

Caso 2. Varón con hiperleucocitosis y visión borrosa

Sonia Daza Pozo¹, M.^a de la O Abío Calvete¹, M.^a Carmen Toledo Ruiz¹, Laura Parrilla Navamuel¹, Karen Gabriela Albiño Salazar¹, Sara Moreno Ramírez¹, Andrea Rodríguez Hidalgo¹, Noelia Rollón Simón¹, Esther Botón Contreras¹, Elisa de Diego Vázquez¹, Ana Muñoz Gama¹, Marisol Mateo Guerrero², José Agustín Rodríguez Alén¹, Jorge Cuesta Tovar¹

¹ Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Virgen de la Salud, Toledo; ² Servicio de Genética, Hospital Virgen de la Salud, Toledo

› Motivo de consulta

Visión borrosa y fiebre.

› Historia clínica

Se trata de un varón de 51 años, natural de Rumanía, sin antecedentes personales de interés, que acudió al Servicio de Urgencias del hospital para la valoración de un cuadro de visión borrosa y pérdida de agudeza visual de 24 horas de evolución. Refería asimismo astenia, anorexia y fiebre sin foco desde hacía 3 días.

› Exploración física

Auscultación cardíaca y pulmonar normales. Abdomen blando y depresible sin visceromegalias. No se palpaban adenopatías a ningún nivel. En la exploración oftalmológica se observaban datos de retinopatía hemorrágica bilateral con papiledema en el ojo izquierdo.

› Pruebas complementarias

- Hemograma: intensa anemia normocítica normocrómica con hemoglobina de 6,1 g/dL, volumen corpuscular medio (VCM) de 95 fL, trombocitopenia de $82 \times 10^9/L$ y leucocitosis de $270 \times 10^9/L$.

- Estudio de coagulación: tiempo de protrombina 67% (70-150), tiempo de tromboplastina parcial activado 27,2 s (20-38), fibrinógeno de Clauss 103 mg/dL, dímero D 34.000 ng/mL (280-500).

- Bioquímica: creatinina 0,88 mg/dL (0,50-1,20), urea 48 mg/dL (10-50), sodio 140 mEq/L (136-145),

potasio 4,65 mEq/L (3,30-5,10), fósforo 4,2 mg/dL (2,7-4,5), GOT (AST) 26 U/L (5-37), GPT (ALT) 15 U/L (5-40), GGT 49 U/L (10-66), LDH sérica 2.480 U/L (230-480), ácido úrico 9,4 mg/dL (2,4-7).

- Frotis de sangre periférica: presencia de 80% de blastos de mediano tamaño con cromatina laxa con 1-2 nucléolos y escaso citoplasma agranular con alguna vacuola citoplasmática y sin bastones de Auer. Serie roja y neutrófilos presentes sin alteraciones morfológicas de interés (Figura 1).

- Mielograma: médula ósea hiper celular, más del 90% de la celularidad total correspondía a células blásticas (Figura 2). Estas células eran de mediano tamaño, con alta relación núcleo/citoplasma, cromatina de aspecto semimaduro, con presencia de 1-2 nucléolos y escaso citoplasma con vacuolas citoplasmáticas ocasionales. El citoplasma de los blastos era agranular y sin presencia de bastones de Auer (Figura 3).

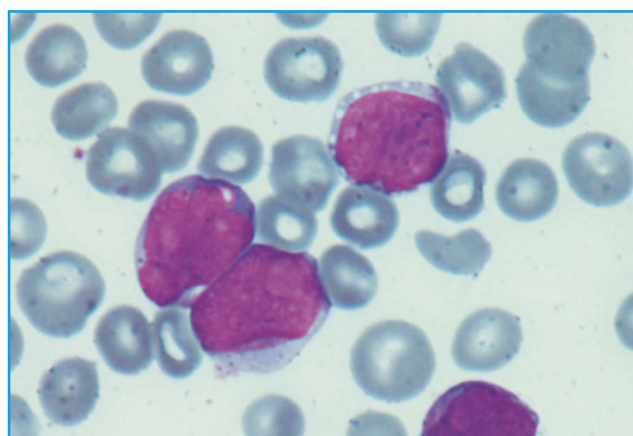


Figura 1. Sangre periférica. Blastos de mediano tamaño, alta relación núcleo/citoplasma, cromatina fina con algún nucléolo y citoplasma escaso con alguna vacuola intracitoplasmática. Tinción de May-Grünwald-Giemsa ($\times 100$).

