

Varón de 40 años con faringoamigdalitis resistente a antibióticos

40-year-old man with antibiotic-resistant pharyngotonsillitis

Ma. Reyes González-Rodríguez, Manuel Delgado-Prada*, Ma. Teresa Fernández-Fernández, Ma. Soledad Noya-Pereira, Isidoro López-Baltar, Alejandro Mosquera-Rey, Emilo J. Nogueira-Paz, Luz Míguez-Álvarez, Celsa Quinteiro-García, Víctor Noriega-Concepción y Ma. Fernanda López-Fernández

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

Este caso clínico pertenece al LXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) / XXXIX Congreso de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), 2023

Resumen

La ETP T-ALL es un subtipo de leucemia con inmunofenotipo y rasgos genéticos distintivos: blastos que expresan CD7, carecen de CD1a y de CD8, son habitualmente CD5 negativos ó débilmente positivos y exponen uno ó más marcadores mieloides ó de célula stem. Los linfocitos T precursores muestran una estrecha relación con linaje mieloid y células stem, y un compromiso de línea todavía limitado hacia la célula T. Recientemente se ha descrito la función del locus BCL11B en la leucemogénesis de un subgrupo de leucemias, que incluiría a un tercio de las ETP T-ALL. La implicación de estos genes multifactoriales podría esclarecer los mecanismos por los cuales el inicio de la oncogénesis y la recuperación de programas de pluripotencialidad celular coinciden y abrir la posibilidad de terapias avanzadas y combinadas que traspasan el umbral de la terapia génica. Nuestro caso presenta una ETP T-ALL con bastones de Auer en blastos y polinucleares maduros.

Palabras clave: ETP T-ALL. Bastones de Auer. Inmunofenotipo. BCL11B.

Abstract

ETP T-ALL is a subtype of leukemia with distinctive immunophenotype and genetic features: blasts expressing CD7, lack CD1a and CD8, are usually CD5 negative or weakly positive and exhibit one or more myeloid or stem cell markers myeloid or stem cell markers. Precursor T lymphocytes show a close relationship with myeloid lineage and stem cells, and a still limited lineage commitment to the T cell. Recently, the function of the BCL11B locus in the leukemogenesis of leukemogenesis of a subgroup of leukemias, which would include one third of ETPs T-ALL. The involvement of these multifactorial genes. The involvement of these multifactorial genes could shed light on the mechanisms by which the initiation of oncogenesis and the recovery of pluripotent cellular and recovery of cellular pluripotency programs coincide and open the possibility of advanced and combined therapies that cross the threshold of gene therapy of gene therapy. Our case presents a ETP T-ALL with Auer rods in blasts and mature polynuclear cells.

Keywords: ETP T-ALL. Auer's rods. Immunophenotype. BCL11B.

*Correspondencia:

Manuel Delgado-Prada

E-mail: manuel.delgado.prada@sergas.es

Fecha de recepción: 04-04-2024

Fecha de aceptación: 08-04-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.M24000012

Disponible en internet: 26-06-2024

Sangre. 2024;43(1):33-38

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2024 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Motivo de consulta

Cuadro febril y astenia de una semana de evolución.

Historia clínica

Varón de 40 años sin antecedentes médicos reseñables que presenta dolor faríngeo, irradiado a oído y ángulo mandibular izquierdo, acompañado de fiebre diaria de una semana de evolución sin respuesta a tratamiento antibiótico con amoxicilina.

Descripción del caso

Exploración física

Hemodinámicamente estable. Fiebre alta. En la exploración destacaba amígdalas hiperémicas e hipertróficas sin linfadenopatías o visceromegalias asociadas.

Pruebas complementarias

En el hemograma realizado en urgencias presentaba hemoglobina 128 g/l, volumen corpuscular medio 84.6 fl, leucocitos $67.97 \times 10^9/l$ (LUC/IYC 40.1%), linfocitos $34 \times 10^9/l$, monocitos $2.08 \times 10^9/l$, neutrófilos $2.82 \times 10^9/l$, eosinófilos $0.09 \times 10^9/l$, basófilos $1.69 \times 10^9/l$ y plaquetas $152 \times 10^9/l$. En la bioquímica destacaba lactato deshidrogenasa (LDH) 859 UI/l y proteína C reactiva 21,83 mg/dl, siendo el resto de parámetros, incluyendo el perfil renal y hepático, normales.

