

LEUCEMIA BIFENOTÍPICA AGUDA B/T: PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO.

BIPHENOTYPIC ACUTE LEUKEMIA: CASE REPORT

Torres Gina, Mamani Josue, Quisbert Edwin, Peñaloza Rosario, Miguez Hortencia, Quispe Teddy, Miranda Marcelo, Cuevas Heriberto, Amaru Ricardo.

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.
Programa "La UMSA Contra El Cáncer", Facultad de Medicina; Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

Correspondencia: Ricardo Amaru
e-mail: amaru.ricardo@icloud.com
Unidad de Biología Celular
Facultad de Medicina
Universidad Mayor de San Andrés
La Paz, Bolivia

RESUMEN

La leucemia bifenotípica aguda (LBA) es una enfermedad poco frecuente que comprende alrededor de 2 al 5% del total de casos de todas las leucemias. La LBA se caracteriza por la expresión asociada de 2 o más marcadores de diferentes líneas celulares en la población celular de blastos. Al respecto, la clasificación de neoplasias hematológicas y linfoides realizada por la OMS el 2008, incorporó los criterios de EGIL para el diagnóstico de este tipo de leucemia.

La leucemia bifenotípica, que muestra fenotipos B y T es extremadamente rara y de mal pronóstico por lo que existe poca información respecto al manejo clínico de estos pacientes. Actualmente no existe un tratamiento estándar para estos casos, ya que no se pueden realizar estudios clínicos aleatorizados debido a la baja incidencia de la LBA. Sin embargo, el uso del protocolo Hiper CVAD (hiperfraccionamiento de ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y dexametasona; y altas dosis de citarabina y metotrexato) ha logrado un 78% de remisión completa y una media de duración de sobrevivencia de 27 meses. Recientemente la incorporación de inhibidores de la tirosina kinasa (imatinib, nilotinib o dasatinib) en combinación con el protocolo hiperCVAD ha mejorado la tasa de remisión completa durante la inducción.

En este trabajo reportamos el caso de un paciente diagnosticado con leucemia bifenotípica B/T cuya población clonal presentó positividad para marcadores linfoides, obteniéndose una puntuación de 6,5 para el linaje B y 4,5 para el linaje T según los criterios de EGIL.

ABSTRACT

Biphenotypic acute leukemia (BAL) is an uncommon disease comprising approximately from 2 to 5% of all leukemia cases. BAL is characterized by the associated expression of two or more markers of different cell lines in a single blasts population. In this regard, 2008 WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues included EGIL score system for diagnosing this type of leukemia.

The biphenotypic leukemia that expresses B and T phenotypes is extremely unusual and it has poor prognosis. Due to low incidence of BAL, it is not possible to conduct randomized trials and consequently little is known about the clinical management of this kind of patients. Currently, there is

no a standard treatment for these cases. However, the use of Hyper-CVAD regimen (hyperfractionated of cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, and dexamethasone; and high dose of methotrexate and cytarabine) has achieved a 78% of complete remission with an average survival of 27 months; and the incorporation of tyrosine kinase inhibitors (imatinib, nilotinib or dasatinib) has improved the remission rate during induction.

We report the case of a patient whose clones gave positive for B and T lymphoid markers and according to EGIL score system, it was obtained 6.5 for B lineage and 4.5 for T lineage.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las leucemias agudas, tanto en niños como adultos, pueden ser definidas en una línea específica como ser: Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) o Leucemia Mieloide Aguda (LMA), de acuerdo a las características morfológicas, citoquímicas e inmunofenotípicas de las células blásticas¹. En 1987, Gale fue el primero en describir de manera sistemática un grupo de leucemias que expresaban tanto morfología como marcadores celulares mieloides y linfoides, llamando a este grupo leucemias agudas híbridas²; en algunos casos, marcadores linfoides y mieloides son co-expresados en una sola clona celular, en otros, distintos marcadores son expresados en distintos clones celulares dentro de un mismo paciente. Varios nombres han sido utilizados para este tipo de leucemia, como: leucemia aguda de fenotipo mixto, bifenotípica o de linaje mixto³. Todas estas categorías han sido clasificadas como "leucemias agudas de linaje ambiguo" según la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴.

La amplia utilidad de la Citometría de Flujo permite diagnosticar con mayor frecuencia las leucemias agudas que expresan antígenos de linaje cruzado⁵. La LBA es una enfermedad rara que comprende actualmente del 2 al 5% del total de casos de todas las leucemias⁶. El European Group for the Immunological Classification of Leukemias (EGIL) estableció un puntaje para el diagnóstico de la leucemia ambigua, basado en la identificación de marcadores linfoides y mieloides en los blastos celulares. La clasificación de neoplasias hematológicas y linfoides de la OMS de 2008, incorporó los criterios del EGIL para el diagnóstico de este tipo de leucemia⁷. La definición LBA es establecida cuando el puntaje es mayor a 2 para cada línea celular⁸ (tabla 1).

