

Viraje de fenotipo en paciente con rearreglo de *MLL*: presentación de un caso

Phenotype switch in patient with *MLL* rearrangement: a case presentation

Bertuzzi A, Barrera J, Kolarovic MB, Villaverde N

Hospital de Agudos Carlos G. Durand, Buenos Aires, Argentina

anabelabertuzzi@hotmail.com

Fecha recepción: 5/11/2018
Fecha aprobación: 23/11/2018



ATENEO

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 n° 3: 300-304
Septiembre - Diciembre 2018

Palabras claves: leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, viraje de fenotipo, cambio de linaje, *MLL*.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, acute myeloblastic leukemia, phenotype switch, lineage change, *MLL*.

Resumen

El cambio de linaje durante el tratamiento de una leucemia aguda es un evento poco frecuente, descrito principalmente en pacientes pediátricos, y se asocia a un pronóstico pobre. La mayoría de los casos publicados se refieren a un viraje de leucemia linfoblástica aguda (LLA) a leucemia mieloblástica aguda (LMA), generalmente asociado a la presencia del rearreglo del cromosoma 11, involucrando al gen *MLL*. Se presenta el caso clínico de un varón de 32 años de edad con diagnóstico de LLA pro B. Durante el tratamiento se evidencia un viraje de fenotipo a LMA. Se logró demostrar la presencia de la misma mutación en ambas poblaciones, a pesar de su diferente inmunofenotipo, haciendo el diagnóstico de viraje de fenotipo.

Abstract

Phenotype switch while treating acute leukemia is an uncommon event which has been described on pediatric patients and it is related to poor prognosis. Most reports have been acute lymphocytic leukemia (ALL) to acute myelogenous leukemia (AML) conversion, which are associated with the rearrangement on chromosome 11, involving the *MLL* gene. A clinical case of a 32-year-old man with diagnosis of pro B ALL is presented. A phenotype switch to AML was evidenced during treatment. The presence of the *MLL* gene rearrangement was shown on both blast populations, in spite of their different immunophenotype, confirming the population shift.

Introducción

El cambio de linaje en leucemia aguda es un evento poco frecuente y de mal pronóstico.

El primer caso descrito en la literatura data de 1984, en un estudio publicado en la revista Blood realizado en el Hospital de Niños de St. Jude, donde describen 239 pacientes diagnosticados entre 1979 y 1981, de los cuales recayeron 89 pacientes y de ellos 6 presentaron cambio de linaje⁽¹⁾.

Este evento podría estar relacionado a cierta plasticidad que poseen estos clones aberrantes. La quimioterapia podría ejercer un efecto de presión selectiva sobre estas células, favoreciendo su evolución clonal, la adquisición de nuevas mutaciones somáticas y la expresión de diferentes vías celulares que permiten su supervivencia y ejerciendo de esta manera un efecto en el cambio de linaje.

El objetivo de este trabajo es reportar un caso de LLA diagnosticado en nuestra institución, donde se observó un cambio de linaje haciendo especial énfasis en su evolución clonal.

Caso clínico

Paciente masculino de 32 años de edad, sin antecedentes de relevancia, con diagnóstico de LLA pro B en marzo de 2018. Presenta los siguientes estudios complementarios:

- Hemograma al diagnóstico: hematocrito 17 %, hemoglobina 5.7 g/dl, leucocitos 80.000/mm³, plaquetas 80.000/mm³.
- CMF MO: 87,7% de blastos con el siguiente inmunofenotipo: CD45+, CD34(-), MPO(-), CD79a+, CD19++, CD7(-), CD3s(-), CD3ic(-), CD15-/(47%), CD10(-), CD33(-), CD38++, CD20(-), CD13(-), CD123+, CD66c(-), TdT+, Igs(-), IgMic(-), IgMs(-).
- Citogenético (CTG): 46 XY, t(4;11)(q21;q23), add(5)[17]/46, ídem add(1)(p36)[3].
- Molecular: BCR-ABL p210 y p190 negativos, MLL-AFF1 (MLL-AF4) positivo, ETV-RUNX1

(TEL-AML1) y TCF3-PBX1 (E2A-PBX1) negativos.

- Estudio LCR con CMF: población de blastos linfoides en un 70,7% del total celular.

