

B. CITOGENÉTICA Y NEOPLASIAS

Uno de los objetivos de la moderna investigación es la búsqueda de una terapéutica eficaz en los procesos tumorales malignos, la cual lleva unida la preocupación por encontrar el agente etiológico responsable del proceso y sobre el cual el médico pueda actuar para solucionarlo. Entre los distintos agentes etiopatogénicos invocados, la mayoría de ellos con acción cancerígena comprobada, tenemos los virus, las radiaciones ionizantes y ciertas sustancias químicas; todos ellos son capaces de producir alteraciones cromosómicas, las cuales también se encuentran en los procesos neoplásicos provocados experimentalmente; la observación de que en el cáncer humano también se presentan anomalías macroscópicas del material genético (cromosomas), así como la frecuente asociación con enfermedades de naturaleza genética e incluso la aparición de procesos malignos con carácter familiar, ha hecho resaltar la importancia que los factores genéticos tienen en la génesis del cáncer.

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN LOS PROCESOS TUMORALES MALIGNOS.

De los estudios cromosómicos practicados en el curso de los procesos cancerosos del hombre se han apreciado, como en el campo experimental, dos tipos de anomalías: anomalías numéricas con aumento o disminución en el número modal de cromosomas y anomalías de sus estructuras, llegando en ocasiones a constituir cromosomas típicos del proceso que se estudia; en ocasiones esas anomalías parecen incluso preceder a las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Leucemia miceloide crónica.

En este proceso se presentan ambos tipos de anomalías, pudiendo decirse que es la única con un cromosoma específico. La primera observación de este cromosoma fue en 1960³⁴ en un cromosoma del par G (para algunos autores el 21) que tenía un tamaño menor de sus brazos largos como si hubiese perdido material; a este cromosoma se le dio, según el acuerdo internacional de Denver, el nombre de la ciudad en que fue hallado (Philadelphia; Ph) (fig. 1); desde entonces se ha podido comprobar, a la luz de múltiples comunidades, que es una anomalía específica de la L.M.C. del adulto, aunque existen algunos casos en que no se encuentran, al igual que en el niño; parece como si existiesen dos formas de la enfermedad desde el punto de vista cro-

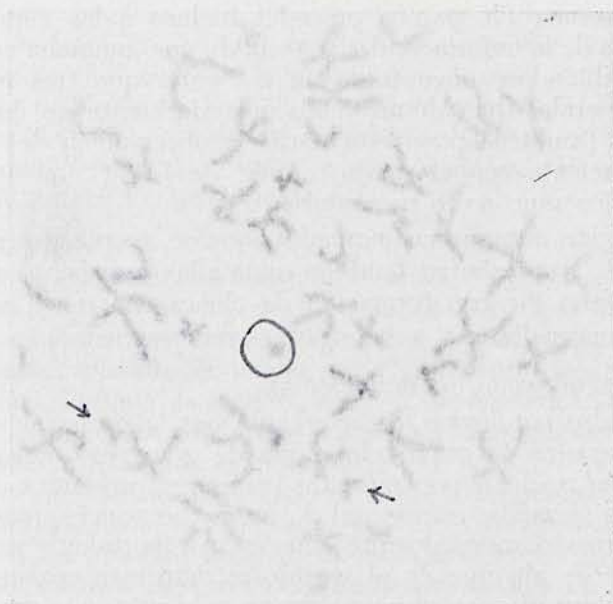


Fig. 1. — Mitosis en metafase procedente de un cultivo de medula ósea; paciente afecto de leucosis micloide crónica; se aprecia el menor tamaño del acrocéntrico del círculo en comparación con los acrocéntricos del mismo grupo marcados por las flechas. Se trata del cromosoma Ph'.

mosómico, Ph'-positivos y Ph'-negativos. El lugar en que se encuentran es fundamentalmente en cultivos de medula ósea, especialmente si son observaciones en directo o en cultivos a corto plazo, las células portadoras de la anomalía son las de la serie granulocítica (blásticas), pero también se ha encontrado en la serie roja ³⁶ y en los trombocitos, como si la primitiva anomalía se localizase en una célula madre precursora de todas ellas; donde no se ha podido encontrar es en los linfocitos; se pueden encontrar tanto en las fases de remisión como en las de agudización ²⁵. va que la anomalía no desaparece de las células blásticas de la medula; la explicación del porqué los granulocitos son los únicos que presentan el proceso neoplásico mientras que las otras células portadoras del cromosoma Ph' son normales, parece residir en que sólo en los granulocitos el material genético ausente (porción de brazos largos del G) sería necesario para el normal metabolismo o función enzimática de la célula, mientras que en las otras, al no ser necesario, no se manifestaría esta ausencia patológicamente.

