

Cambio de linaje de leucemia linfática aguda (LLA) a leucemia mieloide aguda (LMA): Reporte de un caso

Lineage switch from acute lymphocytic leukemia (ALL) to acute myeloid leukemia (AML): Report of a case

Julio Zatta-Cóndor^{1,a}, Judith Vidal², Rosario Retamoso^{2,b}

RESUMEN

Introducción: La Leucemia Linfática Aguda (LLA) representa la enfermedad maligna pediátrica más frecuente, que representa al menos el 25% de los casos de cáncer infantil. El cambio de linaje de Leucemia Linfática Aguda a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) representa aproximadamente 6 a 9% de los casos recidivados, y se observa con mayor frecuencia en pacientes infantiles. **Reporte de caso:** un paciente de varón de 9 años con Diagnóstico inicial de LLA- B de Muy Alto Riesgo, recae con LMA tras 1 año 9 meses de recibir tratamiento con Quimioterapia y radioterapia profiláctica. **Conclusión:** Existen diferentes mecanismos que podrían explicar el cambio de linaje entre leucemia linfática aguda a leucemia mieloide aguda; en nuestro paciente podríamos hablar de posibles factores que influenciaron en el cambio de linaje: progenitores bipolares, selección clonal, Quimioterapia.

Keywords: Cambio de linaje; Leucemia aguda; hospital (Source: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Introduction: Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) represents the most frequent pediatric malignant disease, representing at least 25% of childhood cancer cases. Lineage switch from Acute Lymphocytic Leukemia to Acute Myeloid Leukemia (AML) represents approximately 6 to 9% of recurrent cases, and is observed more frequently in children. **Case report:** a 9-year-old male patient with an Initial Diagnosis of Very High Risk ALL-B, relapses with AML after 1 year 9 months of receiving treatment with chemotherapy and prophylactic radiotherapy. **Conclusion:** There are different mechanisms that could explain the Lineage switch between acute lymphocytic leukemia to acute myeloid leukemia; in our patient we could talk about possible factors that influenced the Lineage switch: bipolar progenitors, clonal selection, chemotherapy.

Keywords: Lineage Switch; acute leukemia; hospital (Source: DeCS-BIREME).

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfática Aguda (LLA) representa la enfermedad maligna pediátrica más frecuente, que representa al menos el 25% de los casos de cáncer

infantil. El pico de prevalencia de ALL se encuentra entre los 2 y 9 años. Hay un ligero predominio masculino, y los caucásicos tienen un riesgo doble mayor en comparación con los afroamericanos. El cambio de linaje de Leucemia Linfática Aguda a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) representa aproximadamente 6 a 9% de los casos recidivados, y se observa con mayor frecuencia en pacientes infantiles, para quienes no se dispone de un tratamiento estándar adecuado⁽¹⁾.

En contraste, la conversión de AML a ALL es extremadamente rara en niños; Además, solo 3 de estos casos han sido reportados en adultos⁽²⁾.

En los casos que muestran una recaída con el cambio de linaje, la mayoría de los clones leucémicos tienen una morfología diferente, un linaje fenotípico y características moleculares distintas. En general, el tiempo entre el diagnóstico inicial y la recaída con el cambio de linaje es de 1 a 4 años⁽³⁾.

A continuación se presentará el caso de un paciente de varón de 9 años con Diagnóstico inicial de LLA- B de Muy Alto Riesgo, que recae con LMA tras 1 año 9 meses de recibir tratamiento con Quimioterapia (Inducción, Consolidación, Intensificación y Mantenimiento) y radioterapia profiláctica. Con el objetivo de evaluar el momento de la enfermedad y las posibles causas del cambio del de Linaje comparando con otros reportes de casos y revisión de la literatura al respecto.

