

## SECCIÓN DEL MÉDICO RESIDENTE

Traducción resumen y comentario por Luis Daniel Meraz Rosales\*

### The (11;14)(Q13;Q32) translocation in multiple myeloma a morphologic and immunohistochemical study

*Am J Clin Pathol* 2000; 113: 831-837.

Jones D. Hoyer,\*\* Curtis A. Hanson,\*\* Rafael Fonseca,\*\* Philip R. Greipp,\*\* Gordon W. Dewald,\*\* Paul J. Kuetin\*\*

\* Residente de segundo año de la Especialidad en Patología Clínica Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06720, México, D. F. Tel.: (01) 56276900 ext. 2088.  
E-mail: meraz2001@hotmail.com.mx

\*\* Department of Laboratory Medicine and Pathology/Division of Hematology/Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester; MN.

Correspondencia:

Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. México, D.F. Tel. 5627-6900 ext. 2088

### Antecedentes

180

Los estudios citogenéticos tienen en la actualidad un papel importante en la evaluación de numerosas neoplasias malignas y, en especial, de muchas enfermedades oncohematológicas; por ejemplo, la t(9;22)(q34;q11) en leucemia mieloide crónica.

La t(11;14)(q13;q32) es importante en los linfomas, dicha traslocación está presente en 40% a 60% de los casos y se realiza de rutina en métodos de diagnósticos citogenéticos ya establecidos.

En la traslocación mencionada el proto-oncogen PRAD-1 (CCND1) en 11q13 está yuxtapuesto sobre la inmunoglobulina de cadena pesada en el gen de 14q32, resultando una sobreexpresión del producto de dichos genes: la proteína D1 ciclin.

Dicha proteína es, en realidad, un regulador del ciclo celular, particularmente de la fase G1 a la S del ciclo celular.

### Material y métodos

Se revisaron los expedientes de citogenética y hematopatología de la Mayo Clinic, Rochester, MN,

entre enero de 1988 y enero de 1999; se identificaron 24 casos documentados de mieloma múltiple con una t(11;14)q13;q32 por análisis citogenético estándar. En todos los casos se realizaron frotis de sangre periférica y de aspirados de médula ósea teñidos con Wright-Giemsa, además de biopsias de hueso. Todas las biopsias fueron fijadas con B-5. Para el estudio de los aspirados de médula ósea y las biopsias de hueso, se utilizó el método descrito por Greipp *et al.*, el cual incorpora a sus tinciones bromodeoxiuridina fluorescente para observar la proliferación de células plasmáticas. Los resultados fueron informados en porcentaje de células plasmáticas positivas para bromodeoxiuridina. En las notas médicas de los expedientes se documentaron las características clínicas del mieloma múltiple (lesiones líticas en hueso y paraproteínas monoclonales, entre otras.)

En todos los pacientes se documentó la detección de inmunoperoxidasa en aspirados de médula ósea, esta última se realizó en todos los casos mediante un método automatizado de lectura (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ), que emplea el método de la Biotina-Streptovidina, utilizando el

aminoetilcarbazole como cromógeno más anticuerpos monoclonales.

Se detectó, en todos los casos, el anti-D1 ciclin utilizando una mezcla de anticuerpos monoclonales de ratón (DC-6/p2d11F11, Novocastra Laboratories, Burlingame, CA) con el método descrito por Vasef *et al* y Kurtin *et al*. Este método se basa en las características del método de avidin-biotin-peroxidasa, sólo que éste utiliza diaminobenzidina como cromógeno y después del desarrollo del color la hematoxilina como contraste.

En todos los casos se hicieron análisis cromosómicos a los aspirados de médula ósea. Para la realización de este estudio se utilizó la técnica estándar directa y el método de la estimulación *in situ* del color. Se documentaron macrofotografías de todos los casos con metafases representativas de los pacientes. Los resultados del examen citogenético fueron notificados conforme la International System for Human Cytogenetic Nomenclature.

## Resultados

En resumen, se identificaron 24 casos de mieloma múltiple con la t(11;14)(q13;q32); los resultados en los exámenes de laboratorio se presentan en el cuadro siguiente:

Examen	Resultados
Media de edad (rango)	55 (32-74)
Relación masculino-femenino	18:6
Lesiones líticas	24
Organomegalias	0
Células plasmáticas leucémicas	4
<i>Paraproteínas monoclonales</i>	
IgG	12
IgA	2
IgM	0
IgD	1
Inmunoglobulinas de cadenas de espectro libre	8
No secretores	1
Relación cadenas kappa/lambda	12:11

<i>Índice de células plasmáticas</i>	
Bajo (0%-0.3%)	3
Intermedio (0.3%-1.0%)	5
Alto (>1.0%)	16