El cromosoma Ph' parece preceder incluso a las manifestaciones hematológicas de la enfermedad y se trata de una anomalía cromosómica adquirida, habiéndose encontrado en pacientes que tras irradiaciones (locales o generales) han desarrollado posteriormente un cuadro de L.M.C.^{10, 12, 26}. También apoya esta teoría la observación del cromosoma Ph' en un paciente con el cuadro clínico de L.M.C. mientras que su gemelo idéntico sano no lo presentaba²⁴.

Junto a este cromosoma marcador, que se acepta específico de la enfermedad¹⁹, se presentan también anomalías numéricas que pueden afectar al mismo Ph' con formación de clones con dos⁴¹ y hasta tres cromosomas marcadores, y a otros pares cromosómicos⁸.

Macroglobulinemia de Waldestrom.

Este cuadro patológico, caracterizado por la presencia en el suero de niveles elevados de gammaglobulinas de gran peso molecular y con una infiltración medular por linfocitos pequeños, presenta casi en forma constante una anomalía estructural de un cromosoma²; aparece un cromosoma de tamaño anormalmente grande cuya morfología varía de unos casos a otros; de ahí que en el sentido estricto este cromosoma no se acepte como marcador, ya que no siempre es el mismo y, por otra parte, puede presentarse en otros procesos con anomalías de tipo estructural^{13, 23}. Su morfología recuerda a los pares 1-3 ó 4-5 y se puede presentar como un extra cromosoma o sustituyendo a otro cromosoma que está ausente, con frecuencia un 12, y otras veces incluso un X²³. El origen de este cromosoma no es claro y algunos lo identifican con un cromosoma del par 2 que ha sufrido roturas y traslocaciones, aunque no está probado. En estudios familiares, se ha encontrado en los parientes normales el mismo cromosoma que en el paciente, lo que podría explicarse aceptando que si la anomalía cromosómica es responsable del proceso, estaría en forma latente y, ante algún proceso que alterase el equilibrio de la célula, se pondría en marcha el proceso patológico¹³.

Leucosis linfoide crónica.

En esta enfermedad se ha descrito²⁰ la presencia de un cromosoma del grupo G con pérdida de sus brazos cortos denominándosele cromosoma Ch' (por la ciudad en que se encontró Christ-Church). Pese a que se encontró en dos hermanos afectados de la enfermedad y en sus familiares, no se ha confirmado el hallazgo en otros casos, por lo cual no puede ser considerado como característico de la enfermedad; en un estudio de 12 familias con algún miembro afecto de la enfermedad¹⁵ sólo se encontró el cromosoma Ch' en la misma familia en que se describió originalmente; lo que sí se encuentra al parecer son variaciones en el tamaño de los brazos cortos de un G en estos enfermos y en algún familiar, pero es un dato que no puede ser valorado actualmente; también apoya

la aparente inespecificidad del cromosoma en la L.L.C., el que este cromosoma se haya encontrado en otros procesos distintos ^{27, 42, 32}.

Algunos autores aceptan la posibilidad de que como la anomalía cromosómica reside en los linfocitos blásticos, y estas células no responden a la estimulación con fitohemaglutinina ¹, la ausencia del cromosoma sería por defecto de técnica, y creen que los cariotipos normales proceden de linfocitos no neoplásicos.

Otras neoplasias.

Anomalías estructurales han sido descritas también en otros procesos malignos ³⁸, pero carecen de especificidad, ya que la misma anomalía se encuentra en procesos diferentes y una misma enfermedad puede presentar distinta anomalía; en algunos tumores de ovario, en cáncer uterino, linfoma de Burkitt, etc. ^{3, 24}, se han encontrado distintas anomalías (cromosomas dicéntricos, anulares, acrocéntricos muy grandes, submetacéntricos muy grandes, etc.).

Lo que interesa resaltar respecto a los cromosomas marcadores o de estructura anómala, no identificados, es la frecuencia con que se presentan en los procesos neoplásicos malignos, y a la falta de especificidad de los mismos excepto en el caso de cromosoma Ph' de la L.M.C.; también resulta característica la dificultad existente para encontrarlos en sangre periférica, especialmente durante las remisiones.



