

# Utilidad del microarreglo en los reordenamientos cromosómicos complejos: una herramienta en el diagnóstico de mieloma múltiple.

Gutiérrez-Álvarez Ragde<sup>1</sup>, Villanueva-Flores Alessandra<sup>1</sup>, Trejo-Solís David, Pérez-González Caleb<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Citogenética, Laboratorio CARPERMOR CDMX

## ¿Qué es el Mieloma múltiple?

El Mieloma múltiple (MM) es una neoplasia clonal de células plasmáticas que resulta de la proliferación anormal de células plasmáticas "malignas" dentro del microambiente de la medula ósea provocando insuficiencia de la medula ósea, enfermedad ósea lítica, insuficiencia renal, inmunodeficiencia y muerte prematura<sup>1,2,3</sup>.

En los últimos 40 años la incidencia ha aumentado y actualmente es el segundo cáncer de sangre más común en todo el mundo<sup>1</sup>. El mieloma es incurable, con una mediana de supervivencia de 6 años, pero el pronóstico puede variar y se basa en gran medida en **anomalías cromosómicas**. Como consecuencia, **el análisis cromosómico en el momento del diagnóstico es el estándar de atención para la estratificación pronóstica y para la selección de estrategias terapéuticas adaptadas al riesgo**<sup>1,2</sup>.

A medida que la enfermedad progresa, se acumulan más defectos genómicos secundarios, que proporcionan una ventaja a las células, lo que conduce a la progresión del tumor<sup>1,3</sup>.

Los dos grupos principales de anomalías citogenéticas primarias son: **cambios numéricos (hiperdiploidía)** y **estructurales** (translocaciones que involucra el locus del gen de la cadena pesada de inmunoglobulinas (IGH) en 14q32 hasta en un 40% de los casos)<sup>1,2</sup>.

El microarreglo ayuda en diagnóstico de mieloma múltiple, a pesar de que no logra detectar reordenamientos cromosómicos estructurales, es capaz de detectar cambios en el número de copias (microdelecciones y amplificaciones de genes) que no se pueden visualizar en un cariotipo o FISH.

## Estudio de caso

Se refiere a paciente con sospecha de MM para realizar cariotipo en medula ósea. El 35% de las metafases analizadas eran hiperdiploides, donde se observó un cariotipo complejo con ganancias y pérdidas de material genético, además de alteraciones estructurales. La mayoría de los cromosomas no lograron identificarse debido a los reordenamientos cromosómicos complejos (Fig. 1). Posteriormente se realizó microarreglo para determinar el origen del material genético no identificado, y determinar la presencia de CNVs (variantes en el número de copias) que ayuden a conocer el pronóstico del paciente (Fig. 3). Dentro de las CNVs que se identificaron con el microarreglo se observaron **3 alteraciones cromosómicas** que son consideradas de **alto riesgo**: Trisomías (**hiperdiploidía**), **amplificación de 1q** y **delección de 17p** (tabla 1). Estos hallazgos no se observaron por cariotipo. Mediante FISH se confirmó la amplificación de 1q (Fig. 2).

