifica ni VAF ni otras mutaciones, permite en este subtipo pacientes con sideroblastos anillados >15% en ausencia de *SF3B1* |
| **SMD con *TP53* mutado** (complementar con SMD/LMA) | **SMD con inactivación bialélica de *TP53* (SMD-*biTP53*)** | **OMS:** Usualmente cariotipo complejo | **ICC:** mutaciones multi-hit en *TP53*[a], o 1 mutación con VAF >10% y cariotipo complejo, usualmente con pérdida de 17p (si la LOH en *TP53* no disponible) |
| | | | **OMS:** dos o más mutaciones en *TP53*, ó 1 mutación con evidencia de pérdida de número de copias o LOH |
| **SMD no especificado (SMD-NOS)** | **SMD con bajo recuento de blastos (SMD-LB)** | | |
| **sin displasia (SMD-NOS)** | - | -7/7q- o cariotipo complejo | Cualquiera a excepción de *SF3B1* (≥10% VAF) o en *TP53 multi-hit* o *VAF >10%* |
| **con displasia en una línea (SMD-NOS-DU)** | - | Cualquier hallazgo, excepto que no cumpla criterios de SMD-del(5q) | Cualquiera a excepción de multi-hit en *TP53* y sin criterios de SMD-*SF3B1* |
| **con displasia multilínea (SMD-NOS-DM)** | - | Cualquier hallazgo, excepto que no cumpla criterios de SMD-del(5q) | Calquiera a excepción de multi-hit en *TP53* y sin criterios de SMD-*SF3B1* |
| - | **SMD hipoplásico (SMD-h)** | | |
| **SMD con exceso de blastos (SMD-EB)** | **SMD con incremento de blastos tipo 1 (SMD-IB1)** | **ICC:** cualquier alteración citogenética | **ICC:** cualquiera a excepción de multi-hit en *TP53* |
| **SMD/LMA** | **SMD con incremento de blastos tipo 2 (SMD-IB2)** | **ICC:** cualquier alteración citogenética a excepción de las asociadas a LMA[b] | **ICC:** cualquiera a excepción de las asociadas a LMA[b] o *TP53* |
| **con mutaciones en genes relacionados** | - | Cualquier alteración citogenética a excepción de las asociadas a LMA[b] | *ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2* |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **con alteraciones citogenéticas asociadas** | - | ICC: del(5q)/t(5q)/add(5q), -7/del(7q), +8, del(12p)/ t(12p)/add(12p), i(17q), -17/add(17p) o del(17p), del(20q), y/o idic(X)(q13); ≥3 anormalidades en ausencia de alteraciones recurrentes de LMA | |
| | | OMS: no especifica | OMS: no especifica |
| **con *TP53* mutado** | - | | Cualquier mutación somática con VAF >10% |
| **no especificada (NOS)** | - | Cualquier alteración citogenética a excepción de las asociadas a LMAb y a SMD | Otros hallazgos no especificados |
| - | **SMD con fibrosis (MDS-f)** | | |

Las entidades definidas genéticamente se resaltan en celeste. **OMS:** Organización Mundial de la Salud. **VAF:** *variant allele frequency.* **Particularidades de la ICC *(International Consensus Classification):*** excluye los rearreglos *BCR::ABL1* y cualquier otro reordenamiento asociado con las neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones de genes tirosina-kinasas, aun en el contexto de citopenia. En pacientes pediátricos <18 años los puntos de corte para los SMD-EB son 5% a 19% en MO y 2% a 19% en SP, y la entidad LMA/SMD no aplica. a: Multihit *TP53*: Definido como 2 mutaciones diferentes que afecten *TP53* (cada una con un VAF>10%) o una única mutación con (1) deleción del 17p en el cariotipo, (2) VAF of >50%; o (3) Pérdida de Heterocigocidad (LOH) sin pérdida del número de copias en el 17p. b: *PML::RARA* y rearreglos *RARA* variantes, *RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, MLLT3::KMT2A* y rearreglos *KMT2A* variantes, *DEK::NUP214,* rearreglos *MECOM*, mutaciones en *NPM1* y *CEBPA* que afecten el dominio bZIP, permiten el diagnóstico de LMA con ≥10% MO o SP. Ver capítulo de LMA.

**Tabla V:** Alteraciones citogenéticas presuntivas

| En ausencia de cambios displásicos | | | En presencia de ≥10% blastos en MO (SMD/LMA) |
|---|---|---|---|
| OMS 2016[3] | | ICC 2022[1] | ICC 2022[1] |
| **Desbalanceadas** | **Balanceadas** | | |
| -5/del(5q)[10-15%]<br>-7/del(7q))<br>[10%]<br>i(17q)/ t(17p)<br>[2-3%]<br>-13/del(13q)<br>[1-2%]<br>del(11q)<br>[1-2%]<br>t(12p)/del(12p)<br>[1-2%]<br>del(9q)<br>[1%]<br>idic(Xq)<br>[1%] | t(3;21)(q26.2;q22.1)<br>[<1%]<br>t(1;3)(p36.3;q21.1)<br>[<1%]<br>inv(3)(q21q26.2)<br>[1%]<br>t(6;9)(p23;q34)<br>[1%]<br>t(11;16)(q23;p13.3)<br>[<1%]<br>t(2;11)(p21;q23)<br>[<1%] | -7/del(7q)# | del(5q)#/ t(5q)<br>-7/del(7q)#<br>i(17q)/ del(17p)#<br>-13/del(13q)<br>del(11q)<br>del(12p)#/ t(12p)<br>idic(Xq)<br>+8<br>del(20q) |
| Cariotipos Complejos | | | |
| 3 o más alteraciones incluyendo al menos una de las mencionadas | | | 3 o más alteraciones excluyendo las asociadas a LMA |

# Se incluyen pérdidas debidas a translocaciones desbalanceadas; OMS: Organización Mundial de la salud; ICC: *International Consensus Classification*

En estas patologías, caracterizadas por una gran variabilidad en el curso clínico desde una enfermedad de curso indolente hasta formas que se aproximan a la agresividad de la LMA, la identificación de grupos de riesgo aplicando sistemas de predicción es indiscutible[9,10]. Los factores pronósticos pueden clasificarse en aquellos relacionados al paciente o a la enfermedad clonal. Dentro de estos últimos, aunque la presencia de variantes patogénicas en ciertos genes ha demostrado ser un factor aditivo en la predicción de riesgo, sólo el cariotipo ha sido reconocido, validado e integrado en todos los sistemas de predicción desde el año 1993. El Índice Pronóstico Internacional (IPSS) original define tres grupos de riesgo citogenético, tanto para sobrevida como para evolución a LMA, basándose en las alteraciones citogenéticas de mayor frecuencia: la pérdida del Y, del(5q), -7/del(7q), +8 y del(20q)[9]. Posteriormente, fueron reconocidos 5 grupos de riesgo citogenético basándose en los hallazgos de Schanz et al[11] los cuales fueron incorporados en la versión revisada del IPSS (IPSS-R)[10] y adoptados en la versión que añade los hallazgos moleculares (IPSS-M) (Figura 8)[12].
*-Análisis e interpretación de resultados:* Evaluar entre 10 y 20 metafases en presencia de cariotipo alterado, un mínimo de 20 (30) metafases en presencia de cariotipo normal y, un mínimo de 20 metafases a fin de evaluar respuesta citogenética a un determinado tratamiento[5].
Se recomienda realizar el estudio citogenético al momento del diagnóstico, durante el seguimiento de ciertos tratamientos como Lenalidomida (ya que la respuesta citogenética se asocia a mejores resultados globales)[7], ante un cambio en el comportamiento clínico o previo a un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas[5].

**3.2. Hibridación in situ con sondas fluorescentes (FISH):**
De acuerdo a los diferentes consensos, el estudio citogenético se puede complementar con FISH en el caso de ausencia de metafases o cuando la calidad de las mismas no permita una correcta evaluación. Se debe realizar un panel amplio de sondas que incluyan la detección de: del(5q), -7/del(7q), +8, del(17p)/*TP53*, del(20q), -Y, entre otras. También se pueden utilizar arrays de SNP o de CGH, ya que predominan la pérdidas y ganancias[4,5].
Para la detección de del(5q) en presencia de características fisiopatogénicas vinculables, se debe localizar la sonda en la región comúnmente delecionada ya que pueden existir pequeñas deleciones de difícil observación[13]. Por ej. algunos proveedores la localizan en el locus del *RPS14*, mientras que otros en *SPARC*. La utilización de sondas que se localizan únicamente en el locus del *EGR1* pueden conllevar a resultados falsos negativos. En cuanto a la del(7q), se recomienda la utilización de sondas que abarquen tanto el centrómero como diferentes regiones del brazo largo (7q22/q36) ya que no hay una única región comúnmente delecionada.
Si la trisomía 8 no fuera observada mediante las técnicas convencionales de bandeo G, la utilización de CEP8 no incrementa la posibilidad de su detección[14].
La utilización de la sonda para del(17p)/*TP53* puede ser de utilidad a fin de detectar pérdidas de *TP53* que colaboren en el diagnóstico de *TP53* multi-hit[8], generalmente asociado a cariotipo complejo. También debe ser evaluado frente a la pérdida de respuesta o refractariedad a la Lenalidomida en pacientes con del(5q).

**Figura 8:** Riesgo Citogenético de acuerdo al IPSS-R" [10]

***Muy bueno:*** *del(11q), -Y*
***Bueno:*** *Normal, del(12p), del(20q), del(5q) aislado o acompañado por una alteración adicional (excluyendo alteraciones cr. 7)*
***Intermedio:*** *del(7q), +8, i(17q), +19, cualquier otro hallazgo clonal*
***Alto:*** *-7, rearreglos (3q), 2 alteraciones que incluyan -7/del(7q), Cariotipos complejos (=3 alteraciones citogenéticas)*
***Muy alto:*** *Cariotipos complejos (>3 alteraciones citogenéticas)*

## Bibliografía


1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka H-M, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200-1228. doi: 10.1182/blood.2022015850.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;3(7):1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-2405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
4. Platzbecker U, Santini V, Mufti GJ, Haferlach C, Maciejewski JP, Parket S, et al. Update on developments in the diagnosis and prognostic evaluation of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): consensus statements and report from an expert workshop. Leuk Res. 2012;36(3):264-270. doi: 10.1016/j.leukres.2011.11.005.
5. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U. ESMO Guidelines Committee. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(2):142-156. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.002.
6. Belli CB, Bengió R, Aranguren PN, Sakamoto F, Flores MG, Watmanet N, et al. Partial and total monosomal karyotypes in myelodysplastic syndromes: comparative prognostic relevance among 421 patients. Am J Hematol. 2011;86(7):540-545. doi: 10.1002/ajh.22034.
7. List AF, Bennett JM, Sekeres MA, Skikne B, Fu T, Shammo JM, et al; MDS-003 Study Investigators. Extended survival and reduced risk of AML progression in erythroid-responsive lenalidomide-treated patients with lower-risk del(5q) MDS. Leukemia. 2014;28(5):1033-1040. doi: 10.1038/leu.2013.305.
8. Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, Devlin SM, Tuechler H, Medina-Martinez JS, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. Nat Med. 2020;26(10):1549-1556. doi: 10.1038/s41591-020-1008-z.
9. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G,et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89(6):2079-2088.
10. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120(12):2454-2465. doi: 10.1182/blood-2012-03-420489.
11. Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. J Clin Oncol 2012;30(8):820-829. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6394.
12. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Arango Ossa JE, Nannya Y, et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. NEJM Evid. 2022;1(7): EVIDoa2200008. doi: 10.1056/EVIDoa2200008.
13. Wang L, Fidler C, Nadig N, Giagounidis A, Della Porta MG, Malcovati L, et al. Genome-wide analysis of copy number changes and loss of heterozygosity in myelodysplastic syndrome with del(5q) using high-density single nucleotide polymorphism arrays. Haematologica. 2008;93(7):994-1000. doi: 10.3324/haematol.12603.
14. Saumell S, Florensa L, Rodríguez-Rivera M, Pedro C, Hernández-Rivas JM, Lumbreras E, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis does not increase detection rate for trisomy 8 in chronic myelomonocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2015;56(1):242-243. doi: 10.3109/10428194.2014.914197


**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

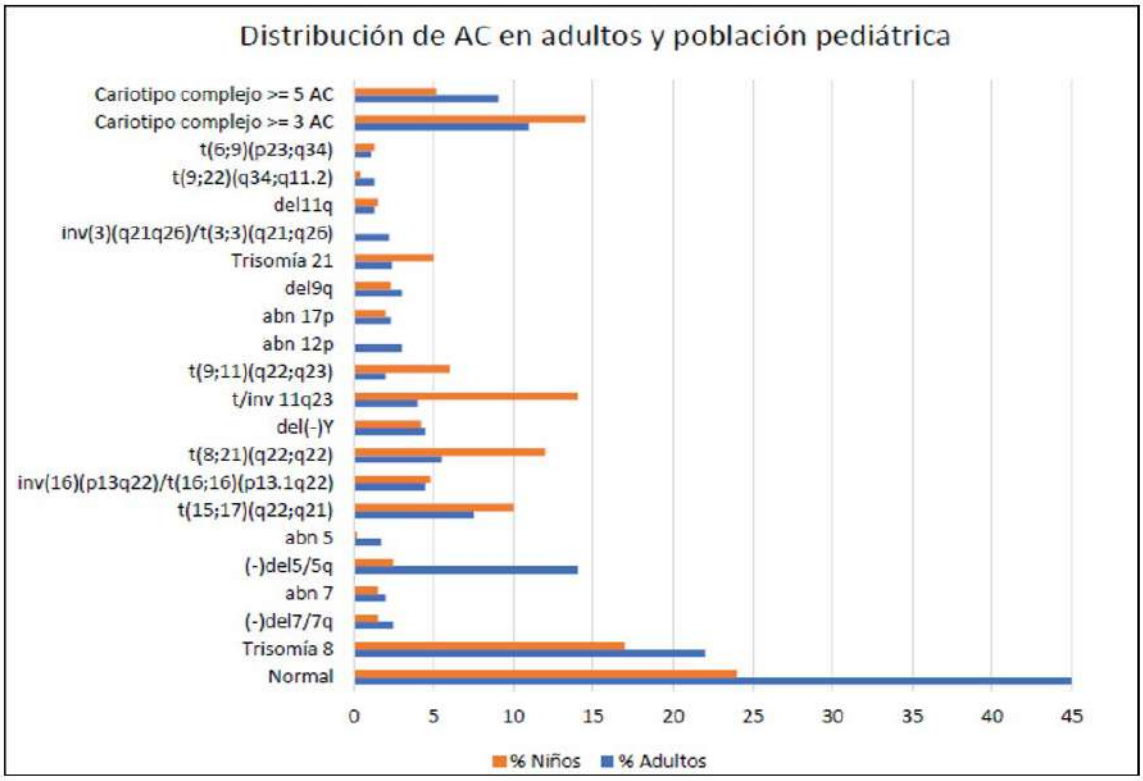
# 4. Leucemia mieloide aguda

## 4.1. Introducción

La Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) es un subgrupo de neoplasias de linaje mieloide con marcada diversidad y heterogeneidad genética. Resultan de una proliferación clonal de células precursoras hematopoyéticas anormales con diferentes grados de diferenciación, que infiltran la médula ósea (MO) y, en ocasiones, otros órganos o sistemas, en casos graves puede provocar la muerte por hemorragia y/o infección. Su frecuencia aumenta con la edad, representa el 15 a 20% de las leucemias agudas (LA) en niños y adolescentes y hasta el 80% de las LA del adulto[1,2]. La LMA representa aproximadamente un tercio de todas las leucemias diagnosticadas en adultos y alrededor del 1% del total de los cánceres. Aunque puede presentarse en la población pediátrica, su incidencia es significativamente menor en individuos menores de 45 años. La edad media al diagnóstico es de aproximadamente 69 años. La enfermedad presenta una ligera predominancia en el sexo masculino; sin embargo, el riesgo acumulado de desarrollar LMA a lo largo de la vida es similar en ambos sexos, estimándose en alrededor del 0,5%. En las LMA pediátricas se observa una distribución de anomalías cromosómicas (AC) que varía respecto de la observada en los adultos. En general, la incidencia de aberraciones cromosómicas es mayor en pacientes pediátricos que en adultos (aproximadamente el 76 % de la LMA infantil, en comparación con el 55% de la LMA en adultos). De manera similar, existen diferencias en el impacto pronóstico de ciertas AC, que pueden reflejar distintas distribuciones por edad[3-5] (Figura 9).

Las organomegalias son más evidentes en subtipos con componente monoblástico y en hiperleucocitarias, en los cuales es frecuente la hipertrofia gingival,

**Figura 9:** Frecuencia de anomalías citogenéticas en LMA en población pediátrica y adultos. (Modificado de Pourrajab et al.[5])



infiltración de piel (leucemia cutis) y leucostasis. La incidencia al diagnóstico de compromiso del sistema nervioso central (SNC) es muy baja y los pacientes pueden ser totalmente asintomáticos[1]. Se consideran hiperleucocitarios los casos que presentan recuentos de leucocitos superiores a 100.000/mm³. La leucostasis es una complicación grave caracterizada por la acumulación de leucocitos en los vasos sanguíneos (a partir de 50.000/mm³), especialmente en los capilares. Esta acumulación puede obstruir los vasos, causando disfunción microcirculatoria y compromiso de diferentes órganos, especialmente el pulmón y el SNC, así como síndrome de lisis tumoral (espontáneo o 2rio al tratamiento)[1].
La LMA congénita, sumamente infrecuente (<5%), es diagnosticada en el período neonatal. Presenta frecuente hiperleucocitosis, compromiso cutáneo y afectación del SNC, y está comúnmente asociada a alteraciones en 11q23. Por otra parte, los pacientes >60 años tienen peor evolución, aunque la edad no debe ser considerada per se cómo una contraindicación al tratamiento intensivo[1,6].
En la mayoría de los protocolos terapéuticos las estratificaciones de riesgo iniciales se basan en anomalías cromosómicas y moleculares de las células leucémicas. Se distinguen tres categorías de pronóstico: favorable, intermedio y adverso. Las AC más frecuentes en las diferentes categorías de la LMA, son los reordenamientos cromosómicos balanceados, que conducen a la formación de genes de fusión quiméricos; la frecuencia de aparición de las diferentes AC varía en niños y adultos[5].
De acuerdo a la ELN 2022 para pacientes candidatos a terapias intensivas, las alteraciones de riesgo favorable son: t(8;21)(q22;q22) (*RUNX1::RUNX1T1*) e inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22) *(CBFB::MYH11)*[2]. Ambas pertenecen al grupo de LMA *Core binding factor* (CBF) y se caracterizan por presentar una alta frecuencia de AC secundarias. Estas alteraciones no modifican el riesgo pronóstico según ELN 2022. Sin embargo, la trisomía 4 se asocia a un riesgo desfavorable de acuerdo al protocolo GATLA 2018[3,7]. El riesgo intermedio está asociado a la t(9;11)(p21.3;q23.3) *(MLLT::KMT2A)* y otras AC no clasificadas como favorables o desfavorables[2,6].
Entre las AC que confieren un riesgo adverso encontramos: inv(3)(q21.3q26.2); t(3;3)(q21.3;q26.2) *(GATA2::MECOM)*, t(6;9)(p23;q34.1) (*DEK::NUP214*), t(v;11)(v;q23.3) (*KMT2A; MLL*) reordenado t(9;22)(q34.1;q11.2) (*BCR::ABL1)*, -5 o del(5q); -7; -17/alteración (17p), cariotipo complejo y cariotipo monosomal (CM), definido este último por la presencia de al menos dos monosomías autosómicas (no cromosoma sexual) o una monosomía autosómica en combinación con una alteración estructural (excepto alteraciones en el *CBF*)[1,6]. Su determinación aislada ha demostrado impactar tanto o más adversamente que cuando está asociado a cariotipo complejo. Las hiperdiploidías puras de más de 49 cromosomas sin AC estructurales de alto riesgo se consideran de riesgo intermedio, y no deben ser interpretadas como cariotipos complejos.
La OMS[8] y el ICC[9] en 2022 muestran algunas similitudes y diferencias en relación al porcentaje de blastos para el diagnóstico de LMA. Para la OMS la mayoría de las LMA con anomalías genéticas definidas pueden diagnosticarse con <20 % de blastos. La LMA con *BCR::ABL1,* las alteraciones recurrentes vinculadas con SMD y la LMA con mutación *CEBPA* son los únicos tipos de enfermedad con una anomalía genética definida que requieren al menos un 20 % de blastos para su diagnóstico, el requisito del punto de corte de blastos es necesario para evitar la superposición con la LMC. Los porcentajes de blastos para cada entidad están detallados en la Tabla VI.

### 4.2. Anomalías cromosómicas balanceadas

Los reordenamientos genómicos balanceados recurrentes predominan en las LMA. Las consecuencias posteriores de estos reordenamientos pueden ser:
1) la formación de un gen de fusión, que codifica una proteína quimérica oncogénica y/o
2) con menor frecuencia, la sobreexpresión de un gen implicado en la autorrenovación, el ciclo celular u otra función celular importante, mediante la reubicación en la proximidad de la secuencia promotora[2].

#### 4.2.1. Leucemia promielocítica aguda (LPA) M3-M3v/t(15;17)(q24;q21), LPA con *PML::RARA*

La LPA representa alrededor del 5-10% de las LMA en pediatría con una edad media de 12 años; es muy rara en infantes y en adultos donde se ha descrito como secundaria a la terapia con agentes alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa 2 y radiación[2]. Dentro de la clasificación FAB *(French-American-British)* (Tabla VII) corresponde a M3 y M3v (variante microgranular)[1].
En más del 98% de los casos las células leucémicas portan la t(15;17)(q24;q21) que causa la fusión de

**Tabla VI:** Clasificación de las LMA según las clasificaciones de la OMS y el ICC

| Entidad / grupo | OMS 5.ª edición [8] | ICC [9] |
|---|---|---|
| LPA con *PML::RARA* | LPA con fusión *PML::RARA* | LPA con t(15;17)(q24.1;q21.2)/*PML::RARA*<br>LPA con otros rearreglos *RARA* ↟ |
| LMA con t(8;21)(q22;q22.1)/ *RUNX1::RUNX1T1* | LMA con fusión *RUNX1::RUNX1T1* | LMA con t(8;21)(q22;q22.1)/ *RUNX1::RUNX1T1* |
| LMA con con inv(16) (p13.1q22) o t(16;16) (p13.1;q22)/ *CBFB::MYH11* | LMA con fusión *CBFB::MYH11* | LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16) (p13.1;q22)/*CBFB::MYH11* |
| LMA con t(6;9) (p22.3;q34.1)/*DEK::NUP214* | LMA con fusión *DEK::NUP214* | LMA con t(6;9)(p22.3;q34.1)/*DEK::NUP214* |
| LMA con t(1;22)(p13;q13)/ *RBM15::MRTFA* | LMA con fusión *RBM15::MRTFA* | |
| LMA con t(9;22) (q34.1;q11.2)/ *BCR::ABL1* | LMA con fusión *BCR::ABL1* ↥ | LMA con t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR::ABL1* ↥ |
| LMA con reordenamiento 11(q23)/ *KMT2A* | LMA con reordenamiento *KMT2A* | LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3)/ *MLLT3::KMT2A*<br>LMA con otros rearreglos de *KMT2A* ↓ |
| LMA con reordenamiento 3(q26) *MECOM* | LMA con reordenamiento *MECOM* | LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3) (q21.3;q26.2)/GATA2;*MECOM*(EVI1)<br>LMA con otros rearreglos de *MECOM* ↠ |
| LMA con reordenamiento 11p15/*NUP98* | LMA con reordenamiento *NUP98* | |
| LMA con *NPM1* mutado | LMA con *NPM1* mutado | LMA con *NPM1* mutado |
| LMA con *CEBPA* bZIP | LMA con mutación *CEBPA; in-frame* en región bZIP y bialélica ↥ | LMA con mutación *CEBPA in-frame* en región bZIP |
| LMA con mutaciones relacionadas con mielodisplasia | LMA con mutaciones relacionadas con mielodisplasia *ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1* o *ZRSR2* ↥ | *ASXL1, BCOR, EZH2,* ***RUNX1****, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 o ZRSR2* ↥ |
| LMA con alteraciones citogenéticas relacionadas con mielodisplasia | LMA con alteraciones citogenéticas relacionadas con mielodisplasia<br>Cariotipo complejo (≥ 3 AC clonales no relacionadas en ausencia de otras clases de anomalías genéticas recurrentes);<br>del(5q)/ pérdida del 5q por una translocación desbalanceada;<br>-7/del(7q) o pérdida del 7q por una translocación desbalanceada;<br>del(11q);<br>del(12p) o pérdida del 12(p) por una translocación desbalanceada;<br>-13 o del(13q);<br>del(17p) o pérdida del 17(p) por una translocación desbalanceada, i(17q);<br>idic(X)(q13) ↥ | Categoría definida por anomalías citogenéticas relacionadas con mielodisplasia<br>Definida por la detección de cariotipo complejo (≥ 3 AC clonales no relacionadas en ausencia de otras clases de anomalías genéticas recurrentes), del(5q)/**t(5q)**/ add(5q), -7/del(7q), **+8**, del(12p)/**t(12p)**/ add(12p), i(17q), -17/add(17p) or del(17p), **del(20q)**, y/o anomalías clonales idic(X) (q13) ↥ |

| | | |
|---|---|---|
| LMA con otras alteraciones genéticas recurrentes pediátricas. | LMA con fusión *ETV6*, *KAT6A::CREBBP, CBFA2T3::GLIS2, FUS::ERG*, | A incluir en futuras clasificaciones por su pronóstico adverso: t(8;16)(p11.2;p13.3) / *KAT6A::CREBBP*, t(16;21)(p11.2;q22.2) /*FUS::ERG*, inv(16)(p13.3q24.3)/ *CBFA2T3::GLIS2* |
| LMA con *TP53* | | > 10% VAF↥ |
| LMA definida por diferenciación | Mínima diferenciación; sin maduración; con maduración; basofílica; monocítica; mielomonocítica; eritroide pura; megacarioblástica | Mínima diferenciación; sin maduración; con maduración; basofílica; monocítica; mielomonocítica; eritroide pura; megacarioblástica↥ |
| Sarcoma mieloide | Sarcoma mieloide | Sarcoma mieloide |

↟ Incluye LMAs con t(1;17)(q42.3;q21.2)/IRF2BP2::RARA; t(5;17)(q35.1;q21.2)/NPM1::RARA; t(11;17)(q23.2;q21.2)/ZBTB16::RARA; inversión críptica (17q) o del(17) (q21.2q21.2)/STAT5B::RARA, STAT3::RARA; otros genes raramente rearreglados con RARA::TBL1XR1 (3q26.3), FIP1L1 (4q12), BCOR (Xp11.4).