Se decide iniciar tratamiento quimioterápico con esquema GATLA 2010 pediátrico, presentando buena respuesta a corticoides en día +8. Se realiza PAMO de reevaluación en día +15 que evidencia la presencia de blastos linfoides B menor al 0,003% con el siguiente inmunofenotipo: CD45+, CD34(-), CD19++, CD15++, CD10(-), CD38++, CD20(-) y 6.4% de células con el siguiente fenotipo: CD38++, CD34(-), HLA-DR-/+ , CD19(-), CD10(-), CD20(-), CD15++. Se interpreta como enfermedad mínima residual positiva no cuantificable y se describe un agregado de células atípicas (6.4%), las cuales no pudieron ser caracterizadas correctamente por muestra escasa.

Posteriormente se remite nueva muestra que identifica una población de blastos con diferenciación a linaje monocítico de gran tamaño, alta complejidad interna que representa un 42% del total celular con el siguiente inmunofenotipo: CD45++,CD34(-), MPO(-), CD19-/+ , CD117(-), HLA-DR-/+ , CD16(-), CD13-/+ , CD11b++, CD10(-), CD64++, CD35(-), CD14(-), Irem-2(-), CD36-/+ , CD105+, CD33++, CD15++, CD123-/+ , CD56-/+ , CD38++. Compatible con leucemia monoblástica aguda.

Se realiza nuevo CTG de medula ósea: 48 XY, t(4;11)(q21;23), der(5)t(5;17?)(p15;q21?), +6, +13, add(17)(p13)[8]/50,XY, ídem, +der(4)t(4;11)(q21;q23),+der(5)t(5;17?)(p15;q21?)[21]/46,XY, der(1)t(1;1)(p34;q21),t(4;11)(q21;q23),der(5)t(5;17?)(p15;q21?)[1].

Se interpreta viraje de fenotipo a linaje mielóide, con evolución clonal, por lo que se decide rotar tratamiento a esquema FLAGIDA.

El paciente evoluciona en día +9 de tratamiento quimioterápico con sangrado en SNC, motivo por el cual posteriormente obita.

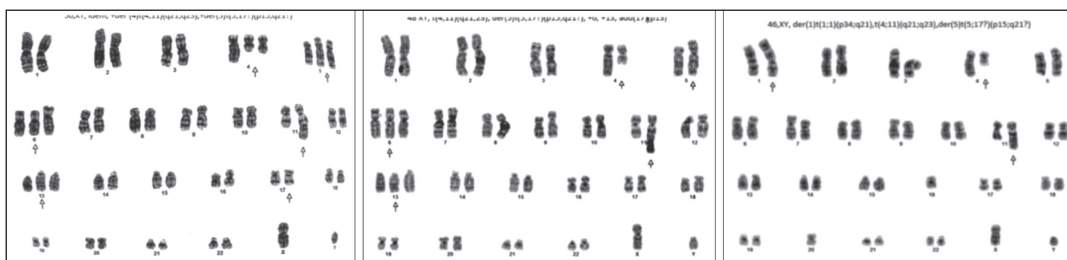


Figura 1. Citogenético correspondiente al cambio de linaje donde se observan 3 clones

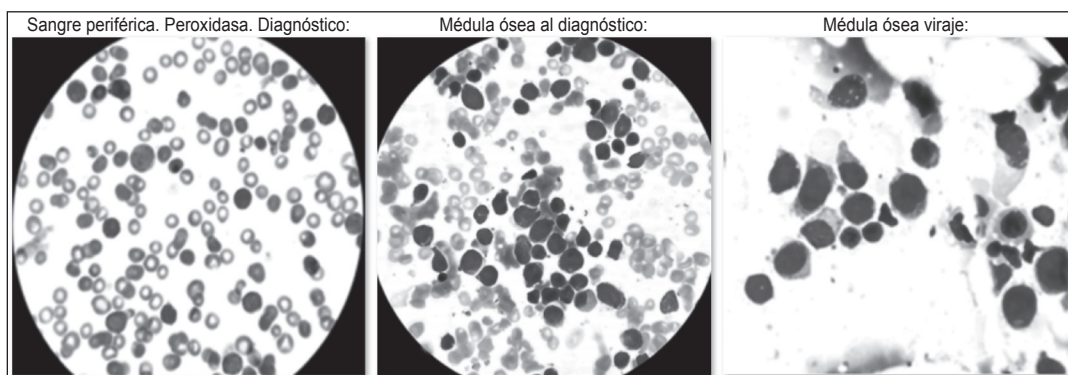


Figura 2. Morfología de la sangre periférica y MO al diagnóstico y al momento del viraje