1. Hospital Almazor Aguinaga Asenjo, EsSalud, Chiclayo, Perú.
2. Servicio de Citometría de flujo, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima Perú.
a. Médico residente de Hematología.
b. Médico Hematólogo

PRESENTACIÓN DEL CASO

Un niño de 6 años de edad, caracterizado por dolor en miembros inferiores, fiebre y petequias, con hepatomegalia, sin esplenomegalia ni linfadenopatías, ni historia médica previa. Tuvo un hemograma con los siguientes hallazgos: hemoglobina de 6 g/dl (por lo que recibió soporte transfusional de paquete globular), conteo de plaquetas $23 \times 10^9/L$, leucocitos de $127900 \times 10^9/L$ (blastos 95%). En médula ósea los hallazgos fueron de blastos de características linfoides en un 88%. En Citometría de flujo los linfoblastos tipo B mostraron positividad para CD45, CD19, cyCD79, CD81, CD38, CD10, CD20, CD9; negativo a cyMPO, CD7, cyCD3 (fig. 1); en la que se encuentra una población en estado Pre B y una subpoblación común. En el análisis citogenético de blastos de la médula ósea mostraron características de cariotipo normal 46XX en [20 metafases]. El estudio molecular revela que no hubo alteración en ningún gen. Fue diagnosticado de Leucemia Linfática Aguda tipo B (LLA-B) de alto riesgo (AR) y comienza quimioterapia de inducción IA con vincristina/daunorubicina por 4 semanas. Posteriormente a esta primera parte de la quimioterapia de Inducción fue evaluada la médula ósea, encontrándose 7% de blastos en mielograma, y con enfermedad mínima residual (EMR) negativa en inmunofenotipo. Continuó con la quimioterapia de

inducción IB (ciclofosfamida, citarabina, mercaptopurina, vincristina, Asparaginasa), y posterior a ella se obtuvo una médula ósea con 12% de infiltración por linfoblastos B, y con EMR positiva (0.1% de linfoblastos B patológicos) en inmunofenotipo, con lo que aumentó el riesgo de la enfermedad a LLA-B de Muy Alto Riesgo (MAR). Continuó con el tratamiento de consolidación (metrotexate, leucovorina, vincristina, mercaptopurina, y quimioterapia intratecal triple con corticoide, metrotexate y citarabina, total: 19); intensificación (vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, LAsparaginasa, citarabina, tioguanina, vincristina), además 10 sesiones de radioterapia, con lo que alcanza remisión morfológica. Finalmente quimioterapia de mantenimiento por 10 meses con interrupción por leucopenia severa; donde se realiza un mielograma y se obtiene una médula ósea con infiltración de 10% de blastos, y por Citometría de flujo: médula ósea infiltrada por blastos mieloides (34.56%) con diferenciación granulo monocítica con expresión de: CD45+, CD34+, CD117-/+++, HLA-DR-/+++, CD13-/+++, CD38-/+++, CD66c-/+++, CD64+, CD7neg, CD19neg, CD10neg, CD20neg (fig. 2). Por lo que fue diagnosticado con Leucemia mieloides Aguda (LMA). Familiar (padre) decide que paciente pasará a tratamiento paliativo y ya no aceptará más estudios, a pesar de que tiene una hermana HLA compatible.

