

REAPARICION DE UNA TRASLOCACION RARA IMPLICADA EN LA FORMACION DEL CROMOSOMA PHILADELPHIA (Ph¹)

Dra. VIRGINIA SOLIS*

RESUMEN

Se realizó un estudio citogenético a una mujer de 45 años de edad, con leucemia crónica mieloide en crisis blástica, y se encontró de nuevo una translocación rara, que participa en la formación del cromosoma Philadelphia (Ph¹), entre los cromosomas 10 y 22, así como aberraciones numéricas de los cromosomas 8, 9, 10, 12, 13, 17, 18, 19, 20, 21 y Ph¹.

SUMMARY

A cytogenetical research was performed in a case of chronic myelogenous leukemia in blastic crisis, affecting a 45 years old woman, and was found an uncommon translocation that is involved in the formation of the Philadelphia chromosome (Ph¹), between the chromosomes number 10 and 22, as well as numerical aberrations of the chromosomes 8, 9, 10, 12, 13, 17, 18, 19, 20, 21 and Ph¹.

INTRODUCCION

El cromosoma Philadelphia (Ph¹) fue descubierto en 1960 por Nowell y Hungerford (23), en pacientes con leucemia crónica mieloide, e identificado por Caspersson y colaboradores en 1970, como un cromosoma Nr. 22 con delección de aproximadamente la mitad de la longitud de su brazo largo, por medio del método de bandeó Q(4).

Estudios citogenéticos posteriores revelaron que el cromosoma Ph¹ se forma por medio de una translocación, entre un cromosoma Nr. 22 que sufre delección de parte de su brazo largo y ese segmento se adhiere a la región terminal del brazo largo del cromosoma Nr. 9, que aparece así con una banda adicional (28).

Esta translocación entre los cromosomas 9 y 22 es la que da origen al cromosoma Ph¹, en el 90 por ciento de los pacientes con leucemia crónica mieloide Ph¹ positivos. En el 10 por ciento restante, han sido encontradas translocaciones raras entre el cromosoma 22 con cromosomas de

otros grupos morfológicos (2, 3, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 26, 31), sin embargo el patrón clínico ha sido semejante en todos los pacientes. De esta manera la presencia del cromosoma Ph¹ parece ser más importante para el curso y las características de la enfermedad, que el lugar donde se transloca el segmento perdido por el cromosoma Nr. 22 (10, 17).

Utilizando los satélites como marcadores, para determinar la procedencia del cromosoma Nr. 22 que da origen al cromosoma Ph¹, se encontró que la población Ph¹ positiva es de origen clonal, proviniendo de un cromosoma Nr. 22 materno o paterno. Así se planteó la posibilidad de la presencia de un factor en el cromosoma heredado, que predisponga al desarrollo de leucemia crónica mieloide, al ser estimulado por algún factor exógeno (10).

Varios autores han encontrado que la fase crónica de la leucemia crónica mieloide está caracterizada por la presencia de la translocación, como única anomalía (6, 10, 27, 33), y que otras aberraciones cromosómicas diferentes son una señal de la evolución de la enfermedad hacia una fase blástica, en la cual se presenta un número anormal de cromosomas, sobre todo clones Ph¹ positivos hiperdiploides y dos cromosomas Ph¹, (25).

* Escuela de Biología e Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica.

La realización de un estudio citogenético a 10 pacientes con leucemia crónica mieloide, llevó a la detección de una translocación poco común implicada en la formación del cromosoma Ph¹, en una mujer de 45 años de edad. Este caso es el que aparece en el presente informe.

MATERIAL Y METODOS

Se tomó una muestra de sangre venosa a una paciente de 45 años, con leucemia crónica mieloide en crisis blástica. Se cultivó por 48 horas, a 37° C, utilizando un medio de cultivo completo sin fitohemaglutinina, agregando 0,5 ml de sangre a cada tubo con 10 ml de medio de cultivo. A las 47 horas de cultivo se agregó a cada tubo 0,07 ml. solución al 0,02% de colquicina y se dejó por una hora, al cabo de la cual se hizo un choque hipotónico con KCL al 0,5% por 30 minutos, a 37° C, y cuatro fijaciones sucesivas con una mezcla 3:1 de alcohol metílico absoluto: ácido acético glacial a 4° C, por 30 minutos cada una (32).

Las láminas secadas al aire fueron sometidas a un tratamiento de bandeado con solución 0,25 M de Na₂HPO₄ · 12H₂O a 63° C, por cuatro horas y teñidas con solución Giemsa al 6% preparada con 2 ml. de solución al 5% de Na₂HPO₄ · 12H₂O y 98 ml. de agua destilada (32).

Veinte metafases de buena calidad fueron fotografiadas, cariotipadas según el modelo estándar dado en la Conferencia de París 1971 (5) y analizadas.