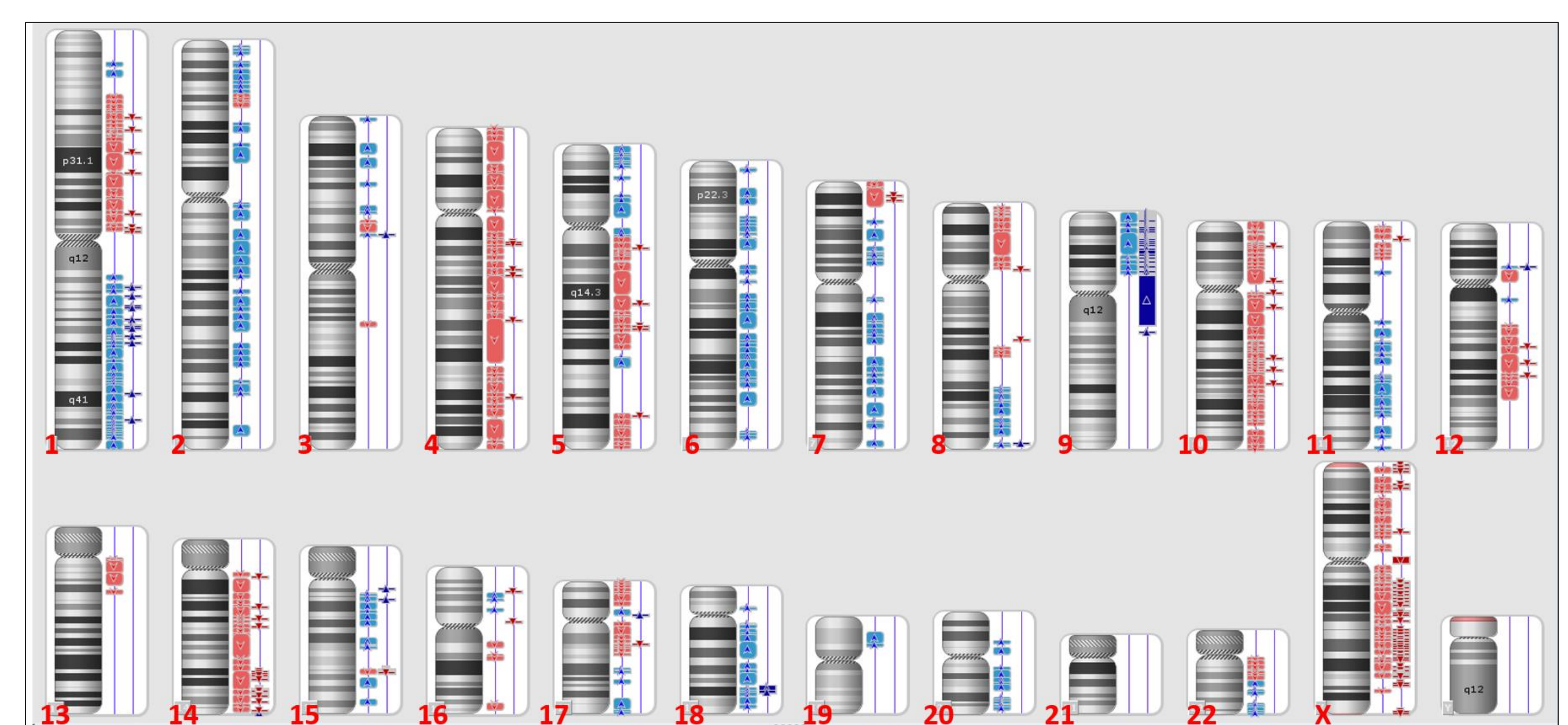


Figura 3. Microarreglo con múltiples CNVs. Recuadros rojos representan ganancias, mientras que los recuadros azules representan pérdidas de material genético.

