

# Las trisomías y tetrasomías del cromosoma 8 son un hallazgo frecuente en la leucemia mieloide aguda con afectación cutánea específica (leucemia cutis)

Ramón María Pujol<sup>a</sup>, Rocío Salgado<sup>b</sup>, Blanca Espinet<sup>b</sup>, Marta Salido<sup>b</sup>, Fernando Gallardo<sup>a</sup>, Ana Ferrer<sup>c</sup>, Carmen Pedro<sup>d</sup>,

M<sup>a</sup> Pilar García-Murete<sup>e</sup>, Ramon Ayats<sup>f</sup>, Isabel Granada<sup>g</sup>, Fuensanta Millág<sup>g</sup>, Sergi Serrano<sup>b,c</sup>, Lourdes Florensac<sup>c</sup>, Francesc Solé<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología, Hospital del Mar-IMAS, <sup>b</sup>Laboratorio de Citogenética y Biología Molecular, Servicio de Patología, Hospital del Mar-IMAS, <sup>c</sup>Laboratorio de Citología Hematológica, Servicio de Patología, Hospital del Mar-IMAS, <sup>d</sup>Servicio de Hematología Clínica, Hospital del Mar-IMAS, Barcelona; <sup>e</sup>Servicio de Dermatología y <sup>f</sup>Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona;

<sup>g</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

## Introducción

La afectación cutánea (leucemia cutis, LC) en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) consiste en la infiltración difusa de células leucémicas en la piel. Se manifiesta clínicamente como pápulas múltiples generalizadas o localizadas, placas o nódulos con un color rojizo-violáceo característico (Figura 1). El desarrollo de lesiones de LC implica habitualmente un curso clínico agresivo. La quimioterapia con frecuencia consigue remisiones clínicas significativas pero suelen ser de corta duración y con rápidas recurrencias cutáneas y viscerales.

Las aneuploidías que afectan al cromosoma 8 se han descrito como un hecho característico en las LMA y podrían estar también relacionadas con la aparición de la LC. La trisomía del 8 es una alteración relativamente frecuente en LMA y las polisomías (tetrasomía, pentasomía, ...) del cromosoma 8 se han asociado con un mal pronóstico (supervivencias inferiores a 6 meses).

## Objetivo

Estudiar la presencia de polisomías del cromosoma 8 en LMA que presentaron infiltración cutánea en el momento del diagnóstico.

## Pacientes y métodos

### A. Pacientes

Se estudiaron 4 pacientes diagnosticados de LMA y con presencia infiltración cutánea en el momento del diagnóstico (como lesiones iniciales) entre 1991 y 2006.

### B. Métodos

**Citogenética Convencional (CC):** Se realizó el estudio de citogenética convencional en tres de los cuatro pacientes. En los tres casos se dispuso de médula ósea y en uno de ellos también se realizó el cultivo de citogenética de piel. En el paciente restante no se dispuso de la muestra de médula ósea del diagnóstico. Figura 2.

**Hibridación in situ fluorescente (FISH):** Se realizó la técnica de FISH con una sonda centromérica del cromosomas 8 (CEP8, Vysis, Abbott) sobre cortes de tejido cutáneo parafinado de tres de los cuatro casos. Del caso restante no pudo obtenerse material cutáneo de archivo y el estudio FISH se realizó sobre médula ósea (Figura 3).

## Resultados

El estudio citogenético y de FISH demostró la presencia de aneuploidías (trisomías o tetrasomías del cromosoma 8) en la totalidad de las muestras de tejido parafinado y en la muestra en fresco de los pacientes con LC. La técnica de FISH es un buen complemento del estudio de CC para la detección de alteraciones numéricas particularmente en aquellos casos en los que el cariotipo resulta no concluyente o técnicamente no valorable. Los resultados están resumidos en la tabla 1.

Estudio de Citogenética Convencional (CC): En 3 de los 4 casos hubo material de médula ósea adecuado para establecer el diagnóstico mediante CC. En 2 pacientes (casos 1, 3) el análisis de las metafases en médula ósea demostró la presencia de aneuploidías del cromosoma 8 (+8). El caso restante (paciente nº 4) las alteraciones de CC (+8) se demostraron en células cultivadas de la piel mientras que el estudio de médula ósea resultó ser normal.

