

ALTERACIONES CITOGENÉTICAS EN 332 PACIENTES CON LLC-B Y RELACIÓN CON EL ESTADO MUTACIONAL DEL SEGMENTO VARIABLE DEL GEN DE LA CADENA PESADA DE LAS INMUNOGLOBULINAS (IGVH)

J.A. Hernández^a, P. Martín-Jiménez^{b,k}, M. Sierra^{b,k}, V. Sandoval^c, R. Fisac^d, A. García de Coca^e, M. Romero^f, I. Recio^g, J. Galende^h, A. González-Sernaⁱ, G. López-Núñez^j, R.M. López^j, F. Ortuñoⁱ, M. del Pozo^{b,k}, M. González^{b,k} y J.M. Hernández^{b,k}

Servicios de Hematología de los Hospitales de Fuenlabrada^a, Salamanca^b, León^c, Segovia^d, Clínico de Valladolid^e, Río Hortega de Valladolid^f, Avila^g, Ponferrada^h, Morales Messeguer de Murciaⁱ, Plasencia^j y Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca-CSIC^k.

Fundamento: Durante los últimos años se ha asistido a una mejor caracterización biológica de la LLC que ha evidenciado que tanto la presencia de determinadas alteraciones citogenéticas como la existencia de mutaciones en el gen IgH identifican enfermos con curso clínico y pronóstico diferente.

Objetivos: Determinar mediante hibridación in situ fluorescente (FISH) las alteraciones citogenéticas más frecuentes descritas en la LLC-B y correlacionar los resultados con el nivel de mutaciones somáticas en IgVH.

Pacientes y métodos: 332 LLC-B de nuevo diagnóstico (217 hombres, ratio: 1,9). Mediana de edad: 73 años (extremos: 35-93). Leucocitos: $18,9 \times 10^9/L$ (extremos: $5,8-370 \times 10^9/L$). Patrón médula ósea: difuso 27,4 %. Su distribución por estadios clínicos de Binet fue: A: 79,7 % B: 13 %, C: 7,3 %. En el estudio de FISH se usaron sondas específicas de las regiones 13q14, centrómero del cromosoma 12, 11q21 (gen ATM), 14q32 (gen IGH) y 17p13 (gen TP53). Se consideró que el resultado era clonal cuando el porcentaje de células en interfase con alteración era ≥ 10 . El estudio de las mutaciones somáticas se realizó en 105 enfermos por secuenciación del segmento VH amplificado mediante PCR múltiple con primers familia específicos VH desde la región FR1 y primers consenso JH según un protocolo estandarizado por Biomed II (Leukemia 2003). Se consideró LLC-B no mutada si la homología era inferior al 2 % respecto a la línea germinal.

Resultados: El 58,4 % (194 pacientes) presentó al menos una alteración citogenética: la más frecuente fue la delección 13q14: 38,6 %, seguida de la trisomía del 12: 12,4 %, pérdida en 11q (ATM): 7,2 %, delección de 17p53 (p53): 4,8 %, IgH: 9 % (con fusión BCL1/IGH negativa en todos los pacientes). En 37 casos (11,1 %) se observaron ≥ 2 alteraciones citogenéticas. Dos pacientes presentaban fusión IGH/BCL-2. Casi la mitad (47,6%) de los enfermos estudiados presentaron mutaciones en IgVH. Al relacionar el estado mutacional y las alteraciones citogenéticas se observó que 18 de los 21 pacientes (85,5 %) con pérdidas en ATM ó en TP53 no presentaron mutaciones de IgVH (test χ^2 ; $p = 0,001$). Por el contrario, 18 de los 27 casos (66,6 %) con pérdida en 13q14 eran casos mutados ($p = 0,02$). No se observó asociación en los pacientes con trisomía del 12 (9/9, mutados/no mutados; $p = 0,82$) o con traslocación de IGH (8/10 mutados/no mutados; $p = 0,76$) y las mutaciones de IgVH, aunque sí había una tendencia a la significación con el patrón no mutado en los pacientes con ≥ 2 alteraciones citogenéticas ($p = 0,08$).

Conclusiones: Se confirma la asociación de pérdidas en 13q14 y ATM/TP53 con el patrón mutado y no mutado, respectivamente. La notable presencia (9%) de LLC-B con alteraciones en IgH aconseja su determinación en los pacientes con LLC.