

Neoplasias mieloides con mutación de TP53: aspectos citológicos e inmunofenotípicos

Francesca Guijarro^{1,2*}, José R. Álamo¹ y María Rozman^{1,2}

¹Sección de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica; ²Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España

Introducción: unificación de varias subentidades bajo una nueva categoría diagnóstica

Las últimas clasificaciones de enfermedades mieloides han ampliado el número de entidades definidas por aspectos moleculares, incorporando en concreto las neoplasias mieloides definidas por mutaciones de TP53. Sin embargo hay diferencias significativas entre ellas. En el caso de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, únicamente reconoce el síndrome mielodisplásico (SMD) con mutación bialélica de TP53, que incluye casos con al menos dos mutaciones de TP53 o con una mutación de TP53 y pérdida o pérdida de heterocigosidad del alelo contrario. Por otra parte, la Clasificación Internacional de Consenso (ICC)², reconoce la presencia de un grupo de neoplasias mieloides con mutaciones de TP53, todas ellas de características clínico-biológicas similares independientemente de su ontogenia y de la cifra de celularidad inmadura^{3,4}. Sin embargo, distingue tres subgrupos según el porcentaje de blastos en médula ósea: SMD (0-9% blastos), SMD/leucemia mielóide aguda (LMA, 10-19% de blastos) y LMA (> 19% blastos). En el caso del SMD, también es imprescindible que exista una doble mutación o una mutación acompañada de pérdida del alelo contralateral, mientras que para el SMD/LMA o la LMA es suficiente con la presencia de una única mutación de frecuencia alélica superior al 10%.

En ambas clasificaciones también se reconoce la posibilidad de que la mutación de TP53 se encuentre en línea germinal (síndrome de Li Fraumeni). En esta circunstancia, la OMS incluiría el caso en la categoría de LMA secundaria, mientras que la ICC considera esta valiosa información como un calificativo diagnóstico.

Los SMD con mutación bialélica de TP53 corresponden mayoritariamente a SMD con exceso de blastos y, en menor medida, a SMD con displasia multilineal de la clasificación anterior. De forma esporádica, se identifica algún SMD con sideroblastos en anillo o SMD con del(5q) aislada que también es portador de mutaciones bialélicas de TP53.

En el caso de la LMA con mutación de TP53, la mayoría de los pacientes corresponderán a la anterior LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia, con frecuencia también a LMA relacionada con la terapia o como progresión de una neoplasia mielóide previa y, de forma mucho más infrecuente, algún caso de LMA sin otra especificación (LMA NOS)⁵, especialmente casos de la antigua leucemia eritroide pura (PEL).

Por último, considerar que las mutaciones de TP53 pueden encontrarse en otros tipos de neoplasias mieloides con menor frecuencia, como en las neoplasias mieloproliferativas o en la leucemia mielomonocítica crónica. Sin embargo, aunque en estas enfermedades también confieren pronóstico adverso, hoy en día no definen ninguna subentidad diagnóstica.

*Correspondencia:

Francesca Guijarro
E-mail: fguijarro@clinic.cat

Recibido: 21-08-2024

Aceptado: 28-08-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.M24000041

Disponible en internet:

Sangre. 2024;43(Supl 2):77-80
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/>).

