

CARACTERIZACIÓN DE LA AMPLIFICACIÓN GÉNICA CON UN NÚMERO INCONTABLE DE COPIAS DEL GEN MLL EN LA LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

J. Olazábal^a, M. Sierra^a, E. Pérez^b, L. Hermosín^c, J. Hernández^d, A. Díez^a, M.Á. Hernández^a, J.M. Hernández^a.

^aHematología Hospital Universitario de Salamanca. ^bHematología Hospital Virgen Blanca. León.

^cHematología Hospital del Sas. Jerez. ^dHematología Hospital General de Segovia.

Introducción: La introducción de las técnicas de HSF con sondas específicas para el gen MLL en el diagnóstico ha contribuido a la identificación de un nuevo subgrupo de pacientes con la amplificación de 11q23, constantemente relacionada con un aumento en el número de copias del gen MLL. Se han descrito dos tipos de amplificación de este gen: la ganancia de un número contable de copias, y la amplificación de un número de copias no contables, manifestadas a nivel citogenético en forma de hsr o dmin.

Objetivo: Establecer las características clínicas y biológicas de los pacientes con amplificación de un número no contable de copias del gen MLL demostrada por HSF.

Pacientes y Métodos: Desde enero de 2004, se han analizado por citogenética convencional, un total de 412 muestras, de pacientes diagnosticados de LAM. De ellas, se realizó análisis mediante HSF con sondas específicas para el gen MLL, en 151 casos de las cuales 4 (0.9%), mostraron la amplificación de un número no contable de copias de MLL. El análisis citogenético y de hibridación in situ se llevó a cabo de acuerdo con los procedimientos habituales. Para la HSF, se utilizó una sonda específica del gen MLL (Vysis LSI MLL Dual color break apart).

Resultados: La edad media fue de 71 años. Tres eran hombres, y una mujer. Todos los pacientes fueron diagnosticados de neoplasias mieloides, aleucósicas, y dos tenían una LAM indiferenciada según la clasificación de la OMS. La hemoglobina media fue de 8.7 g/dl, el número medio de leucocitos por microlitro fue de $2,065 \times 10^3$, y de plaquetas de 141×10^3 . El valor medio de LDH fue de 1233U/L. Ningún paciente fue diagnosticado de LAM monocítica, clásicamente relacionada con el reordenamiento del gen MLL. De los cuatro enfermos, sólo 1 había recibido tratamiento quimioterápico previo (hidroxiurea). Dos de los cuatro casos presentaron displasia en al menos una línea hematopoyética, y uno de ellos presentaba displasia trilineal en el momento de la aparición de la amplificación del gen MLL. Todos los pacientes presentaron alteraciones citogenéticas y tres de ellos, presentaron un cariotipo complejo. Dos de los pacientes presentaron del(5q)(q13). La presencia de la amplificación del gen MLL se observó mediante hsr en los cromosomas marcadores, y se localizó en el cromosoma 11 en dos de los enfermos. Ninguno de los pacientes recibió tratamiento con intención curativa, por lo que no fueron evaluables para respuesta. La supervivencia global media, fue de 25 días y todos fallecieron a causa de su enfermedad hematológica.

Conclusiones: La amplificación de un número no contable de copias del gen MLL, analizado por HSF, es un hecho infrecuente, pero no excepcional en las LAM. Su aparición se asocia a edad avanzada, LAM indiferenciada, aleucósica, con cariotipo complejo y con otras alteraciones citogenéticas de mal pronóstico como del(5)(q13) y un curso clínico agresivo.