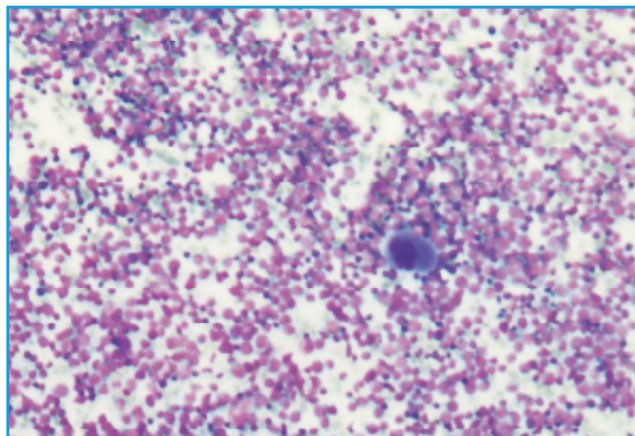


Figura 2. Médula ósea. Infiltración medular por población monomorfa de células blásticas. Tinción de May-Grünwald-Giemsa ($\times 20$).

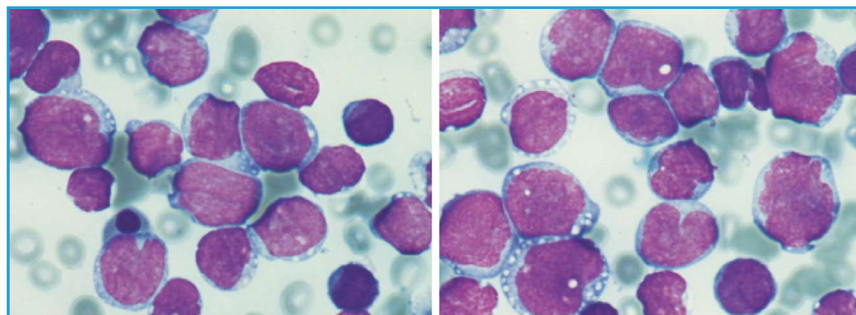


Figura 3. Médula ósea. Blastos de mediano/gran tamaño con núcleo de cromatina laxa y nucléolos visibles, así como escaso citoplasma con presencia de algunas vacuolas citoplasmáticas. Tinción de May-Grünwald-Giemsa ($\times 100$).

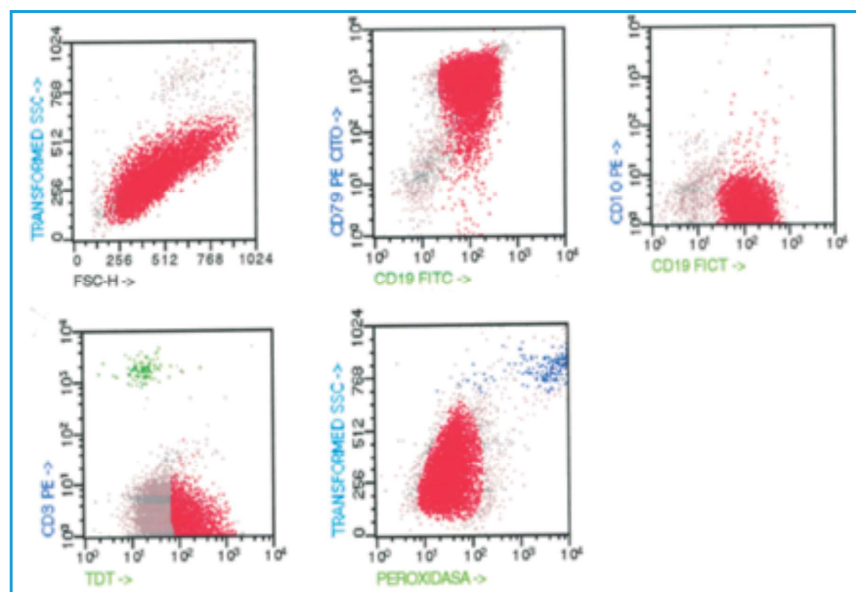


Figura 4. Citometría de flujo de médula ósea al diagnóstico: población leucémica (color rojo) con positividad para los marcadores CD79a, CD19 y TdT (30%), y negativa para los antígenos CD10 y MPO.

