

Citogenética en el diagnóstico hematológico

1.5

F. Sole Ristol

CONTENIDOS

Objetivos de aprendizaje

Introducción

Utilidad de la citogenética en el estudio de las hemopatías malignas

Alteraciones citogenéticas en diversas hemopatías malignas

- Mieloma múltiple
- Leucemia linfática crónica
- Linfomas no hodgkinianos
- Leucemia aguda linfoblástica
- Neoplasias mieloproliferativas
- Síndromes mielodisplásicos
- Leucemia mieloide aguda

Conclusiones

Bibliografía



OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer las técnicas de estudio de los cambios genéticos.
- Dominar la nomenclatura citogenética.
- Reconocer las alteraciones citogenéticas en las neoplasias hematológicas.
- Saber el valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas.

INTRODUCCIÓN

El estudio de las características de los cromosomas es el objetivo de la citogenética humana. Durante la división celular o mitosis, la cromatina (ADN más proteínas) se compacta hasta formar elementos independientes llamados *cromosomas*. Estos llegan al grado máximo de compactación durante la metafase y, por lo tanto, el estudio citogenético se realiza sobre los cromosomas en este momento.

Un cromosoma en metafase consta de los siguientes elementos:

- Dos cromátides, cada una de las cuales contiene un dúplex de ADN.
- Un centrómero, también llamado *constricción primaria*, que divide el cromosoma en dos brazos, el brazo corto o p y el brazo largo o q. Los centrómeros son necesarios para la migración de las cromátides hermanas hacia cada polo opuesto durante la división celular. Según la posición que ocupa el centrómero en el cromosoma, los cromosomas se clasifican en:
 - Cromosomas metacéntricos: el centrómero separa dos brazos de igual tamaño.
 - Cromosomas submetacéntricos: el centrómero separa dos brazos de diferente tamaño; el brazo p es siempre más pequeño que el q.
 - Cromosomas acrocéntricos: el centrómero se encuentra en un extremo, por lo que queda un brazo p muy corto, a veces casi irreconocible.
- Los telómeros, o extremos del cromosoma, que garantizan la independencia e integridad de cada cromosoma.
- Heterocromatina o material genético, que constituye zonas del cromosoma que durante la interfase se mantienen condensadas. Se diferencian la *heterocromatina facultativa*, que contiene genes temporalmente inactivos, y la *heterocromatina constitutiva*, que forma parte de los centrómeros y de las regiones polimórficas (variables según los individuos).
- Eucromatina, material que constituye el resto del cromosoma no condensado en interfase, donde se localizan los genes.
- Satélites, o formaciones redondeadas y conectadas a las cromátides por una constricción secundaria. Pueden hallarse en los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22.

El estudio citogenético revela información sobre la constitución genética de una persona, porque cada cromosoma presenta un tamaño y una morfología constantes. La morfología de cada cromosoma se puede diferenciar a partir de los siguientes parámetros: el tamaño, la posición del centrómero y la tinción de bandas. El patrón de bandas obtenido después de una tinción específica permite la identificación precisa de cada cromosoma y de las regiones particulares dentro de los brazos de este. El locus cromosómico se define enumerando el número de par cromosómico, seguido del brazo (p o q), el número de banda y subbanda, por ejemplo, 1q31. Existen diferentes tipos de bandas, cada una de las cuales proporciona un patrón diferente. El más usado es el patrón de bandas G.

Tema 5: Citogenética en el diagnóstico hematológico

Hay que señalar los elementos que se desarrollan a continuación.

Cariotipo. El cariotipo humano está formado por 23 pares de cromosomas: los autosomas, del 1 al 22 en orden decreciente de longitud, y los cromosomas sexuales, llamados X e Y. El conjunto de cromosomas se clasifica en 7 grupos, en función de su tamaño y de la posición que ocupa el centrómero:

- Grupo A: cromosomas 1 y 3 (metacéntricos) y 2 (submetacéntrico).
- Grupo B: cromosomas 4 y 5 (submetacéntricos).
- Grupo C: cromosomas 6-12 y X (submetacéntricos de tamaño medio).
- Grupo D: cromosomas 13-15 (acrocéntricos).
- Grupo E: cromosoma 16 (metacéntrico), 17 y 18 (submetacéntricos pequeños).
- Grupo F: cromosomas 19-20 (metacéntricos muy pequeños).
- Grupo G: cromosomas 21, 22 y cromosoma Y (acrocéntricos muy pequeños).

La nomenclatura utilizada para describir un cariotipo normal o patológico se ha estandarizado en una nomenclatura aceptada internacionalmente, gracias al *International System for Human Cytogenetics Nomenclature*.

Fórmula cromosómica. Para escribir la fórmula cromosómica de un cariotipo se realizarán los siguientes pasos:

1. Se indica el número de cromosomas, seguido de una coma.
2. Se indican los cromosomas sexuales (XX en la mujer y XY en el hombre), seguidos de una coma en aquellos casos que se haya encontrado una alteración.
3. Por orden ascendente, se indican los cromosomas implicados en las alteraciones:
 - En caso de estar implicado un cromosoma sexual, este se señala primero.
 - Si un mismo cromosoma está implicado en alteraciones numéricas y estructurales, primero se indica la alteración numérica.
 - Si un mismo cromosoma está implicado en diferentes alteraciones estructurales, se señala primero la alteración cuya primera letra de la abreviatura esté alfabéticamente primero.
 - Cada alteración se separa de la siguiente por una coma y sin espacios.
 - Se indica el número de metafases analizadas entre corchetes cuadrados.
4. Si existen dos clones, se separan por una barra espaciadora y se indica el número de metafases analizadas en cada caso.

A continuación, se ofrecen algunos ejemplos:

- 46,XX[20].46,XY[15].
- 47,XX,+8,t(8;14)(q24;q32)[20].
- 46,XY,del(8)(p11),t(8;14)(q24;q32)[16]/46,XY[4].

Alteraciones constitucionales. Si un individuo presenta una alteración cromosómica constitucional detectada en el estudio del cariotipo de células tumorales, esta se debe indicar con la letra c.

Se propone el siguiente ejemplo:

- 48,XX,+8,+21c

En el ejemplo propuesto, el individuo presenta la alteración constitucional +21, y el clon presenta la ganancia del cromosoma 8.

Alteraciones en las que estén implicados dos o más cromosomas. En aquellas alteraciones en las que estén implicados dos o más cromosomas, primero se indica el cromosoma de número más bajo o, en caso de estar implicado un cromosoma sexual, este se señala primero y, después, el segundo cromosoma, separados por punto y coma y entre paréntesis. Posteriormente, se indican los puntos de rotura de cada uno de los cromosomas, entre paréntesis y también separados por punto y coma. En el caso de translocaciones complejas, con más de dos cromosomas implicados, primero se señala el cromosoma de número más bajo o el cromosoma sexual. El cromosoma que se indica a continuación es el que recibe un segmento del primer cromosoma, y al final se añade el cromosoma que da el material al primer cromosoma.

Se ofrecen algunos ejemplos:

- 46,XX,t(1;2)(p11;q21).
- 46,XY,t(X;1)(q27;q22).
- 46,XY,t(2;9;22)(p23q12;q34;q11).

