

Paciente con inv(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26.2) sin criterio citológico de leucemia aguda

Elisa Orna¹, Marta Sitges¹, Isabel Granada¹, Neus Ruiz-Xivillé¹, Noelia Pérez², Gustavo Tapia³, Jordi Juncà¹, Lurdes Zamora¹, Blanca Xicoy⁴, Fuensanta Millá¹, Evarist Feliu¹, José Tomás Navarro¹

¹ Servicio de Laboratorio de Hematología, Instituto Catalán de Oncología-Badalona, Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras; ² Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General de Cataluña; ³ Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona; ⁴ Servicio de Hematología Clínica, Instituto Catalán de Oncología-Badalona, Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras

➤ Historia clínica

Varón de 37 años, sin antecedentes patológicos de interés, remitido en abril de 2015 a la consulta de hematología para estudio de una anemia macrocítica con monocitosis. El paciente refería un síndrome anémico de 3 meses de evolución.

➤ Exploración física

Estado general con Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1. Palidez cutánea. Sin adenopatías palpables. Auscultación cardíaca y pulmonar sin alteraciones. El abdomen era blando y depresible, y no se palpaban visceromegalías.

➤ Pruebas complementarias

- Hemograma: leucocitos de $3,7 \times 10^9/L$ (48% neutrófilos, 20% linfocitos, 30% monocitos, 2% eosinófilos), hemoglobina (Hb) de 5,0 g/L, volumen corpuscular medio (VCM) de 113 fL, plaquetas de $207 \times 10^9/L$. Frotis de sangre periférica: anisocitosis y poiquilocitosis. Neutrófilos con desgranulación y alteración de la segmentación nuclear, monocitosis de aspecto maduro y anisotrombocitosis moderada (Figuras 1 y 2).

- Bioquímica: glucosa de 101 mg/dL, urea de 39 mg/dL, creatinina de 0,66 mg/dL, ácido úrico de 3,7 mg/dL, sodio de 140 mmol/L, potasio de 4,2 mmol/L, bilirrubina total de 0,22 mg/dL, fosfatasa alcalina de 57 U/L, AST de 14 U/L, ALT de 14 U/L, GGT de 20 U/L, GGT de 20 U/L, LDH de 194 U/L.

- Estudio de anemias: reticulocitos de $23 \times 10^9/L$, haptoglobina de 142 mg/dL, ferritina de 370 ng/mL, sideremia de 193 µg/mL, transferrina de 228 mg/dL, IST del 50%, cobalamina de 339 pg/mL, ácido fólico de 4,7 ng/mL.

• Mielograma: celularidad global en cantidad normal. Serie eritroide disminuida (7%), con un 60% de diseritropoyesis. La serie granulopoyética representaba el 52% de la celularidad medular con un 90% de disgranulopoyesis y se observaban monocitos maduros (16%), promonocitos (4%) y blastos (9%). Los megacariocitos estaban en cantidad normal y el 35% con un tamaño algo inferior al normal e hipolobulación del núcleo (Figuras 3 a 5). No se realizó estudio citoquímico por falta de material.

- Inmunofenotipo de médula ósea: se observó un 3% de células blásticas con positividad para CD34, CD117 y CD123, y negatividad para CD33. No se evidenciaron marcadores linfoides aberrantes.

- Citogenética: cariotipo 46, XY, t(3;3)(q21;q26)[18]/46, XY[2]. Hibridación fluorescente *in situ* (FISH): reordenamiento de *EV11*(3q26) (Figuras 6 y 7).

- Biología molecular: ausencia de mutaciones de los genes *SRSF2*, *AXL1*, *NPM1* y de la duplicación en tándem del gen *FLT3*. Se identificó una variante en el gen *SF3B1* por secuenciación de nueva generación de un panel de 83 genes relacionados con patología mieloide.

- Biopsia de médula ósea: importante aumento de la celularidad con disminución de la grasa. Aumento de megacariocitos dispuestos de forma anómala, con tendencia a agruparse y con alteraciones de la lobulación nuclear. Presencia de un 7-8% de blastos. Fibrosis de grado I (Figuras 8 y 9).