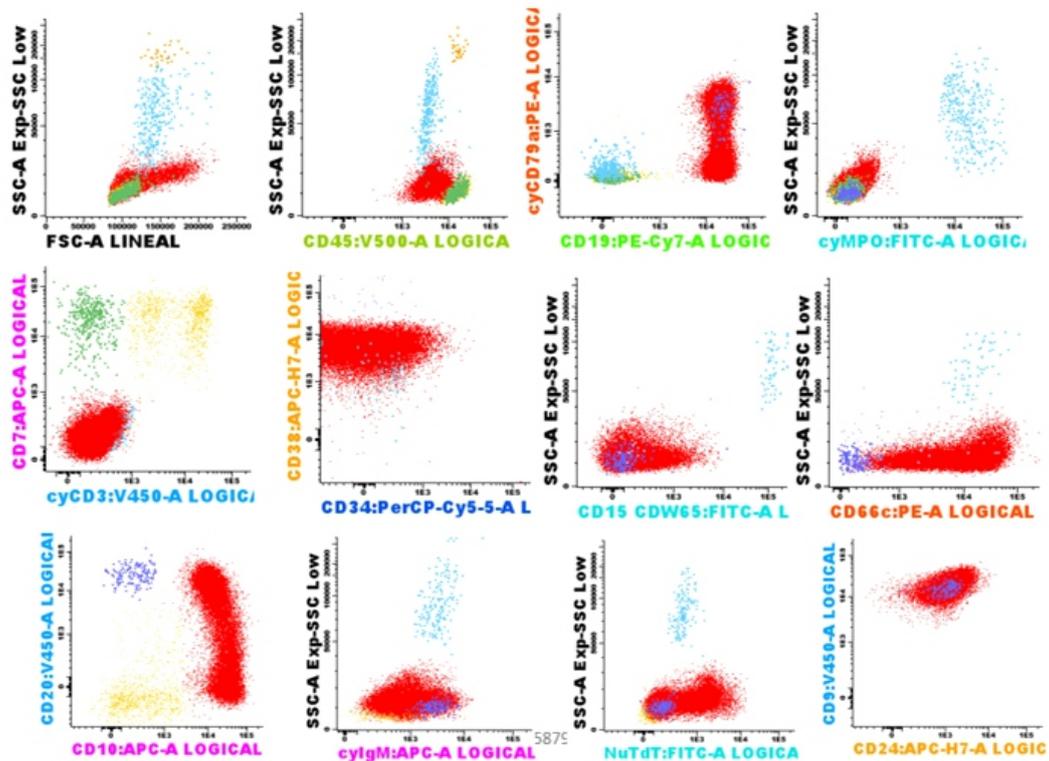


Figura N°1

Inmunofenotipo de LLA-B debut: linfoblastos patológicos: 82.64%, CD45+/+, CD19++, cyCD79a-/+++, CD81+/+++, CD34-/+, CD38++, CD15/CDw65-/+, CD66c-/+++, CD10+/+++, CD20-/+++, cyIgM-/+, nuTdT-/+++, CD24-/+, CD9++; negativo a cyMPO, CD7, cyCD3