↥ % de blastos requerido >= 20%

↡ Incluye LMAs con t(4;11)(q21.3;q23.3)/AFF1::KMT2A; t(6;11)(q27;q23.3)/AFDN::KMT2A; t(10;11)(p12.3;q23.3)/MLLT10::KMT2A; t(10;11)(q21.3;q23.3)/TET1::KMT2A; t(11;19)(q23.3;p13.1)/KMT2A::ELL; t(11;19)(q23.3;p13.3)/KMT2A::MLLT1 (predominantemente en infantes y niños).

↠ Incluye LMAs con t(2;3)(p11~23;q26.2)/MECOM::?; t(3;8)(q26.2;q24.2)/MYC, MECOM; t(3;12)(q26.2;p13.2)/ETV6::MECOM; t(3;21)(q26.2;q22.1)/MECOM::RUNX1.

En negrita se resaltan las alteraciones citogenéticas y moleculares relacionadas a SMD que difieren entre la ICC y la OMS 2022

**Tabla VII:** Estratificación del riesgo citogenómico de leucemia mieloide aguda pediátrica y en adultos [2]

| Clasificación de riesgo en pediatría según el Protocolo: GATLA 9-LMAP-18 | Clasificación de riesgo en adultos según ELN 2022 |
|---|---|
| **Estándar (RE):**<br>- t(8;21)(q22;q22) con buena respuesta luego de la doble inducción,<br>-inv(16)(p13;q22)/ t(16;16)(p13;q22) con buena respuesta luego de la doble inducción,<br>- Citogenéticos no incluidos en Alto Riesgo (AR) y Muy alto riesgo (MAR) con *NPM1+* y *FLT3-ITD-*, con buena respuesta luego de la doble inducción,<br>- *CEBPA* deleción en marco bZIP (mono o bialélica),<br>- t(1;11)(q21;q23) con buena respuesta luego de la doble inducción (EMR<0.1%) | **Favorable:**<br>-t(8;21)(q22;q22)/RUNX1::RUNX1T1<br>-inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH1<br>- NPM1 mutado sin FLT3-ITD<br><br>-CEBPA deleción en marco bZIP |
| **Riesgo Alto (AR):**<br>- t(8;21)(q22;q22) con trisomía 4<br>- *FLT3-ITD+* y *NPM1+*<br>- t(9;11)(p21;q23) sin otra anomalía asociada<br>- t(11;19)(q23;p23)<br>- t(16,21)(p11;q22)<br>- t(3;5)(q25;q34)<br>- M7 con t(1;22)(p13;q13)<br>- todas las otras anomalías que no pertenecen a RE ni a MAR. | **Intermedio:**<br>- NPM1+ con FLT3-ITD<br>- NPM1- con FLT3-ITD (sin otras alteraciones genéticas favorables o adversas)<br>- t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A<br>- Anomalías citogenéticas y/o moleculares no clasificadas como favorables o adversas, |

| | |
|---|---|
| **Muy Alto Riesgo (MAR):**<br>- *FLT3*-ITD y *NPM1*-,<br>- t(9;11)(p21;q23) asociada a otra anomalía,<br>- t(6;11)(q27;q23), t(10;11)(p12;q23), t(11;17)(q23;q21), t(4;11)(q21;q23),<br>- t(5;11)(q35;p15.5)<br>- t(X;11)(q13;q23)<br>- t(6;9)(p23;q34),<br>- t(7;12)(q36;p13),<br>- 12p-<br>- t(8;16)(p11.2;p13.3),<br>- t(9;22)(q34;q11.2)<br>- t(3;3)(q21.3;q26.2), inv(3)(q21.3q26.2), FAB M0-M6-M7 sin t(1;22)<br>- Cariotipo Monosómico<br>- Cariotipo complejo (>3 AC)<br>- Todos los pacientes con mala respuesta en la fase de inducción. | **Adverso#:**<br>- t(6;9)(p23;q34), *DEK::NUP21*<br>- t(v;11q23)/*KMT2A* rearreglado<br>- t(9;22)(q34;q11.2)/*BCR::ABL1*<br>- t(8;16)(p11.2;p13.3)/*KAT6A::CREBBP*<br>- inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/*GATA2, MECOM (EVI1)*<br>- t(3q26.2;v)/*MECOM (EVI1)* rearreglado,<br>- Monosomía 5 o del(5)(q); monosomía 7; monosomía 17/17(p) anormal<br>- Cariotipo complejo, cariotipo monosómico, *ASLX1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF*1 y/o *ZRSR2* mutados<br>- *TP53* mutado |

ELN: Eurepean Leukemia Net, AC: alteraciones citogenéticas; GATLA: Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda.

# La ELN 2024 para pacientes no candidatos a tratamiento intensivo (HMA en monoterapia, HMA/venetoclax o azacitidina/ivosidenib) estratifica el riesgo genético en categorías favorable, intermedia y adversa incorporando el estado mutacional de TP53, KRAS, NRAS y FLT3-ITD, junto con IDH2, NPM1, DDX41 y el cariotipo adverso según ELN 2022.

los genes *RARA* (receptor α del ácido retinoico) en el cromosoma 17 y el *PML (promyelocytic leukae*mia) en el cromosoma 15. Esta alteración puede ser detectada por análisis del cariotipo, FISH o RT-PCR con una frecuencia de ~10% en casos pediátricos y ~8% en adultos (Figura 9). Un 5-10% de las LPA/*PML::RARA* presentan una inserción críptica ins(15;17) o ins(17;15) produciendo la fusión del gen *PML::RARA*, que puede ser detectada por FISH con sondas *PML::RARA* o PCR[2].

La fusión *PML::RARA* determina la formación de una proteína quimérica que genera un bloqueo en la diferenciación de los granulocitos en el estadio de promielocitos; se asocia además a una compleja alteración de la hemostasia. Esta entidad es particularmente agresiva por su evolución hiperaguda y representa una emergencia con alta mortalidad temprana por hemorragia, coagulación intravascular diseminada (CID) y fibrinólisis primaria, por lo cual debe ser tratada ante la sospecha diagnóstica con terapia citodiferenciadora y sostén de hemoderivados[1,2].

Existen variantes citogenéticas diferentes de la clásica que corresponden a otros rearreglos del gen *RARA*. Las mismas tienen una presentación similar a la LPA clásica (LMA M3/M3v) e incluyen: *NPM1*/t(5;17)(q35;q21), *NUMA1*/t(11;17)(q13;q21), *PRKAR1A*/del(17)(q21q24)/t(17;17)(q21;q24), *FIP1L1*/t(4;17)(q12;q21), *BCOR*/t(X;17)(p11:q12), der(17) y t(3;17)(p25;q21). Es importante la detección de estas variantes, ya que algunas son resistentes al tratamiento con ácido transretinoico (ATRA o ATO), como la t(11;17)(q23;q21), y deben tratarse con el protocolo de LMA[2,10]. Actualmente, el ATRA se considera un tratamiento adecuado para la leucemia o como parte de la terapia de inducción de la remisión, tanto en adultos como en niños[5]. Estos casos se pueden detectar con el estudio citogenético o con el FISH para *RARA break-apart* (BA)[10,11].

### 4.2.2. Leucemia mieloide aguda por factor de unión al núcleo (CBF)

La LMA con t(8;21)(q22;q22)/*RUNX1::RUNX1T1* e inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22)/*CBFB::MYH11* se conoce como leucemia por factor de unión al núcleo *(CBF)*. Representa el 25% de los casos de LMA pediátrica, siendo poco frecuente en lactantes y con menor frecuencia en adultos jóvenes. Ambos reordenamientos provocan la alteración de los genes CBF implicados en el complejo CBF, que desempeña un papel fundamental en la hematopoyesis. Ambos reordenamientos bloquean la diferenciación mieloide, pero por sí solos son insuficientes para inducir la leucemia. Como resultado, se presentan

**Tabla VIII:** Clasificación de las LMA según FAB *(French-American-British)* [2,7]

| Subtipo de FAB | Nombre |
|---|---|
| M0 | Leucemia mieloblástica aguda indiferenciada |
| M1 | Leucemia mieloblástica aguda con maduración mínima |
| M2 | Leucemia mieloblástica aguda con maduración |
| M3 | Leucemia promielocítica aguda (LPA) |
| M4/M4 eos | Leucemia mielomonocítica aguda con o sin eosinofilia (eos) |
| M5 | Leucemia monocítica aguda |
| M6 | Leucemia eritroide aguda |
| M7 | Leucemia megacarioblástica aguda |

anomalías citogenéticas adicionales (ACA) y/o mutaciones somáticas en todos los casos, con una mediana de siete mutaciones por caso, principalmente observadas en genes que activan la señalización de la tirosina quinasa, como *KIT, N/KRAS* y *FLT3* (principalmente mutaciones de *FLT3-ITD* y *–TKD*). A diferencia de la LMA inv(16) *CBFB::MYH11*, la LMA t(8;21)*RUNX1::RUNX1T1* presenta una alta frecuencia de mutaciones en genes que regulan la conformación de la cromatina (modificadores epigenéticos), como *ASXL1* y *ASXL2*, o que codifican miembros del complejo de cohesión, como *RAD21* y *SMC1A*. En el 80% de los casos se asocia con el subtipo M2 de LMA de la clasificación FAB (Tablas VI y VIII). La inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22) *CBFB::MYH11*, se observa en aproximadamente el 5% de las LMA pediátricas y en alrededor del 4% de las LMA en adultos.

La t(8;21)(q22;q22.1) *RUNX1::RUNX1T1*, presenta una frecuencia aproximadamente dos veces mayor en la población pediátrica que en la adulta (~12% versus ~6%). Esta alteración se identifica en cerca del 5% de todas las LMA y en alrededor del 10% de las LMA con diferenciación granulocítica (LMA-M2 según la clasificación FAB). Constituye una de las anomalías citogenéticas más frecuentes en la LMA infantil, aunque también se observa en adultos, con una edad media de presentación cercana a los 30 años y una incidencia poco frecuente en pacientes de edad avanzada (Figura 9). En el 68% de los casos las ACA son: pérdida del cromosoma X o Y (46%), del(9q) (12%), trisomía 8 (6%), alteraciones en (7q) (5%), trisomía 4 (3%). La presencia de ACA no modifica el buen pronóstico en leucemias de tipo CBF en pacientes adultos de acuerdo a ELN 2022. Sin embargo la presencia de +4 se asocia a riego alto de acuerdo al protocolo GATLA vigente en esquemas pediátricos.

#### 4.2.3. Rearreglos 11q23/*KMT2A*

El gen *KMT2A* (previamente llamado leucemia de linaje mixto *MLL*) codifica una proteína nuclear involucrada en la regulación de la transcripción y en la modulación epigenética. El extremo 5' del gen se fusiona con el extremo 3' del gen *partner* con el cual se transloca, creando un gen quimérico en el derivado del cromosoma 11[2,12]. Se han descrito más de 100 *partners* del gen *KMT2A (MLL)*, ubicado en 11q23.3[13,14].

Los reordenamientos balanceados de 11q23 son significativamente más frecuentes en la LMA pediátrica que en la adulta (~14% vs. ~4%), con una incidencia que disminuye progresivamente con la edad[5]. Se encuentra involucrado en el 15-20% de las LMA pediátricas. Se asocia más frecuentemente a: LMA monocítica FAB M4 y M5 en un 73% de los casos, pero también se puede hallar en M0 (3%), M1 (6%) y M7 (3%). Es más frecuente en las LMA de los infantes, presentándose en un 47-55% en niños menores de 2 años con una edad media de 2,2 años. El gen *partner* más frecuente es el *MLLT3 (AF9)*, en 9p21.3, que representa el 46% de las LMA con rearreglos del *KMT2A*. Segun el protocolo GATLA pediátrico, la t(9;11) sin otra AC asociada confiere alto riesgo; sin embargo, para pacientes adultos y en el contexto de la ELN2022, se le adjudica riesgo intermedio indendiente de las AC asociadas. Por su parte, la t(11;19) tambien se asocia a un riesgo alto en la clasificación pediátrica. La t(11;19)(q23;p13) con el gen *ELL* (19p13.1) y *MLLT1 (ENL)* (19p13.3) que representan el 8 y el 6%, respectivamente, de los casos con *KMT2A* rearreglados[2,4]. Otros part-

ners menos frecuentes son: *MLLT6 (AF17)* (17q21), *SEPT6 (Xq24)* y la t(1;11)(q21;q23) *KMT2A::MLLT11 (AF1Q)* asociado con buen pronóstico en pediatría, y de acuerdo a la ERM.

Las translocaciones variantes del *KMT2A* de mal pronóstico involucran a los genes *MLLT10 (AF10)* (10p12), *ABI1* (10p11.2) y *MLLT4 (AF6)* (6q27) con frecuencias de 16%, 2% y 6%, respectivamente. Los genes *MLLT10* y *ABI1* son más frecuentes en infantes mientras que *MLLT4* en niños con una edad media de 12 años[2,12,13].

Con el diseño BA de la sonda *KMT2A* se visualiza la separación de la señal (split), confirmando translocaciones como así también deleciones y amplificaciones del gen. Se recomienda el análisis mediante FISH con esta sonda para el diagnóstico preciso de los reordenamientos de mal pronóstico. Por ejemplo, este estudio revela que la t(10;11)(p12;q14) *(KMT2A::MLLT10)* es un reordenamiento complejo, como der(10)t(10;11)(p12;q14)inv(11)(q14q23), en el que el gen *KMT2A* se ve alterado por una inversión del 11q en el cromosoma derivado 10, donde se produce la fusión *KMT2A::MLLT10*[2]. Asimismo, en el 10% de los casos de las translocaciones clásicas t(v;11q23)/*KMT2A*, la región 3' del gen *KMT2A*, que normalmente se transloca al cromosoma asociado, puede delecionarse, observándose la pérdida de una de las dos hemisondas[2,15,16].

### 4.2.4. Reordenamientos de 3q21/MECOM

Los rearreglos clásicos del brazo largo del cromosoma 3 son: inv(3)(q21q26.2), t(3;3)(q21;q26.2) que involucran *GATA2* (3q21) y *MECOM (EVI1)* (3q26.2) [2]. Ambos reordenamientos dan como resultado un cambio de posición del potenciador distal de *GATA2* en las proximidades de *MECOM*, lo que da lugar a la sobreexpresión de *MECOM* y al silenciamiento de *GATA2*[17,18]. Esta anomalía está bien descrita en casos adultos y se caracteriza por un recuento plaquetario normal o alto, plaquetas dismórficas y megacariocitos, la monosomía 7 es la AC secundaria más frecuente[17]. Es de mal pronóstico y ocurre con una frecuencia baja (1-2%) en la LMA infantil, con una edad media de 3 años[19,20].

Los rearreglos de *MECOM* no clásicos, menos frecuentes, involucran otros partners, entre ellos: t(3;21)(q26;q22) *MECOM::RUNX1*, t(3;8)(q26;q24) *MYC::MECOM*, t(3;12)(q26;p13) *ETV6::MECOM* y t(3;7) *CDK6::MECOM* (q26;q21). Todos con pronóstico adverso y con una frecuencia de 1-2% en LMA. Dentro de las AC adicionales descritas se encuentran: -7/del(7q) y del(5q)[11,21,22]. Dado su pronóstico es importante su detección tanto por citogenética convencional como por FISH, permitiendo observar tanto los rearreglos crípticos como sus variantes. Se pueden utilizar sondas tipo BA para el *MECOM* o DF *GATA::MECOM*[21,23].

### 4.2.5. Translocación (6;9)(p22;q34)/*DEK::NUP214*

La translocación t(6;9)(p22;q34) es un reordenamiento poco frecuente que se presenta en el 1-2% de los casos de LMA infantil, principalmente en niños mayores con una mediana de edad de 12 años, sin que se hayan reportado casos en lactantes; en adultos la frecuencia es aún menor. Esta translocación conduce a la fusión de la porción 5' del gen *DEK*, ubicado en 6p22, que codifica una fosfoproteína nuclear, y la porción 3' de un gen de nucleoporina, *NUP214 (CAN)*, localizado en 9q34. Se considera una entidad distinta en la clasificación de la OMS desde 2008. Clásicamente, esta anomalía se encuentra principalmente en los subtipos FAB de LMA M2 o M4, todos con características mielodisplásicas, y en un tercio de los casos con basofilia leve en la MO. Las AC asociadas están presentes en el 19% de los casos, y son principalmente: la pérdida del cromosoma Y, y las trisomías de los cromosomas 8 y 13. Esta anomalía se asocia con mal pronóstico, alto riesgo de resistencia al tratamiento inicial y recaída[2].

### 4.2.6. Reordenamientos 11p15/*NUP98*

Los reordenamientos 11p15 que involucran a la nucleoporina 98 Kd *(NUP98)* ocurren con una frecuencia del 5-10% en las LMA pediátricas y del 2-4% en las LMA del adulto[24]. Se caracterizan por presentar un pronóstico adverso y esto se debe, principalmente, a una alta tasa de falla en la inducción. Se han descrito múltiples partners de *NUP98* (al menos 30 compañeros de fusión)[25], pero el más frecuente es el gen de la proteína 1 del dominio SET de unión al receptor nuclear *(NSD1)* (5q35). La proteína quimérica resultante de la fusión entre el extremo 5' de *NUP98* y el 3' de *NSD1* induce la autorrenovación de las células madre mieloides y incrementa la expresión de los genes *HOX*[2,26,27].

Esta translocación, t(5;11)(q35;p15), es críptica y debe ser estudiada mediante FISH. La mayoría presenta un cariotipo aparentemente normal y puede

estar asociada con AC no específicas, como la trisomía 8[27]. La t(11;12)(p15;p13) (*NUP98::KMD5A*), frecuentemente asociada a anomalías del cromosoma 13, como del(13q) *(RB1)*, monosomía 13 o traslocaciones[28], y a los rearreglos detectables por citogenética convencional como la t(7;11)(p15;p15) *NUP98::HOXA9*, es más frecuente en el adulto[29]. Se utiliza la sonda *NUP98* BA para el diagnóstico de los rearreglos *NUP98*, y FISH en metafase para la identificación del gen *partner* [30].

### 4.2.7. Leucemia megacarioblástica aguda subtipo FAB (M7)

La leucemia megacarioblástica aguda (LMCA), (clasificación FAB LMA M7), constituye un subtipo distinto de LMA en niños. La acumulación de megacarioblastos malignos suele ir acompañada de fibrosis de la MO que puede perjudicar la toma de muestras para el diagnóstico. Se deben distinguir dos grupos de pacientes: con y sin síndrome de Down (SD).

Los niños con SD tienen un riesgo 150 veces mayor de desarrollar LMA, y la M7 es el subtipo más frecuente. Se caracteriza por una mutación del *GATA1*, que conduce a una mielopoyesis anormal transitoria que se encuentra en aproximadamente el 25% de los recién nacidos, pudiendo evolucionar a una LMA, en el 10% de los casos antes de los 5 años de edad. Esta entidad muestra una excelente respuesta y curación con dosis reducidas de quimioterapia. Las AC adquiridas, son principalmente la trisomía 8, trisomía 21 y ganancia del brazo largo del cromosoma 1[2,31,32].

En los pacientes no SD se presenta en el 10% de los casos pediátricos de LMA, principalmente en lactantes con una edad media de aproximadamente 1,5 años. Se asocia globalmente con pronóstico adverso, con una SG del 42-49% y una tasa de recaída cercana al 50%[2].

#### 4.2.7.1 Translocación (1;22)(p13;q13)/*RBM15::MLK1*

La translocación t(1;22)(p13;q13) es una anomalía muy rara (0,3% en pediatría). Sólo se observa en lactantes, niños pequeños y en casos de LMA no asociada a SD. Determina la fusión del extremo 5' de *RBM15 (OTT*) y el 3' de *MKL1 (MAL)*, en 1p13.3 y 22q13.2, respectivamente. Esta entidad tiene un pronóstico intermedio. Las AC asociadas son hiperdiploidias, duplicación de der(1)t(1;22) y ganancias de los cromosomas 2, 6, 19 y 21. La mielofibrosis frecuentemente asociada puede perjudicar los análisis citogenéticos y moleculares; por lo tanto, la detección mediante FISH constituye la metodología de elección[2,33-35].

#### 4.2.7.2 Inversión críptica, *inv(16)(p13.3q24.3)/CBFA2T3::GLIS2*

La inversión críptica del cromosoma 16, inv(16) *(p13.3q24.3)/CBFA2T3::GLIS2*, se presenta en el 27-31 % de los pacientes pediátricos con LMA M7 sin síndrome de Down, lo que representa la aberración más frecuente en los pacientes pediátricos con LMCA de novo[2,36,37]. Esta anomalía provoca la fusión de la porción 5' de *CBFA2T3 (ETO2)* (16q24) y la porción 3' de *GLIS2* (16p13.3), lo que conduce a un aumento de la capacidad de autorrenovación de los progenitores megacarioblásticos y no se limita a la LMA M7[38].

Esta entidad presenta ACA, como ganancias cromosómicas que dieron lugar a cariotipos hiperdiploides (47-49 cromosomas), siendo característica la trisomía 3, presente en el 20 % de los casos, seguida de la trisomía 21 y la ganancia del cromosoma Y[38,39]. Es importante la determinación por biología molecular debido a que estos pacientes presentan un pronóstico desfavorable[40].

### 4.3. Anomalías cromosómicas desbalanceadas

Además de las translocaciones recíprocas clásicas, en la LMA se presentan otros tipos de anomalías citogenéticas recurrentes, como la ganancias o pérdidas parciales o completas de cromosomas, siendo estas alteraciones más frecuentes en adultos que en niños. Las más significativas desde el punto de vista pronóstico son la monosomía 5, la deleción del brazo largo del cromosoma 5 del(5q) (14% vs. 3%), la monosomía 7 (2,5% vs. 1,5%) y la trisomía 8 (25% vs. 17%) (Figura 9). Se asocian con un pronóstico desfavorable[2,5].

### 4.4. Reordenamientos *17p13/TP53*

La deleción del gen *TP53* está asociada a un pronóstico adverso, con una frecuencia de 5-9,5% según diferentes autores[40,41]. Se la puede encontrar como anomalía única o asociada a cariotipos complejos, cariotipo monosomal o anomalías como: -5/del(5q), -7/del(7q). La pérdida de función de *TP53* está asociada a la resistencia a la quimioterapia convencional. Dada la importancia de su detección se

sugiere realizar FISH con sondas locus específico, con control centromérico, con el fin de ampliar la detección de diferentes alteraciones como: monosomía 17, i(17)(q10), translocaciones balanceadas y desbalanceadas, entre otras[21,40].

**4.5. Cariotipo normal**

El cariotipo normal constituye el hallazgo citogenético más frecuente en la LMA de adultos, observándose en aproximadamente el 45% de los casos, mientras que en la población pediátrica su frecuencia es menor, cercana al 24%[2,5]. La asignación de riesgo se basa en la búsqueda de anomalías citogenéticas crípticas (por ejemplo, reordenamientos de *NUP98*) y mutaciones somáticas con una relevancia pronóstica bien establecida, como *NPM1, FLT3-ITD* y *CEBPA* doble mutación, tanto en adultos como en niños[2,5,10,11].

Las LMA *"cup like"* se asocian con cariotipo normal y mutaciones en los genes *NPM1* y *FLT3-ITD*. Se caracterizan por presentar blastos con invaginaciones nucleares prominentes en forma de copa y características similares a la LPA, incluyendo la morfología nuclear, negatividad para CD34 y HLA-DR, y alteraciones de la coagulación, pero sin alteraciones en el gen *RARA* y no responden al tratamiento con ATRA. La frecuencia en adultos varía entre 1-10% en la mayoría de las series. En pediatría no está definida, pero se considera muy poco frecuente[43,44].