Estudio de FISH: En 3 de los 4 casos en que pudo obtenerse material de archivo parafinado pudieron demostrarse múltiples copias del cromosoma 8 (casos 1,2,3). En el caso número 4 la técnica de FISH pudo objetivar dicha alteración citogenética en la muestra de médula ósea (la cual había resultado ser normal en el estudio de CC).

## Discusión

La observación de múltiples copias del cromosoma 8 en los 4 pacientes estudiados sugiere la presencia de una lesión recurrente en los casos de LC en pacientes afectos de LMA. La alteración citogenética +8 parece ser un evento primario en la patogénesis de la LMA al observarse en casos de LMA previo a la transformación leucémica o al tratamiento quimioterápico. Este hecho parece corroborarse al estar presente en este subtipo de pacientes que debutan con lesiones cutáneas en el momento del diagnóstico. La relación entre el desarrollo de LC y las alteraciones numéricas que implican al cromosoma 8 es desconocida y ha sido descrita muy excepcionalmente en la literatura. Se ha postulado que la presencia de +8 parece favorecer la aparición de alteraciones cromosómicas secundarias o subsiguientes implicadas en la transformación leucémica y desarrollo de un curso clínico más agresivo.

Algunos genes que se encuentran en este cromosoma (fibronectina, activador del plasminógeno y el factor de crecimiento derivado de plaquetas) codifican proteínas que intervienen en el mecanismo direccional de las células leucémicas y podrían explicar la evolución hacia el desarrollo de una LC.

Figura 1

1a. Multiples lesiones nodulares de aparición súbita y crecimiento rápidamente progresivo en paciente con leucemia cutis de células dendríticas (CD1, caso 3).

1b. Paciente con múltiples lesiones en tronco en el debut de una LMA-M5 (caso 1).

1c. Estudio histológico de una biopsia de piel mostrando un infiltrado denso difuso en todo el grosor de la dermis respetando la zona grenz.

1d. El infiltrado está formado por células de gran tamaño con núcleo atípico y gran nucléolo. Expresión del marcador mieloperoxidasa en las células neoplásicas.

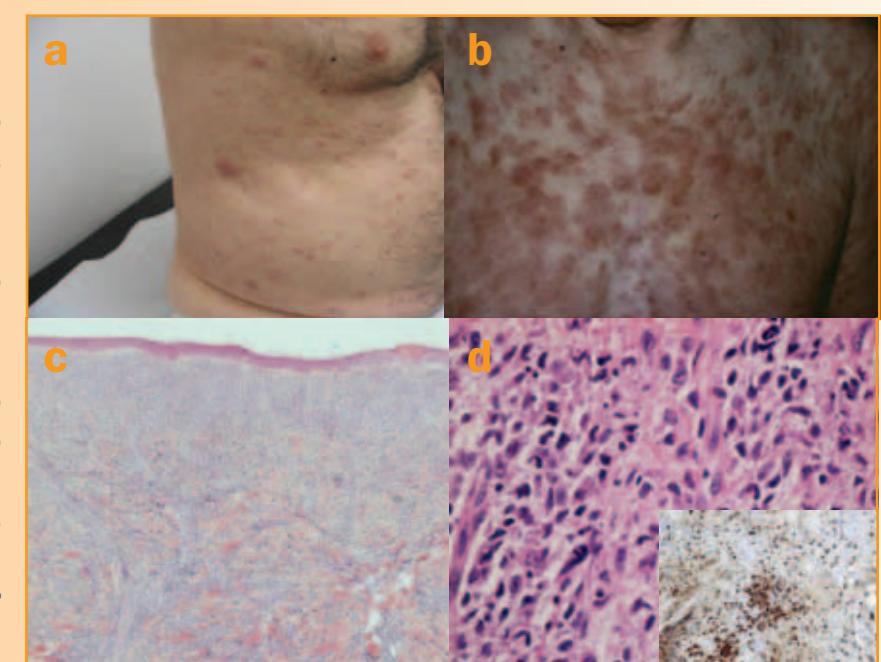


Figura 2.