➤ Diagnóstico

Neoplasia mieloide con inv(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26.2).

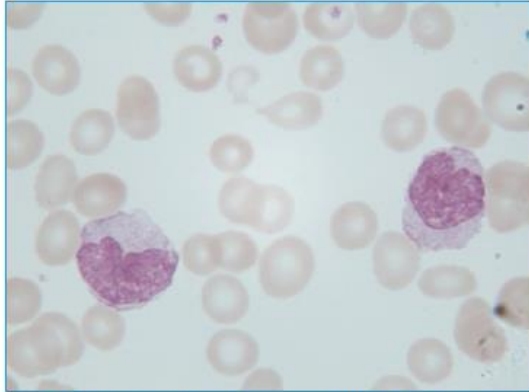


Figura 1. Hematíes dismórficos y monocitos maduros. Extensión de sangre periférica (May-Grünwald-Giemsa, $\times 600$).

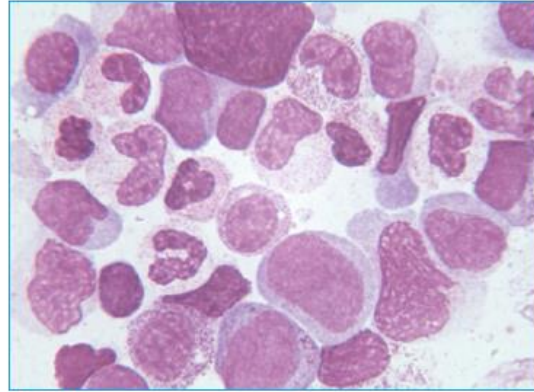


Figura 4. Proliferación mielomonocítica. Aspirado de médula ósea (May-Grünwald-Giemsa, $\times 600$).

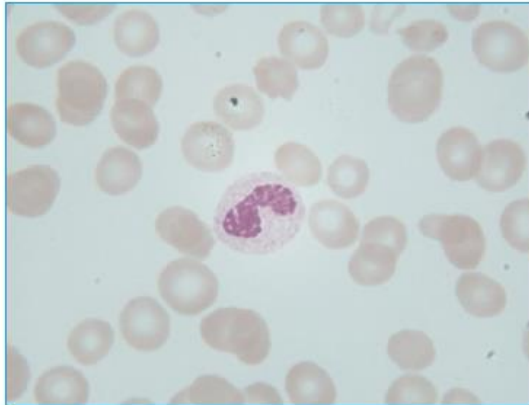


Figura 2. Detalle de un neutrófilo displásico. Extensión de sangre periférica (May-Grünwald-Giemsa, $\times 1.000$).

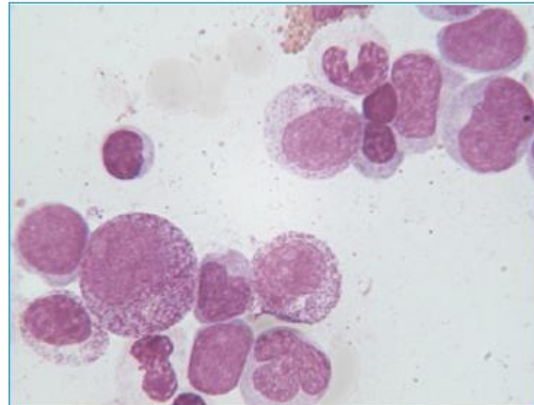


Figura 5. Presencia de blastos. Aspirado de médula ósea (May-Grünwald-Giemsa, $\times 600$).

