

APLICACIÓN DE LA TÉCNICA DE SNP-A EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON ESTUDIO CITOGENÉTICO CONVENCIONAL NO VALORABLE

L. Arenillas¹, M. Mallo¹, F. Ramos², E. Barragán³, M. Abáigar⁴, M.J. Larráyo⁵, R. de Paz⁶, M. Tormo⁷, E. Lumbreras⁴, C. Pedro⁸, J. Cervera³, E. Such³, M.J. Calasanz⁵, M. Díez-Campelo⁴, G.F. Sanz³, J.M. Hernández⁴, E. Luño⁹, S. Saumell¹, L. Florensa¹, F. Solé¹

¹Laboratori de Citologia Hematològica. Laboratori de Citogenètica Molecular. Servei de Patologia. Hospital del Mar. GRETNHE. IMIM (Hospital del Mar Research Institute). Barcelona. ²Servicio de Hematología. Hospital de León. Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. León. ³Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ⁴Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. ⁵Departamento de Genética. Universidad de Navarra. Pamplona. ⁶Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁷Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. ⁸Servei d'Hematologia Clínica. Hospital del Mar. GRETNHE. IMIM (Hospital del Mar Research Institute). Barcelona. ⁹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Antecedentes: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de neoplasias hematopoyéticas caracterizadas por la presencia de citopenia(s), displasia en ≥ 1 de las líneas mieloides y un riesgo incrementado de evolución a leucemia aguda. Las alteraciones cromosómicas detectadas por citogenética convencional (CC) tienen utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica. En algunos pacientes, la CC resulta no valorable por la ausencia o el bajo número de metafases analizadas. En estos casos, el índice pronóstico internacional (IPSS) no puede ser aplicado. La técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) puede complementar la información citogenética aunque su utilidad está limitada a las sondas aplicadas. El estudio citogenético mediante single nucleotide polymorphism array (SNP-A), que sólo requiere la extracción de ADN, puede ser de utilidad en este subgrupo de pacientes. Nuestro objetivo fue aplicar la técnica de SNP-A en pacientes con SMD cuyo estudio citogenético fuera no valorable.

Pacientes y métodos: Se estudiaron mediante SNP-A (Genome-Wide Human SNP Array 6.0, Affymetrix®) 22 SMD primarios de los cuales no se habían obtenido mitosis (n=21) o con <10 metafases analizables (n=1). Catorce casos pertenecían al estudio INBIOMED HEMA-001/2006. El ADN se extrajo al diagnóstico a partir de sangre periférica (SP) (n=14) o de médula ósea (n=8). El análisis se llevó a cabo siguiendo los criterios de exclusión descritos por Maciejewski et al. (Br J Haematol, 2009).

Resultados: Se detectaron alteraciones en el número de copias (CNAs) y disomías uniparentales (UPDs) en 9 (40.9%) pacientes (**Tabla 1**). En 7 de éstos, las alteraciones se detectaron en SP. En cuanto a las alteraciones características de los SMD, 3 casos mostraban del (5q) (comprobado por FISH) y 2 tenían 7q afectado (una delección y una UPD). Un caso presentaba del (5q) por FISH que no se objetivó por SNP-A, probablemente en relación con la escasa carga tumoral. En 3 casos se describieron ≥ 3 alteraciones. Dado que en estos pacientes no se disponía de información citogenética, el único índice pronóstico aplicable era el Índice Pronóstico Español. Usando los resultados de los SNP-A y aplicándolos al IPSS, dos casos (nº2 y nº12) se reclasificarían de forma tentativa en una categoría de peor pronóstico.

Conclusiones: 1) La detección de UPDs y CNAs podría contribuir a la estratificación pronóstica de los SMD CC no valorable, aunque su verdadero impacto debe ser definido en series más amplias. 2) Nuestros resultados muestran que la técnica de SNP-A puede ser aplicada en muestras de SP.