A su ingreso en planta se amplió el estudio con serologías sanguíneas, siendo negativas para los virus de la hepatitis B, C y virus de la inmunodeficiencia humana y positividad para los anticuerpos IgG anti-citomegalovirus e IgG *Toxoplasma gondii*.

Como pruebas de imagen se solicitaron una radiografía de tórax y una tomografía axial computarizada cerebral, sin alteraciones.

En el estudio morfológico de sangre periférica (leucocitos $67.97 \times 10^9/l$) se observó un 60% de células de hábito blástico de tamaño pequeño-mediano, alta relación núcleo/citoplasma, núcleo de contorno regular por lo general, aunque bastantes elementos con lobulaciones, cromatina laxa y citoplasma poco basófilo y agranular. Además, en la serie granulocítica madura se observan rasgos displásicos (hiposegmentación nuclear y abundantes bastones de Auer) (Fig. 1).

Ante estos hallazgos se realizó un aspirado de médula ósea, objetivándose hiper celularidad a

expensas de un infiltrado blástico (96%): la mayor parte (80%) de pequeño a mediano tamaño, alta relación núcleo-citoplasma, núcleo regular (excepto en algunos elementos con lobulaciones) de cromatina laxa y más de un nucléolo visible y citoplasma basófilo agranular. Los blastos restantes con granulación visible sugestiva de ser de estirpe mieloide o monocitoide (Fig. 2).

En el estudio citoquímico, mediante reacción de peroxidasa, menos del 3% de los blastos presentaba positividad débil.

En el estudio de citometría de flujo de médula ósea hay una población que supone el 95% de la celularidad total, siendo de tamaño y complejidad intermedia-grande con el siguiente inmunofenotipo: CD45+ débil, CD34+, CD117+, MPO+ débil (4%), HLADR+, CD13+, CD33+ débil, CD15+ débil, CD38+, CD123+, CD4-, CD8-, CD56-, NG2-, CD3s-, CD3 citoplasmático+, CD7++, CD2+, CD5-, CD1a-, CD99+, TCRab-, TCRgd-, TdT-, CD16-, CD11b-, CD25-, siendo negativos los marcadores de línea B (CD10, CD22, CD79a, CD19) y los marcadores monocíticos, eritroides, megacariocíticos y basófilos. Dicho fenotipo se revisó posteriormente con la base de datos Euroflow. Todo ello sugestivo de una *early pre-T ALL* (Fig. 3).

El estudio citogenético de médula mostró un cariotipo con presencia de una delección parcial del brazo largo del cromosoma 16 y la presencia de un cromosoma marcador en 14 de las 20 metafases estudiadas. ISCN 2020::47,XY,?del(16)(q?),+mar[14]/46,XY[6].

Mediante hibridación fluorescente *in situ* se descartaron los reordenamientos *BCR::ABL*, *KMT2A*, *PML::RARA*, *RUNX1::RUNX1T1*, *CBFB::MYH11* y las delecciones 5q, 7q y 20q. También se descartaron las mutaciones *CEBPA* y *NPM1*. Sí se detectó *FLT3-ITD* mediante reacción en cadena de la polimerasa.

El estudio de secuenciación masiva mediante *next generation sequencing* (NGS) panel Oncomine Myeloid Research Assay y panel Oncomine Childhood Cancer Research Assay puso de manifiesto las siguientes mutaciones: *EZH2* (VAF8%), dos mutaciones en *FLT3* (VAF 9% y 10%) y *RUNX1* (VAF 49%).

Diagnóstico

Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ETP T-ALL) con mutación FLT3 asociada.

Tratamiento y evolución

Al confirmarse el diagnóstico de ETP T-ALL se inició tratamiento de inducción según esquema FLAG-Ida de acuerdo con protocolo PETHEMA LAL-19, alcanzando la