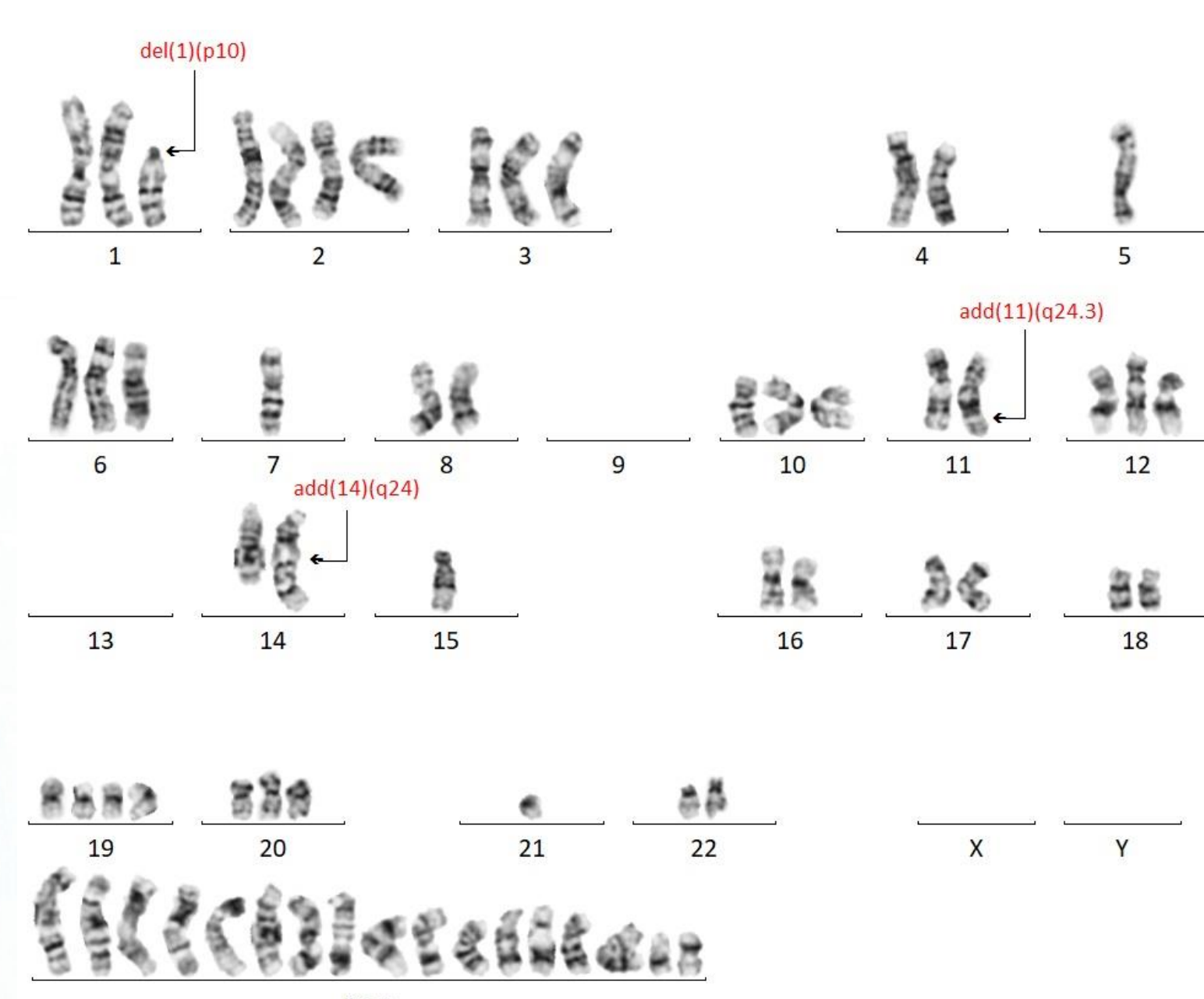


Figura 1. Cariotipo complejo. Hiperdiploide

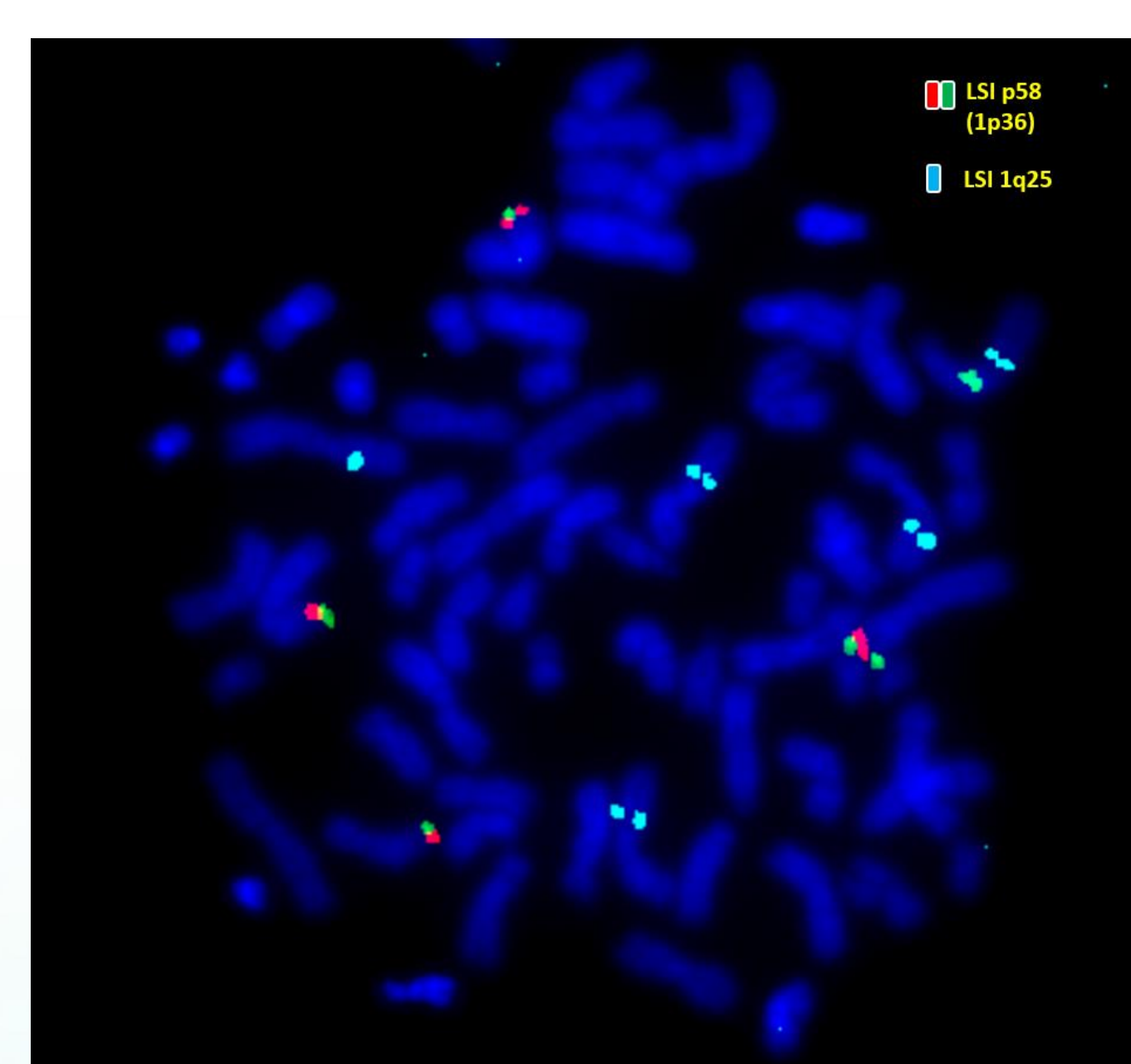


Figura 2. FISH con ganancia de 1q

**Conclusión o comentarios:** Las anomalías cromosómicas son potentes predictores del pronóstico del paciente en el MM y, como tales, son fundamentales en la estratificación de la enfermedad. Una evaluación sensible de los pacientes permitirá intervenciones terapéuticas más oportunas, por lo que la utilidad del microarreglo para detectar alteraciones que comúnmente no se pueden caracterizar por cariotipo o FISH cobran relevancia en el diagnóstico de los pacientes.

La inestabilidad genómica es una característica del MM que puede derivar en reordenamientos cromosómicos complejos como la cromotripsis y la cromoplexía<sup>4,5</sup>. Esto provoca que el diagnóstico, la búsqueda e identificación de cambios en el número de copias y alteraciones cromosómicas estructurales se vuelva complicado, ya que es difícil caracterizarlas con certeza mediante la citogenética convencional. El microarreglo es una herramienta muy útil para identificar este tipo de cambios en el material genético al brindarnos un panorama general de todo el genoma con una resolución mayor al cariotipo.

Tabla 1. Alteraciones cromosómicas y "riesgo" en los sistemas de estratificación del mieloma.

Defecto citogenético	Riesgo	Paciente
<b>Alteración primaria</b>		
t(4;14)	Alto <sup>1</sup>	No confirmada
t(6;14)	Estándar <sup>1</sup>	No confirmada
t(11;14)	Estándar <sup>1</sup>	No confirmada