- Citometría de flujo de médula ósea. La población patológica tenía positividad para antígenos linfoides B: CD19, CD79a citoplasmático, CD22 citoplasmático; y positividad para TdT en el 30% de la población neoplásica. Toda la población era positiva para CD38. Por el contrario, presentaba negatividad para los antígenos CD10 y CD20, así como para marcadores linfoides T (CD3, CD7, CD4 y CD8) y marcadores mieloides (mieloperoxidasa, CD13, CD33) (**Figura 4**).

- Estudio citogenético de médula ósea con técnicas de banda GTG: en 17 de las 20 metafases analizadas se observó un cariotipo 46 XY con una alteración clonal que consistía en una translocación recíproca t(4;11) entre las citobandas 4q21 y 11q23 (**Figura 5**).

- Estudio de citogenética molecular (hibridación *in situ* fluorescente -FISH-) de médula ósea sobre núcleos interfásicos: reordenamiento del gen *KMT2A*.

- Biología molecular de médula ósea: reordenamiento monoclonal del gen *IGH*.

➤ Diagnóstico

Leucemia linfoblástica aguda (LLA) con t(4;11q23) con reordenamiento del gen *KMT2A*.

➤ Tratamiento y evolución

Tras el diagnóstico de LLA, se inició tratamiento de prefase con hidroxurea y dexametasona con objetivo citorreductor y, posteriormente, tratamiento específico con el protocolo de PETHEMA para LAL AR2011 (prednisona, vincristina, daunorubicina y PEG-asparaginasa).

Como complicaciones durante la aplasia posquimioterapia, presentó un episodio de celulitis en el miembro inferior derecho y una neumonía bilobular, e insuficiencia cardíaca congestiva que precisó el ingreso en la Unidad de Vigilancia Intensiva durante 5 días.

En el día +38 postinducción, tras la recuperación de la aplasia posqui-

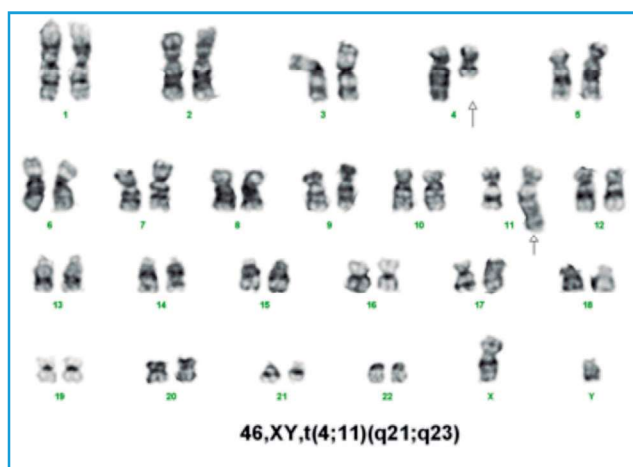


Figura 5. Cariotipo de médula ósea al diagnóstico: 46,XY,t(4;11)(q21;q23) [17]/46,XY [3]. La translocación t(4;11) está señalada con flechas.

mioterapia, se realizó el estudio de reevaluación de la enfermedad, con las siguientes pruebas complementarias:

- Mielograma: médula ósea hipercelular con presencia de un 50% de blastos de gran tamaño con cromatina fina y nucléolo visible, citoplasma basófilo con fina granulación, sin bastones de Auer y con alguna vacuola citoplasmática. Estas células tenían un aspecto monocitoide y con una morfología diferente a las del diagnóstico (**Figura 6**).

- Citometría de flujo de médula ósea: se evidenció un 52% de la población total con marcadores de línea monocítica (CD64+ CD14- CD33+ HLA-DR+) y no se detectó ninguna población similar a la del diagnóstico, cuyo fenotipo era de línea linfocítica B (**Figura 7**).