Cromosoma derivativo (der). Cromosoma que resulta de una translocación en la que no existe un intercambio recíproco de material.

Se propone el siguiente ejemplo:

- 46,XY,der(14)t(11;14)(q13;q32).

En el ejemplo, se observan dos cromosomas 11 normales, un cromosoma 14 normal y un cromosoma 14 con material adicional procedente del cromosoma 11.

Inversiones (inv). Se indican los puntos de rotura implicados, pero sin separar por punto y coma. En caso de estar implicados los dos brazos del cromosoma, primero se indican los puntos de rotura del brazo corto. Un ejemplo: 46,XY,inv(16)(p13q22).

Material adicional (add). Esta abreviatura se utiliza cuando no se conoce el origen del material adicional. Se debe indicar el cromosoma que ha recibido dicho material y la banda cromosómica afectada.

Por ejemplo:

- 46,XY,add(14)(q32).

Todos los cromosomas son normales, excepto un cromosoma 14 que presenta material adicional en la banda q32, y no es posible distinguir de qué cromosoma proviene.

Cromosomas en anillo (r de ring) y cromosomas marcadores (mar). Estos se indican al final de la fórmula: primero, los cromosomas en anillo; después, los cromosomas marcadores. En los cromosomas en anillo, si se puede identificar el cromosoma a partir del que se originan, este se indica entre paréntesis.

Por ejemplo:

- 48,XX,+r(7),+mar

Clon. Al final de la fórmula se debe indicar entre corchetes ([]) el número de metafases analizadas, y el número de metafases que corresponden a cada clon. En caso de existir una evolución clonal, se indican los clones por orden de menor a mayor complejidad, separados por una barra (/). En caso de existir clones no relacionados, se señalan de acuerdo con el tamaño de los clones, el de mayor tamaño primero; en caso de existir un clon normal, este se indica el último.

Tema 5: Citogenética en el diagnóstico hematológico

Se proponen los siguientes ejemplos:

- 46,XX,t(8;21)(q22;q22)[3]/45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)[8].
- 46,XX,inv(2)(p11q12)[10]/45,XX,-7[7]/46,XX[15].

UTILIDAD DE LA CITOGÉNÉTICA EN EL ESTUDIO DE LAS HEMOPATÍAS MALIGNAS

Los análisis citogenéticos, que incluyen tanto el análisis mediante citogenética convencional como mediante técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH), han ido adquiriendo mayor importancia en el estudio de las hemopatías malignas. Actualmente, el estudio del cariotipo es esencial para el manejo clínico de los pacientes con estas neoplasias, tanto en el momento del diagnóstico como en la progresión y seguimiento de la enfermedad. Además, ha permitido identificar subgrupos clínicos asociados a cambios cromosómicos específicos.

Es importante subrayar que la interpretación de los resultados citogenéticos se debe realizar teniendo en cuenta tanto la historia clínica del paciente como el resto de los hallazgos de laboratorio. Por ello, es necesaria una estrecha colaboración entre los citogenetistas, los hematólogos y los oncólogos, que permitirá interpretar el significado y el valor del cambio cromosómico hallado en un paciente determinado.

Asimismo, es importante tener en cuenta el tipo de material que debe utilizarse para la realización de un estudio citogenético, que necesariamente corresponderá a las células implicadas en la enfermedad. Así, en el caso de las leucemias, los síndromes mielodisplásicos (SMD), el mieloma múltiple y las neoplasias mieloproliferativas, la valoración se debe realizar en la médula ósea; en los linfomas, hay que analizar los ganglios linfáticos o el tejido con mayor infiltración tumoral; en la leucemia linfática crónica y en algunas otras enfermedades, el estudio del cariotipo puede efectuarse en la sangre periférica, al hallarse en ella una gran proporción de células leucémicas. No obstante, a pesar de la invasión periférica, tanto para la leucemia mieloide crónica (LMC) como para los SMD y las leucemias agudas, se requiere el estudio de la médula ósea para obtener la debida información citogenética. En aquellos casos en los que debe descartarse que la alteración cromosómica hallada en la médula ósea sea constitucional, se requerirá asimismo un estudio de sangre periférica estimulada con fitohemaglutinina, estimulante específico de los linfocitos T, que no están implicados en este tipo de hemopatías.



- El tejido de elección para la realización del estudio citogenético de las patologías mieloides, el mieloma múltiple y la leucemia linfoblástica aguda es la médula ósea.
- El tejido de elección para la realización del estudio citogenético de los linfomas es el ganglio.

Por lo demás, los resultados citogenéticos, además de ser importantes para la precisa caracterización de las leucemias, también aportan información de valor pronóstico. Así, por ejemplo, existen alteraciones que implican un pronóstico favorable: t(8;21)(q22;q22) en la leucemia mieloide aguda

(LMA) o la inv(16)(p13q22) en la LMA con eosinofilia medular; mientras, la monosomía del cromosoma 7 (-7) o la detección de cariotipos complejos (con tres o más alteraciones cromosómicas) se relacionan con un pronóstico desfavorable. En estos casos concretos y en otros, son los cambios cromosómicos los que por sí solos tienen valor pronóstico, como se describirá a continuación.

Por otro lado, la caracterización y el mapeo de los genes localizados en los puntos de rotura implicados en alteraciones cromosómicas están permitiendo conocer el mecanismo por el cual se origina una neoplasia.

Los avances en el campo de la genética molecular constituyen un complemento importante para los citogenetistas, ya que enriquecen la información que aporta el estudio citogenético.

A continuación, se detallan los cambios cromosómicos que tienen un valor pronóstico, por orden de importancia:

- Cambio cromosómico primario. Se acepta que es el que está relacionado con el proceso de transformación maligna, y está estrechamente asociado a mecanismos moleculares, los cuales serían los responsables de la neoplasia.
- Cambio cromosómico secundario. Cuando ocurren cambios de este tipo, la enfermedad sigue un curso más agresivo, y se hace más resistente a la terapia, por lo que es más difícil obtener una remisión completa o de larga duración. Cuando existen alteraciones secundarias, el valor pronóstico parece estar relacionado con el número de anomalías.
- Presencia o ausencia de células citogenéticamente normales en la médula ósea. Los pacientes que solo presentan células con un cariotipo anormal tienen un peor pronóstico que los que tienen células normales.
- Presencia de dobles diminutos (*double minutes*, *dmins*) o de regiones de tinción uniforme (*homogeneously staining regions*). La presencia en las células leucémicas de dobles diminutos o de regiones de tinción uniforme se asocia a un mal pronóstico, ya que están relacionados con una amplificación génica, y esta confiere una mayor resistencia a la terapia.
- Cambios cromosómicos numéricos (sin anomalías estructurales). Algunas leucemias (particularmente la leucemia linfoblástica aguda) están relacionadas con una alteración cromosómica numérica. Cuando estas anomalías representan el único cambio cromosómico, probablemente tienen el mismo valor pronóstico que los cambios primarios, tales como las translocaciones, deleciones, inserciones o inversiones.