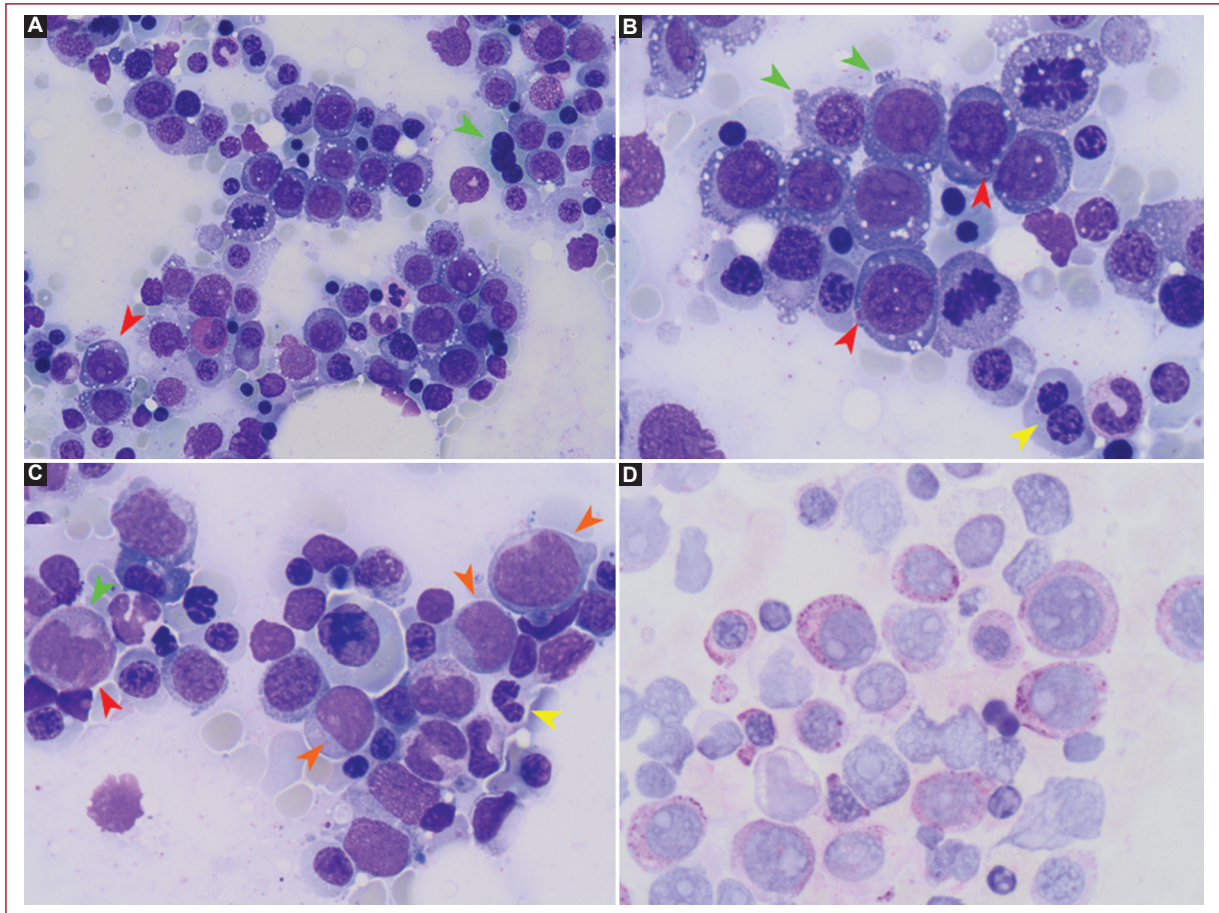


Figura 1. Hallazgos citomorfológicos característicos de neoplasias mieloides con mutación de *TP53*. **A:** incremento de la celularidad con predominio eritroide en diferentes estadios madurativos (May-Grünwald Giemsa, 50x). La flecha roja señala un proeritroblasto de gran tamaño y con irregularidad nuclear y vacuolas citoplasmáticas. La flecha verde señala un eritroblasto ortocromático de gran tamaño y con múltiples núcleos y punteado basófilo. **B:** a mayor aumento, se observan varios signos de diseritropoyesis marcada (May-Grünwald Giemsa, 50x): hernias nucleares (flechas rojas), irregularidades citoplasmáticas (flechas verdes), binuclearidad (flecha amarilla). **C:** disgranulopoyesis en forma de irregularidad nuclear (flecha roja), distribución anómala de la granulación (flecha verde), condensación anómala de la cromatina (flecha amarilla). Las flechas naranjas señalan blastos mieloides con granulación (May-Grünwald Giemsa, 50x). **D:** tinción con ácido peryódico de Schiff en la que se aprecia la positividad de la reacción (color fucsia) en las vacuolas de los proeritroblastos (100x).