Fig. 2. — Roturas cromosómicas marcadas con flechas en una mitosis; paciente afecto de linfosarcoma.



Fig. 3. — Mitosis mostrando poliploidía. Proceso tumoral maligno.

Junto a la anomalía morfológica, es frecuente que se aprecie un aumento en el número de roturas cromosómicas, así como la presencia de anomalías numéricas (fig. 2) de distinto tipo; unas veces se trata de aumento de un cromosoma, otras de su pérdida, otras de verdaderas poliploidías (fig. 3) con duplicación del número total de cromosomas; incluso en algún caso de anomalía numérica se ha podido seguir la evolución clonal de la misma^{30, 16}, concepto que se refiere a la teoría de que todas las anomalías numéricas de tipo aneuploide encontradas en el mismo paciente, procederían de una célula única donde se originó la anomalía, y a partir de la cual se han venido repitiendo o evolucionando, por mecanismos de endorreduplicación selectiva, fenómeno que en los procesos neoplásicos está considerablemente aumentado, al igual que las roturas cromosómicas; este mecanismo de endorreduplicación selectiva sería uno de los mecanismos responsables de las aneuploidías de la neoplasia^{6, 16, 30}.

Los pares cromosómicos más afectados suelen ser el 21-22, el 13-15 y el 6-12, y los procesos más frecuentes son las leucosis¹, ya en fase de remisión, ya en las agudizaciones (fig. 4); en la leucosis mieloide crónica, como ya hemos citado, se puede presentar duplicación^{8, 14} y triplicación del Ph'. La anomalía a veces afecta a más de un grupo cro-

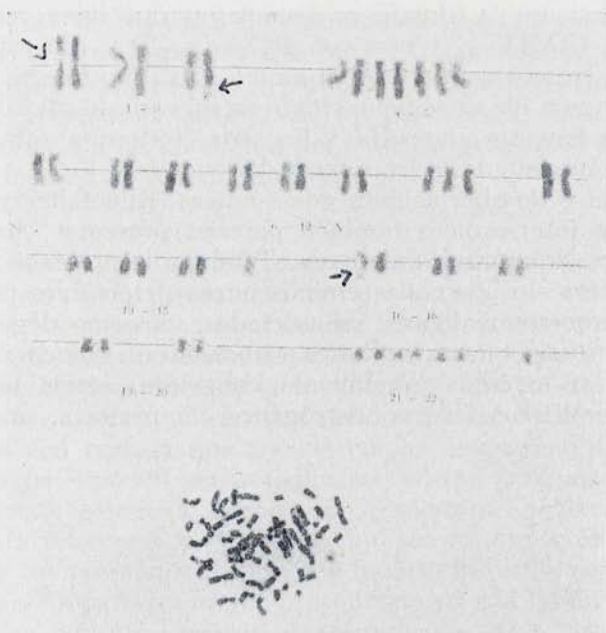


Fig. 4. — Cariotipo de un varón afecto de leucosis linfoide, fase de agudización; se aprecian anomalías numéricas de tipo aneuploide y diversas roturas cromosómicas indicadas por las flechas.

mosómico, pero con aumento en uno y pérdida en otro; es decir, la misma célula presenta monosomía para algún cromosoma y trisomía o más para otros cromosomas. Junto a las leucosis, estas anomalías se pueden encontrar en otros procesos, como son la eritroleucemia, anemia aplásica, tumores sólidos, etc.^{9, 35}.

Neoplasia y cromosomopatía previa.

La presencia de procesos neoplásicos malignos en pacientes portadores de cromosomopatías previas, parece darse con mayor frecuencia que en la población general, especialmente las leucosis. El caso más demostrativo es la asociación de trisomía G y leucosis²¹, donde el riesgo de presentar la leucosis es veinte veces mayor que en la población general, pudiendo presentar estos pacientes no sólo la trisomía sino el resto de anomalías cromosómicas citadas, con clones celulares donde se encuentra aumento numérico en otros grupos cromosómicos, como puede apreciarse en la figura 5, de una niña afectada de *síndrome de Down* que presentó posteriormente leucosis aguda linfoblástica. El hallazgo citogenético precedió, como en otros casos de la literatura⁷, al diag-

nóstico de leucosis, y donde se apreciaron dos líneas celulares; una con fórmula 47,XX,G+, y otra con 48,XX,G+,D+. En esta enferma la célula de 48 cromosomas presentaba un G cuya morfología era similar a la del cromosoma Ph', fenómeno citado en un caso de *síndrome de Down* con probable leucosis congénita²¹. En otros síndromes autosómicos también parece aumentada la frecuencia de leucosis^{11, 37, 42}.