ALTERACIONES CITOGÉNÉTICAS EN DIVERSAS HEMOPATÍAS MALIGNAS

En este apartado, se establecerá una relación resumida de las principales alteraciones citogenéticas observadas en distintas neoplasias hematológicas.

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple es una enfermedad de células plasmáticas asociada a la expresión de la proteína M (inmunoglo-

Tema 5: Citogenética en el diagnóstico hematológico

bulina) en suero y/u orina. Es una enfermedad heterogénea a nivel clínico; puede ser asintomática, pero también puede presentar formas agresivas debidas a la deposición de cadenas anormales de inmunoglobulina en diferentes tejidos.

La muestra indicada para el estudio es la médula ósea. El estudio de citogenética convencional es opcional (siempre y cuando la infiltración de células plasmáticas sea superior al 20 %); en tal caso, se realiza un cultivo de 24 horas sin mitógenos. El estudio de FISH es obligatorio y se lleva a cabo a partir de células plasmáticas seleccionadas mediante separador celular (*sorter*) o por bolas magnéticas. Las regiones que se han de estudiar son las siguientes: 13q14, *IGH* (14q32) y *TP53* (17p13). En una segunda fase, en caso de observar el gen *IGH* reordenado, se estudian *BCL1/IGH* o t(11;14), *FGFR3/IGH* o t(4;14), *MAF/IGH* o t(14;16).

El 10-25 % de los estudios citogenéticos son sin crecimiento, el 40-50 % de los casos presentan un cariotipo normal y el 30-40 % presentan cariotipo alterado. Estos casos se asocian a un curso clínico más agresivo (Tabla 1.5-1).

Leucemia linfática crónica

La leucemia linfática crónica se caracteriza por la acumulación de linfocitos B maduros de fenotipo anómalo en la sangre periférica, la médula ósea y otros tejidos linfáticos.

La muestra indicada para hacer el estudio es la sangre periférica (debido a la gran proporción de células leucémicas presentes), y la técnica estándar es el FISH. Esto es debido a que los linfocitos B leucémicos responden poco a los mitógenos usados habitualmente en citogenética. Aun así, la utilización de distintas sustancias estimulantes de la división (fitohe-maglutinina, acetato de tetraforbolester) y, sobre todo, de nuevos mitógenos (como el ligando CD40 o la combinación de CpGe interleucina-2) han permitido aumentar la tasa de detección de alteraciones citogenéticas.

La citogenética convencional ha permitido detectar alteraciones en alrededor del 30-50 % de los casos, mientras que esta proporción puede llegar a ser del 80 % si se aplican técnicas de FISH (Tabla 1.5-2). Contrariamente a lo que pasa en otras neoplasias de células B, la leucemia linfática crónica no se caracteriza por la presencia de ninguna translocación específica.

Linfomas no hodgkinianos

Los linfomas son neoplasias malignas debidas a la proliferación clonal de células B, T o NK (*natural killer*) en alguno de los estadios del proceso de diferenciación celular. Aproximadamente un 95 % de los linfomas son de origen B; y el 5 % restante, de origen T/NK. Teniendo en cuenta que en el cuerpo humano existe una proporción similar de linfocitos B y T, la diferencia en la frecuencia de sus neoplasias solo se puede explicar en función de los factores específicos que influyen en la patogénesis de los linfomas de células B.

El material de estudio de los linfomas no hodgkinianos es la muestra de ganglio. Una vez ha llegado la muestra al laboratorio, se deben hacer improntas y determinar si predominan células maduras o inmaduras. En el caso de predominio de células inmaduras, se recomienda un cultivo corto

de 24 horas; en caso de predominar las células maduras, es preferible un cultivo largo de 72 horas con mitógenos de células B. En las enfermedades con expresión en sangre periférica, como los linfomas esplénicos de la zona marginal, el material de estudio puede ser la sangre periférica.

Tabla 1.5-1. Alteraciones citogenéticas y valor pronóstico en el mieloma múltiple

Alteraciones citogenéticas	Valor pronóstico
MM hiperdiploide (48-75 cromosomas), 57 % (trisomías de los cromosomas: 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 y 21)	Bueno
Translocaciones de <i>IGH</i> (30-40 %): t(11;14)(q13;q32), t(12;14)(p13;q32), t(6;14)(p21;q32) t(4;14)(p15;q32), t(14;16)(q32;q23), t(14;20)(q32;q11)	Bueno Desfavorable
Deleciones de 1p (1p22 y 1p32)	Desfavorable
Deleciones de 17p (gen <i>TP53</i>)	Desfavorable
Ganancia de 1q	Desfavorable

MM: mieloma múltiple.

Tabla 1.5-2. Alteraciones cromosómicas en leucemia linfática crónica (por citogenética convencional y FISH)

Alteraciones citogenéticas	Valor pronóstico
Deleciones en 13q: • del(13)(q14) (> 50 %) • del(13)(q14) bialélicas (> 30 %)	• Pronóstico favorable • Impacto clínico controvertido
+12 (10-20 %)	Generalmente de pronóstico intermedio, aunque se asocia a características clínicas heterogéneas
del(11)(q13q23) [5-20 %] del(17)(p13) [3-8 %; hasta en el 30 % de LLC refractaria a quimioterapia]	Pronóstico desfavorable, progresión de la enfermedad y corta supervivencia
Deleciones en 6q (3-8 %)	
Translocaciones con el gen <i>IGH</i> (4-9 %): • t(14;19)(q32;q13) [<i>IGH-BCL3</i>] • t(14;18)(q32;q21) [<i>IGH-BCL2</i>]	• Pronóstico desfavorable
Translocaciones que afecten 13q14 (10 % de las del(13q) detectadas por FISH)	
Otras consideraciones: • Cariotipo normal • Cariotipo complejo (≥ 3 alteraciones) • Ratio metafases normales/anormales	• Pronóstico intermedio • Pronóstico desfavorable

FISH: técnicas de hibridación *in situ* fluorescente; LLC: leucemia linfática crónica.

Tema 5: Citogenética en el diagnóstico hematológico

Las translocaciones que implican la activación anómala de protooncogenes por yuxtaposición con secuencias reguladoras del gen de las inmunoglobulinas juegan un papel importante en la linfomagénesis, y se asocian a determinados tipos de linfomas (Tabla 1.5-3). Las alteraciones cromosómicas secundarias adicionales a las translocaciones cromosómicas confieren mayor agresividad al tumor, son un indicador de inestabilidad genética y son las responsables de la progresión del linfoma.

A continuación, se describirán las alteraciones cromosómicas de los principales tipos de linfomas.

Linfoma folicular

El linfoma folicular se caracteriza citogenéticamente por la presencia de la translocación t(14;18)(q32;q21) en el 80-90 % de los casos (Fig. 1.5-1). Esta translocación se asocia a una disregulación del gen *BCL2*, como consecuencia de la yuxtaposición de una de las regiones JH de las inmunoglobulinas (*IGH*) en 14q32 con una región no codificadora del gen *BCL2* en 18q21. Alteraciones en 3q27 y/o reordenamientos en *BCL6* se observan en 5-15 % de los casos.