Aspectos citológicos

No existen trabajos que hayan analizado específicamente las características morfológicas de las neoplasias mieloides con mutación de *TP53*, quizás en parte porque la displasia ha dejado de ser un criterio diagnóstico necesario en el caso del SMD. En cualquier caso, más del 90% de los casos de SMD con mutación de *TP53* se acompañan de cariotipo complejo, cuya asociación con la presencia de displasia intensa ha sido repetidamente validada en múltiples series^{6,7}, por lo que virtualmente podemos decir que todos los SMD o SMD/LMA tendrán displasia multilínea con frecuente aumento de la serie eritroide y diseritropoyesis muy

llamativa. En el caso de la LMA, se observa también con mucha frecuencia una expansión de la serie roja con diseritropoyesis intensa y dismegacariocitopoyesis en forma de micromegacariocitos o megacariocitos de núcleo hipolobulado⁸. La displasia de la serie roja, generalmente muy llamativa en todo el espectro que va desde el SMD a la LMA, muestra una alteración en el tamaño y maduración de los precursores eritroides, los cuales pueden mostrar irregularidad nuclear, cariorrexis, alteraciones en la condensación de la cromatina e irregularidad citoplasmática (Fig. 1 A-C). La distribución anómala de la hemoglobina y el punteado basófilo también son frecuentes. La presencia de vacuolas

positivas a la tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) en los proeritroblastos es característica y puede ser útil en el diagnóstico diferencial con diseritropoyesis reactivas, como pueden ser la anemia megaloblástica o algunas hemoglobinopatías (Fig. 1D). En algunos casos, esta expansión eritroide es máxima, representando más del 80% de la celularidad total y con presencia de al menos un 30% de elementos eritroides en estadio de proeritroblasto, correspondiendo entonces a casos de PEL.

Por otra parte, se ha demostrado que hasta el 60% de los casos de SMD con más de un 5% de sideroblastos en anillo sin mutación de *SF3B1*, presentarán *TP53* mutado. En estos casos es frecuente una mayor blastosis medular y alteraciones citogenéticas acompañantes⁹.

La presencia de fibrosis medular en grado MF-2 o MF-3 se ha asociado también a la presencia de mutaciones de *TP53*¹⁰, lo que puede condicionar la ausencia de grumo en el aspirado medular diagnóstico. De hecho, en algunas series hasta la mitad de los casos de PEL cursaron con aspirado seco¹¹. En esta situación, la histología de médula ósea es especialmente útil para la cuantificación y caracterización de la celularidad inmadura, y el diagnóstico diferencial con otras entidades¹².

Aspectos fenotípicos

Aunque no existe un inmunofenotipo característico de esta entidad, la citometría de flujo es una herramienta que puede apoyar a la cuantificación morfológica de los blastos y mostrar aberraciones fenotípicas en el compartimento CD34 y signos de displasia en las diferentes series. En el caso de la PEL, se evidenciará una expansión de la serie eritroide con un incremento de las formas inmaduras, que podrán expresar de forma variable CD34, HLA-DR y CD117, asociando marcadores de diferenciación eritroide (CD36++, CD71++) y generalmente CD105 (marcador de serie roja inmadura). Hay que tener en cuenta que marcadores como CD36 o CD105 también pueden expresarse en precursores megacariocíticos, por lo que hay que plantearse el diagnóstico diferencial con entidades relacionadas con esta estirpe^{12,13}. La expresión aberrante de CD7 y/o CD56 también es frecuente y permite confirmar la naturaleza patológica de la expansión eritroide¹¹.

La inmunohistoquímica se ha propuesto como un marcador subrogado de mutaciones de *TP53* en múltiples estudios. La tinción para p53 ofrece como

ventajas un tiempo de respuesta corto y bajo coste, pero hay que tener en cuenta otros aspectos negativos, como la subjetividad de su interpretación y la presencia de diferentes patrones de expresión según el tipo de mutación de *TP53*. Así, la mayoría de las mutaciones dan lugar a una proteína disfuncional que se acumula en el citoplasma celular, ocasionando un patrón de expresión intensa, mientras que otros tipos de mutaciones que afecten a regiones de *splicing* o alteren la pauta de lectura pueden hacer que el gen no se traduzca en absoluto, originando una ausencia total de expresión de p53¹⁴. Con el objetivo de armonizar los criterios de interpretación de la técnica, se ha propuesto que se considere como criterio subrogado de mutación de *TP53* la expresión muy intensa (3+) en más del 10% de la celularidad de la biopsia de médula ósea¹⁵, o la ausencia absoluta de expresión de p53¹⁴. En conclusión, la inmunohistoquímica puede ser de utilidad en aquellos casos en los que no se pueda disponer de estudios moleculares o se necesiten los resultados en un breve intervalo de tiempo. Además, puede contribuir a esclarecer el significado funcional de variantes artefactuales o de significado incierto detectadas por NGS¹⁴ y también se ha propuesto como una herramienta rápida para diferenciar casos malignos de diseritropoyesis reactivas¹².