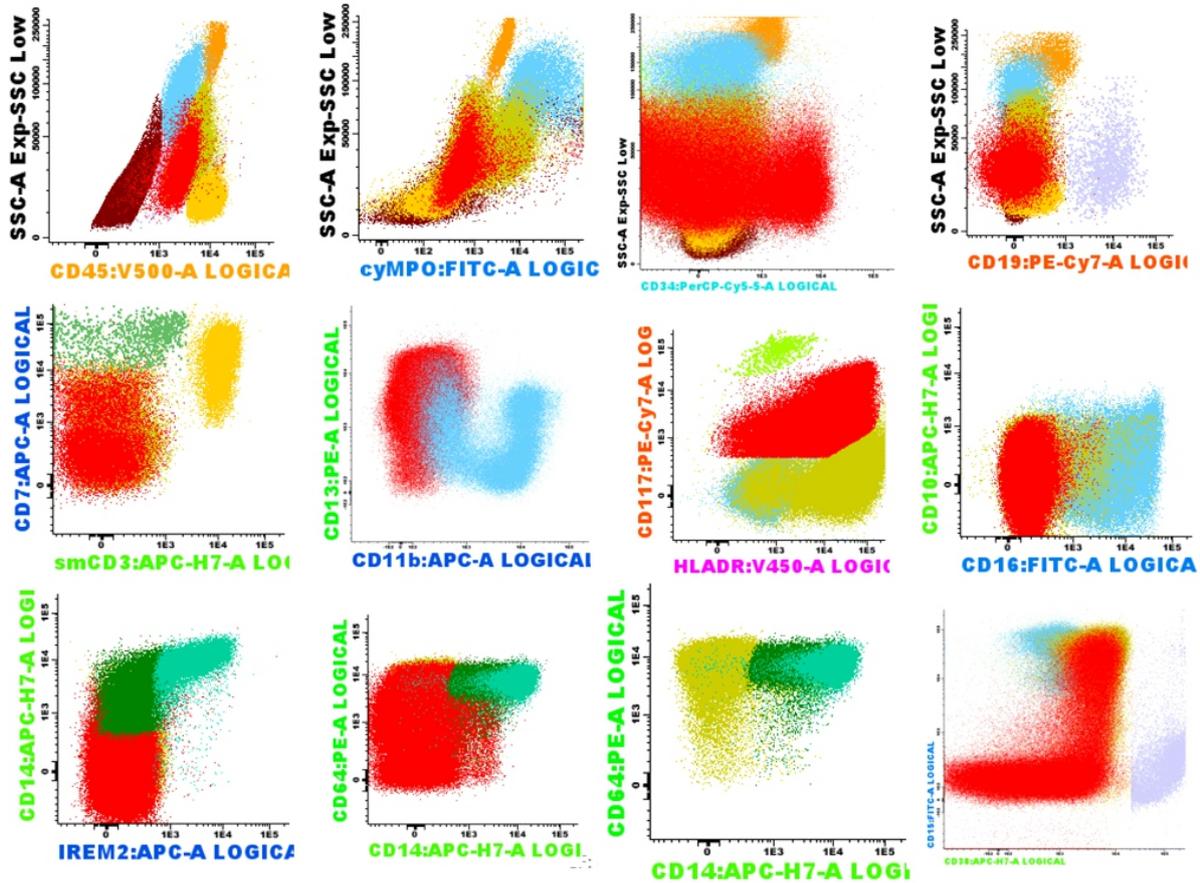


Figura N°2

inmunofenotipo del cambio de linaje a Leucemia Mieloide Aguda: población de Precusores Mieloides patológicos con diferenciación a línea granulo-monocítica que representan el 34.56% del total evaluado (blastos mieloides 21.14%, monoblastos 10.14%, promonocitos 3.28%), que expresaron blastos mieloides: CD45+, CD34+ (38%), CD117+/+, HLA-DR+/+, CD7-/+, CD13-/+, CD38-/+, CD66c-/+, CD64+, CD19neg, CD10neg, CD20neg.

DISCUSIÓN

Se han sugerido varias hipótesis para explicar la conversión del linaje en la leucemia aguda, pero su mecanismo preciso sigue sin estar claro. Una revisión de algunos mecanismos conocidos de plasticidad fisiológica puede ayudar a comprender la biología celular y molecular detrás de este fenómeno (figura N°3), que se ha definido como la capacidad de cambiar el destino celular sin alterar el genotipo. Por lo tanto, las modificaciones epigenéticas podrían ser de gran importancia para regular las conversiones de células fenotípicas en respuesta a los cambios en el microentorno⁽⁴⁾.

Los posibles mecanismos de cambio de linaje en leucemias agudas son (figura N°4): El microentorno puede influir en todos los mecanismos propuestos al modular la plasticidad del genoma de las células y cambiar el resultado de la leucemia en la recaída. Los

progenitores bipotenciales podrían ser responsables de las interconversiones del destino de las leucemias linfoide-mieloides mixtas. Los cambios genéticos y epigenéticos en los factores de transcripción de células totalmente comprometidas o en desarrollo son la base de la reprogramación celular. Durante la desdiferenciación, se produce un cambio celular en un estado diferenciado que a su vez vuelve a una etapa más primitiva y menos comprometida. La selección clonal se basa en la existencia de una enfermedad oligoclonal y en la selección de un clon distinto y quimiorresistente. En la siembra de leucemia de células de donantes después de aloinjertos de médula ósea, un primer "golpe" puede tener lugar en un donante seguido de un segundo "golpe" en el receptor, junto con una selección clonal a tiempo⁽⁵⁾.

En la presentación de nuestro caso, el cambio de linaje surgió al año y 9 meses del diagnóstico de LLA-B, en recaída luego de la fase de mantenimiento, donde a

nivel de morfológico no hubo diferencia de blastos, más bien un cambio de marcadores para la expresión de LMA que no se expresaron en el debut de LLA-B, pérdida de CD10. Pui et al.⁽⁶⁾ anteriormente sugirió que la pérdida de CD10 podría estar relacionada con la transformación maligna de células madre pluripotentes después de la erradicación de la línea de células madre original con quimioterapia, pero la importancia precisa de este hallazgo sigue siendo desconocida.

Inicialmente el estudio de cariotipo y el panel molecular de nuestro paciente fueron normales y sin hallazgo de alteración de algún gen respectivamente. Tal vez si se hubiese hallado alteración en los genes AF4-MLL de los cromosomas 4 y 11, se estaría hablando de la capacidad de transformación competa de un linaje a otro, ya que está interrelacionada con el compromiso de linaje linfoide⁽⁷⁾.