Los afectos de aberraciones gonosómicas (Klinefelter y variaciones) y de estados intersexuales también parecen presentar con mayor frecuencia procesos tumorales malignos. También la presencia de enfermedades genéticas sin anomalías cromosómicas detectables presentan con frecuencia procesos malignos, ya asociados, ya como degeneración del proceso primitivo (anemia aplástica; *síndrome de Bloom*; aberraciones inmunológicas: agammaglobulinemia congénita, ataxia telangiectasia, *síndrome de Wiskot-Aldrich*; osteogénesis imperfecta, anemia sideroblástica, etc.).

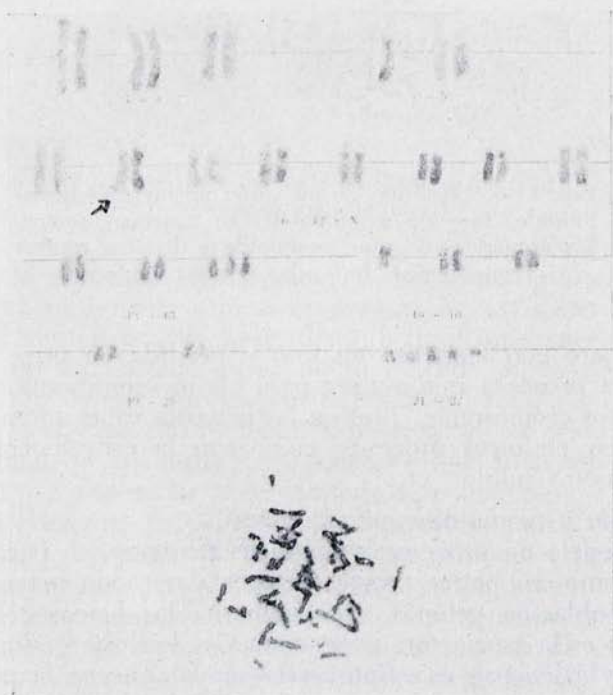


Fig. 5. — Cariotipo del clon celular con la doble aneuploidía durante la fase de brote. El resto de mitosis mostraron sólo el cromosoma en exceso en el grupo G. Se aprecia también una rotura cromosómica; las anomalías de este clon desaparecieron al pasar la fase de agudización.

Es frecuente, en los casos de enfermedad genética previa, el que la familia de los afectos presenten una mayor frecuencia de anomalías estructurales en sus cromosomas ²⁷ (roturas, intercambios de cromátides, etcétera) sin repercusión aparente en los portadores, pero que expresarían una tendencia a las anomalías del material genético y que en algún miembro se expresaría con un síndrome claro.

RESUMEN.

Si recordamos la teoría inicial de BURCH para explicar la etiopatogenia de las neoplasias (necesidad de una serie de mutaciones genéticas por las cuales se produciría el cuadro maligno), y tenemos en cuenta todo lo expuesto anteriormente, veremos que no repugna la idea de que las mutaciones responsables de la modificación estructural del DNA, y por tanto de las alteraciones en su función (que en realidad es lo único que sabemos con certeza que sucede en las neoplasias), pueden tener un doble origen: pueden ser hereditarias, y aquí podríamos incluir todos los procesos genéticos capaces de constituir un terreno propicio, como sería la tendencia o facilidad por las roturas cromosómicas, la existencia de cromosomopatía previa e incluso las enfermedades genéticas sin cromosomopatía, pero que presuponen ya una lesión genética mutacional y que podrían explicar el acúmulo de casos familiares en los procesos malignos ³¹; algunos autores aceptan la existencia de un gen recesivo que sería responsable del acúmulo de casos familiares ²⁹, sin olvidar el factor ambiental.

