

IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS ANOMALÍAS Y CARACTERIZACIÓN DE REORDENAMIENTOS, MEDIANTE A-CGH EN UNA SERIE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LLA-B HIPERDIPLOIDE

I. Vallcorba¹, J. Melero¹, J.M. Vagace², E. Vallespín³, P. Lapunzina³, J. Nevado³

¹Servicio de Inmunología y Genética; ²Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. ³INGEM-Instituto de Genética Médica y Molecular. IdiPaz. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Introducción: El cariotipo hiperdiploide define el grupo más frecuente de leucemias linfoblásticas agudas B pediátricas. Se caracteriza por la ganancia de cromosomas, que generalmente aparecen en forma de trisomía con los cromosomas extra no distribuidos al azar. No se sabe si la aparición de estos cromosomas extra es suficiente para el desarrollo de la leucemia, o si son necesarias alteraciones adicionales. Sin embargo la pobre morfología de los cromosomas en estos casos, hace muy difícil la identificación de otras alteraciones con técnicas de citogenética convencional.

Pacientes: Se han estudiado 5 pacientes, (4v-1m;2-7 años), con diagnóstico de LLA-B y cariotipo hiperdiploide. En todos los casos, además del cariotipo se han estudiado las alteraciones en el número de copias con OncoHematoArray, array CGH de diseño de 60K dirigido a más de 300 genes/ loci relacionados con neoplasias hematológicas. Los estudios se han efectuado al diagnóstico y en remisión completa.

Resultados: El array CGH confirma todas las alteraciones numéricas detectadas con citogenética convencional. En 3 de los casos con el array se ha redefinido el cariotipo, bien por la identificación de cromosomas marcadores o por la modificación de los puntos de rotura de algún cromosoma derivado. (En negrita).

- 1 54,XY,+del X(q12q24),+4,+der(6)t(1;6)(q24;q14),+8,+14,+18,+21,+21
- 2 53,XX,+delX(q13.2q23),+4,+5,+6,i(7)(q),+14,**der(16)t(1;16)(q24.2;q24)**+21,+21
- 3 57,XXy,+del(5)(q21)+6,+10,+11,+12,**der(13)del(13)(q13.3q14.1)(q14.4q31.3)**+14,+17,+18,+21,+21
- 4 53,XXY,+4,+del(6)(q14)+14,+21,+21,+22
- 5 56,XXYY,+6,+10,+14,+17,+18,+21,+21,+22

En todos los casos con el array se han detectado anomalías submicroscópicas adicionales que desaparecen en el estudio en remisión, y por tanto deben estar implicadas en la enfermedad. Algunas de estas anomalías están en genes relacionados, o no, con enfermedades hematológicas y otras en zonas ricas en CNV.

- 1 del3q25.32-13,4Kb/MLF1
del14q11.2-24K/No Genes
- 2 del19p13-2.4Mb/MBD3, UQCR11, TCF3, ONECUT3, ATP8B3, REXO1...
del22q11-21-2.8Mb/CLTCL1, HIRA,UFD1L, CDC45L,SEPT5, TBX1...
- 3 del2p11.2-385Kb/No Genes
del3q26 -95Kb/No Genes
del14q11.2-24Kb/No Genes
del16q11.2-14Kb/No Genes
del22q11-28K/No Genes
- 4 del 2p11.2-375Kb/No Genes
del2p16.1-25K/BCL11A
del 7p14.1-83K/TARP
del14q11.2-24K/No genes
- 5 amp7q36.3-256Kb/MNX1, UBE3C
amp12p11.1-53Kb/No Genes
del14 11.2-24Kb/No Genes
amp15q21.2-74Kb/GLDN, DMXL2

Conclusión: El array es capaz de detectar gran número de anomalías con posible relevancia en el diagnóstico, pronóstico o predisposición a LLA y puede ser una herramienta diagnóstica imprescindible en oncohematología, especialmente en casos con citogenética de morfología pobre como la LLA-B hiperdiploide.

Este estudio ha sido financiado por FUNDESALUD y Redes/FIBHULP08