RESULTADOS

El conteo del número de cromosomas reveló la existencia de una línea celular predominante con 46 cromosomas y líneas celulares secundarias pseudodiploides (Fig. 1).

El análisis del número de copias de cada tipo de cromosoma mostró variaciones numéricas en once cromosomas (Tabla I).

El cromosoma Nr. 10 en el 95% de las metafases analizadas mostró una banda adicional en los brazos largos. El cromosoma Nr. 9 tuvo estructura normal y aparecieron una

FIGURA I.
Porcentaje de células con número diferente a 46 cromosomas. 20 metafases analizadas.

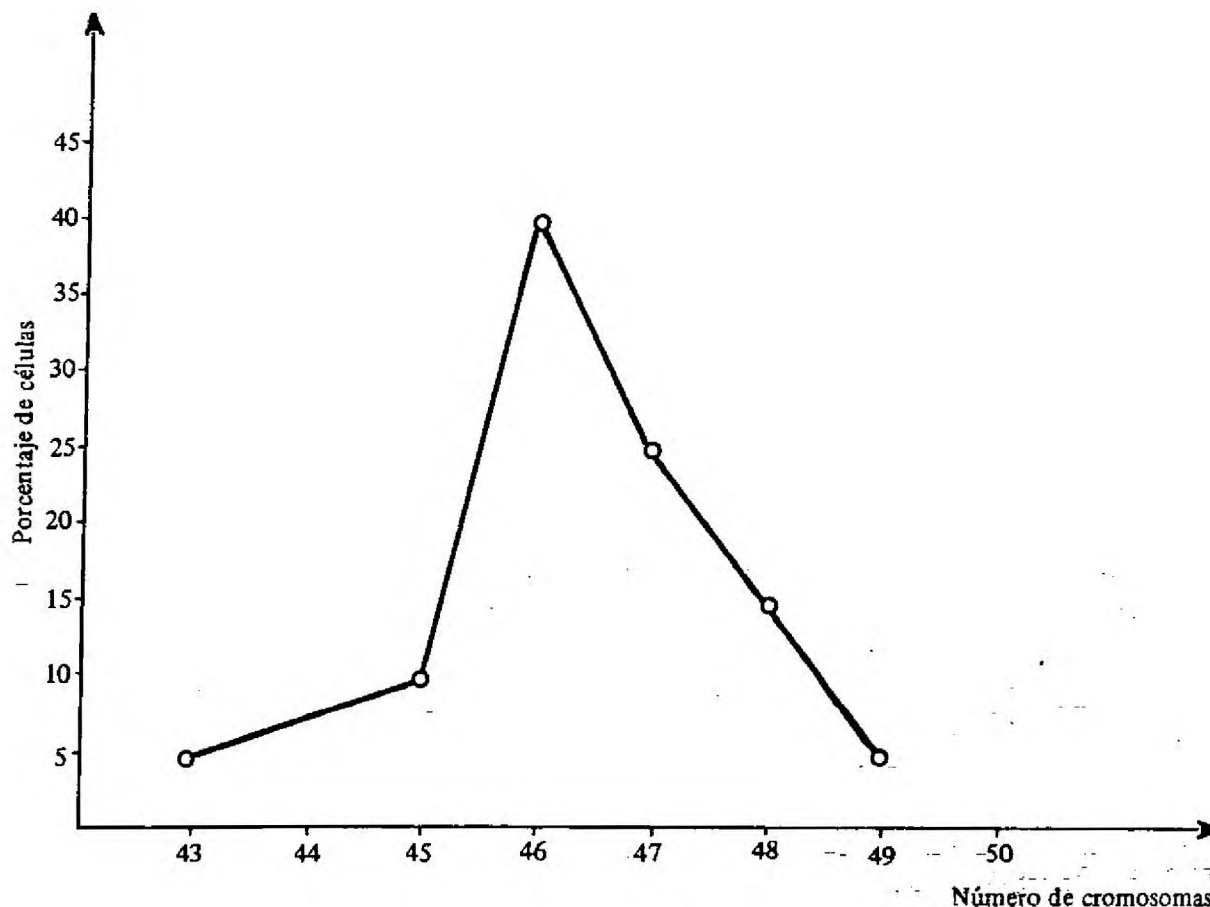


TABLA I
PORCENTAJE DE FRECUENCIA DE UNA, DOS
Y TRES COPIAS DE CADA TIPO DE
CROMOSOMA, 20 METAFASES ANALIZADAS

Cromosoma	Porcentaje		
	una copia	dos copias	tres copias
1 a 7, 11,		100	
14 a 16, X		90	
8	10	55	
9	45	5	
10	95	80	
12	20	90	10
13		85	5
17	10	95	
18	5	90	10
19		70	30
20		40	60
21			
22	100		
Ph ¹	80	20	
10q ⁺	95		

o dos copias del cromosoma Ph¹, por lo tanto se trata de una translocación entre los cromosomas 10 y 22. (Fig. II).