Cuadro N° 1			
Criterios diagnósticos para Leucemia Aguda de linaje ambiguo del European Group for the Immunological Classification of Leukemias (EGIL)			
Puntos	Linaje B	Linaje T	Linaje mieloides
2	CD 79a cyt IgM CD22	CD3 (cyt/m) Anti-TCR α/β Anti-TCR γ/δ	Anti-MPO (anti-lisoizima)
1	CD19 CD10 CD20	CD2 CD5 CD8 CD10	CD117 (c-kit) CD13 CD33 CD65s
0.5	TdT CD24	TdT CD7 CD1α	CD14 CD15 CD64

Fuente: Fuente: Brunning R.D, et al. *Acute leukemias of ambiguous lineage*. In: Jaffe S. Harris N I, Stein H, Vardiman JW. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC; 2001:106-107

Abreviaciones: CD: cluster differentiation, cyt= citoplasmático, m= membrana, Ig= inmunoglobulina, TdT= terminal deoxynucleotidil transferasa, MPO= mieloperoxidasa, TCR= receptor de célula T

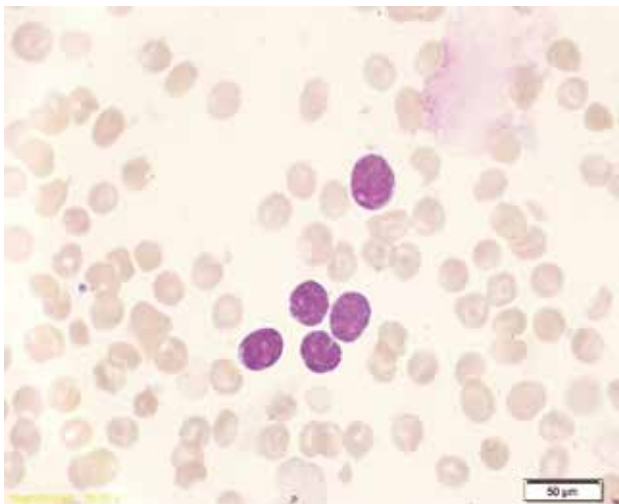
El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda bifenotípica es insatisfactoria debido a las características de la enfermedad y los factores relacionados con el paciente. El protocolo HyperCVAD (hiperfraccionamiento de ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y dexametasona; y altas dosis de citarabina y metotrexato) desarrollado inicialmente para recaídas⁽⁵⁾ y actualmente como uso de primera línea en el tratamiento de leucemias linfoblásticas agudas ha mejorado el porcentaje de remisión completas y la supervivencia libre de enfermedad⁹.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 35 años de edad,

procedente y residente del departamento de La Paz, sin antecedentes patológicos o familiares de importancia; presentó cuadro clínico de 6 meses de evolución caracterizado por astenia, adinamia y disnea progresiva. En el examen físico presentó parálisis de Bell derecha, adenomegalias cervicales, esplenomegalia, ruidos respiratorios rudos, sibilancias en proyección de lóbulos superiores. El hemograma reportó hemoglobina 9,6 g/dL, leucocitos 15900/ μ l, neutrófilos 1000/ μ l, linfocitos 9700/ μ l, monocitos 5200/ μ l y plaquetas 67000/ μ l. La ecografía abdominal reportó adenopatías mesentéricas, esplenomegalia y derrame pleural bilateral. Se realizó estudio morfológico de sangre periférica y médula ósea observándose infiltrado de blastos linfoides en 80% (Figura 1).

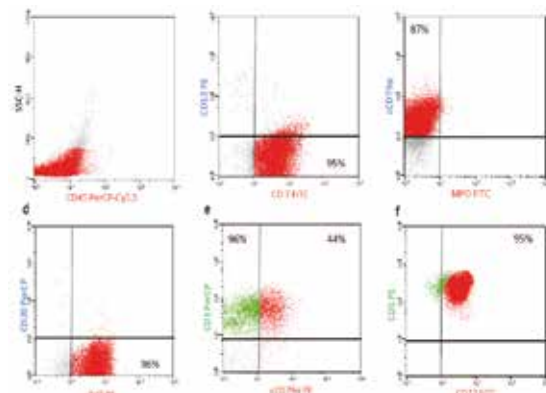
Figura N° 1
Aspirado de médula ósea.



Presencia de infiltrado de blastos linfoides de 90%, caracterizados por presencia de nucléolos prominentes, escaso citoplasma agranular.

El estudio de inmunofenotipo mostró población clonal de blastos linfoides del 90% con expresión positiva de CD19/CD10, CD7, TdT, cCD79 α /cCD3, CD5/CD22, siendo MPO, CD13, IgM negativos, compatible con leucemia aguda linfoblástica bifenotípica con un score de 6,5 para la línea B y de 4,5 para el linaje T (Figura 2). El paciente no pudo realizar inicio de terapia de inducción por razones socio-económicas.

Figura N° 2
Inmunofenotipo por citometría de flujo.