(ver tabla en página siguiente)

APLICACIÓN DE LA TÉCNICA DE SNP-A EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS CON ESTUDIO CITOGENÉTICO CONVENCIONAL NO VALORABLE

L. Arenillas¹, M. Mallo¹, F. Ramos², E. Barragán³, M. Abáigar⁴, M.J. Larráyo⁵, R. de Paz⁶, M. Tormo⁷, E. Lumberras⁴, C. Pedro³, J. Cervera³, E. Such³, M.J. Calasanz⁵, M. Díez-Campelo⁴, G.F. Sanz³, J.M. Hernández⁴, E. Luño⁹, S. Saumell¹, L. Florensa¹, F. Solé¹

¹Laboratori de Citologia Hematològica. Laboratori de Citogenètica Molecular. Servei de Patologia. Hospital del Mar. GRETNHE. IMIM (Hospital del Mar Research Institute). Barcelona. ²Servicio de Hematología. Hospital de León. Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. León. ³Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ⁴Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. ⁵Departamento de Genética. Universidad de Navarra. Pamplona. ⁶Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁷Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. ⁸Servei d'Hematologia Clínica. Hospital del Mar. GRETNHE. IMIM (Hospital del Mar Research Institute). Barcelona. ⁹Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Tabla 1 (PO-303)

| Caso | Diagnóstico (OMS 2008) | Muestra | Citogenética convencional (MO) | FISH 5q | Resultados SNP arrays | | |
|------|------------------------|---------|--------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| | | | | | Pérdida | Ganancia | Disomía uniparental |
| 1 | CRDU | SP | No mitosis | Negativo | No | No | "3q25.1qter (MLF1, TERC, THPO, DBA5) |
| 2 | CRDM | SP | No mitosis | Negativo | No | No | 4p15.32p13 6q23.2q26 (MYB) 7q31.2q34 |
| 3 | CRDM | SP | No mitosis | Negativo | No | No | No |
| 4 | SMD-I | SP | No mitosis | Delecionado | 3pterp24.3 (FANC2) 5q12.3q33.3 | No | No |
| 5 | CRDM | SP | 46,XX[8] | Negativo | No | No | No |
| 6 | AREB-1 | SP | No mitosis | Negativo | No | No | 3q23q26.1(MLF1) |
| 7 | CRDM | SP | No mitosis | Negativo | No | No | No |
| 8 | AREB-1 | SP | No mitosis | Delecionado | "5q13.1q35.3 7q22.1q36.3 13q13.1q13.3 13q14.13q31.2 (RB1) 13q31.3q32.2 15q11.1q21.2 (BCL8, CDAN1) Cr.18" | 1p36.33p36.13 13q13.3q14.13 13q31.3q31.3 | 17pterp12 |
| 9 | CRDM | SP | No mitosis | Negativo | No | No | No |
| 10 | CRDU | MO | No mitosis | Delecionado | 5q22.1q33.3 | No | No |
| 11 | CRDU | MO | No mitosis | Negativo | No | No | No |
| 12 | CRDM | SP | No mitosis | Negativo | No | No | 2q31.1q35 (CASP10) 5p15.2p12 10p15.3p14 |
| 13 | CRDM | SP | No mitosis | Negativo | No | No | No |
| 14 | ARSA | SP | No mitosis | Negativo | No | No | No |
| 15 | CRDM | SP | No mitosis | Negativo | No | Cr. X | No |
| 16 | AREB-2 | MO | No mitosis | Negativo | No | No | No |
| 17 | ARSA | MO | No mitosis | Negativo | No | No | No |
| 18 | AREB-2 | SP | No mitosis | Negativo | No | No | No |
| 19 | CRDM | MO | No mitosis | Negativo | No | No | No |
| 20 | Síndrome 5q- | MO | No mitosis | Delecionado: 21% | No | No | No |
| 21 | CRDM | MO | No mitosis | Negativo | No | No | 11q14.1q23.1 |
| 22 | CRDM | MO | No mitosis | Negativo | No | No | No |

"Abreviaturas: CRDU: citopenia refractaria con displasia unilínea; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilinea; SMD-I: síndrome mielodisplásico inclasificable; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; ARSA: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; SP: sangre periférica; MO: médula ósea."