DISCUSION

La importancia del cromosoma Ph¹ en la leucemia crónica mieloide ha sido muy discutida. Se ha sugerido que su persistencia y especificidad en este tipo de leucemia indica una relación causal. Así, la leucemia crónica mieloide podría resultar por la acción de un agente mutágeno, que actúe sobre la célula precursora de la médula ósea y provoque la delección que da origen al cromosoma Ph¹, confiriendo una ventaja selectiva a las células portadoras de tal anomalía, con la consecuente multiplicación en exceso (24).

No obstante, es necesario investigar más la relación causal de este cromosoma con la leucemia crónica mieloide. En este momento la gran importancia del cromosoma Ph¹ se debe al hecho que es el primer ejemplo, en el cual un determinado cambio cromosómico es característico de una enfermedad maligna en el hombre (14). Este cromosoma

FIGURA II.

Cariotipo mostrando varias aberraciones numéricas y la presencia de la translocación entre los cromosomas 10 y 22



tiene valor en el pronóstico de la enfermedad y sirve como criterio clínico en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Muchos autores opinan que la presencia de un cromosoma Ph¹ es característica de la leucemia crónica mieloide temprana y que la aparición de dos cromosomas Ph¹, y otras anormalidades cromosómicas, es un signo de agudización de la enfermedad (1, 6, 10, 33), teniéndose en general a la ganancia de cromosomas (30). lo cual concuerda con nuestros resultados según se observa en la Fig. 1 y Tabla I.

Estudios citogenéticos hechos en diferentes enfermedades del sistema hematopoyético, han demostrado que la implicación frecuente de determinados cromosomas en aberraciones numéricas y estructurales, no es el azar (16, 29).

Pedersen encontró que la ganancia y pérdida de cromosomas son inversamente proporcionales a la longitud del cromosoma (25), siendo más frecuentemente implicados los grupos con cromosomas pequeños (C, E, F, G), resultado semejante al descrito por nosotros (Tabla I).

Nuestros resultados demuestran una vez más que el cromosoma Ph¹ no se forma por medio de una translocación específica, sino que pueden participar diferentes cromosomas. Además sugiere la posibilidad de la intervención de factores individuales o ambientales, que determinen el destino del segmento perdido por el cromosoma Nr. 22.