- Estudio citogenético de médula ósea: se siguió observando la translocación t(4;11)(q21;q23), asociando en 7 de las metafases analizadas trisomías en los cromosomas 8 y 12 (**Figura 8**).

- Biología molecular de médula ósea: en esta ocasión, el reordenamiento del gen *IGH* fue policlonal y no se detectaron mutaciones en los genes *NPM1* y *FLT3*.

Ante las diferencias detectadas respecto al diagnóstico inicial, se decidió repetir el estudio medular unos días después para confirmar los re-

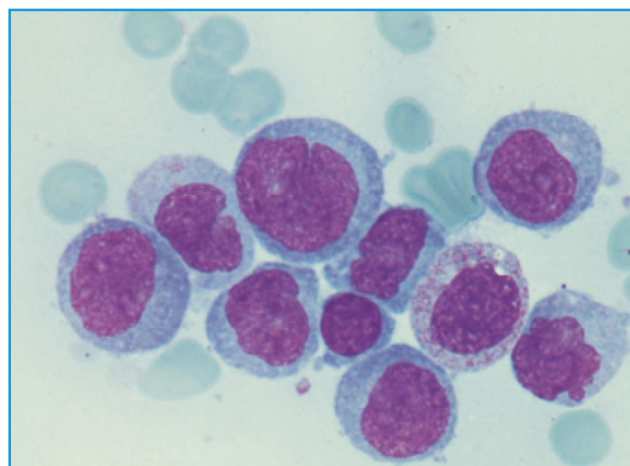


Figura 6. Médula ósea de reevaluación en el día +38. Células blásticas de mediano/gran tamaño con núcleo con cromatina fina con 1 nucléolo y citoplasma basófilo sin granulación citoplasmática. Tinción de May-Grünwald-Giemsa (x 100).

sultados. Tanto en la morfología como en la citometría de flujo se obtuvieron los mismos datos descritos en la reevaluación. En cuanto a la citogenética, seguía presentando la translocación t(4;11)(q21;q23) y además asociaba un cariotipo tetraploide en 10 de las metafases analizadas (**Figura 9**).

En este momento, se decidió descartar la presencia de trisomía de los cromosomas 8 y 12 en la médula ósea inicial mediante FISH centromérica para estos cromosomas y descartar así que estuvieran presentes

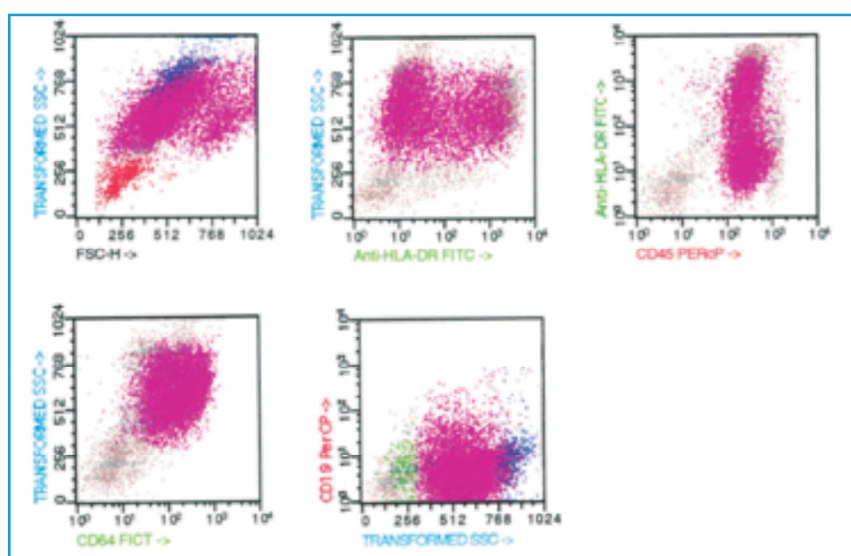


Figura 7. Estudio de citometría de flujo en la médula ósea de reevaluación: 52% de la población total (color rosa) con tamaño y morfología diferente a la del diagnóstico y con positividad para los antígenos CD64 y HLA-DR y negativa para CD19.