Marcador	Diagnóstico	Viraje
CD45	+	++
CD34	-	-
MPO	-	-
CD79a	+	
CD19	++	-/+
CD7	-	
CD3s	-	
CD3ic	-	
CD15	-/+	++
CD10	-	-
CD33	-	++
CD38	++	++
CD20	-	
CD13	-	
CD123	+	-/+
CD66c	-	
Tdt	+	
Igs	-	
IgMic	-	
IgMs	-	
CD117		-
HLA-DR		-/++
CD16		-
CD13		-/+
CD11b		++
CD64		++
CD35		-
CD14		-
Irem2		-
CD36		-/+
CD105		+
CD56		-/+

Figura 3. Inmunofenotipo al diagnóstico y en la evolución

Discusión

El viraje de fenotipo es un evento raro que se asocia con un pronóstico pobre. Hay pocos casos descritos en la literatura, la mayoría de ellos en pacientes pediátricos.

Hay casos referidos donde el viraje de linaje ocurre durante el tratamiento de la primera neoplasia, algunos incluso, como nuestro caso, durante las primeras semanas de tratamiento, y otros fueron diagnosticados en la recaída⁽²⁾.

Para poder hacer el diagnóstico es importante determinar si las células que han cambiado su fenotipo emergen del primer clon o si son una nueva neoplasia, consecuencia del tratamiento de la primera. El diagnóstico diferencial se basa en poder establecer en ambos casos la misma alteración citogenética o molecular, a pesar del cambio en el fenotipo. También podría usarse el rearrreglo del gen de Ig/receptor T, en caso de que se encuentre presente en ambos clones al momento del viraje. En nuestro caso, se pudo hacer el diagnóstico de cambio de linaje de LLA pro B a LMA, por encontrarse la misma aberración citogenética (t(4;11)), asociada a otras alteraciones adquiridas en la evolución de la enfermedad. Al igual que en la literatura, donde los casos más frecuentes de viraje de fenotipo presentados involucran al gen *MLL*, nuestro paciente presentó t(4;11) (q21;q23), con el rearrreglo del gen *MLL* (*Mixed Lineage Leukemia*, ahora denominado *KMT2A*) situado en el cromosoma 11⁽³⁾.

Este rearrreglo tiene un rol importante en la leucemogénesis y tiene lugar en un precursor muy temprano del desarrollo hematopoyético⁽⁴⁾.

Si bien hay varias teorías acerca de por qué algunas leucemias realizan este viraje, la fisiopatogenia aún no está clara. Dentro de las posibles hipótesis, se cree que podría haber un pequeño clon que no fue

hallado al diagnóstico por ser una población mínima, que fuera resistente a la quimioterapia de inducción (leucemias bifenotípicas). Esta población emergería luego al suprimir el clon sensible al tratamiento. Otra de las posibilidades implicaría la reprogramación de las células malignas pluripotentes como mecanismo de escape al tratamiento, o la reprogramación de un precursor común bipotencial entre células B y precursores mieloides, por transdiferenciación directa o por desdiferenciación y nueva diferenciación en otro perfil⁽⁵⁾.

Estudios sobre la hematopoyesis realizados en 1977 proponían que el desarrollo de los tres linajes ocurría de manera independiente, ya que no habían podido hallar marcadores comunes. En ese entonces se adoptó un concepto hipotético mieloide-linfoide basado en características morfológicas⁽⁶⁾. Estudios recientes, sin embargo, indican que la separación entre mieloide y linfoide es menos estricta de lo que se creía. La idea de que el camino en la diferenciación celular desde la célula madre hematopoyética pluripotencial es irreversible y definitivo está siendo puesta en discusión. Se sabe en la actualidad que hay ciertos mecanismos de plasticidad celular, entendiéndose por ésta la capacidad de las células de cambiar su fenotipo sin alterar su genotipo. Se cree que la epigenética juega un rol crucial en esto, haciendo que las células respondan a cambios en su microambiente⁽⁵⁾.