En el 90 % de los casos con linfoma folicular y t(14;18)(q32;q21), se detectan otras alteraciones: pérdida de 1p, 6q, 10q y 17p; y trisomía parcial de los cromosomas 1, 6p, 8, 12q, X y 18q. Deleciones en los cromosomas 6q y 17p se asocian a formas clínicas más agresivas. La transformación histológica del linfoma folicular a linfoma difuso de célula grande se asocia con amplificaciones en 1p, 6p, 8q y 12q; así como con la translocación t(1;22)(q22;q11), deleciones

homocigotas de 9p21 (genes *P16* y *P15*) y mutaciones de *TP53* y *BCL2* (Tabla 1.5-3).

Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt se caracteriza citogenéticamente por la presencia de la translocación t(8;14)(q24;q32) en el 80 % de los casos (Fig. 1.5-2). Otras dos alteraciones variantes, la translocación t(8;22)(q24;q11) y t(2;8)(p11;q24), se identifican en el 15 % y en el 5 % de los casos, respectivamente. Esta translocación se asocia a una disregulación del gen *MYC* (8q24), como consecuencia de la fusión de este oncogén con el gen *IGH* en 14q32, o con los genes de las cadenas ligeras

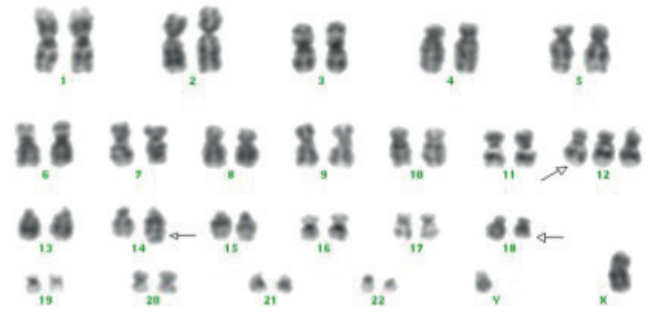


Figura 1.5-1. Cariotipo de un paciente afecto de un linfoma folicular con la 47,XY,+12,t(14;18)[q32;q21]/*BCL2/IGH* característica y una trisomía 12 acompañante.

Tabla 1.5-3. Alteraciones citogenéticas/genéticas más frecuentes en los linfomas no hodgkinianos

Enfermedad	Alteración citogenética	Genes	Pronóstico
Folicular	t(14;18)(q32;q21) t(2;18)(p12;q21) t(18;22)(q21;q11) t(3q27)	<i>IGK/BCL2</i> <i>IGH/BCL2 IGL/BCL2</i> <i>BCL6</i>	Bueno
Manto	t(11;14)(q13;q32) t(12;14)(p13;q32)	<i>IGH/BCL1 CND1</i> <i>IGH/CCND2</i>	Malo
Burkitt	t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p12;q24) t(8;22)(q24;q11)	<i>IGH/c-MYC</i> <i>IgK/c-MYC</i> <i>IGL/c-MYC</i>	Malo
Difuso de célula grande	t(14;18)(q32;q21) t(3;14)(q27;q32) t(3;V)(q27;V)	<i>IGH/BCL2 IGH/BCL6</i> <i>BCL6</i>	Malo
MALT	t(11;18)(q21;q21) t(14;18)(q32;q21) t(1;14)(p22;q32) t(3;14)(p14.1;q32) +18/18q+	<i>API2/MALIGH/MALIGH/BCL10 FOXP1/IGH</i> ?	Bueno
LEZM	del(7)(q32) +3/+3q t(2;7)(p12;q21) del(17p) t(14q32)	<i>ST7</i> ? <i>IGK/CDK6</i> <i>TP53</i> <i>IGH</i>	Bueno Malo

MALT: mucosa associated lymphoid tissue; LEZM: linfoma esplénico de la zona marginal.

Tema 5: Citogenética en el diagnóstico hematológico

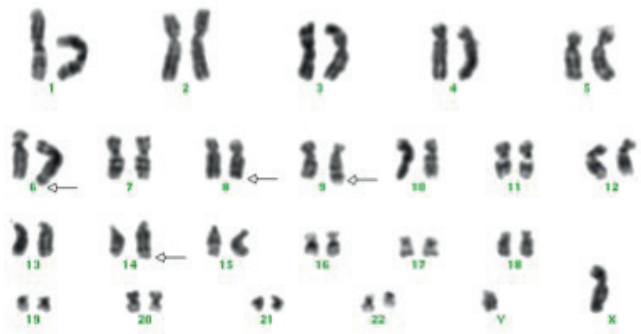


Figura 1.5-2. Cariotipo de un paciente afecto de un linfoma de Burkitt con la $t(8;14)(q24;q32)/MYC/IGH$ y alteraciones adicionales.

kappa (*IGK*) en 22q11 o lambda (*IGL*) en 2p11. El linfoma de Burkitt suele presentar otras alteraciones citogenéticas secundarias, como la duplicación de 1q, del(13q), trisomía 7 y trisomía 12. La inactivación de *TP53* por delección o mutación se detecta en un 30-60 % de los linfomas de Burkitt, y se asocia con la progresión tumoral (v. [Tabla 1.5-3](#)).

Linfoma del manto

El linfoma del manto se caracteriza citogenéticamente por la translocación $t(11;14)(q13;q32)$, que se observa en el 70 % de los casos mediante citogenética convencional, y en más del 95 % de los casos mediante FISH ([Fig. 1.5-3](#)). Esta translocación es la causante de un aumento de la expresión de la ciclina D1 (más del 95 % de los casos), como consecuencia de la disregulación por su yuxtaposición con el gen *IGH* en 14q32. Además de la translocación, también presentan estructurales y numéricas como las siguientes: del(1p), der(3q), +3q del(6q), del(9p), del(11q), trisomía 12, del(13q) y del(17p). Clones tetraploides se acostumbra a observar en variantes pleomórficas y blastoides; dichos cambios se relacionan con un curso más agresivo de la enfermedad.

Linfoma esplénico de la zona marginal

Los linfomas de la zona marginal son un grupo de neoplasias de células B maduras con características clínicas, biológicas y genéticas propias. Los linfomas de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) extranodales presentan alteraciones genéticas en cerca del 60 % de los casos. La alteración estructural más frecuente (30 %) es la translocación $t(11;18)(q21;q21)$ con la formación del gen de fusión *API2/MAL* ([Fig. 1.5-4](#)). La expresión de este gen de fusión conduce a un incremento en la inhibición de la apoptosis.