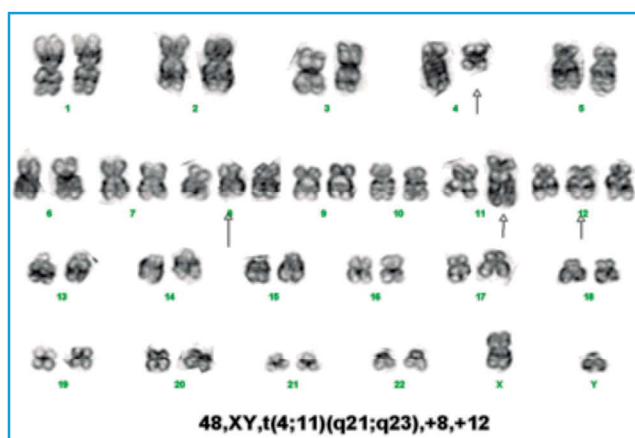


Figura 8. Cariotipo de la médula ósea de revaluación: 46,XY t(4;11)(q21;q23) [3]/48,XY,ídem,+8,+12 [7]/46,XY [12].

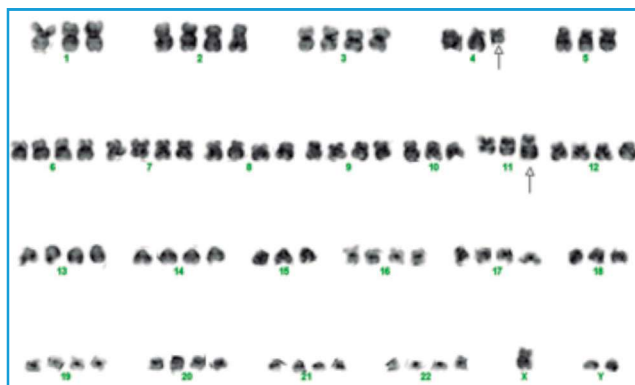


Figura 9. Cariotipo de médula ósea en el segundo estudio de revaluación: cariotipo tetraploide con 82 cromosomas con persistencia de la translocación entre los cromosomas 4 y 11 (flechas).

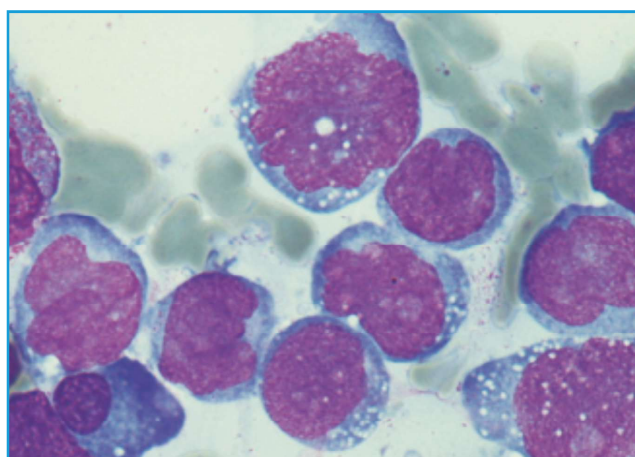


Figura 10. Médula ósea tras la reinducción. Blastos de gran tamaño con núcleo irregular, cromatina laxa, presencia de 1-2 nucléolos y citoplasma basófilo con presencia de vacuolas intracitoplasmáticas en algunos de los blastos. Tinción de May-Grünwald-Giemsa ($\times 100$).

desde el inicio en la población patológica. Dicho estudio resultó negativo.

Asimismo, también desde el punto de vista citológico e inmunofenotípico se compararon ambos estudios y se descartó la presencia de 2 poblaciones patológicas diferentes al diagnóstico, confirmando que el estudio inicial fue correcto y que en el momento actual el paciente presentaba un cambio de línea en la evolución de la enfermedad. Por lo tanto, nos encontrábamos ante un cambio inmunofenotípico de LLA a leucemia mieloide aguda (LMA) de tipo monoclonal.