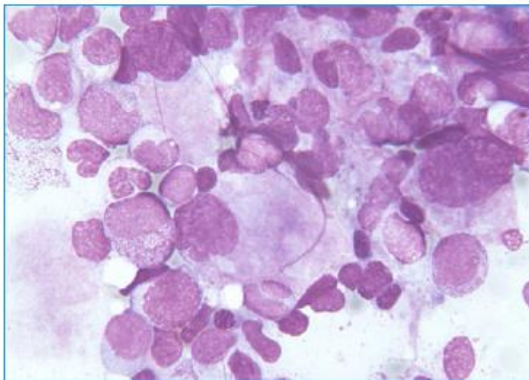


Figura 3. Megacariocitos con el núcleo hipolobulado. Aspirado de médula ósea (May-Grünwald-Giemsa, $\times 400$).

➤ Evolución

Debido a la presencia de la alteración citogenética se decidió realizar tratamiento quimioterápico intensivo con idarubicina y citarabina según el protocolo CETLAM 2012 para leucemia mieloblástica aguda. En el mielograma de revaloración se constató la persistencia de abundante celularidad granulomonocítica y la presencia de blastos (8%), así como la detección de la $t(3;3)(q21;q26.2)$ en las 20 metafases estudiadas, por lo que se administró tratamiento de segunda línea con fludarabina, citarabina e idarubicina. Tras una aplasia prolongada, se realizó un nuevo aspirado de médula ósea que constató la presencia de un 10% de monocitos maduros y un 7% de promonocitos con

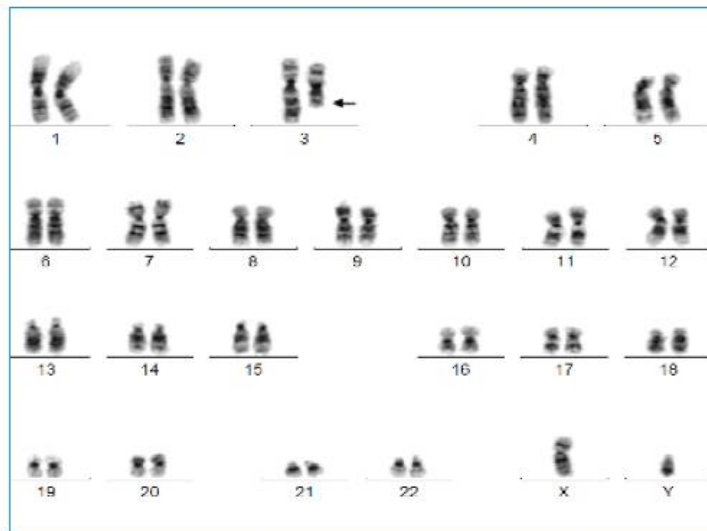


Figura 6. Cariotipo: 46, XY, t(3;3)(q21;q26)[18]/46,XY[2].

ausencia de blastos, y se siguió detectando la misma alteración citogenética en 4 metafases de las 20 estudiadas. Se decidió continuar el tratamiento con la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos haploide de su hermana. Como complicaciones postrasplante presentó infecciones por diferentes gérmenes y una enfermedad injerto contra huésped cutánea e intestinal de grado II que evolucionó correctamente tras 2 líneas de tratamiento inmunodepresor. En la actualidad, 24 meses después del diagnóstico, el paciente se encuentra en remisión

completa tanto citológica (Figuras 10 a 12) como citogenética. El estudio del quimerismo post-TPH muestra una hematopoyesis 100% del donante.

Discusión

La leucemia mieloide aguda (LMA) con inv(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26.2) es reconocida como una entidad independiente en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2008 dentro de la categoría de LMA con alteraciones citogenéticas recurrentes. Representa el 1-2% de las LMA. Suele presentar un recuento de leucocitos normal o elevado en sangre periférica⁽¹⁻³⁾ y las plaquetas suelen

estar en cifras más altas que en LMA con alteraciones citogenéticas diferentes de estos reordenamientos de 3q⁽¹⁾. En más del 80% de los casos se encuentra hiperplasia megacariocítica con displasia en la médula ósea (hipolobulación del núcleo)^(2,3), como ocurría en el caso aquí presentado. Los blastos habitualmente expresan CD34, HLA-DR, CD56 y antígenos mieloides como CD13, CD33, CD117 y MPO⁽⁴⁾. El gen implicado en estos reordenamientos del cromosoma 3 es el oncogén *EV11*, localizado en la región 3q26.2. El exón 2 de este gen se fusiona con 3 exones del gen