**4.6. Citogenética convencional**

El estudio citogenético convencional (bandeo G) es mandatorio en la evaluación diagnóstica de las LMA, permitiendo su clasificación y definiendo subgrupos de riesgo ya que tiene un valor pronóstico independiente, considerando el análisis de un mínimo de 20 metafases. En caso de no tener crecimiento u obtenerse menos de 20 metafases analizables se recomienda repetir el estudio, pero si se decide informar un resultado normal en función del análisis de menos de 20 metafases, en el informe debe reflejar que el análisis no puede descartar la presencia de un clon cromosómicamente anómalo. Si se encuentra una AC clonal, debe analizarse un mínimo de 10 metafases, aunque es recomendable intentar estudiar siempre 20 metafases por si existen subclones[45,46]. Aproximadamente el 55% de los pacientes presentan AC, llegando al 80-85% en los niños. Las AC balanceadas recurrentes son predominantes, pero también pueden estar presentes las AC no balanceadas como monosomías, trisomías o deleciones. La realización de estudios a partir de SP puede ser una opción en aquellos pacientes con elementos inmaduros (blastos) en circulación (mayor al 20%) dependiendo de la entidad[10,11]. Cabe destacar, que la mayoría de las AC son detectables mediante citogenética a diferencia de lo que ocurre en las LLA[1].

**4.7. Análisis por FISH**

El estudio citogenético complementado con FISH desempeña un papel importante en el diagnóstico de la LMA, ya que proporciona un análisis rápido y global. Se utiliza para la detección de reordenamientos cromosómicos crípticos, como t(5;11)(q35;p15) *(NUP98::NSD1)*, y reordenamientos cromosómicos clásicos que pueden aparecer como formas variantes "enmascaradas", que involucran un tercer cromosoma o como una inserción críptica que requiere confirmación por FISH, por ejemplo, en los casos del *KMT2A* y *RARA*[2]. En la Tabla IX se lista una serie de alteraciones que figuran en las clasificaciones actuales y el diseño de sondas recomendadas para los rearreglos balanceados. Además, el ICC incluye una serie de alteraciones tanto numéricas como estructurales, tendientes a confirmar aquellas asociadas con antecedentes vinculables con LMA secundaria a síndrome mielodisplásicos[11]. Por ende, también, en esos casos, se recomienda incluir en el panel las sondas detalladas en el capítulo respectivo. Se deben considerar otras sondas para evaluar alteraciones secundarias y diagnósticos diferenciales.

**4.8. Interpretación de resultados**

El análisis mediante FISH puede realizarse sobre metafases o núcleos interfásicos dependiendo de la sonda utilizada, indicación del estudio y tipo de muestra. Para los estudios de FISH en interfase, el laboratorio debe establecer un valor de corte normal *(cut off)* para los resultados de cada sonda utilizada. Los criterios para establecer este valor y la periodicidad de su verificación deben describirse en el manual de procedimientos[43].

**Tabla IX:** Determinaciones mediante FISH

| Subgrupo Genético | Sonda | Diseño de las sondas |
|---|---|---|
| t(3;3)(q21;q26.2), inv(3) y t(v;3) | *GATA2::MECOM, MECOM* | DF/BA |
| -5/5q- | Diferentes diseños | LE |
| t(6;9)(p22;q34) | *DEK::NUP214* | DF |
| t(8;21)(q22;q22) y variantes | *RUNX1::RUNX1T1* | DC/DF |
| t(9;11)(p21;q23) y t(v;11) | *KMT2A* | BA |
| *NUP98* | *NUP98* | BA |
| t(15;17)(q24;q21) y t(v;17) | *PML::RARA* y *RARA* | DF/BA |
| inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22) | *CBFB::MYH11* | DC/BA |
| *TP53*/del 17p | *TP53/NF1* | LE |

BA: *Break Apart*; DC/DF: doble color/doble fusión; LE: *locus específico*

**Bibliografía**


1. Agriello E, Belli C. Brulc E, Castro MB, Cazap N, Clavijo M, et al. Leucemia mieloide aguda. Coordinadores: Cazap N, Rapan L. En: "Consenso de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Hematológicas 2025", Sociedad Argentina de Hematología, pp. 475-504, 2025. ISBN: 978-987-46625-6-9.
2. Quessada J, Cuccuini W, Saultier P, Loosveld M, Harrison CJ, Lafage-Pochitaloff M. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia: a review of the current knowledge. Genes 2021; 12(6):924. doi: 10.3390/genes12060924.
3. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood 2022;140(12):1345-1377. doi: 10.1182/blood.2022016867.
4. Forestier E, Heim S, Blennow E, Borgström G, Holmgren G, Heinonen K, et al. Cytogenetic abnormalities in childhood acute myeloid leukaemia: a Nordic series comprising all children enrolled in the NOPHO-93-AML trial between 1993 and 2001. Br J Haematol 2003; 121(4): 566-77. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04349.x
5. Pourrajab F, Zare-Khormizi MR, Hashemi AS, Hekmatimoghaddam S. Genetic characterization and risk stratification of acute myeloid leukemia. Cancer Manag Res 2020; 12: 2231-53. doi: 10.2147/CMAR.S242479.e.
6. Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, Grimwade DJ, Hann I, Webb DK, et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. J Clin Oncol 2010; 28(16): 2674-81. doi: 10.1200/JCO.2009.24.8997
7. Deana, A., Moran, L., & Fynn, A. (2019). Resultados del protocolo GATLA 8-LMAP 07. Nuevos desafíos clínicos en leucemia mieloide aguda pediátrica de novo. Revista Hematología, 23(2), 82-91.
8. Grimwade D, Biondi A, Mozziconacci MJ, Hagemeijer A, Berger R, Neat M, et al. Characterization of acute promyelocytic leukemia cases lacking the classic t(15;17): Results of the European Working Party. Blood 2000; 96(4): 1297-308.
9. Carluccio P, Mestice A, Pastore D, Delia M, Ricco A, Russo-Rossi A, et al. Immunophenotypic and molecular features of 'cuplike'acute myeloid leukemias. Eur J Haematol 2014; 92(2), 121-6. doi: 10.1111/ejh.12217.
10. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia 2022;36(7),1703-19. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
11. Guarnera L, Fabiani E, Falconi G, Silvestrini G, Catanoso ML, Divona M, et al. Acute promyelocytic leukemia-like AML: genetic perspective and clinical implications. Cancers (Basels) 2024; 16(24): 4192. doi: 10.3390/cancers16244192.
12. Creutzig U, van Den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood 2012; 120(16), 3187-205. doi: 10.1182/blood-2012-03-362608
13. Huret JL. 11q23 rearrangements in leukaemia. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol 2003; 7(4): 255-9. https://atlasgeneticsoncology.org/
14. Calvo C, Fenneteau O, Leverger G, Petit A, Baruchel A, Méchinaud F. Infant acute myeloid leukemia: a unique

clinical and biological entity. Cancers 2021; 13(4): 777. doi: 10.3390/cancers13040777.

15. Hernández-Sánchez A, González T, Sobas M, Sträng E, Castellani G, Abáigar M, et al. Rearrangements involving 11q23.3/KMT2A in adult AML: mutational landscape and prognostic implications–a HARMONY study. Leukemia 2024; 38(9): 1929-37. doi: 10.1038/s41375-024-02333-4.

16. Barber KE, Ford AM, Harris RL, Harrison CJ, Moorman AV. MLL translocations with concurrent 3´ deletions: interpretation of FISH results. Genes, Chromosomes Cancer 2004; 41(3): 266-71. doi: 10.1002/gcc.20082.

17. Yamazaki H, Suzuki M, Otsuki A, Shimizu R, Bresnick EH, Engel JD, Yamamoto M. A remote GATA2 hematopoietic enhancer drives leukemogenesis in inv (3)(q21; q26) by activating EVI1 expression. Cancer Cell 2014; 25(4), 415-27. doi: 10.1016/j.ccr.2014.02.008.

18. Gröschel S, Sanders MA, Hoogenboezem R, de Wit E, Bouwman BA, Erpelinck C, et al. A single oncogenic enhancer rearrangement causes concomitant EVI1 and GATA2 deregulation in leukemia. Cell 2014; 157(2), 369-81. doi: 10.1016/j.cell.2014.02.019.

19. Lugthart S, Gröschel S, Beverloo HB, Kayser S, Valk PJ, van Zelderen-Bhola SL, et al. Clinical, molecular, and prognostic significance of WHO type inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) and various other 3q abnormalities in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2010; 28(24), 3890-8. doi: 10.1200/JCO.2010.29.2771.

20. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Rasche M, von Neuhoff C, Alpermann T, et al. Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. Cancer 2016; 122(24): 3821-30. doi: 10.1002/cncr.30220.

21. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood 2022;140(12):1345-77. doi: 10.1182/blood.2022016867

22. Sitges M, Boluda B, Garrido A, Morgades M, Granada I, Barragan E, et al. Acute myeloid leukemia with inv (3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2): Study of 61 patients treated with intensive protocols. Eur J Haematol 2020; 105(2): 138-47. doi: 10.1111/ejh.13417.

23. Richard-Carpentier G, Rausch CR, Sasaki K, Hammond D, Morita K, Takahashi K, et al. Characteristics and clinical outcomes of patients with acute myeloid leukemia with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2). Haematologica 2023; 108(9), 2331-42. doi: 10.3324/haematol.2022.282030.

24. Rasouli M, Troester S, Grebien F, Goemans BF, Zwaan CM, Heidenreich O. NUP98 oncofusions in myeloid malignancies: An update on molecular mechanisms and therapeutic opportunities. Hemasphere 2024; 8(9): e70013. doi: 10.1002/hem3.70013.

25. Heald JS, López AM, Pato ML, Ruiz-Xivillé N, Cabezón M, Zamora L, et al. Identification of novel NUP98 fusion partners and comutations in acute myeloid leukemia: an adult cohort study. Blood Adv 2024; 8(11): 2691-4. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012479.

26. Struski S, Lagarde S, Bories P, Puiseux C, Prade N, Cuccuini W, et al. NUP98 is rearranged in 3.8% of pediatric AML forming a clinical and molecular homogenous group with a poor prognosis. Leukemia 2017; 31(3): 565-72. doi: 10.1038/leu.2016.267.

27. Hollink IH, van den Heuvel-Eibrink MM, Arentsen-Peters ST, Pratcorona M, Abbas S, Kuipers JE, et al. NUP98/NSD1 characterizes a novel poor prognostic group in acute myeloid leukemia with a distinct HOX gene expression pattern. Blood 2011; 118(13):3645-56. doi: 10.1182/blood-2011-04-346643.

28. Bertrums EJ, Smith JL, Harmon L, Ries RE, Wang YCJ, Alonzo TA, et al. Comprehensive molecular and clinical characterization of NUP98 fusions in pediatric acute myeloid leukemia. Haematologica 2023; 108(8): 2044-58. doi: 10.3324/haematol.2022.281653.

29. Tian J, Zhu Y, Li J, Yang G, Weng X, Huang T, et al. The landscape of NUP98 rearrangements clinical characteristics and treatment response from 1491 acute leukemia patients. Blood Cancer J 2024; 14(1): 81. doi: 10.1038/s41408-024-01066-y.

30. Nebral K, Konig M, Schmidt HH, Lutz D, Sperr WR, Kalwak K, et al. Screening for NUP98 rearrangements in hematopoietic malignancies by fluorescence in situ hybridization. Haematologica, 2005; 90(6): 746-52.

31. Carroll A, Civin C, Schneider N, Dahl G, Pappo A, Bowman P, et al. The t(1;22)(p13; q13) is nonrandom and restricted to infants with acute megakaryoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. Blood 1991 1;78(3):748-52.

32. Lion T, Haas OA, Harbott J, Bannier E, Ritterbach J, Jankovic M, et al. The translocation t(1;22)(p13;q13) is a nonrandom marker specifically associated with acute megakaryocytic leukemia in young children. Blood 1992;79(12):3325-30.

33. Dastugue N, Lafage-Pochitaloff M, Pages MP, Radford I, Bastard C, Talmant P, et al. Cytogenetic profile of childhood and adult megakaryoblastic leukemia (M7): a study of the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique (GFCH). Blood 2002;100(2):618-26. doi: 10.1182/

blood-2001-12-0241.

34. Inaba H, Zhou Y, Abla O, Adachi S, Auvrignon A, Beverloo HB, et al. Heterogeneous cytogenetic subgroups and outcomes in childhood acute megakaryoblastic leukemia: a retrospective international study. Blood 2015;126(13):1575-84. doi: 10.1182/blood-2015-02-629204.

35. Saito Y, Makita S, Chinen S, Kito M, Fujino T, Ida H, et al. Acute megakaryoblastic leukaemia with t(1;22)(p13·3;q13·1)/RBM15-MKL1 in an adult patient following a non-mediastinal germ cell tumour. Br J Haematol 2020; 190 (6):e329-32. doi: 10.1111/bjh.16900.

36. Gruber TA, Gedman AL, Zhang J, Koss CS, Marada S, Ta HQ, et al. An inv(16)(p13.3q24.3)-encoded CBFA2T3-GLIS2 fusion protein defines an aggressive subtype of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. Cancer Cell 2012;22(5):683-97. doi: 10.1016/j.ccr.2012.10.007.

37. Masetti R, Pigazzi M, Togni M, Astolfi A, Indio V, Manara E, et al. CBFA2T3-GLIS2 fusion transcript is a novel common feature in pediatric, cytogenetically normal AML, not restricted to FAB M7 subtype. Blood 2013;121(17):3469-72. doi: 10.1182/blood-2012-11-469825.

38. Hara Y, Shiba N, Ohki K, Tabuchi K, Yamato G, Park MJ, et al. Prognostic impact of specific molecular profiles in pediatric acute megakaryoblastic leukemia in non-Down syndrome. Genes Chromosomes Cancer 2017;56(5):394-404. doi: 10.1002/gcc.22444.

39. Smith JL, Ries RE, Hylkema T, Alonzo TA, Gerbing RB, Santaguida MT, et al. Comprehensive transcriptome profiling of cryptic CBFA2T3–GLIS2 fusion–positive AML defines novel therapeutic options: A COG and TARGET pediatric AML study. Clin Cancer Res 2020;26(3):726-37. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1800.

40. Seifert H, Mohr B, Thiede C, Oelschlägel U, Schäkel U, Illmer T, et al. The prognostic impact of 17p (p53) deletion in 2272 adults with acute myeloid leukemia. Leukemia 2009; 23(4): 656-63. doi: 10.1038/leu.2008.375

41. Loschi M, Fenaux P, Cluzeau T. How I treat TP53-mutated acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. Cancers (Basel) 2022;14(18):4519. doi: 10.3390/cancers14184519.

42. García SG, Sánchez KL. Cytogenetic techniques for the study of leukemias. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia 2022; 38(2): 1-15.

43. Jacovik L, Ljubomir V, Kraguljac Kurtovic N, Virijevic M, Mitrovic M, Trajkovic L, et al. Early prediction and streamline of nucleophosmin mutation status in acute myeloid leukemia using cup-like nuclear morphology. Medicina (Kaunas) 2024; 60 (9): 1443. doi: 10.3390/medicina60091443

44. Sun J, Ning S, Feng R, Li J, Wang T, Xing B, et al. Acute myeloid leukemia with cup-like blasts and FLT3-ITD and NPM1 mutations mimics features of acute promyelocytic leukemia: a case of durable remission after sorafenib and low-dose cytarabine. Anti-Cancer Drugs 2022; 33 (1): e813-e817. doi: 10.1097/CAD.0000000000001228

45. González García S, Lavaut Sánchez K. Técnicas citogenéticas para el estudio de las leucemias. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2022; 38(2): e1661. https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES.

46. de Genotipia B. Análisis citogenómicos aplicados a neoplasias hematológicas: recomendaciones preanalíticas, analíticas y postanalíticas. 2021 [acceso 01/07/2021]. Disponible en: https://genotipia.com/guias/guia-analisis-citogenomicos-neoplasias-hematologicas/32.

**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

# 5. Leucemia linfoblástica aguda

## 5.1. Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia con características genéticas heterogéneas. Comprende subtipos caracterizados por alteraciones que incluyen aneuploidías, reordenamientos cromosómicos, variaciones en el número de copias y de secuencia de ADN. El perfil citogenético-molecular para la identificación de anomalías genéticas es de importancia para la evaluación de la enfermedad, la estratificación de riesgo, tratamiento y seguimiento. El diagnóstico se realiza integrando los estudios clínicos, morfológicos, inmunofenotípicos, moleculares, citogenéticos y citogenético-moleculares mediante FISH y MLPA[1,2]. Actualmente, las tecnologías de secuenciación de nueva generación contribuyen a la detección de alteraciones genéticas tanto recurrentes como nuevas que pueden influir en la leucemogénesis[3], sin embargo, la implementación sigue siendo restringida debido a los costos y dificultades en el acceso.

Basado en el inmunofenotipo, las LLA se dividen en dos categorías principales: de células B y T/NK. La incidencia de cada subtipo es diferente según el grupo etario[4,5]. La LLA es la neoplasia más frecuente en la infancia, pero en adultos representa una entidad biológicamente distinta con pronóstico significativamente peor. En la población pediátrica es más frecuente la LLA B, representando el 75 a 80% de todas las leucemias, en contraste con la población adulta donde solo es del 20%[6]. La distribución es bimodal: primer pico a los 5 años y segundo pico alrededor de los 50 años.

La supervivencia a largo plazo es de alrededor del 90% en pediatría[7] versus 40–50% en adultos[6]. Esta brecha tiene fundamento biológico: los adultos presentan mayor frecuencia de subtipos genéticos adversos, peor tolerancia al tratamiento intensivo y mayor enriquecimiento en alteraciones de modificadores epigenéticos que predisponen a resistencia quimioterápica. En Argentina, la frecuencia de las LLA alcanza el 37,6% de todos los cánceres pediátricos[8].

Para el pronóstico y la estratificación en grupos de riesgo estándar, intermedio o alto, se consideran una combinación de criterios como el tipo de alteración genética, la edad, el recuento de glóbulos blancos, y la respuesta al tratamiento o enfermedad residual medible (ERM). Los casos pediátricos con t(9;22)(q34;q11.2)*(BCR::ABL1)*, rearreglos del cromosoma 11q23 *(KMT2Ar)*, t(17;19)(q22;p13)*(TCF3::HLF)*, hipodiploidía (≤44 cromosomas), cariotipos complejos con más de 5 alteraciones, *IKZF1* plus definido como la co-ocurrencia de deleciones *IKZF1* más *CDKN2A* y/o *CDKN2B* y/o *PAX5* y/o genes de la región pseudoautosómica (PAR) localizados en Xp22.33 e Yp11.31 (*CRLF2, CSF2RA* e *IL3RA*) en ausencia de deleción *ERG*, tienen un pronóstico desfavorable; la t(1;19)(q23.3;p13.3)*(PBX1::TCF3)* tiene un pronóstico favorable o intermedio, mientras que la t(12;21)(p13.2;q22.3) y la hiperdiploidía (>50 cromosomas) se asocian con buena evolución clínica[9,10]. Estas alteraciones conforman el esqueleto de las clasificaciones actuales (Tabla X).

## 5.2. Alteraciones recurrentes en LLA B

### 5.2.1. Hiperdiploidía

La hiperdiploidía alta (51 a 67 cromosomas) comprende aproximadamente el 30% de las LLA B pediátricas y el 5% de las de adultos, y se asocia con un pronóstico favorable. Se caracteriza por la ganancia no aleatoria de los cromosomas: X, 4, 6, 10, 14, 17, 18 y 21, siendo las trisomías 21 y 6 las de mayor frecuencia. En particular, la ganancia combinada de los cromosomas 4, 10 y 17 se asocia con muy buen pronóstico[11]. Un análisis sobre 10.042 pacientes con altas hiperdiploidías distingue 4 perfiles de riesgo según la presencia de las trisomías 17, 18, 5 y 20: **bueno** si presenta trisomías 17 y 18 sin trisomía 5 o 20; **bueno provisional** si presenta trisomía 17 o 18, sin trisomía 5 o 20 y con presencia de cromosomas marcadores; **pobre** si presenta trisomía 17 o 18 y trisomía 5 o 20, y **pobre provisional** si presenta trisomía 17 o 18, trisomía 5 o 20 con presencia de cromosomas marca-

dores. Este estudio demostró una sobrevida libre de eventos a 5 años significativamente superior del grupo de riesgo bueno respecto al de riesgo pobre (91% versus 71%, respectivamente)[12].

### 5.2.2. Hipodiploidía

Las hipodiploidías (≤44 cromosomas) son de alto riesgo y mal pronóstico. Se observan en el 1-2% de los pacientes pediátricos y en aproximadamente el 2-15% de los adultos[13]. De acuerdo al número de cromosomas, las hipodiploidias se subdividen en casi haploides (*near haploidy* ≤34 cromosomas) y casi diploides (*near diploidy*, hipodiploides (35-45 cromosomas). La hipodiploidía sumada a antecedentes familiares tanto de leucemias como de tumores sólidos puede relacionarse con la alteración o pérdida de función del gen *TP53* en células somáticas y germinales, característico del Síndrome de Li-Fraumeni[14].

Se denomina hipodiploidía enmascarada o duplicación del aneuploide a un fenómeno donde las células leucémicas tienen cariotipos hiperdiploides debido a una duplicación de su contenido genético, resultando en la presencia de disomías de algunos pares cromosómicos y tetrasomías de otros. A diferencia de la hipodiploidía típica, los pacientes con hipodiploidía enmascarada presentan clones con 50-78 cromosomas o más, debido a la duplicación de células previamente hipodiploides[14,15].

### 5.2.3. t(12:21)(p13:q22) *ETV6::RUNX1*

La translocación t(12:21)(p13:q22) da lugar a la fusión de los genes *ETV6::RUNX1*; es más común en LLA B (20%-25% en niños), asociada a pronóstico favorable. Dicha translocación cromosómica no cambia el patrón de bandeo, siendo críptica e indetectable mediante el análisis citogenético, por lo que se recomienda complementar con otro método de diagnóstico como FISH o RT-PCR. En el análisis citogenético puede presentarse con cariotipos normales o estar asociada a alteraciones secundarias tanto numéricas como estructurales, que pueden involucrar diferentes cromosomas, con mayor frecuencia deleciones o traslocaciones del cromosoma 12 y ganancias del cromosoma 21. La fusión genera una proteína quimérica que interfiere en la actividad normal del *RUNX1*[16]. El subtipo *ETV6::RUNX1* like, tiene un perfil de expresión génica similar al *ETV6::RUNX1* pero sin el gen de fusión[1,3,7].

### 5.2.4 . t(1;19)(q23;p13) *TCF3::PBX1*

La translocación t(1;19)(q23;p13) que genera la fusión *TCF3::PBX1* está presente entre el 5-6% de las LLA pediátricas y se asocia mayormente con un inmunofenotipo pre-B. Por citogenética se puede observar de forma balanceada o no balanceada según se detecte la traslocación recíproca o solo el derivado 19[17,18]. Este subtipo se consideraba anteriormente de alto riesgo debido a una afectación frecuente del sistema nervioso central y recaída, sin embargo, con el tratamiento intensivo actual, se clasifica como riesgo favorable o intermedio.

### 5.2.5. t(17;19)(q22;p13) *TCF3::HLF*

La t(17;19)(q22;p13) *TCF3::HLF* se encuentra en menos del 1% de las LLA B pediátricas, los pacientes presentan resistencia al tratamiento y tiene un pronóstico adverso[19].

### 5.2.6. t(9;22)(q34;q11) *BCR::ABL1*

El cromosoma Filadelfia (Ph), derivado de la translocación recíproca t(9;22)(q34;q11) codifica el gen de fusión *BCR::ABL1* y se asocia con mal pronóstico. Es la anomalía citomolecular más frecuente en adultos. Su prevalencia se incrementa con la edad:

- 3–5% en niños
- 25% en adultos
- >40% en pacientes mayores de 60 años

Se generan principalmente dos transcriptos con distinto peso molecular y comportamiento clínico:

- p190 (e1a2, BCR menor): más frecuente en LLA; asociado a mayor respuesta a ponatinib/dasatinib
- p210 (e13a2 / e14a2): más frecuente en LMC transformada; puede tener implicancias en conducta clínica.

La incorporación de inhibidores de tirosina quinasa (ITK) (imatinib, dasatinib, ponatinib) han mejorado notablemente el pronóstico. Las tasas de sobrevida a 5 años superan el 80% con regímenes modernos (ITK + blinatumomab)[13]. No obstante, la presencia de alteraciones cooperativas secundarias, como las deleciones de *IKZF1*, sigue siendo predictivo de un resultado desfavorable independientemente de la exposición a ITK[20].

### 5.2.7. *KMT2A* (11q23)

Como se refirió previamente (pág. 40), el gen *KMT2A (MLL)* ubicado a nivel de 11q23 se reordena con más de 100 diferentes genes asociados, que

describen un subtipo de leucemia mayormente de pronóstico adverso[21,22]. Los rearreglos del *KMT2A* más prevalentes en LLA involucran a los genes: *AF4* (4q21), *AF9* (9p21), *ENL* (19p13.3), *AF6* (6q27) y *AF10* (10p12). Es importante detectar estos rearreglos especialmente en menores de un año ya que presentan una alta frecuencia dentro del total de las LLA pediátricas a diferencia de lo que se observa en niños y adultos, donde es notablemente menor[23].