<i>Cariotipo</i>	
Solo t(11;14)	2
Complejos más t(11;14)	22
Anormalidades del cromosoma 13	10
Al inicio del diagnóstico t(11;14)	3
En recaída t(11;14)	21

<i>Número de metafases anormales</i>	
< 25%	11
25-50%	9
> 50%	4

<i>Morfología</i>	
Células plasmáticas (maduras/inmaduras)	13
Linfoplasmocitoides	10
Plasmoblásticas	1
<i>Porcentaje de infiltración de células plasmáticas media, rango</i>	
	60, 10-95 %

<i>Inmunohistoquímica en frotis del aspirado de médula ósea (Núm. de positivos)</i>	
CD20	2
Kappa	13
Lambda	11
IgG	12
IgA	2
IgM	0
IgD	1
D1 ciclin	19

## Discusión

La t(11;14)(q13;q32) es la anormalidad estructural más común encontrada en pacientes con mieloma. Esta traslocación da como resultado la desregulación del protooncogen PRAD-1 y la sobreexpresión de la proteína D1 ciclina. Los resultados de este estudio demostraron que la sobreexpresión de la D1 ciclina puede ser detectada por métodos rutinarios de inmunohistoquímica en la mayoría de los casos. La relevancia clínica y pronóstica de la determinación de la t(11;14)(q13;q32) en este grupo

de pacientes fue determinante, pues la presencia de dicha traslocación les confiere mal pronóstico, por lo que debido a su asociación con la traslocación la proteína D1 ciclina determinada por inmunohistoquímica, debe ser utilizada para la evaluación de los pacientes con mieloma múltiple conocido o en la sospecha de dicho diagnóstico.

## Comentario

Los métodos diagnósticos de tipo molecular, citogenético y otros que llegan a evidenciar anomalías muy específicas, son de gran aplicabilidad ahora, y cada día se tendrán que utilizar más, pues

demuestran el fondo de por qué existe esa disfuncionalidad, que por lo general siempre se encuentra presente en una patología.

Dichos métodos son de mayor utilidad en enfermedades neoplásicas malignas y, sobre todo, en hematología; es decir, pueden demostrar el origen de la anomalía en las células malignas y en sus precursores.

En este caso en específico, la demostración de la relación directa entre la sobreexpresión de la proteína D1 ciclina y la t(11;14)(q13;q32) mediante métodos inmunohistoquímicos, puede disminuir costos y aumentar el beneficio en el diagnóstico y pronóstico del mieloma múltiple.

Traducción, resumen y comentario por la doctora Azucena Zitlali Ruiz Petatán\*

## The role of blood group antigens in infectious diseases

182

*Seminars in Hematology*, 2000;37(2): suppl 177-185. April.

María Ríos,\*\* Celso Bianco\*\*

\* Residente del segundo año de Patología Clínica, Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores. Delegación Cuauhtémoc, 06720, México, D.F. Tel (01) 5627 6900, extensión 2088. patclinresidentessXXI@unam.mx

\*\* Laboratorio de Ciencia y Tecnología del Banco de Sangre de Nueva York, NY.

Correspondencia:

Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. México, D.F. Tel. 5627-6900 ext. 2088

**E**n los últimos cinco años la literatura médica ha dedicado muchas publicaciones con el propósito de correlacionar los grupos sanguíneos ABO con procesos patológicos. Se ha relacionado con neoplasias, infecciones, enfermedades autoinmunes, alteraciones de la coagulación y cardiopatías. La asociación documentada entre el grupo sanguíneo A, el sistema ABO con el cán-

cer gástrico se ha observado desde 1953. Los antígenos de grupos sanguíneos pueden ser asociados con enfermedades mediante receptores para agentes infecciosos, o directamente por interferir con la respuesta inmune del hospedero. Sólo pocos agentes, como los parásitos de la malaria y el parvovirus B19, pueden infectar los glóbulos rojos (GR) y sus precursores. La inte-

racción de los patógenos con las membranas de los GR puede resultar en una similitud antigénica y la adhesión mediante receptores específicos, o la modulación de la respuesta del anticuerpo. Los antígenos solubles presentes en individuos con fenotipo secretor pueden interferir con la respuesta inmune. Los epítopes en la superficie de agentes infecciosos pueden producir reacción cruzada con los antígenos de los grupos sanguíneos y reconocerse como antígenos propios del tipo sanguíneo correspondiente. Algunas relaciones de grupos sanguíneos con enfermedades resultan de su asociación con el sistema de complemento. El número de sitios del receptor del complemento 1 sobre el GR está reducido en las enfermedades inmunológicas; por ejemplo, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y el lupus eritematoso sistémico (LES), así como algunos tumores.