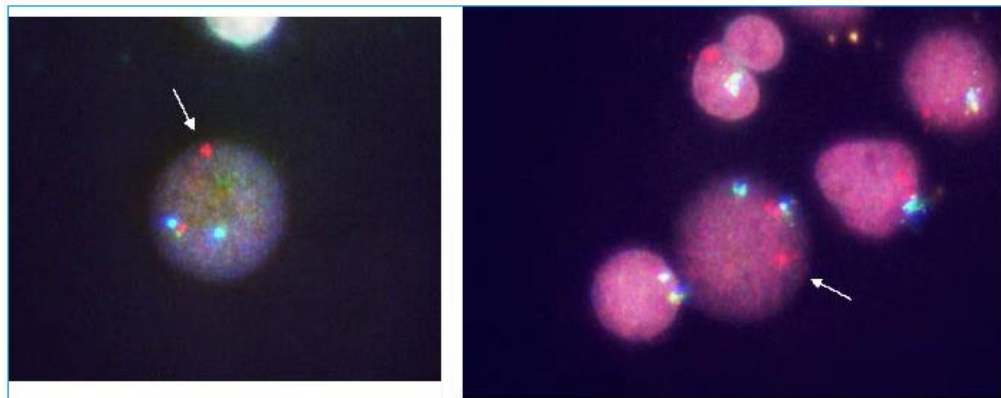


Figura 7. Hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Sonda EV11 Breakapart Cytocell: reordenamiento del gen *EV11* (3q26). La separación de la señal roja de las señales azul y verde evidencia el reordenamiento de este gen.

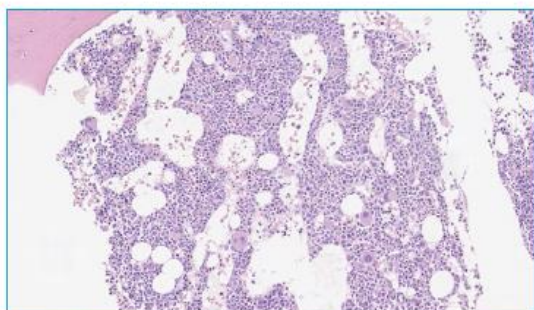


Figura 8. Biopsia de médula ósea. Megacariocitos de núcleo hipobuloso (Hematoxilina, x 200).

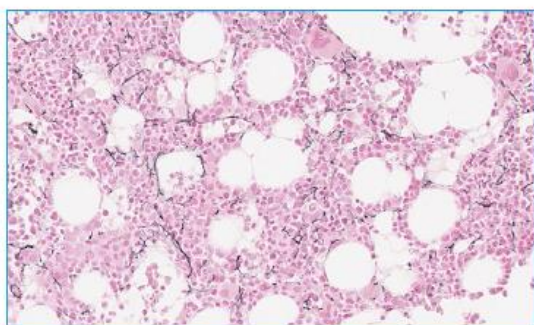


Figura 9. Biopsia de médula ósea. Reticulina. Fibrosis de grado I.

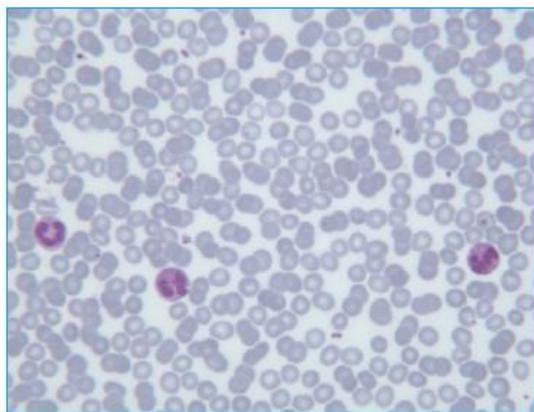


Figura 10. Extensión de sangre periférica postrasplante (May-Grünwald-Giemsa, x 200).