Hubiese sido importante que se completaran estudios citogenéticos y moleculares al cambio de linaje de LLA-B a LMA de nuestro paciente; ya que el paciente recibió tratamiento durante su quimioterapia con antracíclicos y éstos se relacionan con la generación de LMA. Como lo describe Bracho F, y colaboradores en "Gen MLL y leucemia en niños": En estos pacientes se ha encontrado una incidencia entre 70 a 90% de alteraciones en el 11q23, especialmente amplificaciones y translocaciones, siendo éstas las más frecuentes en los pacientes pediátricos⁽⁸⁾.

Nuestro paciente está dentro de la estadística de cambio de linaje de LLA-B a LMA que es más común, además de ser paciente pediátrico, como lo describe Park M. y colaboradores (tabla N°1)⁽⁹⁾.

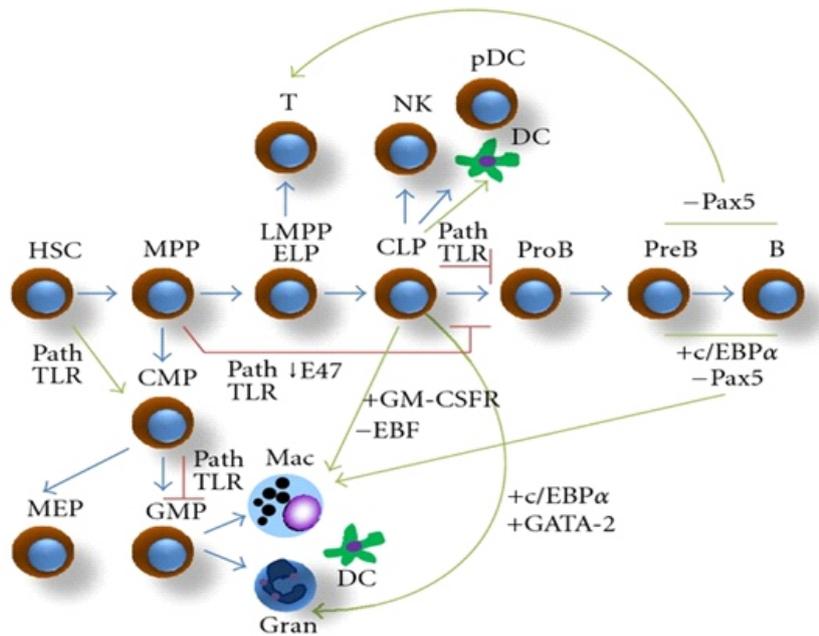


Figura N°3

Modelo de Plasticidad Hematopoyética.
Tomado de: Cobaleda C. Reprogramación de células B. Métodos en biología molecular . 2010; 636 : 233-250