Cariotipo convencional de médula ósea de un paciente afecto de LAM. Se observa la presencia de tetrasomía del cromosoma 8.

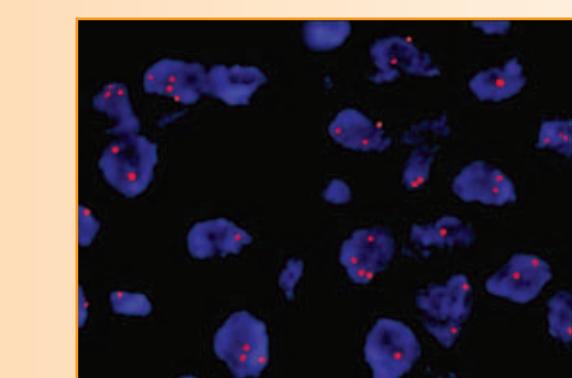
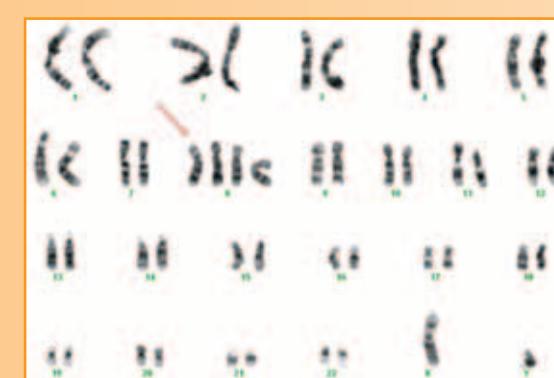


Figura 3.

Imagen de FISH que muestra núcleos con presencia de tres y cuatro copias del centrómero del cromosoma 8 en un corte de tejido cutáneo embebido en parafina.

Tabla 1.

Resultados de Citogenética Convencional (CC) y de Hibridación In Situ Fluorescente (FISH) en los 4 pacientes con LC.

Paciente	Sexo	Edad	Leucemia	CITOGENETICA Muestra	Resultados	FISH Muestra	Resultados	Evolución*
1	V	83	M5	M.O.	48, XY, +8, +8	Piel	+ CEP 8	3 m
2	V	80	M5	N.D.		Piel	+ CEP 8	4 m
3	V	77	CD1	M.O.	48, XY, +8, +8	Piel	+ CEP 8	2 m
4	V	79	M5	M.O. Cultivo Piel	N.A. 47, XY, +8	M.O.	+ CEP 8	6 m

Abreviaciones: V= Varón; M5:Monoblástica; CD1: Células dendríticas; M.O.= Médula Ósea; N.A.= No Alterado; N.D.= No Disponible; M.F.= Material Fijado

\*Tiempo desde el diagnóstico en la aparición de las lesiones cutáneas y fallecimiento; m=meses

## Bibliografía

- Marosi C. Tetrasomy 8 in acute monoblastic leukemia (AML-M5a) with myelosarcomatosis of the skin. *Cancer Genet Cytoogenet* 1993;71:50-4.
- Ferrara F. Tetrasomy 8 and t(1;11)(p32;q24) in acute myelo-monocytic leukemia with extensive leukemic cutaneous involvement. *Leuk Lymph* 1996;20:513-5
- Kameoka J. Clonal evolution from trisomy to tetrasomy of chromosome 8 associated with the development of acute myeloid leukemia from myelodysplastic syndrome. *Cancer Genet Cytoogenet* 2001;124:159-64.
- Beyer V. Polysomy 8 defines a clinic-cytogenetic entity representing a subset of myeloid hematologic malignancies associated with a poor prognosis: report on a cohort of 12 patients and review of 105 published cases. *Cancer Genet Cytoogenet* 2005;160:97-119.
- Yan J. Tetrasomy 8 is associated with a major cellular proliferative advantage and a poor prognosis. two cases of myeloid hematologic disorders and review of the literature. *Cancer Genet Cytoogenet* 2001;125:14-20.
- Sen F. Increased incidence of trisomy 8 in acute myeloid leukemia with skin infiltration (leukemia cutis). *Diagn Mol Pathol* 2000; 190-4