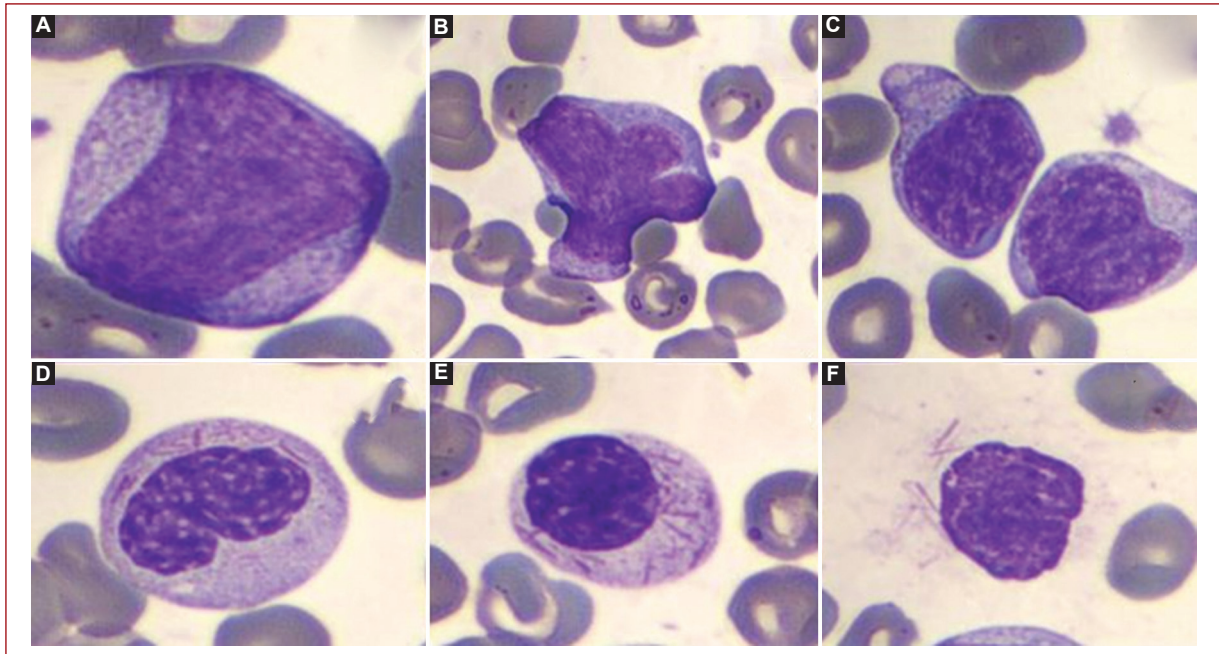


Figura 1. Frotis de sangre periférica, May Grünwald-Giemsa, 1000x. **A-C:** células de aspecto blástico con citoplasma granular. **D y E:** disgranulopoyesis con inclusiones citoplasmáticas tipo bastón de Auer, afiladas y entrecruzadas. **F:** célula rota con bastones en espacio extracelular.

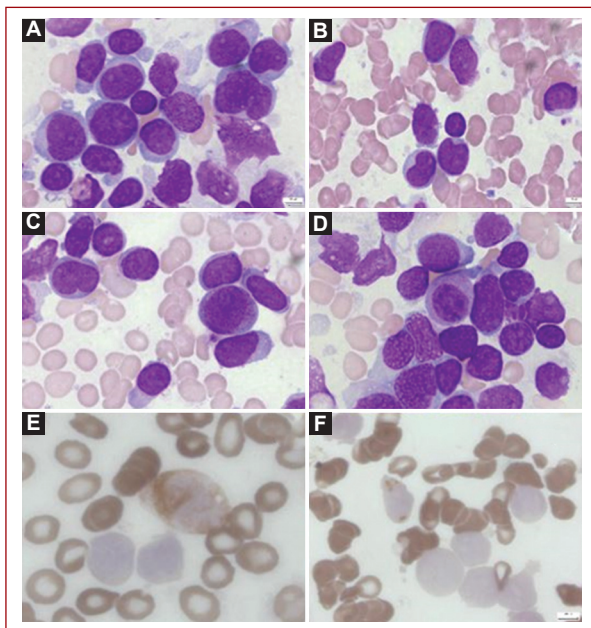


Figura 2. Aspirado de médula ósea (Wright-Giemsa). **A y B:** blastos agranulares. **C y D:** promielocitos con granulación atípica entre celularidad blástica. **E y F:** reacción de mieloperoxidasa.

remisión completa con enfermedad mínima residual (EMR) negativa y recuperación hematológica. Posteriormente consolidación C1 (vincristina, asparaginasa y metotrexato)

según mismo protocolo; llevándose a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) de donante no emparentado. En la reevaluación al año tras TPH presentaba quimerismo completo (SP 0,02%, MO 0,12%), y respuesta completa con EMR 0,08% de precursores mieloides aberrantes por expresión variable CD7+/CD2+, con inmunofenotipo diferente al diagnóstico.