Otra alteración menos frecuente es la translocación $t(1;14)(p22;q32)$ con disregulación del gen *BCL10*, que también está implicado en el control de la apoptosis. La presencia concomitante de estas dos translocaciones se detecta en linfomas MALT avanzados Bcl10. Bcl10 is a cellular homolog of the equine herpesvirus-2 E10 gene: both contain an amino-terminal caspase recruitment domain (CARD. Recientemente, también se ha descrito la $t(3;14)(p14;q32)$, que implica a los genes *FOXP1* e *IGH*. Esta translocación se ha detectado en un 10 % de los linfomas MALT extranodales, pero hasta el

momento no se ha descrito en los otros tipos de linfomas de la zona marginal. Las alteraciones genéticas más frecuentes del linfoma esplénico de la zona marginal son la trisomía 3 y las alteraciones estructurales del cromosoma 7q, aunque no son exclusivas de esta entidad ([Fig. 1.5-5](#)). Se ha descrito que la ausencia de mutaciones de los genes *IGVH* junto a delecciones en 7q31-32 confieren un pronóstico clínico adverso en esta enfermedad. Sin embargo, un estudio sobre 330 pacientes observa que tanto la delección de 7q como las mutaciones de *IGHV* no tienen valor pronóstico, mientras que las delecciones de 17p o *TP53* confieren un mal pronóstico.

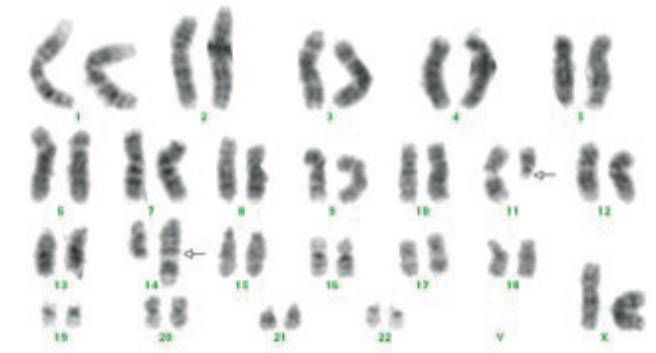


Figura 1.5-3. Cariotipo de un paciente afecto de un linfoma del manto con $46,XX,t(11;14)(q13;q32)/BCL1/IGH$.

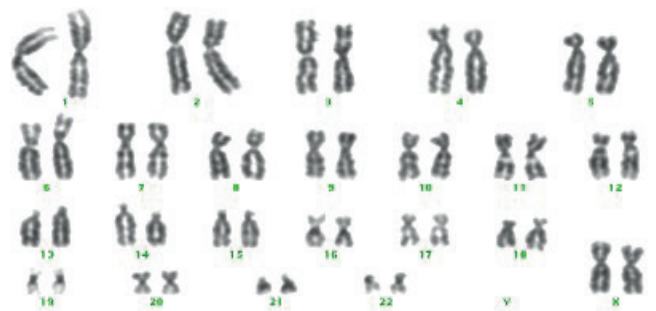


Figura 1.5-4. Cariotipo de un paciente afecto de un linfoma marginal extranodal MALT gástrico con una $46,XX,t(11;18)(q21;q21)/API2/MAL11$.

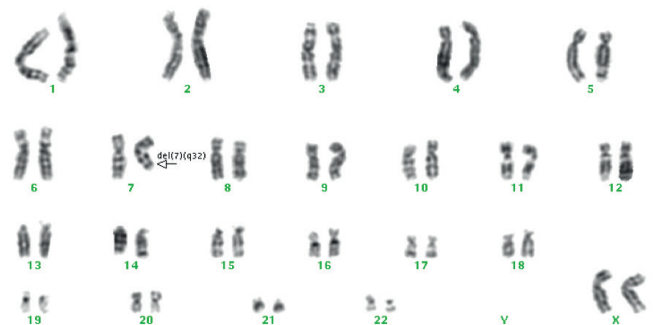


Figura 1.5-5. Cariotipo de un paciente afecto de linfoma de la zona marginal esplénico con delección de la banda $46,XX,del(7)(q32)$.

Leucemia aguda linfoblástica

La leucemia aguda linfoblástica es una neoplasia de células precursoras (linfoblastos) de linaje B o T con implicación de la médula ósea y la sangre periférica.

La muestra indicada para el estudio es la médula ósea. También se puede realizar a partir de sangre periférica, aunque el rendimiento es inferior. El estudio de citogenética convencional es obligatorio en el momento del diagnóstico. El cultivo es de 24 horas sin mitógenos. El estudio de FISH es recomendable con las sondas *BCR/ABL* y *MLL*.

En la población infantil, las características citogenéticas son diferentes que en la adulta. La **tabla 1.5-4** muestra las alteraciones citogenéticas más frecuentes en la leucemia aguda linfoblástica de precusores B del adulto. Alrededor del 75 % de los casos presentan alteraciones citogenéticas, muchas de ellas recurrentes. El 20 % de los casos presentan un cariotipo normal, y el 10 % no presentan crecimiento, por lo que el resultado no es informativo.

Neoplasias mieloproliferativas

Leucemia mieloide crónica

La LMC es una neoplasia caracterizada por presentar leucocitosis neutrofilica, que se origina de una célula madre pluripotente anormal y que se asocia consistentemente con el reordenamiento *BCR-ABL*. La LMC suele presentarse en fase crónica y puede ir seguida de una fase acelerada y/o crisis blástica.

El estudio citogenético se realiza en médula ósea en un cultivo sin estimular de 24-48 horas.

La presencia del reordenamiento *BCR-ABL* es indispensable para el diagnóstico de la LMC. En el 95 % de los casos,

es consecuencia de la translocación $t(9;22)(q34;q11.2)$, que da lugar al cromosoma Ph^1 [$der(22)t(9;22)(q34;q11.2)$] (**v. Fig. 1.5-6 y Tabla 1.5-5**). En aquellos casos en que se sospeche de una LMC, pero en los que el estudio citogenético no revele la presencia del cromosoma Ph^1 , se deberían aplicar técnicas moleculares (FISH o PCR) para comprobar si existe un reordenamiento de la región BCR del cromosoma 22 no detectable por citogenética.

Neoplasias mieloproliferativas Ph^1 negativas

Las neoplasias mieloproliferativas Ph negativas más comunes son la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria. Todas ellas presentan una proliferación aumentada en alguno de los linajes mieloides. Además, se caracterizan por presentar la mutación V617F del gen *JAK2*, en más del 95 % de los casos con policitemia vera y el 50 % de trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria.

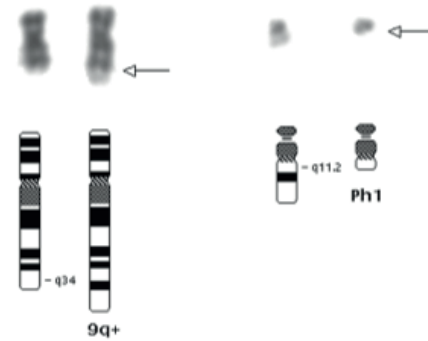


Figura 1.5-6. Cariotipo parcial e ideogramas de la $t(9;22)(q34;q11.2)$.