Se sugiere que el rearreglo del gen *MLL* ocurre en una célula bipotencial linfocito-monocito⁽⁷⁾. En la literatura se describe un caso de un doble viraje desde LLA al diagnóstico a LMA, y luego nuevamente a LLA⁽⁵⁾.

Al igual que en la bibliografía, hallamos que nuestro paciente presenta expresión de CD45 tanto en los blastos linfoides como mieloides, a pesar de ser un marcador que generalmente se expresa en forma débil o es negativo en las leucemias de precursores linfoides B. Si bien es un marcador que se suele asociar al rearreglo *MLL*, en la literatura los casos de viraje de fenotipo que no presentaban esta mutación, expresaban sin embargo CD45 en su superficie⁽⁸⁾.

En estos casos el tratamiento inicial deberá realizarse de acuerdo al fenotipo que presente al diagnóstico y luego deberá ajustarse acorde al viraje. Esto fue lo que se realizó en nuestro caso, y, al igual que en la literatura, esta estrategia no fue suficiente para mejorar el mal pronóstico de esta entidad.

Rossi y col. describen entre abril de 1994 y abril de 2011 una serie de 1.482 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda incluidos en el protocolo BFM (Berlin-Frankfurt-Münster). Se reportan 9 casos de conversión de linaje: 7 de LLA-B a leucemia mielo-monocítica y 2 de LMA a LLA. La mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el cambio de linaje fue de 15 días. La mediana de seguimiento fue de 34 días. Todos los pacientes fallecieron, 5 de ellos por progresión de enfermedad y 4 por toxicidad durante la inducción⁽⁵⁾.

Conclusión

Aún no están claras las causas que conducen a un cambio de linaje en algunos casos de leucemias agudas, proponiéndose diferentes mecanismos según el caso. Es importante el estudio de la morfología a lo largo del tratamiento, con tinciones que puedan llegar a revelar un cambio en el fenotipo inicial y la confirmación del mismo por la citometría, ya que trae consecuencias en el pronóstico y deberá ser acompañado por un cambio en el esquema terapéutico. Nuevos estudios acerca de la fisiopatología de las leucemias agudas podrán llevar a un mejor entendimiento de estos sucesos, que permitan en un futuro el desarrollo de terapias dirigidas.

Agradecimientos:

Flores, MG; Belli, C; Meyer, MC; Serale C.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Stass S, Mirro J, Melvin S, Pui CH, Murphy SB, Williams D. Lineage Switch in Acute Leukemia. *Blood*. 1984; 61: 1138-1145.
2. Krawczuk-Rybak M, Zak J, Jaworowska B. A lineage switch from AML to ALL with persistent translocation t(4;11) in congenital leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 2003 Jul;41(1):95-6.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405.

4. Dorantes-Acosta E, Pelayo R. Lineage switching in acute leukemias: a consequence of stem cell plasticity? *Bone Marrow Res.* 2012;2012:406796.
5. Rossi JG, Bernasconi AR, Alonso CN, Rubio PL, Gallego MS, Carrara CA, Gutter MR, Eberle SE, Cocce M, Zubizarreta PA, Felice MS. Lineage switch in childhood acute leukemia: an unusual event with poor outcome. *Am J Hematol.* 2012 Sep;87(9):890-7.
6. Kawamoto H, Katsura Y. A new paradigm for hematopoietic cell lineages: revision of the classical concept of the myeloid-lymphoid dichotomy. *Trends Immunol.* 2009 May;30(5):193-200.
7. Park M, Koh KN, Kim BE, Im HJ, Jang S, Park CJ, Chi HS, Seo JJ. Lineage switch at relapse of childhood acute leukemia: a report of four cases. *J Korean Med Sci.* 2011 Jun;26(6):829-31.
8. Gagnon GA, Childs CC, LeMaistre A, Keating M, Cork A, Trujillo JM, Nellis K, Freireich E, Stass SA. Molecular heterogeneity in acute leukemia lineage switch. *Blood.* 1989 Nov 1;74(6):2088-95.