### Enfermedades genéticas, congénitas y adquiridas

La superficie de los GR contienen glucosfosfatidilinositol (GPI) unido a proteínas como una proteína reguladora del complemento (CD55) y acetilcolinesterasa (AChE). El GPI falta en individuos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), haciendo sus GR más susceptibles a la lisis mediada por el complemento. El grupo sanguíneo Indian es transportado por los linfocitos, receptor homólogo CD44, implicado en la activación de células T, hematopoyesis y metástasis tumoral. Los niveles de CD44 son 21% a 61% más bajos en los GR de individuos con fenotipo Le(a-b-). Alteraciones en la segregación de antígenos del grupo sanguíneo Kidd que no están presentes en los neonatos fueron recientemente descritas entre los recién nacidos masculinos con malformaciones. El fenotipo McLeod de los GR se caracteriza por la falta de la proteína Kx, estos GR son acantocitos y tienen una supervivencia reducida.

## Cáncer

Varios estudios han documentado gran cantidad de individuos del grupo sanguíneo A en pacientes con cáncer. La malignidad también está relacionada con la aparición o la pérdida de antígenos de los grupos sanguíneos. Pueden aparecer nuevos antígenos en el tejido neoplásico. Su presencia en la membrana está correlacionada en el potencial metastásico del tumor y la pérdida paralela de los antígenos de grupos sanguíneos, como el ABO, de los tejidos. Un estudio de 48 pacientes con cáncer de mama, mostró una reducción significativa de la expresión de antígenos de H, Le (a) y Le (b); la pérdida del antígeno Le(b) incrementó con el grado del tumor, pero no se correlacionó con el grado de metástasis, recurrencia o supervivencia. Un estudio de la influencia de la expresión en las células tumorales de Le (y) en la supervivencia de 260 pacientes con un tumor de pulmón de células no pequeñas (TPCNP) no encontró significancia estadística entre aquéllos con el incremento o disminución de la expresión de Le (y). Se realizó una correlación similar entre la expresión del antígeno del grupo sanguíneo A en TPCNP y el pronóstico.

183

### Alteraciones de la coagulación

Los individuos del grupo sanguíneo O tienden a tener niveles bajos del factor de Von Willebrand que aquéllos con otros grupos sanguíneos ABO. En estudio de 45 pacientes, una menor deficiencia del factor XI en el grupo sanguíneo O contribuyó a la hemorragia.

## Infecciones

1. **Malaria.** GR que carecen de los antígenos Fy (a) y Fy (b) del grupo sanguíneo Duffy no pueden ser infectados por el *Plasmodium knowlesi*, que representa una malaria de mono similar genéticamente al *Plasmodium viva*; asimismo, mientras que las proteínas del antígeno del grupo sanguíneo

Duffy parecen ser el receptor para la invasión de eritrocitos por el *P. vivax* y *P. knowlesi*, los epítopes Fy (a) y Fy (b) no representan los sitios de unión para el parásito, sino que son ligandos específicos en el eritrocito y en los reticulocitos. Los receptores actuales para el ataque y penetración de los merozoítos de *P. falciparum* son desconocidos, pero requieren del reconocimiento de la estructura de los carbohidratos presentes en la glucoforina A y B que incluyen ácido siálico y galactosa. El tratamiento con sialidasa reduce la invasión en 95%. Las anomalías de la glucoforina A y B interfieren en la invasión de *P. falciparum*. Los antígenos Tn y Cad resisten la invasión de este último, debido a que los GR tienen ácido siálico y galactosa defectuosos. La infección de los GR por *P. falciparum* ha mostrado una preferencia específica por los grupos sanguíneos A/AB o B/AB. Los parásitos crecen dentro de los GR formando rosetas, específicamente inhibiendo mo-

nosacaridasas y trisacaridasas de los antígenos de los grupos sanguíneos A o B.

2. **Otros parásitos.** Niños con grupo sanguíneo B y fenotipo secretor han sido notificados que tienen alta prevalencia de infección por *Schistosoma mansoni*. El suero de pacientes con leishmaniasis cutánea americana o enfermedad de Chagas tiene anticuerpos que provocan una reacción cruzada con sustancias defucosiladas del grupo sanguíneo B. Los parásitos *Fasciola hepatica* sintetizan antígenos del grupo sanguíneo Lewis, A y H. El significado biológico de este hallazgo es desconocido.
3. **Levaduras.** La incapacidad de secretar glicoproteínas solubles en agua de los antígenos de los grupos sanguíneos ABO, ha estado asociada con el incremento de la susceptibilidad de las infecciones superficiales por hongos, particularmente *Candida albicans*. Esta asociación es también significativa en pacientes con dia-

Cuadro que muestra la relación entre microorganismos y los grupos sanguíneos:

Grupo sanguíneo	Parásito	Levaduras	Bacterias	Virus
ABO		<i>C. albicans</i>	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>H. pylori</i>	Influenza
Lewis Cromer (CD55)		<i>C. albicans</i>	<i>H. pylori</i> <i>E. coli</i>	HIV Coxsackievirus Echovirus
Duffy MNS	<i>P. vivax</i> <i>P. falciparum</i>		<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>S. aureus</i>	Influenza Reovirus
Pr Kell Kidd			<i>S. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i> <i>S. faecium</i> <i>Micrococcus</i> <i>H. influenzae</i> <i>E. coli</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>L. monocytogenes</i>	Myxovirus
Lutheran P Li				Parvovirus B19
Indian (CD44) AnWj (CD44)			<i>H. influenzae</i>	Poliovirus Influenza

betes mellitus no insulino dependientes, pero es menos clara para pacientes con diabetes mellitus insulino dependientes.

4. **Infecciones bacterianas.** Varios estudios han buscado asociación en infecciones del tracto urinario, respiratorio y gastrointestinal con los antígenos de los grupos sanguíneos. La *Escherichia coli* (*E. coli*) hemaglutinina tipo lectina reacciona específicamente con los antígenos del grupo sanguíneo P. Los antígenos P también están presentes en las células epiteliales del tracto urinario. El sistema Cromer de grupos sanguíneos está presente en las células epiteliales del tracto gastrointestinal, pulmón y riñón, y parece facilitar el ataque de *E. coli* y su consiguiente colonización. Los antígenos de los grupos sanguíneos B y AB y el fenotipo secretor parecen influenciar la unión de la *E. coli* con las células del tracto urinario. Las úlceras gástricas son más comunes en individuos del fenotipo O del grupo sanguíneo. El grupo sanguíneo Le (b) fue el receptor del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), que es responsable de las úlceras gástricas y duodenales, cáncer gástrico y mucosa gástrica asociada al tejido linfático del linfoma. La manera por la que *H. pylori* produce la enfermedad es desconocida. La tendencia del *H. pylori* de expresar los antígenos Le (x) y Le (y) simula en la superficie de las células epiteliales gástricas humanas. El estado secretor ha sido evaluado en pacientes con artritis reactiva y gastroenteritis, debido a *Yersinia*, pero no se ha encontrado una correlación significativa. El antígeno Lewis parece actuar como un receptor para la toxina producida por *Staphylococcus aureus* y es expresado en secreciones en cerca de 90% de los niños a la edad de tres meses.

5. **Parvovirus B19.** Este virus requiere de los glucolípidos de los grupos sanguíneos; el antígeno P del eritrocito penetra en las células de la línea eritroide y produce enfermedad. Los individuos que carecen del antígeno P no pueden infectarse por el parvovirus B19. Dicha in-

fección puede conducir a crisis aplásica en anemias hemolíticas crónicas, exantema, artropatía y anemia crónica en hospederos inmunocomprometidos. La replicación viral en estas células inhibe la eritropoyesis en una semana aproximadamente. El parvovirus B19 también ha estado implicado en la etiología de la artritis reumatoide por un grupo.

6. **Influenza.** Las hemaglutininas de los receptores de los virus influenza tipos A y B han sido conocidos por más de 50 años, éstos se unen a la superficie de los GR. La influenza tipo C inhibe la aglutinación de los eritrocitos por lectinas.
7. **Otros virus.** El fenotipo Le(b) ha estado asociado a enfermedades respiratorias causado por virus influenza A y B, rinovirus, virus sincitial respiratorio y echovirus. Este último utiliza la proteína reguladora del complemento (CD55), que es transportado por el antígeno del grupo sanguíneo Cromer. El coxsackievirus B3 también se une al CD55, presente en la superficie de los GR.

## Comentario personal

La importancia del conocimiento de la asociación de los grupos sanguíneos y las diversas enfermedades, radica en su promoción y prevención, ya que individuos con un determinado grupo sanguíneo, debido a sus receptores específicos, son más susceptibles o están predispuestos a padecer alguna infección parasitaria por *P. vivax* (grupo sanguíneo Duffy) o *P. falciparum* (sistema MNS), infecciones por hongos (grupo sanguíneo ABO y Lewis), alguna neoplasia (grupo sanguíneo A o Lewis), alguna alteración en la coagulación sanguínea como tendencia a la hemorragia (individuos del grupo sanguíneo O) o tendencia a la trombosis (grupo sanguíneo B). El tener determinado grupo sanguíneo no significa que se padecerá la enfermedad, simplemente representa el aumento en la susceptibilidad de que aparezca, aunado a factores de riesgo propios de las enfermedades.