t(14;16)	Alto <sup>1</sup>	No confirmada
t(14;20)	Alto <sup>1</sup>	No confirmada
Trisomías (hiperdiploidía)	Estándar <sup>1</sup>	Alteración presente
<b>Alteración secundaria</b>		
gan/amp 1q	Alto <sup>1</sup>	Alteración presente
del(17p)	Alto <sup>1</sup>	Alteración presente

## Bibliografía:

- Clarke SE, Fuller KA, Erber WN. **Chromosomal defects in multiple myeloma**. Blood Rev. 2024 Mar;64:101168. doi: 10.1016/j.blre.2024.101168. Epub 2024 Jan 4. PMID: 38212176.
- Kaur G, Gupta R, Mathur N, Rani L, Kumar L, Sharma A, Singh V, Gupta A, Sharma OD. **Clinical impact of chromothriptic complex chromosomal rearrangements in newly diagnosed multiple myeloma**. Leuk Res. 2019 Jan;76:58-64. doi: 10.1016/j.leukres.2018.12.005. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30576858.
- García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. **Multiple myeloma**. Med Clin (Barc). 2007 Jun 16;129(3):104-15. Spanish. doi: 10.1157/13107365. PMID: 17594862.
- Neuse CJ, Lomas OC, Schliemann C, Shen YJ, Manier S, Bustoros M, Ghoobrial IM. **Genome instability in multiple myeloma**. Leukemia. 2020 Nov;34(11):2887-2897. doi: 10.1038/s41375-020-0921-y. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651540.
- Aksenova AY, Zhuk AS, Lada AG, Zotova IV, Stepchenkova EI, Kostroma II, Gritsaev SV, Pavlov YI. **Genome Instability in Multiple Myeloma: Facts and Factors**. Cancers (Basel). 2021 Nov 26;13(23):5949. doi: 10.3390/cancers13235949. PMID: 34885058; PMCID: PMC8656811.