MDS1, localizado también en 3q26.2, para formar el complejo *MDS1-EV1* llamado *MECOM*. Inicialmente se implicó al gen *RPN1*, localizado en la región 3q21.3, como responsable de la activación de *EV1* en la *inv(3)/t(3;3)*. Más recientemente se ha comu-

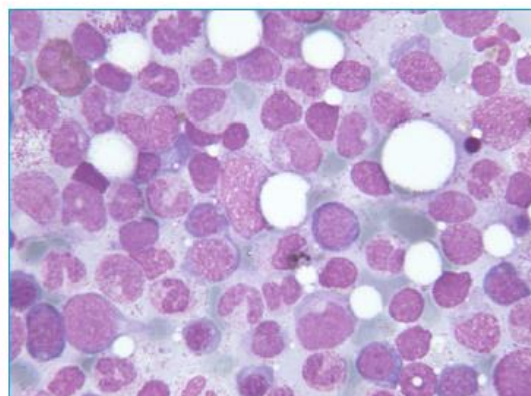


Figura 11. Extensión: médula ósea postrasplante (May-Grünwald-Giemsa, x 400).

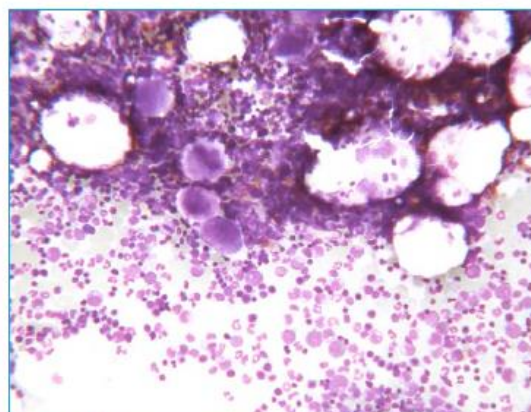


Figura 12. Médula ósea postrasplante. Detalle de los megacariocitos en los que no se observan signos displásicos (May-Grünwald-Giemsa, x 200).

nicado que el evento molecular subyacente consiste en realidad en una reubicación del gen *G2DHE* (potenciador de *GATA2*, localizado muy cerca de *RPN1*), que permite su interacción con *EV1* originando una sobreexpresión de este gen y produciendo haploinsuficiencia funcional de *GATA2*²⁹. Así, en la revisión de la clasificación de la OMS de 2016, esta entidad ha pasado a denominarse *LMA con inv(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26.2):GATA2,MECOM*. La *inv(3)(q21;q26)* y la *t(3;3)(q21;q26.2)* no solo se observan en leucemias agudas, sino que también han sido descritas en síndromes mielodisplásicos (SMD), en leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y en crisis blástica de neoplasias mieloproliferativas. El caso aquí presentado se trata