**5.2.8. iAMP21**

La amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21) se define por la ganancia de tres o más copias del gen *RUNX1* sobre un mismo cromosoma y 5 o más señales sobre núcleos interfásicos. Esta alteración se produce como resultado de ciclos de rotura-fusión-puente y cromotripsis de una región común de 5,1 Mb del cromosoma 21 que incluye al gen *RUNX1*, y que se expande desde 32,8 a 37,9 Mb[24]. Clínicamente, este subtipo mostró una alta tasa de recaída cuando se trata como riesgo estándar. Pueden presentar alteraciones citogenéticas y genéticas secundarias[25]. El estudio mediante FISH para *RUNX1* es un el metodo *gold standard* para su detección y debe observarse tanto en núcleos como en metafases para confirmar la amplificación sobre un marcador, y que no se trate de ganancia del cromosoma 21 relacionado con una hiperdiploidía. La iAMP21 es un grupo de alto riesgo y pronóstico dependiente de la ERM.

**5.1.9. LLA Ph-Like**

Las LLA Ph-Like son un subtipo de LLA de alto riesgo, que presentan un perfil genético similar a las Ph+ pero sin el gen de fusión *BCR::ABL1*. Generalmente están asociadas a un recuento elevado de glóbulos blancos, ERM positiva post inducción, alta tasa de recaídas, etnia hispana/latinoamericana[26]. Su frecuencia es del 10–12% en niños y 25–30% en adultos, siendo más frecuentes hasta 42% en adolescentes y adultos jóvenes (AYA)[13,27]. Es un grupo heterogéneo con diversas anomalías genéticas que pueden afectar diferentes vías de señalización como JAK-STAT y/o ABL. Estas anomalías involucran genes que intervienen en la proliferación, división celular y diferenciación de las células B. Se las puede agrupar en varias categorías que incluyen: rearreglos del *CRLF2* con o sin las mutaciones de *JAK1* o *JAK2*, fusiones de los genes ABL (rearreglos *ABL1*, *ABL2*, *CSF1R*, *PDGFRα* o *PDGFRβ*), rearreglos de *JAK2* o *EPOR*, alteraciones o mutaciones que afecten la vía JAK-STAT, alteraciones en la vía RAS y otros rearreglos que involucren a tirosinas quinasas[13,28]. Las deleciones del gen *IKZF1* han sido reportadas en aproximadamente el 70% de los casos de LLA Ph-Like[27] al igual que en las Ph+ y las deleciones concomitantes en otros genes como *PAX5, CDKN2A* y *CDKN2B*, entre otros.

Dado que existen diferentes métodos para arribar al diagnóstico de LLA Ph-Like como FISH, MLPA y RT-PCR, entre otros, el algoritmo diagnóstico puede comenzar por el tamizaje a nivel de la sobreexpresión del *CRLF2* por citometría de flujo[2,13], ya que aproximadamente el 50% de los pacientes presentan rearreglado dicho gen, y su sobreexpresión generalmente está relacionada al rearreglo o al incremento en el número de copias. La mayoría de las alteraciones son crípticas y se buscan principalmente los genes de fusión: *IGH::CRLF2*, que da lugar a la t(X;14)(p22;q32) o t(Y;14)(p11;q32), y *P2RY8::-CRLF2.* Esta última se forma a partir de una deleción intracromosómica en la región pseudoautosómica (PAR1) del cromosoma X o del cromosoma Y. La misma es más frecuente en pediatría, además de estar asociada a un menor recuento de glóbulos blancos. Si no hay sobreexpresión se puede evaluar el rearreglo de los genes de fusión tipo *ABL; ABL1, ABL2, PDGFRβ, PDGFRα, CSF1R*, y los relacionados a la vía JAK-STAT: *EPOR, JAK2* entre otros[2,13]. Como marcador molecular adicional encontramos las deleciones de IKZF1, observadas en ~70% de los casos. Las deleciones concomitantes de *IKZF1 + PAX5/CDKN2A/CDKN2B/PAR1* (IKZF1 plus) confieren el peor pronóstico dentro del grupo.

**5.2.10. Nuevos Subtipos Moleculares (ICC 2022)[29]**

Los avances en OGM *(Optical Genome Mapping)* han identificado subtipos que escapan al diagnóstico citogenético clásico y que tienen mayor representación en adultos que en pediatría:

- *DUX4-r:* Prevalencia: 4–7% en adultos y pediatría. No detectable por cariotipo convencional; requiere secuenciación del gen. Pronóstico favorable. Asociado a inmunofenotipo específico con expresión de CD2.
- *ZNF384-r:* Prevalencia: 5–15% en adultos (vs. 3–5% en niños). Inmunofenotipo característico: CD10 débil, CD13/CD33 aberrante. Puede confundirse con leucemia de fenotipo mixto (MPAL). Pro-

nóstico intermedio. Críptico al cariotipo; requiere FISH *ZNF384 BA*.

- *MEF2D-r:* Prevalencia: 2–7% en adultos. Pronóstico adverso. Las células leucémicas muestran exquisita sensibilidad a inhibidores de HDAC (panobinostat), lo que lo convierte en un blanco terapéutico de interés. Requiere secuenciación del gen para su diagnóstico.

- *PAX5alt y PAX5 P80R*: *PAX5alt* engloba reagrupamientos, amplificaciones intragénicas o mutaciones de *PAX5*; se asocia a pronóstico desfavorable en adultos. La mutación puntual *P80R* con alteraciones

**Tabla X:** Clasificación de las LLA B y T según la OMS y el ICC, pronóstico y frecuencias

| Leucemia/Linfoma Linfoblástico B | | | |
|---|---|---|---|
| **OMS 5ta Ed.** [32] | **ICC** [29] | **Pronóstico** | **Frecuencias Pediátricos vs Adultos**[33] |
| **Leucemia/Linfoma Linfoblástico B** | **Leucemia/Linfoma Linfoblástico B** | | |
| *B, NOS* | *B, NOS* | | |
| *BCR::ABL1* | t(9;22)(q34.1:q11.2)/*BCR::ABL1* | *Desfavorable* | 2 ~ 5% pediátricos<br>6% AYAs,<br>25% Adultos |
| | *Con compromiso Linfoide*<br>*Con participación Multilinaje* | | |
| *KMT2Ar* | t(v;11q23.3)/*KMT2Ar* | *Desfavorable* | >80% infantes,<br><1%pediatricos,<br>4% AYAs<br>15% Adultos |
| *ETV6::RUNX1* | t(12;21)(p13.2;q22.1)/*ETV6::RUNX1* | *Favorable* | 30% pediátricos,<br><5% AYAs y<br>Adultos |
| *ETV6::RUNX1like* | | | |
| *Alta Hiperdiploidía (ganancia de ≥ 5 cromosomas)* | *Hiperdiploidía* | *Favorable* | 25% pediátricos,<br>3% AYAs y<br>Adultos |
| *Hipodiploidía (32 a 39 cromosomas)* | *Hipodiploidía* | *Desfavorable* | <1% pediatricos,<br>5% AYAs,<br>>10% Adultos |
| *IL3::IGH* | t(5;14)(q31;q32.3)/*IL3::IGH* | *Desfavorable* | |
| *TCF3::PBX1* | t(1;19)(q23;p13.3)/*TCF3::PBX1* | *Favorable/ Intermedio* | 5-6% pediatric,<br>AYAs y 3% adultos |
| *TCF3::HLF* | t(17;19)(q22;p13) | *Desfavorable* | <1% de la LLA |
| *BCR::ABL1 like (CRLF2r, ABL1r, ABL2r, PDGFRBr, JAKr, IKZF1, otros)* | *BCR::ABL1 like, ABL-1r* | *Desfavorable* | 10% pediátricos;<br>25~30% AYAs;<br>20% adultos |
| | *BCR::ABL1 like, JAK-STAT activado* | | |
| | *BCR::ABL1 like, NOS* | | |
| *iAMP21* | *iAMP21* | *Desfavorable* | |
| | *MYCr* | | |
| | *DUX4r* | | |
| | *MEF2Dr* | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | *ZNF384r* | | |
| | *NUTM1r* | | |
| | *HLFr* | | |
| | *UBTF::ATXN7L3/PAN3, ("CDX2/UBTF")* | | |
| | *IKZF1* N159Y | | |
| | *PAX5 P80R* | | |
| | *Entidades Provisionales LLA B:* | | |
| | *ETV6::RUNX1 like* | | |
| | *PAX5 alteración* | | |
| | *ZEB2mutado (p.H1038R)/ IGH::CEBPE* | | |
| | *ZNF384r like* | | |
| | *KMT2Ar like* | | |
| ***Leucemia/Linfoma Linfoblástico T*** | ***Leucemia/Linfoma Linfoblástico T*** | | |
| *T, NOS* | *T, NOS* | | |
| *Precursores T* | *Early T Precursores, BCL11Br* | | |
| | *Early T Precursores, NOS* | | |
| | *TAL1/2r* | | |
| | *TLX1r* | | |
| | *TLX3r* | | |
| | *HOXA* | | |
| | *LMO1/2r* | | |
| | *NKX2r* | | |
| | *SP11r* | | |
| | *BHLH* | | |
| | *Entidad Provisoria* | | |
| | *Células NK (natural killer)* | | |

r: rearreglado; OMS: Organización Mundial de la Salud; ICC: International Consensus Classification; NOS: Not Otherwise Specified.

bialélicas de *PAX5* es una entidad provisional diferenciada en el ICC. Los reordenamientos pueden detectarse mediante FISH o array CGH - SNP si se encuentra en su forma desbalanceada.

- Hipodiploidía baja/casi haploide: Más frecuente en adultos (5–15%) que en pediatría (<1%). La hipodiploidía enmascarada (duplicación del cariotipo haploide, apareciendo como hiperdiploidía) puede inducir a error si no se realiza análisis por SNP array o se identifican patrones de disomías/tetrasomías. Frecuente asociación con mutaciones germinales de *TP53* (Síndrome de Li-Fraumeni).

**5.3. LLA-T**

Las LLA T representan en promedio el 15% de las LLA pediátricas y el 25% de las adultas. Son un grupo genéticamente heterogéneo y el impacto de las anomalías sobre el pronóstico aún no está claramente definido. Mediante el análisis de la expresión génica de factores de transcripción, la clasificación del Consenso Internacional (ICC)[29] implementó 8 entidades provisionales: *HOXA, SPI1, TLX1, TLX3, NKX2, TAL1/TAL2, LMO1/LMO2* y *BHLH/otros,* que confieren firmas de expresión genética únicas y clasifican a esta entidad en varios subtipos que reflejan el punto de detención de la

**Tabla XI:** Determinaciones mediante FISH

| Subgrupo Genético | Linaje | Sonda | Diseño de las sondas |
|---|---|---|---|
| t(v;11q23.3)/::*KMT2Ar (MLL)* | B y T | *KMT2A* | BA |
| t(9;22)(q34;q22.1)/*BCR::ABL1* | B y T | *BCR::ABL1* | DC/DF |
| | | *BCR::ABL1* | ES |
| t(12;21)(p13.2;q22.1)/*ETV6::RUNX1* | B | *ETV6::RUNX1* | DC/DF |
| t(1;19)(q23;p13.3)/*TCF3::PBX1* | B | *TCF3 (E2A)* | BA |
| | | *TCF3::PBX1* | DC/DF |
| t(17;19)(q22;p13)/*TCF3::HLF* | | *TCF::HLF* | DC/DF |
| Hiperdiploidía | B | *CEP4* | Centrómero |
| | | *CEP10* | Centrómero |
| | | *CEP17* | Centrómero |
| *BCR::ABL1*-like | B | *P2RY8* | DC |
| | | *CRLF2* | BA |
| | | *PDGFRA* | BA |
| | | *PDGFRB* | BA |
| | | *ABL1* | BA |
| | | *ABL2* | BA |
| | | *JAK2* | BA |
| iAMP21 | B | *ETV6::RUNX1* | DC/DF |
| | | *RUNX1* | BA |

r: rearreglado; BA: *Break Apart;* DC/DF: doble color/doble fusión; ES: *extra signal.*

diferenciación durante el desarrollo de las células T[11,30]. El análisis citogenético y mediante FISH sigue siendo el método gold standard para detectar las anomalías recurrentes. Dentro de las alteraciones cromosómicas más frecuentes encontramos el rearreglo *SIL::TAL1*, que permite el seguimiento de la ERM[2], los rearreglos: *TCRAD*(14q11), *BCL11B* (14q32), *TCRB* (7q35), *KMT2A* (11q23) y *ABL1* (9q34)*(BCR::ABL1)*, y las deleciones de 9p, 6q y 5q[31], como así también trisomía 8 y cariotipos complejos, entre otros.

La activación de *NOTCH1* y la pérdida del locus *CDKN2A* son eventos secundarios característicos de la LLA T, observados en más del 70% de los casos. Actualmente. las alteraciones genéticas en esta entidad son de importancia para el seguimiento clínico de la enfermedad. La estratificación de riesgo intermedio o alto se realiza en función a la respuesta a la Prednisona y la ERM[11].

### 5.4. Clasificación

Actualmente se dispone de dos clasificaciones: la quinta edición de la Organización Mundial de la Salud (OMS)[32] y la del ICC[29]. La OMS establece una clasificación integrando características clínicas, morfológicas, inmunológicas, moleculares y citogenéticas, definiendo distintas entidades mutuamente excluyentes, con implicancias en el pronóstico[32,33]. Por otra parte, el ICC realiza una clasificación ampliada donde integran datos sobre el transcriptoma y la expresión génica. En esta clasificación se reconocen otros subtipos de LLA y nuevas entidades provisorias. En forma comparativa, en la Tabla X se pueden observar ambas clasificaciones y el pronóstico asociado a cada entidad.

La clasificación está en revisión permanente y puede sufrir actualizaciones a medida que se descubren nuevas características moleculares y citogenéticas, como así también nuevos blancos terapéuticos.

### 5.5. Estudios de FISH en LLA

El FISH es particularmente importante para la detección de alteraciones cromosómicas crípticas, para resolver cromosomas marcadores, ante la sospecha de amplificación génica y casos donde no hay desarrollo de metafases, ya que puede realizarse tanto en metafases como en núcleos interfásicos. Se aplica a todos los pacientes con LLA (B y T/NK) de reciente diagnóstico y recaídos mediante la utilización de sondas específicas para las alteraciones recurrentes de importancia para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento (Tabla XI).

Se pueden considerar otras sondas para evaluar alteraciones secundarias y diagnósticos diferenciales. Se debe analizar y registrar el patrón de señales de al menos 200 núcleos contiguos. La sensibilidad de detección para cada sonda *(cut off)* debe ser determinada en cada laboratorio.

### 5.6. Citogenética convencional

El estudio citogenético convencional (bandeo G) es mandatorio en la evaluación diagnóstica de las LLA, permitiendo su clasificación y grupos de riesgo. Se debenanalizar de un mínimo de 20 metafases a fin de confirmar la presencia de un clon cromosómicamente anómalo.

#### Bibliografía


1. . Schwab C, Harrison CJ. Acute lymphoblastic leukaemia. Methods Mol Biol. 2011;730: 99-117. doi:10.1007/978-1-61779-074-4_8.
2. Agriello E, Belli C, Cazap N, Cranco S, Dick H, Fernández I, et al. Leucemias agudas, en: Guías de Diagnóstico y Tratamiento, Navickas A & Rivas MM. Coordinadoras, Sociedad Argentina de Hematología, 2023: 397-423.
3. Ramírez Maldonado V, Navas Acosta J, Maldonado Marcos I, Villaverde Ramiro A, Hernández-Sánchez A, Hernández Rivas JM, Benito Sánchez R. Unraveling the genetic heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia based on NGS applications. Cancers (Basel). 2024;16(23): 3965. doi:10.3390/cancers16233965.
4. Moorman AV. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2016; 101(4): 407-416. doi:10.3324/haematol.2015.141101.
5. Gu Z, Churchman ML, Roberts KG, Moore I, Zhou X, Nakitandwe J, et al. PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet. 2019;51(2):296-307. doi:10.1038/s41588-018-0315-5.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019; 69(1):7-34. doi:10.3322/caac.21551.
7. Inaba H, Pui CH. Advances in the diagnosis and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. J Clin Med. 2021;10(9): 1926. doi:10.3390/jcm10091926.
8. Moreno F. Registro oncopediátrico hospitalario argentino (ROHA). 7a ed. 2021.https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto -nacional-de-cancer/institucional/roha.
9. Stanulla M, Cavé H, Moorman AV. IKZF1 deletions in pediatric acute lymphoblastic leukemia: still a poor prognostic marker? Blood 2020;135(4):252-260. doi: 10.1182/blood.2019000813.
10. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020. J Nat Compr Canc Netw 2020; 18(1): 81-112. doi:10.6004/jnccn.2020.0001.
11. Kimura S, Mullighan CG. Molecular markers in ALL: Clinical implications. Best Pract Res Clin Haematol 2020;33(3): 101193. doi:10.1016/j.beha.2020.101193.
12. Enshaei A, Martinez Elicegui J, Anguiano E, Gibson J, Lawal S, Ampatzidou M, et al. Real-world evaluation of UK high hyperdiploidy profile using a large cohort of patients provided by HARMONY data platform. Leukemia 2023;37(12):2493-2496. doi:10.1038/s41375-023-02046-0.
13. Akkari YMN, Bruyere H, Hagelstrom RT, Kanagal-Shamanna R, Liu J, Luo M, et al. Evidence-based review of genomic aberrations in B-lymphoblastic leukemia/lymphoma: Report from the cancer genomics consortium working group for lymphoblastic leukemia. Cancer Genet 2020; 243: 52-72. doi:10.1016/j.cancergen.2020.03.001.
14. Comeaux EQ, Mullighan CG. TP53 mutations in hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017;7(3): a026286. doi:10.1101/cshperspect.a026286.
15. Harvey RC, Chen IL, Willman CL, Hunger SP, Winick NJ, Carroll WL, et al. Masked hypodiploidy: Hypodiploid acute lymphoblastic leukemia (ALL) mimicking hyperdiploid ALL in children: A report from the Children's Oncology Group. Cancer Genet. 2019; 238:62-68. doi: 10.1016/j.cancergen.2019.07.009.
16. North TE, de Bruijn MF, Stacy T, Talebian L, Lind E, Robin C, et al. Runx1 expression marks long-term repopulating hematopoietic stem cells in the midgesta-

tion mouse embryo. Immunity 2022; 16(5):661-672. doi: 10.1016/s1074-7613(02)00296-0.

17. Paulsson K, Horvat A, Fioretos T, Mitelman F, Johansson B. Formation of der(19)t(1;19)(q23;p13) in acute lymphoblastic leukemia. Genes Chromosomes Cancer. 2005;42(2):144-148. doi:10.1002/gcc.20133.

18. Pinchinat A, Kairalla JA, Devidas M, Carroll AJ, Shago M, Angiolillo A, et al. Prognostic impact of t(1;19) in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) patients treated on contemporary Children's Oncology Group (COG) protocols. Blood 2024;144(Suppl 1):315. doi:10.1182/blood-2024-198507.

19. Watanabe A, Inukai T, Kagami K, Abe M, Takagi M, Fukushima T, et al. Resistance of t(17;19)-acute lymphoblastic leukemia cell lines to multiagents in induction therapy. Cancer Med 2019;8(11):5274-5288. doi:10.1002/cam4.2356.

20. Stanulla M, Dagdan E, Zaliova M, Möricke A, Palmi C, Cazzaniga G, et al. IKZF1 plus defines a new minimal residual disease-dependent very-poor prognostic profile in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2018;36(12):1240-1249. doi:10.1200/JCO.

21. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 2022;36(7):1703-1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1.

22. Hernández-Sánchez A, González T, Sobas M, Sträng E, Castellani G, Abáigar M, et al. Rearrangements involving 11q23.3/KMT2A in adult AML: mutational landscape and prognostic implications – a HARMONY study. Leukemia. 2024;38(9):1929-1937. doi:10.1038/s41375-024-02333-4.

23. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, et al. A Treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): An observational study and a multicentre randomised trial. Lancet. 2007;370(9583):240-250. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61126-X.

24. Robinson HM, Harrison CJ, Moorman AV, Chudoba I, Strefford JC. Intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21) may arise from a breakage-fusion-bridge cycle. Genes Chromosomes Cancer 2007;46(4):318-326. doi:10.1002/gcc.20412.

25. Heerema NA, Carroll AJ, Devidas M, Loh ML, Borowitz MJ, Gastier-Foster JM, et al. Intrachromosomal amplification of chromosome 21 is associated with inferior outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia treated in contemporary standard-risk children's oncology group studies: A report from the children's oncology group. J Clin Oncol 2013;31(27):3397-3402. doi:10.1200/JCO.2013.49.1308.

26. Alghandour R, Sakr DH, Shaaban Y. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: the journey from molecular background to the role of bone marrow transplant-Review article. Ann Hematol 2023;102(6):1287-1300. doi:10.1007/s00277-023-05241-2.

27. Maese L, Tasian SK, Raetz EA. How is the Ph-like signature being incorporated into ALL therapy? Best Pract Res Clin Haematol. 2017;30(3):222-228. doi:10.1016/j.beha.2017.06.001.

28. Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Philadelphia chromosome–like acute lymphoblastic leukemia. Blood 2017;130(19):2064-2072. doi:10.1182/blood-2017-06-743252.

29. Duffield AS, Mullighan CG, Borowitz MJ. International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. Virchows Arch. 2023;482(1):11-26. doi:10.1007/s00428-022-03448-8.

30. De Bie J, Quessada J, Tueur G, Lefebvre C, Luquet I, Toujani S, et al. Cytogenetics in the management of T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): Guidelines from the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH). Curr Res Transl Med. 2023;71(4): 103431. doi:10.1016/j.retram.2023.103431.

31. La Starza R, Barba G, Demeyer S, Pierini V, Di Giacomo D, Gianfelici V, et al. Deletions of the long arm of chromosome 5 define subgroups of T-cell acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2016;101(8):951-958. doi:10.3324/haematol.2016.143875.

32. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Barreto de Oliveira Araujo I, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2.

33. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet. 2020;395(10230):1146-1162. doi:10.1016/S0140-6736(19)33018-1.

**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

# 6. Leucemia linfocítica crónica

## 6.1. Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la forma más común de leucemia en adultos en el mundo occidental, representando alrededor del 30% de todas las leucemias[1,2]. La evolución clínica de los pacientes es altamente variable, con casos que muestran larga sobrevida con poco requerimiento terapéutico y otros que presentan rápida progresión de la enfermedad a pesar de los tratamientos específicos[2]. Se caracteriza por una proliferación clonal de linfocitos B de morfología madura presentes en SP, MO, bazo y ganglios linfáticos. Las guías del International Workshop on CLL[3] establecen claramente las recomendaciones para su diagnóstico basadas en el hallazgo de una linfocitosis >5x10⁹/L, persistente, de al menos 3 meses de duración, con un fenotipo caracterizado por la expresión de CD5, CD23, marcadores de linfocitos B (CD19, CD20) y una baja intensidad de la inmunoglobulina de superficie (sIg). La LLC se asocia a numerosas alteraciones genéticas con valor pronóstico e impacto en las decisiones terapéuticas. Particularmente, los estudios citogenéticos y de FISH han permitido establecer grupos de riesgo, que incluyen cuatro anomalías recurrentes con significado clínico: deleción de 13q14.3 (miR15a/16-1) asociada a buen pronóstico cuando se encuentra como única alteración, deleciones de los genes *ATM (ataxia telangiectasia mutated)* (11q22) y *TP53 (Tumor protein P53)* (17p13) relacionadas a pronóstico adverso, y la trisomía 12 con un pronóstico intermedio[4,5] (Tabla XII). Cabe destacar que más del 80% de los pacientes que presentan deleción de *TP53*, tienen también mutaciones en el otro alelo, en tanto que algunos casos presentan mutación de *TP53* en ausencia de deleción[6,7]. Estas cuatro anomalías constituyen el panel de FISH para LLC.

**Tabla XII:** Alteraciones genéticas recurrentes en LLC

| Alteración | Frecuencia (%) | Genes asociados | Procesos celulares | Características clínicas |
|---|---|---|---|---|
| +12 | 15-28 | | | Morfología atípica<br>Inmunofenotipo atípico<br>Necesidad de tratamiento.<br>Pronóstico intermedio |
| del(13)(q14)<br>(D13S319) | 5-15 (cit)<br>35-60 (FISH) | *miR-15a/*<br>*miR16-1*<br>*RB1* | Regulan expresión de BCL2<br><br>Control del ciclo celular | Morfología típica<br>Pronóstico favorable (única alteración) |
| del(11)(q22) | 5-10 (cit)<br>15-40 (FISH) | *ATM*<br><br>*BIRC3* | Reparación del ADN<br><br>Activación de NF-kB | Morfología típica<br>Adenopatías múltiples<br>Individuos jóvenes<br>Pronóstico adverso |
| del(17)(p13) | 4-15 | *TP53* | Pérdida gen supresor de tumor | Morfología atípica<br>Resistencia al tratamiento.<br>Pronóstico adverso<br>Corta SV |

RB1: retinoblastoma; *ATM: ataxia telangiectasia mutated; BIRC3: Baculoviral IAP Repeat Containing 3;* NF-kB: *nuclear factor kappa B; TP53: tumor protein 53*[4,5].