Discusión

La leucemia de precursores T tempranos (ETP T-ALL, *early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia*) es un raro subtipo que trata de caracterizarse por medio de la integración de datos inmunofenotípicos y perfiles de expresión génica desde su primera descripción en 2009 en pacientes pediátricos. Se reconoce como entidad provisional en la revisión de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016¹ y entidad aparte en la quinta edición². Representa aproximadamente hasta un 16 y un 20% de las ETP T-ALL de niños y adultos, respectivamente³.

Si bien en principio se distinguió por su inestabilidad genética, pronóstico incierto y refractariedad a la quimioterapia estándar, actualmente el conocimiento de su compleja biología orienta hacia el origen de una célula leucémica troncal o *stem-cell* multipotente con un potencial combinado de diferenciación linfóide y mieloide.

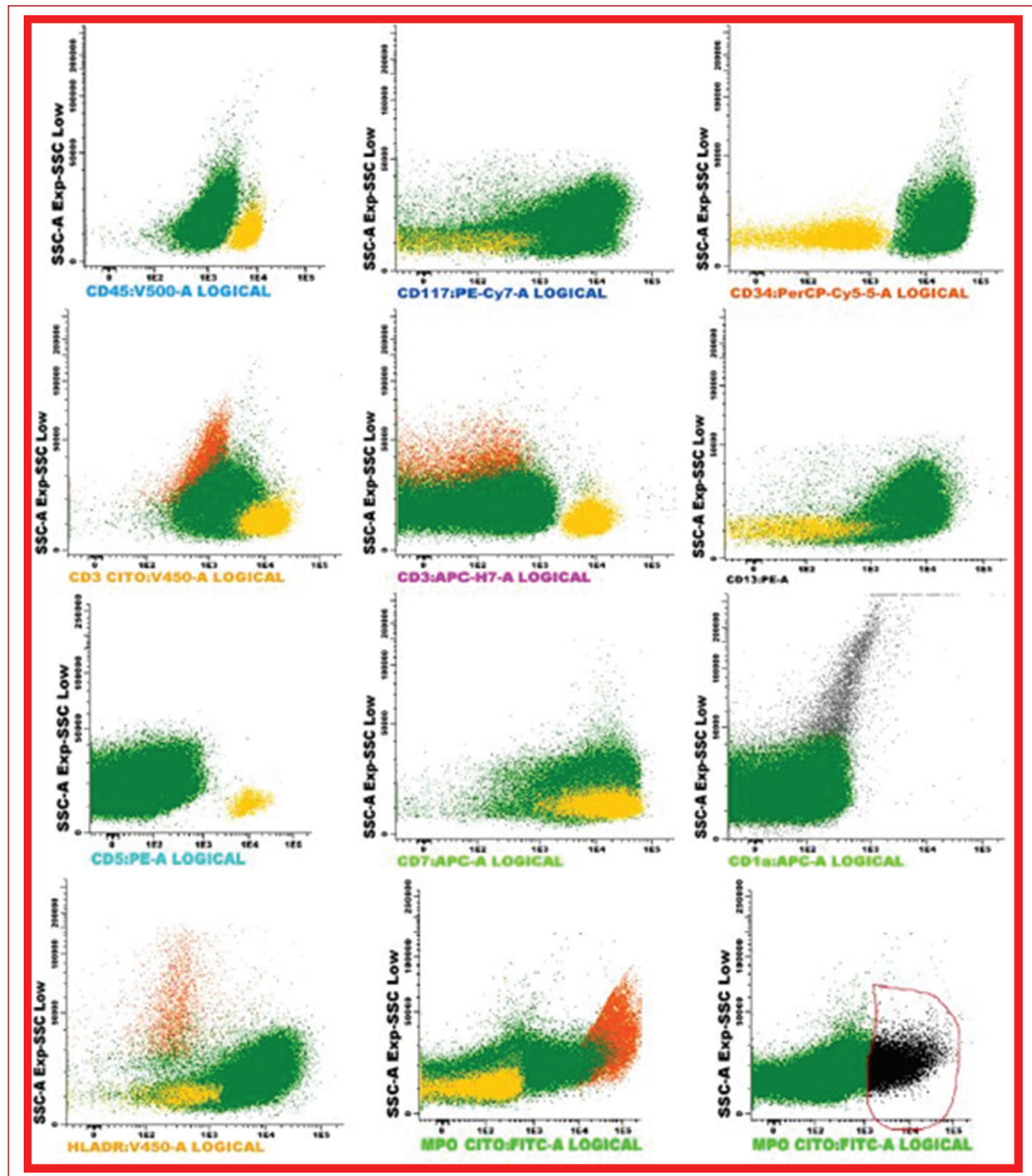


Figura 3. Inmunofenotipo mediante citometría de flujo en médula ósea. Población verde: precursora aberrante.