Ante estos hallazgos, se procedió a cambiar la línea de tratamiento y se inició tratamiento quimioterápico con esquema FLAG-Ida (fludarabina, citarabina, prednisona, G-CSF, idarubicina).

El paciente presentó de nuevo graves complicaciones infecciosas con bacteriemia por *Pseudomona aeruginosa*, requiriendo de un segundo ingreso en la Unidad de Vigilancia Intensiva por inestabilidad hemodinámica y compromiso respiratorio.

Una vez resuelto el cuadro infeccioso, en el día +28 del ciclo de reinducción, se realizó un nuevo aspirado medular en el que se detectó la persistencia de la enfermedad con una infiltración del 40-60% de blastos de aspecto monocítico similares a los del estudio de revaluación postinducción (Figura 10). La citometría de flujo realizada en médula ósea no presentó diferencias respecto al estudio previo y, lamentablemente, no se pudo realizar el estudio citogenético por problemas logísticos.

Ante estos hallazgos y dado el mal pronóstico a corto plazo, el paciente decidió solicitar el alta hospitalaria para trasladarse a su país de origen.

➤ Discusión

Nos encontramos ante un caso de leucemia con una evolución muy singular. El estudio inicial fue compatible con el diagnóstico de una LLA con t(4;11) y reordenamiento de gen *KMT2A*⁽¹⁾. La t(4;11) se encuentra en el 5-10% de las LLA del adulto, siendo esta translocación más frecuente en la población infantil. El paciente presentaba varias características típicas de esta entidad, como son la hiperleucocitosis, la coagulopatía y una evolución agresiva y de muy mal pronóstico. Estas leucemias suelen proceder de una célula precursora B inmadura y, en relación con ello, presentar marcadores inmunofenotípicos inmaduros,

como la negatividad para CD10 y CD20. Algunas pueden coexpresar algunos marcadores mieloides como CD15 y CD65, sin cumplir criterios de leucemia aguda bifenotípica. Parece que esta coexpresión antigénica podría estar en relación con el origen inmaduro de la célula leucémica inicial⁽²⁻³⁾.

En este caso, observamos que, tras el tratamiento inicial, el paciente presentó un cambio de línea linfóide a mieloide, encontrando la primera pista de dicho cambio en la detección de claras diferencias en la morfología. La morfología inicial correspondía a blastos de aspecto linfóide, a diferencia de la morfología de aspecto monocitoide observada en los aspirados de reevaluación de la enfermedad.

En el estudio de citometría de flujo, las poblaciones patológicas del diagnóstico y la reevaluación presentaban marcadores antigénicos de líneas diferentes. Por ello, volvimos a reevaluar las adquisiciones de ambos estudios, sin encontrar población mieloide patológica al diagnóstico ni la población inicial de línea linfóide en los estudios de reevaluación.

En el cariotipo, mantuvo en todo momento la translocación entre los cromosomas 4 y 11, pero presentando alteraciones clonales añadidas en la reevaluación. La trisomía en los cromosomas 8 y 12, que habitualmente se suele observar con mayor frecuencia en patología mieloide, apoya la teoría del cambio a línea mieloide/monocítica. En cuanto a la detección de tetraploidía, es posible que esta alteración pudiese haber existido *in vivo* desde que se detectó el cambio de línea, pero que en el cultivo de las metafases del primer estudio de reevaluación no llegasen a crecer o que no fuesen viables para el análisis.

Con todos los datos, se concluye que el caso aquí expuesto presentó un viraje de LLA a LMA de tipo monoclonal. Este raro comportamiento en la evolución de las leucemias se ha descrito en varios casos en la literatura, asociándose con la presencia de reordenamientos del gen *KMT2A* en algunos de ellos. En su mayoría el cambio de línea suele ser de línea linfóide a mieloide, como en el caso presentado, aunque también se han descrito casos en los que ocurre lo contrario⁽²⁾.