Tabla 1.5-4. Alteraciones citogenéticas más frecuentes en la leucemia aguda linfoblástica

Alteraciones citogenéticas	Valor pronóstico
$t(12;21)(p13;q22)$ (1-2 %)	Muy bueno
$t(1;19)(q23;p13)/der(19)t(1;19)(q23;p13)$ (3-6 %)	Intermedio/desfavorable
$t(4;11)(q21;q23)$ (5-8 %)	Desfavorable
$t(11;19)(q23;p13.3)$ (< 1 %)	Intermedio
$t(9;22)(q34;q11.2)$ (25 %)	Desfavorable (posibilidad de tratamiento con Imatinib)
$t(17;19)(q22;p13)$ (< 1 %)	Muy desfavorable
Translocaciones <i>IGH-CEBP</i> (1-2 %)	Desconocido
Otras translocaciones de <i>IGH</i> (8 %)	Desfavorable
$t(X;14)(p22;q32)/t(Y;14)(p11;q32)$ (2-3 %)	Desfavorable
$del(X)(p22.33p22.33)/del(Y)(p11.32p11.32)$ (1-2 %)	Desfavorable
Casi haploide (< 30 cromosomas) (1-2 %)	Muy desfavorable
Baja hipodiploidía/casi triploidía (30-39/60-78 cromosomas) (5 %)	Muy desfavorable
Alta hiperdiploidía (51-65/67 cromosomas) (10 %)	Muy bueno
Amplificación intracromosómica del cromosoma 21 [$21q22.11-21q22.12$] (3 %)	Muy desfavorable
Cariotipo complejo (cinco o más alteraciones cromosómicas no relacionadas, en ausencia de alguna alteración ya establecida) (8-10 %)	Muy desfavorable

Tabla 1.5-5. Alteraciones cromosómicas en LMC

Alteraciones citogenéticas	Valor pronóstico
t(9;22)[q34;q11.2] [95 %]	
Alteraciones acompañantes más frecuentes: <ul style="list-style-type: none"> • +8 • +19 • i(17q) • cromosoma Ph¹ extra Alteraciones menos frecuentes: -7, -17, -Y, +17, +21, t(3;21)[q26;q22]	Presentes en un 10 % de LMC en FC y hasta en el 80 % de LMC en FA o CB. La adquisición de estas alteraciones durante el transcurso de la enfermedad marca una peor evolución

CB: crisis blástica; FA: fase acelerada; FC: fase crónica; LMC: leucemia mieloide crónica.

El estudio citogenético se realiza en la médula ósea en un cultivo sin estimular de 24-48 horas.

Estas entidades presentan características citogenéticas heterogéneas que pueden solaparse con otras entidades mieloides en algunos casos (Tabla 1.5-6). La policitemia vera presenta alteraciones citogenéticas en un 20 % de los pacientes, la trombocitemia esencial en un 5-10 % y la mielofibrosis primaria en el 30%; algunas de ellas son bastante específicas de la entidad.

Síndromes mielodisplásicos

Los SMD son un grupo heterogéneo de desórdenes clonales que predominan en edades avanzadas. Este conjunto de síndromes se caracteriza por una hematopoyesis ineficaz, citopenias en sangre periférica y riesgo elevado de progresión a LMA. Alrededor de un 50 % de los pacientes con SMD *de novo* presentan un cariotipo alterado. Este porcentaje se eleva hasta el 80 % en los pacientes con SMD secundario (debidos a quimioterapias o radioterapias previas). Estos pacientes,

Tabla 1.5-6. Alteraciones cromosómicas en neoplasias mieloproliferativas

Alteraciones citogenéticas	Valor pronóstico
Policitemia vera: +8, +9, del(20q), del(13q), del(9p)	La presencia de alteraciones citogenéticas al diagnóstico no se asocia a un peor pronóstico, pero la adquisición de alteraciones durante el curso de la enfermedad puede ser indicadora de una transformación leucémica
Trombocitemia esencial: +8, anomalías del 9q, del(20q)	
Mielofibrosis primaria: Altamente sugestivas de MFP: <ul style="list-style-type: none"> • del(13q)[q12-22] • der(6)t(1;6)[q21-23;p21.3] Otras alteraciones: del(20q), trisomía parcial +1q, +8, +9	

MFP: mielofibrosis primaria.

generalmente, presentan factores pronósticos adversos y se engloban actualmente dentro de los *therapy related myeloid neoplasms*.

El estudio citogenético se realizará en muestras de médula ósea previamente cultivadas durante 24 horas sin estimulante.

Las alteraciones citogenéticas únicas más comunes en los SMD son la delección 5q (15 %), la monosomía 7 o la delección de 7q (10 %), la trisomía 8 (8 %), la delección 20q (5 %) y la pérdida del cromosoma Y (2 %). Los cariotipos complejos (tres o más alteraciones) se observan en un 15 % de los pacientes con SMD y cariotipo alterado. Debido a la alta heterogeneidad que presentan los SMD, sistemas de puntuación como el *International Prognostic Scoring System-Revised* han permitido determinar el valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas. Las distintas alteraciones descritas por el *International Prognostic Scoring System-Revised* se describen de manera detallada en la tabla 1.5-7.

Tabla 1.5-7. Alteraciones citogenéticas y su valor pronóstico descritas por el *International Prognostic Scoring System-Revised*

Grupo pronóstico					
Muy bueno	Bueno	Intermedio	Malo	Muy malo	
Única: del(11q) -Y	Normal única: del(5q) del(12p) del(20q)	Única del(7q) +8 i(17q) +19 Clones independientes Otras dobles	Única inv(3)/t(3q) del(3q) -7 Complejo con 3 alteraciones Doble con -7 o del(7q)	Complejo de > 3 alteraciones	
60,8 0,5 [0,3-0,7]	48,6 1,0 [0,9-1,1]	26,0 1,6 [1,4-1,8]	15,8 2,6 [2,1-3,2]	5,9 4,2 [3,4-5,2]	SG ^a Hazard Ratio
NP	NP	78,0 2,2 [1,8-2,7]	21,0 3,4 [2,5-4,6]	8,2 4,9 [3,6-6,7]	LMA* Hazard Ratio

^a SG y riesgo de progresión a LMA, expresado en mediana de meses; LMA: leucemia mieloide aguda; NP: no alcanzan progresión; SG: supervivencia global.

Tema 5: Citogenética en el diagnóstico hematológico

Además, los pacientes con citopenias refractarias con sospecha de SMD, pero que no presentan características morfológicas de SMD, se consideran SMD si presentan las alteraciones citogenéticas detalladas en la **tabla 1.5-8**.

Leucemia mieloide aguda

La LMA es la proliferación neoplásica de células inmaduras de estirpe mieloide que se produce por una alteración en la regulación del crecimiento y la diferenciación de las células hematopoyéticas. Esta alteración provoca la acumulación de precursores inmaduros mieloides con capacidad de replicación, pero que han perdido su capacidad de diferenciación hacia células hijas.

La metodología de estudio citogenético es un cultivo de 24 horas sin estimular de muestras de aspirado de médula ósea.

Las alteraciones citogenéticas se detectan entre el 40-50 % de los pacientes con LMA *de novo*, y constituyen el factor pronóstico más importante. A continuación, en las **tablas 1.5-9, 1.5-10 y 1.5-11**, se describen las principales alteraciones citogenéticas y su pronóstico.

Además de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2008, las mutaciones en la LMA también fueron clasificadas anteriormente según los criterios establecidos por el grupo cooperativo FAB (M1-M7), con unas características citológicas, inmunológicas o clínicas que muestran además un comportamiento pronóstico significativamente diferente, así como una asociación directa con alteraciones citogenéticas (**v. Tabla 1.5-12**).