morfológicamente de una LMMC, hecho muy poco descrito en la literatura. La existencia de esta alteración citogenética confiere un especial mal pronóstico independientemente del número de blastos presentes en la médula ósea. Un estudio multicéntrico realizado en 2014, en el que se incluyeron 63 casos de LMA con $\text{inv}(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26.2)$ y 40 casos de SMD con la misma alteración genética, mostró ausencia de diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la supervivencia global entre ambos grupos (LMA: 7,9 meses; SMD: 12,9 meses; $n = 103$; $p = 0,16$)⁽²⁾. Estos datos apoyan la propuesta de algunos autores de clasificar los casos de $\text{inv}(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26.2)$ como LMA, independientemente del número de blastos presentes en la médula ósea, al igual que sucede en otras LMA con alteraciones genéticas recurrentes, como en el caso de LAM $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1$, LMA $\text{inv}(16)(p13;q22)/t(16;16)(p13;q22)/CBFB-MYH11$ ó LMA $t(15;17)(q22;q12)/PML-RARA$ ⁽³⁾. Otras anomalías del brazo largo del cromosoma 3 que implican las regiones 3q21 o 3q26 (translocaciones balanceadas, deleciones o duplicaciones) han sido descritas. Existe poca evidencia en la literatura, pero en los estudios publicados, las características clínicas y el pronóstico son similares a los de las neoplasias mieloides con $\text{inv}(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26.2)$. En un estudio realizado por el Grupo Español de Citología Hematológica, comparando 35 casos de LMA $\text{inv}(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26.2)$ con 20 casos de LMA con otras anomalías en las regiones q21 o q26 del cromosoma 3, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas y morfológicas entre ambos grupos. Tampoco en la supervivencia global se encontraron diferencias, siendo de $8,8 \pm 1,8$ meses para el primer grupo y de $5,9 \pm 1,5$ en el segundo ($p = 0,083$)⁽³⁾. En la actualidad existe controversia sobre si todas las anomalías de 3q, al menos las que afectan a las regiones 3q21 o 3q26, deberían reunirse en una misma entidad. En el caso expuesto, el paciente se trató como una LMA con $\text{inv}(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26.2)$, a pesar de presentar un recuento de blastos inferior al 20%, en función del mal pronóstico que confiere esta alteración citogenética. No se obtuvo respuesta inicialmente, pero tras una segunda línea de tratamiento y la realización de un alotrasplante haploindéntico de progenitores hematopoyéticos, se consiguió la remisión completa de la enfermedad, que el paciente mantiene actual-

mente a los 21 meses del procedimiento. Este hecho confirma la agresividad de este tipo de neoplasia hematológica y favorece el argumento de clasificar todos estos casos como LMA.

► A recordar

- Las neoplasias mieloides con $\text{inv}(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26.2)$ son poco frecuentes y la presencia de dicha alteración citogenética en casos de LMMC es excepcional.
- Las características clínico-patológicas son similares en los casos que se presentan como LMA, SMD y LMMC, con un pronóstico especialmente malo en todos ellos. Existe controversia sobre la necesidad de incluir estas entidades dentro de un mismo grupo, definido por la presencia de los reordenamientos 3q21q26 independientemente del número de blastos.

► Bibliografía

1. Lugthart S, Gröschel S, Beverloo HB, Kayser S, Valk PJ, van Zelderen-Bhola SL, et al. Clinical, molecular, and prognostic significance of WHO type $\text{inv}(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26.2)$ and various other 3q abnormalities in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:3890-8.
2. Rogers HJ, Vardiman JW, Anastasi J, Raza G, Savage NM, Cherry AM, et al. Complex or monosomal karyotype and not blast percentage is associated with poor survival in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with $\text{inv}(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26.2)$: a Bone Marrow Pathology Group study. *Haematologica*. 2014;99:821-9.
3. Raya JM, Martín-Santos T, Luño E. Acute myeloid leukemia with $\text{inv}(3)(q21;q26.2)$ or $t(3;3)(q21;q26.2)$: clinical and biological features and comparison with other acute myeloid leukemias with other acute myeloid leukemias with cytogenetic aberrations involving long arm of chromosome 3. *Haematology*. 2015;20:435-41.
4. Medeiros BC, Kohrt HE, Albert DA, Bangs CD, Cherry AM, Majeti R, et al. Immunophenotypic features of acute myeloid leukemia with $\text{inv}(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26.2)$. *Leuk Res*. 2010;34:594-7.
5. Wang H, Rashidi HH. The new clinicopathologic and molecular findings in myeloid neoplasms with $\text{inv}(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26.2)$. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140:1404-10.
6. Haferlach C, Bacher U, Haferlach T, Dicker F, Alpermann T, Kern W, Schnittger S. The $\text{inv}(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26.2)$ is frequently accompanied by alterations of *RUNX1*, *KRAS* and *NRAS* and *NF1* genes and mediates adverse prognosis both in MDS and an AML: a study in 39 cases of MDS or AML. *Leukemia*. 2011;25:874-7.