Así, se hallan en la ETP T-ALL una alta frecuencia de alteraciones asociadas a las leucemias mieloides, como la activación de las vías de señalización *FLT3*, *NRAS*, factores de transcripción, claves en el desarrollo *GATA3*, e inhibición de reguladores epigenéticos (*PRC2*, *EZH2*...), en vez de las típicas asociadas a ETP T-ALL, como *NOTCH1* (clave en la

diferenciación, compromiso de línea y proliferación y supervivencia de la línea T) o la desregulación del ciclo celular por la pérdida de supresores de tumores codificados por los genes de las ciclinas *CDKN2A*².

El diagnóstico de la ETP T-ALL recae en la caracterización inmunofenotípica con un perfil que por definición no

expresa MPO pero sí CD2, CD7, CD3c. Carece de CD1a y CD8, carece de CD5 o su expresión es inferior al 75% y son positivos (al menos el 25%) para uno o más marcadores asociados a linaje mieloide o célula pluripotencial (CD34, CD117, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b o CD65)^{2,4,5}.

No obstante, la correcta diferenciación incluso por medio de diferentes esquemas de puntuación supone un reto, especialmente si tenemos en cuenta que no existen rasgos específicos morfológicos^{1,2,6-9}. Algunas ETP T-ALL pediátricas pueden expresar marcadores linfoides B presentando un perfil mutacional similar a las ETP T-ALL más maduras. Sin embargo, en el adulto, el perfil mutacional se asemeja más al de las neoplasias mieloides. Esta heterogeneidad génica puede servir para la creación de nuevas dianas terapéuticas².

Los pacientes con ETP T-ALL y mutación *FLT3* representan un subgrupo dentro de todas las ETP T-ALL con unas características inmunofenotípicas concretas como son la alta intensidad de CD2, CD13 y expresión de CD117, indicando un fenotipo semejante a la célula pluripotencial. En la OMS 2016 se recoge un caso de un varón de 25 años con adenopatías cervicales, hiperplasia amígdalas, pérdida de peso y febrícula de un mes de evolución, hiperleucocitosis y elevación de LDH con infiltración masiva medular por blastos con granulación y ocasionales bastones de Auer. La MPO fue positiva en el 3% de ellos y el fenotipo por citometría de flujo tipo ETP T-ALL. El cariotipo anómalo con trisomía 4 y t(6;14) y se detectó la mutación *FLT3* por RT-PCR⁴.

Presentamos un caso similar con presencia de inclusiones tipo bastones de Auer⁹⁻¹¹ más numerosas en el estadio final de la diferenciación mieloide, hallazgo que coexiste con la proliferación leucémica cuyo inmunofenotipo es ETP T-ALL.

En 2022 se describe una alteración genética que afecta al factor de transcripción *BCL11B* en la *stem cell*^{12,13}, y que agrupan algunas ETP T-ALL, leucemias agudas de linaje ambiguo (leucemia indiferenciada y de fenotipo mixto T/mieloide) y leucemias mieloides con mínima diferenciación o sin maduración.

BCL11B codifica un factor de transcripción crítico para el inicio del compromiso de la línea T y su diferenciación y estabilidad. Existen indicios de que es un importante gen supresor de tumores al inicio de la patogénesis. Su expresión en progenitores donde normalmente no está activo (oncogen) y el secuestro del promotor y expresión ectópica de oncogenes mientras *BCL11B* se inactiva (supresor) se han descrito como mecanismos patogénicos¹⁴⁻¹⁶.

Su desregulación en el caso de las ETP se presenta al diagnóstico o a la recaída. Concorre además con

mutaciones en *FLT3*, *RUNX*, *ETV6*, las vías de señalización de *RAS* y *JAK/STAT* y moduladores epigenéticos, los más frecuentes *DNMTA3A*, *TET2* y *WT1*. En nuestro caso, se detectaron mutaciones en *FLT3*, *RUNX1* e involucradas en la epigenética como *EZH2*.