Conclusiones

Las neoplasias mieloides con mutación de *TP53* abarcan un conjunto de subentidades de la clasificación anterior que van desde el SMD hasta la PEL, pero que tiene sentido englobar en una única entidad por sus características biológicas comunes. El porcentaje de blastos o su ontogenia no son relevantes desde un punto de vista pronóstico. La sospecha y correcta caracterización de esta entidad según sus aspectos morfológicos y fenotípicos es imprescindible para solicitar las pruebas de diagnóstico citogenético y molecular pertinentes y para la realización de un correcto diagnóstico integrado.

Bibliografía

1. Khoury JD, Solary E, Abal 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(7):1703-19.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: integrating morphological, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28.
3. Weinberg OK, Siddon A, Madanat YF, Gagan J, Arber DA, Dal Cin P, et al. TP53 mutation defines a unique subgroup within complex karyotype de novo and therapy-related MDS/AML. *Blood Adv*. 2022;6(9):2847-53.

4. Grob T, Al Hinai ASA, Sanders MA, Kavelaars FG, Rijken M, Gradowska PL, et al. Molecular characterization of mutant TP53 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2022; 139(15):2347-54.
5. Hou HA, Chou WC, Kuo YY, Liu CY, Lin LI, Tseng MH, et al. TP53 mutations in de novo acute myeloid leukemia patients: longitudinal follow-ups show the mutation is stable during disease evolution. *Blood Cancer J*. 2015;5(7):e331-e331.
6. Wandt H, Schäkel U, Kroschinsky F, Prange-Krex G, Mohr B, Thiede C, et al. MLD according to the WHO classification in AML has no correlation with age and no independent prognostic relevance as analyzed in 1766 patients. *Blood*. 2008;111(4):1855-61.
7. Miesner M, Haferlach C, Bacher U, Weiss T, Maciejewski K, Kohlmann A, et al. Multilineage dysplasia (MLD) in acute myeloid leukemia (AML) correlates with MDS-related cytogenetic abnormalities and a prior history of MDS or MDS/MPN but has no independent prognostic relevance: a comparison of 408 cases classified as "AML not otherwise specified" (AML-NOS) or "AML with myelodysplasia-related changes" (AML-MRC). *Blood*. 2010;116(15):2742-51.
8. Duchmann M, Wagner-Ballon O, Boyer T, Cheok M, Fournier E, Guerin E, et al. Machine learning identifies the independent role of dysplasia in the prediction of response to chemotherapy in AML. *Leukemia*. 2022;36(3):656-63.
9. Swoboda DM, Kanagal-Shamanna R, Brunner AM, Cluzeau T, Chan O, Al Ali N, et al. Marrow ring sideroblasts are highly predictive for TP53 mutation in MDS with excess blasts. *Leukemia*. 2022;36(4):1189-92.
10. Zhao Y, Guo J, Zhao S, Wang R, Shi L, Fang Y, et al. Bone marrow fibrosis at diagnosis and during the course of disease is associated with TP53 mutations and adverse prognosis in primary myelodysplastic syndrome. *Cancers (Basel)*. 2022;14(12):2984.
11. Reichard KK, Tefferi A, Abdelmagid M, Orazi A, Alexandres C, Haack J, et al. Pure (acute) erythroid leukemia: morphology, immunophenotype, cytogenetics, mutations, treatment details, and survival data among 41 Mayo Clinic cases. *Blood Cancer J*. 2022;12(11):1-8.
12. Pizzi M, Sbaraglia M, De Bartolo D, Dal Santo L, Binotto G, Tosato F, et al. Relevance of bone marrow histology in challenging cases of acute myeloid leukemia. *Int J Lab Hematology*. 2022;44(3):e107.
13. Weinberg OK, Arber DA. Erythroleukemia: an update. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(6):69.
14. Tashakori M, Kadia T, Loghavi S, Daver N, Kanagal-Shamanna R, Pierce S, et al. TP53 copy number and protein expression inform mutation status across risk categories in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2022;140(1):58-72.
15. Fitzpatrick MJ, Boiocchi L, Fathi AT, Brunner AM, Hasserjian RP, Nardi V. Correlation of p53 immunohistochemistry with TP53 mutational status and overall survival in newly diagnosed acute myeloid leukaemia. *Histopathology*. 2022;81(4):496-510.