Asimismo, existen otras alteraciones recurrentes, observadas con mucho menor frecuencia, que incluyen las deleciones de 6q[8] de diferentes tamaños y puntos de ruptura, asociadas a pronóstico intermedio, y las translocaciones t(14;18)(q32;q21) sin características clínicas definidas y con frecuencia asociada a trisomía 12, y t(14;19)(q32;q13), de muy baja frecuencia y agresiva evolución clínica[9] (Tabla (XIII). Simultáneamente, el 18-20% de los casos tiene cariotipo y FISH normales, y aproximadamente el 8% tiene alteraciones variables.

En cuanto a las anomalías estructurales, se encuentran en aproximadamente el 8% de los casos, pudiendo detectarse todo tipo de alteración, involucrando a cualquier cromosoma[4,5]. (Figura 10). La presencia de cariotipo complejo (3 o más alteraciones) se asocia a menor tiempo al primer tratamiento[10,11]. Baliakas et al[12] dividen los cariotipos complejos en riesgo bajo (3 alteraciones), intermedio (4 anomalías) y alto (5 o más alteraciones), datos confirmados posteriormente por otros autores[13,14] quienes observan que la complejidad cariotípica constituye un predictor de pronóstico adverso independiente.

A nivel molecular, las mutaciones en los genes de IGHV *(immunoglobulin heavy variable)* han hecho factible dividir a la LLC en dos grupos acorde al nivel de homología respecto a la línea germinal: mutado (M) (<98%) con mejor pronóstico, y no-mutado (NM) (≥98%) asociado a peor evolución clínica[15,16]. Por otra parte, estudios de NGS permitieron la detección de mutaciones somáticas recurrentes, previamente desconocidas en esta patología, que podrían explicar, en parte, la amplia variabilidad clínica observada en estos pacientes y las respuestas disímiles a la terapia[17,18]. Entre ellas cabe mencionar las observadas en los genes *NOTCH1 (neurogenic locus notch homolog protein 1), SF3B1 (splicing factor 3B subunit 1) y BIRC3 (baculoviral IAP repeat-containing protein 3)*, entre otros, que constituyen nuevos marcadores moleculares en LLC[19-22]. Todos estos datos permiten diferenciar a los pacientes con LLC en diferentes grupos de riesgo (Tabla XIV).

**Tabla XIII:** Anomalías cromosómicas menos frecuentes en LLC

| Alteración | Frecuencia (%) | Genes asociados | Características clínicas |
|---|---|---|---|
| del(6q) | 3-6 | | Pronóstico intermedio<br>Morfología atípica |
| t(14;18)<br>(q32;q21) | 2-3 | *IGH::BCL2* | Poco definidas |
| t(14;19)<br>(q32;q13) | 1 | *IGH::BCL3* | Individuos jóvenes<br>Enfermedad agresiva |

**Figura 10:** Distribución de alteraciones cromosómicas en pacientes con LLC (Modificado de Travella et al [10])

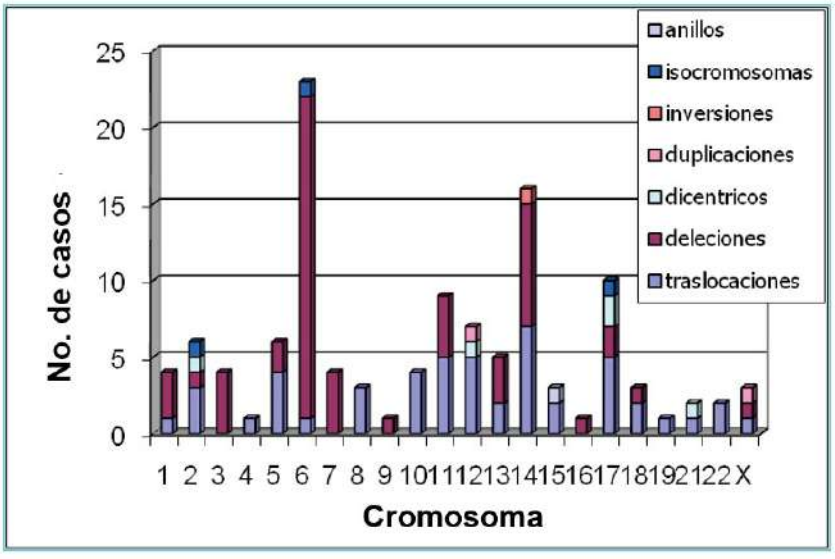


**Tabla XIV:** Marcadores pronóstico en LLC

| Buen pronóstico | Pronóstico intermedio | Mal pronóstico |
|---|---|---|
| del(13)(q14) como única alteración (<75%) | *+12, del6q* | del(17)(p13) (>20%)<br>del11q22 |
| Cariotipo normal | *Cariotipo simple (1 o 2 alt)* | Alteraciones estructurales<br>Cariotipo complejo |
| IGHV mutada<br>Ausencia de mutaciones de mal pronóstico | | IGHV no mutada<br>Presencia de mutaciones de mal pronóstico |

IGHV: *immunoglobulin heavy variable*

**6.2. Transformación:**

Aproximadamente 2-10% de los pacientes con LLC/linfoma de linfocitos pequeños desarrolla, durante el curso de la enfermedad, una transformación histológica a un linfoma agresivo, más comúnmente a un linfoma difuso de células grandes B (80% de los casos), denominada transformación a Richter (TR) [23]. Con mucho menor frecuencia se observa transformación a un linfoma de Hodgkin (~10% de los pacientes), habiéndose detectado también transformación a linfoma linfoplasmocítico, sarcoma histiocítico y linfoma no-Hodgkin de células T[24,25]. En el 80% de los casos el linfoma se encuentra clonalmente relacionado con la LLC de origen, en tanto que el 20% restante muestra una transformación no relacionada. Estos últimos presentan comúnmente un perfil centro germinal y mejor evolución clínica y respuesta al tratamiento, en tanto que los relacionados corresponden al subtipo histológico de célula B activada, tienen mala evolución clínica y peor pronóstico[26,27]. La identificación de estos dos tipos de TR se efectúa mediante el análisis de los rearreglos de IGHV, siendo esto de relevancia para la decisión terapéutica dado el diferente pronóstico de estas entidades[28].

**6.3. Procesamiento:**

**6.3.1. Cultivo para estudio citogenético con bandeo G**

Muestra de elección: Sangre periférica en heparina.

Efectuar cultivo de linfocitos de sangre periférica de 72 h. a 37ºC estimulado con Oligonucleótido DSP30 (Integrated DNA Technologies-IDT, USA) y *Phytolacca Americana* (Pokeweed- PW) (Sigma, USA).

Oligo DSP30: 05´-T*C*G*T*C*G*C*T*G*T*C*T*-C*C*G*C*T*T*C*T*T*C*T*T*G*C*C*-3´.

Llega liofilizado, rehidratar con la misma cantidad en µl de agua de ampolla que nM trae el producto comprado, guardar la solución madre en freezer a -20ºC. Preparar soluciones de trabajo de 200 µl 1:9, 20 µl de oligo hidratado + 180 µl de agua de ampolla, rotular y mantener en freezer hasta su uso.

*Phytolacca Americana:* Rehidratar en 10 ml de agua de ampolla, mantener en heladera.

Para 10 ml de cultivo agregar 100 µl de PW y 50 µl de la solución de trabajo de Oligo DSP30. Incubar durante 72 h en estufa a 37°C. Posteriormente efectuar tratamiento hipotónico y fijación acorde a las condiciones de cada laboratorio.

**6.3.2. Análisis por FISH**

Efectuar al momento del diagnóstico la evaluación de las 4 anomalías por FISH en muestra de sangre periférica, empleando las sondas: centromérica del cromosoma 12, D13S319 (13q14), *ATM* (11q22) y *TP53* (17p13), que constituyen el panel de FISH para LLC. Previo al inicio de cualquier línea de tratamiento es mandatorio evaluar deleciones/mutaciones del gen *TP53* (17p13).

**Bibliografía**


1. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. N Eng J Med 2005; 352(8): 804-815. doi: 10.1056/NEJMra041720.
2. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. Am J Hematol 2021; 96(12):1679-1705. doi: 10.1002/ajh.26367.
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-2760. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.
4. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; 34(26): 1910-1916. doi: 10.1056/NEJM200012283432602.
5. Van Dyke DL, Werner L, Rassenti LZ, Neuberg D, Ghia E, Heerema NA, et al. The Dohner fluorescence in situ hybridization prognostic classification of chronic lymphocytic leukaemia (CLL): the CLL Research Consortium experience. Br J Haematol. 2016; 173(1): 105-113. doi: 10.1111/bjh.13933.
6. Campo E, Cymbalista F, Ghia P, Jäger U, Pospisilova S, Rosenquist R, et al. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. Haematologica 2018;103(12):1956-1968. doi: 10.3324/haematol.2018.187583.
7. Malcikova J, Tausch E, Rossi D, Sutton LA, Soussi T, Zenz T, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-update on methodological approaches and results interpretation. Leukemia 2018;32(5):1070-1080. doi: 10.1038/s41375-017-0007-7.
8. Pérez Carretero C, González T, Quijada Álamo M, Rigolin GM, Dubuc A, Villaverde Ramiro Á, et al. Chronic lymphocytic leukemia patients with chromosome 6q deletion as the sole cytogenetic abnormality display a high frequency of RPS15 mutations and have a poor prognosis. Am J Hematol 2024;99(9):1845-1848. doi: 10.1002/ajh.27421
9. Visentin A, Gaffo E, Fürstenau M, Rogers KA, Panagiotis B, Cui C, et al. Clinical and transcriptomic characterization of patients with chronic lymphocytic leukemia harboring t(14;19): an ERIC study. Leukemia 2025;39(12):2957-2967. doi: 10.1038/s41375-025-02755-8.
10. Travella A, Ripollés L, Aventin A, Rodríguez A, Bezares RF, Caballín MR, Slavutsky I. Structural alterations in chronic lymphocytic leukaemia. Cytogenetic and FISH analysis. Hematol Oncol 2013; 31(2): 79-87. doi: 10.1002/hon.2025.
11. Baliakas P, Iskas M, Gardiner A, Davis Z, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Chromosomal translocations and karyotype complexity in chronic lymphocytic leukemia: a systematic reappraisal of classic cytogenetic data. Am J Hematol 2014; 89(3): 249-255. doi: 10.1002/ajh.23618.
12. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, Puiggros A, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. Blood 2019; 133(11): 1205-1216. doi: 10.1182/blood-2018-09-873083.
13. Kittai AS, Miller C, Goldstein D, Huang Y, Abruzzo LV, Beckwith K, et al. The impact of increasing karyotypic complexity and evolution on survival in patients with CLL treated with ibrutinib. Blood 2021;138(23): 2372-2382. doi: 10.1182/blood.2020010536.
14. Fürstenau M, Thus YJ, Robrecht S, Mellink CHM, van der Kevie-Kersemaekers A-M, Dubois J, et al. High karyotypic complexity is an independent prognostic factor in patients with CLL treated with venetoclax combinations. Blood 2023;142(5):446-459. doi: 10.1182/blood.2023019634.
15. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig VH genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukaemia. Blood 1999; 94(6): 1848-1854.
16. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allenet SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999; 94(6): 1840-1847
17. Baliakas P, Hadzidimitriou A, Sutton L-A, Rossi D, Minga E, Villamor N, et al. Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2015; 29(2): 329-336. doi: 10.1038/leu.2014.196.
18. Blakemore SJ, Clifford R, Parker H, Antoniou P, Stec-Dziedzic E, Larrayoz M, et al. Clinical significance of TP53, BIRC3, ATM and MAPK-ERK genes in chronic lymphocytic leukaemia: data from the randomized UK LRF CLL4 trial. Leukemia 2020;34(7):1760-1774. doi: 10.1038/s41375-020-0723-2.
19. Puiggros A, Blanco G, Espinet B. Genetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia: where we are and where we go. Biomed Res Int. 2014; 2014:435983. doi: 10.1155/2014/435983.

20. Boddu P, Ferrajoli A. Prognostic factors in the era of targeted therapies in CLL. Curr Hematol Malig Rep. 2018;13(2):78-90. doi: 10.1007/s11899-018-0439-9.

21. Delgado J, Nadeu F, Colomer D, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. Haematologica 2020; 105(9):2205-2217. doi: 10.3324/haematol.2019.236000.

22. Lee J, Wang YL. Prognostic and predictive molecular biomarkers in chronic lymphocytic leukemia. J Mol Diagn. 2020;22(9):1114-1125. doi: 10.1016/j.jmoldx.2020.06.004

23. Parikh SA, Rabe KG, Call TG, Zent CS, Habermann TM, Ding W, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients. Br J Haematol. 2013;162(6):774-782. doi: 10.1111/bjh.12458.

24. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, Rasi S, Laurenti L, Stamatopoulos K, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. Blood 2011; 117(12):3391-3401. doi: 10.1182/blood-2010-09-302174.

25. Jain P, O'Brien S. Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia. Oncology 2012; 26(12):1146-1152.

26. Mao Z, Quintanilla-Martinez L, Raffeld M, Richter M, Krugmann J, Burek C, et al. IgVH mutational status and clonality analysis of Richter's transformation: diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma in association with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) represent 2 different pathways of disease evolution. Am J Surg Pathol. 2007;31(10): 1605-1614. doi: 10.1097/PAS.0b013e31804bdaf8.

27. Parry EM, ten Hacken E, Wu CJ. Richter syndrome: novel insights into the biology of transformation. Blood 2023; 142(1): 11-22. doi: 10.1182/blood.2022016502.

28. Rossi D, Spina V, Gaidano G. Biology and treatment of Richter syndrome. Blood 2018;131(25):2761-2772. doi: 10.1182/blood-2018-01-791376.

**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

# 7. Mieloma múltiple

## 7.1. Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia B post centro germinal caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea (MO) y la detección de una inmunoglobulina monoclonal en suero u orina, la proteína M[1]. Corresponde a aproximadamente el 10% de las neoplasias hematológicas y se origina a partir de un proceso de transformación de múltiples pasos con acumulación progresiva de eventos genéticos que favorecen la proliferación y expansión del clon maligno[2]. El MM se encuentra precedido, en la mayoría de los casos, por una entidad precursora, la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS)[3] que se presenta en el 3% de la población mayor a 50 años, con una probabilidad del 33% de progresión a MM a los 20 años de seguimiento. Algunos pacientes exhiben un estadio sintomático intermedio denominado mieloma múltiple indolente o "smoldering" (SMM), con características clínicas distintivas[4] y una prevalencia del 0,5% en población mayor de 40 años, con un riesgo de progresión a MM del 10% anual en los primeros cinco años[5]. Presenta alta heterogeneidad en su evolución clínica, con algunos pacientes de muy buen pronóstico mientras otros recaen rápidamente y fallecen[6]. Actualmente se encuentran en vigencia dos clasificaciones: la 5th edición de la Organización Mundial de la Salud (OMS)[7] que no presenta modificaciones respecto del MM, y la nueva clasificación establecida por el Consenso Internacional[8] que ha subdividido al MM en seis subtipos que se detallan a continuación:

- MM NOS *(not otherwise specified)*
- MM con anomalías citogenéticas recurrentes
- MM con translocaciones de la familia CCND
- MM con translocaciones de la familia *MAF*
- MM con translocación de *MMSET (NSD2)*
- MM con hiperdiploidía

## 7.2. Características citogenéticas

A nivel citogenético, se observan anomalías primarias directamente relacionadas con la patogénesis de la enfermedad, y secundarias, que incluyen ganancias y pérdidas de material genético, que aportan información de valor pronóstico adicional[9-12].

### 7.2.1. Anomalías primarias

Las anomalías primarias permiten dividir a los pacientes en dos grandes grupos: hiperdiploides, con ganancia de cromosomas impares, considerado de buen pronóstico, y no-hiperdiploides, con número modal variable, asociados a mala evolución clínica. Asimismo, se observa un 10-15% de casos con alteraciones combinadas (hiperdiploidía y translocaciones de 14q32) y un 5-10% que presenta anomalías variables, cuyo comportamiento clínico es heterogéneo[1] (Tabla XV).

Dentro del grupo de pacientes no-hiperdiploides se distinguen tres subgrupos: los que involucran a los rearreglos de ciclinas (~20%) de pronóstico favorable[13], aquellos portadores de la t(4;14) (6-15%) que presentan pronóstico adverso o intermedio dependiendo de las alteraciones que tengan asociadas[14,15], y los pacientes con rearreglos de los genes *MAF (MAF BZIP Transcription Factor),* de muy baja frecuencia (5-6%) asociados a pronóstico adverso, particularmente cuando se encuentran asociados a otras alteraciones adicionales[16] (Tabla XVI).

### 7.2. 2. Anomalías secundarias

Las anomalías secundarias incluyen: deleción 13q14/monosomía del cromosoma 13 (54%), deleción 17p13 (8-10%), alteraciones del cromosoma 1, específicamente ganancia/amplificación del brazo largo (1q21) (45-60%) y deleciones del brazo corto (1p32) (30-40%), así como también rearreglos del gen *MYC* (8q24) (15%)[9-12].

**Tabla XV:** Anomalías cromosómicas en pacientes con MM

| Subgrupo | Frecuencia (%) | Características Clínicas |
|---|---|---|
| Hiperdiploide<br>(ganancia de cr. impares)<br>48-74 crom | 42-45 | Mayor edad<br>Lesiones óseas<br>Pronóstico favorable |
| No-hiperdiploide<br>t(14q32) *IGH*<br>(hipodiploide, pseudodiploide o pseudotetraploide)<br><48 o >74 crom | 35-40 | Enfermedad agresiva<br>Individuos más jóvenes |
| Combinado hiperdiploidía/t(14q32) | 10-15 | Variable |
| Monosomía 14 sola | 4-5 | Variable |
| Otras alteraciones | 5-10 | Variable |
| Cariotipo y FISH normal | 3-5 | Favorable |

**Tabla XVI:** Subgrupos de alteraciones citogenéticas en MM no-hiperdiploide

| Subgrupo | Genes involucrados | Frecuencia (%) | Pronóstico |
|---|---|---|---|
| Rearreglos de ciclinas | | | Favorable |
| t(11;14)(q13;q32) | *CCND1::IGH* | 15-20 | |
| t(6;14)(p21;q32) | *CCND3::IGH* | 3-6 | |
| t(12;14)(p13;q32) | *CCND2::IGH* | <1 | |
| t(4;14)(p16;q32) | *FGFR3-NSD2:: IGH* | 6-15 | Adverso (+21, del1p)<br>Intermedio (+3,+5) |
| Rearreglos de *MAF* | | | Adverso |
| t(14;16)(q32;q23) | *IGH::MAF* | 4-5 | |
| t(14;20)(q32;q11) | *IGH::MAFB* | 1-2 | |
| t(8;14)(q24.3;q32) | *MAFA::IGH* | <1 | |

*CCND:* ciclina D; *IGH: immunoglobulin heavy chain; FGFR3: fibroblast growth factor receptor 3; NSD2: Nuclear Receptor Binding SET Domain Protein 2 SET domain; MAF: MAF BZIP Transcription Factor.*

### 7.2.3. Mieloma múltiple doble hit

Por otra parte, Walker et al[17] identificaron un nuevo subgrupo de pacientes con MM de alto riesgo con enfermedad muy agresiva, características biológicas y clínicas específicas, y muy corta sobrevida libre de progresión y global a pesar de los nuevos tratamientos, denominados MM doble hit. Los mismos corresponden a aproximadamente el 6% del total de los casos e incluyen pacientes con: a) inactivación bialélica de *TP53* (deleción en un alelo y mutación en el otro) y, b) estadio clínico ISS III (*International Staging System III*) con amplificación de *CKS1B* (1q21) (≥4 copias).

Más recientemente, se incluyó entre los MM doble hit a los pacientes con cariotipo hiperhaploide, una alteración numérica rara, que presenta entre 24 y 34 cromosomas, y corresponde al 0,25% de los casos con MM al diagnóstico[18-20]. El clon hiperhaploide se caracteriza por presentar monosomía de numerosos cromosomas en tanto que los cromosomas impares, asociados a trisomías en los casos hiperdiploides, permanecen disómicos. Este subgrupo de pacientes se encuentra asociado a monosomía del cromosoma 17 y usualmente presenta mutación de *TP53* en el alelo restante, llevando a inactivación bialélica de dicho gen, quedando por lo tanto incluido en el grupo de MM doble hit de muy alto riesgo[17]. Si bien no se conoce exactamente el mecanismo de origen de estos cariotipos,[19] se sugiere en base a estudios secuenciales, que el cariotipo hiperhaploide se originaría por la pérdida de cromosomas a partir de un cariotipo diploide.

### 7.2.4. Otras alteraciones

Además de las anomalías precedentemente descriptas, cabe agregar los pacientes con cariotipo tetraploide (4n), de baja frecuencia (6% de los MM al diagnóstico) y mal pronóstico, asociados a mayor infiltración de células plasmáticas en la MO, aumento de alteraciones de alto riesgo por FISH y mayor proporción de monosomía 13 que los casos no tetraploides[21].

### 7.3. Clasificación de riesgo citogenético.

Teniendo en cuenta las alteraciones citogenéticas originalmente se dividía a los mielomas en: riesgo estándar (60%) y alto riesgo (40%)[1] (Tabla XVII).

Posteriormente, el grupo francés estableció una clasificación de riesgo citogenético diferente, que incluye un puntaje para determinadas alteraciones[22,23] (Tabla XVIII), en tanto que la segunda revisión (R2) del ISS estableció recientemente una nueva estratificación, que incluye parámetros clínicos y citogenéticos [24] (Tabla XIX).

Asimismo, en el año 2024 se desrrolló una clasificación molecular que subdivide los diferentes grupos conocidos en función de su perfil genético[25], en tanto que el reciente consenso de la *International Myeloma Society* (IMS) y el I*nternational Myeloma Working Group* (IMWG) acaba de definir MM alto riesto en pacientes recién diagnosticados[26] (Tabla XX).

**Tabla XVII:** Distribución por grupos de riesgo citogenético

| |
|---|
| **Riesgo estándar (60%)** |
| Hiperdiploidía |
| t(11;14)(q13;q32) citog. o FISH |
| t(6;14)(p21;q32) FISH |
| **Alto riesgo (40%)** |
| t(14;16)(q23;q23) FISH |
| t(14;20)(q32;q11) FISH |
| t(4;14)(p16;q32) FISH |
| del(17)(p13) FISH |
| Ganancia/amplificación 1q |
| Deleción 1p |
| Cariotipo complejo |
| Doble hit |

**Tabla XVIII:** Clasificación de riesgo citogenético en MM Grupo francés[22,23]

| Anomalía | Presente/Ausente |
|---|---|
| Trisomía 5 | -0,3/0 |
| Trisomía 21 | 0,3/0 |
| t(4;14) | 0,4/0 |
| Ganancia 1q | 0,5/0 |
| Deleción 1p32 | 0,8/0 |
| Deleción 17p | 1,2/0 |
| **Score de Riesgo (suma de coeficientes)** | **-0,3-3,2** |
| Bajo | ≤ 0 |
| Intermedio | > 0 y ≤ 1 |
| Alto | > 1 |

**Tabla XIX:** Clasificación de riesgo revisión del ISS (R2-ISS)[24]

| Factor de riesgo | *Score* |
|---|---|
| ISSII | 0,5 |
| ISSIII | 1,5 |
| Deleción 17p | 1 |
| Alta LDH | 1 |
| t(4;14) | 1 |
| 1q CNA | 1 |
| **GRUPOS** | |
| Bajo | 0 |
| Bajo-Intermedio | 0,5-1 |
| Intermedio-Alto | 1,5-2,5 |
| Alto | 3-5 |

ISS: *International Staging System*; CNA: alteración del número de copia.

**Tabla XX:** Clasificación de alto riesgo citogenético[26]

| |
|---|
| t(4;14)/t(14;16)/t(14;20) + ganancia 1q y/o del(1p) |
| ganancia 1q + del(1p) o del(1p) bialélica |
| del(17p) (*cut off* 20%) y/o mutación de *TP53* |
| $B_2M$ alta (>5,5 mg/dl) con creatinina normal |

### 7.4. Procesamiento

#### 7.4.1. Cultivo de MO.

Se realiza cultivo directo y de 72 horas sin estimulación mitogénica. Cabe señalar que la mayoría de las alteraciones citogenéticas de valor pronóstico en MM son crípticas, es decir que no pueden visualizarse por bandeo G, por lo que requieren la utilización de la técnica de FISH para su detección. No obstante, es importante la realización del estudio citogenético ya que permite el análisis de todos los cromosomas, detectando tanto anomalías numéricas como estructurales y cariotipos complejos (hiperdiploides, hiperhaploides, poliploides) así como la presencia de evolución clonal y de múltiples clones independientes[27]. Asimismo, dado que puede haber células normales de mejor morfología en el extendido, es importante analizar células de diferentes calidades a fin de optimizar la probabilidad de detectar el clon neoplásico.