Por otra parte, la observación de las anomalías cromosómicas ocasionadas por agentes externos (virus, radiaciones, etc.) semejantes a las observadas en las neoplasias del hombre, agentes que ocasionan a su vez los mismos cuadros malignos ^{12, 18}, nos lleva a aceptar la existencia de mutaciones adquiridas. Podríamos decir que el factor genético representa un estado de preneoplasia, donde los agentes cancerígenos tendrían un mejor terreno para actuar y ocasionarían con mayor frecuencia los procesos patológicos ³³. Lo que no podemos aclarar es cuál sea la primera alteración, si es el proceso maligno el responsable de las anomalías cromosómicas que detectamos, o si son ellas las primeras y después se desencadena el proceso maligno.

BIBLIOGRAFIA

1. ASTALDI, G.; L. MASSIMO, R. AIRO y P. G. MORI: *Phytohaemagglutinin and lymphocytes from acute lymphocytic leukaemia*. Lancet, 1, 1265 (1966).
2. BORTURA, C.; I. FERRARI y A. VEIGA: *Chromosome abnormalities in Waldenström's macroglobulinaemia*, Lancet, 1, 1170 (1961).
3. BUCHANAN, J. C.; L. PEARCE y G. WETHERLY-MEIN: *The May-Hegglin anomaly A family report and chromosome study*, Brit. J. Haemat, 10, 508 (1964).

4. DE GROUCHY, J. y C. DE NAVAS: *Analysis chromosiques dans l'anémie sideroblastique idiopathique acquise: une étude de six cas*. Nouv. Rev. Franc. Hémat. 6, 367 (1966).
5. DE GROUCHY, J.: *Cromosomes in neoplastic tissus*. Proc. Third Int. Conf. Human Genet., p. 137 (1967).
6. DE GROUCHY, J.; C. DE NAVA, G. BILESKE-PASQUIER, R. ZITTOUN y A. BERANDON: *Endoreduplication selective d'un chromosome surnumeraire dans un cas de myelome multiple (Maladie de Kahler)*, Ann. genet. 10, 43 (1967).
7. DE MAYO, A. P.; K. A. KIOSOGLOU, M. E. ERLANDSON, R. F. NOTTERMA y J. GERMAN: *A marrow chromosomal abnormality preceding clinical leukemia in Down's syndrome*. Blood, 29, 233 (1967).
8. DUVAL Ch. P.; P. P. CARBONE, W. R. BELL, J. WHANG, J. H. TJIO y S. PERRY: *Chronic myelocytic leukemia with two Philadelphia chromosomes and prominent peripheral lymphadenopathy*, Blood, 29, II, 652 (1967).
9. DYMENT, P. G.; J. MELNIK y Ch. A. BRUBAKER: *A cytogenetic study of acute erythroleukemia in children*. Blood, 22, 997 (1968).
10. ENGEL, E.; J. M. FLEXNER, M. Z. ENGEL DE MONTMOLLIN y E. H. FRANK: *Blood and skin chromosomal aberrations of a clonal type in a leukemia man previously irradiated for a lung carcinoma*. Cytogenetics, 3, 228 (1964).
11. ENGEL, E.; B. J. MCGEE, R. C. HARTMAN y M. E. MONTMOLLIN: *Two leukemic peripheral blood stemlines during acute transformation of chronic myelogenous leukemia in a D/D translocation carrier*. Cytogenetics, 4, 157 (1965).
12. ENGEL, E.: *X-ray and Philadelphia chromosome*. Lancet, 2, 291 (1965).
13. ELVES, M. W. y A. K. BROWN: *Citogenic studies in a family with Waldenström's Macroglobulinemia*. J. Med. Genet. 5, 118 (1968).
14. ERKMAN, B., J. CROOKSTON y P. E. CONEN: *Double Ph¹ chromosomes in leukemia*. Lancet, 1, 368 (1968).
15. FITZGERALD, P. H.; E. P. CROSSEN, A. C. ADAMS, C. V. SHARMAN y F. W. GUNZ: *Chromosomes studies in familial leukemia*, J. Med. Genet, 3, 96 (1966).
16. FORD, C. E. y M. CLARKE: *Cytogenetic evidence of clonal proliferation in primary reticular neoplasm*, Can. Cancer, Res. Conf. Proc. 5, 129 (1963).
17. FORTEZA, B. C. y R. BÁGUENA CANDELA: *Anomalías cromosómicas en la leucemia mieloide crónica*. Rev. Int. Med. Terap. 7, 426 (1962).
18. GAVOSTO, F.; A. PILERI y L. PEGORADO: *X-rays and Philadelphia chromosome*. Arch. Int. Med. 115, 475 (1965).
19. GOH, K. y S. N. SWISHER: *Specifiriy of the Philadelphia chromossome*. Arc. Int. Med. 115, 475 (1965).
20. GUNZ, F. W.; P. H. FITZGERALD y A. ADAMS: *An abnormal chromosome in chronic lymphocytic leukaemia*. Brit. Med. J. 8, 1097 (1962).
21. HONDA, F.; M. H. PUNNETT, E. HARNEY, G. MILLER y A. H. THIEDE: *Serial cytigenetic studies a mongol with trisomy 21 and acute congenital leukemia*, J. Pediat. 65, 880 (1964).
22. AHORTHOLARY, P.; F. LEJEUNE, J. TANZER, F. MIELOT, M. BOLSON y J. BERNARD: *Cytogemical study of stem during acute phases of chronic myeloid leukemia*, Press. Med. 74, 1237 (1966).
23. HOUSTON, E. W.; S. E. RIZMAN y W. C. LEVIN: *Chromosome aberrations communto three types of monoclonal gammopathies*, Blood, 29, 214 (1967).

