

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA SUBTIPO M2 CON VARIANTE DE LA TRANSLOCACIÓN t(8;21) Y EXPRESIÓN *AML1/ETO*

ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML)
SUBTYPE M2 WITH VARIATION OF THE
t(8;21) TRANSLOCATION AND *AML1/ETO*
EXPRESSION

Yesica Llimpe^{1,2,a}, Rosarela Monteza^{1,a}, José
Ticlahuanca^{3,a}, Pavel Rubio^{1,b}, César Ortíz^{1,a},
Abelardo Arias^{1,c}

Sr. Editor. La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia hematológica que se caracteriza por presentar más del 20% de mieloblastos en la médula ósea. La translocación más común en LMA es la t(8;21)(q22;q22) y caracteriza al 30-40% de LMA subtipo M2. Los genes involucrados en esta translocación son: *ETO*, ubicado en el cromosoma 8, en la región q22, y *AML1*, ubicado en el cromosoma 21, en la región q22. El rearrreglo resulta en la formación de un gen quimérico *AML1/ETO*, en el cromosoma 21 derivado, cuyo producto cumple un rol crítico en la patogénesis de la LMA⁽¹⁾. Esta alteración se asocia a bajo riesgo ya que se ha visto que el 87% de los pacientes que la presentan experimentan remisión de la enfermedad⁽²⁾. Las variantes de la translocación t(8;21) dan cuenta de aproximadamente el 3% de casos de LMA M2⁽³⁾. Se han reportado variantes que involucran la participación de un tercer cromosoma en el rearrreglo, como los cromosomas 1, 2, 5, 6, 8, 11, 13, 15 y 17^(3,4); así mismo, el gen *AML1/ETO* puede producirse a partir de las inserciones ins(21;8) y ins(8;21)⁽⁵⁾. Las variantes de la translocación t(8;21), hacen difícil identificar o precisar la ubicación del gen de fusión *AML1/ETO*, aunque es detectable con el uso de técnicas más sensibles como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y la técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH).

En enero de 2012, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, empleando la técnica de

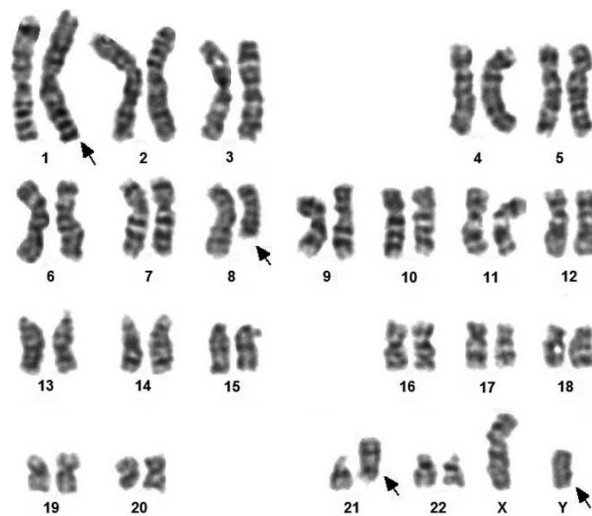
¹ Unidad de Genética y Biología Molecular, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.

² Facultad de Medicina Humana "San Fernando", Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

³ Reprogenetics SAC. Lima, Perú.

^a Biólogo; ^b bachiller en Biología; ^c médico patólogo
Recibido: 08-02-13 Aprobado: 20-02-13

Citar como: Llimpe Y, Monteza R, Ticlahuanca J, Rubio P, Ortíz C, Arias A. Leucemia mieloide aguda subtipo M2 con variante de la translocación t(8;21) y expresión *AML1/ETO* [carta]. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013;30(1):145-6.



46,XYqh+,1qh+,der(8)t(8;21)(q22;q22),der(21)t(8;21)inv(21)(p1?q11)

Figura 1. Traslocación cromosómica en un paciente con leucemia mieloide aguda.

Las flechas indican los cromosomas 1 y 8 derivados producto del rearreglo cromosómico además de los cromosomas 1 e Y polimórficos.

bandeo GTG se detectó el caso de un varón de 36 años de edad que presentó una variante de la translocación t(8;21). Los exámenes hematológicos y análisis de inmunofenotipo del paciente fueron compatibles con una LMA subtipo M2. La variante cromosómica consistió en la translocación entre los cromosomas 8 y 21 y la inversión del cromosoma 21 derivado, cuyo cariotipo fue descrito como: 46,XYqh+,1qh+,der(8)t(8;21)(q22;q22),der(21)t(8;21)inv(21)(p1?q11) (Figura 1). Este rearrreglo cromosómico no se encontró al hacer la búsqueda en el Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer⁽⁶⁾ en pacientes con LMA M2. Adicionalmente, se identificó polimorfismos de los cromosomas 1 e Y, donde las regiones heterocromáticas (qh+) son de mayor tamaño. El estudio mediante RT-PCR confirmó la expresión del gen de fusión *AML1/ETO*, lo cual sería concordante para el rearrreglo cromosómico descrito.