BIBLIOGRAFIA

1. Beck, W.S. y McC.T. Chesney. Myelocytic leukaemia with an unusual chromosomal pattern. *New Engl. J. Med.*, 1973, 288:957-963.
2. Blij-Philipsen, M. Van Der, Breed, W.P.M. y T.W.J. Hustinx. A case of chronic myeloid leukemia with a translocation (12;22) (p 13; q 11). *Hum. Genet.*, 1977, 39:229-231.
3. Bottura, C. y V. Couthinho. G/G translocation and chronic myelocytic leukaemia. *Blut*, 1974, 29:216-218.
4. Caspersson, T., Gahrton, G., Lindsten, J. y L. Zech. Identification of the Philadelphia chromosome as a number 22 by quinacrine mustard fluorescence analysis. *Exp. Cell Res.*, 1970, 63:238-240.
5. Conferencia de París 1971. Standardization in human cytogenetics. *Birth Defects. Original article series. The National Foundation*, New York, 1972, 46 p.
6. Engel, E., McGee, B.J., Flexner, J.M. y S.B. Krantz. Chromosome band analysis in 19 cases of chronic myeloid leukaemia: 9 chronic, 10 blastic, two with Ph¹ (22 q-) translocation on 17 short arm. *Ann. Génét.*, 1975, 18:239-240.
7. Engel, E., McGee, B.J., Flexner, J.M. y S.B. Krantz. Translocation of the Philadelphia chromosome onto the 17 short arm in chronic myeloid leukaemia: A second example. *New Engl. J. Med.*, 1975, 293:666.
8. Fleischman, E.W., Prigogina, W.L., Volkova, M.A. y I. Petrovitch. Unusual translocation (10; 22) in chronic myelogenous leukemia. *Hum. Genet.* 1977, 39:127-129.
9. Foerster, W., Medau, H.J. y H. Löffler. Chronische myeloische leukämie mit Philadelphia, - chromosom und tandem translokation am 2 chromosom Nr. 22;46, xx, tan (22 q-; 22q-). *Klin. Wochenschr.*, 1974, 52:123-126.
10. Gahrton, G., Lindsten, J., Zech, L. Clonal origin of the Philadelphia chromosome from either the paternal or the maternal chromosome number 22. *Blood*, 1974, 43:837-840.
11. Gahrton, G., Friberg, K. y L. Zech. A new translocation involving three chromosomes in chronic myelocytic leukemia, 46, xy, t(9;11;22). *Cytogenet. Cell Genet.*, 1977, 18:75-81.
12. Hayata, I., Sakurai, M., Kakati, S. y A.A. Sandberg. Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. XVI. Banding studies of chronic myelocytic leukemia, including five unusual Ph¹ translocations. *Cancer*, 1975, 36:1177-1191.
13. Hayata, I. y M. Sasaki, A case of Ph¹ = positive chronic myelocytic leukemia associated with complex translocations. *Proc. Jap. Acad.*, 1976, 52:29-32.
14. Koller, P.C. The role of chromosomes in cancer biology. *Springer Verlag*, New York, 1972, pp. 7-87, 124 p.
15. Lawler, S.D., O' Malley, F. y D.S. Lobb. Chromosome banding studies in Philadelphia chromosome positive myeloid leukaemia. *Scand. J. Haematol.*, 1976, 17:17-28.
16. Levan, G. y F. Mitelman. Clustering of aberrations to specific chromosomes in human neoplasms. *Hereditas*, 1975, 79:156-160.
17. Levan, A., Levan, G. y F. Mitelman. Chromosomes and cancer. *Hereditas*, 1977, 86:15-30.
18. Mamon, Z., Grinblat, J. y H. Joshua. Philadelphia chromosome with t(6, 22) (p 25; q 12). *New Engl. J. Med.*, 1976, 294:827-828.
19. Matsunaga, M., Sadamori, N., Tomanaga, T., Tagawa, M. y M. Ichimaru. Chronic myelogenous leukemia with and unusual karyotype: 46, xy, t(17 q-; 22 q-). *New Engl. J. Med.*, 1976, 295:1537.
20. Mitelman, F. y G. Levan. Clustering of aberrations to specific chromosomes in human neoplasms. III. Incidence and geographic distribution of chromosome aberrations in 856 cases. *Hereditas*, 1978, 89:207-232.
21. Mitelman, F. Cytogenetics of experimental neoplasms and nonrandom chromosome correlations in man. *Clin. Haematol.*, 1980, 9:195-219.
22. Muldal, S., Mir, M.A., Freeman, C.B. y C.G. Geary. A new traslocation associated with the Ph¹ chromosome and an acute course of chronic granulocytic leukaemia. *Brit. J. Cancer*, 1975, 31:364-368.

23. Nowell, P.C. y D.A. Hungerford. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*, 1960, 132:1497.
24. Nowell, P.C. y D.A. Hungerford. Chromosome changes in human leukaemia and a tentative assessment of their significance. *Ann. N.Y. Acad., Sci.* 1964, 113:654-658.
25. Pedersen, B. The karyotype evolution in chronic granulocytic leukemia. II. The chromosome and Karyotype pattern of advanced evolution. *Eur. J. Cancer*, 1973, 9:509-513.
26. Pravtcheva, D., Andreeva, P. y R. Tsaneva. A new translocation in chronic myelogenous leukemia. *Hum. Genet.* 1976, 32:229-232.
27. Raposa, T., Natarajan, A.T. y I Granberg. Identification of Ph¹ chromosome and associated translocation in chronic myelogenous leukaemia by Hoeschst. 33258. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1974, 52:1935-1938.
28. Rowley, J.D. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa stain. *Nature*, 1973, 243:290-293.
29. Rowley, J.D. Nonrandom Chromosomal abnormalities in hematologic disorders of man. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1975, 72:152-156.
30. Spiers, A.S.D. y A.G. Baikie. Cytogenetic evolution and clonal proliferation in acute transformation of chronic granulocytic leukaemia. *Brit. J. Cancer*, 1968, 22:192-204.
31. Tanzer, J., Najean, Y., Frocram, C. y A. Bernheim. Chronic myelocytic leukemia with a masked Ph¹ chromosome. *New Engl. J. Med.* 1977, 296:571-572.
32. Solis V. Estudio comparativo de las modificaciones cromosómicas en diferentes tipos de proliferaciones malignas (humanas y experimentales). Tesis. Bucarest. Universidad de Bucarest, 1978. 187 p.
33. Whang-Peng, J., Lee E.C. y T.A. Knutsen. Genesis of the Ph¹ chromosome. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1974, 52:1035-1036.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. Ioan Moraru, a la Dra. Liliana Georgian, a la Dra. Cornelia Geormancanu, a las asistentes Mariana Suba y Grapina Vrabie del Instituto de Patología y Genética Médica Dr. Victor Babes, Bucarest, su valiosa colaboración.