#### 7.4.2. Separación de células plasmáticas

Es de suma importancia poder efectuar el análisis de FISH sobre células plasmáticas seleccionadas. La selección puede ser llevada a cabo utilizando un método de selección positiva o de selección negativa. La selección positiva puede realizarse mediante una separación inmunomagnética (MACS) utilizando un anticuerpo anti-CD138 que se une específicamente a las células plasmáticas, empleando *cell sorter* (citómetro de flujo), considerado como la técnica *gold standard*, o bien con el reactivo EasySep™ Human Bone Marrow CD138 Positive Selection Kit (StemCell), de más reciente desarrollo. Para la selección negativa se utiliza el reactivo RosetteSepTM Human Multiple Myeloma Cell Enrichment Cocktail (Stemcell, Vancouver, Canadá). que contiene un coctel de anticuerpos monoclonales (CD2, CD14, CD33, CD41, CD45RA, CD66b) y anti-glucoforina, dirigido contra la fracción celular inespecífica. Luego se aíslan las células empleando un gradiente de densidad de Ficoll-Hypaque Plus (GE Healthcare Bio-Sciences, Uppsala, Sweden). El pellet obtenido se puede emplear en el momento o guardar en heladera hasta su procesamiento con la técnica de FISH.

#### 7.4.3. FISH

En cuanto al panel de sondas a emplear, de inicio se debe analizar *TP53* (17p13), *IGH* (14q32) y rearre-

glos del cromosoma 1: ganancia/amplificación de 1q21 *(CKS1B)* y deleción de 1p32 (CDKN2C). Si hay rearreglo de *IGH* se debe continuar el análisis con las sondas correspondientes a las translocaciones: t(4;14)(p16;q32) *(FGFR3-MMSET(NSD2)::IGH),* t(11;14)(q13;q32) *(CCND1::IGH),* t(14;16)(q32;q23) *(IGH::MAF)* y t(14;20)(q32;q12) *(IGH::MAFB)*, así como evaluar la presencia de rearreglos del gen *MYC* (8q24).

**Bibliografía**


1. Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2022 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2022; 97(8): 1086-107. doi: 10.1002/ajh.26590.
2. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. Leukemia 2009; 23: 2210-2221. doi: 10.1038/leu.2009.174.
3. Mouhieddine TH, Weeks LD, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2019;133(23):2484-2494. doi: 10.1182/blood.2019846782.
4. Bustoros M, Sklavenitis-Pistofidis R, Park J, Redd R, Zhitomirsky B, Dunford AJ, et al. Genomic profiling of smoldering multiple myeloma identifies patients at a high risk of disease progression. J Clin Oncol 2020;38(21):2380-2389. doi: 10.1200/JCO.20.00437
5. Musto P, Engelhardt M, Caers J, Bolli N, Kaiser M, Van de Donk N, et al. 2021 European Myeloma Network review and consensus statement on smoldering multiple myeloma: how to distinguish (and manage) Dr. Jekyll and Mr. Hyde. Haematologica 2021;106(11):2799-2812. doi: 10.3324/haematol.2021.278519.
6. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. Lancet 2021;397(10272):410-427. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00135-5.
7. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AY, Barreto de Oliveira Araujo I, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36:1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
8. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson kC, et al. The International Consensus Classification of mature lymphoid neoplasms: A report from the Clinical Advisory Committee. Blood 2022; 140: 1229-53. doi: 10.1182/blood.2022015851.
9. Kumar SK, Rajkumar SV. The multiple myelomas - Current concepts in cytogenetic classification and therapy. Nat Rev Clin Oncol 2018;15(7):409-421. doi:10.1038/s41571-018-0018-y.
10. Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P, Kapoor P, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. Blood Cancer J 2020;10(8):82. doi: 10.1038/s41408-020-00348-5.
11. Cardona-Benavides IJ, de Ramón C, Gutiérrez NC. Genetic abnormalities in multiple myeloma: Prognostic and therapeutic implications. Cells 2021; 10(2), 336. doi.org/10.3390/cells10020336.
12. Clarke SE, Fuller KA, Erber WN. Chromosomal defects in multiple myeloma. Blood Rev 2024;64:101168. doi: 10.1016/j.blre.2024.101168.
13. Lakshman A, Alhaj Moustafa M, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi FK, et al. Natural history of t(11;14) multiple myeloma. Leukemia 2018;32(1):131-138. doi: 10.1038/leu.2017.204.
14. Du C, Mao X, Xu Y, Yan Y, Yuan C, Du X, et al. 1q21 gain but not t(4;14) indicates inferior outcomes in multiple myeloma treated with bortezomib. Leuk Lymphoma 2020; 61(5):1201-1210. doi: 10.1080/10428194.2019.1700503
15. Stong N, Ortiz-Estévez M, Towfic F, Samur M, Agarwal A, Corre J, et al. The location of the t(4;14) translocation breakpoint within the NSD2 gene identifies a subset of patients with high-risk NDMM. Blood 2023;141(13):1574-1583. doi: 10.1182/blood.2022016212.
16. Schavgoulidze A, Perrot A, Cazaubiel T, Leleu X, Montes L, Jacquet C, et al. Prognostic impact of translocation t(14;16) in multiple myeloma according to the presence of additional genetic lesions. Blood Cancer J 2023;13(1):160. doi: 10.1038/s41408-023-00933-4
17. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, Cody Ashby T, Bauer M, Davies F, et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. Leukemia 2019; 33: 159-170. doi: 10.1038/s41375-018-0196-8.
18. Hoctor VT, Campbell LJ. Hyperhaploid plasma cell myeloma. Cancer Genet 2012; 205(7-8): 414-418. doi:

10.1016/j.cancergen.2012.05.004.

19. Sawyer JR, Tian E, Shaughnessy JD Jr, Epstein J, Swanson CM, Stangeby C, et al. Hyperhaploidy is a novel high-risk cytogenetic subgroup in multiple myeloma. Leukemia 2017; 31(3): 637-644. doi: 10.1038/leu.2016.253.
20. Ashby C, Tytarenko RG, Wang Y, Weinhold N, Johnson SK, Bauer M, et al. Poor overall survival in hyperhaploid multiple myeloma is defined by double-hit bi-allelic inactivation of TP53. Oncotarget 2019; 10(7): 732-737. doi: 10.18632/oncotarget.26589.
21. Sidana S, Jevremovic D, Ketterling RP, Tandon N, Greipp PT, Baughn LB, et al. Tetraploidy is associated with poor prognosis at diagnosis in multiple myeloma. Am J Hematol 2019; 94(5): E117-E120. doi: 10.1002/ajh.25420.
22. Perrot A, Lauwers-Cances V, Tournay E, Hulin C, Chretien M-L, Royer B, et al. Development and validation of a cytogenetic prognostic index predicting survival in multiple myeloma. J Clin Oncol 2019; 37(19): 1657-1665. doi: 10.1200/JCO.18.00776.
23. Corre J, Munshi NC, Avet-Loiseau H. Risk factors in multiple myeloma: is it time for a revision? Blood 2021; 137(1):16-19. doi: 10.1182/blood.2019004309.
24. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Second revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report within the HARMONY Project. J Clin Oncol 2022;40(29):3406-3418. doi: 10.1200/JCO.21.02614.
25. Maura F, Rajanna AR, Ziccheddu B, Poos AM, Derkach A, Maclachlan K, et al. Genomic classification and individualized prognosis in multiple myeloma. J Clin Oncol 2024;42(11):1229-1240. doi: 10.1200/JCO.23.01277
26. Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, Corre J, D'Agostino M, Kaiser MF, et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the definition of high-risk multiple myeloma. J Clin Oncol. 2025;43(24):2739-2751. doi: 10.1200/JCO-24-01893.
27. Rack KA, van den Berg E, Haferlach C, Beverloo HB, Costa D, Espinet B, et al. European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. Leukemia 2019; 33(8): 1851-67. doi: 10.1038/s41375-019-0378-z.

**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

# 8. Linfomas no-Hodgkin

## 8.1. Introducción

Los linfomas no Hodgkin (LNH) constituyen un grupo heterogéneo de tumores con diferentes características biológicas y evolución clínica variable, cuya incidencia muestra un incremento a nivel mundial, siendo una de las causas de muerte más frecuentes en pacientes adultos[1]. Aproximadamente el 90% de estos linfomas se originan en células linfoides de linaje B, en tanto que el 10% restante corresponde a células T/NK. Cada uno de estos grupos se encuentra subdividido en numerosos subtipos histológicos basados en las características clínicas, histopatológicas, citogenéticas y moleculares. Actualmente se encuentran en vigencia dos clasificaciones: la 5ta. edición de la Organización Mundial de la Salud (OMS)[2] y la nueva clasificación establecida por el Consenso Internacional (ICC) [3]; y también se dispone de un análisis comparativo de ambas clasificaciones[4].

A nivel citogenético, los LNH se caracterizan por presentar translocaciones que involucran a un oncogén y al gen de la cadena pesada (*IGH*;14q32) o livianas (*IGL*;22q11 o *IGK*;2p12) de las inmunoglobulinas en el caso de los LNH-B, o alguno de los genes de los receptores T *(TCR)* en los LNH-T (*TCR gamma*;7p14; *TCR beta*;7q24; *TCR alfa/delta*;14q11). Este aspecto resulta de importancia dado que, a diferencia de lo observado en las leucemias, las translocaciones de los LNH raramente generan genes quiméricos[5]. En cuanto a los estudios citogenéticos en estas patologías, no se efectúan de rutina en todos los casos, sino que están restringidos a determinados diagnósticos o bien como factor pronóstico. La mayoría de las alteraciones no son específicas de un subtipo determinado, por lo cual es necesario integrar la información genética con el inmunofenotipo y las características histopatológicas y clínicas de los pacientes para arribar a un diagnóstico certero[6].

## 8.2. Anomalías recurrentes

Entre las anomalías recurrentes que constituyen un aporte importante al momento de establecer un diagnóstico diferencial, encontramos las asociadas a los siguientes subtipos histológicos (Tabla XXI):

- **Linfoma de células del manto:** t(11;14)(q13;q32)/*IGH::CCND1*, y sus variantes con los genes de las cadenas livianas *IGK* e *IGL*, y las translocaciones que involucran a *CCND2*: t(12;14)(p13;q32) y a *CCND3*: t(6;14)(p21;q32)[7].
- **Linfoma de Burkitt:** t(8;14)(q24;q32)/*IGH::MYC* y sus variantes con los genes de las cadenas livianas t(2;8)(p12;q24)/*IGK::MYC* y t(8;22)(q24;q11)/*MYC::IGL*[8].
- **Linfoma Burkitt-like con alteraciones de 11q:** Ganancia de 11q23.2-q23.3 y deleción de 11q24.1-qter, sin el rearreglo de *MYC*[9,10]. Esta entidad ha modificado su nombre en las nuevas clasificaciones: linfoma de células B de alto grado con alteraciones de 11q (WHO)[2] y linfoma de células B grandes con alteraciones de 11q (entidad provisional) para el ICC[3]
- **Linfoma folicular:** t(14;18)(q32;q21)/*IGH::BCL2* y sus variantes con los genes de las cadenas livianas *IGK* e *IGL*, y rearreglos de 3q27 *(BCL6)*[11].
- **Linfoma difuso a células B grandes:** Sumamente heterogéneo, aproximadamente el 50% de los casos presenta una translocación que involucra a 14q32 *(IGH)*, ~30% tiene rearreglos de 3q27 *(BCL6)*, 20-30% de los pacientes presenta la t(14;18) y alrededor del 10% tiene rearreglos de *MYC* (8q24)[5,12]. A nivel molecular, se distinguen dos subtipos con diferentes perfiles de expresión: centro germinal (CG) asociado a mejor evolución clínica, y célula B activada (ABC), de peor pronóstico[13]. Más recientemente, se desarrolló una clasificación molecular de estos linfomas, que los subdivide en 6 grupos asociados a diferentes caminos patogénicos[14-16].

- **Linfoma extranodal MALT *(mucosa associated lymphoma tissue):*** Puede presentar varias translocaciones: t(11;18)(q21;q21)/*BIRC3::MALT1*; t(1;14)(p22;q32)/*BCL10::IGH;* t(14;18)(q32;q21)/*IGH::MALT1* y t(3;14)(p14.1;q32)/*FOXP1::IGH*, así como las trisomías 3 y 18[17]
- **Linfoma T anaplásico de células grandes *(ALK-positivo):*** La translocación más frecuente es t(2;5)(p23;q35)/*NPM::ALK,* y sus variantes t(1;2)(q25;p23)/*TPM3::ALK*, inv(2)(p23q35)/*ALK::ATIC*, t(2;3)(p23;q21)/*ALK::TRK,* entre otras[18].
- **Linfoma T anaplásico de células grandes *(ALK-negativo):*** Rearreglos que involucran a los genes *DUSP22* (6p25.3), siendo más frecuente la t(6;7)(p25.3;q32.3), y *TP63* (3q28), entre ellos inv(3)(q26q28)[18].

### 8.3. Procesamiento:

#### 8.3.1. Cultivo de MO o ganglio linfático para estudio citogenético con bandeo G

Si se recibe MO en heparina efectuar cultivo de 24 y 48 horas sin estimulación mitogénica. En caso de recibir material de ganglio, disgregar bien la muestra en una cápsula de Petri con medio de cultivo, en condiciones de esterilidad, y luego proceder igual que con la MO. Sembrar en medio F-12 o

**Tabla XXI:** Anomalías cromosómicas en pacientes con LNH

| Patología | Alteración citogenética | Genes implicados | Frecuencia (%) |
|---|---|---|---|
| **Linfoma de Burkitt** | t(8;14)(q24;q32) | *MYC::IGH* | 85 |
| | t(8;22)(q24;q11) | *MYC::IGL* | 10 |
| | t(2;8)(p12;q24) | *MYC::IGK* | 5 |
| **Burkitt like** | ganancia 11q23.2-q23.3 | *PAFAH1B2* | 100 |
| | Pérdida 11q24.1-qter | *ETS1* | 100 |
| **Linfoma folicular** | t(14;18)(q32;q21) | *IGH:: BCL2* | 85 |
| | 3q27 | *BCL6* | <10 |
| **Linfoma del manto** | t(11;14)(q13;q32) | *CCND1::IGH* | 95 |
| | t(12;14)(p13;q32) | *CCND2::IGH* | 3 |
| | t(6;14)(p21;q32) | *CCND3::IGH* | 2 |
| **LDGCB** | t(14;18)(q32;q21) | *IGH::BCL2* | 20-30 |
| | rearreglos 3q27 | *BCL6* | 20-40 |
| | t(8;14)(q24;q32) | *MYC::IGH* | 5-15 |
| **Linfoma de MALT** | t(11;18)(q21;q21) | *BIRC3::MALT1* | 30-35 |
| | t(1;14)(p22;q32) | *BCL10::IGH* | 1-2 |
| | t(1;2)(p22;p12) | *BCL-10::IGL$_K$* | 1-2 |
| | t(14;18)(q32;q21) | *IGH::MALT1* | 10-20 |
| | t(3;14) | *FOXP1::IGH* | 3 |
| | +3, +18 | | 20 |
| | t(2;5)(p23;q35) | *ALK::NPM* | 70-80 |
| **Linfomas T Anaplásico de células grandes** | t(1;2)(q25;p23) | *TPM3::ALK* | 10-20 |
| **ALK-positivo (ALCL)** | inv(2)(p23q35) | *ALK::ATIC* | 1-2 |
| | t(2;3)(p23;q21) | *ALK::TRK* | <1 |
| **ALK-negativo (ALCL)** | t(6;7)(p25.3;q32.3) | *DUSP22* | 30 |
| | inv(3)(q26q28) | *TP63* | 8 |

LDGCB: Linfoma difuso de grandes células B; ALCL: Anaplastic large cell lymphoma

RPMI suplementado con 20% de suero fetal bovino y antibióticos, incubar a 37ºC en estufa de cultivo. Luego del período de incubación, adicionar Colchicina 0,1 mg/ml durante 30-45 minutos, centrifugar, descartar el sobrenadante y agregar 10 ml de solución hipotónica KCl 0,075M dejando actuar durante 30 minutos a 37ºC. Centrifugar nuevamente, descartar el sobrenadante y proceder a los lavados con solución fijadora de alcohol metílico:ácido acético glacial proporción 3:1. El material fijado se extiende sobre portaobjetos limpios, los cuales se dejan envejecer para su posterior bandeo G con tinción de Wright (GTW) y análisis al microscopio óptico.

### 8.3.2. FISH

El análisis por FISH se efectúa sobre núcleos interfásicos, siguiendo las instrucciones del fabricante, empleando las sondas disponibles para las diferentes alteraciones previamente detalladas:

- *Linfoma de células del manto:* t(11;14)(q13;q32), sonda IGH::CCND1 *(Dual color dual fusion)*
- *Linfoma de Burkitt:* MYC (8q24 *Break apart*) t(8;14)(q24;q32), sonda IGH::MYC *(Dual color dual fusion)*
- *Linfoma Burkitt-like con alteraciones de 11q:* ZytoLight SPEC 11q gain/loss triple color probe (ZytoVision).
- *Linfoma folicular:* t(14;18)(q32;q21), sonda IGH::BCL2 *(Dual color dual fusion)*, 3q27 sonda BCL6 (Break apart).
- *Linfoma difuso a células B grandes:* 14q32 sonda IGH *(Break apart)* t(14;18)(q32;q21), sonda IGH::BCL2 *(Dual color dual fusion)*, 3q27 sonda BCL6 y 8q24 sonda MYC *(Break apart)*.
- *Linfoma extranodal MALT (mucosa associated lymphoma tissue):* t(11;18)(q21;q21) sonda BIRC3::MALT1; t(1;14)(p22;q32) sonda BCL10::IGH; t(14;18)(q32;q21) sonda IGH::MALT1 *(Dual color dual fusion)* y centroméricas de los cromosomas 3 y 18.
- *Linfoma T anaplásico de células grandes (ALK-positivo):* 2q35 sonda ALK *(Break apart)*.

Asimismo, la técnica de FISH puede realizarse sobre material de biopsias, fijado e incluido en parafina (FFPE, *formalin fixed paraffin embedded*). En estos casos se trabaja sobre cortes de 3 a 5 µm de grosor montados sobre vidrios silanizados. El procesamiento incluye pasos de desparafinado, rehidratación, lavado y digestión enzimática, previos a la hibridación con la sonda de interés, con las variaciones en temperaturas y tiempos relacionadas con la sonda a emplear y las características de la muestra, requiriendo sin duda, la puesta a punto en cada laboratorio.

**Bibliografía**


1. Milano AF. Non-Hodgkin Lymphoma - Nodal and Extranodal: 20-Year comparative mortality, survival & biologic behavior analysis by age, sex, race, stage, cell morphology/histology, Cohort entry time-period and disease duration: A systematic review of 384,651 total NHL cases including 261,144 nodal and 123,507 extranodal cases for diagnosis years 1975-2016: (SEER*Stat 8.3.6). J Insur Med 2023; 50(1): 1-35. doi: 10.17849/insm-50-1-1-35.1.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Barreto de Oliveira Araujo I, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
3. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of mature lymphoid neoplasms: A report from the Clinical Advisory Committee. Blood 2022; 140(11): 1229-1253. doi: 10.1182/blood.2022015851.
4. Falini B, Martino G, Lazzi S. A comparison of the International Consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell lymphomas. Leukemia 2023; 37(1):18-34. doi: 10.1038/s41375-022-01764-1.
5. Siebert R, Aukema SM. Mature B- and T-cell neoplasms and Hodgkin lymphoma. In: Heim S, Mitelman F, eds. Cancer Cytogenetics. 4th Ed. UK: Wiley-Blackwell Press; 2015; pp. 253-330.
6. Rack KA, van den Berg E, Haferlach C, Beverloo HB, Costa D, Espinet B, et al. European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. Leukemia 2019; 33(): 1851-1867. doi: 10.1038/s41375-019-0378-z.
7. Armitage JO, Longo DL. Mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2022; 386(26): 2495-2506. doi: 10.1056/NEJMra2202672.
8. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Burkitt's lymphoma. N Engl J Med 2022; 387(12): 1111-1122. doi: 10.1056/NEJMra2025746.

9. Salaverria I, Martin-Guerrero I, Wagener R, Kreuz M, Kohler CW, Richter J, et al. A recurrent 11q aberration pattern characterizes a subset of MYC-negative high-grade B-cell lymphomas resembling Burkitt lymphoma. Blood 2014; 123(8): 1187-1198. doi: 10.1182/blood-2013-06-507996.

10. Gonzalez-Farre B, Ramis-Zaldivar JE, Salmeron-Villalobos J, Balagué O, Celis V, Verdu-Amoros J, et al. Burkitt-like lymphoma with 11q aberration: a germinal center-derived lymphoma genetically unrelated to Burkitt lymphoma. Haematologica 2019; 104(9): 1822-1829. doi: 10.3324/haematol.2018.207928

11. Huet S, Sujobert P, Salles G. From genetics to the clinic: a translational perspective on follicular lymphoma. Nat Rev Cancer 2018; 18(4): 224-239. doi: 10.1038/nrc.2017.127.

12. Kim S, Kim H, Kang H, Kim J, Eom H, Kim T, et al. Clinical significance of cytogenetic aberrations in bone marrow of patients with diffuse large B-cell lymphoma: prognostic significance and relevance to histologic involvement. J Hematol Oncol 2013; 6: 76. doi: 10.1186/1756-8722-6-76.

13. Pasqualucci L, Dalla-Favera R. Genetics of diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2018; 131(21): 2307-2319. doi: 10.1182/blood-2017-11-764332.

14. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. Nat Med 2018; 24(5): 679-690. doi: 10.1038/s41591-018-0016-8.

15. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2018; 378(15): 1396-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1801445.

16. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, Coulibaly ZA, Roulland S, Young RM, et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. Cancer Cell 2020; 37(4): 551-568. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.

17. Martinez-Climent JA. The origin and targeting of mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. Curr Opin Hematol 2014;21(4):309-319. doi: 10.1097/MOH.0000000000000051.

18. Leventakia V, Bhattacharyyab S, Limb MS. Pathology and genetics of anaplastic large cell lymphoma. Semin Diagn Pathol 2020; 37(1): 57-71. doi: 10.1053/j.semdp.2019.12.002.

**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

# 9. Anemia de Fanconi

## 9.1. Introducción

La Anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad multiorgánica con gran heterogeneidad genética y fenotípica que se origina por defectos en la capacidad de las células para reparar el daño del ADN. La prevalencia esperada al nacimiento es de menos de 1/160000[1]. La mayoría de los pacientes presentan manifestaciones desde el nacimiento o durante la infancia. La edad promedio de diagnóstico es de 7 años, aunque puede ser más temprano si el fenotipo clínico es más grave[2].

Las alteraciones que forman parte del fenotipo pueden agruparse en 3 rubros: hematológicos, oncológicos y caracteristicas fisicas distintivas. Las manifestaciones hematológicas dan el nombre a la enfermedad y aparecen en el 96% de los afectados. El porcentaje de los pacientes que evolucionan a cáncer varia del 12 al 17%, según la población estudiada. La mediana de edad de aparición es de 16 años. En casi el 80% de los afectados se ha reportado al menos una anomalía fisica[3].

La fisiopatología recae en una alteración en los mecanismos de reparación del ADN (vía FA/BRCA) que conduce a la disminución de las células troncales y células progenitoras hematopoyéticas e incrementa el riesgo de cáncer. El origen de las alteraciones en el desarrollo todavía no está esclarecido.

Hasta la fecha, se reconocen variantes patogénicas en 23 genes *(FANCA-FANCX/FAAP100)* que se han asociado con la enfermedad. El patrón de herencia es mayoritariamente autosómico recesivo en 21 de los 23 genes *FANC*, ligada al cromosoma X *(FANCB)*, y herencia autosómica dominante (*FANCR*/RAD51). El 60-70% de los casos de AF son debido a variantes patogénicas en *FANCA*.

La frecuencia de portadores en la población general norteamericana es de 1:181, mientras que en Israel es de 1:93. La AF ha sido detectada en todos los grupos étnicos[2,3].

## 9.2. Anomalías del desarrollo

El fenotipo físico asociado es extremadamente heterogéneo y afecta a varios órganos. La mayoría de los pacientes ya tienen manifestaciones identificables al nacer o durante la infancia. Es posible que las personas sin signos físicos evidentes no sean diagnosticadas hasta la edad adulta a menos que desarrollen insuficiencia de medula ósea (MO) o tumores sólidos.

Las anomalías congénitas clásicas que se observan en los pacientes con AF incluyen las descriptas en la asociación **VACTERL-H**, notación legada del acrónimo por sus siglas del inglés: **V**ertebral, **A**nal, **C**ardíaco, fístula **T**raqueoesofágica, atresia **E**sofágica, Renal, **E**xtremidad superior (**L**imb) e **H**idrocefalia. Del 5-30% de los pacientes cumplen con los criterios de VACTERL-H (presencia de al menos 3 de las 8 características asociadas) (Tabla XXII).

En 2016 se acuñó el acrónimo **PHENOS** notación legada del acrónimo por sus siglas del inglés: **P**igmentación de la piel, cabeza pequeña, ojos pequeños, sistema **N**ervioso, **O**tología y baja estatura para describir otras alteraciones frecuentes. Las anormalidades tipo PHENOS junto con cualquier malformación VACTERL-H debe orientar fuertemente al diagnóstico. La sospecha debe ser mayor si las anomalías que coexisten pertenecen al eje radial-renal.

Las anomalías del desarrollo descriptas con mayor frecuencia son: talla baja (45%), alteraciones pigmentarias (36%), malformaciones del eje radial (35%), microcefalia (26%), anomalías renales (24%), alteraciones neurológicas (hidrocefalia) <20% de los casos, otológicas (alteraciones audiológicas funcionales y estructurales), oftalmológicas (malformaciones oculares), cardíacas, genitales y criptorquidia[2,3]. Aunque la mayoría presentan por lo menos una anomalía, entre el 25%-40% no presentan ninguna, por lo que la ausencia de estas características no excluye la AF.