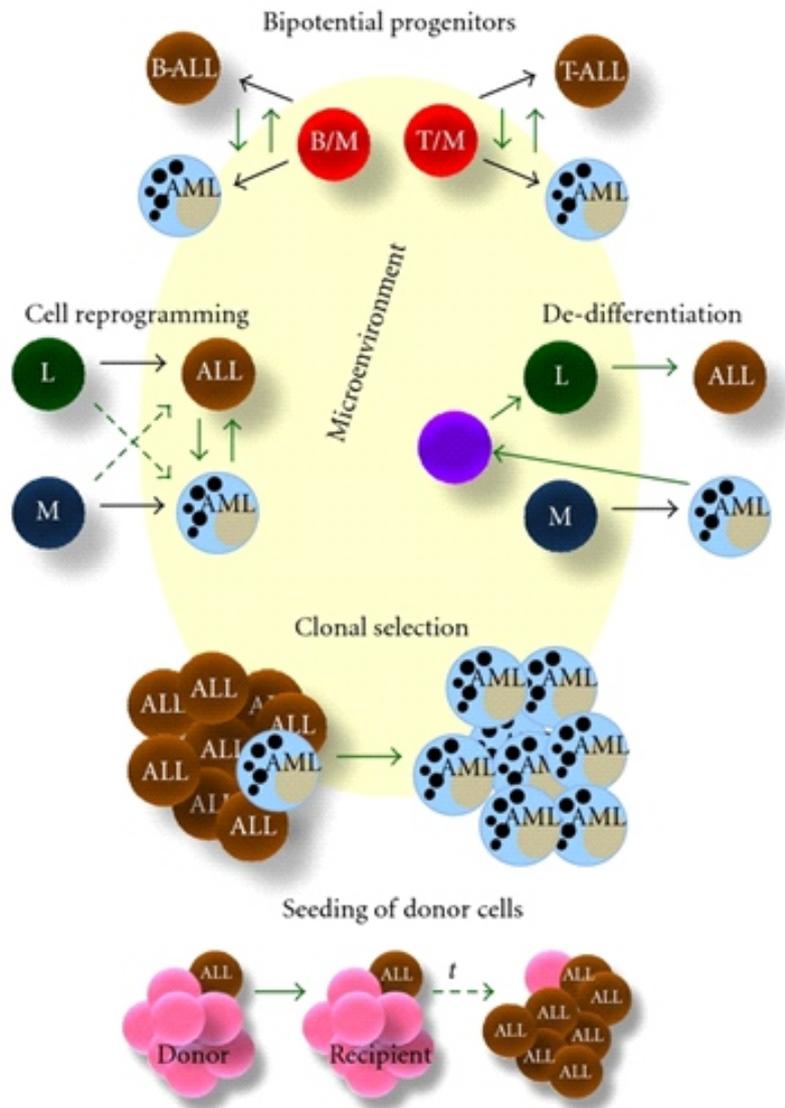


Figura N°4

Posibles mecanismos de cambio de linaje en leucemias agudas.

Tomado de: Dorantes E, Pelayo R, Cambio de linaje en las leucemias agudas: ¿una consecuencia de la plasticidad de las células madre?. Res . Médula Ósea . 2012; 2012: 406796.

CONCLUSIÓN

Existen diferentes mecanismos que podrían explicar el cambio de linaje entre leucemia linfática aguda a leucemia mieloide aguda y viceversa (siendo esta última menos común). Los estudios secuenciales fenotípicos y citogenéticos arrojan información valiosa sobre los mecanismos de recidiva leucémica, con posibles implicaciones para la selección individualizada del tratamiento. Faltan datos de estudio en nuestro paciente para definir la causa del cambio de linaje, sin embargo podríamos hablar de posibles factores que

podieron haber influenciado en el cambio de linaje son: progenitores bipolares, selección clonal, Quimioterapia.

Conflictos de interés: Los autores niegan conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruiz G, Núñez A, Olivares J. Lineage switch from

- acute lymphoblastic leukemia to myeloid leukemia. *Medicina Universitaria*. Elsevier. 2017;19(74):27---31
2. Dorantes-Acosta E, Arreguin-Gonzalez F, Rodriguez-Osorio CA, Sadowinski S, Pelayo R, Medina-Sanson A. Acute myelogenous leukemia switch lineage upon relapse to acute lymphoblastic leukemia: a case report. *Cases J* 2009;2:154.
 3. Stass S, Mirro J, Melvin S, Pui CH, Murphy SB, Williams D. Lineage switch in acute leukemia. *Blood* 1984;64:701-6.
 4. Cobaleda C. Reprogramación de células B. *Métodos en biología molecular* . 2010; 636 : 233-250.
 5. Dorantes E, Pelayo R, Cambio de linaje en las leucemias agudas: ¿una consecuencia de la plasticidad de las células madre?. *Res . Médula Ósea* . 2012; 2012: 406796.
 6. Pui CH, Raimondi SC, Behm FG, Ochs J, Furman WL, Bunin NJ, Ribeiro RC, Tinsley PA, Mirro J. Cambios en el fenotipo de células blásticas y cariotipo en la recaída de la leucemia linfoblástica infantil. *Sangre*. 1986; 68 : 1306-1310.
 7. Lin S, Luo R. La capacidad de transformación completa de MLL-Af4 está interrelacionada con el compromiso del linaje linfoide. *Blood Journal*. 2017 130: 903 - 907
 8. Bracho F, Claviere X. Gen MLL y leucemia en niños. *Medwave* 2009 Abr;9(4):e3855
 9. Park M, Nam K. Cambio de linaje en la recaída de la leucemia aguda infantil: un informe de cuatro casos. *J Korean Med Sci* . Junio 2011; 26 (6): 829-831.

Correspondencia

Julio Zatta-Cóndor

Correo: juzaco_fibe30@hotmail.com

Revisión de pares

Recibido: 20/10/2019

Aceptado: 03/04/2020