Si bien la translocación t(8;21) trae como consecuencia la formación del gen de fusión *AML1/ETO*, las variantes de la translocación t(8;21) son de especial importancia ya que pueden implicar características clinicopatológicas distintas. El paciente aquí descrito ingresó a nuestra institución con síndrome anémico y hemorrágico. El examen hematológico mostró: hemoglobina 26 g/L; hematocrito 7,8%; leucocitos 4,3 x10⁹/L; linfocitos 26%; monocitos 3%; eosinófilos 1%; segmentados 25%; abastionados 2%; mielocitos 2%; promielocitos 1%; blastos 40%, y plaquetas 9 x10⁹/L. El mielograma mostró: blastos 85%, promielocitos 1%, mielocitos 4%, metamielocitos 1%, neutrófilos 4%, linfocitos 2%, plasmocitos 1%, monocitos 1% y normoblastos 1%.

A su vez, el análisis de inmunofenotipo evidenció una población anormal de estirpe mieloide inmadura con fenotipo aberrante que constituyeron el 78,8% del total de células evaluadas, positivas para cyMPO, CD117, CD33, CD56, CD45; parcial CD71, CD34, CD13, CD15, CD19 y negativas para TdT, CD2, HLA-DR, cyCD3, CD14, CD7, CD64 y cyCD79a, fenotipo compatible con LMA subtipo M2. Cinco días después de su ingreso, el paciente recibió quimioterapia de inducción, estando internado un total de 32 días. Al momento del alta se encontraba asintomático, reingresó luego de 10 meses, y se encontró que tenía 0,1% de blastos en médula ósea con expresión de CD15; no se pudo hacer mayores estudios debido a que el paciente solicitó su retiro voluntario de nuestra institución por motivos personales, sin reingreso hasta la presentación del presente reporte.

A razón de estos hallazgos, en nuestro laboratorio estamos investigando nuevas hipótesis sobre la génesis molecular de este subtipo de LMA, para ello se están recopilando todos los casos de variantes de la translocación t(8;21) encontrados en nuestra institución. Consideramos que cada una de estas podrían tener un pronóstico distinto, y quizá un distinto abordaje terapéutico, debido a los diferentes mecanismos de formación del rearreglo cromosómico y a la acumulación de otras mutaciones.

Contribuciones de autoría: YLLMDB, RMS, JMTR participaron en la concepción y diseño del estudio, análisis e interpretación de datos y redacción de la primera versión del manuscrito. PRR y CAOR incorporaron información nueva. YLLMDB, CAOR y AAV revisaron el manuscrito final. Todos los autores participaron en el análisis e interpretación de datos y aprueban la versión final a publicar.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Fuentes de financiamiento: autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rosline H, Narazah MY, Illunihayati I, Isa MN, Baba AA. *The Deteccion of AML1/ETO Fusion Transcript in Acute Myeloid Leukaemia in Universiti Sains Malaysia Hospital.* Asia Pac J Mol Biol Biotechnol. 2004;12(12):49-52.
- Schlenk RF, Benner A, Krauter J, Buchner T, Sauerland C, Ehninger G, et al. *Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup.* J Clin Oncol. 2004;22:3741-50.
- Bae SY, Kim JS, Ryeu BJ, Lee KN, Lee CK, Kim YK, et al. *Acute myeloid leukemia (AML-M2) associated with variant t(8;21): report of three cases.* Cancer Genet Cytogenet. 2010;199(1):31-7.
- Llimpe Y, Arias A. *Variante de la translocación t(8;21) en un caso de leucemia mieloide aguda M2.* Acta Cancerol. 2011;39(2):42-3.
- Specchia G, Albano F, Anelli L, Zagaria A, Liso A, La Starza R, et al. *Insertions generating the 5'RUNX1/3'CBFA2T1 gene in acute myeloid leukemia cases show variable breakpoints.* Genes Chromosomes Cancer. 2004;41(1):86-91.
- Mitelman F, Johansson B and Mertens F. *Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer* [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; 2013 [citado el 5 enero 2013]. Disponible en: <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>

Correspondencia: Yesica Llimpe Mitma de Barrón
 Dirección: Av. Angamos este 2520, Lima 34, Perú.
 Teléfono: (511) 2016500 anexo 1422.
 Correo electrónico: yllimpem@unmsm.edu.pe

A PROPÓSITO DE CASOS DE FRAUDE EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

ABOUT FRAUD CASES IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Miguel E. Pinto^{1,2,a}

Sr. Editor. En julio pasado, el Departamento de Justicia de los Estados Unidos anunció la mayor multa impuesta a una compañía farmacéutica por un caso de fraude⁽¹⁾. La compañía británica Glaxo Smith Kline (GSK), se declaró culpable de tres cargos delictivos y aceptó pagar una multa de 3000 millones de dólares^(1,2). En nuestro país la noticia pasó desapercibida, con alguna breve referencia en algún diario local⁽³⁾; sin embargo, motivó sendos editoriales en revistas como *The New England Journal of Medicine* y *The Lancet*^(4,5).

Los cargos aceptados por esta compañía farmacéutica incluyeron la promoción fraudulenta para el uso no aprobado de sus antidepresivos paroxetina (Paxil®) y bupropion (Wellbutrin®), la retención de datos de seguridad de rosiglitazona (Avandia®)^(2,5), prácticas ilegales en la venta y promoción de Advair® (fluticasona y salmeterol), aprobada por la Food and Drug

¹ Facultad de Medicina "Alberto Hurtado", Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico endocrinólogo

Recibido: 23-10-12 Aprobado: 26-12-12

Citar como: Pinto ME. A propósito de casos de fraude en la industria farmacéutica [carta]. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013;30(1):146-8.