Las características antes mencionadas corresponde-

**Tabla XXII:** Manifestaciones físicas de la AF (Modificada de Sroka et al [2])

| Sistema | Características clínicas |
|---|---|
| Crecimiento | Retraso del crecimiento intrauterino, pequeño para la edad gestacional, estatura baja |
| Sistema Nervioso Central | Microcefalia, anomalías hipofisiarias, hidrocefalia, parálisis de Bell, malformaciones arteriolares del SNC, ausencia del septum pellucidum y/o cuerpo calloso, otras anomalías del cuerpo calloso, Moyamoya, defectos del tubo neural por hiperreflexia, ventrículos dilatados, adenohipófisis hipoplásica de ventrículo único |
| Oftalmología | Microftalmia, pliegues epicánticos, pequeñas fisuras palpebrales; telecanto, fisuras cortas o almendradas, microcórnea, ptosis, estrabismo, cataratas |
| Otología | Pérdida de audición o sordera, pabellón auricular anormal o ausente, orejas de implantación baja o rotadas hacia atrás, conductos auditivos pequeños o ausentes, membrana timpánica ausente, microtia, huesecillos fusionados |
| Cardiopulmonar | Conducto arterioso persistente, comunicación interauricular, comunicación interventricular, coartación de la aorta, estenosis pulmonar o aórtica, doble arco aórtico, miocardiopatía, tetralogía de Fallot, atresia pulmonar, arteria radial ausente o desplazada |
| Gastrointestinal | Fístula traqueoesofágica, atresia esofágica, duodenal o anal, ano imperforado, páncreas anular, malrotación u obstrucción intestinal, membrana duodenal, atresia biliar, quiste de duplicación del intestino anterior |
| Genitourinario | Urinario: riñón en herradura, sigmoide ectópico, rotado, hipoplásico, displásico o ausente, hidronefrosis, hidrouréter, estenosis uretral, reflujo<br>Sistema reproductivo masculino: microfalo, fusión peneana y/o escrotal, criptorquidia, testículos atróficos o ausentes,<br>Hipospadias, fimosis<br>Sistema reproductivo femenino: útero hipoplásico, ausente o bicorne, aplasia o hipoplasia del útero, atresia o agenesia de la vagina, disgenesia gonadal |
| Esquelético | Pulgar y radial: hipoplasia tenar, ausencia o hipoplasia del radio y/o pulgar, pulgar flotante, pulgar bífido, pulgar digitalizado o colocación anormal del pulgar<br>Craneofacial: cara triangular, mentón puntiagudo, hipoplasia de la zona media de la cara, microsomía, hipertelorismo o hipotelorismo, craneosinostosis, paladar hendido o de arco alto, micrognatia, protuberancia frontal |
| Tegumentario | Máculas café con leche, hipopigmentación o hiperpigmentación |

SNC: sistema nervioso central

rían a la mayoria de los casos que se diagnostican en edad pediátrica. Sin embargo, hay adultos jóvenes con AF, aun sin falla medular evidente, que presentan infertilidad, falla ovárica precoz, o cáncer, específicamente carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, SMD o LMA[3].

### 9.3. Anomalías hematológicas

La mayoría de los casos presentan complicaciones hematológicas que están principalmente relacionadas con la falla de la medular (FM). La edad de aparición es muy variable. El 75% de los pacientes muestran indicios de FM leve en la primera década de la vida, con una edad promedio de 7 años. En los adultos es mucho menos frecuente una FM primaria, y el diagnóstico suele hacerse por la aparición de un cáncer o de una toxicidad grave a un tratamiento quimioterápico contra un tumor maligno.

La citopenia presente la trombocitopenia con macrocitosis de los hematíes y aumento de los niveles de hemoglobina fetal. Algunos pacientes evolucionan a SMD, cáncer o leucemias sin citopenias previas. En los pacientes pediátricos la MO puede ser hipocelular o normocelular, excepto en los casos que evolucionen a SMD o LMA[2,4].

### 9.4. Predisposición a cáncer

El riesgo de padecer cáncer es 600-6000 veces mayor que en población general. Los más comunes son LMA y tumores sólidos que incluyen al carcinoma

de células escamosas (CCE), carcinoma de vulva, de esófago y de cuello uterino. La mediana de aparición del CCE es a los 30 años vs 60-70 años de la población general.

Se han comunicado que variantes patogénicas en ciertos genes de la vía FA/BRCA desarrollan la enfermedad y están involucrados en la evolucionan a diferentes tumores, por ejemplo, variantes patogénicas en los denominados genes de predisposición al cáncer *(BRCA2, BRCA1, PALB2)* pueden presentar LMA, LLA, meduloblastoma, neuroblastoma, cáncer de ovario, tumor de Wilms, entre otros[2,4].

### 9.5. Metodología citogenética para el diagnóstico de AF

La hipersensibilidad de la AF a los agentes inductores de enlaces entrecruzados del ADN (ICL, *interstrands crosslinks*) ha permitido establecer una prueba diagnóstica que se basa en el análisis de las aberraciones cromosómicas inducidas por agentes clastogénicos. Esta prueba permite hacer el diagnóstico independientemente de la variante patogénica involucrada[5].

Históricamente se han usado varios agentes clastogénicos dentro de los cuales se destacan el diepoxibutano (DEB) y la mitomicina C (MMC). A nivel internacional la estrategia diagnóstica más usada es la inducción de las aberraciones cromosómicas con DEB, debido a su elevada sensibilidad y especificidad, tiene menos variación interindividual en la frecuencia de daño cromosómico, es menos citotóxico y tiene una frecuencia de falsos positivos o falsos negativos muy baja[5,6].

La MMC es un reactivo inductor de ICL alternativo al DEB. Es más fácil de conseguir debido a su uso como quimioterápico. Entre las desventajas se puede mencionar una inducción de mayor cantidad de roturas, incluso en los controles negativos y su toxicidad para las células, disminuyendo el número de mitosis.

Hasta un 25% de los pacientes presentan mosaicismo en linaje hematopoyético, definido como la presencia de 2 poblaciones celulares en un mismo organismo, una con una variante patogénica en un gen *FANC* y otra que hace una reversión de esa variante por diferentes mecanismos genéticos como conversión génica, entrecruzamiento intragénico o mutación en un segundo sitio en las células progenitoras hematopoyéticas, haciendo que las células revertantes se comporten como las células normales. Basándonos en esta característica, en los individuos con mosaicismo hematológico, las aberraciones cromosómicas inducidas por los agentes clastogénicos antes mencionados son inferiores a las encontradas a los pacientes con AF y mayores a la población normal. Resulta importante identificar a esta población dado que, si bien estos individuos pueden tener una mejoría en el cuadro hematológico, los tejidos no hematopoyéticos siguen teniendo las variantes patogénicas originales en los genes *FANC* y mantienen el mismo riesgo a desarrollar CCE que los pacientes con AF no mosaicos. El tejido de elección para hacer esta corroboración son los fibroblastos de piel[5].

### 9.6. Tipos de muestra

La literatura señala que este método de diagnóstico citogenético se puede aplicar en vellosidades coriales de 9 a 12 semanas de gestación, en líquido amniótico de la semana 12 a 15 de gestación o en sangre fetal. En el período postnatal, se puede usar SP, MO o fibroblastos de la piel. La SP heparinizada es el tejido de elección para hacer el diagnóstico postnatal de AF debido a que la toma de muestra es poco invasiva. Cuando se usa SP, hay que tener la precaución de que el paciente no haya sido transfundido recientemente porque la presencia de células del donante podría afectar el resultado de la prueba, dando un resultado no concluyente o falso negativo. En el caso de que el paciente sea dependiente de las transfusiones, el diagnóstico se realiza en MO o fibroblastos de piel[5,6]. Existen variaciones en las metodologías de la prueba de fragilidad cromosómica con DEB y MMC, principalmente en las concentraciones de los agentes clastogénicos y el tiempo de exposición a los mismos[5-9].

### 9.7. Ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos de SP

Para realizar una correcta interpretación de los resultados del daño, además de la muestra del paciente, se deben incluir dos controles: a) un control negativo que es un individuo sano cuyo mecanismo de reparación está intacto por lo que son resistentes al daño que genera el DEB o la MMC; b) un control positivo con células de un paciente con AF o una línea linfoblastoide con hipersensibilidad a los agentes inductores y una elevada frecuencia de aberraciones cromosómicas. El control positivo indica la funcionalidad

del agente clastogénico y contribuye a proporcionar un diagnóstico de certeza[5]. Es importante mencionar que si bien la técnica no es compleja, de acuerdo a las Pautas para el manejo clínico de la Anemia de Fanconi, la *Fanconi Anemia Research Fund* (FARF) recomienda que la prueba sea realizada en centros o instituciones con experiencia en citogenética[2].

**9.8. Procedimiento:**

**9.8.1. Con DEB:**

Por cada muestra se hacen 2 tubos. (Tabla XXIII)
Como toda técnica de laboratorio existen distintos protocolos, lo importante es que se cumplan dos ciclos mitóticos completos en exposición al DEB. Por esta razón hay grupos que agregan el DEB a las 24h de iniciado el cultivo, dejando 48h de exposición y otros que lo agregan desde el inicio del cultivo[5,6]. Independientemente de cuando se agregó el DEB, desde el inicio del cultivo se incuba 72h a 37ºC (en oscuridad). Pasada la incubación se realiza el protocolo de cosecha establecido por cada laboratorio. Se hacen los extendidos y se colorean con Giemsa (tinción convencional).

**9.8.2. Con MMC:**

Para cada muestra se hacen 2 tubos. (Tabla XXIV).
En la literatura se encuentran distintos protocolos en función de la concentración de la solución de trabajo de la MMC. A medida que aumenta la concentración, aumenta el daño y disminuye el índice mitótico. Se recomienda usar una concentración de 40 ng/ml[5,7,8].
Incubar 72h a 37ºC (en oscuridad); pasada la incubación se realiza el protocolo de cosecha establecido por cada laboratorio. Se hacen los extendidos y se colorean con Giemsa (tinción convencional).

**9.8.3. Consideraciones especiales:**

El uso de MMC puede inducir falsos positivos debido a que cuando se congela la solución se forman cristales que, si no se disuelven adecuadamente, pueden incrementar significativamente la concentración. Para evitar este efecto, la MMC debe descongelarse anticipadamente y mantener a 37ºC durante 2-3 horas antes de usar. Debido a que el test de fragilidad con MMC puede dar falsos positivos, se recomienda verificar este resultado con DEB[5].

**9.9. Análisis de las aberraciones cromosómicas**

La observación microscópica se hace a partir de preparados coloreados con técnica convencional con Giemsa (sin bandeo), porque las bandas no permiten visualizar todas las roturas de los cromosomas, mientras que con tinción homogénea se identifican fácilmente y con certeza las aberraciones cromosómicas. Se analizan 25/50 metafases por cada cultivo y en cada metafase se determina el número modal y el tipo de aberraciones cromosómicas. Se registra el número de roturas observadas en cada metafase, y se cuantifican las siguientes aberraciones (Figura 11) roturas de cromátide y de cromosomas, fragmentos céntricos y acéntricos, anillos, dicéntricos, figuras radiales. Estas últimas son configuraciones citogenéticas características de

**Tabla XXIII:** protocolo de la prueba de aberraciones cromosómicas inducidas con DEB

| Tubo 1: Espontáneo | Tubo 2: con DEB |
|---|---|
| SP heparinizada | SP heparinizada |
| RPMI-1640 con HEPES y L-glutamina +15% de suero fetal bovino + antibióticos penicilina/estreptomicina + PHA . | RPMI-1640 con HEPES y L-glutamina +15% de suero fetal bovino + antibióticos penicilina/estreptomicina + PHA |
| ---------- | Solución 0,1ug/ml DEB |

PHA: fitohemaglutinina; DEB: diepoxibutano

**Tabla XXIV:** protocolo de la prueba de aberraciones cromosómicas inducidas por MMC

| Tubo 1: Espontáneo | Tubo 2: con MMC |
|---|---|
| SP heparinizada | SP heparinizada |
| RPMI-1640 con HEPES y L-glutamina +15% de suero fetal bovino + antibióticos penicilina/estreptomicina + PHA | RPMI-1640 con HEPES y L-glutamina +15% de suero fetal bovino + antibióticos penicilina/estreptomicina + PHA |
| ---------- | Solución de trabajo MMC 40 ng/ml |

PHA: fitohemaglutinina; MMC: mitomicina C.

la **AF**[5]. En el recuento final, la figura se traducirá por el número de roturas cromatídicas/cromosómicas necesarias para formar la misma

**a) Rotura de cromátide:** se presenta cuando existe una discontinuidad en una sola cromátida del cromosoma, que debe ser mayor al ancho o que el fragmento resultante se encuentre desviado del eje de la cromátida.

**b) Rotura de cromosoma:** se presenta cuando existe una discontinuidad en ambas cromátidas que es mayor al ancho de las mismas.

**c) Fragmentos céntricos:** cromosomas que contienen centrómero y que, en general, se encuentran adicionalmente a los 46 cromosomas.

**d) Fragmentos acéntricos:** segmentos de cromosomas con dos cromátidas que carecen de centrómero y que pueden formarse por una rotura cromosómica terminal de un cromosoma; pueden ser también un fragmento de una cromátida.

**e) Anillos:** cromosomas circulares con o sin centrómero.

**f) Dicéntricos:** cromosomas con dos centrómeros. En algunas ocasiones los cromosomas tienen las cromátidas del brazo corto o largo cruzadas de modo que semejan otro centrómero. Para discriminarlo se debe comparar su tinción con la de los centrómeros de los otros cromosomas, si es igual entonces es un dicéntrico y si es más oscura es un cruce de cromátidas y el cromosoma es monocéntrico.

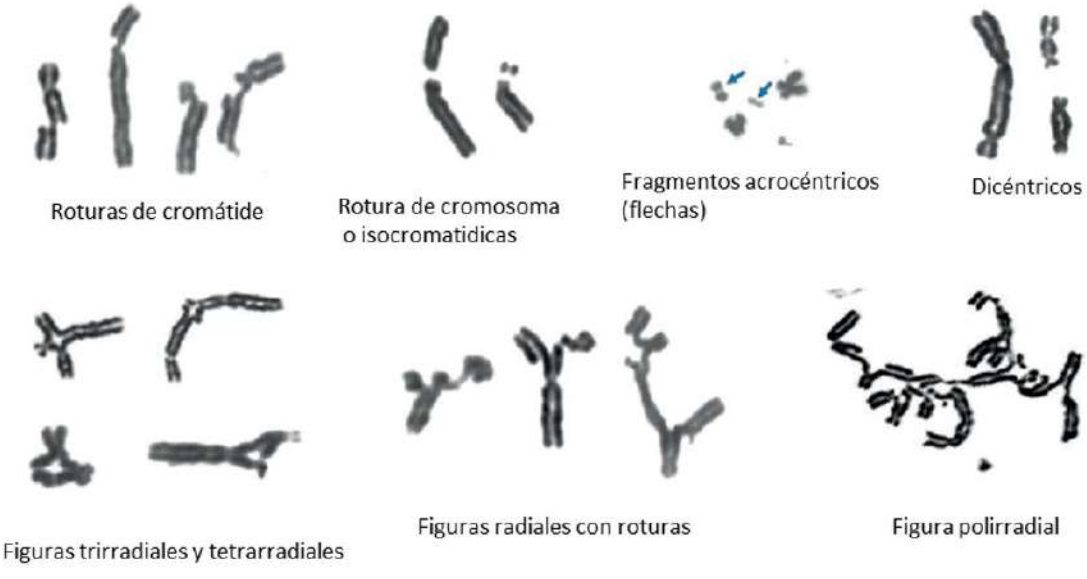
**g) Figuras radiales:** a) *Trirradio:* es una figura de intercambio de las cromátidas de dos cromosomas homólogos o no homólogos con 3 ejes, que generalmente se originan por tres roturas y una reparación errónea de los extremos; b) *Tetrarradio:* es una figura de intercambio de cromátidas de dos cromosomas homólogos o no homólogos con 4 ejes, que se producen por la reparación errónea de dos roturas cromosómicas; c) *Polirradios:* son figuras de intercambio de cromátidas no hermanas entre más de 3 cromosomas que también se producen por una reparación errónea de sus extremos. Adicionalmente, en estas figuras radiales se pueden encontrar roturas cromatídicas que también se cuantifican.

A partir de este análisis, se calculan algunos índices que serán usados posteriormente en la valoración:

- Roturas por células (RPC) o frecuencia de aberraciones cromosómicas.
- Porcentaje de células con roturas (% células aberrantes).
- Número de figuras radiales.

Un paciente se considera afectado de AF cuando la frecuencia de aberraciones cromosómicas inducidas con DEB (o MMC) es 10 veces mayor a la observada en su cultivo sin tratamiento (espontáneo) y a la del control negativo. Esta respuesta debe ser concordante a la del control positivo y diferente a la del negativo. Cabe mencionar que un alto porcentaje de las células del paciente deben registrar daño (40-80%) y **deben presentar figuras radiales** que son las aberraciones características de la AF y que

**Figura 11:** Tipos de aberraciones cromosómicas observadas en células de pacientes con AF expuestas a DEB



están ausentes en los individuos negativos[5].
En algunos pacientes el diagnóstico no es concluyente, las frecuencias de aberraciones inducidas por los clastogéno tienen valores intermedios de 10 veces con respecto a su frecuencia basal y a la del control negativo, y el porcentaje de células aberrantes es menor del 30% por lo que es posible que estemos ante la presencia de un mosaicismo celular. En estos casos la confirmación se hace con un ensayo de inestabilidad en fibroblastos de piel.

**9.10. Confección del informe**

El informe recomendado para este estudio debe incluir un área de Datos del Paciente (Nombre y apellido, sexo, historia clínica), un área de datos de la muestra (tipo de muestra, número de protocolo asignado por el laboratorio, fecha de extracción, fecha de recepción y fecha de informe), un área para mostrar los resultados, se sugiere mostrar los resultados en formato de tabla. Para el control negativo, control positivo y paciente se deben informar la frecuencia de aberraciones por célula, el número de figuras radiales y el porcentaje de células aberrantes encontrados en los cultivos sin el DEB/MMC (espontáneo) y con el DEB/MMC (inducido). A continuación, una conclusión sobre los hallazgos encontrados (negativo, positivo, mosaico) y una nota explicativa, por ejemplo, para resultados:
**NEGATIVO:** Las frecuencias de aberraciones cromosómicas inducidas en los cultivos de linfocitos de sangre periférica del paciente no mostraron la hipersensibilidad característica de la anemia de Fanconi al DEB ni tampoco presentaron figuras radiales. Las frecuencias de aberraciones cromosómicas inducidas con DEB no fueron 10 veces mayores a las observadas.
**POSITIVO:** Las frecuencias de aberraciones cromosómicas inducidas en los cultivos de linfocitos de sangre periférica del paciente mostraron la hipersensibilidad característica de la anemia de Fanconi al DEB y presentaron figuras radiales. La frecuencia de aberraciones cromosómicas inducidas con DEB en el/la paciente fue 10 veces mayor a la observada con respecto a sus células sin tratamiento y al control negativo.
**MOSAICO:** La frecuencia de aberraciones cromosómicas inducidas con DEB en el/la paciente no fue 10 veces mayor a la observada en sus células sin tratamiento y en el control negativo, pero presentaron figuras radiales y un porcentaje de células aberrantes mayor al observado en el control negativo. Para corroborar la presencia de anemia de Fanconi, es necesario realizar la determinación con DEB en otro tejido como la piel o identificar la mutación en alguno de los genes *FANC* por medio de estrategias moleculares.

**9.11. Diagnóstico de AF encubierta en un paciente con LMA o SMD**

Una AF encubierta debería sospecharse en un paciente joven con SMD o LMA, especialmente cuando hay características sugestivas presentes tales como historia familiar, anormalidades físicas típicas de la enfermedad (ya descritas), rupturas de cromátidas espontáneas, translocaciones no balanceadas de los brazos largos de los cromosomas 1, 3 y 7 en MO y/o toxicidad excesiva a la usual en la quimioterapia. El diagnóstico de AF es técnicamente dificil de confirmar o excluir en la etapa de SMD/LMA a través de test de SP, especialmente tras recibir quimioterapia, factores estimulantes de colonias, hidroxiurea o antirretrovirales (como AZT) o durante el curso de una anemia megaloblástica. El estudio de aberraciones cromosomicas en tejidos no hematopoyéticos (por ej. fibroblastos de piel) es muy útil, pero pocos laboratorios tienen la infraestructura requerida, además de que son cultivos que necesitan mucho tiempo para el desarrollo de las células. Una alternativa recomendable podría ser la detección de la variante patogénica por NGS *(next generation sequencing)*[10].

**9.12. Seguimiento**

**9.12.1. Análisis Cromosómico de MO**

Una vez diagnosticado el paciente, el seguimiento de la enfermedad hematológica de la AF se hace con el análisis cromosómico de la MO. El objetivo de este estudio es detectar la presencia de un clon con anormalidades cromosómicas adquiridas y caracterizarlo. La identificación de un clon es una indicación de un proceso hematológico anormal. El significado de los hallazgos citogenéticos debe interpretarse dentro del contexto de los hallazgos clínicos y morfológicos de la MO. Es importante destacar que las células de los pacientes con AF tienen *inestabilidad cromosómica*, y por lo tanto es probable que algunas células desarrollen anormalidades citogenéticas no clonales (ACNC) y aleatorias. Los laboratorios

de citogenética que hacen el estudio de MO deben tener experiencia en citogenética del cáncer y estar familiarizados con la AF y con los tipos de anormalidades asociadas con esta patología y ser capaces de poder distinguir las ACNC (que se limitan a células individuales y no representan una enfermedad emergente) de las alteraciones cromosómicas clonales (ACC) que pueden indicar el desarrollo de una condición premaligna o maligna.

### 9.13. Alteraciones clonales

En los pacientes con AF algunas alteraciones clonales pueden persistir por largos periodos de tiempo sin consecuencias adversas, mientras que otras están asociadas con una progresión rápida y agresiva de la enfermedad. En cualquier caso, la *evolución clonal* (proceso complejo que se caracteriza por los cambios genéticos que se van produciendo con el tiempo en las células cancerosas) y la *expansión clonal* (proceso de división celular rápida que da como resultado la multiplicación de clones celulares genéticamente idénticos a partir de una sola célula) están frecuentemente asociados a la progresión de la enfermedad.

En caso de que no se observen anomalías clonales en la MO, el bandeo G deberá repetirse al año. Si se observa un clon anormal, el seguimiento debe hacerse con mayor frecuencia para monitorear el comportamiento y evaluar si evoluciona o se expande. Para completar la interpretación que aporta el estudio cromosómico es necesario realizar conjuntamente la evaluación morfológica y en caso que corresponda la inmunofenotipificación de la MO.

Las AC asociadas con mayor frecuencia a la evolución clonal hacía SMD y LMA, incluyen las ganancias de 1q y 3q y la pérdida total o parcial de 7 (-7/del7q), en menor proporción se han reportado otras deleciones parciales en 5q, 13q y 20q. Estas anormalidades pueden encontrarse aisladas, juntas o involucrando a otros cromosomas[2,9,11]. El 75% de las AC clonales involucra a los cromosomas 1, 3 y 7. La ganancia de 3q es específica de AF y está frecuentemente asociada a evolución citogenética que incluye -7 y SMD[2].

La heterogeneidad de estos cambios pone de manifiesto la necesidad de abordar el análisis cromosómico mediante las técnicas de citogenética clásica y molecular debido a que las ganancias de 3q suelen ser submicroscópicas y requieren de ensayos de mayor resolución como el FISH en interfase. Esta técnica ha resultado útil para la detección de poblaciones clonales incipientes.

Para finalizar, si en un estudio citogenético se encuentra una ganancia de 3q en un paciente con una aparente LMA o SMD de novo, se recomienda hacer el test de aberraciones cromosómicas con DEB[2].

### 9.14. FISH

El seguimiento de la evolución clonal en MO se efectúa sobre el mismo material en que se hizo el análisis citogenético, con un panel básico de sondas de FISH que evalúe la ganancia del brazo largo del cromosoma 1 (con sonda 1p36/1q25), ganancia del brazo largo cromosoma 3 (con sonda *BCL6*-BA) y la pérdida total o parcial del cromosoma 7 (sonda sugerida DZ71/DS486 o cualquier otra que hibride sobre el centrómero del cromosoma 7 y la región 7q31) con el fin de detectar la presencia de pequeños clones que alberguen alguna de estas tres anomalías[2].

Es importante mencionar que para hacer el seguimiento de los pacientes con AF mediante la técnica de FISH es imprescindible calcular el *cut off* para cada sonda teniendo en cuenta el patrón de señal esperado.