BCL11B ejerce diferentes funciones dependiendo del estadio celular y momento del desarrollo, regulando cientos de genes en diferentes poblaciones linfoides e interactuando con otros factores de transcripción. En última instancia, serían los cambios nucleares en regiones relacionadas con la epigenética por medio del reclutamiento de complejos enzimáticos modificadores de cromatina los causantes de buena parte de esta actividad multifactorial, fuertemente dependiente de contexto para poner en marcha programas transcripcionales y de desarrollo celular altamente específicos¹⁷⁻¹⁹.

Se ha sugerido un mejor pronóstico ante la presencia de variantes genéticas estructurales que producen desregulación de *BCL11B* y unas características inmunofenotípicas particulares (positividad para CD117 y/o CD34, cCD3, siempre CD2 y MPO variable, negatividad para CD5, CD8 y CD33 y frecuentemente positividad en otros marcadores mieloides)¹⁹.

Conclusiones

- La ETP-ALL sigue siendo un desafío diagnóstico.
- Recientemente el hallazgo del subgrupo BCL11B revela similitudes biológicas y proporciona nuevos biomarcadores para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento.
- Determinados rasgos morfológicos y características inmunofenotípicas podrían integrarse con los hallazgos genéticos en la base del diagnóstico de la enfermedad.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas

Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H, et al. Who Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th Edition. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2017.
2. Tarantini F, Cumbo C, Anelli L, Zagaria A, Specchia G, Musto P, et al. Inside the biology of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: the perfect trick. *Biomark Res.* 2021;9:89.
3. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36:1703-19.
4. Gajendra S, Sachdev R, Dorwal P, Goel S, Jha B, Sahni T. Mixed-phenotypic acute leukemia: cytochemically myeloid and phenotypically early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Res.* 2014;49:196-8.
5. Morita K, Jain N, Kantarjian H, Takahashi K, Fang H, Konopleva M, et al. Outcome of T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: Focus on near-ETP phenotype and differential impact of nelarabine. *Am J Hematol.* 2021;96:589-98.
6. Khogeer H, Rahman H, Jain N, Angelova EA, Yang H, Quesada A, et al. Early T precursor acute lymphoblastic leukaemia/lymphoma shows differential immunophenotypic characteristics including frequent CD33 expression and in vitro response to targeted CD33 therapy. *Br J Haematol.* 2019;186(4):538-48.
7. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, Behm FG, Raimondi SC, Pei D, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2009;10(2):147-56.
8. Chopra A, Bakhshi S, Pramanik SK, Pandey RM, Singh S, Gajendra S, et al. Immunophenotypic analysis of T-acute lymphoblastic leukemia. A CD5-based ETP-ALL perspective of non-ETP T-ALL. *Eur J Haematol.* 2014;92(3):211-8.
9. Chandra D, Singh MK, Gupta R, Rahman K, Yadav DD, Sarkar MK, et al. Clinicopathological and immunophenotypic features of early T cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: A flow cytometry score for the initial diagnosis. *Int J Lab Hematol.* 2021;43:1417-23.
10. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022;140:1200-28.
11. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood.* 2022;140:1345-77.
12. Woessner S, Florensa L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. Quinta edición. FEHH, AEHH; 2006.
13. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with Auer rods-A case report. *Int J Lab Hematol.* 2020;42:27-9.
14. Anand P, Guillaumet Adkins A, Dimitrova V, Yun H, Drier Y, Sotudeh N et al. Single-cell RNA-seq reveals developmental plasticity with coexisting oncogenic states and immune evasion programs in ETP-ALL. *Blood.* 2021;137:2463-80.
15. Bachireddy P, Azizi E, Burdziak C, Ngu-yen V, Ennis CS, Maurer K et al. Mapping the evolution of T cell states during response and resistance to adoptive cellular therapy. *Cell Rep.* 2021;37(6):109992.
16. Sidwell T, Rothenberg EV. Epigenetic dynamics in the function of T-lineage regulatory factor Bcl11b. *Front Immunol.* 2021;12:669498.
17. Giacomo D, La Starza R, Gorello P, Pel-lanera F, Atak ZK, De Keermaecker K et al. 14q32 rearrangements deregulating BCL11B mark a distinct subgroup of T-lymphoid and myeloid immature acute leukemia. *Blood.* 2021;138:773.
18. Montefiori LE, Mullighan G. Redefining the biological basis of lineage-ambiguous leukemia through genomics: BCL11B deregulation in acute leukemias of ambiguous lineage. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2021;34(4):101329.
19. Meijerink JPP. BCL11B, the Cerberus of human leukemia. *Blood.* 2021;138:741.