Tabla 1.5-8. Alteraciones citogenéticas características de los SMD

Alteración cromosómica		
Número de copias	-5 o 5q-	12p- o t(12p)
	-7 o 7q-	-13 o 13q-
	9q-	i(17q) o t(17p)
	11q-	idic(X)(q13)
Translocaciones	t(11;16)(q23;p13.3)	t(2;11)(p21;q23)
	inv(3)(q21q26.2)	t(3;21)(q26.2;q22.1)
	t(1;3)(p36.3;q21.2)	t(6;9)(p23;q34)

Tabla 1.5-9. Alteraciones citogenéticas recurrentes en LMA

	Pronóstico
LMA t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> • 5 % de los casos con LMA y 10 % de casos LMA-M2 • Figura 1.5-7	Favorable incluso con alteraciones citogenéticas acompañantes
LMA inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>	
LPA t(15;17)(q22;q12); <i>PML-RARA</i> • Figura 1.5-8	
LMA t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i>	Favorable
LMA t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i>	Desfavorable
LMA inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Desfavorable • Enfermedad agresiva con una corta SG
LMA t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKL1</i>	Desfavorable

LPA: leucemia promielocítica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; SG: supervivencia global.



Figura 1.5-7. Cariotipo de un paciente con una translocación 46,XY,t(8;21)(q22;q22).

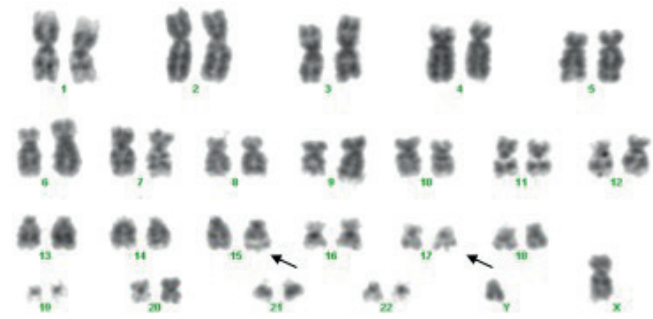


Figura 1.5-8. Cariotipo de un paciente con una translocación 46,XY,t(15;17)(q22;q21).

Tabla 1.5-10. Alteraciones citogenéticas en LMA con cambios displásicos

LMA con cambios displásicos, alteraciones que permiten diagnosticar LMA con < 20 % blastos con características mielodisplásicas	
	Pronóstico
<p>Alteraciones desequilibradas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • -5 o del(5q) • -7 o del(7q) • i(17q)/t(17p) • -13/del(13q) • del(11q) • del(12p)/t(12p) • del(9q) • idic(X)(q13) <p>Alteraciones equilibradas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • t(1;3)(p36.3;q21.2) • t(5;12)(q33;p12) • t(5;7)(q33;q11.2) • t(5;17)(q33;p13) • t(5;10)(q33;q21) • t(3;5)(q25;q34) • inv(3)(q21q26) 	<p>Normalmente, esta entidad presenta un mal pronóstico y una baja ratio de remisión completa</p>
LMA relacionada con el tratamiento	
<p>Alteraciones desequilibradas (70 %):</p> <ul style="list-style-type: none"> • -5 o del(5q) • -7 o del(7q) <p>Alteraciones acompañantes en un cariotipo complejo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • del(13q) • del(20q) • del(11q) • del(3p) • -17 • -18 • -21 • +8 <p>Alteraciones equilibradas (20-30 %):</p> <ul style="list-style-type: none"> • t(9;11)(p22;q23) • t(11;19)(q23;p13) • 21q22: • t(8;21)(q22;q22) • t(3;21)(q26.2;q22.1) • t(15;17)(q22;q12) • inv(16)(p13.1q22) 	<p>Generalmente desfavorable.</p> <p>Estrechamente relacionado con las alteraciones cromosómicas:</p> <p>Alteraciones en los cromosomas 5 y/o 7 y un cariotipo complejo presentan un pronóstico particularmente desfavorable</p> <p>Translocaciones equilibradas: normalmente presentan un mejor pronóstico, menos t(15;17)(q22;q21), inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)</p>

LMA: leucemia mieloide aguda.

Tabla 1.5-11. Alteraciones citogenéticas en LMA y su valor pronóstico

LMA mínimamente diferenciada	
	Pronóstico
Alteraciones desequilibradas (70 %): • -5 o del(5q) • -7 o del(7q) • +8 • del(11q)	No se ha determinado ninguna asociación con alteraciones cromosómicas recurrentes
LMA sin maduración	
LMA con maduración	
LMA mielomonocítica	
LMA monocítica	
LMA eritroide	
Cariotipos complejos con alteraciones como -5/del(5q), -7/del(7q) y +8	
LMA megacariocítica	
No hay alteraciones cromosómicas directamente asociadas, pero cariotipos complejos típicos de SMD, la inv(3)(q21q26.2) y t(3;3)(q21q26.2)	Desfavorable y peor que el del resto de LMA
LMA basofílica	
No hay alteraciones cromosómicas directamente asociadas	
Panmielosis aguda con mielofibrosis	
Normalmente se relaciona con cariotipos complejos que incluyen alteraciones en el cromosoma 5 y/o 7 [5/del(5q), -7/del(7q)]	Desfavorable, debido a una peor respuesta a las quimioterapias

LMA: leucemia mieloide aguda; SMD: síndromes mielodisplásicos.

Tabla 1.5-12. Clasificación FAB y alteraciones citogenéticas

Clasificación de la FAB	
M1 • 5q-; 7q-/7; -17 • Ph1 • delección 3p y translocación en 3q21 o 3q26 • +21 • +8	M2 • t(8;21)(q22;q22) • 5q; 7q-/7 • del(3p)/inv(3)(q21q26) • t(6;9)(p22;q34) asociado a basofilia en médula ósea • Ph1 • +8
M3 • t(15;17)(q22;q12) • i(17)(q10)	M4 • 5q- 7q-/7 • inv(16)(p13q22) o 16q- o t con el 16q22, (alteración más común) asociado a eosinofilia en MO • t(6;9)(p22;q34) • t(?;11)(?;q23) • +8 • Ph1 • +4
M5 • t(9;11)(p22;q23) M5a • t(?;11)(?;q23) M5a • t(8;16)(p11;p13) asociado a fagocitosis • +8	M6 • 5q-; 7q-/7 • -3/t(3;?)(q21 o q26) • dup(1) • +8
M7 • del(3p)/inv(3)(q21q26) • +8 • +21 • t(1;22)	



- El estudio citogenético es obligado para el diagnóstico de las neoplasias hematológicas.
- El resultado citogenético permite diagnosticar, orientar el pronóstico y decidir el tratamiento más indicado de las neoplasias hematológicas.