### Bibliografía


1. ORPHANET. Fanconi Anemia Orphanet. https://www.orpha.net/es/disease/detail/84?name=fanconi%20anemia&mode=name
2. Sroka I, Frohnmayer L, Van Ravenhorst S, Wirkkula L (Eds). Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines [Internet]. Fifth Edit. Vol. 1, Fanconi Anemia Research Fund, Inc. 2020. https://fanconi.org/wp-content/uploads/2024/01/Fanconi_Anemia_Clinical_Care_Guidelines_5thEdition_web.pdf
3. Fiesco-Roa MO, Gómez-Moreno PG, Espinosa-Curiel RM, et al. Dismorfología como Herramienta Clínica para el Diagnóstico Temprano de Anemia de Fanconi. Acta Pediatr Mex. 2022;43(2):129-140.
4. Carnelutto N, Casiraghi G, Cuello FEG, Martínez G, Milovic Vera, Ramos A, et al. Síndrome de fallo medular. En: "Guias de diagnóstico y tratamiento". Sociedad Argentina de Hematología, pp.753-761, 2023. https://sah.org.ar/docs/guias/2023/Guia_SAH_2023.pdf
5. Molina B, Ramos S, Frias S. Anemia de Fanconi, Par-

te 1. Diagnóstico citogenético. Acta Pediatr Mex 2022;43(2):102-128.

6. Auerbach, A.D. 2015. Diagnosis of Fanconi anemia by diepoxybutane analysis. Curr. Protoc. Hum. Genet. 85:8.7.1-8.7.17. doi: 10.1002/0471142905.hg0807s85.
7. Cervenka J, Arthur D, Yasis C. Mitomycin C test for diagnostic differentiation of idiopathic aplastic anemia and Fanconi anemia. Pediatrics 1981; 67(1): 119-127.
8. Chbili C, Bouraoui S, El Ghezal H, Saad. A. Étude cytogénétique de l'instabilité chromosomique dans la maladie de Fanconi en Tunisie [Cytogenetics study of chromosomal instability in Fanconi anemia in Tunisia]. Ann Biol Clin 2014; 72(4): 473-478. doi: 10.1684/abc.2014.0983.
9. Behrens YL, Göhring G, Bawadi R, Cöktü S, Reimer C, Hoffmann B, et al. A novel classification of hematologic conditions in patients with Fanconi anemia. Haematologica 2021; 106(11): 3000-3003. doi: 10.3324/haematol.2021.279332.
10. Peffault de Latour R, Soulier J. How I treat MDS and AML in Fanconi anemia. Blood 2016; 127(24): 2971-2979. Doi: 10.1182/blood-2016-01-583625.
11. Mehta PA, Harris RE, Davies SM, Kim M-O, Mueller R, Lampkin B, et al. Numerical chromosomal changes and risk of development of myelodysplastic syndrome--acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia. Cancer Genet Cytogenet 2010;203(2):180-186. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2010.07.127.

**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

# REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

**HEMATOLOGÍA**

La recepción de trabajos se realizará mediante el sistema OJS en la web oficial de la ***Revista Hematología***: www.revistahematologia.com.ar. Podrán acceder al instructivo y solicitar asistencia a los mails allí indicados. Ningún trabajo será recepcionado por fuera del sistema. No se aplican cargos por el envío de artículos ni por procesamiento (APC). **Cada autor deberá generar un identificador digital permanente (ORCID, según la sigla en inglés).**
Se admitirá la publicación de trabajos de autores de habla no hispana en idioma inglés.
Actualmente las secciones de la Revista Hematología son:

1. Artículos originales
2. Yo opino
3. Ateneos Anatomo-clínicos de la residencia
4. Editorial
5. Actualizaciones y/o revisiones
6. Hematología Pediátrica
7. Drogas Nuevas en Hematología
8. Comunicaciones breves
9. Laboratorio
10. Historia de la Hematología
11. Caso clínico
12. Imágenes en Hematología
13. Correo de lectores
14. Hematología Narrativa

1) Los **Artículos originales** deben ser inéditos. No deben haber sido enviados ni presentados simultáneamente a ninguna otra revista antes de conocer la decisión de aceptación o rechazo por parte de la Revista Hematología.
Los manuscritos deberán ser escritos en formato Word a doble espacio, con letras Times New Roman tamaño 12, con márgenes amplios de 3 cm con un máximo de 4.000 palabras, incluyendo tablas y bibliografía. Todas las ilustraciones, figuras y tablas con su respectiva leyenda deberán ser colocadas en los lugares del texto correspondiente, en vez de al final.
Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento:

1. a) Portada: incluirá los siguientes elementos:

- Título (en castellano y en inglés): sin abreviaturas, será breve y preciso.
- Autores/as:
  - En renglón aparte se detallará la nómina de personas autoras, separados por comas, comenzando por el apellido completo e inicial del nombre.
  - Filiación institucional: para cada autor/a se detallará el nombre de la institución (sin abreviaturas) donde se realizó el trabajo,

Ejemplo:
Pérez V1; González C2
1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina
2 Servicio de Hematología, Hospital Fernández. Buenos Aires, Argentina
Ciudad, país de origen y correo electrónico del autor/a responsable.

Autoría: la revista Hematología adhiere a las directrices del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE, por sus siglas en inglés) que en las Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas delimita que para adquirir la condición de autoría de los estudios cada uno de los/as participantes deberán cumplir los siguientes criterios:

- Haber realizado contribuciones sustanciales a la concepción y el diseño del estudio, a la recolección de los datos o al análisis y la interpretación de los mismos.
- Haber participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica sustancial de su contenido intelectual.
- Haber aprobado la versión final del manuscrito.
- Ser responsable de todos los aspectos del manuscrito asegurando que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todas las partes del manuscrito fueron adecuadamente investigadas y resueltas.

A efectos de cumplir con este requerimiento se deberá incluir la siguiente declaración en la portada, ubicándola debajo de la nómina de personas autoras:
"Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas."
**Nota:** la declaración de autoría solo deberá incluirse en aquellos **trabajos de investigación** de autoría múltiple pero no en los de autoría unipersonal.

- si los hubiera, se colocarán debajo de la declaración de autoría las personas o instituciones que hayan participado en el estudio que no cumplen los cuatro criterios mencionados precedentemente pero que contribuyeron a su desarrollo podrán enumerase como colaboradoras en esta sección, identificadas con nombre y apellido/s o nombre de la institución, especificando la contribución concreta para la realización del trabajo de investigación.

b) **Resumen y palabras clave**

- Resumen:
  - En español e inglés.
  - Estructura: Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión.
  - Extensión: hasta 400 palabras.

- Palabras clave:
  - En español e inglés.
  - Cantidad: entre 3 y 5.
  - Utilizar términos del Medical Subjects Headings del Index Medicus.

c) **Introducción:** Breve resumen del estado del arte del tema a tratar y los objetivos del trabajo.

d) **Materiales y Métodos:** Debe detallar claramente la población utilizada en el trabajo (grupos controles y pacientes), las metodologías empleadas y los métodos estadísticos utilizados en la evaluación de los resultados. En esta sección se debe incluir una declaración que indique la aprobación del comité de ética Institucional o autoridad competente además se debe dejar constancia que se obtuvo de cada paciente el consentimiento informado por escrito y que el protocolo de estudio se realizó conforme a las normas éticas de la declaración de Helsinki 1975.

e) **Resultados:** Deberán estar expresados con claridad en forma cuantitativa, utilizando valores numéricos (expresados en las unidades internacionales habituales), tablas y/o gráficos. No se aceptarán tablas que ocupen un espacio mayor que el de una página de la Revista.

Las abreviaturas y símbolos deberán estar especificados en el texto o al pie de las tablas.

f) **Discusión:** Analiza los resultados y los hechos que tengan relación directa con los mismos, las relaciones entre éstos y el objetivo inicialmente propuesto y su confrontación con los conocimientos establecidos previamente.

g) **Referencias bibliográficas:**

Las personas autoras son responsables de verificar la exactitud e integridad de las referencias. Sólo se incluirán las referencias que hayan sido consignadas en el artículo, ordenadas numéricamente en forma correlativa. Se hará figurar inicialmente la nómina de autores separados por comas, comenzando por el apellido, seguido por las iniciales de los nombres. Cuando el número de autores sea mayor de 6, se hará mención sólo a los primeros 3 seguidos de la sigla «y col.»; a continuación se consignará el título del trabajo seguido del nombre de la revista en forma abreviada, según lo establezca por el «Index Medicus»; año de publicación, punto y coma, número de Volumen dos puntos, página inicial, guión, página final. **Incluya el DOI si corresponde.**

**Ejemplo:** Kaldor JM, Day EN, Clarke EA y col. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13. https://doi.org/15.1555/S0363-5023(10)8111-0

Cuando se trate de libros se harán figurar el nombre del autor/es, título del capítulo, título del libro, editor/es, año de aparición, páginas separadas por guión, agregando el número de edición si no fuera la primera edición, editorial, y ciudad. Ejemplo: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia.

Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftirie y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

**Datos respaldatorios**

Para citar este tipo de datos, referidos en Depósito de datos, se deberá realizar con el siguiente formato:

López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). Estudio comparativo entre el método coagulométrico tradicional y un dispositivo portátil en la medición de la razón internacional normatizada y la toma de decisión médica.[Dataset] Versión de 22 de junio de 2021. SciELo Data. (enlace facilitado por el repositorio que contará con un identificador permanente de objeto digital, sea handle, DOI u otro)

Las referencias deben estar marcadas en el texto entre paréntesis y en formato superíndice. La revista adopta los criterios establecidos por las Normas APA (www.normasapa.com)

2) La sección **Yo opino** está destinada a expresar la opinión de un experto sobre un tema controvertido solicitado por el comité editor.
La disidencia respecto a esta opinión se podrá dar a través de la sección correo de lectores. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

3) Los **Ateneos anatomo-clínicos** deberán ser escritos con el mismo formato gráfico y se procederá de la misma forma que los artículos originales.

4) Las **Editoriales** serán solicitadas por el Comité Editor. Tendrán título y texto con características de monografía, en lo posible con una extensión que no supere las 2.000 palabras, con un máximo de 5 citas bibliográficas, el nombre del autor, su dirección con código postal y dirección de mail.

5) Las **Actualizaciones y/o revisiones** deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 5.000 palabras.

6) La sección **Hematología Pediátrica**: Estará destinada a revisiones de tópicos hematológicos y casos clínicos en niños. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

7) La sección **Drogas nuevas en Hematología** será una actualización acerca de las nuevas drogas utilizadas por la especialidad. Serán solicitadas por el comité editor. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

8) La sección **Comunicaciones breves** deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 2.000 palabras y su resumen no debe ser más extenso de las 200 palabras.

9) El **Laboratorio en Hematología** estará dedicada a realizar una ficha técnica de un ensayo utilizado en los laboratorios de Hematología. Será solicitado por el comité editor. Deberá expresar introducción fundamento del ensayo, Características pre analíticas y analíticas del mismo, valores de referencia y su utilidad clínica y hasta 4 citas bibliográficas. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

10) La sección **Historia de la Hematología** deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales. Está destinada a divulgar la evolución de la Hematología en Argentina. La longitud no deberá superar las 4.000 palabras.

11) **Caso clínico.** En esta sección se admite un máximo de 8 referencias bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

12) **Las Imágenes en Hematología:** estará constituido por material fotográfico en colores de excelente calidad destinado a exponer temas de diversa índole.
La longitud no deberá superar las 1000 palabras y se desarrollarán según el orden siguiente: Título, texto conciso, imagen, nombre del autor/es. Podrá agregarse hasta 4 citas bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

13) En la sección **Correo de lectores** se publicarán opiniones sobre situaciones clínicas y experiencias que puedan relacionarse o no con los artículos publicados en la Revista, con sentido crítico, objetivo y/o educativo, aceptándose derecho a réplica en caso de opinar sobre algún trabajo publicado. La longitud no deberá superar las 1.000 palabras (hasta 4 citas bibliográficas).

14) la Sección Hematología Narrativa deberá ser escrita con el formato gráfico de los artículos originales. En esta sección se recibirán para considerar trabajos que se ubiquen en el campo de la medicina narrativa con una vinculación a la hematología. Se aceptarán también para evaluar textos que crucen

aspectos de humanidades médicas en un formato relacionado a conceptos de la especialidad. Los manuscritos tendrán una extensión máxima de 5000 palabras y no más de 50 referencias. Los trabajos deben enviarse en español y quienes lo deseen pueden enviar una traducción del manuscrito en inglés para la publicación online.

**Conflicto de Interés:**
La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los artículos publicados pertenece exclusivamente a sus autores, los cuales deben aclarar por escrito si existe algún conflicto de interés. Todos los integrantes deben exponer al pie su "disclosure". Todas las presentaciones en publicaciones de la Revista Hematología desde el primer número del año 2013 deberán incluir un párrafo al final del manuscrito donde se especifique la declaración de conflictos de interés de acuerdo al modelo adjunto.
**NO está permitido que el trabajo enviado a Hematología sea enviado a otra revista.** El modelo adaptado de normas para conflicto de interés propuesto por la Comisión Directiva de la SAH se ha basado en el de la Sociedad Americana de Hematología y contiene el mismo formato que muchas prestigiosas revistas de nuestra especialidad. Hacemos referencia a todas las actividades vigentes y a las realizadas en último año.
Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:
1) Empleado
2) Consultor
3) Propiedad accionaria
4) Fondos de Investigación por estudios propios (La norma NO incluye a los protocolos de investigación de fase II a IV multicéntricos, nacionales o Internacionales)
5) Honorarios por conferencias (Speaker)
6) Miembro de Comité Asesor (Advisory Board)
**Imágenes:**
Las imágenes deberán ser enviadas en formato jpg, 300dpi de resolución. Podrán ser enviadas a color.

**Aviso de derechos de autor/a**
Todo el material publicado en la **Revista Hematología**, será cedido a la **Sociedad Argentina de Hematología**. De conformidad con la ley de derecho de autor (ley 11723) se les enviará a los autores de cada trabajo aceptado formulario de cesión de derechos de autor que deberá ser firmado por todos los autores antes de la publicación. Los autores deberán retener una copia del original pues la revista, no acepta responsabilidad por daños o pérdidas del material enviado. Los autores deberán remitir una versión electrónica al correo: revista@sah.org.ar

**Declaración de privacidad**
Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.

**Código de ética**
**Hematología** rige su política editorial sobre aspectos éticos de la publicación científica observando las directrices del Comité de Ética de las Publicaciones (Committee on Publication Ethics - COPE).
Cuando se realizan estudios clínicos en seres humanos, los procedimientos llevados a cabo deben estar explícitamente de acuerdo con el estándar de ética del comité responsable en experimentación humana, institucional o regional y con la Declaración de Helsinki de 1975, corregida en 1983 y revisada en 1989, los cuales deberán figurar explícitamente en la metodología del trabajo.
No utilizar los nombres de los pacientes, ni sus iniciales ni el número que les corresponde en el hospital, especialmente en el material ilustrativo.
Todos los trabajos de investigación que incluyan animales de experimentación deben haber sido realizados siguiendo las indicaciones de la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio" (http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/) perteneciente a la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de Norteamérica y actualizada por la American Physiological Society (APS) (http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm).
No serán considerados para publicación los artículos que no cumplan con los códigos de ética.

**Modelos animales**
Si se aceptaran trabajos en modelos animales, los autores deberán enviar el certificado correspondiente de aprobación del proyecto emitido por la CICUAL (Comisión Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio).

**Sociedad Argentina de Hematología, Comité Editor de HEMATOLOGÍA**
Julián Álvarez 146 - 1414 - C. A. de Bs. As. - Argentina
E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar

The reception of articles will take place through the OJS system on the official website of Revista Hematología: www.revistahematologia.com.ar. You can access the instructions and ask for assistance with the indicated mail. Articles sent outside the system will not be accepted. There are no fees for submitting or processing articles (APC). **Every author must generate a persistent digital identifier (ORCID).**
We will accept the publication of articles from non-Spanish-speaking authors written in English.
The current sections of Revista Hematología are:

1. Original articles
2. My opinion
3. Anatomo-clinic discussion of the hematology fellowships
4. Editorial
5. Updates and/or reviews
6. Pediatric hematology
7. New drugs in hematology
8. Brief communications
9. Laboratory
10. History of hematology
11. Case reports
12. Images in hematology
13. Letters to the Editor
14. Narrative Hematology

# HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

**HEMATOLOGÍA**

1) **Original articles** must be unpublished. They should not have been submitted simultaneously to another journal without knowing the decision of acceptance or denial from Revista Hematología.
The articles should be in Word format, double-spaced, in Times New Roman font 12, with wide margins of 3cm with a maximum of 4,000 words, including tables and references. All illustrations, figures and tables and their respective legend, should be placed in the appropriate places in the text, instead of at the end.
The articles arrangement should be as follows:
1. a) Cover: It will include the following items:
- Title (both in English and Spanish): with no abbreviations; it will be concise and precise.
- Authors:
    - The list of authors should be included in a separate line, separated by commas, beginning with the complete last name and the initials of the name.
    - Institutional affiliation: it will include the institution name (without abbreviations) where the work has been carried out for each author.

**Example:**
Pérez V1; González C2
1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina
2 Servicio de Hematología, Hospital Fernández. Buenos Aires, Argentina
City, country of origin, and e-mail of the responsible author.
**Authorship:** Revista Hematología adheres to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines, which in the *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals* delimits that to get the authorship of the studies, each of the participants must meet the following criteria:

- They must have made substantial contributions to the conception and design of the study or the acquisition, analysis, or interpretation of its data.
- They must have participated in drafting the work or revising it critically for important intellectual content.
- They must have provided the final approval of the version to be published.
- They must have agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

To the effects of complying with this requirement, the cover must include the following statement under the list of authors:
'The authors have made a substantial contribution to the conception or design of the work, and data acquisition, analysis, or interpretation. They have participated in the article drafting or the critical revision of its intellectual content. They have agreed to the final version of the manuscript and can defend every aspect of the manuscript to guarantee that all the questions related to the accuracy or integrity of its content have been appropriately investigated and resolved.'
**Note:** The statement of authorship should only be included in **research articles** with multiple authors, but not in those with only one author.

- If necessary, above the authorship declaration you can include the persons or institutions that have participated in the study who do not comply with the four mentioned criteria but that contributed to its development. They should be identified by name and last name/s or name of the institution, specifying the specific contribution to the research work.

1. b) **Summary and keywords**
- Summary:
    - Both in Spanish and English.
    - Structure: Introduction, Material and Methodology, Results and Discussion.
    - Length: up to 400 words.
- Keywords:
    - Both in Spanish and English.
    - Quantity: between 3 and 5.

- Use terms from the Index Medicus Medical Subjects Headings.

c) **Introduction:** Summary of the state of the art of the topic and the goals of the work.

d) **Materials and Methodology:**It must detail the population used (control groups and patients), the methodology employed, and the statistical methods used to evaluate the results. This section should include a statement indicating the approval of the Institutional Ethics Committee or competent authority, as well as the written informed consent obtained from each patient, and that the study protocol was carried out following the ethical standards of the 1975 Declaration of Helsinki.

e) **Results:**They should be clearly expressed in quantitative form, using numeric values (in the usual international units), tables, and/or graphs. Tables that occupy more than one page will not be accepted.

Abbreviations and symbols must be specified in the text or under the tables.

f) **Discussion:** It analyses the results and the facts directly related to them, the relationship between them and the initially proposed goal, and their comparison with the previously established knowledge.

g) **Bibliographic references:**

The authors are responsible for checking the accuracy and integrity of the references. Only references mentioned in the article will be included, in sequential numerical order. The names of the authors must be listed at the beginning separated by commas, first the last name, then the initials of the names. If there are more than six authors, only the first three will be mentioned, followed by the acronym et al. Then, write the article title and the abbreviated name of the journal, according to the Medicus Index; year of publication, semicolon, volume number colon, first page, hyphen, last page. **Include the DOI, if applicable.**

**Example:** Kaldor JM, Day EN, Clarke EA, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13. https://doi.org/15.1555/S0363-5023(10)8111-0

In the case of books, the name of the author/s, title of the book, publisher/s, year of publication, pages separated by a hyphen, adding the edition number if it is not the first edition, publishing house, and city. Example: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia.

Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftirie y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

**Supporting data**

To quote this type of data, located in the Data depository, the following format must be used:

López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). Controlled study between the traditional coagulometric method and a portable device in the measurement of the normalized international ratio and medical decision-making. [Dataset] Version from June 22, 2021. SciELo Data. (link provided for the repository that will include a persistent digital object identifier, such as handle, DOI, or other)

References must be visible in the text in parentheses, and subscript. The journal adopts the criteria established by the APA Standards (www.normasapa.com)

2) **My opinion** section is destined to express an expert opinion about a controversial topic commissioned by the Editorial Committee.

Disagreement with this opinion can be expressed through the Letters to the Editor section. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

3) **Anatomo-clinic studies** should be written with the same graphic format and follow the same guidelines as the original articles.

4) **Editorials** will be commissioned by the Editorial Committee. They will have a title and text with monograph characteristics, if possible, with a maximum length of 2,000 words, up to 5 bibliographic references, name of the author, address, zip code, and e-mail address.

5) **Updates and/or revisions** should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 5,000 words.

6) **Pediatric Hematology** section: It will be intended for reviews of hematological topics and clinical cases in children. They should follow the graphic format of original articles.

7) **New drugs in Hematology** section will be an update on new drugs used by this specialty. They will be commissioned by the Editorial Committee. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

8) **Brief communications** section should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 2,000 words, and the abstract should not exceed 200 words.

9) **Laboratory in Hematology** is intended to perform a datasheet of a trial used in Hematology laboratories. It will be commissioned by the Editorial Committee. It should include an introduction, rationale for the trial, pre-analytical and analytical characteristics, reference values and their clinical benefit, and up to 4 bibliographic references. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

10) The **History of Hematology** section should follow the graphic format of original articles and it is intended to disseminate the evolution of Hematology in Argentina. The length should not exceed 4,000 words.

11) **Case report.** In this section, there is a maximum of 8 bibliographic references allowed. They should follow the graphic format of original articles.

12) Images in Hematology: will consist of high-quality colored photographic material, intended to expose topics of diverse nature.

It should not exceed 1,000 words and should be developed in the following order: Title, concise text, image, and name of the authors. Up to four bibliographic references can be added. They should follow the graphic format of the original articles.

13) In the **Letters to the Editor** section, opinions on clinical situations and experiences that can be related or not with the articles published in Revista will be published, with a critical, objective, and/or educational criterion, accepting the right to reply in case of an opinion about any published article. The length should not exceed 1,000 words (up to 4 bibliographic references).

14) The Narrative Hematology section should follow the graphic format as original articles. This section will accept submissions for consideration that fall within the field of narrative medicine with a connection to hematology. Texts that incorporate aspects of medical humanities in a format related to hematology concepts will also be considered. Manuscripts should have a maximum length of 5,000 words and no more than 50 references. Submissions must be in Spanish, and those who wish may submit an English translation of their manuscript for online publication.

**Conflicts of interest:**

Authors are solely responsible for the content, statements, and authorship of the published articles, and they must clarify in writing if there is any conflict of interest. All participants must include their disclosure in a footnote. From the first edition in 2013, all presentations in Revista Hematología must include a final paragraph in the manuscript that specifies the conflict of interest statement following the attached model. **It is NOT allowed to send to another journal the work submitted to Hematologia.** The adapted model of conflict of interest proposed by

the SAH Board of Directors is based on that of the American Society of Hematology and bears the same format as many prestigious journals of our specialty. We refer to all current activities and those carried out in the last year.
Different categories of conflicts of interest are recognized and detailed below:
1) Employee
2) Consultant
3) Share Ownership
4) Research funds for own studies (The standard does NOT include multicenter, national, or international Phase II to IV research protocols)
5) Conference fees (Speaker)
6) Advisory Board Member

**Images:**
Images must be submitted in jpg format, 300 dpi resolution, they can be sent in color.

**Copyright Notice**
All the material published in **Revista Hematología** will be transferred to the **Argentine Society of Hematology**. Under the Copyright Act (Act 11723), authors of each accepted work will receive a transfer of copyright form, which must be signed before publication. The authors should keep a copy of the original since the journal is not responsible for damages or loss of the submitted material. The authors should send an electronic version to the email: revista@sah.org.ar

**Privacy Statement**
The names and email addresses entered in this journal will be used exclusively for the stated purposes and will not be shared with other parties nor used for other purposes.

**Code of Ethics**
**Hematología** applies its publishing policy on ethical aspects of scientific publications following the Committee on Publication Ethics (COPE).
In the event of clinical studies performed on human subjects, the procedures carried out must follow the Ethics standard explicitly from the responsible committee in human experimentation, institutional or regional, and with the 1975 Declaration of Helsinki, amended in 1983 and revised in 1989, which should be explicitly stated in the methodology of the work.
Do not use the names of patients, their initials, or hospital number, especially in the illustrative material.
All research that includes experimental animals must follow the indications in the 'Guide for the care and use of laboratory animals' (http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/) from the US National Academy of Sciences and the American Physiological Society (APS) (http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm).
Articles that do not comply with the Code of Ethics will not be considered for publication.

**Animal models**
If works in animal models are accepted, the authors should send the appropriate certificate of approval from the project issued by CICUAL (Institutional Committee for the Care and Use of Laboratory Animals).

Argentinean Society of Hematology, Editorial Board of *HEMATOLOGÍA*
Julián Álvarez 146 - 1414 - CABA - Argentina
E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar

# REVISTA HEMATOLOGÍA

http://revistahematologia.com.ar/
ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA
Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina
(54-11) 4855-2452 / 2485
www.sah.org.ar - revista@sah.org.ar