24. JACOBS, E. M.; J. K. LUCE y R. CAILLEAU: *Chromosome abnormalities in Human cancer*, Cancer, 19, 869 (1966).
25. KIOSOGLU, K. A.; W. J. MUTUS y W. DAMESHEK: *Two Ph¹chromosomes in acute granulocytic leukemia, A, estudy of two cases*, Lancet, 2, 665 (1965).
26. KONG-OO GOH: *Smaller G chromosome in irradiated man*, Lancet, 1, 659 (1966).
27. KONG-OO GOH, Oak, Riog Teen: *Smaller G (Gp—) and t(Gp—; Dp +) chromosomes a familial study with one member having acute leukemia*, Amer. J. Dis. Child. 115, 732 (1968).
28. KUCITE, S.; Y. KAMEI y T. TAKEI: *Clinical and genetic study on leukemia*, Jap. J. Clin. Hemat. 8, 560 (1967).
29. KUSIK, S.; Y. KAMEI y T. TAKEI: *Clinical and genetic study on leukemia*, Jap. J. Clin. Hemat., 560 (1967).
30. LEJEUNE, J. R. BERGER y R. O. RETHORE: *Sur l'endoreduplication selective de certains segments du genome*, C. R. Acad. Sci. 263, 1880 (1966).
32. MIGEON, B. R.: *Familial variant autosomes: New human Cytogenetic marker*, Bull. ohns. Hosp. 116, 396 (1965).
33. MILLER, R. W. y G. J. TORADO: *Viral transformation of cells from persons at high risk of cancer*, Lancet, 1, 81 (1969).
34. NOWELL, P. C. y D. HUNGERFORD: *A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia*, Science, 132, 1497 (1960).
35. PERKINS, J.; J. TIMSON y A. E. HEMERY: *Clinical and chromosome studie in Fanconi's aplastic anemia*, J. Med. Genet. 6, 28 (1969).
36. RASTRICK, J. M.; P. H. FITZGERALD y F. W. GUNZ: *Direct evidence of presence of Ph¹chromosome in Erythroid cells*, Brit. Med. J. 1, 96 (1968).
37. SCHADE, H.; L. SCHOELLER y K. W. SCHULTZE: *D trisomie (Patau Syndrome) mit kongenitaler myeloischer leukemia*, Med. Welt, 50, 2690 (1962).
38. SPIERS, A. S. D. y A. G. BAIKIE: *Cytogenetic studies in the malignant Lymphomas*, Lancet, 1, 506 (1966).
39. HOLUNGA, R. y C. LAWLER: *Maternal radiation and chromosomal aberrations*, Lancet, 2, 1045 (1968).
40. WHANG-PENG, J.; G. D. CANELLES, P. P. CARBONE y J. H. TJIO: *Clinical implications of cytogenetic variants in chronic myelocytic leukemia (C.M.L.)*, Blood, 32, 755 (1968).
41. WOODLIFF, H. J. y L. DOUGAN: *Double Ph¹chromosome in leukemia*, Lancet, 1, 771 (1966).
42. ZUALZER, W. W.; R. I. THOMPSON y R. MASTRANGELO: *Evidence for a genetic factor related to leukemogenesis and congenital anomalies: chromosomal aberrations in pedigree of an infant with partial D trisomy and leukemia*, J. Pediatr., 72, 367 (1968).