★ CONCLUSIONES

- Los resultados citogenéticos son importantes porque no solo son indispensables para el diagnóstico de un neoplásico hematológico, sino también por su información, en vista del valor pronóstico, y para representar objetivos con valor terapéutico.
- Todavía hay muchas alteraciones cromosómicas que no se correlacionan con ciertas características clínicas. Por lo tanto, el estudio citogenético debe aplicarse en todos los pacientes con sospecha de malignidad hematológica. Además, un historial médico completo es esencial para determinar la correlación entre el cambio cromosómico y el curso de la enfermedad.
- Por otro lado, el desarrollo de técnicas moleculares ha introducido una nueva dimensión en el estudio y la comprensión del papel de los cambios cromosómicos en la génesis del tumor; por eso, en un futuro próximo, los citogenetistas y los genetistas moleculares deberían trabajar de manera conjunta y proporcionar más información sobre el origen y el desarrollo del cáncer. Esta colaboración es muy importante para encontrar un mayor número de regiones genómicas que puedan ser candidatas para la actividad oncogénica.

BIBLIOGRAFÍA

- Algara P, Mateo MS, Sánchez-Beato M, Mollejo M, Navas IC, Romero L et al. Analysis of the IgV(H) somatic mutations in splenic marginal zone lymphoma defines a group of unmutated cases with frequent 7q deletion and adverse clinical course. *Blood*. 2002;99(4):1299-304.
- Beà S, Ribas M, Hernández JM, Bosch F, Pinyol M, Hernández L et al. Increased number of chromosomal imbalances and high-level DNA amplifications in mantle cell lymphoma are associated with blastoid variants. *Blood*. 1999;93(12):4365-74.
- Beà S, Valdés-Mas R, Navarro A, Salaverria I, Martín-García D, Jares P et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(45):18250-5.
- Bench AJ, Nacheva EP, Champion KM, Green AR. Molecular genetics and cytogenetics of myeloproliferative disorders. *Baillieres Clin Haematol*. 1998;11(4):819-48.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982;51(2):189-99.
- Cazzola M, Della Porta MG, Travaghi E, Malcovati L. Classification and prognostic evaluation of myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol*. 2011;38(5):627-34.
- Dicker F, Schnittger S, Haferlach T, Kern W, Schoch C. Immunostimulatory oligonucleotide-induced metaphase cytogenetics detect chromosomal aberrations in 80% of CLL patients: A study of 132 CLL cases with correlation to FISH, IgVH status, and CD38 expression. *Blood*. 2006;108(9):3152-60.
- Dierlamm J, Baens M, Wlodarska I, Stefanova-Ouzounova M, Hernandez JM, Hossfeld DK et al. The apoptosis inhibitor gene API2 and a novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood*. 1999;93(11):3601-9.
- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med*. 1999;131(3):207-19.
- Freedman A. Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2014;89(4):429-36.
- García JL, Hernández JM, Gutiérrez NC, Flores T, González D, Calasanz MJ et al. Abnormalities on 1q and 7q are associated with poor outcome in sporadic Burkitt's lymphoma. A cytogenetic and comparative genomic hybridization study. *Leukemia*. 2003;17(10):2016-24.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, García-Manero G, Solé F et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
- Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood*. 2007;110(13):4385-95.
- Haferlach T, Bacher U, Kern W, Schnittger S, Haferlach C. The diagnosis of BCR/ABL-negative chronic myeloproliferative diseases (CMPD): a comprehensive approach based on morphology, cytogenetics, and molecular markers. *Ann Hematol*. 2008;87(1):1-10.
- Haralambieva E, Banham AH, Bastard C, Delsol G, Gaulard P, Ott G et al. Detection by the fluorescence in situ hybridization technique of MYC translocations in paraffin-embedded lymphoma biopsy samples. *Br J Haematol*. 2003;121(1):49-56.
- Heerema NA, Byrd JC, Dal Cin PS, Dell' Aquila ML, Koduru PRK, Aviram A et al. Stimulation of chronic lymphocytic leukemia cells with CpG oligodeoxynucleotide gives consistent karyotypic results among laboratories: a CLL Research Consortium (CRC) Study. *Cancer Genet Cytogenet*. 2010;203(2):134-40.
- Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood*. 2004;104(3):607-18.
- Melo JV, Barnes DJ. Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(6):441-53.
- Moorman AV. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Rev*. 2012;26(3):123-35.
- Olney HJ, Le Beau MM. Evaluation of recurring cytogenetic abnormalities in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2007;31(4):427-34.
- Ott G, Katzenberger T, Lohr A, Kindelberger S, Rüdiger T, Wilhelm M et al. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood*. 2002;99(10):3806-12.
- Preudhomme C, Dervite I, Wattel E, Vanrumbeke M, Flactif M, Lai JL et al. Clinical significance of p53 mutations in newly diagnosed Burkitt's lymphoma and acute lymphoblastic leukemia: a report of 48 cases. *J Clin Oncol*. 1995;13(4):812-20.
- Put N, Konings P, Rack K, Jamar M, Van Roy N, Libouton JM et al. Improved detection of chromosomal abnormalities in chronic lymphocytic leukemia by conventional cytogenetics using CpG oligonucleotide and interleukin-2 stimulation: A Belgian multicentric study. *Genes Chromosomes Cancer*. 2009;48(10):843-53.
- Pui C-H, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1535-48.
- Salido M, Baró C, Oscier D, Stamatopoulos K, Dierlamm J, Matutes E et al. Cytogenetic aberrations and their prognostic value in a series of 330 splenic marginal zone B-cell lymphomas: a multicenter study of the Splenic B-Cell Lymphoma Group. *Blood*. 2010;116(9):1479-88.
- Sawyer JR, Waldron JA, Jagannath S, Barlogie B. Cytogenetic findings in 200 patients with multiple myeloma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1995;82(1):41-9.
- Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Tuechler H et al. Coalesced multicentric analysis of 2,351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):1963-70.

Tema 5: Citogenética en el diagnóstico hematológico

- Secker-Walker LM, Prentice HG, Durrant J, Richards S, Hall E, Harrison G. Cytogenetics adds independent prognostic information in adults with acute lymphoblastic leukaemia on MRC trial UKALL XA. MRC Adult Leukaemia Working Party. *Br J Haematol.* 1997;96(3):601-10.
- Smith LM, Sanders JZ, Kaiser RJ, Hughes P, Dodd C, Connell CR et al. Fluorescence detection in automated DNA sequence analysis. *Nature.* 1986;321(6071):674-9.
- Solé F, Luño E, Sanzo C, Espinet B, Sanz GF, Cervera J et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2005;90(9):1168-78.
- Streubel B, Vinatzer U, Lamprecht A, Raderer M, Chott A. T(3;14)(p14.1;q32) involving IGH and FOXP1 is a novel recurrent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Leukemia.* 2005;19(4):652-8.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
- Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(19):1872-85.
- Vallespí T, Imbert M, Mecucci C, Preudhomme C, Fenaux P. Diagnosis, classification, and cytogenetics of myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 1998;83(3):258-75.
- Vincent Rajkumar S. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014;89(10):999-1009.
- Willis TG, Jadayel DM, Du MQ, Peng H, Perry AR, Abdul-Rauf M et al. Bcl10 is involved in t(1;14)(p22;q32) of MALT B cell lymphoma and mutated in multiple tumor types. *Cell.* 1999;96(1):35-45.