(a) Los blastos linfoides son en un 80% CD45 negativos y dim en 20%, se observa en (b) CD13 negativo y CD7 positivo, (c) cCD79 α positivo y MPO negativa, y en (e) la población clonal coexpresa marcadores de células B: CD3 y cCD79 α ambos positivos en un 44% (f) CD5 y CD22 ambos positivos en 95%.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La leucemia bifenotípica es caracterizada por la expresión asociada de 2 o más marcadores de diferentes líneas celulares en la población celular de blastos. En la mayoría de los casos la expresión de marcadores mieloides con células B o de línea mieloides con células T es observado con una asociación de una respuesta terapéutica baja y de mal pronóstico, en contraste la leucemia bifenotípica que muestra ambos fenotipos B y T es extremadamente rara, siendo menos del 1% del total de todas las leucemias.¹⁰⁻¹¹

En el paciente reportado evaluamos los marcadores fenotípicos de la clona que dio positividad para marcadores linfoides, mediante el score EGIL se obtuvo un puntaje de 6,5 para la línea B y 4,5 para el linaje T. El pronóstico es malo para las LBA con un promedio de 4 años de supervivencia libre de enfermedad, esto se puede explicar por múltiples factores: las LBA tienen una alta incidencia de hallazgos citogenéticos complejos y aberrantes, alta incidencia de positividad del cromosoma Filadelfia y por otro lado, los clones malignos vienen de las células madre pluripotenciales las cuales son intrínsecamente resistentes a la quimioterapia¹²⁻¹³. El hecho de que las células de la LBA expresen CD34 positivo, y la glicoproteína

(Pgp) que está relacionada con la multidrogo-resistencia soportan la idea de que esta leucemia es biológicamente muy agresiva³.

No existe un tratamiento estándar para estos casos, debido a que no se puede realizar estudios clínicos aleatorizados, a causa de la baja incidencia de la LBA; cuando es una leucemia linfocítica y mieloide, aguda algunos autores prefieren combinar los

protocolos de tratamiento. En el caso de las LBA se ha utilizado el protocolo HiperCVAD logrando un 78% de remisión completa con una media de duración de supervivencia de 27 meses¹⁴.

Recientemente la incorporación de inhibidores de tirosin kinasa (imatinib, nilotinib o dasatinib) en combinación con el protocolo hiperCVAD, mejoró la tasa de remisión durante la inducción¹⁵.

REFERENCIAS

1. Carbonell F, Swansbury J, Min T, et al. Cytogenetic findings in acute biphenotypic leukaemia. *Leukemia* 1996; 10:1283-7.
2. Gale RP, Ben Bassat I. Hybrid acute leukaemia. *Br J Haematol.* 1987;3: 261-264
3. Chen R et al. Biphenotypic Acute Leukemia. *Clinical Leukemia.* 2008; 2 (3): 193-197
4. Brunning R.D, et al. Acute leukemias of ambiguous lineage. In: Jaffe S. Harris N I, Stein H, Vardiman JW. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, France: IARC; 2001:106-107
5. Zixing YE, Shujie Wang. Mixed phenotype acute leukemia. *Chinese Medical Journal.* 2014;127 (16): 2999-3003
6. Weinberg et al. A Study of 61 Cases Using World Health Organization and European Group for the Immunological Classification of Leukaemias Criteria. *Am J Clin Pathol* December 2014;142: 803-808
7. Borowitz MJ, Bene MC, Harris NL, et al. Acute leukemias of ambiguous lineage. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, France: IARC; 2008:150-155
8. European Group for the Immunological Classification of Leukaemias. The value of c-kit in the diagnosis of biphenotypic acute leukemia. *Leukemia.* 1998;12: 2038
9. Deffis-Court M et al. Diagnosing and treating mixed phenotype acute leukemia: a multicenter 10-year experience in México. *Ann Hematol.* 2014 Apr;93(4):595-601
10. Costa E S, Thiago L S, Otazu I B. An Uncommon Case of Childhood Biphenotypic Precursor-B/T Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50 (4):941-2
11. Lau LG, Tan LK, Koay ES, Ee MH, Tan SH, Liu TC, Acute lymphoblastic leukemia with the phenotype of a putative B-cell/T-cell bipotential precursor.
12. Sook Young Bae, Soo-Young Yoon, Ji Hoon Huh, Hwa Jung Sung, In Keun Cho. Hypereosinophilia in biphenotypic (B-cell/T-cell) acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma,* July 2007; 48(7): 1417 – 1419
13. Legrand O, Perrot JY, Simonin G, et al. Adult biphenotypic acute leukaemia: an entity with poor prognosis which is related to unfavourable cytogenetics and P-glycoprotein overexpression. *Br J Haematol.* 1998;100:147-155
14. Aribi A, Bueso-Ramos C, Estey E, et al. Biphenotypic acute leukaemia: a case series. *Br J Haematol* 2007; 138: 213-6.
15. Alvarado Y, Welch MA, Swords R, et al. Nelarabine activity in acute biphenotypic leukemia. *Leuk Res* 2007; 31:1600-3.