Existen varias teorías en relación con este comportamiento. La mayoría se sustentan en la existencia de un precursor leucémico muy inmaduro con capacidad de diferenciación a ambas líneas, unido a otros factores⁽³⁾. En muchos casos, los desencadenantes para el cambio suelen estar en relación con el tratamiento específico de línea que elimina la población inicial

y permite al precursor inmaduro expandir otra línea celular⁽⁴⁻⁶⁾. Para llegar a la conclusión de que se ha producido un cambio de línea de la población patológica se deben mantener las mismas alteraciones citogenéticas, como ocurre en el paciente presentado^(7,8). Este caso tiene como peculiaridad la aparición de trisomía en los cromosomas 8 y 12, que se ha considerado como una evolución clonal asociada al cambio de línea. Puesto que en todo momento se mantuvo la alteración citogenética inicial, consideramos que sigue cumpliendo los requisitos para mantener la teoría del cambio inmunofenotípico⁽⁹⁾.

Este tipo de leucemia aguda presenta un pronóstico muy malo con una forma de presentación muy agresiva, tal y como ilustra este caso. Se han intentado establecer diferentes esquemas terapéuticos, incluso intensificación del tratamiento con alotrasplante de progenitores hematopoyéticos, sin obtener en la mayoría de los casos un claro aumento en la supervivencia global de estos pacientes⁽¹⁰⁾.

› Conclusiones para recordar

- La LLA con reordenamiento de gen *KMT2A* es una entidad poco frecuente dentro de la población adulta.
- Este tipo de leucemia suele proceder de una célula precursora muy inmadura y en relación con la presencia de la mutación del gen *KMT2A* se han documentado casos de cambio inmunofenotípico más frecuentemente que en entidades similares a ella, pero sin esta mutación.
- El tratamiento con quimioterapia selectiva de línea puede desencadenar la expansión de otra línea celular neoplásica.
- Esta variedad presenta un pronóstico infausto que, a pesar de los cambios de línea de tratamiento, no ve mejorada su supervivencia global.
- La morfología nos puede dar la primera pista del cambio de línea, que se debe confirmar mediante el estudio inmunofenotípico, lo cual afianza la necesidad de realizar en todo momento un diagnóstico integrado.

› Bibliografía

1. Borowitz MJ, Chan JKC. B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities. B Lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(v;11q23); MLL rearranged. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES,

- Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008. pp. 171-5.
2. Carulli G, Marini A, Ferreri M, Azzarà A, Ottaviano V, Lari T, et al. B-cell acute lymphoblastic leukemia with t(4;11)(q21;q23) in a young woman: evolution into mixed phenotype acute leukemia with additional chromosomal aberrations in the course of therapy. *Hematol Rep.* 2012 Jul 11;4(3):e15.
 3. Dunphy C, Gardner L, Evans L, Javadi N. CD15+ Acute Lymphoblastic Leukemia and Subsequent Monoblastic Leukemia. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125:1227-30.
 4. Rayes A, McMasters R, O'Brien M. Lineage Switch in MLL-Rearranged Infant Leukemia Following CD19-Direct Therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63:1113-5.
 5. Aldoss I, Song JY. Extramedullary relapse of KMT2A (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia with lineage switch following blinatumomab. *Blood.* 2018;131:2507.
 6. Jacoby E, Nguyen S, Fountaine T, Welp K, Gryder B, Qin H, et al. CD19 CAR immune pressure induces B-precursor acute lymphoblastic leukaemia lineage switch exposing inherent leukaemic plasticity. *Nat Commun.* 2016;7:12320.
 7. Rossi J, Bernasconi A, Alonso C, Rubio P, Gallego M, Carrara C, et al. Lineage switch in childhood acute leukemia: An unusual event with poor outcome. *Am J Hematol.* 2012;87:890-7.
 8. Jiang JG, Roman E, Nandula SV, Murty VV, Bhagat G, Alobeid B. Congenital MLL-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) switched lineage relapse to acute myelocytic leukemia (AML) with persistent t(4;11) and t(1;6) traslocation and JH gene rearrangement. *Leuk Lymphoma.* 2005;46:1223-7.
 9. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. Disponible en: <http://AtlasGeneticsOncology.org>.
 10. Marchesi F, Girardi K, Avvisati G. Pathogenetic, Clinical, and Prognostic features of Adult t(4;11)(q21;q23)/MLL-AF4 Positive B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Adv Hematol.* 2011;2011:621627.